

Homogene Goldkatalyse zur Darstellung neuartiger heterocyclischer Spiroverbindungen

DISSERTATION

zur Erlangung des Akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt

der Fakultät Chemie und Chemische Biologie

der Technischen Universität Dortmund

von

Dipl.-Chem. Bernd Wagner

aus Ankum

Dortmund, 2016

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2011 bis März 2015 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Norbert Krause erstellt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

1. B. Wagner, W. Hiller, H. Ohno, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1579-1583
2. A. Brunschweiler, N. Krause, A. Antonchick, M. Klika Skopic, H. Salamon, O. Bugain, K. Jung, B. Wagner, Eur. Pat. Appl. 15202448.5, **2015**

Erstgutachter: Prof. Dr. Norbert Krause

Zweitgutachter: Prof. Dr. Martin Hiersemann

Eingereicht am: 10. Juni 2016

„[...] Greed has poisoned men’s souls, has barricaded the world with hate, has goose-stepped us into misery and bloodshed. We have developed speed but we have shut ourselves in. Machinery that gives abundance has left us in want. Our knowledge has made us cynical, our cleverness hard and unkind. We think too much and feel too little. More than machinery, we need humanity. More than cleverness, we need kindness and gentleness. Without these qualities, life will be violent and all will be lost [...].“

Charles Spencer Chaplin,
„The Great Dictator“, 1940

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Norbert Krause möchte ich mich an erster Stelle für die Möglichkeit danken, dass ich diese Arbeit in seinem Arbeitskreis anfertigen durfte. Sein Vertrauen in meine Arbeit, die fachlichen Diskussionen, die vielen Ratschläge und die aufmunternden Worte haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. Martin Hiersemann danke ich herzlich für die bereitwillige Übernahme des Koreferats.

Herrn Dr. Andreas Brunschweiger und seinem Arbeitskreis möchte ich für das sehr gelungene Kooperationsprojekt danken. Mein Dank gilt ebenfalls Mateja Klika Škopć und Suzanne Willems, die durch ihre harte Arbeit beide mit den größten Anteil an den schönen Ergebnissen aus der Zusammenarbeit haben.

Der NMR-Abteilung um Herrn Dr. Wolf Hiller möchte ich für die spektroskopischen Standard- und Spezialmessungen danken. Namentlich darf ich dabei Mathias Hehn und Benjamin Kissel nicht unterschlagen. Auch für die Möglichkeit, selbständig Messungen durchzuführen, muss ich mich hierfür nochmals bedanken. Für die spektrometrischen Messungen danke ich Sylvia Marzian, Svetlana Gerdt, Chantale Martin, Katharina Kuhr, Malte Metz und Andreas Brockmeyer. Stephan Koller, Jonathan O. Bauer und Christopher Golz danke ich für die Messung und Ermittlung der Kristallstrukturen.

Auch danken möchte ich den vielen Menschen, die durch ihre organisatorische Arbeit viele Sachen erleichtert haben. Dazu gehören unter anderem Silvia Lessing, Heidi Auer, Kerstin Hammerschmidt-Aßmann, Ljuba Iovkova-Berends (natürlich auch für die Kristallstruktur), Alexandra Behler, Andreas Hammer und Katja Weber.

Daneben verdienen meine ehemaligen Studenten und Auszubildenden alle ein großes Dankeschön: Sebastian Malchow, Sabrina Oberbeckmann, Michael Luksin, Indre Versinskaite (beste Bachelorstudentin!), Michael Terhorst, Dennis Vogelsang, Fabian Kahl und Jacqueline Wienholt. Dazu gehören natürlich auch all die weiteren Studenten oder Laboranten, die je für mich mal Reaktionen angesetzt, aufgearbeitet, aufgereinigt oder einfach nur meinen Dreck weggeräumt haben.

Und nun ein riesiges Dankeschön an meine Kollegen des Arbeitskreises, ob aktuell oder ehemalig. Alle diese Personen, mit denen ich hier je zusammenarbeiten durfte, haben mir durch das freundschaftliche Arbeitsklima eine schöne Zeit bereitet (eigentlich bin ich deshalb auch etwas länger geblieben): Gürkan Eray Akpınar, Katrin Belger, Kim Alexander Vogt, Hülya Sak (als Praktikantin und als Kollegin), Linda Lempke, Viola Breker, Justin Schieven, Martin Körner, Anja Wiegand, Helene Reeker, Stefan Minkler, Marcus Niehaus und auch die aktuellsten Mitglieder Maximilian Düser, Yang Zhang und Nanaji Arisetti.

Den Kollegen aus den anderen Arbeitskreisen danke ich natürlich auch, sei es wegen der vielen Ratschläge, die ich im Laufe der Jahre bekommen habe, der vielen fachlichen Diskussionen, die ich geführt habe, der Unterstützung bei Problemchen oder einfach nur der gemeinsamen Zeit bei verschiedenen Saalpraktika.

Während meines Studiums durfte ich viele Menschen kennenlernen, die im Laufe der Zeit zu guten Freunden geworden sind und einen Anteil an meinem Lebensweg haben. Ich kann diese leider nicht alle aufzählen, da zum einen der Platz nicht ausreicht und ich zum anderen die Sorge habe jemanden zu vergessen. Besonders möchte ich mich jedoch bei Peter Neubert und Hanna Bruss bedanken. Ohne sie wäre die Zeit an der Universität bei weitem nicht so angenehm gewesen.

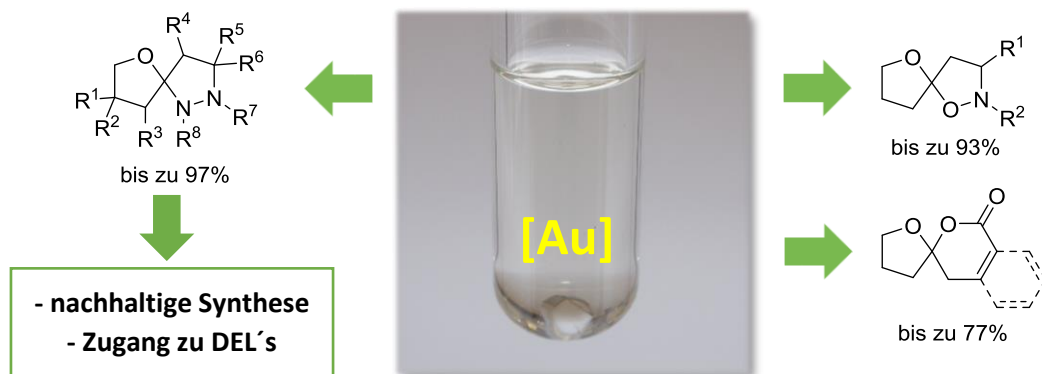
Natürlich muss nun noch den wichtigsten Menschen in meinem Leben danken. Ein riesiges Dankeschön gilt meiner Familie, allen voran meinen Eltern und Geschwistern. Eure immerwährende, bedingungslose Unterstützung und ihr Vertrauen hat vieles in meinem Leben ermöglicht. Zuletzt möchte ich mich bei Alena bedanken. Du nimmst mich schon seit Jahren so, wie ich bin. Wenn ich niedergeschlagen bin, baust du mich wieder auf. Im größten Stress bist du mein Ruhepol. Ohne deine Kraft und deine unermüdliche Geduld hätte ich das alles nicht geschafft.

DANKE!

Kurzfassung

Auf dem Gebiet der Goldkatalyse konnte über die letzten Jahren eine Vielzahl von neuen Zugängen zu interessanten heterocyclischen Verbindungen berichtet werden. Hierbei können neue C-O-, C-N-, C-S- oder C-C-Bindungen in der Regel unter milden Reaktionsbedingungen gebildet werden.

Diese Arbeit beschäftigt sich im Allgemeinen mit neuen Gold-katalysierten Methoden zur Darstellung heterocyclischer Spiroverbindungen. Zum einen wurde ein Zugang zu spirocyclischen Pyrazolidinen über eine Mehrkomponentenreaktion mit einem Alkinol, einem Hydrazin und einer Carbonylverbindung entwickelt. Dabei kommt es zu Knüpfung von vier neuen Bindungen, wobei als Koppelprodukt nur Wasser entsteht.



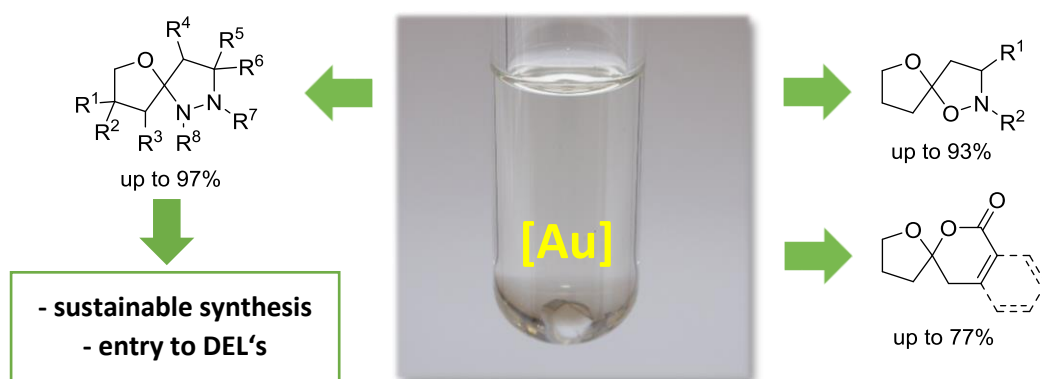
Es war zudem möglich, diese hoch atomökonomische Reaktion in wässrigen Systemen durchzuführen. Erstmals konnten auch entsprechende DNA-Konjugate mit dieser Methode dargestellt werden. Dies eröffnet dem Forschungsfeld der Medizinischen Chemie ein neues Werkzeug zum Aufbau DNA-kodierter Substanzbibliotheken.

Darüber hinaus wurden in weiteren Studien die Gold-katalysierten Synthesen von spirocyclischen Isoxazolidinen und α,β -ungesättigten Lactonen behandelt. Auch diese sollten den Aspekt einer ökonomischen Syntheseroute beinhalten.

Abstract

In recent years, a variety of new entries to interesting heterocyclic compounds has been reported in the field of gold catalysis. On this occasion, it is possible to form new C-O, C-N, C-S or C-C bonds under usually mild reaction conditions.

This work generally deals with new gold catalyzed methodologies for the synthesis of heterocyclic spiro compounds. On the one hand, it was possible to develop an entry to spirocyclic pyrazolidines via a multicomponent approach with an alkynol, a hydrazine and a carbonyl compound. In the process, four new bonds are formed with just releasing water as a by-product.



Furthermore, this highly atom economic reaction is practicable in aqueous systems. For the first time corresponding DNA-conjugates could be synthesized with this methodology. This discloses a new synthetic tool in the research field of medicinal chemistry for the construction of DNA-encoded compound libraries.

Also In further studies gold catalyzed syntheses of spirocyclic isoxazolidines and α,β -unsaturated lactones were carried out. In these cases the aspect should be economic synthesis routes as well.

Erläuterungen

Im Text bezeichnen hochgestellte arabische Ziffern in eckigen Klammern Literaturhinweise. Nummern von Verbindungen sind im Text und in den Formelzeichnungen fett gedruckt. Die auf Verbindungsnummern folgenden Kleinbuchstaben a, b, c etc. werden zur Unterscheidung von Verbindungen desselben Stammgerüsts aber unterschiedlichem Substitutionsmuster verwendet. Die im experimentellen Teil angegebenen Abkürzungen (WB-...) bezeichnen Versuchsnummern im Laborjournal. Im Text und in den Formelzeichnungen werden folgende Abkürzungen benutzt.

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	EA	Ethylacetat
abs.	absolut	<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
Ac	Acetyl	ESI	Elektronenspray-Ionisation
Äq.	Äquivalente	Et	Ethyl
Ar	Aryl	EWG	elektronenziehende Gruppe (Electron Withdrawing Group)
ber.	berechnet	GC	Gaschromatographie
Bn	Benzyl	gef.	gefunden
Boc	<i>t</i> -Butyloxycarbonyl	h	Stunde(n)
brsm	bezogen auf reisoliertem Startmaterial (based on recovered starting material)	Hex	Hexyl
b.s.	breites Singulett	HPLC	Hochleistungsflüssig- chromatographie (High Performance Liquid Chromatography)
Bu	Butyl	HRMS	hochaufgelöste Massen- spektrometrie (High Resolution Mass Spectrometry)
Bz	Benzoyl	<i>i</i>	<i>iso</i>
c	cyclo	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
Cbz	Benzyloxycarbonyl	IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropyl- phenyl)imidazol
CMC	kritische Mizellbildungs- konzentration (Critical Micellar Concentration)	IR	Infrarot
CPG	Controlled Pore Glass	<i>J</i>	Kopplungskonstante
CSA	Camphersulfonsäure	<i>kat.</i>	<i>katalytisch</i>
d	Tag(e) / Dublett (NMR)	Lsg.	Lösung
DC	Dünnschichtchromato- graphie	M	Molar
DCE	1,2-Dichlorethan	m	Multipllett (NMR) / mittlere Intensität (IR)
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin		
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid		
DMSO	Dimethylsulfoxid		
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis (diastereomeric ratio)		

MALDI	Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation (Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization)	quant. quin RT	Quantitativ Quintett (NMR) Raumtemperatur
Me	Methyl	s	Singulett (NMR) / starke Intensität (IR)
min	Minute(n)		
Moc	Methoxycarbonyl	sxt	Sextett (NMR)
MS	Massenspektrometrie	<i>t</i>	<i>tertiär</i>
MW	Mikrowellenbestrahlung	t	Reaktionszeit / Triplett (NMR)
nb	nicht bestimmt		
NHC	N-heterocyclisches Carben	T	Temperatur
NMR	Kernmagnetische Resonanz (Nuclear Magnetic Resonance)	TBAF	Tetra- <i>N</i> -butylammonium-fluorid
		TBDPS	<i>t</i> -Butyldiphenylsilyl
NOE	Kern-Overhauser-Effekt (Nuclear Overhauser Effect)	TBS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl
		TES	Triethylsilyl
Ns	4-Nitrobenzolsulfonsulfonyl	Tf	Trifluormethansulfonyl
PG	Schutzgruppe (Protection Group)	TFA	Trifluoressigsäure
		THF	Tetrahydrofuran
Ph	Phenyl	THP	Tetrahydropyran
Piv	Pivaloyl	TMS	Trimethylsilyl
PMB	4-Methoxybenzyl	TOF	Flugzeitanalyse (Time of Flight)
PMP	4-Methoxyphenyl		
Pr	Propyl	Ts/Tos	4-Toluolsulfonyl
PTS	Polyoxyethanyl- α -tocopherylsebacat	Trt	Triphenylmethyl
		UV	Ultraviolett
q	Quartett (NMR)	w	schwache Intensität (IR)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Goldkatalyse	2
1.1.1. Goldkatalyse in den letzten Jahrzehnten.....	2
1.1.2. Goldkatalyse in der Naturstoffsynthese	7
1.1.3. Carbophile Aktivierung.....	9
1.2. Vorkommen und Darstellungsmethoden von Spiroacetalen	11
1.2.1. Darstellung durch Ringschlussmethode A	14
1.2.2. Darstellung durch intramolekulare Monocyclisierungen B	15
1.2.3. Doppelte Cyclisierung von linearen Vorläufern C	17
1.3. Ziel dieser Arbeit	20
2. Entwicklung einer Gold-katalysierten Dreikomponenten-Spirocyclisierung	23
2.1. Einleitung	24
2.1.1. 1,3-Dipolare Cycloaddition.....	24
2.1.2. 1,3-Dipolare Cycloadditionen von Azomethin-Iminen.....	28
2.1.3. Mehrkomponentenreaktionen	33
2.2. Zielsetzung	37
2.3. Ergebnisse und Diskussion	41
2.3.1. Erste Versuche	41
2.3.2. Lösungsmittel-Screening	42
2.3.3. Katalysator-Screening.....	44
2.3.4. Variation der Stöchiometrie.....	46
2.3.5. Verwendung zusätzlicher Lewis-Säuren	47
2.3.6. Variation des Aldehyds.....	49
2.3.7. Variation des Hydrazins.....	51
2.3.8. Mechanistische Untersuchungen.....	57
2.3.9. Verwendung von Ketonen als Carbonyl-Komponente.....	66
2.3.10. Variation des Alkinols.....	69
2.3.11. Variation der Alkin-Komponente	77
2.3.12. Entschützungsexperimente.....	80
2.4. Zusammenfassung und Ausblick	85
2.5. Experimenteller Teil	87
2.5.1. Vorbemerkungen.....	87
2.5.2. Synthese der Hydrazinderivate.....	90
2.5.3. Darstellung der Alkin-Komponenten.....	101
2.5.4. Cyclisierungsreaktionen	107

2.5.5. Entschützungsexperimente	137
3. Gold-katalysierte Dreikomponenten-Spirocyclisierung in alternativen Reaktionsmedien	143
3.1. Einleitung	144
3.2. Zielsetzung	146
3.3. Ergebnisse und Diskussion	147
3.4. Zusammenfassung	154
3.5. Experimenteller Teil.....	155
4. Goldkatalyse als Werkzeug für den Aufbau neuer DNA-kodierter Substanzbibliotheken	161
4.1. Einleitung	162
4.1.1. „Small molecules“	162
4.1.2. DNA-kodierte Substanzbibliotheken	163
4.2. Zielsetzung	169
4.3. Ergebnisse und Diskussion	170
4.4. Zusammenfassung und Ausblick	177
4.5. Experimenteller Teil.....	179
5. Gold-katalysierte Darstellung spirocyclischer Isoxazolidine	181
5.1. Einleitung	182
5.1.1. Nitrone	182
5.2. Zielsetzung	184
5.3. Ergebnisse und Diskussion	186
5.3.1 Mehrkomponentenreaktion zur Darstellung Spirocyclischer Isoxazolidine.....	186
5.3.2. Darstellung spirocyclischer Isoxazolidine über lineare Vorläufer	190
5.4. Zusammenfassung und Ausblick	198
5.5. Experimenteller Teil.....	200
6. Gold-katalysierte Darstellung ungesättigter spirocyclischer Lactone	217
6.1. Einleitung und Zielsetzung.....	218
6.2. Ergebnisse und Diskussion	222
6.2.1. Synthese der Vorläufer.....	222
6.2.2. Versuche zur Cyclisierung der Vorläufer	225
6.2.3. Postulierter Mechanismus.....	235
6.3. Zusammenfassung	236
6.4. Experimenteller Teil.....	237
7. Resümee.....	265
8. Anhang	273
8.1. Daten der Röntgenstrukturanalyse von 2.76g.....	274
8.2. Daten der Röntgenstrukturanalyse von 2.76aq	280
8.3. Daten der Röntgenstrukturanalyse von 2.76ai.....	294

1. Einleitung

1.1. Goldkatalyse

„Nach Golde drängt, am Golde hängt doch alles.“

Johann Wolfgang Goethe,

Faust. Der Tragödie Erster Teil

In der Geschichte des Menschen findet Gold schon sehr lange Verwendung. So wird es schon seit dem 5. Jahrtausend v. Chr. in der Schmuckverarbeitung verwendet, was auf seine auffallend glänzend gelbe Farbe, seiner Beständigkeit gegenüber Korrosion und auf seine leichte Verarbeitung zurückzuführen ist. Im weiteren Verlauf der Geschichte versuchten sogenannte Goldmacher andere Elemente in Gold zu verwandeln, es war der Grund für eine Vielzahl von Kriegen, der Auslöser von Räuschen und Standard in Währungssystemen. All dies zeigt den besonderen Status des Edelmetalls.



Abbildung 1. Dareikos (ca. 490 v. Chr.).^[1]

1.1.1. Goldkatalyse in den letzten Jahrzehnten

Inzwischen spielt Gold in der heterogenen und homogenen Katalyse eine immer bedeutendere Rolle.^[2] Lange Zeit galt Gold als katalytisch inaktiv und andere Übergangsmetalle schienen attraktiver. Aber vor allem in den letzten zwei Jahrzehnten kam es auf dem Gebiet der Goldkatalyse zu einem regelrechten Boom. Die Anzahl der Publikationen zu diesem Thema nahm stetig zu (Abbildung 2). Gold zeigt sowohl in der homogenen als auch in der heterogenen

[1] gemeinfrei, commons.wikimedia.org.

[2] Ausgewählte Übersichten: a) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51-65; b) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387-391; c) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064-8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896-7936; d) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239-3265; e) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. L. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657-1712; f) N. Krause, C. Winter, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994-2009; g) A. S. K. Hashmi, F. D. Toste, *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**; h) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028-9072.

Übergangsmetallkatalyse großes Potenzial. Darüber hinaus gibt es eine Vielfalt an anderen Anwendungen, die die besonderen Eigenschaften dieses Metalls nutzen. So wird es in der Elektronikindustrie und in der Herstellung von hochwertigen Optiken verwendet. Außerdem gibt es Gold Gegenstand aktueller Forschungen im Bereich der Medizin und Nanowissenschaften.

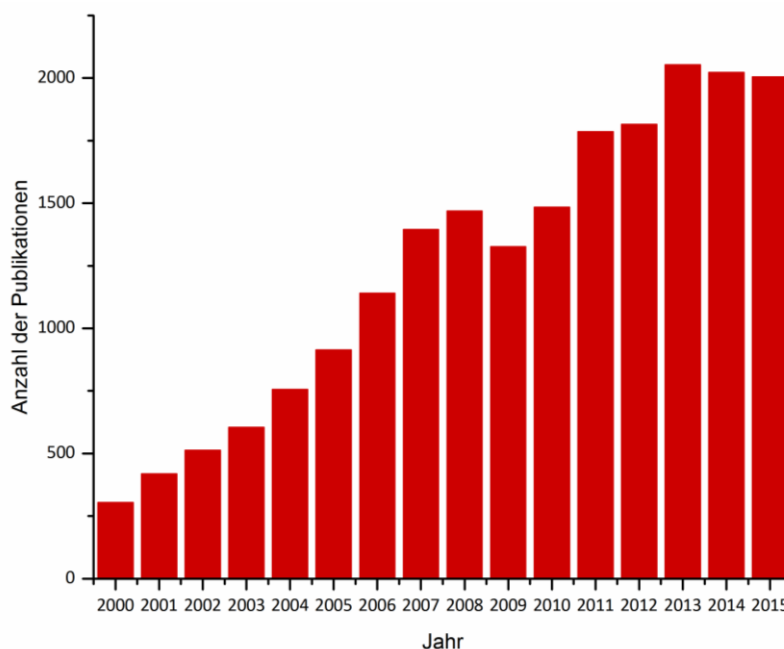
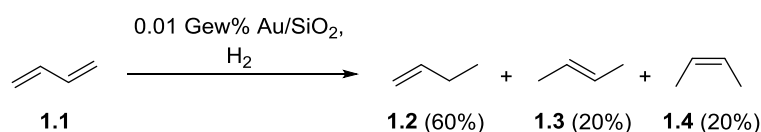


Abbildung 2. Anzahl der Publikationen mit dem Stichwort "gold catalysis" (abgerufen bei SciFinder am 27.04.2016).

Aus dem Dornröschenschlaf erwachte die Goldkatalyse mit der von Bond et al. entwickelten Hydrierung von Alkenen und Alkinen mittels heterogener Goldkatalyse (Schema 1).^[3] Später zeigte die Arbeitsgruppe um Haruta eine mittels trägerfixierten Gold katalysierte Oxidation von CO zu CO₂ bei verhältnismäßig milden Reaktionsbedingungen.^[4]



Schema 1. Hydrierung von Alkenen und Alkinen mittels trägerfixierter Goldkatalysatoren nach Bond et al.

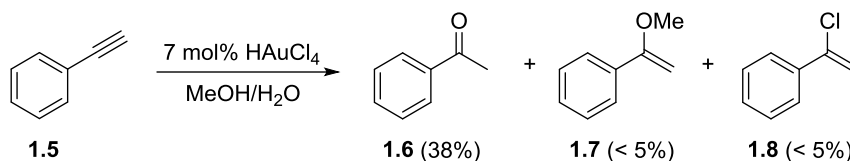
Auf dem Gebiet der homogenen Goldkatalyse leistete Thomas et al. Pionierarbeit bei der Au(III)-vermittelten Hydratisierung von Alkinen (Schema 2).^[5] Es konnte selektiv das Keton **1.6** erhalten werden, wobei aber auch Spuren an Enolether **1.7** und Vinylchlorid **1.8** nachgewiesen werden konnten. Fälschlicherweise wurde bei dieser Reaktion von einer „Gold(III)-Oxidation“

[3] G. C. Bond, P. A. Sermon, G. Webb, D. A. Buchanan, P. B. Wells, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 444-445.

[4] M. Haruta, T. Kobayashi, H. Sano, N. Yamada, *Chem. Lett.* **1987**, 16, 405-408.

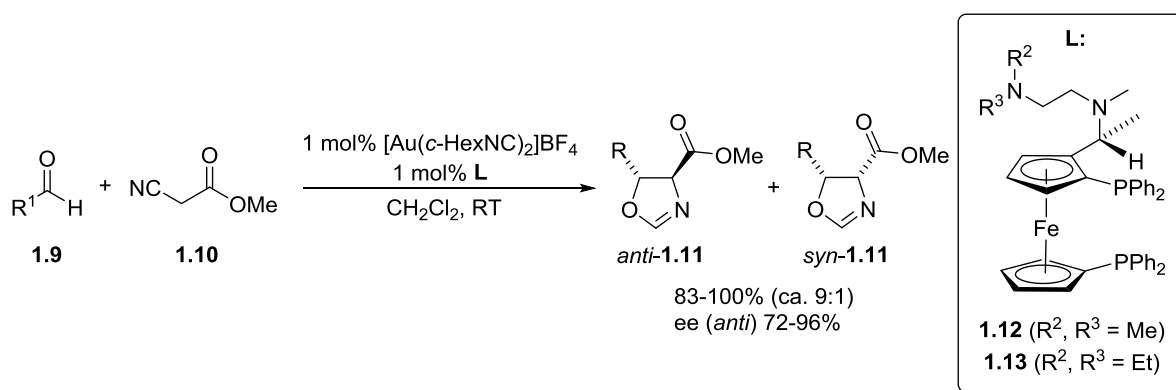
[5] R. O. C. Norman, W. J. E. Parr, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1976**, 1983-1987.

gesprachen. Neben den schlechten bis moderaten Ausbeuten zeigte die Reaktion auch nur unbefriedigende Umsätze (TON = 6).



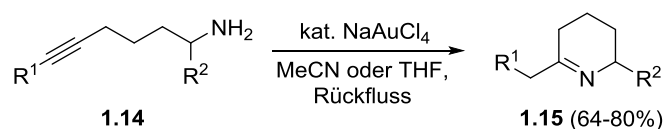
Schema 2. Hydratisierung von Alkinen nach Thomas et al.

Eine sehr wichtige Arbeit für das Feld der homogenen Goldkatalyse wurde etwa ein Jahrzehnt später von Ito et al. präsentiert.^[6] Er war in der Lage, mithilfe eines Gold(I)-Katalysators und chiralen Ferrocen-Diphosphan-Liganden (**1.12** und **1.13**) eine asymmetrische Aldolreaktion durchzuführen (Schema 3).



Schema 3. Asymmetrische Aldolreaktion nach Ito et al.

Utimoto zeigte in seinen Arbeiten einen Zugang zu Tetrahydropyridinen **1.15** ausgehend von Alkinylaminen **1.14** (Schema 4).^[7] Diese war eine der ersten Gold-katalysierten Cycloisomerisierungen. Hierbei greift zunächst das Stickstoffatom unter Bildung eines Enamins an die Dreifachbindung an, welches dann zum entsprechenden Imin tautomerisiert.

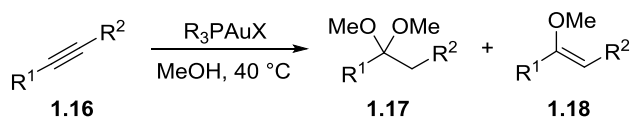


Schema 4. Cycloisomerisierung von Alkinylaminen nach Utimoto et al.

[6] Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405-6406.

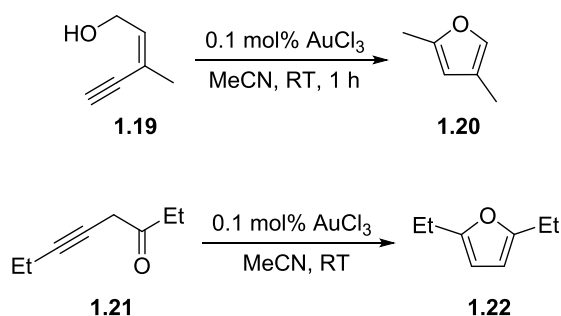
[7] a) Y. Fukada, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles* **1987**, *25*, 297-300; b) Y. Fukada, K. Utimoto, *Synthesis* **1991**, 975-978.

Teles beschäftigte sich mit der Addition von Alkoholen an Dreifachbindungen (Schema 5).^[8] Die zuvor bekannte Aktivierung mittels Hg(II)-Salzen hatte den Nachteil, dass es rasch zur Bildung von elementarem Quecksilber kam. Au(I)-Phosphin-Komplexe zeigten eine höhere Stabilität, so dass höhere Umsätze (TON bis zu 10^5 , TOF bis zu 5400 h^{-1}) erreicht werden konnten. Zudem wurden bessere Regioselektivitäten beobachtet.



Schema 5. Addition von Alkoholen an Alkine nach Teles et al.

Hashmi et al. wendeten Gold(III)chlorid auf verschiedene Cycloisomerisierungsreaktionen an, die zuvor mit anderen Übergangsmetallkatalysatoren (hauptsächlich Ag(I)- und Pd(II)-Salze) durchgeführt wurden (Schema 6).^[9,10,11] Es zeigten sich erheblich schnellere Umsätze. So konnte z.B. (Z)-Eninol **1.19** in innerhalb einer Stunde vollständig zum Furan **1.20** umgewandelt werden.^[12] Auch konnte das homopropargylische Keton **1.21** innerhalb von Minuten zum entsprechenden Furan **1.22** cycloisomerisiert werden.



Schema 6. Cyclisierung von Eninolen **1.19** und homopropargylischen Ketonen **1.21** nach Hashmi et al.

Die Arbeitsgruppe um Krause verwendete ähnliche Bedingungen, um Alk-4-in-1-one **1.23** zu cyclisieren (Schema 7).^[13] Hierbei wurden ein weites Spektrum an Furanen **1.24** und 4H-Pyranen

[8] J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1475-1478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415-1418.

[9] A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2382-2385; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285-2288.

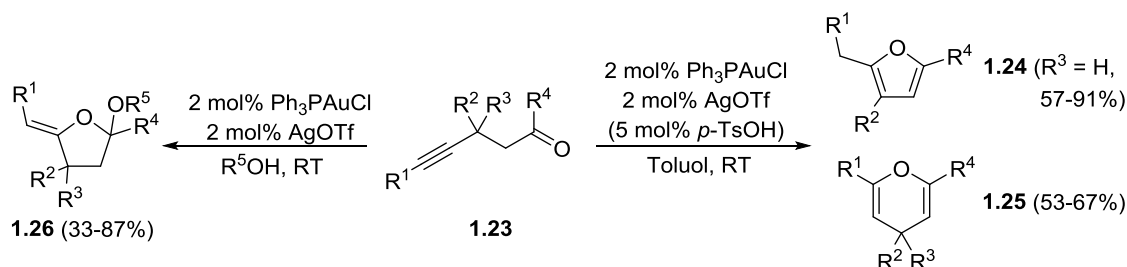
[10] Marshall et al. verwendete bei der Cyclisierung des Eninols 10 mol% Silbernitrat und es wurde bei Raumtemperatur nach zwei Stunden vollständiger Umsatz erreicht: J. A. Marshall, C. A. Sehon, *J. Org. Chem.* **1995**, *51*, 5966-5968.

[11] Dixneuf et al. konnte mit der Verwendung eines Palladium- oder eines Ruthenium-Katalysators bei 100 °C bzw. 60 °C nach zwei Stunden vollständigen Umsatz bei der Cyclisierung des Eninols erreichen: B. Seiller, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13089-13102.

[12] Aktuellere Studien zur Gold-katalysierten Cyclisierung von (Z)-Eninolen: a) Y. Liu, F. Song, Z. Song, M. Liu, B. Yan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409-5412; b) H. Harkat, J.-M. Weibel, P. Pale, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1439-1442.

[13] V. Belting, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1221-1225.

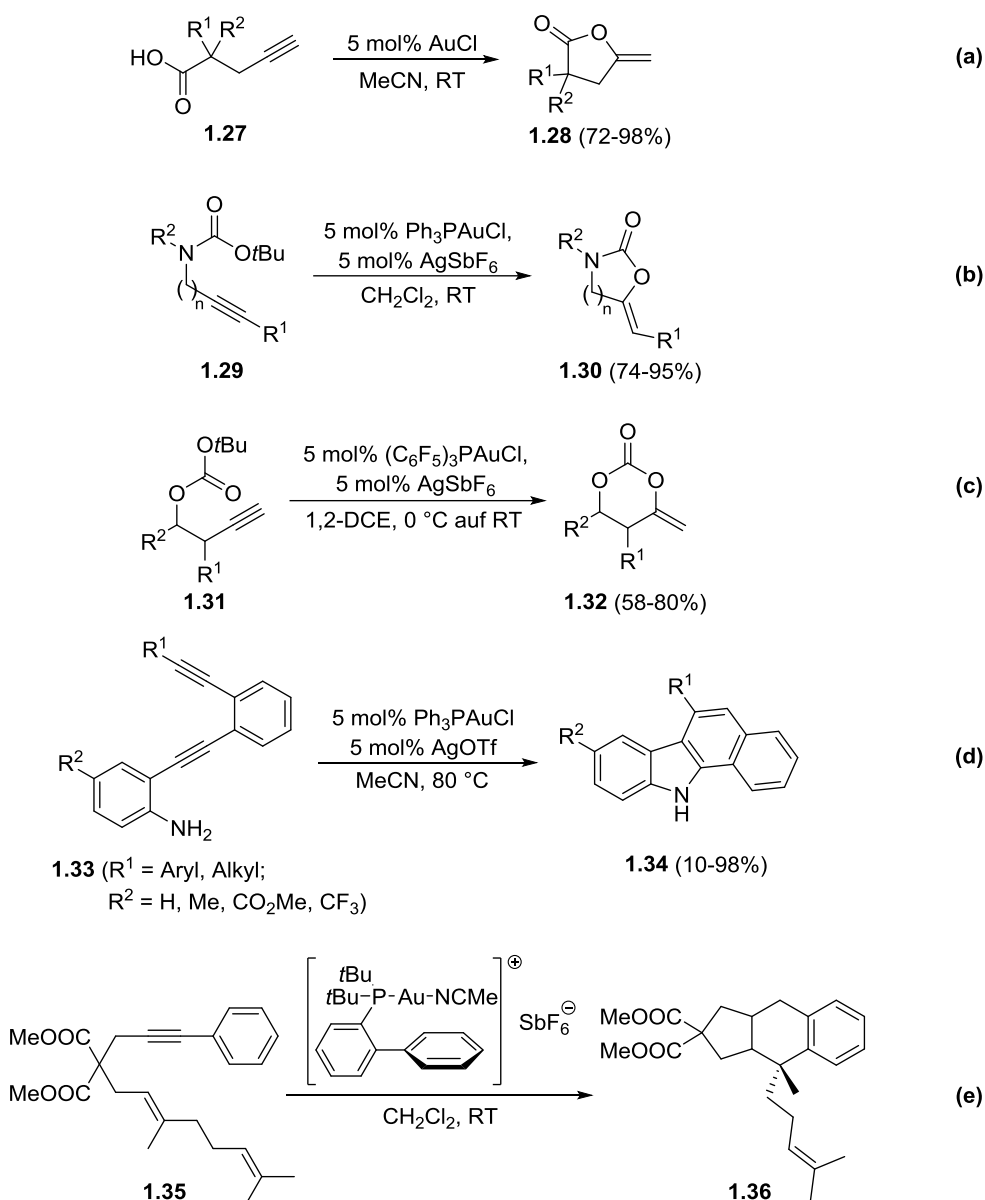
1.25 dargestellt. Wurde die Reaktion in Alkoholen als Lösungsmittel durchgeführt, so kam es zur Bildung von Acetalen der Art **1.26**.



Schema 7. Cyclisierung von Alk-4-in-1-onen **1.23** nach Krause et al.

In Schema 8 sind einige weitere ausgewählte Beispiele für Gold-katalysierte nucleophile Additionen an Alkine dargestellt. So ist es möglich, unter anderem zu Lactonen^[14] (Schema 8a), Carbamaten^[15] (Schema 8b) oder Carbonaten^[16] (Schema 8c) zu gelangen, wobei im Allgemeinen sehr milde Bedingungen benötigt werden. Neben Sauerstoff können auch andere Nucleophile für solche Additionsreaktionen eingesetzt werden. So können auch Stickstoff- und Kohlenstoff-Nucleophile mittels Goldkatalyse mit Mehrfachbindungen reagieren (Schema 8d und e).^[17,18]

- [14] Ausgewählte Beispiele: a) E. Genin, P. Y. Toullec, S. Antoniotti, C. Branour, J.-P. Genêt, V. Michelet, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112-3113; b) H. Harkat, J.-M. Weibel, P. Pale, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6273-6276; c) E. Marchal, P. Uriac, B. Legouin, L. Toupet, P. van de Weghe, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9979-9990; d) H. Harkat, A. Yénimégué Dembelé, J.-M. Weibel, A. Blanc, P. Pale, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1871-1879; e) E. Tomás-Mendivil, P. Y. Toullec, J. Borge, S. Conejero, V. Michelet, V. Cadierno, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 3086-3098.
- [15] Ausgewählte Beispiele: a) A. Buzas, F. Gagosz, *Synlett* **2006**, 2727-2730; b) R. Robles-Machin, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5023-5026; c) E.-S. Lee, H.-S. Yeom, J.-H. Hwang, S. Shin, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3503-3507.
- [16] Ausgewählte Beispiele: a) S. Shin, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1925-1926; b) J.-E. Kang, S. Shin, *Synlett* **2006**, 717-720; c) A. K. Buzas, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515-518; d) A. K. Buzas, F. M. Istrate, F. Gagosz, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1889-1901; e) Y.-X. Zhang, L. Guo, Y.-H. Wang, L.-L. Zhu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 321-328.
- [17] Ausgewählte Beispiele: a) K. Hirano, Y. Inaba, T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 368-372; b) K. Hirano, Y. Inaba, N. Takahashi, M. Shimano, S. Oishi, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1212-1227.
- [18] Ausgewählte Beispiele: a) C. Nieto-Oberhuber, P. Pérez-Galán, E. Herrero-Gómez, T. Lauterbach, C. Rodríguez, S. López, C. Bour, A. Rosellón, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269-279; b) C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem. – Eur. J.* **2003**, *9*, 2627-2635; c) A. Buzas, F. M. Istrate, F. Gagosz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1159-1162; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1141-1144; d) C.-M.-Chao, P.-Y. Toullec, V. Michelet, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3719-3722; e) M.-C. P. Yeh, W.-C. Tsao, B.-J. Lee, T.-L. Lin, *Organometallics* **2008**, *27*, 5326-5332.



Schema 8. Ausgewählte Beispiele Gold-katalysierter nucleophiler Additionsreaktionen.

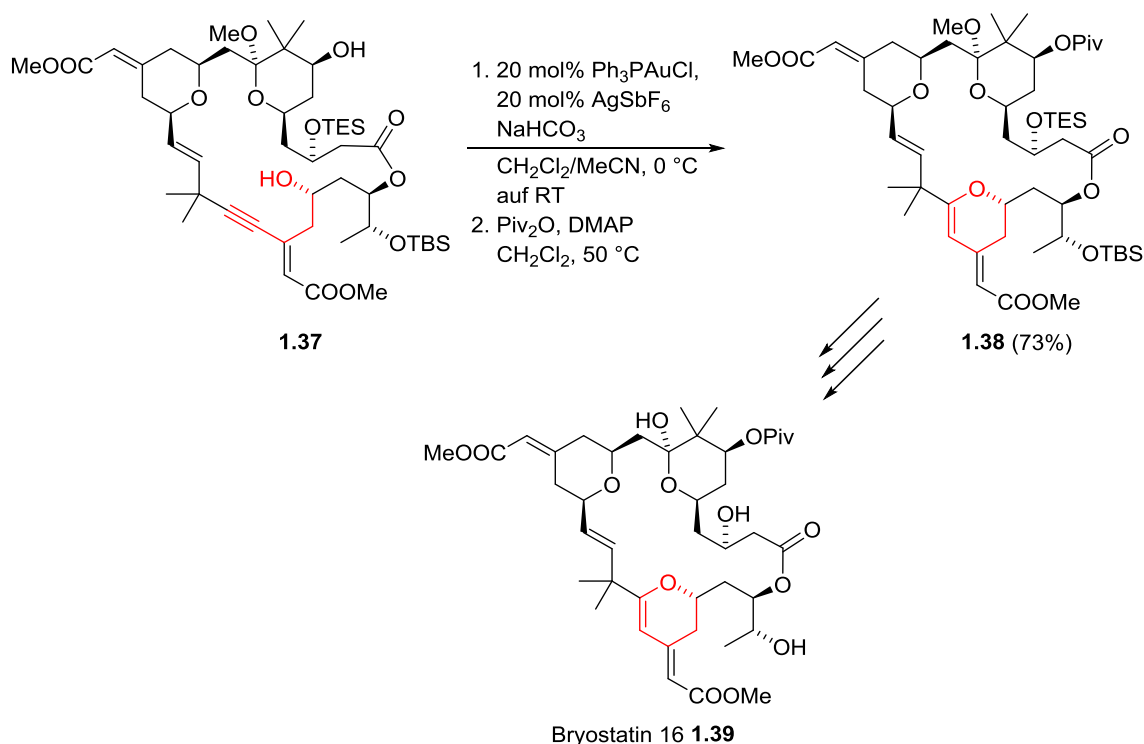
Neben Alkinen gibt es in der Literatur eine Vielzahl weiterer π -Systeme, die sich für solche nucleophilen Additionsreaktionen eignen. Dazu gehören unter anderem Alkene, Arene und Allene. Auch funktionelle Gruppen wie Carbonylverbindungen und Imine können durch Koordination des Metalls zu vielen Umwandlungen katalysiert werden.^[2]

1.1.2. Goldkatalyse in der Naturstoffsynthese

Die Goldkatalyse hat auch in die moderne Naturstoffsynthese Einzug gehalten. Dabei wird sie primär für den Aufbau von heterocyclischen Strukturen verwendet. Ein klarer Vorteil hierbei ist die geringe Toxizität von elementarem Gold, welches in der Regel nach der Reaktion vorliegt.

Dadurch kann auch die Synthese pharmakologisch wertvoller Verbindungen durchgeführt werden.^[19] Aufgrund der Selektivität für π -Systeme besteht zudem eine Toleranz zu einer Vielzahl funktioneller Gruppen.

Trost et al. nutzte einen Gold-katalysierten Schritt für die Totalsynthese von Bryostatin 16 **1.39**, einer biologisch hochaktiven Verbindung (Schema 9).^[20] Hier konnte in einer 6-*endo*-Oxycylierung das benötigte Dihydropyran **1.38** chemo- und regioselektiv aufgebaut werden. Der Versuch, andere Übergangsmetalkatalysatoren dafür zu verwenden, schlug aufgrund schlechter Regioselektivität fehl.



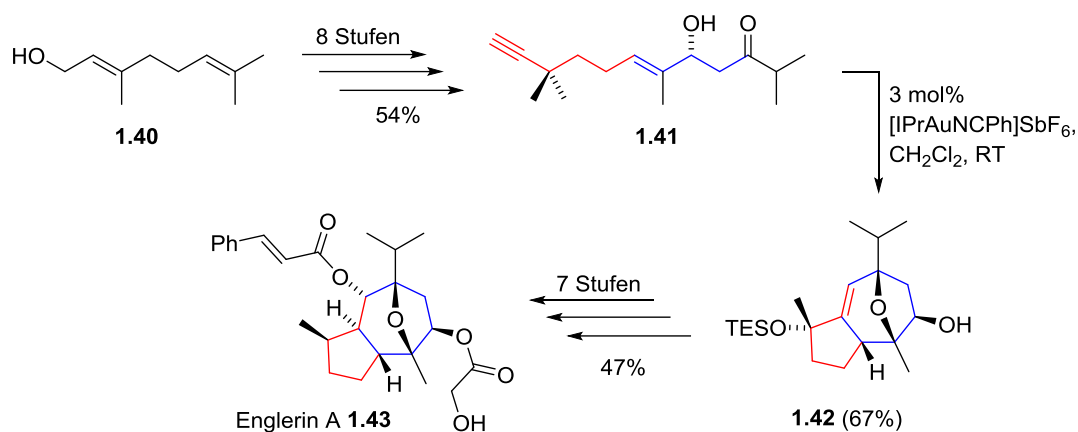
Schema 9. Totalsynthese von Bryostatin 16 nach Trost et al.

Mithilfe von Goldkatalysatoren lassen sich auch komplexe Ringschlüsse durchführen. In der Totalsynthese der Englerine A und B (inhibitorische Wirkung auf Nierenkrebszellen) nach Echavarren et al. wurde das Grundgerüst in einer Gold-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition ausgehend vom Eninon **1.41** realisiert (Schema 10).^[21]

[19] H. C. Shen, T. H. Graham, *Drug Discov. Today Technol.* **2013**, *10*, 3-14.

[20] a) B. M. Trost, G. Dong, *Nature* **2008**, *456*, 485-488; b) B. M. Trost, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16403-16416.

[21] K. Molawi, N. Delpont, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3595-3597; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3517-3519.

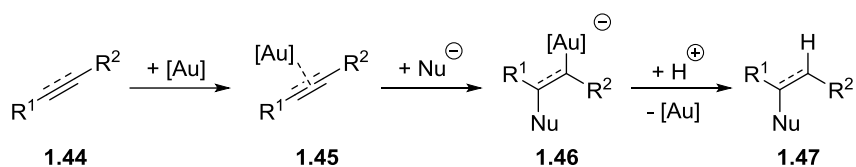


Schema 10. Totalsynthese von Englerin A nach Echavarren et al.

Auch diese Reaktion zeichnet sich durch eine hohe Chemo- und Regioselektivität aus. Außerdem konnte das Englerin-Grundgerüst stereoselektiv aufgebaut werden.

1.1.3. Carbophile Aktivierung

Viele besondere Eigenschaften von Gold lassen sich auf relativistische Effekte zurückführen.^[22] Dazu gehören unter anderem seine gelbe Farbe und die Aurophilie. Für die organische Synthese sind in diesem Zusammenhang jedoch vor allem die Lewis-Acidität und die Carbophilie von enormem Interesse. Im Allgemeinen aktivieren Goldkatalysatoren bevorzugt Mehrfachbindungen.^[23] Dazu gehören Alkene, Allene, Alkine, aber auch z.B. C-O- oder C-N-Mehrfachbindungen. Gold zeichnet sich vor allem durch seine sehr ausgeprägte Alkinophilie aus.^[24] Da Gold weniger stark oxophil als andere klassische Lewis-Säuren ist, ergibt sich oftmals eine hohe Toleranz gegenüber Sauerstoff, Wasser und Alkoholen. Die grundsätzliche Aktivierung von Mehrfachbindungen ist in Schema 11 dargestellt.



Schema 11. Aktivierung von Mehrfachbindungen durch Goldkatalysatoren.

[22] a) K. S. Pitzer, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 271-276; b) P. Pyykkö, J. P. Desclaux, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 276-281; c) Relativistische Effekte in der homogenen Goldkatalyse: D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395-403; d) Vergleich zwischen Gold, Platin und Quecksilber im Hinblick auf relativistische Effekte: A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 636-685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 614-635.

[23] A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478-3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449.

[24] Y. Yamamoto, I. D. Gridnev, N. T. Patil, T. Jin, *Chem. Commun.* **2009**, 5075-5078.

Nach Ausbildung eines Goldkomplexes **1.45** besitzt die Mehrfachbindung einen stärkeren elektrophilen Charakter und im Folgenden kann der Angriff eines Nucleophils erfolgen. Die entstehende Organogoldspezies **1.46** ist das Produkt einer *anti*-Addition.^[25] Im Gegensatz zu einer Vielzahl von anderen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen erfolgt bei Gold-katalysierten Additionsreaktionen zum Abschluss eine Protodemetallierung (Protodeaurierung). Hierbei kommt es nur zu einer Substitution mit einem Proton. Ein Wechsel der Oxidationszahlen findet während der Reaktion beim Goldatom nicht statt.

Die Bindungsverhältnisse in Goldkomplexen mit Alkinen oder Alkenen als π -gebundene Liganden lassen sich mit dem Dewar-Chatt-Duncanson-(DCD)-Modells verdeutlichen.^[26,27] Dieses betrachtet die chemische Bindung als Donor-Akzeptor-Wechselwirkung zwischen zwei Fragmenten, welche eine geradzahlige Elektronenkonfiguration aufweisen. Es kommt hierbei zur Bildung einer σ -Bindung durch Überlappung des π -Systems des Liganden (Alkin oder Alken) mit einem leeren Orbital geeigneter Symmetrie des Übergangsmetalls.

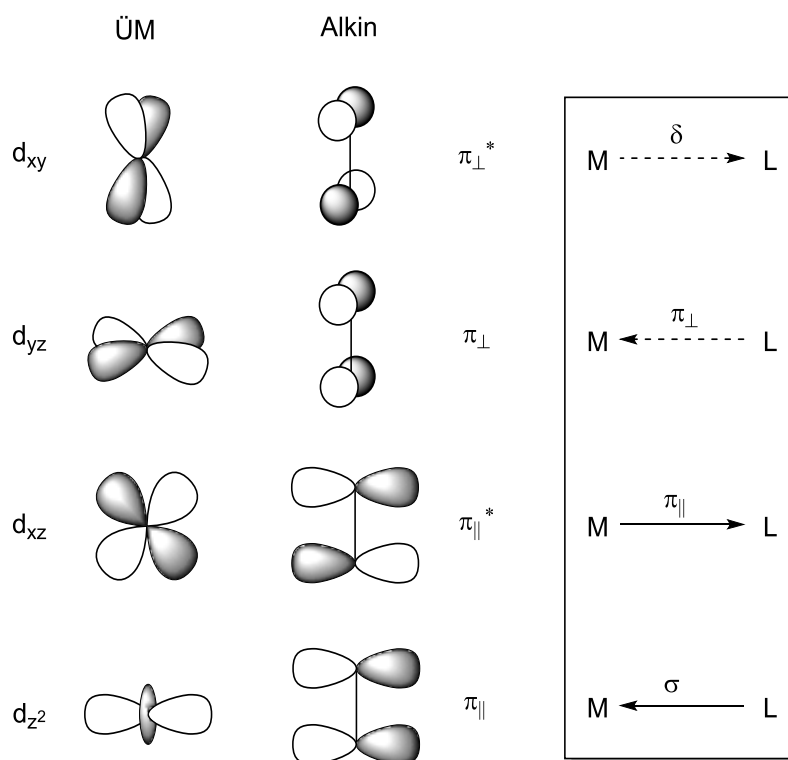


Abbildung 3. Konzept der carbophilen Aktivierung zwischen Übergangsmetall und Alkin.

[25] R. Casado, M. Contel, M. Laguna, P. Romero, S. Sanz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11925-11935.

[26] a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C71-C79; b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939-2947.

[27] Ausgewählte Übersichten: a) G. Frenking, N. Fröhlich, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 717-774; b) A. Dedieu, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 543-600.

Weiterhin kommt es durch Rückgabe von Elektronendichte aus einem besetzten d-Orbital des Metalls in ein antibindendes π^* -Orbital des Alkins oder Alkens zu einer zusätzlichen π -Wechselwirkung. Für Alkine gibt es im Wesentlichen vier Beiträge zur chemischen Bindung mit einem Übergangsmetall (Abbildung 3). Aus der Überlappung der $\pi_{||}$ -Orbitale ergibt sich sowohl die σ -symmetrische $M \leftarrow L$ -Hinbindung als auch der π -symmetrische $M \rightarrow L$ -Rückbindungsanteil. Die orthogonalen π_{\perp} -Orbitale können zu einer $M \leftarrow L$ - π -Wechselwirkung führen. Bei Komplexen mit Alkinen fällt diese ins Gewicht, da diese Vierelektronendonoren sind. Die Überlappung des freien d-Orbitals des Übergangsmetalls mit dem unbesetzten π_{\perp}^* -Orbital des Alkins führt zu einer zusätzlichen $M \rightarrow L$ -Rückbindung. Diese ist jedoch wegen der δ -Symmetrie äußerst schwach und trägt nur wenig zur Stabilisierung des Komplexes bei. Alkene sind im Vergleich zu Alkinen stärkere σ -Donoren. Es ist daher unwahrscheinlich, dass es bei ungesättigten Molekülen mit mehreren unterschiedlichen π -Systemen zu einer klaren Differenzierung durch das Goldkation kommen kann. Die hohe Selektivität für Alkine in vielen Gold-katalysierten Reaktionen beruht vermutlich auf kinetische Effekte und geht wahrscheinlich auf die Bevorzugung des π -Systems beim Angriff durch das Nucleophil zurück.^[28]

1.2. Vorkommen und Darstellungsmethoden von Spiroacetalen

Spiroverbindungen sind organische polycyclische Moleküle, bei denen zwei Ringe über ein Atom verbunden sind. Die Atome innerhalb dieser Spiro-Einheit können auch ein oder mehrere Heteroatome enthalten.

Spiroacetale sind Spiroverbindungen, bei denen beide Ringe über eine Acetal-Funktion miteinander verknüpft sind. Spiroacetale sind interessante Struktur motive, die in einer Vielzahl von Naturstoffen und biologisch aktiven Substanzen vorhanden sind.^[29] Einige solcher Verbindungen sind in Abbildung 4 dargestellt.

[28] M. S. Nechaev, V. M. Rayón, G. Frenking, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3134-3142.

[29] J. Sperry, Z. E. Wilson, D. C. K. Rathwell, M. A. Brimble, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1117-1137.

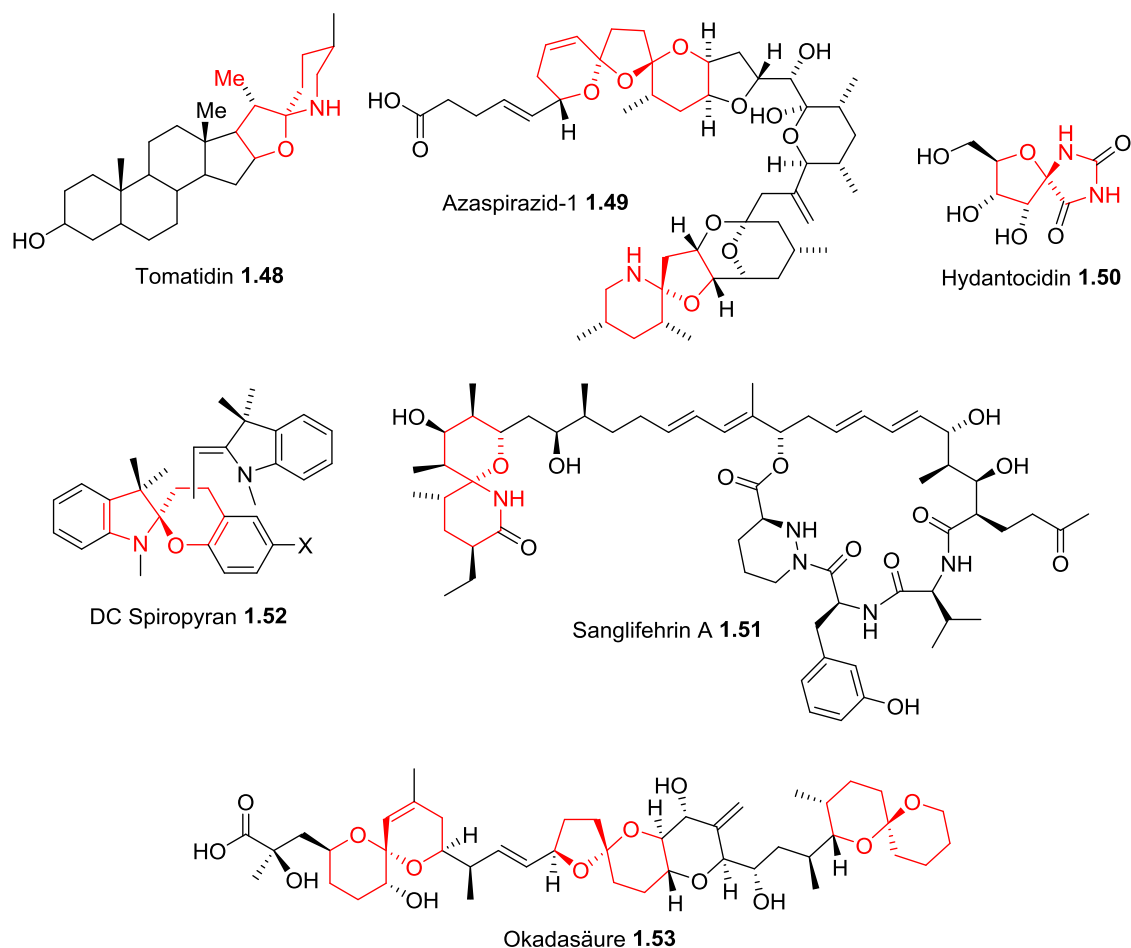


Abbildung 4. Auswahl an Verbindungen mit Spiroacetalen als Strukturmotiv.

So ist das Tomatidin **1.48** ein [N,O]-Spiroacetal, welches in den Stielansätzen und den grünen Teilen der Tomate enthalten ist. Es dient der Pflanze als Schutz vor dem Befall mit der Kartoffelkäferlarve und wirkt mäßig giftig. In aktuellen Studien konnte in *in vitro*- und *in vivo*-Experimenten eine inhibitorische Wirkung von Tomatidin auf Muskelatrophie gezeigt werden.^[30] Azaspirazid-1 **1.49** ist ein polycyclischer Ether, der vom Dinoflagellaten *Azadinium spinosum* produziert wird und für eine Reihe von Vergiftungen durch Miesmuscheln verantwortlich ist.^[31] Hydantocidin **1.50** ist ein [N,O]-Spiroacetal, welches aus *Streptomyces hygroscopicus* SANK 63584 isoliert wurde und herbizide Wirkung zeigt.^[32] Sanglifehrin A **1.51** ist ein Immunsuppressivum, produziert von *Streptomyces* sp. A92-309110.^[33] DC Spiropyrane **1.52** finden zudem Anwendung

[30] M. C. Dyle, S. M. Ebert, D. P. Cook, S. D. Kunkel, D. K. Fox, K. S. Bongers, S. A. Bullard, J. M. Dierdorff, C. M. Adams, *J. Biol. Chem.* **2014**, *289*, 14913-14924.

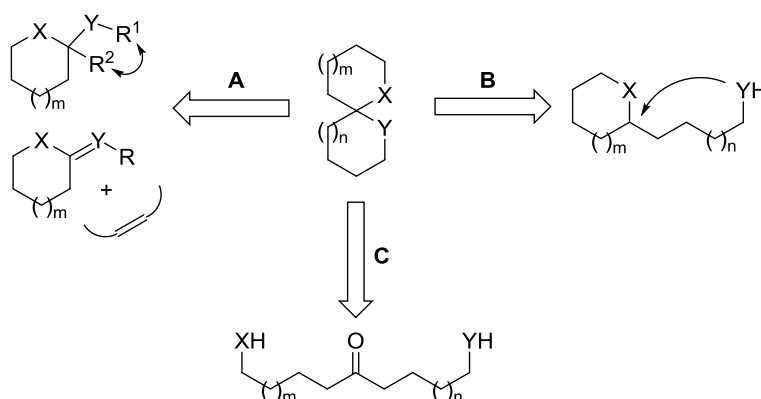
[31] a) B. Krock, U. Tillmann, U. John, A. D. Cembella, *Harmful Algae* **2009**, *8*, 254-263; b) U. Tillmann, M. Elbrächter, B. Krock, U. John, A. D. Cembella, *Eur. J. Phycol.* **2009**, *44*, 63-79.

[32] M. Nakajima, K. Itoi, Y. Takamatsu, T. Kinoshita, T. Okazaki, K. Kawakubo, M. Shindo, T. Honma, M. Tohjigamori, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 293-300.

[33] a) T. Fehr, L. Oberer, V. Ryffel Quesniaux, J.-J. Sanglier, W. Schuler, R. Sedrani, Sandoz Ltd., PCT Int. Apl. WO 9702285A/970123, **1997**; b) J.-J. Sanglier, V. Quesniaux, T. Fehr, H. Hofmann, M. Mahnke, K. Memmert, W. Schuler, G. Zenke, L. Gschwind, C. Maurer, W. Schilling, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 466-473.

als photo- und thermochrome Schalter Verwendung.^[34] Die Okadasäure **1.53** ist ein marines Gift, welches von bestimmten Dinoflagellaten *Dinophysis sp.* produziert wird und sich in Muscheln und Schwämmen anreichern kann.^[35] Schon geringe Mengen von 40 µg führen bei einem erwachsenen Menschen zu einer diarrhetischen Muschelvergiftung.

In den letzten Jahren ist das Interesse an spirocyclischen Verbindungen stetig gewachsen und somit auch die Anzahl der Synthesemöglichkeiten. Im Allgemeinen gibt es drei verschiedene Möglichkeiten, Spiroacetale als Grundgerüst aufzubauen (Schema 12). So kann ein bereits bestehendes Acetal durch z.B. Metathese- oder Cycloadditionsreaktionen geschlossen werden (**A**). Außerdem kann von einem einfachen heterocyclischen Intermediat ausgegangen werden, an dem dann die Cyclisierung zum gewünschten Spiroacetal durchgeführt wird (**B**).



Schema 12. Allgemeine Methoden zum Aufbau von Spiroacetalen.

Darüber hinaus kann auch eine doppelte Cyclisierung eines linearen Vorläufers durchgeführt werden (**C**). Hierbei wird in den meisten Fällen ein dementsprechend zweifach funktionalisiertes Keton gewählt. Eine Vielzahl von Synthesemöglichkeiten für die Darstellung von [O,O]-Spiroacetalen wurde bisher entwickelt, dagegen gibt weniger synthetische Zugänge zu den [N,O]-Analoga. In den letzten Jahren ist die Anzahl an Synthesemethoden jedoch stark gewachsen.^[36]

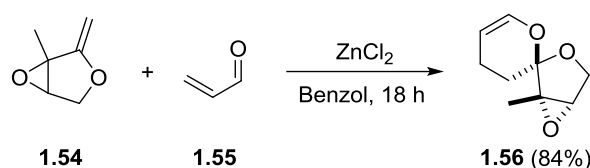
[34] Ausgewählte Übersichten: a) G. Berkovic, V. Krongauz, V. Weiss, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1741-1753; b) J. C. Crano, R. J. Guglielmetti, *Topics in Applied Chemistry: Organic Photochromic and Thermochromic Compounds Vol. 1: Main Photochromic Families*, 2. Auflage, Kluwer Academic Publishers, New York, **2002**; c) J. C. Crano, R. J. Guglielmetti, *Topics in Applied Chemistry: Organic Photochromic and Thermochromic Compounds Vol. 2: Physicochemical Studies, Biological Applications and Thermochromism*, 2. Auflage, Kluwer Academic Publishers, New York, **2002**; d) B. S. Lukyanov, M. B. Lukyanova, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 281-311.

[35] B. Reguera, P. Riobó, F. Rodríguez, P. A. Díaz, G. Pizarro, B. Paz, J. M. Franco, J. Blanco, *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 394-461.

[36] Ausgewählte Übersichten: a) F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617-1661; b) J. E. Aho, P. M. Pihko, T. K. Rissa, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406-4440; c) M.-E. Sinibaldi, I. Canet, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4391-4399; d) J. A. Palmes, A. Aponick, *Synthesis* **2012**, 3699-3721; e) C. Lara, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5324-5330.

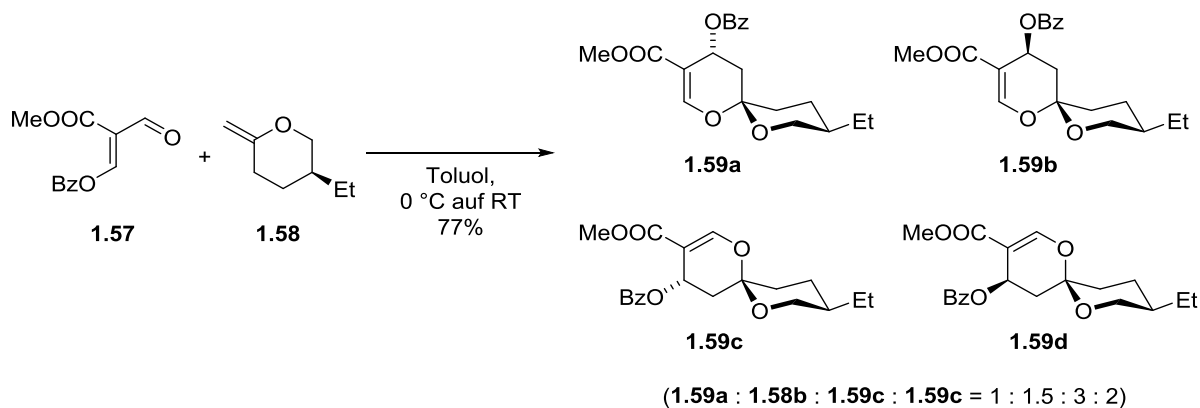
1.2.1. Darstellung durch Ringschlussmethode A

Eine etablierte Methode zur Darstellung von [O,O]-Spiroacetalen ist der Zugang durch Hetero-Diels-Alder-(HDA)-Reaktionen.^[37] Ein sehr frühes Beispiel für eine solche Lewis-Säure-katalysierte [4+2]-Cycloaddition wurde von Pale et al. beschrieben (Schema 13).^[38] Diese wurde mit *exo*-cyclischen Enolethern und Acrolein durchgeführt. Bei Versuchen, die Reaktion ohne Lewis-Säure durchzuführen, wurden nur geringe Ausbeuten erhalten. Mit Zink(II)chlorid konnte der Umsatz verbessert werden.



Schema 13. HDA-Reaktion zur Darstellung des Spiroacetals **1.56** nach Pale et al.

Tietze et al. wendeten eine HDA-Reaktion für die Totalsynthese von (-)-Talaromycin zwischen einem *exo*-cyclischen Enolether **1.57** und dem Dien **1.58** an (Schema 14). Es wurde ein Gemisch von Diastereomeren erhalten.^[39] Die bevorzugte Bildung der Diastereomere **1.59c** und **1.59d** ist auf anomere Effekte zurückzuführen.



Schema 14. HDA-Reaktion als Schlüsselschritt zur Synthese von (-)-Talaromycin nach Tietze et al.

Eine weitere Möglichkeit für den Aufbau ist der Zugang durch Ringschlussmetathese (RCM). Hsung et al. konnten mithilfe der RCM das monocyclische [N,O]-Acetal **1.60** in das entsprechende Spiroacetal **1.61** überführen (Schema 15).^[40] Als Katalysator wurde der Grubbs-

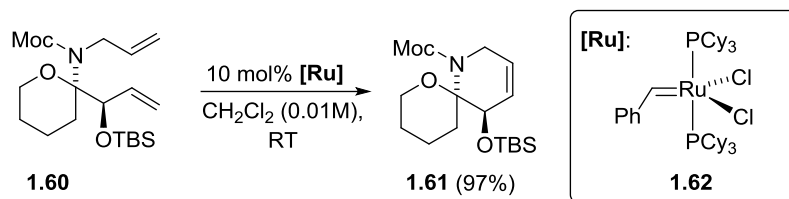
[37] M. A. Rizzacasa, A. Pollex, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1053-1059.

[38] P. Pale, J. Chucho, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2947-2980.

[39] L. F. Tietze, C. Schneider, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2476-2481.

[40] S. K. Ghosh, C. Ko, J. Liu, J. Wang, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10485-10496.

Katalysator **1.62** der ersten Generation verwendet; dieser lieferte bei milden Bedingungen exzellente Ausbeuten.

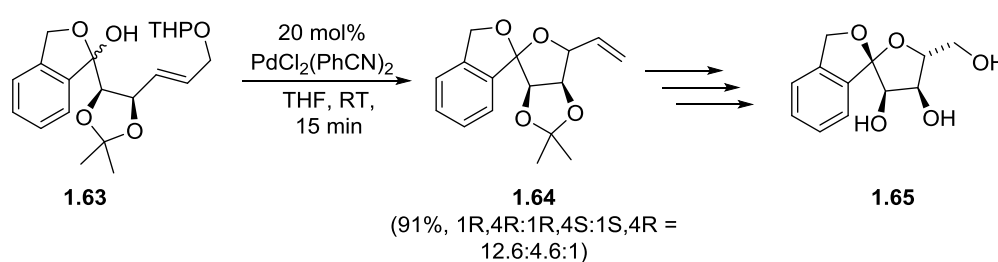


Schema 15. Darstellung von [N,O]-Spiroacetalen durch RCM nach Hsung et al.

1.2.2. Darstellung durch intramolekulare Monocyclisierungen B

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung liegt in der intramolekularen Cyclisierung von Heterocyclen mit einer entsprechenden funktionalisierten Kette. Häufig wird hierbei von Halbacetalen oder ähnlich reaktiven Vorläufern ausgegangen. Typische Synthesen verlaufen Brønsted-Säure-vermittelt oder mithilfe von Übergangmetallkatalysatoren.

Hirai et al. nutzte einen Palladium(II)-katalysierten Schritt zum Aufbau des Spiroacetals für die Synthese von Spiro-C-arylglycoribosiden des Typs **1.65** (Schema 16).^[41] Der Katalysator aktiviert die Doppelbindung und der Angriff des Halbacetal-Sauerstoffs führt zur Bildung des gewünschten Produkts **1.64** als Diastereomerenmischung.^[42]



Schema 16. Pd(II)-katalysierte Spiroacetalisierung nach Hirai et al.

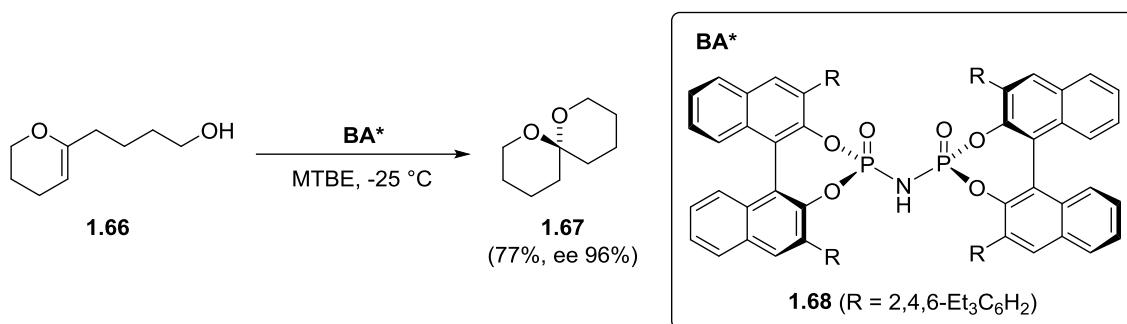
Eine erste asymmetrische Acetalisierung präsentierte die Arbeitsgruppe um List.^[43] Er verwendete chirale Brønsted-Säuren, um Hydroxy-funktionalisierte Enoether zu cyclisieren. Bei

[41] K.-I. Awasaguchi, M. Miyazawa, I. Uoya, K. Inoue, K. Nakamura, H. Yokoyama, H. Kakuda, Y. Hirai, *Synlett* **2010**, 2392-2396.

[42] Cossy et al. entwickelten einen diastereoselektiven Zugang zu Bistramiden ausgehend von solchen Halbacetalen mithilfe von FeCl_3 als Katalysator: M. Commandeur, C. Commandeur, J. Cossy, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6018-6021.

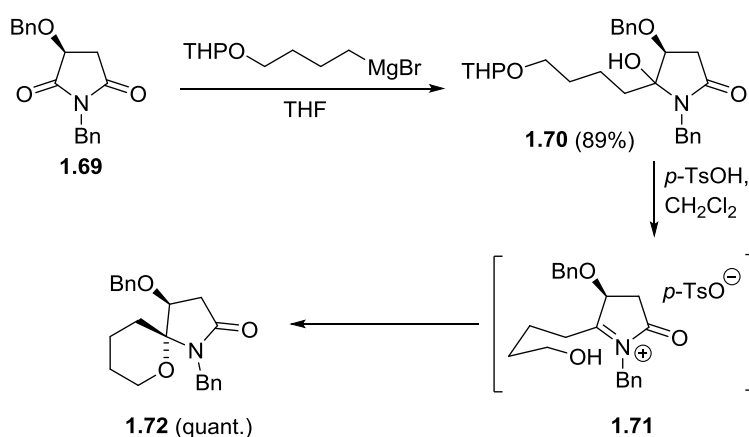
[43] I. Čorić, B. List, *Nature* **2012**, *483*, 315-319.

der Verwendung des Katalysators **1.68** konnten sehr gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten erreicht werden.^[44]



Schema 17. Asymmetrische, Brønsted-Säure-katalysierte Spiroacetalisierung nach List et al.

Huang et al. haben [N,O]-Spiroacetale durch Monocyclisierung eines Halbaminals synthetisiert (Schema 18).^[45] Hierbei wurde die THP-Schutzgruppe des Halbaminals **1.70** säurekatalysiert entfernt, wobei anschließend die Acetalisierung des *in situ* gebildeten Iminiumtosylats **1.71** erfolgte. Das Produkt **1.72** konnte diastereoselektiv erhalten werden.



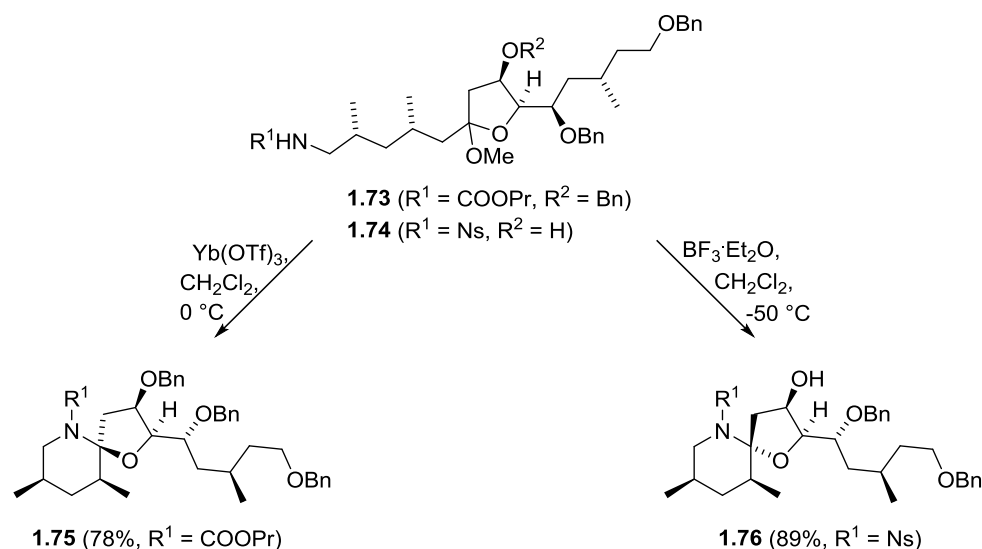
Schema 18. Säure-katalysierte Spiroacetalisierung des Halbaminals **1.70** nach Huang et al.

Sasaki et al. verwendeten für die Totalsynthese von Azaspirazid-1 Lewis-Säuren, um das [N,O]-Spiroacetal-Fragment aufzubauen (Schema 19).^[46] Hierbei gingen sie von Acetal **1.73** aus und konnten mit Ytterbium(III)triflat stereoselektiv den Bicyclus **1.75** erhalten. Darüber hinaus konnte durch Verwendung einer Nosyl-Schutzgruppe an der Amin-Funktion (Acetal **1.74**) und Bortrifluorid-Diethyletherat als Lewis-Säure das unnatürliche Stereoisomer **1.76** selektiv gebildet werden.

[44] Nagorny et al. zeigten einen enantioselektiven, Brønsted-Säure-katalysierten Zugang zu Spiroacetalen: Z. Sun, G. A. Winschel, A. Borovika, P. Nagorny, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8074-8077.

[45] J.-F. Zheng, W. Chen, S.-Y. Huang, J.-L. Ye, P. Q. Huang, *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 41.

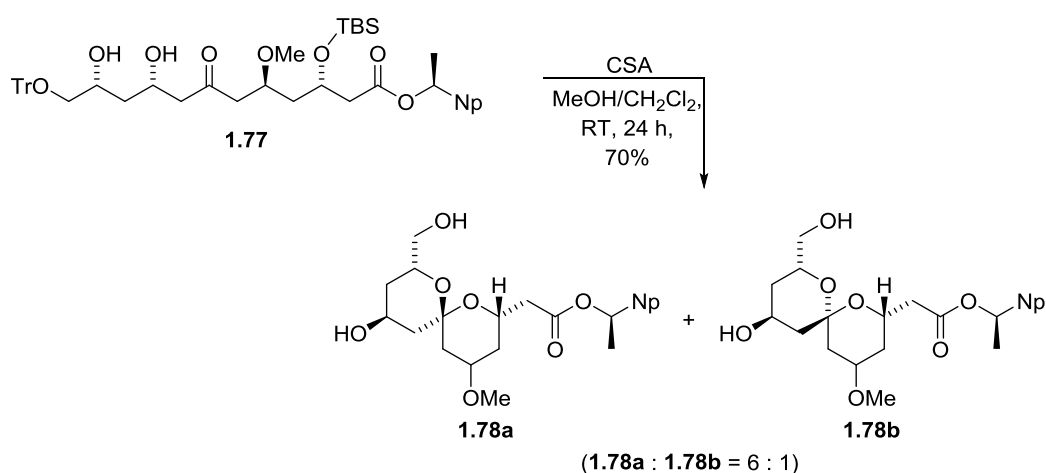
[46] M. Oikawa, T. Uehara, T. Iwayama, M. Sasaki, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3943-3946.



Schema 19. Darstellung des [N,O]-Spiroacetal-Fragments für die Totalsynthese von Azaspirazid-1 nach Sasaki et al.

1.2.3. Doppelte Cyclisierung von linearen Vorläufern C

Eine weitere Vorgehensweise, Spiroacetale darzustellen, ist die doppelte Cyclisierung eines linearen Vorläufers. Auch hier gibt es sowohl Brønsted- als auch Lewis-Säure-vermittelte Methoden. Die gängigste Methode ist die säurekatalysierte, intramolekulare Acetalisierung eines bifunktionalisierten Ketons. Evans et al. nutzten diese Methode unter anderem zur Darstellung der CD-Spiroketal-Einheit bei der Totalsynthese von Spongistatin 2 (Schema 20).^[47]



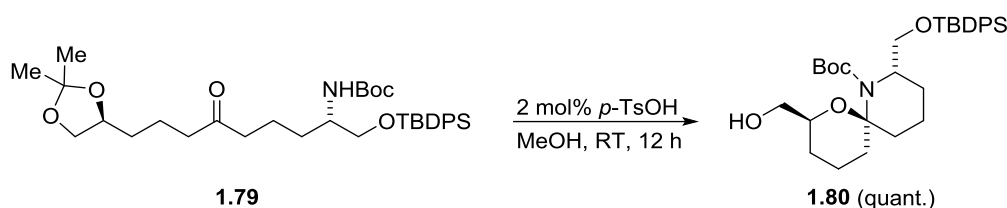
Schema 20. Darstellung der CD-Spiroketal-Einheit bei der Totalsynthese von Spongistatin 2 nach Evans et al.

Dabei konnte das Produkt **1.78** mit 70% Ausbeute in einem 6:1-Diastereomerenmisch zugunsten des unnatürlichen Isomers **1.78b** erhalten werden. Durch die Behandlung mit

[47] D. A. Evans, P. J. Coleman, L. C. Dias, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2951-2954; *Angew. Chem. Int Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2738-2741.

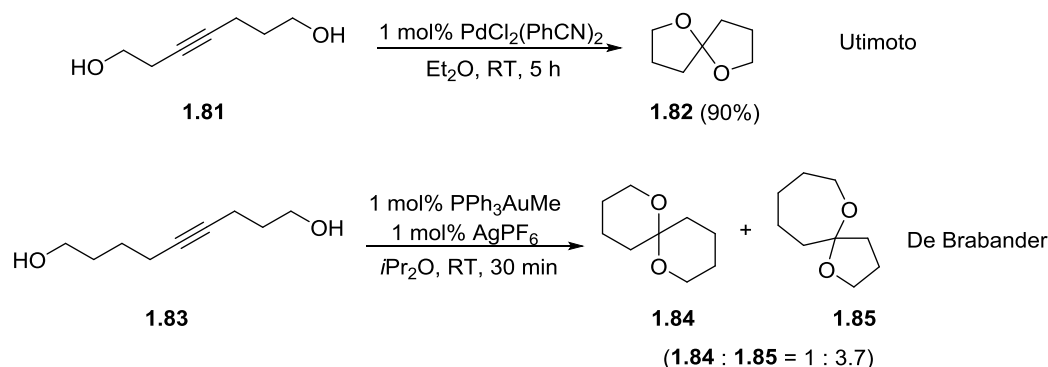
Magnesiumtriflat und Trifluormethansulfonsäure konnte das Gemisch in Richtung des gewünschten Diastereomers **1.78a** isomerisiert werden. Spätere Studien konnten zeigen, dass durch die Verwendung von Zink(II)chlorid als Katalysator das Diastereomerenverhältnis zugunsten des natürlichen Isomers **1.78a** verschoben werden kann (4.3:1).^[48]

Einen Zugang zum [N,O]-Spiroacetal **1.79** konnte nach Sinibaldi und Canet mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure ausgehend von Keton **1.78** entwickelt werden (Schema 21).^[49] Sie konnten diastereoselektiv das Produkt in quantitativer Ausbeute erhalten.



Schema 21. Brönsted-Säure-katalysierte Darstellung eines [N,O]-Spiroacetals nach Sinibaldi und Canet.

Innerhalb der letzten drei Jahrzehnte haben sich neben den säurekatalysierten, oftmals unter harschen Bedingungen durchgeführten Synthesemethoden auch Übergangsmetall-katalysierte Alternativen entwickelt. Dabei hat sich die Aktivierung von bifunktionalisierten Alkinen als besonders zielführend herausgestellt. Bei den Cyclisierungen haben sich vor allem Palladium-, Platin- und Goldkatalysatoren bewährt (Schema 22).^[50]



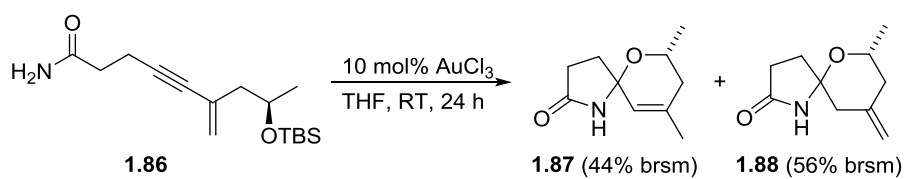
Schema 22. Übergangsmetall-katalysierte Spiroacetalisierung nach Utimoto et al. und De Brabander et al.

[48] D. A. Evans, B. W. Trotter, P. J. Coleman, B. Côté, L. C. Dias, H. A. Rajapakse, A. N. Tyler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8671-8726.

[49] A. Tursun, B. Aboab, A.-S. Martin, M.-E. Sinibaldi, I. Canet, *Synlett* **2005**, 2397-2399.

[50] a) K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1845-1852; b) B. Liu, J. K. De Brabander, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4907-4910.

Die Arbeitsgruppe um Sarli zeigte einen Gold katalysierten Zugang zu [N,O]-Spiroacetalen auf.^[51] Diese Methode wurde für die Verwendung in einer Syntheseroute zur Darstellung von Marineosin A entwickelt.^[52]



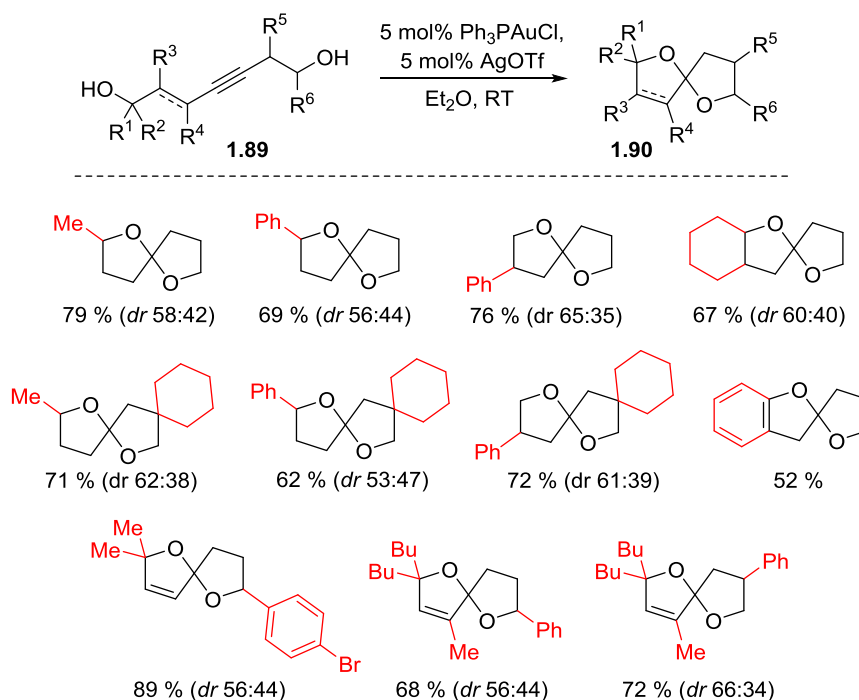
Schema 23. Gold-katalysierte Darstellung von [N,O]-Spiroacetalen nach Sarli et al.

[51] M. Grammatikopoulou, S. Thysiadis, V. Sarli, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1169-1178.

[52] C. Boonlarpradab, D. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5505-5508.

1.3. Ziel dieser Arbeit

Die Arbeitsgruppe um Krause beschäftigt sich schon seit geraumer Zeit mit der Gold-katalysierten Darstellung von Spiroacetalen. So konnten unter milden Bedingungen und mit guten bis sehr guten Ausbeuten verschieden substituierte [O,O]-Spiroacetale **1.90** erhalten werden (Schema 24).^[53]



Schema 24. Gold-katalysierte Darstellung von [O,O]-Spiroacetalen.

Die Acetalisierung konnte zudem im Hinblick auch Nachhaltigkeit optimiert werden. So konnte mithilfe wasserlöslicher NHC-Gold-Komplexe die Reaktion in Wasser durchgeführt werden.^[54] Auch konnten Spiroacetalisierungen ähnlicher Vorläufer in mizellaren Systemen realisiert werden.^[55]

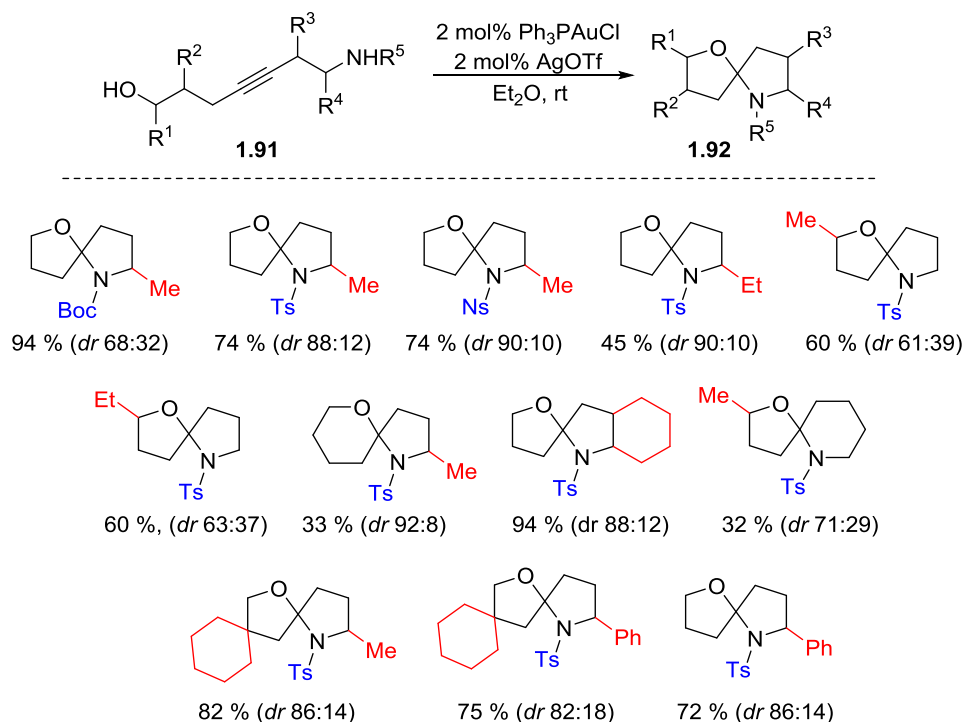
Auch die Gold-katalysierte Darstellung von [N,O]-Spiroacetalen konnte entwickelt werden (Schema 25).^[53,56] Auch hier konnten bei den Cycloisomerisierungen milde Bedingungen gewählt werden, um die gewünschten Spiroverbindungen **1.92** in guten bis sehr guten Ausbeuten zu erhalten.

[53] V. Belting, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, **2011**.

[54] K. Belger, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 220-225.

[55] S. R. K. Minkler, N. A. Isley, D. J. Lippincott, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 724-726.

[56] a) S. Malchow, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Dortmund, **2010**; b) B. Wagner, *Diplomarbeit*, Technische Universität Dortmund, **2011**; c) B. Wagner, V. Belting, N. Krause, *unveröffentlichte Ergebnisse*.



Schema 25. Gold-katalysierte Darstellung von [N,O]-Spiroacetalen.

Da es sich bei Spiroacetalen um interessante Struktur motive handelt, ist ein effizienter Zugang zu solchen Verbindungen von Vorteil für Totalsynthesen oder für die Entwicklung von Substanzbibliotheken in der Medizinischen Chemie. Diese Arbeit beschäftigt sich deshalb mit der Darstellung neuartiger heterocyclischer Spiroverbindungen mithilfe homogener Goldkatalyse.

In Kapitel 2 sollen spirocyclische Pyrazolidine dargestellt werden. Dies soll durch die Entwicklung einer Mehrkomponentenreaktion geschehen. Dabei sollen ein Hydrazin-Derivat, ein funktionalisiertes Alkin und eine Carbonylverbindung verwendet werden. Neben der Reaktionsoptimierung und dem Screening der Substratbandbreite soll zudem ein kleiner Einblick in den mechanistischen Verlauf der Reaktion geschaffen werden.

In Kapitel 3 sollen für die zuvor entwickelte Methode alternative Reaktionsmedien verwendet werden, um die Reaktion im Sinne der Nachhaltigkeit weiter zu optimieren. Im Fokus dabei steht die Vermeidung von klassischen organischen Lösungsmitteln.

Kapitel 4 beschäftigt sich mit der Verknüpfung der Gold-katalysierten Dreikomponentenreaktion mit der Thematik DNA-kodierter Substanzbibliotheken. Die Arbeiten zu diesem Thema wurden in einem Kooperationsprojekt mit der Arbeitsgruppe um Dr. A. Brunschweiler durchgeführt. Auf diesem noch jungen Forschungsgebiet soll mit dieser Reaktion die homogene Goldkatalyse erstmals zum Einsatz kommen.

In Kapitel 5 soll die Darstellung von spirocyclischen Isoxazolidinen besprochen werden. Analog zum Pyrazolidin-Derivaten sollen hierbei Hydroxylamine eingesetzt werden. Neben der Eintopfsynthese wird außerdem die Synthese ausgehend von den entsprechenden bifunktionalisierten Vorläufern behandelt.

In Kapitel 6 wird dann die Gold-katalysierte Synthese ungesättigter spirocyclischer Lactone beleuchtet. Als Cyclisierungsvorläufer sollen dabei auch bifunktionalisierte Alkine verwendet werden.

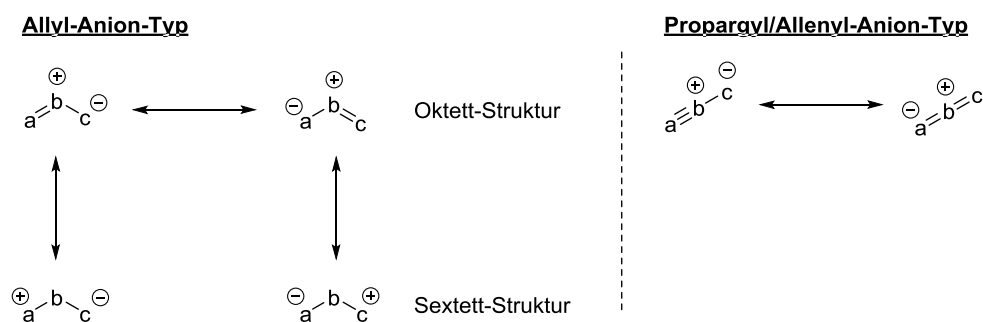
2. Entwicklung einer Gold-katalysierten Dreikomponenten-Spirocyclisierung

2.1. Einleitung

2.1.1. 1,3-Dipolare Cycloaddition

Additionsreaktionen von 1,3-Dipolen an Alkene oder Alkine sind klassische Methoden zum Aufbau von fünfgliedrigen Ringen in der organischen Chemie.^[57] Das erste Beispiel einer 1,3-dipolaren Cycloaddition wurde 1893 von Buchner beschrieben.^[58] Er untersuchte die Reaktion von Diazoessigsäureethylester mit α,β -ungesättigten Estern. Später vermutete er, dass das isolierte 2-Pyrazol das Produkt einer Umlagerung des aus der Cycloaddition entstandene 1-Pyrazols sei.^[59] Im Jahr 1928 wurde dann die Diels-Alder-Reaktion entdeckt.^[60] Diese entwickelte sich sehr bald zu einem wichtigen Werkzeug in der Synthesechemie. Zeitgleich wurde eine Vielzahl von 1,3-Dipolen entdeckt, synthetisch wertvoll waren aber hauptsächlich Ozon und Diazo-Verbindungen. Der Einzug der 1,3-dipolaren Cycloadditionen in die organische Chemie wurde von Huisgen durch seine ausgiebigen Studien ermöglicht.^[61] Bis heute hat sich diese Methode der Cycloaddition zu einem der am meisten bearbeiteten Felder der organischen Chemie gewandelt.

Ein 1,3-Dipol ist eine Struktur mit dem Aufbau a-b-c, die mit einem Dipolarophil eine 1,3-dipolare Cycloadditionsreaktion eingehen kann. Als Dipolarophile können unter anderem Alkene, Alkine, Carbonylverbindungen oder Nitrile eingesetzt werden. 1,3-Dipole können grundlegend in zwei verschiedene Klassen aufgeteilt werden: der Allyl-Anion-Typ und der Propargyl/Allenyl-Anion-Typ (Schema 26).



Schema 26. Generelle Resonanz-Strukturen von 1,3-Dipolen.

[57] Ausgewählte Übersichten: a) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909; b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235-3285; c) L. M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887-2902.

[58] E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 2637-2647.

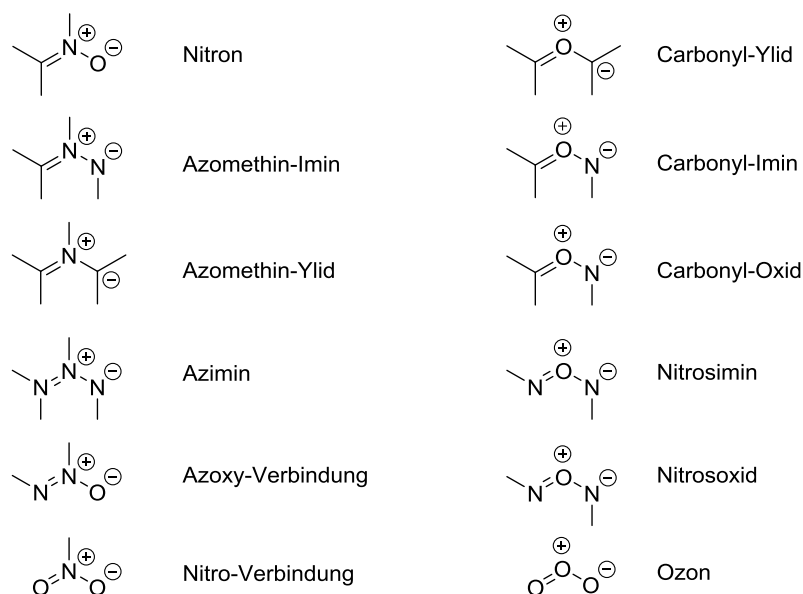
[59] E. Buchner, M. Fritsch, A. Papendieck, H. Wittner, *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, *273*, 214-231.

[60] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122.

[61] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604-637.

Der Allyl-Anion-Typ zeichnet sich durch vier Elektronen in drei parallelen p_z -Orbitalen aus, welche senkrecht zur Ebene des Dipols stehen; der Dipol ist zudem gewinkelt. Bei der Formulierung der Resonanzstrukturen können zwei Oktett- und zwei Sextett-Strukturen dargestellt werden. Typische Vertreter von Allyl-Anion-Dipolen sind z.B. Nitron, Azomethin-Imine, Azomethin-Ylide oder Ozon (Abbildung 5).

Allyl-Anion-Typ



Propargyl/Allenyl-Anion-Typ

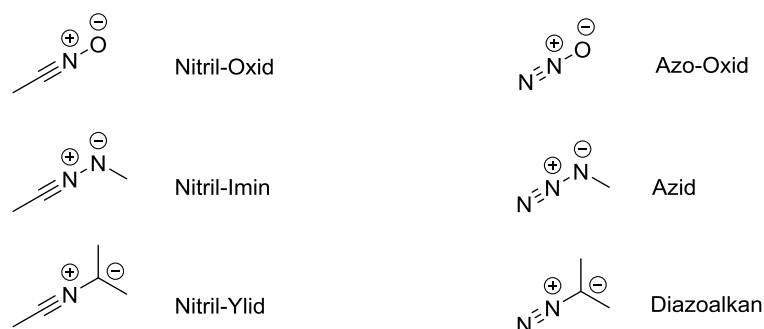
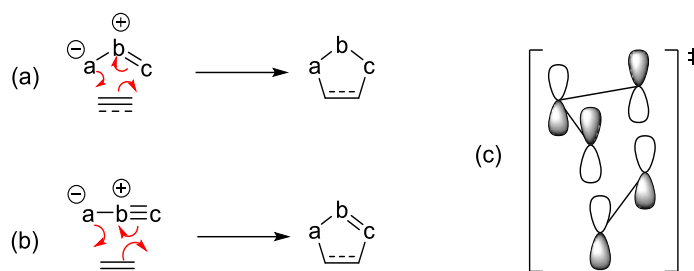


Abbildung 5. Klassifizierung von 1,3-Dipolen.

Propargyl/Allenyl-Anion-Dipole haben eine π -Bindung in der Ebene senkrecht zu den p_z -Orbitalen. Dieses ist deshalb nicht direkt in den Resonanzstrukturen und in den Cycloadditionsreaktionen einbezogen. Auch ist es deshalb linear aufgebaut. Typische Vertreter sind hierbei z.B. Azide oder Diazoalkane.

In einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit Alkene oder Alkinen sind vier π -Elektronen des 1,3-Dipols und zwei π -Elektronen des Dipolarophils beteiligt (Schema 27). Diese kombinieren in einer konzertierten, pericyclischen Reaktion.



Schema 27. Allgemeiner Mechanismus der 1,3-dipolaren Cycloaddition mit Dipolen des Typs Allyl-Anion (a) und Propargyl/Allenyl-Anion (b).

Die Addition ist stereokonservativ (suprafacial), die Reaktion ist deshalb eine $[2_s+4_s]$ -Cycloaddition.

In konzertierten 1,3-dipolaren Cycloadditionsreaktionen wird der Übergangszustand durch die Grenzorbitale des Dipols und des Dipolarophils kontrolliert. Das $\text{LUMO}_{\text{Dipol}}$ kann mit dem $\text{HOMO}_{\text{Dipolarophil}}$ und das $\text{HOMO}_{\text{Dipol}}$ mit dem $\text{LUMO}_{\text{Dipolarophil}}$ interagieren. Eine Einteilung von 1,3-dipolaren Cycloadditionen in drei Typen auf Basis der Grenzorbitaltheorie erfolgte von Sustmann (Abbildung 6).^[62]

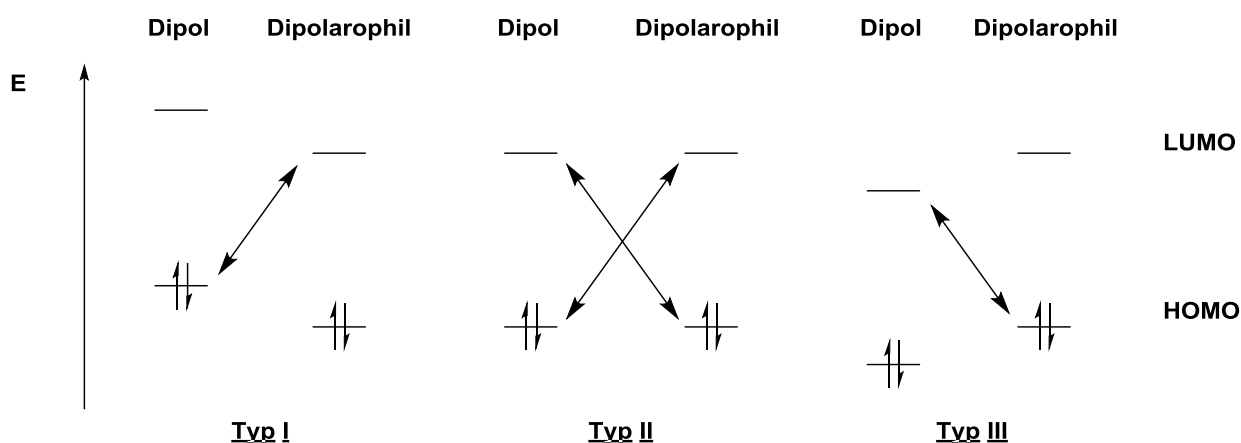


Abbildung 6. Klassifizierung von 1,3-dipolaren Cycloadditionen auf den Grundlagen der Grenzorbitaltheorie.

Typs I sind normale, Typ III beschreibt inverse 1,3-dipolare Cycloadditionsreaktionen. Bei Reaktionen mit Alkenen als Dipolarophil sind Typ-I-Reaktion typisch für Azomethin-Ylide und Azomethin-Imine. Nitronen und Nitril-Oxide sind Typ II zuzuordnen, wobei letztere ein Grenzfall zu Typ III sind, da das HOMO energetisch relativ niedrig liegt. Ein Beispiel für Reaktionen des Typs III ist die Ozonolyse von Alkenen. Darüber hinaus können die relativen Grenzorbitalenergien durch elektronenschiebende oder -ziehende Substituenten am Dipolarophil verändert werden. So kommt es beim Vorhandensein von elektronenziehenden Substituenten zu Wechselwirkungen

[62] a) R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2717-2720; b) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301-7315; c) R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569-593.

zwischen $\text{LUMO}_{\text{Dipolarophil}}$ und $\text{HOMO}_{\text{Dipol}}$. Umgekehrt kommt es bei elektronenziehenden Substituenten am Dipolarophil zu Wechselwirkungen zwischen $\text{HOMO}_{\text{Dipolarophil}}$ und $\text{LUMO}_{\text{Dipol}}$.

Lewis-Säuren können sowohl die Orbitalkoeffizienten der reagierenden Atome als auch die Energien der Grenzorbitale von Dipol oder Dipolarophil ändern. Diese Wechselwirkungen haben oftmals Einfluss auf Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität. Der Einfluss der Koordination einer Lewis-Säure an 1,3-Dipol oder Dipolarophil ist in Abbildung 7 für Cycloadditionsreaktionen des Typs I und III dargestellt.

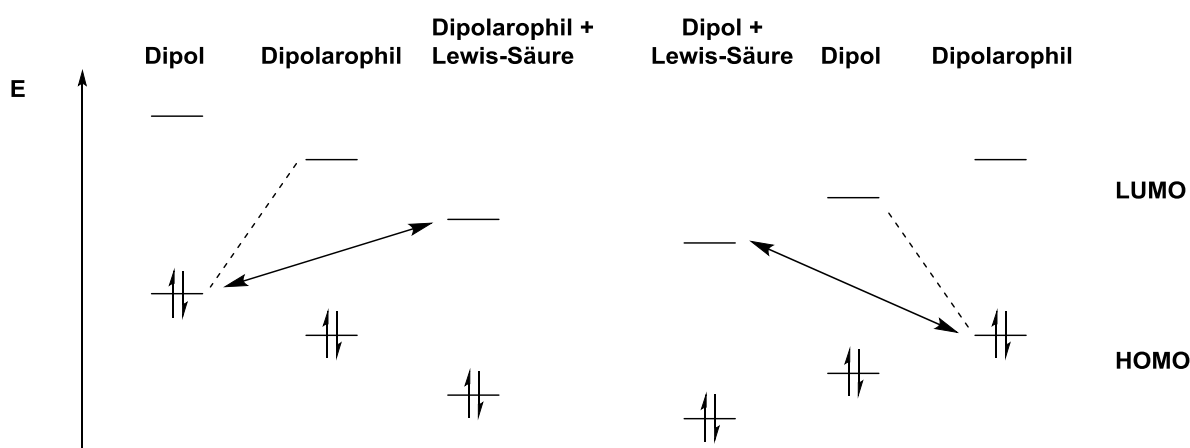
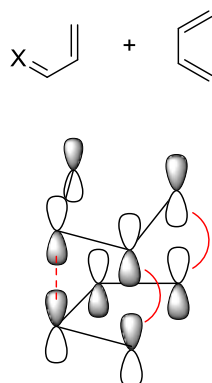
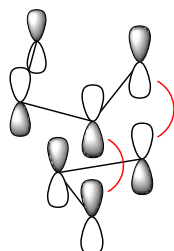
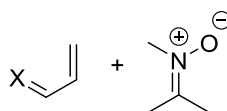
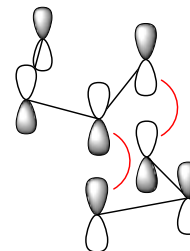
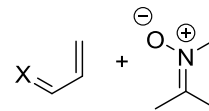


Abbildung 7. Einfluss von Lewis-Säuren auf die Grenzorbitale von Dipol (links) und Dipolarophil (rechts).

Die Koordination einer Lewis-Säure an das Dipolarophil senkt die Energie der Grenzorbitale relativ zum nicht koordinierten Dipolarophil (Abbildung 7, links). Diese Absenkung der Energie führt zu einer Minimierung der Energiedifferenz zwischen $\text{HOMO}_{\text{Dipol}}$ und $\text{LUMO}_{\text{Dipolarophil}}$, wodurch eine schnellere Reaktion zu erwarten ist. In ähnlicher Weise wirkt die Koordination einer Lewis-Säure auf die Grenzorbitale des 1,3-Dipols, wodurch auch hier die Reaktivität erhöht wird (Abbildung 7, rechts).

Konzertierte Cycloadditionsreaktionen bieten die Möglichkeit, stereospezifisch neue Chiralitätszentren aufzubauen. So können bei der Reaktion von 1,3-Dipolen mit disubstituierten Alkenen zwei neue chirale Zentren entstehen. Wenn z.B. Nitronen oder Azomethin-Imine als Dipole eingesetzt werden, wird ein weiteres stereogenes Zentrum gebildet. Wie bei der Diels-Alder-Reaktion kann bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition die *endo/exo*-Nomenklatur angewendet werden.

endo-Übergangszustand für die Diels-Alder-Reaktion**Übergangszustand für die 1,3-dipolare Cycloaddition****endo****exo****Abbildung 8.** Übergangszustände für die Diels-Alder-Reaktion und 1,3-dipolare Cycloaddition.

Bei der Diels-Alder-Reaktion kommt es aufgrund sekundärer π -Orbital-Wechselwirkungen zur Bildung des *endo*-Produkts als Hauptisomer (Abbildung 8, links). Bei 1,3-dipolaren Cycloadditionen sind die Wechselwirkungen zwischen dem p_z -Orbital des Dipols und dem vicinalen p_z -Orbital des Dipolarophils viel geringer, wodurch auch die Stabilisierung dieses Übergangszustands kleiner ist (Abbildung 8, rechts). Die *endo/exo*-Selektivität wird daher eher durch die Struktur der Substrate oder den Katalysator beeinflusst.

2.1.2. 1,3-Dipolare Cycloadditionen von Azomethin-Iminen

Wie zuvor erwähnt sind Azomethin-Imine 1,3-Dipole des Allyl-Anion-Typs. Sie finden als stabile Verbindungen und als Intermediate für die Darstellung diverser Heterocyclen mit zwei Stickstoffatomen in 1,3-dipolaren Cycloadditionen Anwendung.^[63] Azomethin-Imine können grob in drei Typen eingeteilt werden (Abbildung 9). So können sie in cyclischer Form vorliegen, wobei beide Stickstoffatome in einen Ring einbezogen sind. Bei einer anderen cyclischen Form liegt eine C-N-Bindung im Ring vor. Neben diesen cyclischen Varianten gibt es außerdem acyclische Azomethin-Imine. Die beiden cyclischen Typen sind in der Regel stabil, wogegen acyclische Azomethin-Imine in der Regel als Intermediate in Reaktionen auftauchen.

[63] Übersichtsartikel: C. Nájera, J. M. Sansano, M. Yus, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8596-8636.

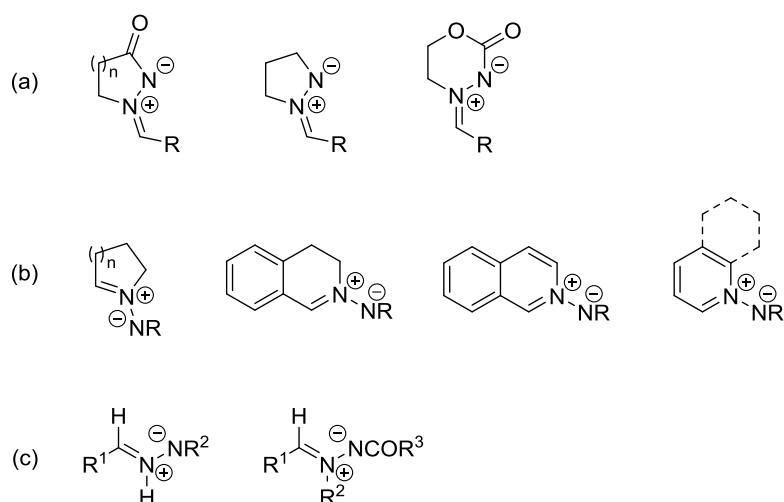
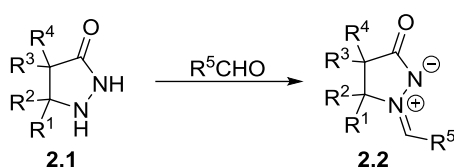


Abbildung 9. Typische Azomethin-Imine: a) Cyclische Azomethin-Imine mit N-N-Bindung im Ring, b) Cyclische Azomethin-Imine mit C-N-Bindung im Ring, c) Acyclische Azomethin-Imine.

2.1.2.1. Cyclische Azomethin-Imine mit N-N-Bindung im Ring

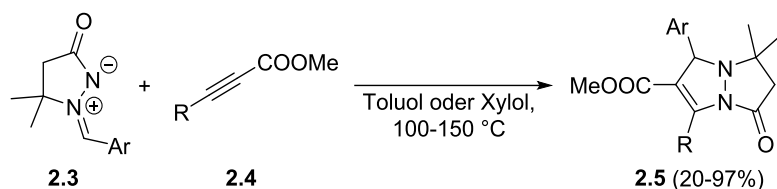
Die am meisten studierten Azomethin-Imine dieses Typs sind *N*-Alkyliden-3-oxopyrazolidiniumimid (Abbildung 9a). In der Regel sind diese stabil und in einer Vielzahl thermischer oder katalysierter Cycloadditionen verwendbar. Dadurch sind Synthesen von Tetrahydropyrazolopyrazolonen, -pyridazinonen, -diazepinonen und diazocinonen möglich, welche wichtige Produkte oder Intermediate für z.B. bioaktive Moleküle darstellen. Üblicherweise werden diese Azomethin-Imine mittels einer Kondensationsreaktion von Pyrazolidin-3-onen **2.1** mit Carbonylverbindungen erhalten (Schema 28).



Schema 28. Synthese von Azomethin-Iminen **2.1** ausgehend von Pyrazolidin-3-onen **2.2**.

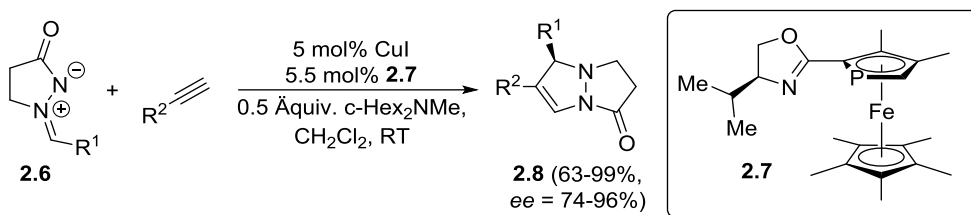
Die Reaktion des Azomethin-Imins **2.3** unter thermischen Bedingungen mit Dipolarophilen wie Methylpropiolat oder Dimethylacetylendicarboxylat ergab die entsprechenden Dihydropyrazolopyrazolone **2.5** in guten Ausbeuten, jedoch unter harschen Bedingungen und teilweise nur sehr unbefriedigender Regioselektivität (Schema 29).^[64]

[64] C. Turk, J. Svete, B. Stanovnik, L. Golič, S. Golič-Grdadolnik, L. Selič, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 146-156.



Schema 29. 1,3-dipolare Cycloaddition von Azomethin-Imin **2.3** mit Alkin **2.4**.

Die Arbeitsgruppe um Fu beschrieb 2003 erstmals eine Cu(I)-katalysierte Cycloaddition von Azomethin-Iminen **2.6** mit terminalen Alkinen, bei der ausschließlich ein Regioisomer gebildet wurde (Schema 30).^[65] Mithilfe des chiralen Phosphaferrocenoxazolins **2.7** konnte die Reaktion zudem mit guter bis sehr guter Enantioselektivität durchgeführt werden.



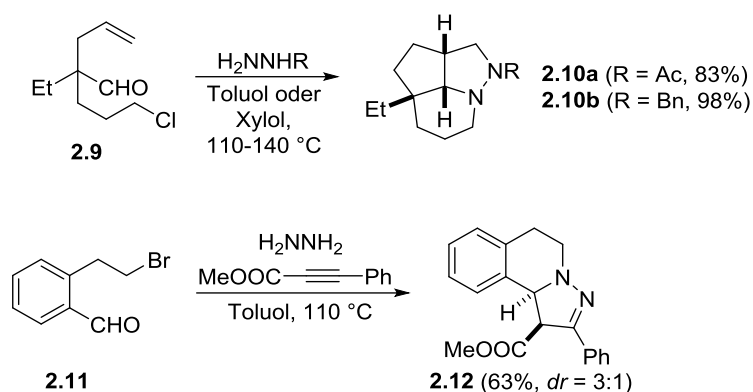
Schema 30. Enantioselektive Cu(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition von Azomethin-Iminen **2.6** mit terminalen Alkinen nach Fu et al.

2.1.2.2. Cyclische Azomethin-Imine mit C-N-Bindung im Ring

Verschiedene Typen heterocyclischer Systeme zählen zu diesen Azomethin-Iminen mit in den Ring einbezogener C-N-Bindung. Mit diesen 1,3-Dipolen ist es möglich, z.B. Pyrazolidine, Pyrazoline und Pyrazole zu synthetisieren. Solche Azomethin-Imine werden in der Regel durch intramolekulare Cyclisierungsreaktionen dargestellt. Coldham et al. konnten Aldehyde, die in γ - oder δ -Position ein Halogenatom tragen, mit Hydrazin bei 110 °C zu den entsprechenden Pyrazolidinen umsetzen (Schema 31).^[66] Dabei wird *in situ* das cyclische Azomethin-Imin gebildet.

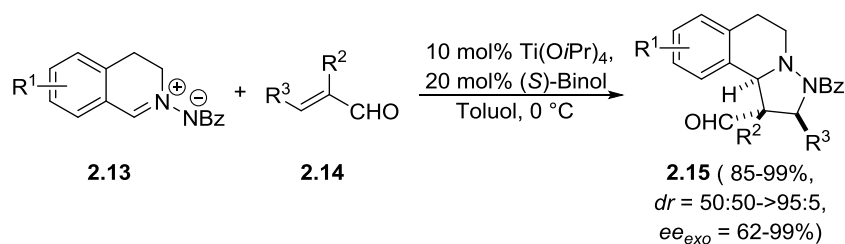
[65] R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10778-10779.

[66] H. D. S. Guerrand, H. Adams, I. Coldham, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7921-7928.



Schema 31. Synthese von Tetrahydropyrazolen und Dihydropyrazolen nach Coldham et al.

Erstmals in einer Reaktion mit Enalen **2.14** als Dipolarophile wurden die isolierten Azomethin-Imine **2.13** verwendet (Schema 32).^[67] Bei Verwendung eines (*S*)-Binol-Tetraisopropyltitanat-Komplexes konnten die gewünschten *exo*-Cyclisierungsprodukte **2.15** in guten Ausbeuten mit hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten erhalten werden.



Schema 32. Enantioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition von Azomethin-Iminen **2.13** mit Enalen **2.14** nach Maruoka et al.

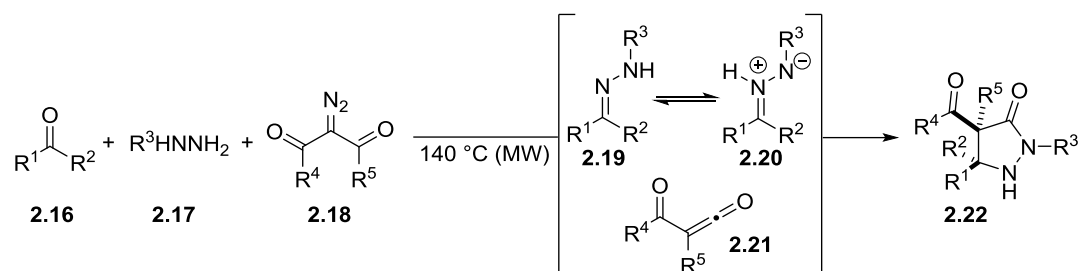
2.1.2.3. Acyclische Azomethin-Imine

Acyclische Azomethin-Imine werden intermediär aus Hydrazonen und Carbazaten gebildet und führen zu Pyrazolinen und Pyrazolidinen. Die entsprechenden Vorläufer können ausgehend von mono- oder 1,2-disubstituierten Hydrazinen synthetisiert werden.

Rodriguez et al. entwickelten einen Zugang zu Pyrazolidinonen **2.22** durch eine Dreikomponentenreaktion (Schema 33).^[68] In dieser Reaktion wird unter thermischen Bedingungen sowohl das Azomethin-Imin **2.20** als auch das Dipolarophil **2.21** gebildet. Das Azomethin-Imin entsteht aus der Carbonylkomponente **2.16** und dem monosubstituierten Hydrazin **2.17** durch Kondensation und anschließender 1,2-prototroper Umlagerung.

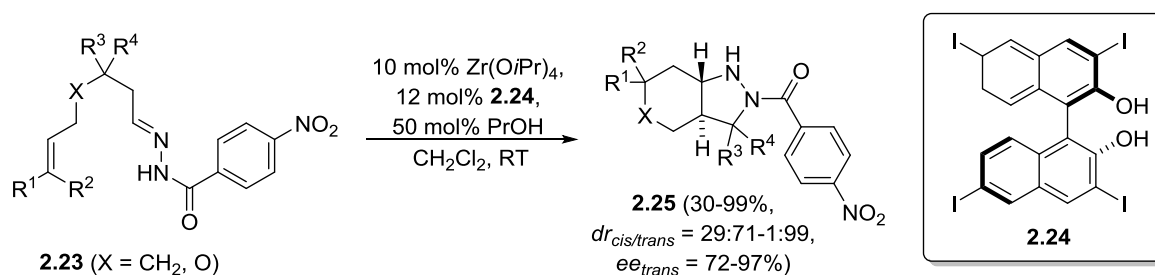
[67] T. Hashimoto, Y. Maeda, M. Omote, H. Nakatsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4076-4077.

[68] M. Passet, K. Mohanan, M. Hamann, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4124-4127.



Schema 33. Synthese von Pyrazolidinonen mittels thermischer 1,3-dipolarer Cycloaddition nach Rodriguez et al.

Das erste Beispiel einer Lewis-Säure-katalysierten asymmetrischen intramolekularen Cycloaddition von Hydrazonen mit Olefinen wurde von Kobayashi et al. beschrieben (Schema 34).^[69] Mithilfe eines chiralen Katalysators, *in situ* gebildet aus Tetraisopropylzirconat und Binol **2.24**, konnten gute bis sehr gute Diastereo- und Enantioselektivitäten bei gleichzeitig hohen Ausbeuten unter sehr milden Bedingungen erreicht werden.



Schema 34. Enantioselective Synthese von Pyrazolidinen **2.25** mittels intramolekularer 1,3-dipolarer Cycloaddition von Hydrazonen **2.23** nach Kobayashi et al.

[69] S. Kobayashi, H. Shimizu, Y. Yamashita, H. Ishitani, J. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13678-13679.

2.1.3. Mehrkomponentenreaktionen

Mehrkomponentenreaktionen sind ein attraktives Werkzeug für den Aufbau von komplexen kleinen Molekülen.^[70] Die Wichtigkeit von niedermolekularen Molekülen („small molecules“) für die Medizinische Chemie ist unbestritten. So können geringfügige Variationen in der Struktur eine Veränderung verschiedener Eigenschaften (Molekulargewicht, Polarität, Löslichkeit, Wasserstoffbrückenbindungen) zu Folge haben. Viele dieser Verbindungen zeigen neuartige biologische Aktivitäten, jedoch ist die Suche danach sehr mühsam. Lineare Synthesestrategien zeigen oftmals nur eine Bindungsknüpfung pro Schritt und in den meisten Fällen nur unzureichende Gesamtausbeuten.

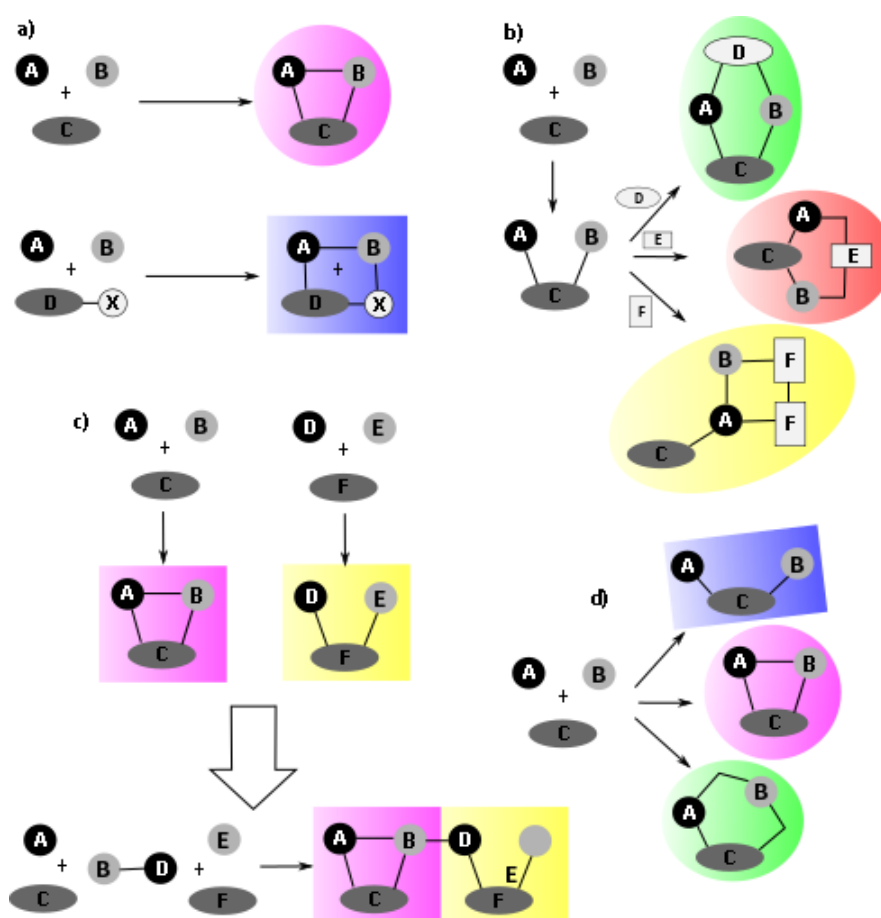
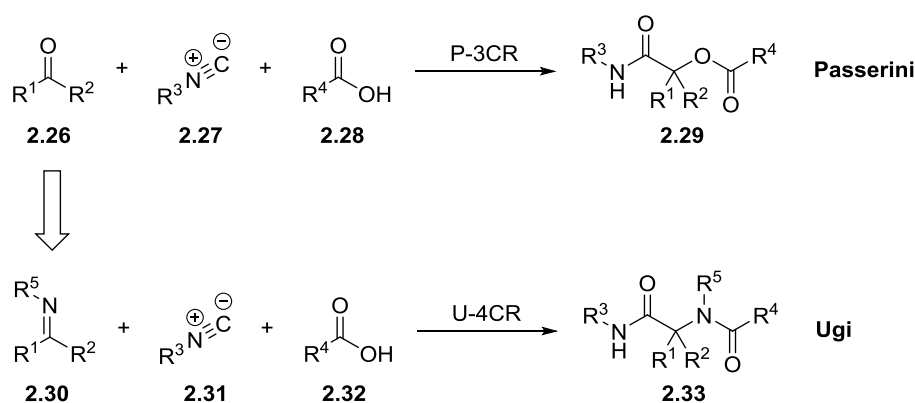


Abbildung 10. Strategien zur Entwicklung neuer Mehrkomponentenreaktionen: a) strukturelle Diversität durch Austausch eines Reaktanden („single reactant replacement“, SRR); b) modulare Reaktionssequenzen („modular reaction sequences“, MRS); c) Änderung der Reaktionsbedingungen („condition-based divergence“, CBD); d) Kombination mehrerer verschiedener Multikomponentenreaktionen.

[70] Ausgewählte Übersichten: a) G. H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831-844; b) N. Isambert, R. Lavilla, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8444-8454, c) B. Ganem, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463-472; d) B. B. Touré, D. G. Hall, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439-4486; e) J. E. Briggs-Houck, A. Younai, J. T. Show, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371-382; f) E. Ruijter, R. Scheffelaar, R. V. A. Orru, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6358-6371; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234-6246; g) C. de Graaff, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969-4009; h) A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083-3135.

Als Mittel der Wahl sind in der kombinatorischen Chemie Mehrkomponentenreaktionen eine sehr effiziente Methode zum Aufbau von „small molecules“. Innerhalb kürzester Zeit können umfangreiche Substanzbibliotheken aufgebaut werden, wodurch das Screening nach potenziellen Wirkstoffen erleichtert wird. Mehrkomponentenreaktionen zur Darstellung von Substanzbibliotheken können im Allgemeinen in vier Klassen eingeteilt werden (Abbildung 10). So kann strukturelle Diversität durch den Austausch eines Reaktanden C mit einem Reaktanden D mit der gleichen Reaktivität aber unterschiedlicher Funktionalität („single reactant replacement“, SRR, Abbildung 10a) erzeugt werden. Das vielleicht bekannteste Beispiel hierfür ist die Ugi-Reaktion, wobei die Carbonylkomponente **2.26** aus der Passerini-Dreikomponentenreaktion durch ein Imin **2.30** ersetzt wurde (Schema 35).

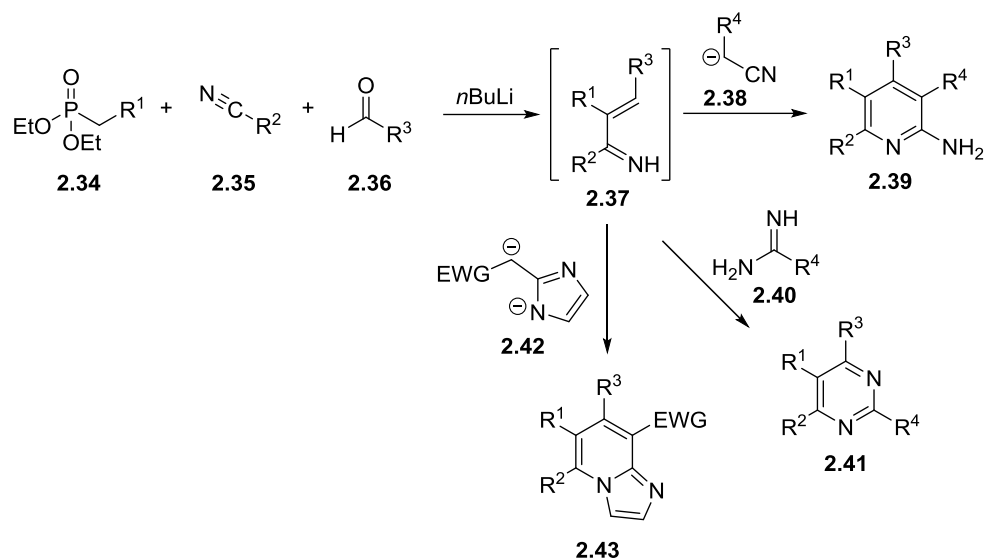


Schema 35. Entwicklung der Ugi-Reaktion durch Austausch eines Reaktanten bei der Passerini-Reaktion.

Eine weitere Strategie zur Entwicklung neuer Mehrkomponentenreaktionen kann durch modulare Reaktionssequenzen („modular reaction sequences“, MRS) realisiert werden (Abbildung 10b). Hierbei wird zunächst in einer Eintopfreaktion aus A, B und C ein reaktives Intermediat gebildet. Durch Behandlung mit weiteren verschiedenartiger Reaktionskomponenten D, E oder F können dann diverse chemische Gerüste aufgebaut werden. Ein Beispiel hierfür ist die Verwendung von 1-Azadienen **2.37** als Intermediat, *in situ* dargestellt ausgehend von einem Phosphonat **2.34**, einem Nitril **2.35** und einem Aldehyd **2.36** über eine Dreikomponentenreaktion (Schema 36). Durch Umsetzung von **2.37** mit Kaliumsalzen von Arylacetonitrilen **2.38** können so 2-Aminopyridine **2.39** erhalten werden.^[71] Durch den Einsatz von Amidinen und Guanidinen **2.40** wird so ein Zugang zu mehrfach substituierten Pyrimidinen

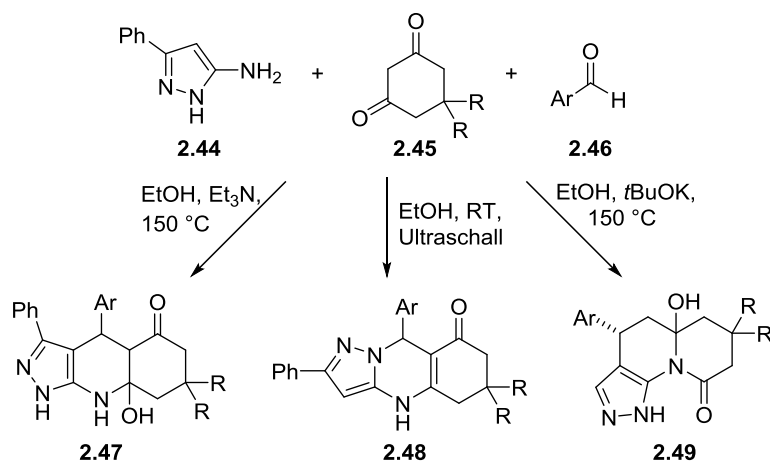
[71] A. S. Kiselyow, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9297-9300.

2.41 geschaffen.^[72] Mit der Verwendung der Dianionen von Methylimidazolylacetaten **2.42** können Imidazol(1,2- α)pyridine **2.43** dargestellt werden.^[73]



Schema 36. Modulare Reaktionssequenz nach Kiselyow.

Strukturelle Diversität in Mehrkomponentenreaktionen kann auch durch Änderungen der Reaktionsbedingungen („condition-based divergence“, CBD, Abbildung 10c) geschaffen werden. So können Temperatur, Lösungsmittel, Katalysator etc. den mechanistischen Verlauf der Reaktion von A, B und C ändern, wodurch die Produktbildung gezielt gesteuert werden kann.



Schema 37. Diversität durch Änderung der Reaktionsbedingungen nach Chebanov et al.

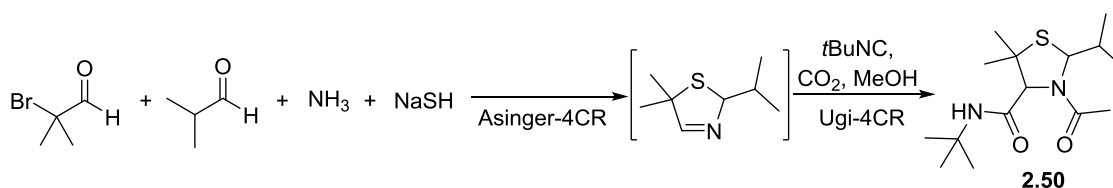
So konnten z.B. Chebanov et al. durch Wahl der Reaktionsbedingungen die Produktstruktur der Mehrkomponentenreaktion von 5-Aminopyrazol **2.44**, cyclische 1,3-Diketonen **2.45** und

[72] A. S. Kiselyow, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1663-1665.

[73] A. S. Kiselyow, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2941-2944.

aromatischen Aldehyden **2.46** verändern (Schema 37).^[74] In Ethanol mit Verwendung von Triethylamin als Base bei 150 °C kam es ausschließlich zur Bildung des Hantzsch-Produkts **2.47**. Wird als Base stattdessen Kalium-*t*-butanolat eingesetzt, wurde das Reaktionsprodukt **2.49** erhalten. Unter neutralen Bedingungen bei Raumtemperatur hingegen gelang die chemoselektive Darstellung des entsprechenden Biginelli-Produkts **2.48**.

Die vierte Strategie kann die Kombination mehrerer verschiedener Mehrkomponentenreaktionen sein (Abbildung 10d). Hierbei dienen orthogonale reaktive Gruppen im Produkt der ersten Mehrkomponentenreaktion, welche in dieser Reaktion gebildet oder in mit einer Komponente in das Molekül eingeführt werden, als Ausgangspunkt für die Kombination mit der zweiten Mehrkomponentenreaktion. Die erste Kombination zweier solcher Reaktionen gelang Dömling und Ugi mit einer Siebenkomponentenreaktion bestehend aus einer Asinger-Vierkomponentenreaktion (Asinger-4CR) und einer Ugi-Vierkomponentenreaktion (Ugi-4CR).^[75,76] In dieser höchst atomökonomischen Reaktion können selektiv und effizient komplexe Thiazolidine **2.50** erhalten werden (Schema 38).



Schema 38. Siebenkomponentenreaktion nach Dömling und Ugi.

[74] V. A. Chebanov, V. E. Saraev, S. M. Desenko, V. N. Chernenko, I. V. Knyazeva, U. Groth, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5110-5118.

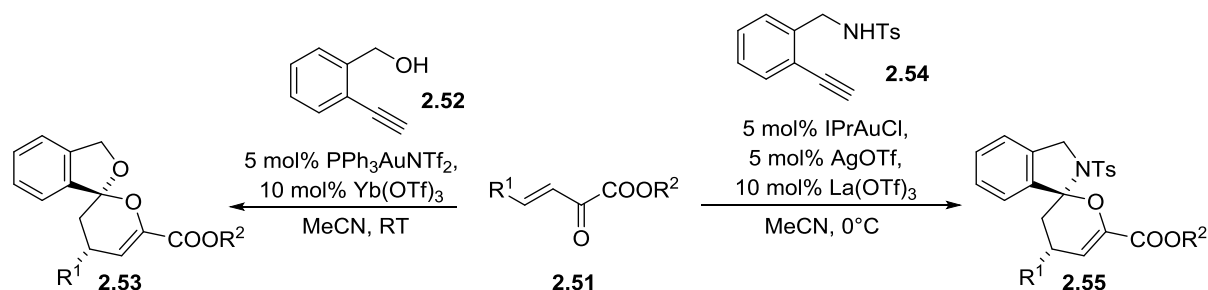
[75] F. Asinger, M. Thiel, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 667-683.

[76] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 634-635; *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 563-564.

2.2. Zielsetzung

Die Synthese von spirocyclischen Verbindungen, speziell von Spiroacetalen, ist in den letzten Jahren in den Fokus der organischen Synthese gerückt. Spiroacetale sind, wie zuvor schon erwähnt, Bestandteil einer Vielzahl biologisch aktiver Naturstoffe. Aber auch für die Synthese niedermolekularer Substrate sind solche Verbindungen sehr interessant. Damit sie in der Medizinischen und Kombinatorischen Chemie Anwendung finden, muss ein effizienter Zugang erschlossen sein. Dadurch wird materieller und vor allem zeitlicher Aufwand reduziert. Meist sind die Zugänge zu solchen Verbindungen jedoch über lineare Synthesen zu erreichen.

Eine Eintopfsynthese als Zugang zu Spiroacetalen wurde zum Zeitpunkt der Bearbeitung der Doktorarbeit von der Arbeitsgruppen um Wang veröffentlicht (Schema 39).^[77] Hierbei wurde eine Alkinkomponente **2.52** bzw. **2.54** eingesetzt, die zuerst mittels Goldkatalyse zum entsprechenden Heterocyclus reagiert, der dann in einem weiteren Schritt mithilfe einer anderen Lewis-Säure in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion zum Spiroacetal **2.53** bzw. **2.55** umgesetzt wird. Durch den Einsatz von terminalen Alkinolen und Aminoalkinen können so sowohl [O,O]- als auch [N,O]-Spiroacetale dargestellt werden.

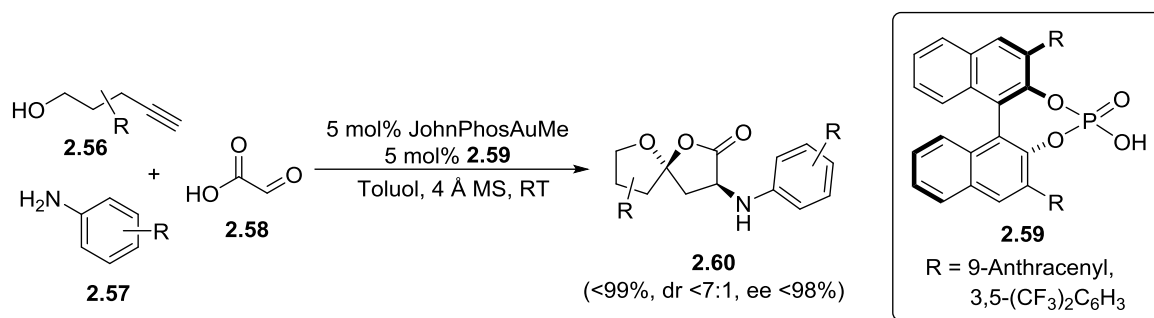


Schema 39. Übergangsmetallkatalysierte Darstellung von Spiroacetalen durch eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion nach Wang et al.

Ein weiteres Beispiel für die Darstellung von [O,O]-Spiroacetalen durch eine Mehrkomponentenreaktion wurde von Fañanás und Rodríguez gezeigt (Schema 40).^[78] Auch hier wurde von einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt ausgegangen.

[77] X. Wang, S. Dong, Z. Yao, L. Feng, P. Daka, H. Wang, Z. Xu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 22-25.

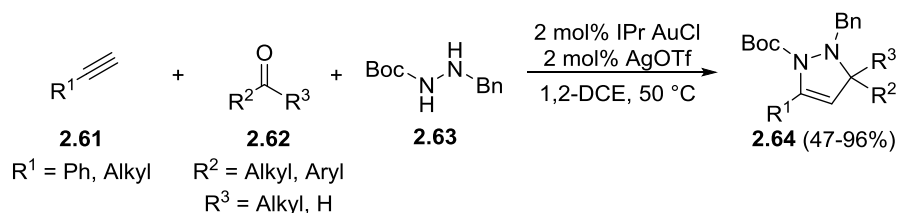
[78] L. Cala, A. Mendoza, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2715-2717.



Schema 40. Gold-katalysierte, enantioselektive Eintopfreaktion zur Darstellung von [O,O]-Spiroacetalen nach Fañanás und Rodríguez.

Durch Verwendung von chiralen Phosphorsäuren waren sie in der Lage, die Reaktion enantioselektiv und mit sehr guten Diastereomerenüberschüssen durchzuführen.

Ein Ziel dieser Arbeit ist die Synthese von spirocyclischen Pyrazolidinen, welche im Hinblick auf den möglichen Aufbau einer Substanzbibliothek durch einen Mehrkomponentenansatz dargestellt werden sollen. Die Arbeitsgruppe um Ohno berichtete 2012 von einer Gold-katalysierten Dreikomponenten-Anellierung ausgehend von terminalen Alkinen, Aldehyden und Hydrazinen (Schema 41).^[79]



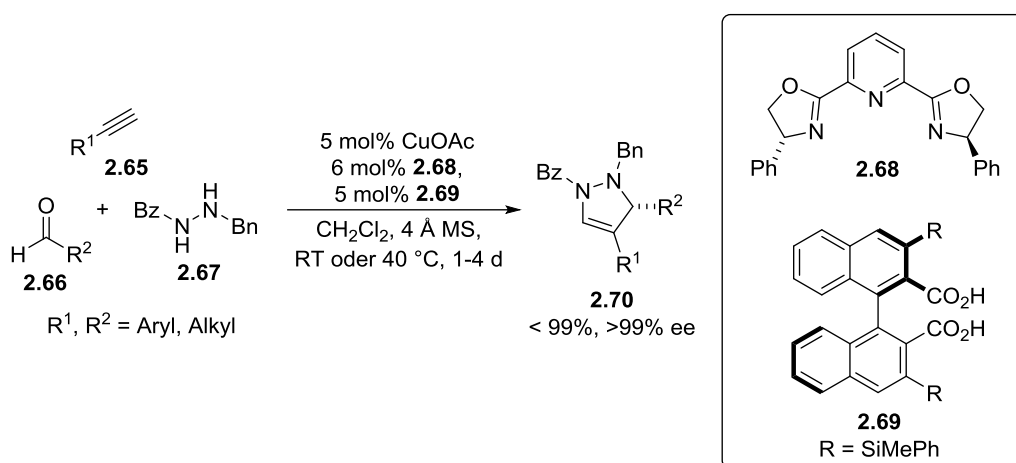
Schema 41. Gold-katalysierte Darstellung von Dihydropyrazolen nach Ohno et al.

Etwas später konnte die Arbeitsgruppe um Maruoka zeigen, wie diese Reaktion enantioselektiv durchgeführt werden kann (Schema 42).^[80,81] Hierzu wurde der chirale Ligand **2.68** eingesetzt. Durch die zusätzliche Verwendung der chiralen Brønsted-Säure konnte zum einen der Enantiomerenüberschuss verbessert werden, zum anderen konnte damit ausschließlich ein Regioisomer erhalten werden.

[79] Y. Suzuki, S. Naoe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 326-329.

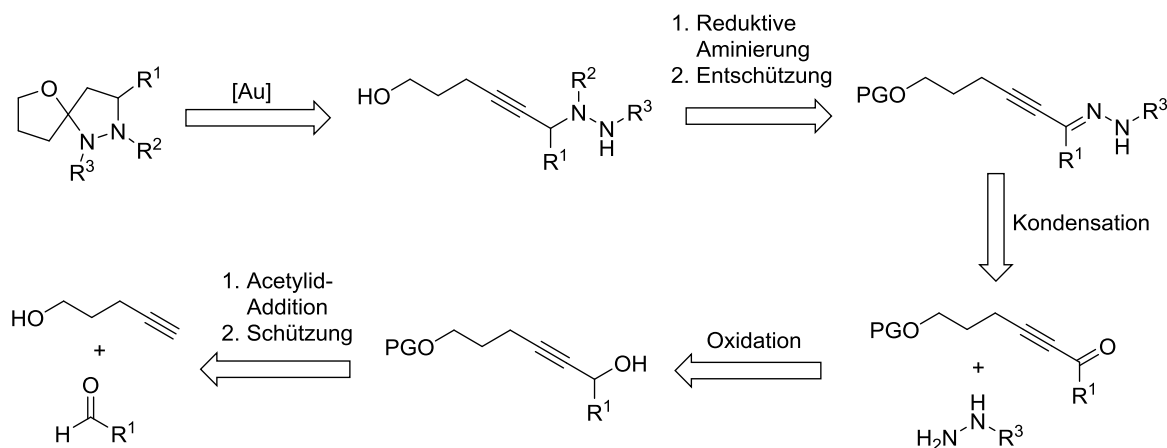
[80] T. Hashimoto, Y. Takiguchi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11473-11476.

[81] Unter ähnlichen Bedingungen konnten Kobayashi et al. cyclische Azomethin-Imine mit terminalen Alkinen enantioselektiv umsetzen: T. Imaizumi, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20049-20052.



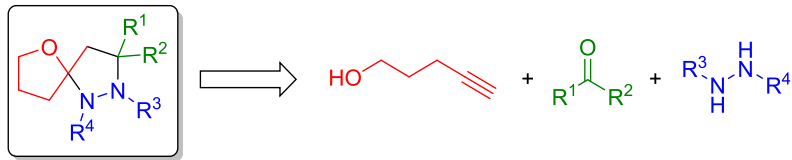
Schema 42. Kupfer(I)-katalysierte Darstellung von Dihydropyrazolen nach Maruoka et al.

Diese Arbeiten sollen der Grundstein für die Entwicklung einer Eintopf-synthese für die Darstellung neuartiger spirocyclischer Pyrazolidine sein. Bei Betrachtung der retrosynthetischen Analyse wird eine mindestens siebenstufige lineare Synthesesequenz erhalten (Schema 43). Ins Auge fallen dabei die Schützungs- bzw. Entschützungsreaktionen und Redoxreaktionen.



Schema 43. Retrosynthetische Analyse.

Durch einen Eintopfprozess sollten diese unökonomischen Schritte vermieden werden. Hierzu sollte eine Gold-katalysierte Cyclisierung zu spirocyclischen Pyrazolidinen durch die Kombination der Spirocyclisierungen von Wang bzw. Fañanas und Rodríguez und der Darstellung der Dihydropyrazole von Ohno und Maruoka geschaffen werden.^[77,78,79,80] Wie in Schema 43 aufgezeigt sind die drei Hauptkomponenten für den Aufbau des gewünschten Produkts ein Alkinol, ein Hydrazinderivat und ein Aldehyd.



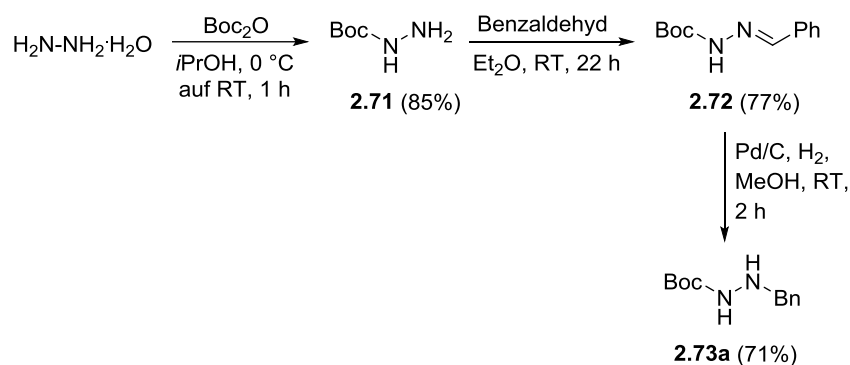
Schema 44. Retrosynthetische Analyse zur Darstellung der spirocyclischen Pyrazolidine.

Der Schlüsselschritt bei Mehrkomponentenreaktion zwischen den drei Komponenten soll die 1,3-dipolare Cycloaddition sein; insgesamt sollen hierbei vier Bindungen chemoselektiv geknüpft werden (Schema 44).

2.3. Ergebnisse und Diskussion

2.3.1. Erste Versuche

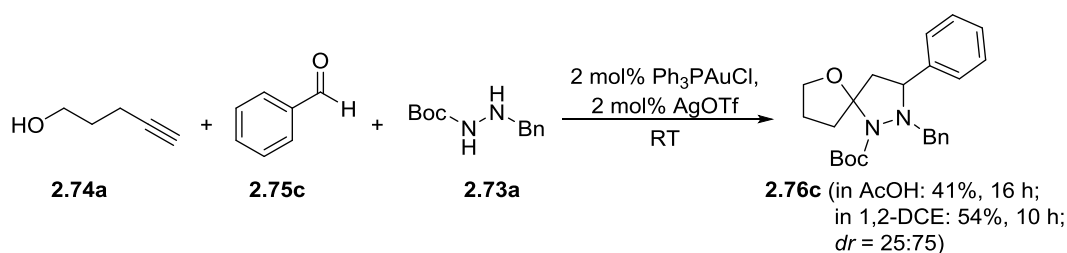
Die eingehenden Versuche zur Optimierung der Reaktionsbedingungen sollten mit einem Boc,Bn-geschützten Hydrazin durchgeführt werden. Schon Ohno konnte dieses erfolgreich in der Darstellung der Dihydropyrazole verwenden.^[79]



Schema 45. Darstellung des Boc,Bn-geschützten Hydrazins.

Als Startmaterial wurde dabei Hydrazin-Monohydrat gewählt, welches nach Boc-Schätzung (85% Ausbeute) mit Benzaldehyd zum entsprechenden Hydrazone **2.72** mit einer Ausbeute von 77% umgewandelt wurde.^[82] Abschließend wurde dieses dann in einer Ausbeute von 71% zum Hydrazin **2.73a** reduziert.

In ersten Versuchen wurden nun Pent-4-in-1-ol, Benzaldehyd und das Hydrazin mithilfe eines Katalysatorsystems aus Triphenylphosphin-Gold(I)chlorid und Silbertriflat zusammengegeben (Schema 46). Als Lösungsmittel dienen hier Essigsäure bzw. 1,2-Dichlorethan.



Schema 46. Erste Versuche zur Gold-katalysierten Mehrkomponentenreaktion.

[82] R. E. Melendez, W. D. Lubell, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6759-6764.

Schon unter diesen nicht optimierten Bedingungen konnte das Produkt **2.76c** nach 16 bzw. 10 Stunden in moderaten Ausbeuten von 41% und 54% erhalten werden. Das Diastereomerenverhältnis lag in beiden Fällen bei 25:75. In Essigsäure kam es zur Bildung eines Goldspiegels.

2.3.2. Lösungsmittel-Screening

Als Testsystem für das Lösungsmittel-Screening wurde nun für Pent-4-in-1-ol, Isobutyraldehyd und das Boc,Bn-geschützte Hydrazin **2.73a** wieder das Verhältnis 1.2 : 1.2 : 1.0 (Alkinol : Aldehyd : Hydrazin) gewählt. Das Hydrazin wurde hierfür zuerst in dem gewählten Lösungsmittel gelöst. Dazu wurden dann das Alkinol und der Aldehyd gegeben. Zu dieser Lösung wurde nun das Katalysatorsystem ($\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgOTf}$) zugegeben.

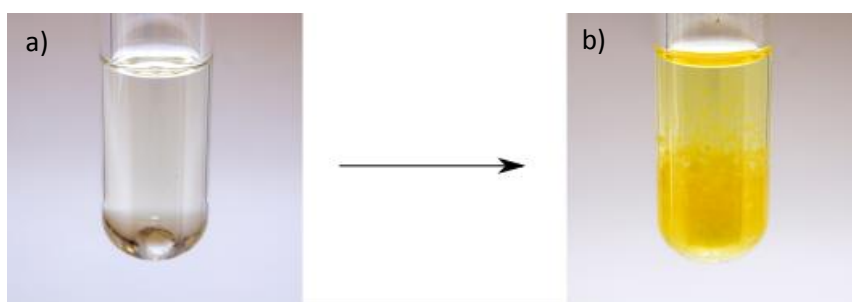


Abbildung 11. Reaktionslösung der Mehrkomponentenreaktion: a) Zugabe von Hydrazin, Aldehyd und Alkinol; b) nach zusätzlicher Zugabe des Katalysatorsystems.

Bei der Zugabe des Katalysatorsystems kam es nach der typischen anfänglichen Trübung (wahrscheinlich durch ausgefallenes Silberchlorid) zu einer auffällenden Geldfärbung (Abbildung 11). Schon bei den ersten Versuchen bei Raumtemperatur zeigten sich auch hier moderate Ausbeuten des gewünschten Produktes (Tabelle 1). So konnten mit 1,2-Dichlorethan 41% der Spiroverbindung **2.76a** nach 22 Stunden isoliert werden (Eintrag 1). Es zeigten sich vergleichbare Ausbeuten mit Eisessig, Toluol und Dichlormethan von 37-43% (Einträge 2-4).

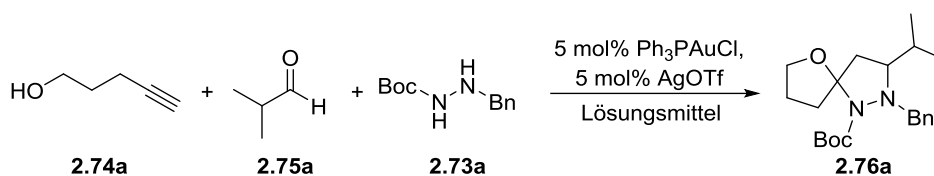


Tabelle 1. Variation des Lösungsmittels bei der untersuchten Eintopf-Reaktion.^[a]

Eintrag	Lösungsmittel	T	t	Ausbeute ^[b]
1	1,2-DCE	RT	22 h ^[c,d]	41%
2	AcOH	RT	43 h ^[d]	39%
3	Toluol	RT	16 h ^[c,d]	37%
4	CH ₂ Cl ₂	RT	16 h ^[c,d]	43%
5	THF	RT	16 h ^[c]	52%
6	THF	50 °C	3 h ^[c]	40%

[a] 1.2 Äq. Pent-4-in-1-ol, 1.2 Äq. Isobutyraldehyd, 1.0 Äq. Hydrazin **2.73a**;
 [b] isolierte Ausbeute als Gemisch von Diastereomeren (*dr* = 45:55); [c] kein vollständiger Umsatz, Reaktion abgebrochen; [d] Bildung von Nebenprodukten.

Es waren hierbei jedoch keine vollständigen Umsätze und die Bildung von Nebenprodukten zu beobachten (Abbildung 12). Im Fall von Eisessig konnten 15% des 1,3,4-Oxadiazolidins **2.77a** detektiert werden.

WB-416a.030.esp

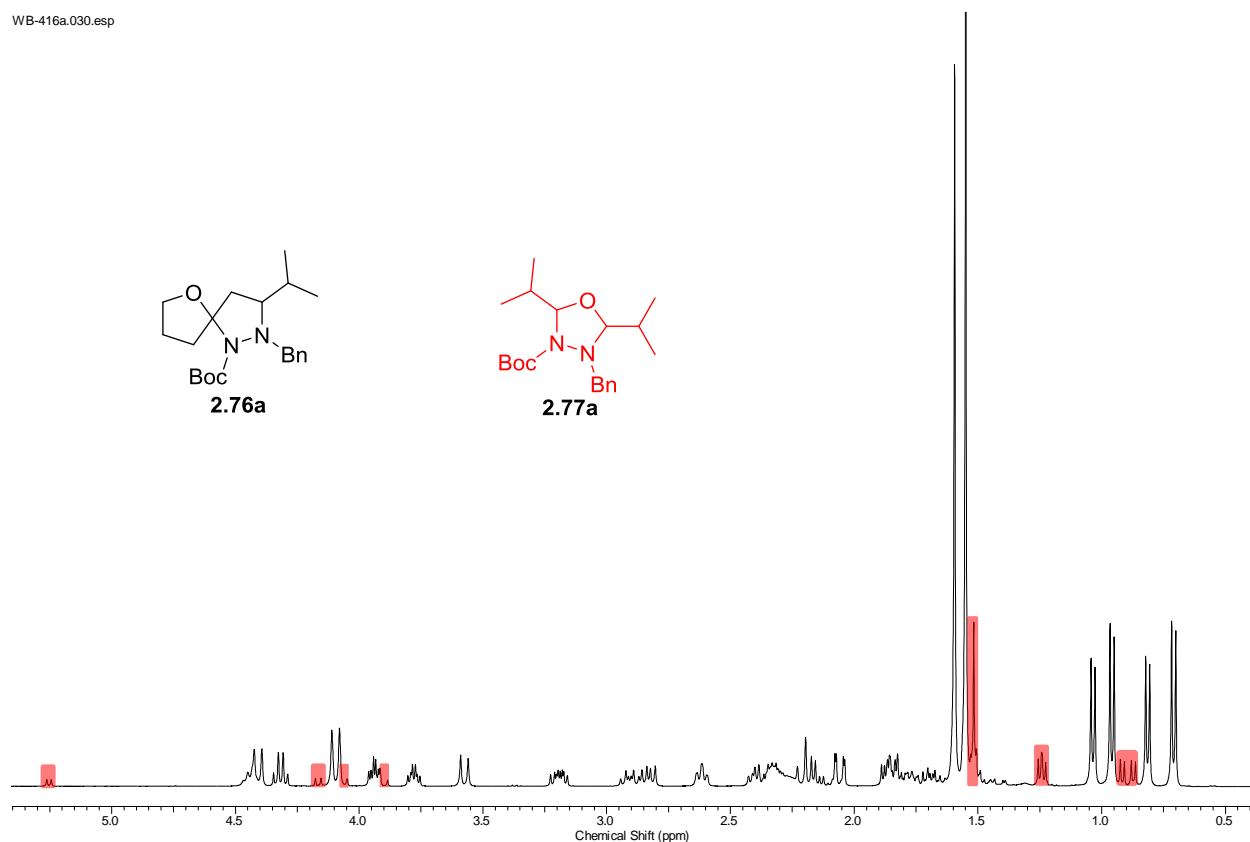
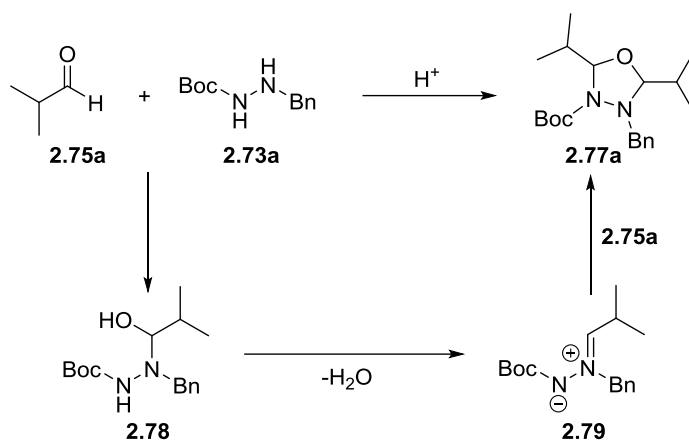


Abbildung 12. Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts der Mehrkomponentenreaktion in AcOH (Tabelle 1, Eintrag 2). Rot markiert: Signale des Nebenprodukts **2.77a**.

Dieses Nebenprodukt ist das Kondensationsprodukt zweier Aldehydmoleküle mit den Hydrazin.^[83] Über die Zwischenstufe als Halbaminal **2.78** kommt es vermutlich zur Bildung des Azomethin-Imins **2.79** (Schema 47). Es kommt dann zu einer Konkurrenzsituation zwischen Alkinol und Aldehyd. Die Entstehung des Oxadiazolidins **2.77a** wird offensichtlich durch Brønsted-Säuren begünstigt. Zudem kann es aufgrund der langen Reaktionszeit zu dieser unerwünschten Reaktion kommen.



Schema 47. Bildung des Nebenprodukts **2.77a**.

Bei der Verwendung von THF konnte das Auftreten dieser Nebenprodukte verhindert werden (Eintrag 5). Auch hier war aber kein vollständiger Umsatz zu beobachten. Durch Erwärmen der Reaktionslösung kam es zu einer Beschleunigung der Reaktion und schon nach drei Stunden konnten 40% von **2.76a** erhalten werden (Eintrag 6). In allen Fällen konnte ein Gemisch von Diastereomeren im Verhältnis von 45:55 beobachtet werden, es zeigte sich also kein Einfluss von Lösungsmittel oder Temperatur.

2.3.3. Katalysator-Screening

Es folgte nun die Variation des Katalysatorsystems (siehe Tabelle 2). Es wurden verschiedene Silbersalze eingesetzt (Einträge 1-3). Es zeigte sich ein höherer Umsatz bei der Verwendung von Silberhexafluoroantimonat (Eintrag 3) bei einer Ausbeute von 69%. Die Verwendung des JohnPhos-Goldkatalysators [Au]-**2.80** zeigte keine Verbesserung (Eintrag 4). Wenn der Phosphin-

[83] a) B. Zwanenburg, W. E. Weening, J. Strating, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 877-882; b) G. Zinner, W. Kliegel, W. Ritter, H. Böhlke, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1678-1688; c) S. F. Nelson, P. J. Hintz, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7108-7113; d) G. Zinner, W. Kilwing, *Arch. Pharm.* **1973**, *306*, 134-139; e) V. J. Baker, A. R. Kratitzky, J.-P. Majoral, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1975**, 1191-1193; f) V. V. Khau, M. J. Martinelli, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4323-4326; g) R. G. Kostranovsky, P. Rademacher, Y. I. El'natanov, G. K. Kadorkina, G. A. Nikiforov, *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46*, 1291-1299.

Ligand am Goldsalz gegen einen elektronenziehenden Phosphit-Liganden [Au]-**2.81** ausgetauscht wird, zeigte sich ein Sprung in der Reaktivität. So konnte die Ausbeute auf 77% erhöht werden (Eintrag 5). Der als sehr reaktiv geltende Gagosz-Katalysator^[84] Ph₃PAuNTf₂ zeigte hierbei die gleiche Reaktivität (Eintrag 6). Mit Gold(I)- und Gold(III)chlorid konnten nach sieben Stunden nur Spuren an Produkt erhalten werden. Die Reaktionen wurden abgebrochen, da sich schon nach etwa einer Stunde bei beiden Reaktionen ein Goldspiegel bildete (Eintrag 7 und 8). Der Versuch ausschließlich mit Silberhexafluoroantimonat zeigte keinen Umsatz innerhalb von vier Stunden (Eintrag 9).

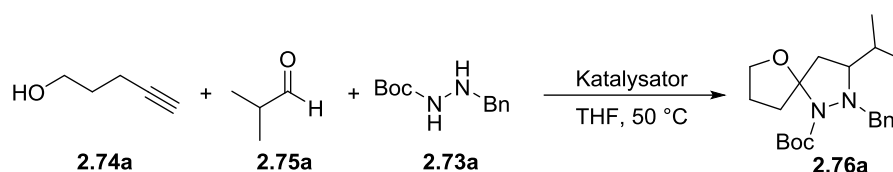
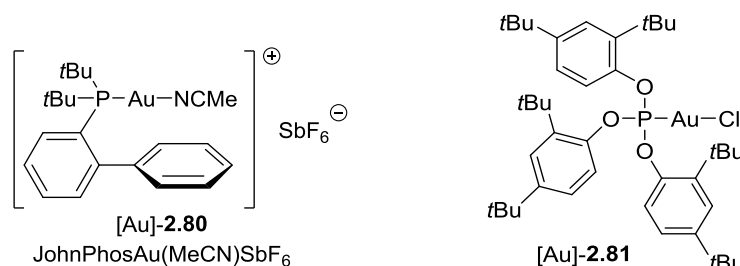


Tabelle 2. Variation des Katalysators bei der untersuchten Eintopfreaktion.^[a]

Eintrag	Katalysator	Katalysatormenge	t	Ausbeute ^[b]
1	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	5 mol%	3 h	40%
2	Ph ₃ PAuCl/AgBF ₄	5 mol%	2.5 h	58%
3	Ph ₃ PAuCl/AgSbF ₆	5 mol%	3.5 h	69%
4	[Au]- 2.80	5 mol%	4 h	65%
5	[Au]- 2.81 /AgSbF ₆	5 mol%	4 h	77%
6	PPh ₃ AuNTf ₂	5 mol%	4 h	75%
7	AuCl	5 mol%	7 h ^[c,d]	Spuren
8	AuCl ₃	5 mol%	7 h ^[c,d]	Spuren
9	AgSbF ₆	5 mol%	4 h ^[c]	-
10	CuBr ^[e]	10 mol%	14 d ^[c]	Spuren
11	PtCl ₂ ^[e]	10 mol%	24 h	57%
12	-	-	7 d ^[c]	-

[a] 1.2 Äq. Pent-4-in-1-ol, 1.2 Äq. Isobutyraldehyd, 1.0 Äq. Hydrazin **2.73a**; [b] isolierte Ausbeute als Gemisch von Diastereomeren (*dr* = 45:55), [c] Reaktion abgebrochen; [d] rasche Bildung eines Goldspiegels; [e] 2.0 Äq. 4-Pentin-1-ol, 2.0 Äq. Isobutyraldehyd, 1.0 Äq. Hydrazin.



Mit Kupfer(I)bromid konnten nach einer Reaktionszeit von zwei Wochen nur Spuren an Produkt detektiert werden (Eintrag 10). Auf den Einsatz weiterer Kupfersalze wurde verzichtet. Dagegen

[84] N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133-4136.

zeigte Platin(II)chlorid einen moderaten Umsatz und so konnte nach 24 Stunden 57% des gewünschten Produkts erhalten werden (Eintrag 11). Ohne den Einsatz eines Katalysators kam es auch nicht zu einem Umsatz (Eintrag 12).

2.3.4. Variation der Stöchiometrie

Mit den zuvor erhaltenen Bedingungen wurde anschließend eine Variation der Stöchiometrie untersucht (Tabelle 3). Mit einem leichten Überschuss von Alkinol und Aldehyd konnten 77% der Spiroverbindung **2.76a** erhalten werden (Eintrag 1). Wurden alle Komponenten in einem äquimolaren Verhältnis eingesetzt, so sank die Ausbeute auf 63% (Eintrag 2). Wenn die Reaktion mit jeweils einer Komponente in einem leichten Überschuss durchgeführt wurde, zeigten sich ähnliche Ergebnisse (Einträge 3-5). Das Alkinol und der Aldehyd sollten somit im Überschuss zugesetzt werden. Bei Erhöhung des Überschusses auf 1.5 Äquivalente konnte Produkt **2.76a** mit einer Ausbeute von 89% isoliert werden (Eintrag 6). Bei Verwendung einer Stöchiometrie von 2.0 : 2.0 : 1.0 (**2.74a** : **2.75a** : **2.73a**) konnte diese nochmals auf 92% leicht gesteigert werden (Eintrag 7).

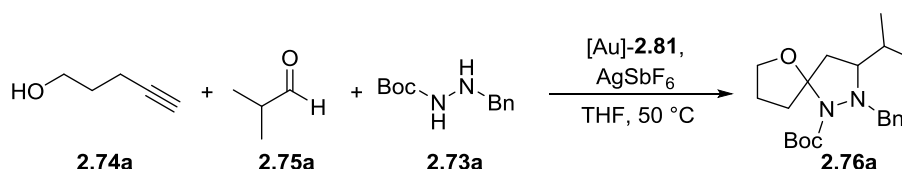


Tabelle 3. Variation der Äquivalente bei der untersuchten Eintopfreaktion.

Eintrag	Katalysator-			Ausbeute ^[a]		
	2.74a [Äq.]	2.75a [Äq.]	2.73a [Äq.]			
1	1.2	1.2	1.0	5 mol%	4 h	77%
2	1.0	1.0	1.0	5 mol%	4 h	63%
3	1.2	1.0	1.0	5 mol%	4 h	64%
4	1.0	1.2	1.0	5 mol%	4 h	65%
5	1.0	1.0	1.2	5 mol%	4 h	64%
6	1.5	1.5	1.0	5 mol%	4 h	89%
7	2.0	2.0	1.0	5 mol%	4 h	92%
8	2.0	2.0	1.0	2 mol%	4 h	85%
9	2.0	2.0	1.0	1 mol%	6 h	84%

[a] isolierte Ausbeute als Gemisch von Diastereomeren ($dr = 45:55$).

Mit diesen optimierten Bedingungen wurde nun die Katalysatorbeladung reduziert (Einträge 8 und 9). Dies geschah bis zu einer Menge von 1 mol% mit einer sehr guten Ausbeute von 84%; auf

eine weitere Reduzierung wurde verzichtet. Diesen Ergebnissen kann jedoch schon entnommen werden, wie effizient diese Mehrkomponentenreaktion durchgeführt werden kann. In allen durchgeführten erfolgreichen Experimenten konnte ein Diastereomerenverhältnis von 45:55 beobachtet werden. Es gab somit auch keinen Einfluss des Katalysators auf dieses Verhältnis. Die Vermutung liegt also nah, dass die Produktstruktur ausschlaggebend für die Diastereoselektivität ist.

2.3.5. Verwendung zusätzlicher Lewis-Säuren

Als Lewis-Säure ist Gold im Allgemeinen carbophil. Nach dem HSAB-Prinzip sind Gold(I)-Salze dabei weicher als Gold(III)-Salze. In der Konsequenz können Gold(III)-Salze auch funktionelle Gruppen aktivieren, die Sauerstoff oder Stickstoff enthalten. Wie schon in der Einleitung erwähnt können 1,3-dipolare Cycloadditionen durch den Einsatz von Lewis-Säuren beschleunigt werden. Die Frage ist nun, ob diese Mehrkomponentenreaktion mit härteren Lewis-Säuren katalysiert werden kann. Dazu wurden zu der Reaktion eine Reihe von Additiven zugegeben, die durch koordinierende Fähigkeiten bekannt sind.^[85] Interessant hierbei sind auch Effekte auf die Diastereoselektivität der Reaktion.

Für die Versuche wurden zu den Reaktionslösungen 10 mol% einer Lewis-Säure zugegeben (Tabelle 4). Beim Vergleich der verschiedenen Einträge fällt auf, dass die Reaktionen mit Zink(II)triflat, Scandium(III)triflat, Kupfer(II)triflat und Ytterbium(III)triflat sowie der Ansatz ohne Additiv nach 30 Minuten beendet sind (Einträge 2, 4, 5, 6, 10). Die Ausbeuten bewegen sich mit 81-87% in einem ähnlichen Rahmen. Auch bei der Betrachtung der Diastereomerenverhältnisse lassen sich keine Unterschiede festmachen. Bei der Verwendung der Lewis-Säuren Indium(III)chlorid, Cer(III)chlorid, Eisen(II)chlorid, Eisen(III)chlorid und Indium(III)bromid konnte ein Einbruch des Umsatzes und die Bildung des Nebenprodukts **2.77a** beobachtet werden (Einträge 1, 3, 7, 8, 9). So konnten im Fall von Eisen(III)chlorid nur Spuren des Produkts **2.76a** detektiert werden (Eintrag 8).

[85] S. Kobayashi, T. Busujima, S. Nagayama, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3491-3494.

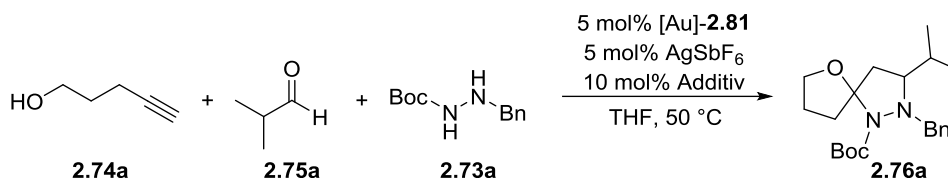


Tabelle 4. Einfluss verschiedener Lewis-Säuren als Additiv auf die Reaktion.^[a]

Eintrag	Additiv	t	Ausbeute 2.76a ^[b]	dr 2.76a ^[c]	Ausbeute 2.77a ^[b]
1	InCl ₃	20 h	52%	46:54	8%
2	Zn(OTf) ₂	30 min	84%	45:55	-
3	CeCl ₃	24 h	21%	44:56	13%
4	Sc(OTf) ₃	30 min	81%	44:56	-
5	Cu(OTf) ₂	30 min	85%	45:55	-
6	Yb(OTf) ₃	30 min	84%	45:55	-
7	FeCl ₂	24 h	23%	46:54	-
8	FeCl ₃	24 h	Spuren	n.b.	9%
9	InBr ₃	24 h	23%	46:54	14%
10	-	30 min	87%	46:54	-
11 ^[d]	-	24 h	n.b.	48:52	n.b.

[a] 2.0 Äq. Pent-4-in-1-ol, 2.0 Äq. Isobutyraldehyd, 1.0 Äq. Hydrazin **2.73a**; [b] NMR-Ausbeute bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum mit CHCl₃ als internen Standard; [c] bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum; [d] bei 0 °C.

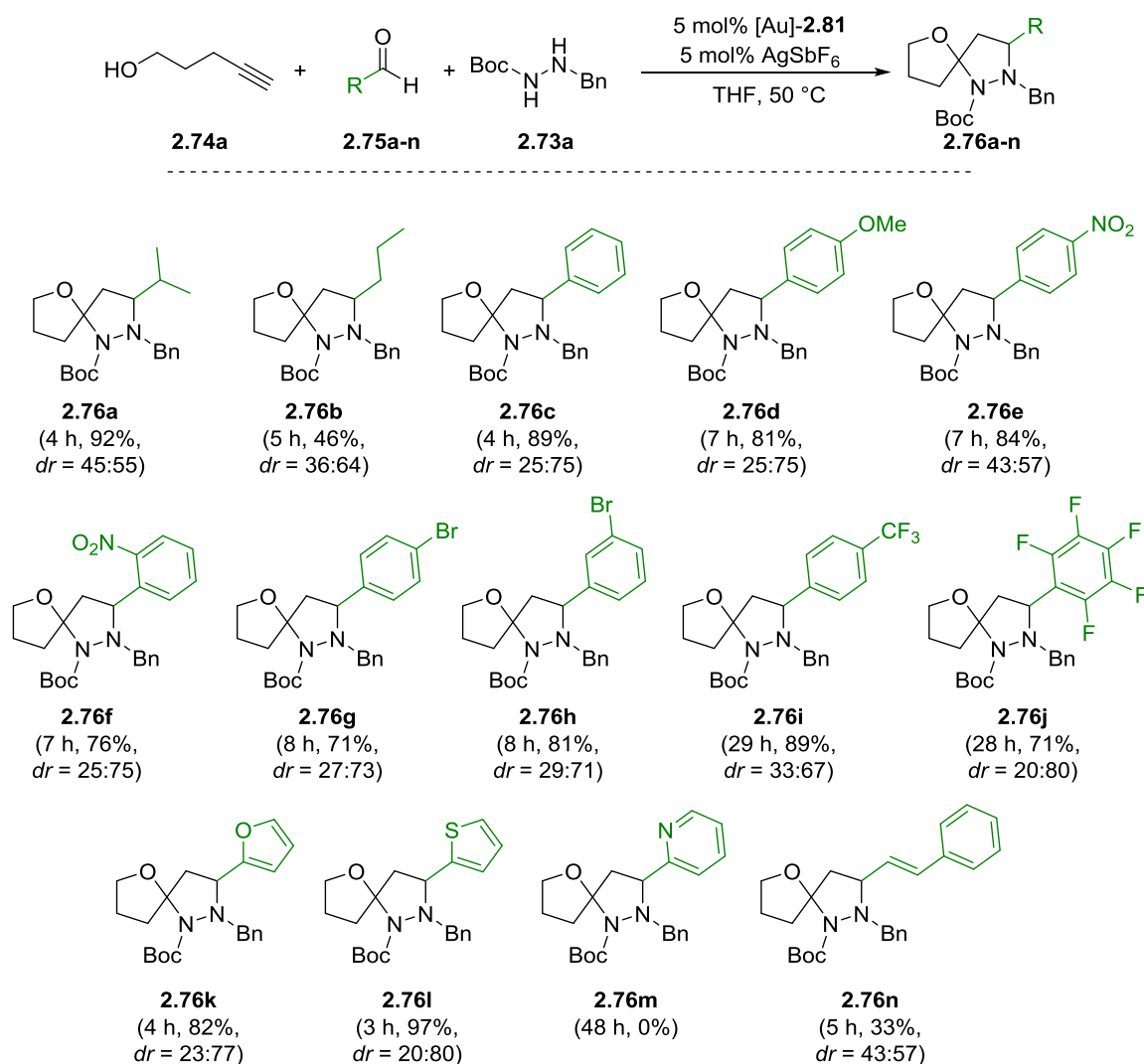
Bei den übrigen Additiven konnten Ausbeuten von 21-52% erhalten werden. Auch hier war kein Einfluss auf die Diastereoselektivität zu erkennen. Außerdem war bei den eingesetzten Halogeniden bis auf Eisen(II)chlorid auch die Bildung des Oxadiazolidins zu beobachten. Der Effekt, der sich beim Vergleich erkennen lässt, ist sehr wahrscheinlich auf die Anionen zurückzuführen. Durch die höhere Konzentration an Chloridionen kann es wieder zu Austauschreaktionen mit dem kationischen Goldkatalysator kommen. Das entstehende Chloridsalz ist dann katalytisch weit weniger aktiv. Bei den Metalltriflatsen ist weder eine Verlangsamung noch eine Beschleunigung der Reaktion zu erkennen. Die Kationen sollten somit keinen Einfluss auf die Reaktion haben. Auch die Diastereoselektivität wird hier nicht beeinflusst. Außerdem wurde die Reaktion bei verringerter Temperatur durchgeführt. Bei 0 °C war nach 24 Stunden kein vollständiger Umsatz zu verzeichnen. Das Diastereomerenverhältnis zeigte auch hier keine Veränderung.

Mithilfe der bisher beschriebenen Methode können nun die verschiedenen Komponenten variiert werden. So kann das unter anderem die Kettenlänge und das Substitutionsmuster des Alkinols verändert werden. Als Carbonyl-Komponente steht eine Vielzahl von Aldehyden zur Verfügung. Auch auf den Einsatz von Ketonen wird in diesem Zusammenhang eingegangen. Das Hydrazin kann durch verschiedene Substituenten verändert werden. Der Fokus liegt hierbei

jedoch auf einer möglichen Abspaltung der jeweiligen Schutzgruppe. Hierbei könnte noch im Nachhinein zusätzliche strukturelle Diversität durch Substitution am Stickstoff geschaffen werden.

2.3.6. Variation des Aldehyds

Zunächst wurden verschiedene Aldehyde bei der Eintopfreaktion getestet (Schema 48). Hierbei wurden sowohl aliphatische und aromatische als auch α,β -ungesättigte Aldehyde gewählt. Als aliphatische Vertreter kamen neben dem schon zuvor betrachteten Isobutyraldehyd auch *n*-Butyraldehyd zum Einsatz.



Schema 48. Darstellung der heterocyclischen Spiroverbindungen **2.76** durch die Gold-katalysierte Mehrkomponentenreaktion mit Variation des Aldehyds.

Beim unverzweigten *n*-Butyraldehyd kam es im Verlauf der Reaktion zur Bildung von vielen Nebenprodukten, die jedoch nicht charakterisiert werden konnten. Das gewünschte Produkt

2.76b konnte mit einer moderaten Ausbeute von 46% und einem Diastereomerenverhältnis von 36:64 erhalten werden. Mit aromatischen Aldehyden zeigten sich durchweg sehr gute Ergebnisse. Bei der Verwendung von Benzaldehyd konnten 89% der Spiroverbindung **2.76c** isoliert werden. Es zeigte sich ein Diastereomerenverhältnis von 25:75. Dieses Verhältnis von etwa 1:3 zeigte sich bei den meisten der Spiroverbindungen. Eine Ausnahme bildet das Cyclisierungsprodukt **2.76e** ausgehend von 4-Nitrobenzaldehyd. Hier konnte ein Diastereomerenverhältnis von 43:57 beobachtet werden. Mehrere Wiederholungen dieses Versuchs bestätigten dieses Ergebnis. Im Fall der trifluormethylierten Verbindung **2.76i** wurde ein Verhältnis von 33:67 erhalten. Eine bessere Diastereoselektivität hingegen zeigte das fluorierte Produkt **2.76j** mit einem Verhältnis von 20:80. Es konnte in diesen Fällen aber keine gravierender elektronischer Effekt der Substituenten am Aromaten festgestellt werden; in allen Fällen betrug die Ausbeute gute bis sehr gute 71-89%. Mithilfe von Furfural und 2-Thiophencarbaldehyd konnten zudem erfolgreich zwei heteroaromatische Substituenten eingeführt werden. Die Ausbeuten betrug sehr gute 82% (**2.76k**) und 97% (**2.76l**). Die Diastereoselektivitäten waren mit 23:77 (**2.76k**) bzw. 20:80 (**2.76l**) vergleichbar mit den zuvor dargestellten Spiroverbindungen. Mit 2-Pyridincarbaldehyd konnte kein Umsatz zum entsprechenden Produkt **2.76m** beobachtet werden. Mit Zimtaldehyd wurde zudem ein α,β -ungesättigter Aldehyd umgesetzt. Es kam jedoch hierbei zum Auftreten von Nebenprodukten. Die gewünschte Verbindung **2.76n** konnte mit einer Ausbeute von 33% isoliert werden; das Diastereomerenverhältnis betrug dabei 43:57.

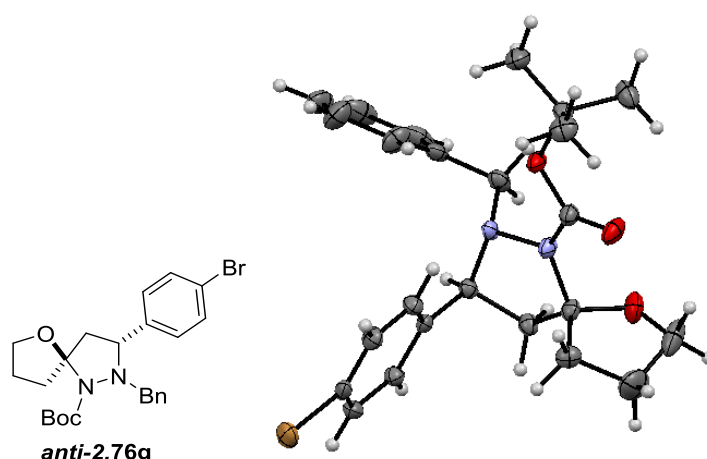


Abbildung 13. Kristallstruktur des Hauptdiastereomers **anti-2.76g**.

Nach Umkristallisation war es möglich, eine Kristallstruktur des Hauptdiastereomers von Verbindung **2.76g** zu erhalten (Abbildung 13). Zu erkennen ist die *anti*-Stellung des Arylsubstituenten zum Acetal-Sauerstoffatom. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit

bisherigen Erkenntnissen.^[53,56,86] Ein Vergleich mit der NMR-Daten der bisher synthetisierten Spiroverbindungen zeigt, dass das *anti*-Diastereomer in allen Fällen das Hauptdiastereomer ist.

Bei der Betrachtung der eingesetzten Aldehyde lässt sich eine gute Verträglichkeit verschiedener funktioneller Gruppen mit dem entwickelten Katalysatorsystem erkennen. Dies könnte für spätere Modifizierungen am Molekül von enormer Wichtigkeit sein (z.B. C-C-Kreuzkupplungen, Oxidations- bzw. Reduktionsreaktionen).

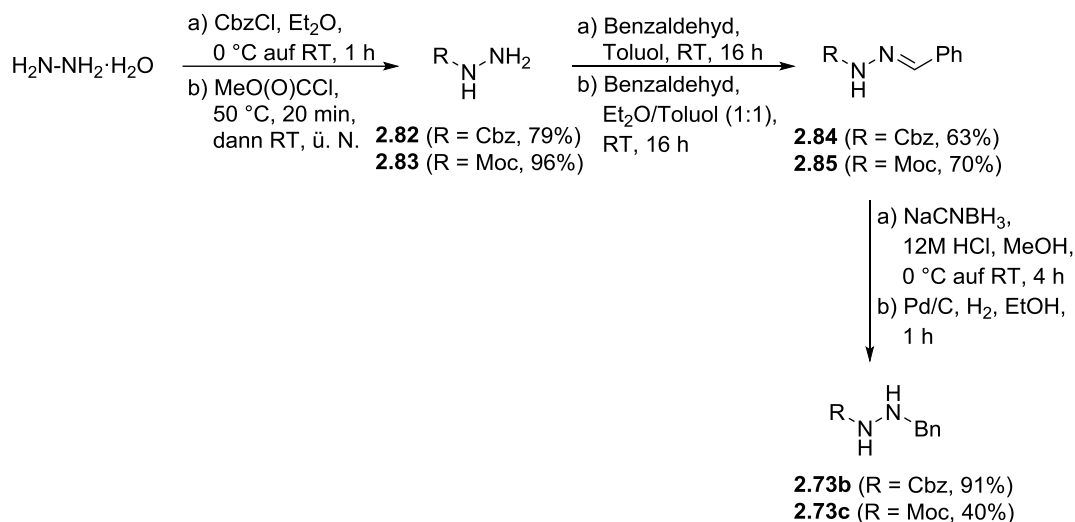
2.3.7. Variation des Hydrazins

In den anschließenden Versuchen sollte nun die Hydrazinkomponente variiert werden. Die Arbeitsgruppen um Ohno und Maruoka fanden in ihren Studien heraus, dass das Hydrazin eine elektronenziehende und eine elektronenschiebende Gruppe tragen muss.^[79,80] Diese Beobachtungen wurden bei diesen Versuchen berücksichtigt. Zudem wurde für eine mögliche Entschützung hin darauf geachtet, dass die größtenteils eingesetzten Schutzgruppen leicht abspaltbar sind. So wurden als elektronenziehende, leicht abspaltbare Schutzgruppen *t*-Butoxycarbonyl (Boc), Benyloxycarbonyl (Cbz) und Methoxycarbonyl (Moc) gewählt. Typische Bedingungen für die Abspaltung dieser Carbamat-Schutzgruppen sind sauer (Boc, Cbz), basisch (Moc) oder hydrogenolytisch (Cbz). Zusätzlich dazu wurden noch Tosyl-, Benzoyl- und Acetyl-Reste als Substituenten eingesetzt. Als elektronenschiebende Gruppen wurden benzyliche (Bn, PMB) Substituenten verwendet, welche im Allgemeinen unter hydrogenolytischen Bedingungen zu entfernen sind.

Die Synthese der Hydrazin-Derivate **2.73b** und **2.73c** folgte dem Muster der Darstellung des Boc,Bn-geschützten Analogons (Schema 49). Zunächst erfolgt die Einführung der Carbamat-Schutzgruppen. Im Fall der Cbz-Schützung gelang dies mit 79%, die Moc-Schützung lieferte 96% des einfach geschützten Hydrazins.^[87]

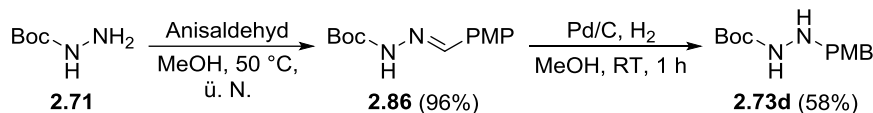
[86] Diese *anti*-Stellung war auch bei den Hauptdiastereomeren zu beobachten, die in der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung von Aminoalkinolen zu [N,O]-Spiroacetalen entstanden sind.

[87] a) N. Merkley, J. Warkentin, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 942-949; b) Z. Fan, Z. Shi, H. Zhang, X. Liu, L. Bao, L. Ma, X. Zuo, Q. Zheng, N. Mi, *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 4279-4286.



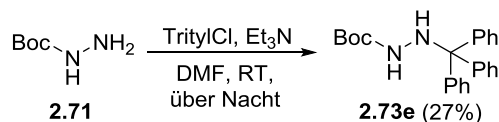
Schema 49. Darstellung des Cbz,Bn- und des Moc,Bn-geschützten Hydrazins **2.73b** und **2.73c**.

Anschließend erfolgte die Umsetzung mit Benzaldehyd zum entsprechenden Hydrazone, welche zuletzt reduziert wurden.^[79,88] Beim Cbz-geschützten Hydrazone **2.84** geschah die mittels Natriumcyanoborhydrid, da diese Carbamat-Schutzgruppe unter hydrogenolytischen Bedingungen mit Palladium auf Kohle und Wasserstoff abgespalten wird. Bei der Moc-geschützten Variante wurde konnten diese jedoch wieder zur Reduktion von Hydrazone **2.85** angewendet werden.^[79]



Schema 50. Darstellung des Boc,PMB-geschützten Hydrazins **2.73d**.

Um zum Boc,PMB-geschützten Hydrazin zu gelangen, wurde ausgehend von Substrat **2.71** eine reduktive Aminierung durchgeführt, indem dieses mit Anisaldehyd und danach mit Palladium auf Kohle und Wasserstoff umgesetzt wurde (Schema 50).^[89]



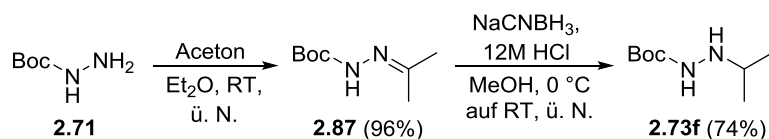
Schema 51. Darstellung des Boc,Trt-geschützten Hydrazins **2.73e**.

Das Boc,Trt-geschützte Hydrazin **2.73e** wurde durch Umsetzung von Hydrazid **2.71** mit Tritylchlorid mit einer Ausbeute von 27% synthetisiert (Schema 51). Für die anschließenden

[88] R. Calabretta, C. Giordano, C. Gallina, V. Morea, V. Consalvi, R. Scandurra, *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 931-941.

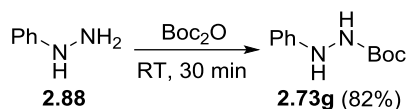
[89] H. L. Sham, D. A. Betebener, C. Zhao, N. E. Wideburg, A. Saldivar, D. J. Kempf, J. J. Plattner, D. W. Norbeck, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1052-1053.

Cyclisierungsversuche reichte die erhaltene Menge jedoch vollkommen aus. Bei der Synthese des Isopropyl-substituierten Hydrazins **2.73f** wurde zunächst mit Aceton das Hydrazon **2.87** hergestellt (Schema 52).^[82]



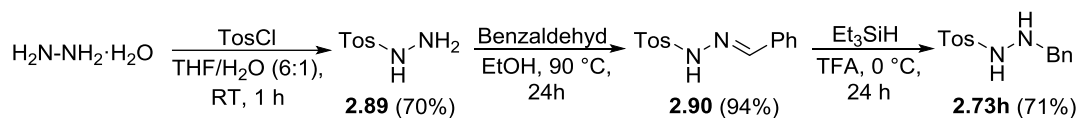
Schema 52. Darstellung des Boc,*i*Pr-geschützten Hydrazins **2.73f**.

Anschließend wurde zunächst versucht wie zuvor mit Palladium auf Kohle zu reduzieren. Nach drei Tagen bei war jedoch keinerlei Umsatz zu erkennen, sodass auch hier Natriumcyanoborhydrid verwendet wurde. Für die Darstellung des Boc,Ph-substituierten Hydrazins **2.73g** wurde Phenylhydrazin **2.88** mit Boc-Anhydrid umgesetzt (Schema 53).^[90]



Schema 53. Darstellung des Boc,Ph-geschützten Hydrazins **2.73g**.

Für die Synthese des Tos,Bn-substituierten Hydrazinderivats **2.73h** wurde Hydrazin mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid umgesetzt (Schema 54).^[91] Das Hydrazid **2.89** konnte mit 70% Ausbeute nach Umkristallisation erhalten werden. Danach erfolgte die Bildung des Hydrazons **2.90**.^[92] Hier konnten 94% des Produkts isoliert werden. Abschließend erfolgte die Reduktion des Hydrazons **2.90** zum Hydrazin **2.73h**. Dies geschah mit Triethylsilan als Reduktionsmittel mit einer Ausbeute von 71%.^[93]



Schema 54. Darstellung des Tos,Bn geschützten Hydrazins **2.73h**.

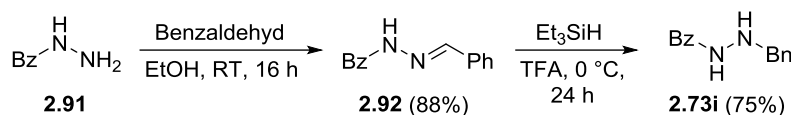
[90] K. Kisseljova, O. Tšubrik, R. Sillard, S. Mäeorg, U. Mäeorg, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 43-45.

[91] G. L. Backes, D. M. Neumann, B. S. Jursic, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4629-4636.

[92] A. Admasu, M. S. Platz, A. Marcinek, J. Michalak, A. D. Gudmundsöttir, J. Gebicki, *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 207-220.

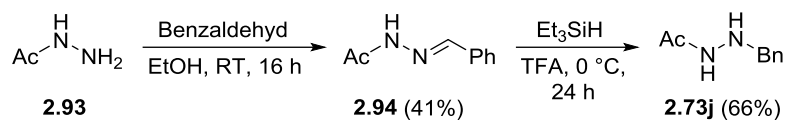
[93] P.-L. Wu, S.-Y. Peng, J. Magrath, *Synthesis* **1996**, 249-252.

Die gleiche Strategie wurde für die Darstellung des Bz,Bn-substituierten Hydrazins **2.73i** verfolgt (Schema 55). Nach der Umsetzung von Benzoylhydrazid **2.91** hier mit Benzaldehyd (88% Ausbeute) wurde auch hier das Hydrazon **2.92** mit Triethylsilan zum Hydrazin **2.73i** reduziert.^[94,93] Hierbei konnten 75% des Produkts isoliert werden.



Schema 55. Darstellung des Bz,Bn-geschützten Hydrazins **2.73i**.

Auch die Synthese eines Ac,Bn-geschützten Hydrazins **2.73j** konnte realisiert werden (Schema 56). Nach Bildung des Hydrazons **2.94** mit Benzaldehyd wurde auch hier erfolgreich mit Triethylsilan zum gewünschten Produkt reduziert.



Schema 56. Darstellung des Ac,Bn-geschützten Hydrazins **2.73j**.

Mit den verschiedenen Hydrazin-Derivaten wurde anschließend die Mehrkomponentenreaktion durchgeführt (Tabelle 5). Dafür wurden wieder Pent-4-in-1-ol **2.74a** und Isobutyraldehyd **2.75a** verwendet. Es zeigte sich bei den Carbamat-geschützten Substraten sehr gute Umsätze zu den entsprechenden Spiroverbindungen. Wie schon zuvor beschrieben konnte das Boc,Bn-geschützte Produkt **2.76a** mit sehr guten 92% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 1). Die Cbz- und Moc-geschützten Analoga **2.76o** und **2.76p** lieferten 78% bzw. 75% (Einträge 2 und 3). Hierbei zeigten sich auch ähnliche Reaktivitäten. Beim Austausch der Benzyl-Schutzgruppe gegen eine PMB-Schutzgruppe konnten 75% des gewünschten Produktes **2.76q** erhalten werden (Eintrag 4). Im Gegensatz zu Eintrag 1 musste diese Reaktion über Nacht gerührt werden, zeigte aber vollständigen Umsatz. Neben den Hydrazin-Derivaten mit benzylicchen Schutzgruppen wurden außerdem die beiden Substrate mit Alkyl- bzw. Phenyl-Substituenten betrachtet (Einträge 6 und 7). Hier kam es jedoch in beiden Fällen zu einer sofortigen Schwarzfärbung der Reaktionslösung. Nach kurzer Zeit bildete sich zudem ein Goldspiegel.

[94] G. Vantomme, S. Jiang, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9509-9518.

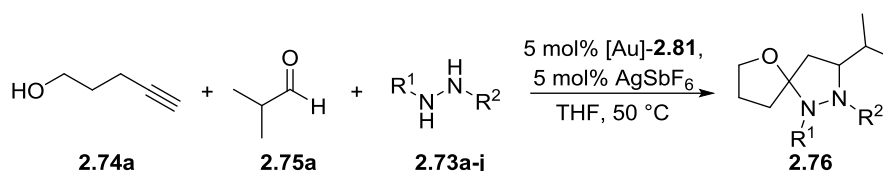


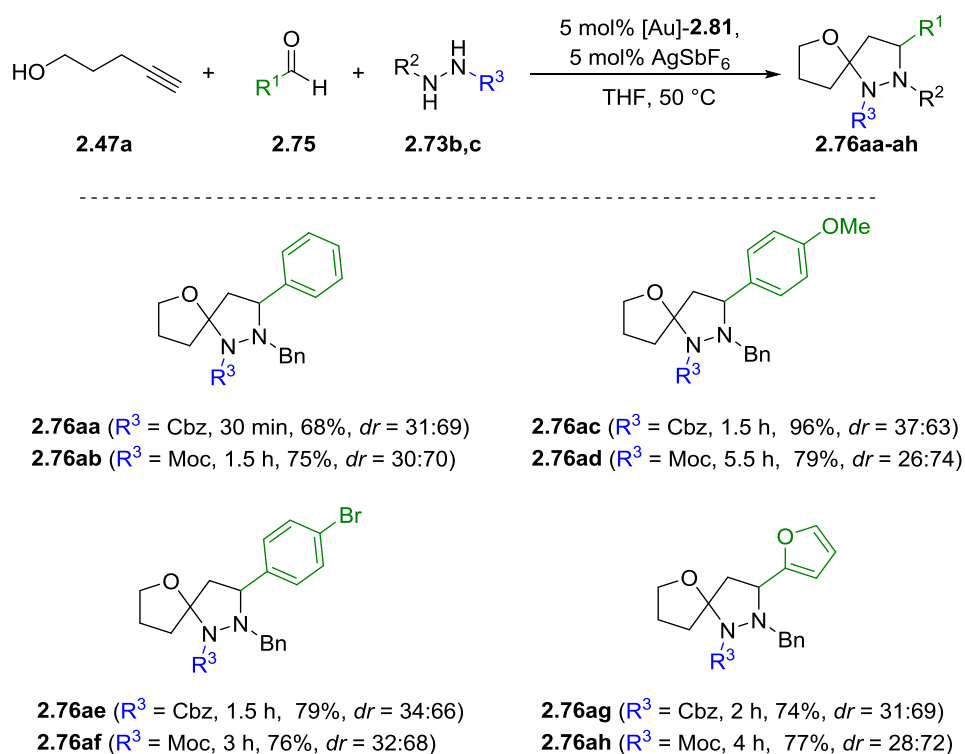
Tabelle 5. Variation der Schutzgruppen bei der Eintopfreaktion.

Eintrag	R ¹	R ²	T	t	Produkt	Ausbeute ^[a]	dr ^[b]
1	Boc	Bn	50 °C	4 h	2.76a	92%	45:55
2	Cbz	Bn	50 °C	1.5 h	2.76o	78%	50:50
3	Moc	Bn	50 °C	5.5 h	2.76p	75%	42:58
4	Boc	PMB	50 °C	24 h	2.76q	75%	46:54
5	Boc	Trt	50 °C	48 h	2.76r	_[c,d]	-
6	Boc	Ph	50 °C	24 h	2.76s	_[c,d]	-
7	Boc	<i>i</i> Pr	50 °C	24 h	2.76t	_[c,d]	-
8	Boc	<i>i</i> Pr	70 °C	24 h	2.76t	Spuren ^[c,d]	-
9	Boc	<i>i</i> Pr	110 °C ^[e]	2 h	2.76t	32% ^[c,d]	37:63
10	Tos	Bn	50 °C	24 h	2.76u	Spuren ^[c,d]	-
11	Bz	Bn	50 °C	24 h	2.76w	Spuren ^[c,d]	-
12	Ac	Bn	50 °C	24 h	2.76x	66%	36:64
13	Boc	H	50 °C	24 h	2.76y	_[d,f]	-
14	Boc	Boc	50 °C	24 h	2.76z	_[d]	-

[a] isolierte Ausbeute; [b] bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie; [c] rasche Bildung eines Goldspiegels; [d] Reaktion abgebrochen; [e] in Mikrowellenreaktor durchgeführt; [f] vermutlich nur Bildung des entsprechenden Hydrazons.

Konnte bei der Reaktion des Phenyl-substituierten Hydrazins keinerlei Umsatz beobachtet werden, so zeigte sich bei der Isopropyl-substituierten Variante die Bildung eines neuen Produkts in Spuren bei der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie. Daher wurde die Reaktion nochmal in THF bei 70 °C durchgeführt, was jedoch zu dem gleichen Ergebnis führte. Bei 110 °C in Toluol unter Mikrowellenbestrahlung konnten 32% der gewünschten Spiroverbindung **2.76t** erhalten werden. Jedoch konnte auch hier kein vollständiger Umsatz erreicht werden. Es wurde auch versucht, ein Boc,Trt-geschütztes Hydrazin auf die Reaktion anzuwenden (Eintrag 5). Hierbei konnte jedoch kein Umsatz zum gewünschten Produkt **2.76r** beobachtet werden. Es kam zur Bildung eines Nebenproduktes, welches jedoch nicht identifiziert werden konnte. Des Weiteren wurde versucht, die Carbamat-Schutzgruppe mit einer stabilen Tosyl-Gruppe als elektronenziehenden Rest auszutauschen (Eintrag 10). Die Reaktion zeigte einen vollständigen Umsatz, jedoch konnten bei der Reaktionskontrolle viele Nebenprodukte beobachtet werden. Signifikante Signale des Produkts **2.76u** konnten im NMR-Spektrum identifiziert werden, jedoch schlug eine Isolierung und eine eindeutige Charakterisierung fehl. Neben der Tosyl-Gruppe ist auch die Benzoyl-Gruppe elektronenziehend (Eintrag 11). Auch hier

konnte jedoch nur eine Vielzahl an Nebenreaktionen beobachtet werden. Im Gegensatz dazu lieferte die Reaktion mit dem Ac,Bn-geschützten Hydrazinderivat 66% des gewünschten spirocyclischen Pyrazolidins **2.76x**. Das Diastereomerenverhältnis lag hier bei 36:64. Ein weiterer Versuch war die Verwendung eines einfach Boc-geschützten Hydrazins (Eintrag 13). Hier würde eine spätere Entschützung entfallen und das ungeschützte Stickstoff-Atom könnte nach erfolgter Produktbildung direkt weiterfunktionalisiert werden. Es kam bei dieser Reaktion jedoch nicht zur Bildung des gewünschten Produkts. Es konnte nur das aus der Reaktion des Aldehyds mit dem Hydrazin entstandene Hydrazon isoliert werden. Dieses geht unter den etablierten Bedingungen keine weitere Umsetzung ein. Neben den unsymmetrisch substituierten Hydrazinen wurde auch das doppelt Boc-geschützte Hydrazin bei der Reaktion eingesetzt. Hier zeigte sich jedoch kein Umsatz und die Reaktion wurde abgebrochen. Wie erwartet muss das Hydrazin einen elektronenziehenden und einen elektronenschiebenden Substituenten tragen. Für den ersten zeigen Carbamat-Schutzgruppen die beste Reaktivität, der zweite sollte ein benzylischer Substituent sein.



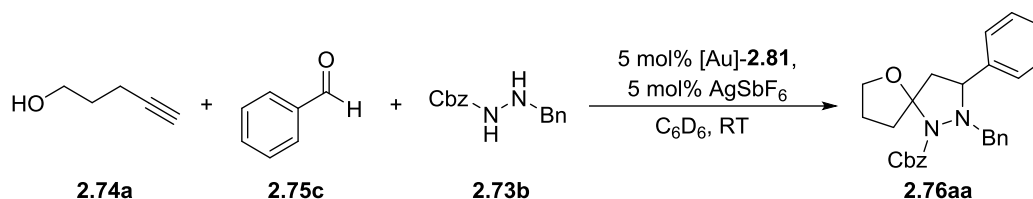
Schema 57. Darstellung der heterocyclischen Spiroverbindungen **2.76** durch die Gold-katalysierte Mehrkomponentenreaktion mit Variation des Aldehyds und Hydrazins.

Auch bei der Variation des Hydrazins wurden einige weitere Substrate dargestellt (Schema 57). So konnten wie bei der Mehrkomponentenreaktion mit dem Boc,Bn-geschützten Hydrazin verschiedene Aldehyde eingesetzt werden. Die Ausbeuten sind mit 68-96% vergleichbar mit den in Schema 47 beschriebenen. Die Diastereomerenverhältnisse liegen zwischen 37:63 und 26:74.

Insgesamt zeigt sich die Bandbreite der Schutzgruppen zwar relativ eingeschränkt, jedoch bieten selbst die hier getesteten Vertreter eine gewisse Diversität in Bezug auf spätere Entschützungsmöglichkeiten.

2.3.8. Mechanistische Untersuchungen

Für mechanistische Untersuchungen bieten sich bei dieser Reaktion kinetische Messungen mittels NMR-Spektroskopie an. Zunächst wurden einige Voruntersuchungen durchgeführt, bei denen die geeigneten Bedingungen und Substrate gewählt werden. Zudem sollte die Reaktion in deuteriertem Benzol und nicht zu schnell verlaufen, da potenziell auftretende Zwischenprodukte so besser beobachtet werden können. Es hat sich sehr schnell gezeigt, dass das Cbz,Bn-beschützte Hydrazin **2.73b** auch bei Raumtemperatur gute Umsätze bringt. Als Aldehyd wurde Benzaldehyd gewählt, da dieser keine aliphatischen Protonen trägt. Die dabei resultierenden NMR-Spektren sollten somit leichter auszuwerten sein.



Schema 58. Ausgewählte Reaktion für kinetische Messungen mittels NMR-Spektroskopie.

Das NMR-Spektrum der Startmaterialien ohne Katalysatorsystem zeigte keinerlei Produktbildung (Abbildung 14). Auch spätere Versuche, die Bildung des Azomethin-Imins zu beobachten, gelangen nicht.

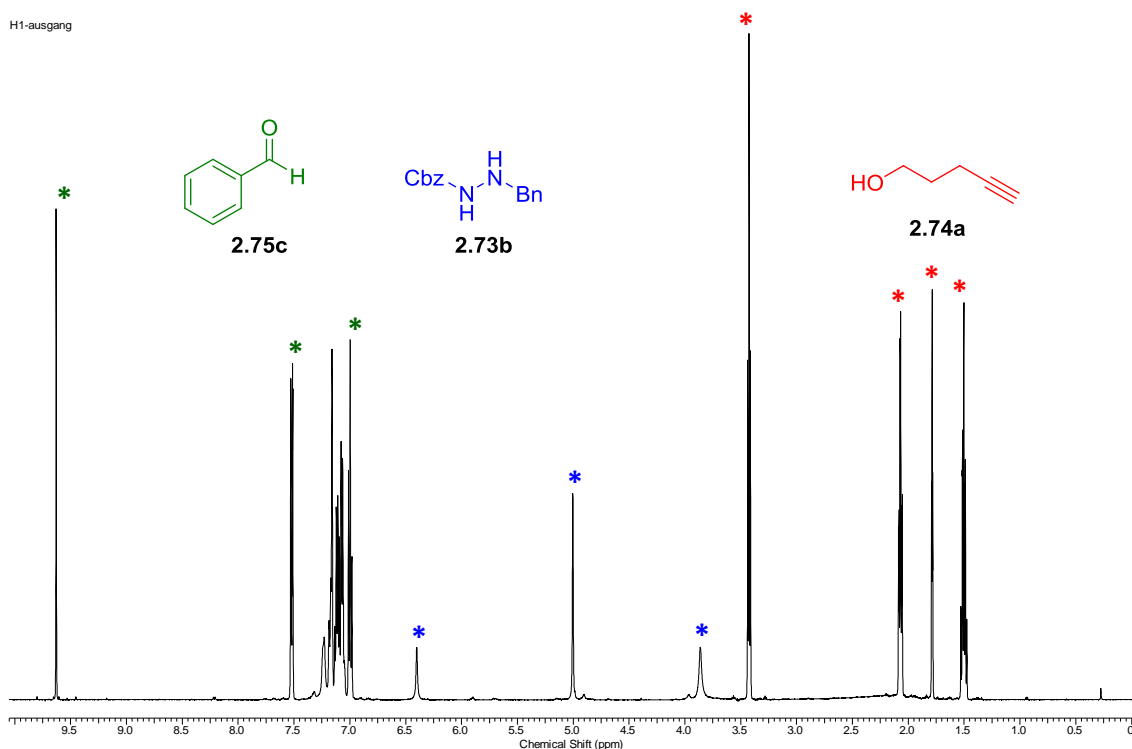


Abbildung 14. ^1H -NMR-Spektrum der Ausgangsverbindungen: markiert sind die charakteristischen Signale.

Nach Zugabe des Goldkatalysators war sofortiger Umsatz zu erkennen (Abbildung 15). Das Alkinol **2.74a** wurde innerhalb weniger Minuten konsumiert. Vor allem das Verschwinden der Methylen-Protonen deutet auf eine rasche Cyclisierung des Alkinols hin. Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen, die durch Reaktionskontrollen mittels Dünnschichtchromatographie gemacht wurden. Auch hier war zunächst der vollständige Konsum des Pentinols beobachtet worden. Im weiteren Verlauf der Reaktion kam es dann zum Verbrauch des Hydrazins **2.73c**. Neben den spezifischen Signalen des Produkts konnten nur wenige andere intermediär detektiert werden, wobei diese meist überwiegend mit anderen überlagerten. Ein isoliertes Signal konnte bei 3.50 ppm beobachtet werden, welches direkt nach der Zugabe des Katalysatorsystems gebildet wurde. Als das Pentinol schließlich verbraucht war, verschwand auch dieses Signal. Es ist vermutlich dem cyclisiertem Alkinol zuzuordnen.

Hinweise, die zunächst auf einen Angriff des Azomethin-Imins an die Dreifachbindung hindeuten und die Bildung eines propargylischen Hydroxylamins oder eines Dihydropyrazols zu Folge hätten, konnten nicht beobachtet werden. Auch dies ist mit den bisherigen Beobachtungen während der Reaktionskontrolle vereinbar.

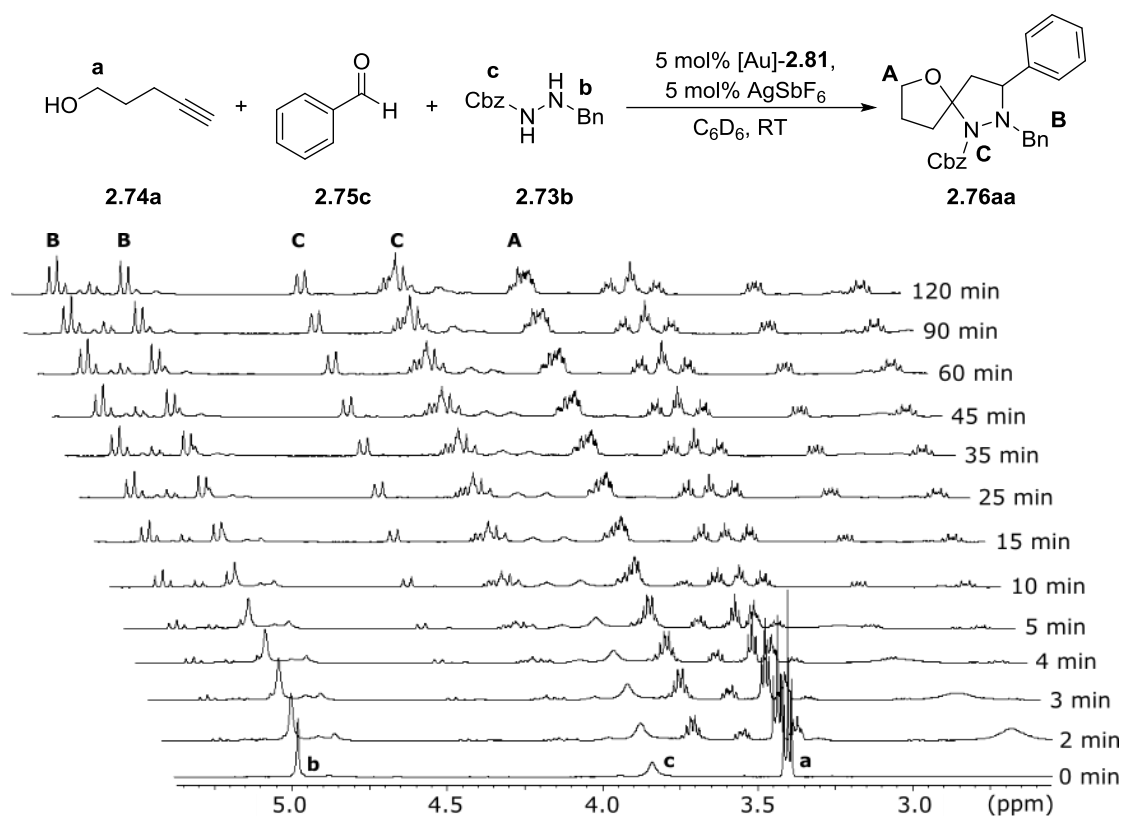
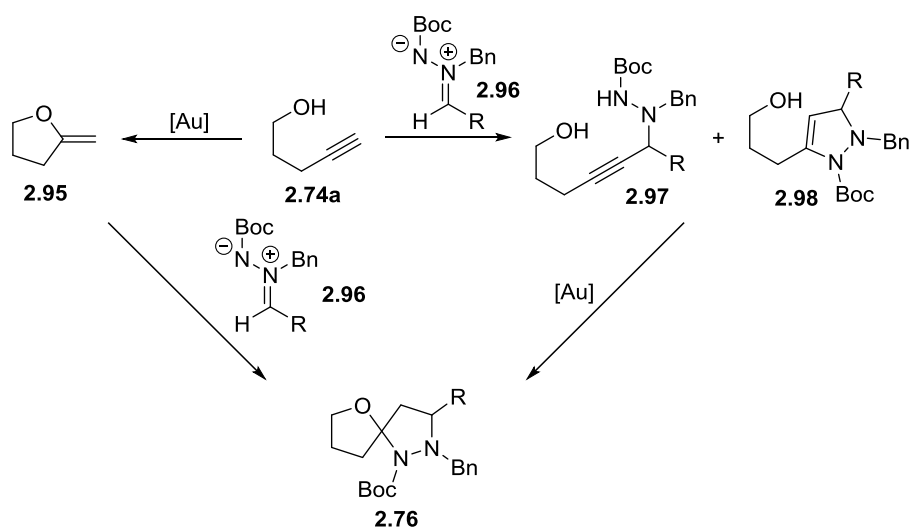


Abbildung 15. Kinetische Studien der Mehrkomponentenreaktion mittels ¹H-NMR-Spektroskopie.

Es liegt also nahe, dass die Bildung des Produktes über den Enolether **2.91** in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition abläuft (Schema 59). Diese kann über einen schrittweisen oder einen konzertierten Mechanismus verlaufen. Dies ist anhand der bisherigen Ergebnisse jedoch nicht eindeutig zu klären, da dabei mögliche Intermediate für die NMR-Zeitskala zu kurz auftreten könnten. Das Diastereomerenverhältnis lag während der Reaktion durchweg bei 31:69.



Schema 59. Mögliche Zwischenstufen bei der Reaktion.

Neben NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurde zudem der Reaktionsverlauf mittels *in-situ*-FTIR-Spektroskopie verfolgt. Die IR-Spektroskopie erlaubt als direkte Messmethode eine höhere Zeitauflösung als die NMR-Spektroskopie, wodurch genauere Beobachtungen möglich sind. Es wurden auch hierfür Pent-4-in-1-ol, Benzaldehyd und das Cbz,Bn-geschützte Hydrazin **2.73b** ausgewählt, die Reaktion in THF durchgeführt und durch Messung in dieser Lösung die Reaktion IR-spektroskopisch untersucht (Abbildung 16). Im Bereich der Valenzschwingungen für Alkine konnten aufgrund der geringen Intensität keine einwandfrei zu analysierenden Banden detektiert werden.

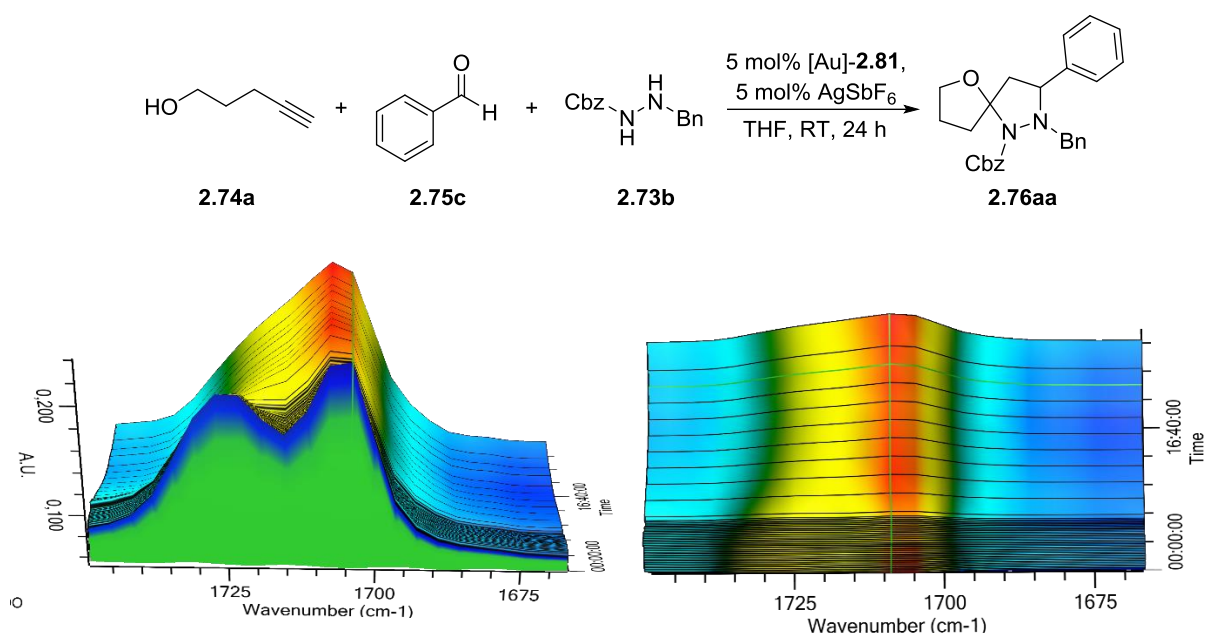
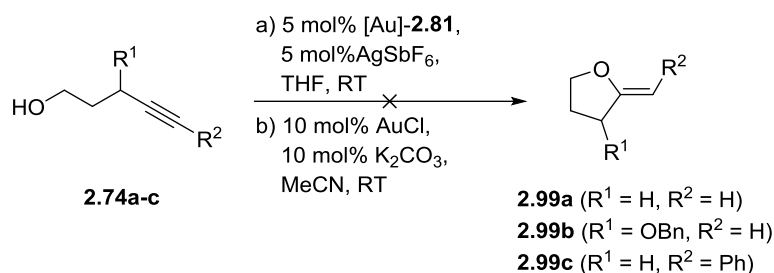


Abbildung 16. Betrachtung der Valenzschwingung der Carbonylgruppen mittels *in-situ*-FTIR-Spektroskopie.

Die Valenzschwingungen der Hydroxygruppe des Alkinols lagen aufgrund des Sensors außerhalb des messbaren Bereichs. Deswegen konnten auch die N-H-Valenzschwingungen des Hydrazins nicht beobachtet werden. Als charakteristische Banden konnten aber die Valenzschwingungen der Carbonylfunktionen des Aldehyds und des Hydrazins **2.73b** erfasst werden. Die Bande der Carbonylgruppen des Cbz,Bn-geschützten Hydrazins **2.73b** lag bei einer Wellenzahl von 1725 cm⁻¹. Die Bande der Carbonylfunktion des Benzaldehyds trat bei einer Wellenzahl von 1705 cm⁻¹ auf. Vor der Zugabe des Katalysators war kein Auftreten einer neuen Bande zu erkennen. Danach kam es zur sofortigen Bildung einer neuen Bande bei 1710 cm⁻¹, welche als Valenzschwingung der Carbonylgruppe des Produkts identifiziert wurde. Ein Intermediat konnte hier nicht nachgewiesen werden.

Es kommt bei der Reaktion wahrscheinlich zuerst zum Gold-katalysierten intramolekularen Ringschluss und anschließend über eine 1,3-dipolare Cycloaddition zur Produktbildung. Ob der Goldkatalysator bei dieser Cycloaddition jedoch notwendig ist oder dieser Schritt auch ohne Katalysator abläuft, ist aus den bisherigen Beobachtungen nicht zu entnehmen. Ohne die Verwendung des Goldkatalysators kommt es zumindest nicht zur Addition des Azomethin-Imins an das Dipolarophil. Um diesen möglichen Einfluss des Goldkatalysators zu untersuchen, sollte die Reaktion mit einem isolierten cyclischen Enolether durchgeführt werden.

Zunächst wurde also versucht, Pent-4-in-1-ol zum entsprechenden Cyclisierungsprodukt umzusetzen (Schema 60). Hierbei kam es auch wie erwartet zum raschen Umsatz, nach bereits kurzer Zeit war die Bildung einer Vielzahl von Nebenprodukten zu beobachten. Auch bei der Verwendung verschiedener anderer Bedingungen (Variation des Lösungsmittels, des Katalysatorsystems, der Temperatur) wurden die gleichen Ergebnisse erhalten. Der Versuch, die Reaktion vorzeitig abubrechen, den Goldkatalysator durch kurze Aufreinigung abzutrennen und die übrigen Komponenten anschließend zuzugeben, schlug auch fehl.



Schema 60. Versuche zur Darstellung isolierter cyclischer Enolether mit den Bedingungen der Mehrkomponentenreaktion (a) und den Bedingungen von Pale et al. (b).

Auch andere Vorläufer^[95] zeigten mit den für die Mehrkomponentenreaktion verwendeten Bedingungen guten Umsatz, jedoch war ein Cyclisierungsprodukt nicht eindeutig darzustellen, da es schnell zur Zersetzung kam. Über die mangelnde Stabilität solcher Verbindungen wurde schon in früheren Veröffentlichungen berichtet.^[96] Deshalb wurden die Versuche unter Bedingungen durchgeführt, die in der Arbeitsgruppe um Pale zu den gewünschten Produkten führten.^[12] Aber auch mit weniger reaktivem Gold(I)chlorid und einem Zusatz von Kaliumcarbonat konnten die Enolether nicht isoliert werden.^[97] Es war nur möglich, das Produkt **2.99c** nach kurzer Filtration über Celite® und Silica zu erhalten. Es war jedoch nicht spektroskopisch rein und weitere

[95] Synthese und Verwendung der Vorläufer in der Mehrkomponentenreaktion werden im Folgenden noch besprochen.

[96] E. Taskinen, *Ann. Acad. Sci. Fennicae, ser. A. II* **1972**, 163.

[97] Auch Pale bezeichnete die cyclischen Enolether **2.66** als sehr empfindlich.

Aufreinigungen schlugen fehl. Ein Vergleich mit den NMR-Spektren der Kinetikmessung lieferte keine eindeutigen Ergebnisse.

Es sollte nun von anderen cyclischen Enolethern für die Untersuchung der Reaktion ausgegangen werden. Diese sollten jedoch eine endocyclische Doppelbindung besitzen, da das Molekül dadurch eine höhere Stabilität aufweist. Die Wahl fiel daher auf 3,4-Dihydro-2*H*-pyran **2.100a** und 2,3-Dihydrofuran **2.100b**. Bei der Reaktion sollte es zur Entstehung eines annelierten Systems kommen.

Zunächst wurde versucht, die Enolether zusammen mit den übrigen Komponenten mit den bekannten Bedingungen unter Verwendung eines Goldkatalysators umzusetzen (Tabelle 6). Im Gegensatz zu der Reaktion ausgehend vom Alkinol kam es hier zu einigen Problemen. So wurden die Enolether **2.100a** und **2.100b** mit Benzaldehyd bzw. Isobutyraldehyd und dem Boc,Bn- bzw. Cbz,Bn-geschützten Hydrazin **2.73a** bzw. **2.73b** umgesetzt, jedoch ohne eindeutige Produktbildung. NMR-Spektren der Rohprodukte wiesen auf das Vorhandensein der annelierten Verbindungen **2.101** hin. Auch massenspektrometrische Untersuchungen ließen Rückschlüsse auf das Produkt hin.

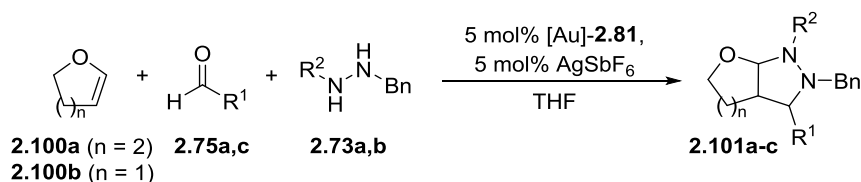


Tabelle 6. Versuche zur Darstellung der annelierten Verbindungen **2.101**.

Eintrag	n	R ¹	R ²	T	t	Ausbeute	Produkt
1	2	iPr	Boc	RT	24 h	-	2.101a
2	2	iPr	Boc	50 °C	48 h	-	2.101a
3	2	Ph	Boc	50 °C	48 h	- ^[a]	2.101b
4	2	Ph	Boc	50 °C	5 d	-	2.101b
5	2	Ph	Cbz	RT	20 h	- ^[a]	2.101c
6 ^[b]	2	Ph	Cbz	RT	20 h	- ^[a]	2.101c
7	1	iPr	Boc	50 °C	2 h	-	2.101d
8 ^[c]	1	iPr	Boc	RT	30 min	- ^[d]	2.101d
9 ^[e]	2	iPr	Boc	RT	1 h	- ^[d]	2.101a
10 ^[f]	2	iPr	Boc	RT	5 d	-	2.101a

[a] Masse des Produktes **2.101** im Massenspektrum gefunden; [b] CH₂Cl₂ als Lösungsmittel; [c] ohne Lösungsmittel, Einsatz von 2 mL **2.100a**; [d] Polymerisation; [e] ohne Lösungsmittel, Einsatz von 2 mL **2.100b**; [f] ohne Katalysator; kein Umsatz.

Bei der Verwendung eines Goldkatalysators konnte in den meisten Fällen Umsatz erhalten werden. Es kam jedoch zur Bildung einer Vielzahl von Nebenprodukten. Die Reaktion wurde auch ohne Goldkatalysator durchgeführt. Hierbei konnte im Gegensatz zu den vorherigen Versuchen keinerlei Umsatz beobachtet werden. Aus diesen Beobachtungen lässt sich nun schließen, dass der Goldkatalysator für den Ringschluss zum Spirocyclus benötigt wird.

Zur Kontrolle wurde die Mehrkomponentenreaktion auch mit 3-Butin-1-ol durchgeführt (Tabelle 7). Hier waren die gleichen Beobachtungen wie bei den Reaktionen ausgehend vom 3,4-Dihydro-2H-pyran **2.100a** und 2,3-Dihydrofuran **2.100b** zu erkennen. Es konnte guter Umsatz erhalten werden und auch die massenspektrometrische Untersuchungen wiesen auf die Bildung des Produkts hin. Wieder konnte das Produkt aber nicht isoliert werden. Zudem zeigten sich viele Nebenprodukte.

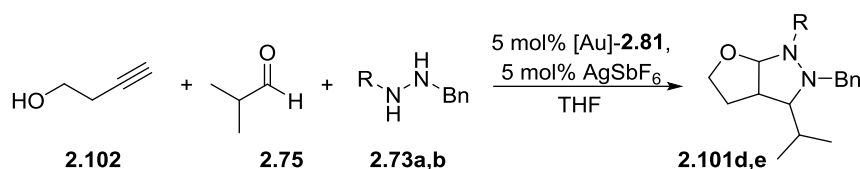
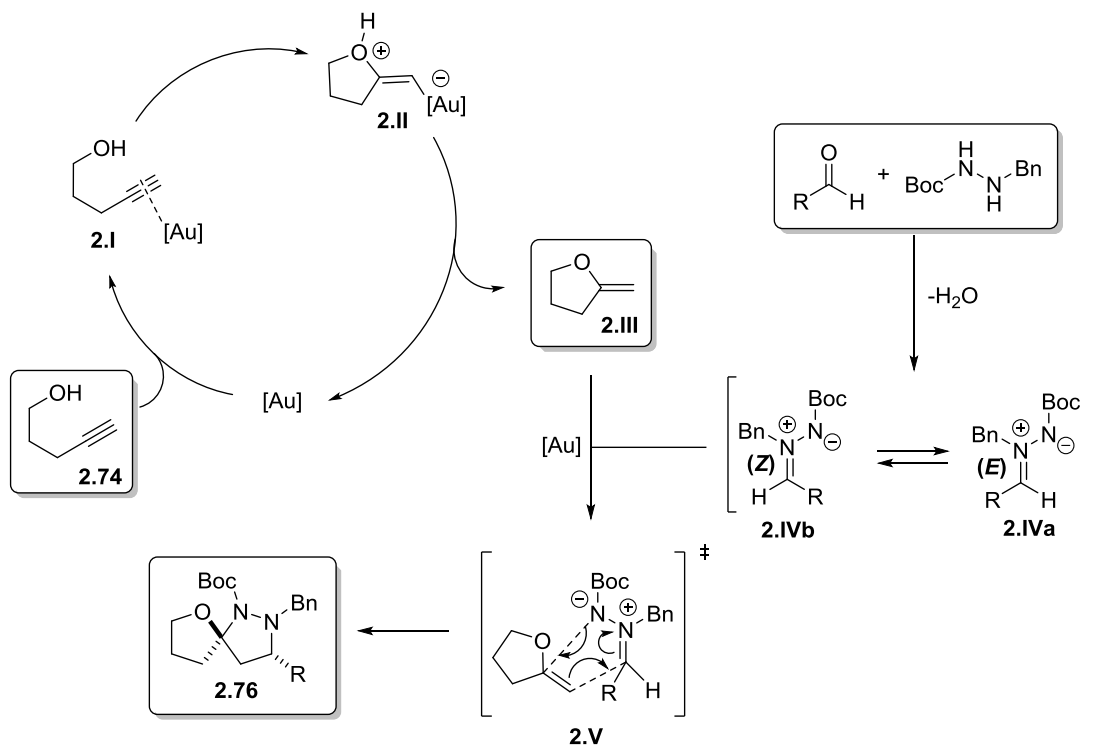


Tabelle 7. Versuche zur Darstellung der annelierten Verbindungen **2.101**.

Eintrag	R	Lösungsmittel	T	t	Ausbeute	Produkt
1	Boc	THF	RT	48 h	-	2.101d
2	Boc	THF	50 °C	7 h	_[a]	2.101d
3	Boc	THF	70 °C ^[b]	2 h	_[a]	2.101d
4	Boc	CH ₂ Cl ₂	RT	48 h	_[a]	2.101d
5	Cbz	THF	50 °C	5 h	_[a]	2.101e
6	Cbz	Toluol	110 °C ^[b]	2 h	_[a]	2.101e

[a] Masse des Produktes **2.101** im Massenspektrum gefunden; [b] unter Mikrowellenbestrahlung

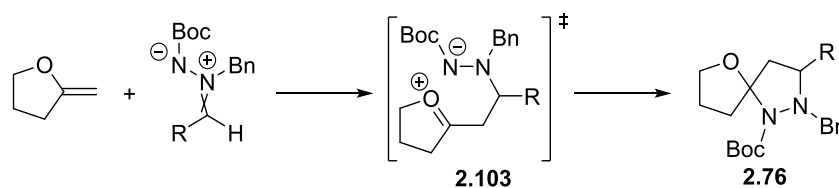
Den bisherigen Beobachtungen zufolge scheint der Goldkatalysator aber sowohl für den ersten als auch für den zweiten Ringschluss notwendig zu sein. Zusammengefügt ergibt sich der in Schema 61 dargestellte vorgeschlagene Mechanismus. Die Dreifachbindung wird durch den Goldkatalysator aktiviert, sodass der intramolekulare nucleophile Angriff der Alkoholfunktion erfolgen kann. Vermutlich wird dann die Organogoldspezies nach Protodeaurierung in den cyclischen Enoether überführt.



Schema 61. Vorgeschlagener Mechanismus zur Darstellung spirocyclischer Pyrazolidine.

Der Aldehyd und das Hydrazinderivat reagieren unter Abspaltung eines Moleküls Wasser zum Azomethin-Imin. Dieses kann als *E*- und in *Z*-Isomer vorliegen; es liegt ein Gleichgewicht zwischen beiden Formen vor. Die Diastereoselektivität erfolgt beim Angriff des 1,3-Dipols an den Enolether. Bei einem konzertierten Ringschluss wird diese Diastereoselektivität über die Konfiguration des Azomethin-Imins bestimmt. Betrachtet man die relative Konfiguration des Hauptdiastereomers, so muss der entsprechende 1,3-Dipol *Z*-konfiguriert sein. Die Diastereoselektivität sollte sich im Wesentlichen dann über das *E/Z*-Gleichgewicht erklären.

Die Reaktion kann aber auch schrittweise ablaufen. So kann es nach Bildung des cyclischen Enolethers erst zu einem monocyclischen Intermediat **2.103** kommen (Schema 62). Dabei entsteht das erste Chiralitätszentrum. Das Nucleophil kann dann von zwei Seiten an das Oxocarbeniumion angreifen, wobei es dann zum Auftreten von Diastereomeren kommt.



Schema 62. 1,3-dipolare Cycloaddition über einen schrittweisen Mechanismus.

Hierbei wäre die Diastereoselektivität über die Produktstruktur zu erklären, was auch in früheren Studien zur Gold-katalysierten Darstellung von [N,O]-Spiroacetalen vermutet wurde.^[53,56,98] Ähnliche Diastereoselektivitäten haben auch Fañanás und Rodríguez bei ihrer Mehrkomponentenreaktion beobachtet.^[78] Bis auf einzelne Ausnahmen lagen die Diastereomerenverhältnisse zwischen 1:2 und 1:3. Sie postulierten dabei einen Mechanismus, bei dem der Angriff des Dipols an das Dipolarophil schrittweise über ein monocyclisches Oxocarbeniumion verläuft.

Wie in den Studien von Fañanás und Rodríguez und Maruoka wurde der Einfluss von chiralen Brønsted-Säuren kurz getestet (Tabelle 8).^[79,80] Hierbei lag neben einem Einfluss auf die Enantioselektivität vor allem das Augenmerk auf der Diastereoselektivität. In den bisherigen Untersuchungen konnte keine Veränderung des Diastereomerenverhältnisses beobachtet werden. Auch die Variation des Katalysators oder die Verwendung von Lewis-Säuren als Additive änderte dies nicht. Nun wurden zu der Reaktion 10 mol% der chiralen Phosphorsäure **2.104** gegeben (Tabelle 8).

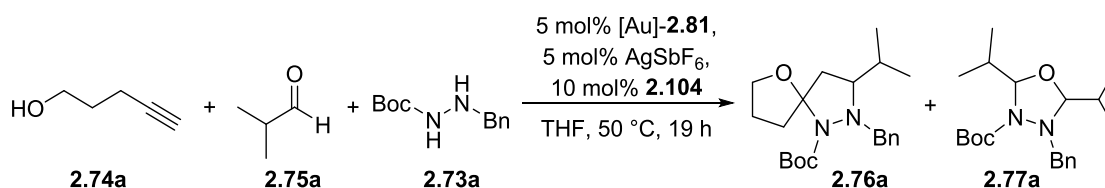
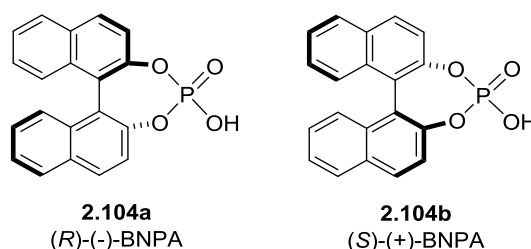


Tabelle 8. Einfluss einer chiralen Brønsted-Säure auf die Mehrkomponentenreaktion.

Eintrag	Ausbeute				Ausbeute 2.77a ^[a]
	2.104	2.76a ^[a]	<i>dr</i> 2.76a ^[b]	<i>ee</i> 2.76a ^[c]	
1	2.104a	74%	45:55	0%	17%
2	2.104b	73%	44:56	0%	18%

[a] bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie mit CHCl₃ als internen Standard; [b] bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie; [c] bestimmt mittels chiraler HPLC-Chromatographie.

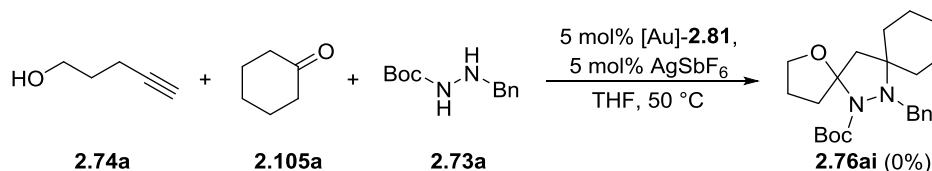


[98] Es waren ähnliche Diastereoselektivitäten bei der Cycloisomerisierung von Aminoalkinolen zu beobachten. Auch hier war ein entsprechendes *anti*-Spiroprodukt das Hauptdiastereomer. Die Reaktion verläuft dabei mechanistisch vermutlich über ein monocyclisches Intermediat.

Die Diastereoselektivität konnte bei der Reaktion zwischen Pent-4-in-1-ol, Isobutyraldehyd und Hydrazin **2.73a** mithilfe der chiralen Phosphorsäure nicht verbessert werden. Das Diastereomerenverhältnis blieb unverändert. Auch konnte kein Enantiomerenüberschuss detektiert werden. Dieses Resultat kann jedoch nicht als endgültig angesehen werden, da für genauere Ergebnisse weitergehende Studien durchgeführt werden müssen. Bei diesen Reaktionen war auch wieder die Bildung des Oxadiazolidins **2.77a** zu beobachten. In weiteren Versuchen wurde die Reaktion bei 0 °C durchgeführt. Hierbei wurde jedoch nicht der Enantiomerenüberschuss gemessen, sondern nur der Einfluss auf das Diastereomerenverhältnis untersucht. Auch dabei konnte jedoch keine Verbesserung erzielt werden. Durch die Wahl anderer chiraler Brønsted-Säuren sollte in Zukunft eine mögliche stereoselektive Reaktionsführung untersucht werden.

2.3.9. Verwendung von Ketonen als Carbonyl-Komponente

Mit der Verwendung von Ketonen kann ein zusätzlicher Substituent in das resultierende spirocyclische Produkt eingeführt werden. Im Gegensatz zu Aldehyden weisen Ketone jedoch eine niedrigere Reaktivität auf. Für den ersten Versuch wurde für die Mehrkomponentenreaktion Cyclohexanon als Carbonyl-Komponente gewählt (Schema 63).



Schema 63. Gold-katalysierte Mehrkomponentenreaktion mit Cyclohexanon als Carbonyl-Komponente.

Unter den zuvor bestimmten Bedingungen kam es bei der Reaktion nach zwei Tagen nicht zur gewünschten Produktbildung. Die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte keinen Umsatz des Hydrazins oder des Ketons. Dies könnte zum einen daran liegen, dass das intermediär gebildete Azomethin-Imin nicht reaktiv genug ist. Zum anderen kann auch seine Bildung unter diesen Bedingungen nicht begünstigt sein. Um die Kondensationsreaktion zwischen Hydrazin und Keton zu fördern, wurden verschiedene Zusätze zugegeben (siehe Tabelle 9).

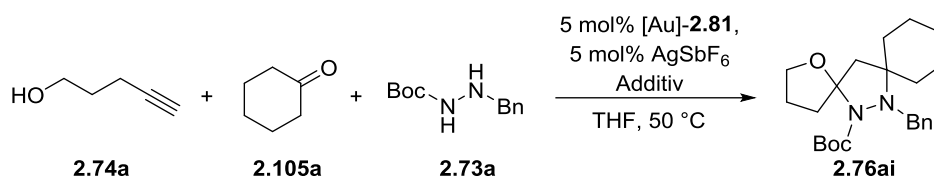


Tabelle 9. Versuche zur Optimierung der Mehrkomponentenreaktion bei der Verwendung von Ketonen.

Eintrag	Additiv	t	Ausbeute ^[a]
1	<i>p</i> -TsOH ^[b]	48 h	-
2	MgSO ₄	48 h	-
3	4Å Molsieb	48 h	7%

[a] isolierte Ausbeute; [b] 10 mol%.

In Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure als Brønsted-Säure konnte nach zwei Tagen keine Produktbildung beobachtet werden (Eintrag 1). Um das entstehende Wasser aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen, wurden außerdem Magnesiumsulfat oder 4Å Molekularsieb zugegeben (Eintrag 2 und 3). Mit Ersterem konnte ebenfalls kein Umsatz beobachtet werden. Im Fall des Molekularsiebs war es möglich, nach zwei Tagen 7% des Produkts **2.76ai** zu erhalten. Dieses Produkt kristallisierte langsam aus der Schmelze und es konnte die Molekülstruktur mittels Einkristallröntgenstrukturanalyse validiert werden (Abbildung 17).

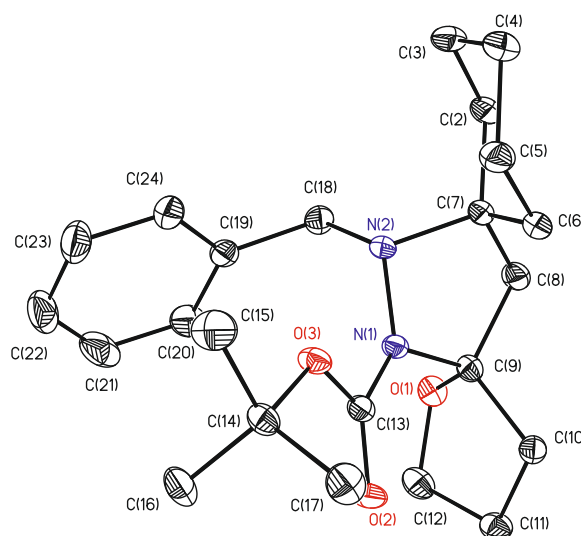
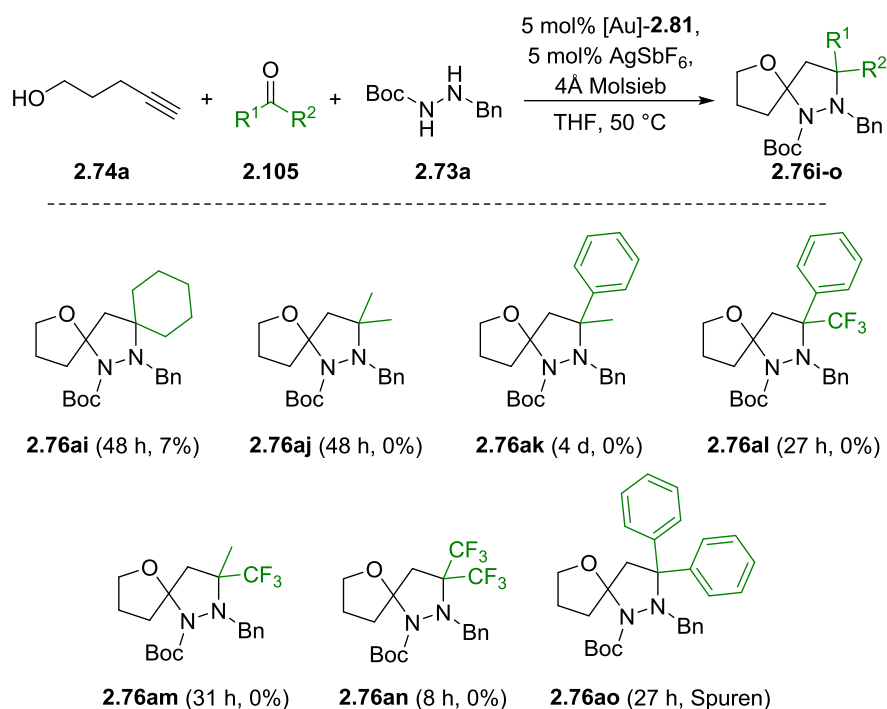


Abbildung 17. Molekülstruktur von **2.76ai**.

Anschließend jetzt wurden verschiedene Ketone getestet, um mögliche sterische oder elektronische Effekte zu untersuchen (Schema 64). So zeigte sich mit Aceton und Acetophenon keine Produktbildung. Im Fall von Acetophenon kam es vielmehr zu Bildung einer Vielzahl von Nebenprodukten, jedoch konnten die gewünschten Spiroverbindungen **2.76aj** und **2.76ak** nicht isoliert werden.



Schema 64. Versuch zur Darstellung heterocyclischer Spiroverbindungen **2.76** durch die Gold-katalysierte Mehrkomponentenreaktion mit verschiedenen Ketonen.

Um die Reaktivität der Ketone zu erhöhen, wurden bei diesen Trifluormethyl-Gruppen eingeführt. Im Gegensatz zu Methyl-Gruppen besitzen diese einen stärkeren (-I)-Effekt. Aber auch die Verwendung von Trifluoracetonphenon, Trifluoraceton oder Hexafluoraceton lieferte kein Produkt. Bei diesen Substraten kam es jedoch ausschließlich zur Bildung zahlreicher, nicht identifizierbarer Nebenprodukte.

Wie zuvor wurde auch hier zusätzlich der Einsatz eines Additivs getestet (Tabelle 10). Hierbei kam Ytterbium(III)triflat zum Einsatz. Bei 50 °C konnte nach vier Tagen kompletter Umsatz beobachtet werden. Es konnten 35% der gewünschten Spiroverbindung **2.76ai** isoliert werden.

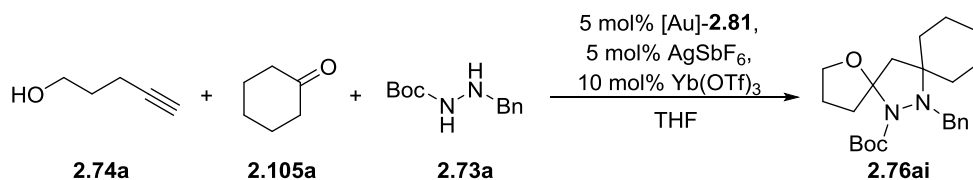


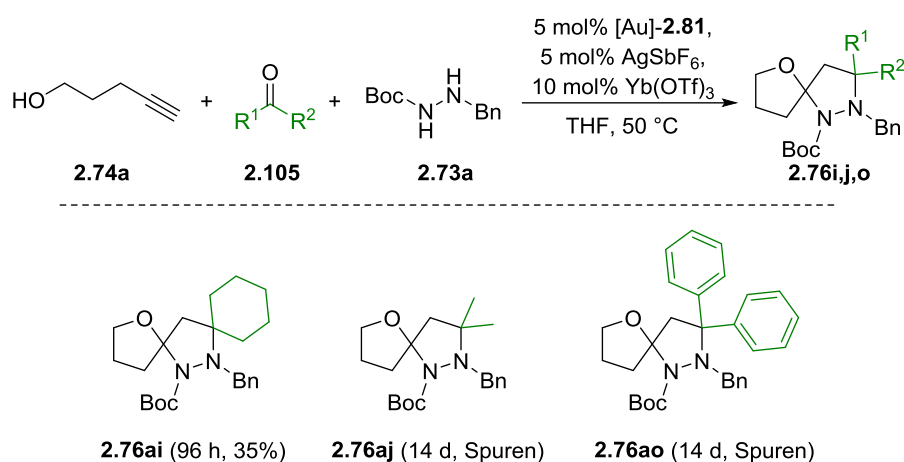
Tabelle 10. Verwendung von Yb(OTf)_3 als Additiv bei der Mehrkomponentenreaktion mit Ketonen.

Eintrag	T	t	Ausbeute ^[a]
1	50 °C	96 h	35% ^[b]
2	110 °C ^[c]	2 h	– ^[d]

[a] isolierte Ausbeute; [b] vollständiger Umsatz; [c] in Toluol unter Mikrowellenbestrahlung; [d] Bildung eines Goldspiegels, Reaktion abgebrochen.

Die Reaktion wurde dann noch unter harscheren Bedingungen im Mikrowellenreaktor bei 110 °C durchgeführt. Dabei kam es jedoch sehr schnell zur Bildung eines Goldspiegels und die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte eine Vielzahl von Nebenprodukten an, sodass die Reaktion nach zwei Stunden abgebrochen wurde.

Diese Bedingungen wurden dann auf weitere Derivate angewendet (Schema 65). Da die zuvor eingesetzten Ketone größtenteils zu Nebenreaktionen neigten, wurden hier nur noch Aceton und Benzophenon verwendet.



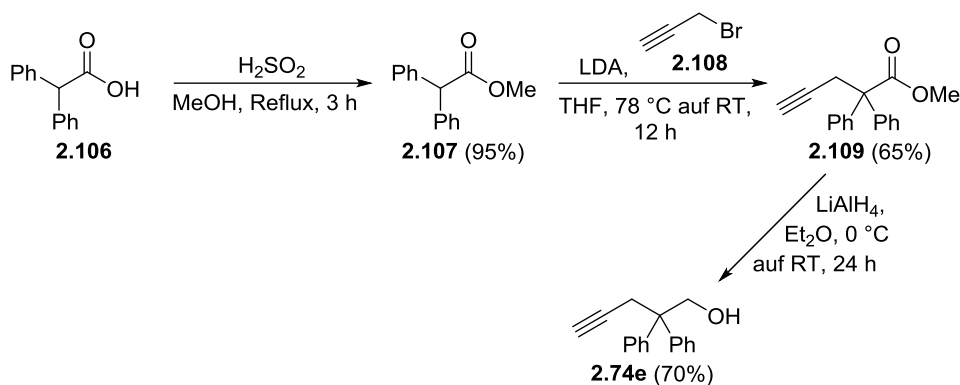
Schema 65. Versuch zur Darstellung verschiedener heterocyclischer Spiroverbindungen **2.76** durch die Gold-katalysierte Mehrkomponentenreaktion mit verschiedenen Ketonen.

Hier zeigte sich aber nahezu keine Reaktivität. Beide Reaktionen wurden nach 14 Tagen abgebrochen und zeigten in der Reaktionskontrolle nur die Bildung von Spuren eines neuen Produkts. Aufgrund des geringen Umsatzes schlug eine Isolierung und Charakterisierung der Spiroverbindungen **2.76aj** und **2.76ao** fehl.

2.3.10. Variation des Alkinols

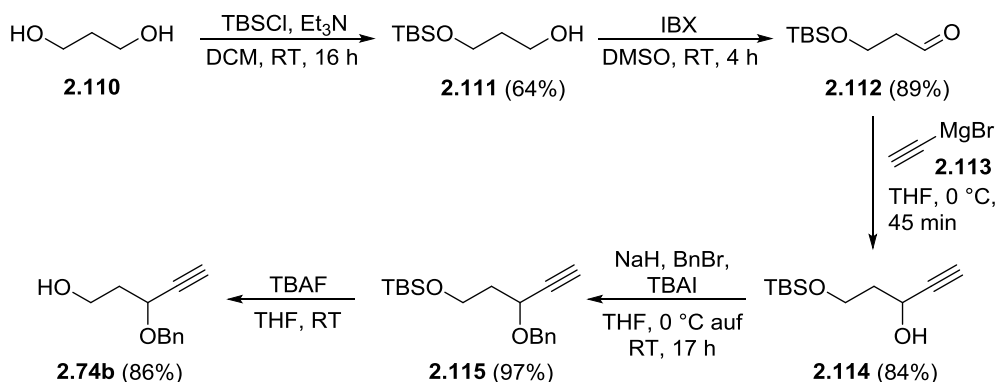
Neben der Variation der Carbonyl- und der Hydrazin-Komponente bietet der Einsatz verschiedener Alkinole die Möglichkeit, unterschiedliche Substituenten in das Zielmolekül einzuführen. Zudem kann die Ringgröße durch die Kettenlänge der Alkin-Komponente variiert werden. Es wurden hierfür einige Substrate dargestellt und anschließend in der zuvor beschriebenen Mehrkomponentenreaktion verwendet. Zudem wurde versucht, nicht nur terminale sondern auch interne Alkinole bei der Gold-katalysierten Cyclisierungsreaktion einzusetzen.

Zunächst erfolgte die Darstellung einiger einfacher Substrate. Für die Synthese des zweifach Phenyl-substituierten Alkinols **2.74e** wurde von Diphenylelessigsäure **2.106** ausgegangen (Schema 66). Als erstes wurde diese unter Fischer-Bedingungen in den entsprechenden Methylester **2.107** umgewandelt (95%).^[99] Es folgte dann eine Alkylierung des α -Kohlenstoffatoms mithilfe von Lithiumdiisopropylamid und Propargylbromid **2.108** zum Methylalkinoat **2.109**.^[100] Abschließend wurde die Ester-Funktion mittels Lithiumaluminiumhydrid reduziert, wobei das Alkinol **2.74e** mit 70% Ausbeute erhalten werden konnte.^[101]



Schema 66. Darstellung des zweifach Phenyl-substituierten Pentinols **2.74e**.

Neben diesem wurde ein weiteres Benzyloxy-substituiertes Alkinol **2.74b** hergestellt (Schema 67). Hier wurde von Propan-1,3-diol **2.110** ausgegangen. Eine Alkohol-Funktion wurde erst mit *t*-Butyldimethylchlorsilan geschützt.^[102] Die moderate Ausbeute von 64% ist durch das Auftreten der doppelten Schützung als Nebenreaktion zu erklären.



Schema 67. Darstellung des Benzyloxy-substituierten Pentinols **2.74b**.

[99] T. Kametani, W. Taub, D. Ginsburg, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1958**, *31*, 860-861.

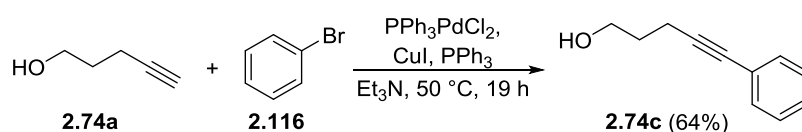
[100] Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066-9073.

[101] I. Nakamura, S. C. Ching, T. Araki, M. Terada, Y. Yamamoto, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 309-312.

[102] A. Fürstner, M. D. B. Fenster, B. Fasching, C. Godbout, K. Radkowski, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5632-5636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5506-5510.

Die anschließende Oxidation der Hydroxy-Funktion zum Aldehyd konnte mit 89% Ausbeute realisiert werden. Es ist bei der Aufarbeitung und Aufreinigung jedoch auf die Flüchtigkeit des Produkts **2.112** zu achten. So sollte bei der säulenchromatographischen Reinigung ein leichtsiedendes Laufmittelgemisch (Pentan:Et₂O) verwendet werden. Die Einführung des terminalen Alkins erfolgte in einer Grignard-Reaktion mit Ethynylmagnesiumbromid **2.113**.^[103] Es konnten hierbei 84% des propargylischen Alkohols **2.114** isoliert werden. Bei der Reaktionsführung ist darauf zu achten, dass die Reaktion nach Erreichen des kompletten Umsatzes sofort abubrechen ist. Bei längeren Reaktionszeiten kam es zu erheblichen Verlusten bei der Ausbeute. Die darauffolgende Benzylierung lieferte 97% des gewünschten Produkts **2.115**; nach der abschließenden Abspaltung konnten 86% des Benzyloxy-substituierten Pentinols **2.74b** erhalten werden.

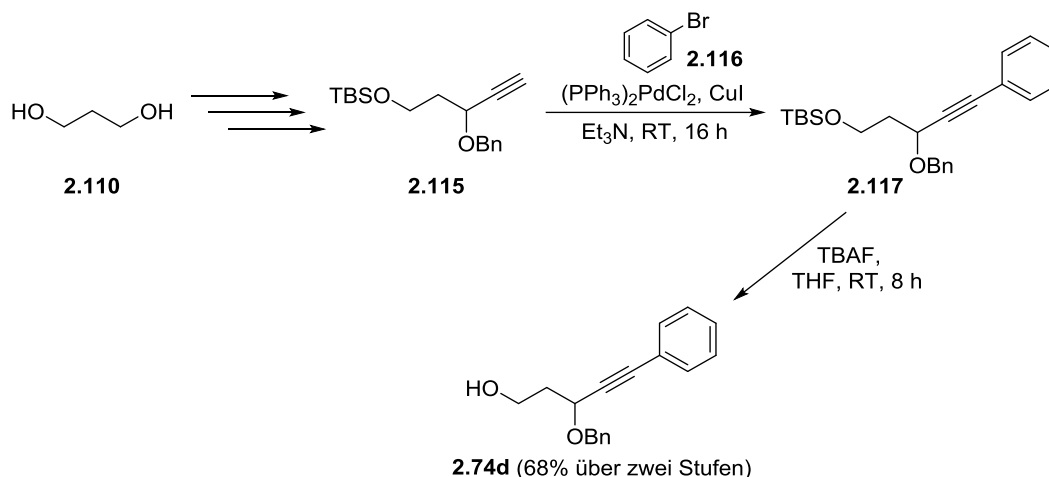
Neben diesen terminalen Alkinolen wurden außerdem zwei interne Alkinole synthetisiert. Der Zugang zu diesen Substraten war über eine Sonogashira-Reaktion möglich. So lieferte die Reaktion von Pent-4-in-1-ol **2.74a** mit Brombenzol **2.116** das Alkinol **2.74c** mit 64% Ausbeute (Schema 68).



Schema 68. Darstellung des Alkinols **2.74c**.

Zudem wurde Alkinol **2.74d** synthetisiert, welches sowohl in der Kette (Benzyloxy-Gruppe) als auch am Alkin (Phenyl-Gruppe) mit Substituenten versehen ist (Schema 69). Die Route verläuft analog zur Synthese des Alkinols **2.47b**. Mono-Schützung, Oxidation der verbliebenen Hydroxy-Gruppe, Grignard-Reaktion und Benzylierung der entstandenen Alkohol-Funktion lieferten das TBS-geschützte Alkinol **2.115**. Nun wurde zusätzlich die Phenyl-Gruppe durch eine Sonogashira-Kreuzkupplung eingeführt. Abschließend erfolgte die Entschützung der TBS-Schutzgruppe mithilfe von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.

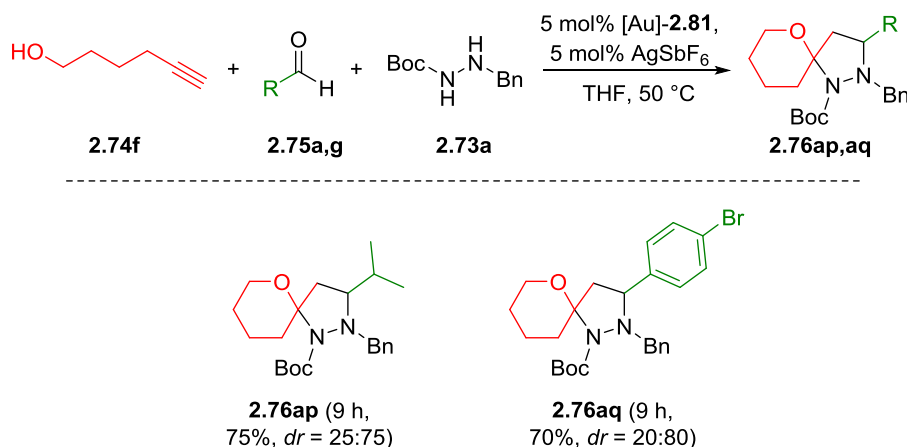
[103] W. H. Pearson, J. E. Kropf, A. L. Choy, I. Y. Lee, J. W. Kampf, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4135-4148.



Schema 69. Darstellung des Alkinols **2.74d**.

Neben diesen Alkinolen, welche bei der Mehrkomponentenreaktion zu Spiroverbindungen mit zwei fünfgliedrigen Heterocyclen reagieren, wurde außerdem Hex-5-in-1-ol verwendet. Dieses sollte in der zu untersuchenden Reaktion zu Spiroverbindungen mit einem fünf- und einem sechsgliedrigem Heterocyclen reagieren.

Zunächst wurde das Hexinol **2.74f** in der Reaktion unter den zuvor optimierten Bedingungen eingesetzt (Schema 70). So konnten bei der Verwendung von Isobutyraldehyd das Produkt **2.76ap** mit einer Ausbeute von 75% isoliert werden. Das Diastereomerenverhältnis lag hier bei 25:75.



Schema 70. Mehrkomponentenreaktion mit Hex-5-in-1-ol.

Mit 4-Brombenzaldehyd wurde ein aromatischer Aldehyd eingesetzt. Es wurden 70% des gewünschten Produkts **2.76aq** mit einem Diastereomerenverhältnis von 20:80 erhalten. Wie bei den [5,5]-Spiroverbindungen war das *anti*-Diastereomer das Hauptprodukt. Im Fall von **2.76aq** konnten die Diastereomere chromatographisch getrennt werden. Es war dann möglich eine Kristallstruktur des Mindermengendiastereomers aufzunehmen (Abbildung 18).

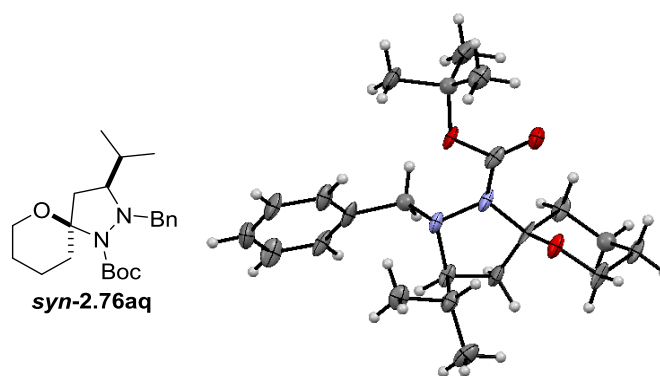
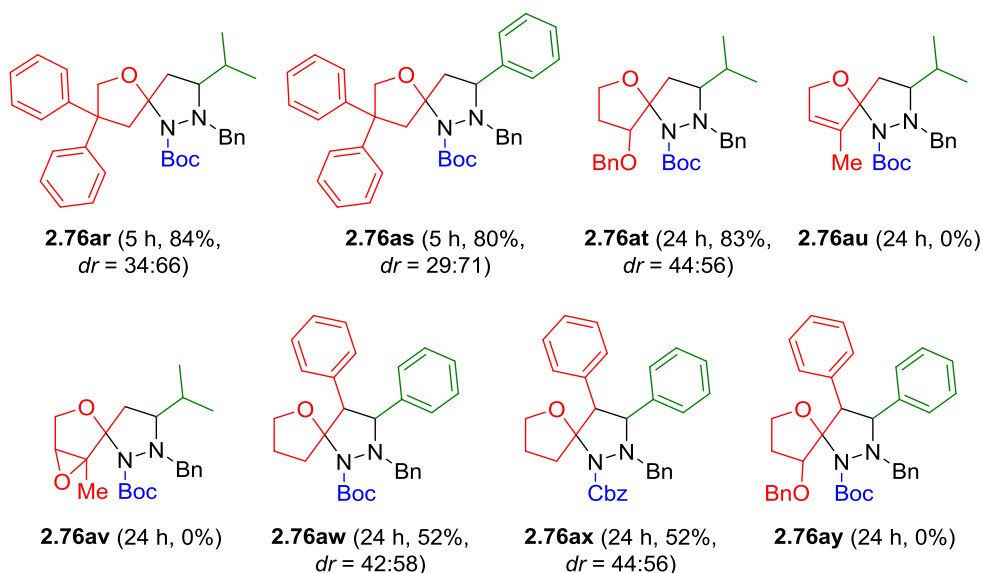
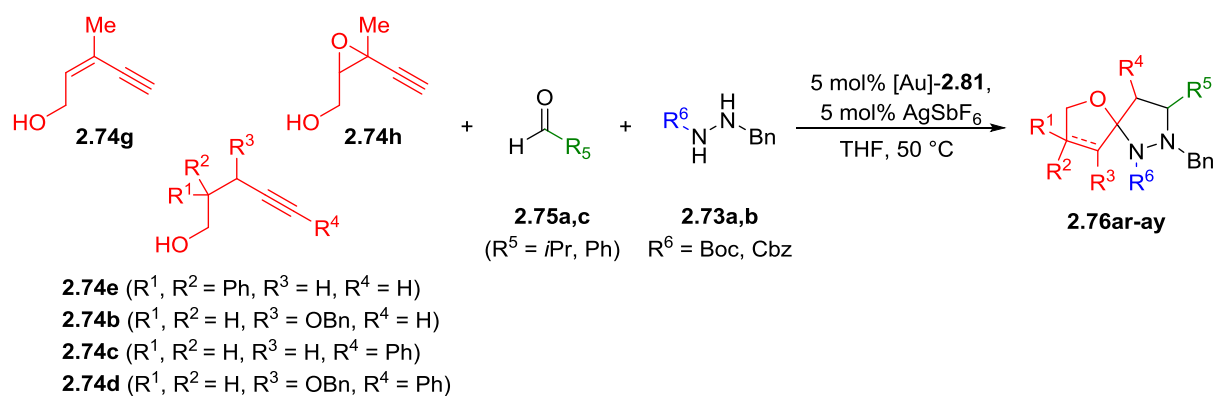


Abbildung 18. Kristallstruktur des Mindermengendiastereomers **syn-2.49aq**.

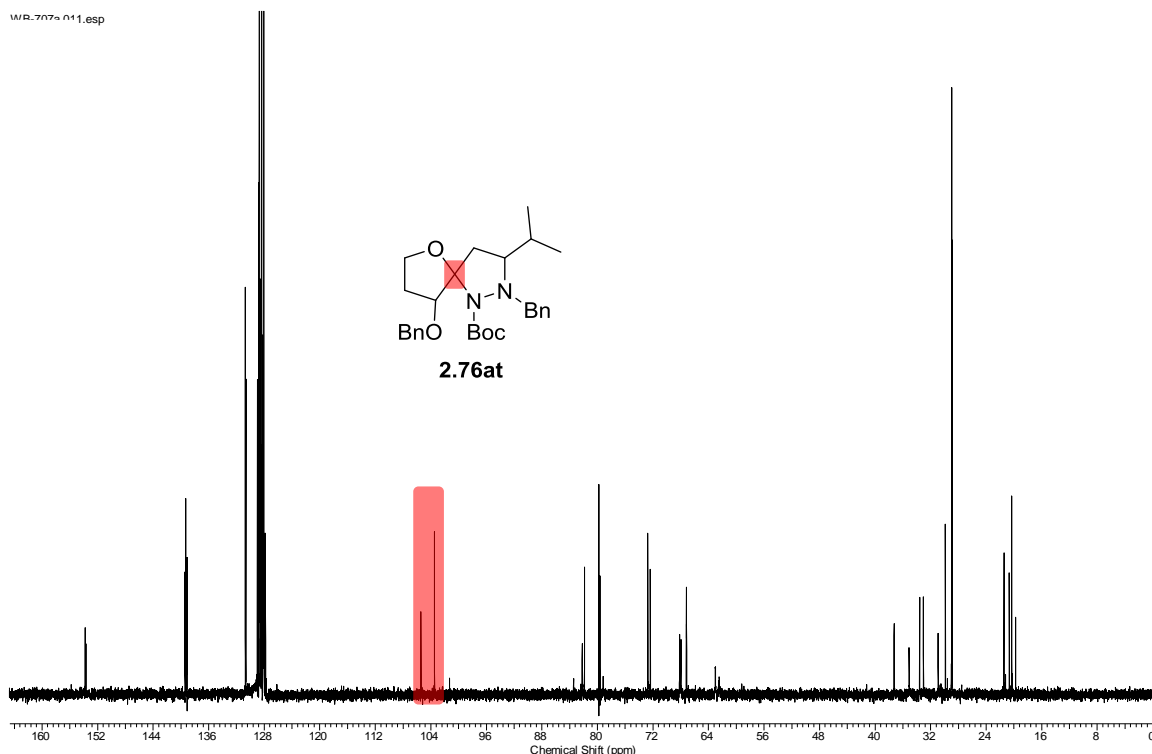
Darüber hinaus wurden die verschiedenen substituierten Alkinole in der Mehrkomponentenreaktion eingesetzt (Schema 71).



Schema 71. Darstellung heterocyclischer Spiroverbindungen **2.76** durch die Gold-katalysierte Mehrkomponentenreaktion mit verschiedenen Alkinoilen **2.74**.

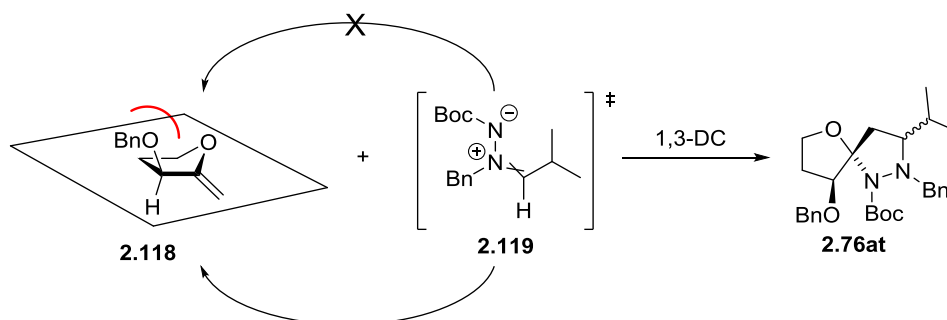
So lieferte die Reaktion mit dem Diphenyl-substituierten Substrat **2.74e** sehr gute Ergebnisse. Es konnten mit Isobutyraldehyd und mit Benzaldehyd 84% (**2.76ar**) bzw. 80% (**2.76as**) Ausbeute erreicht werden. Das Diastereomerenverhältnisse betragen 34:66 und 29:71. Das Benzyloxy-

substituierte spirocyclische Pyrazolidin **2.76at** konnte mit 83% Ausbeute erhalten werden. Es war bei dieser Reaktion nur die Bildung von zwei Diastereomeren zu beobachten (Schema 72).



Schema 72. ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **2.76at**. Die Signale des acetalischen Kohlenstoffatoms der beiden Diastereomere sind rot markiert.

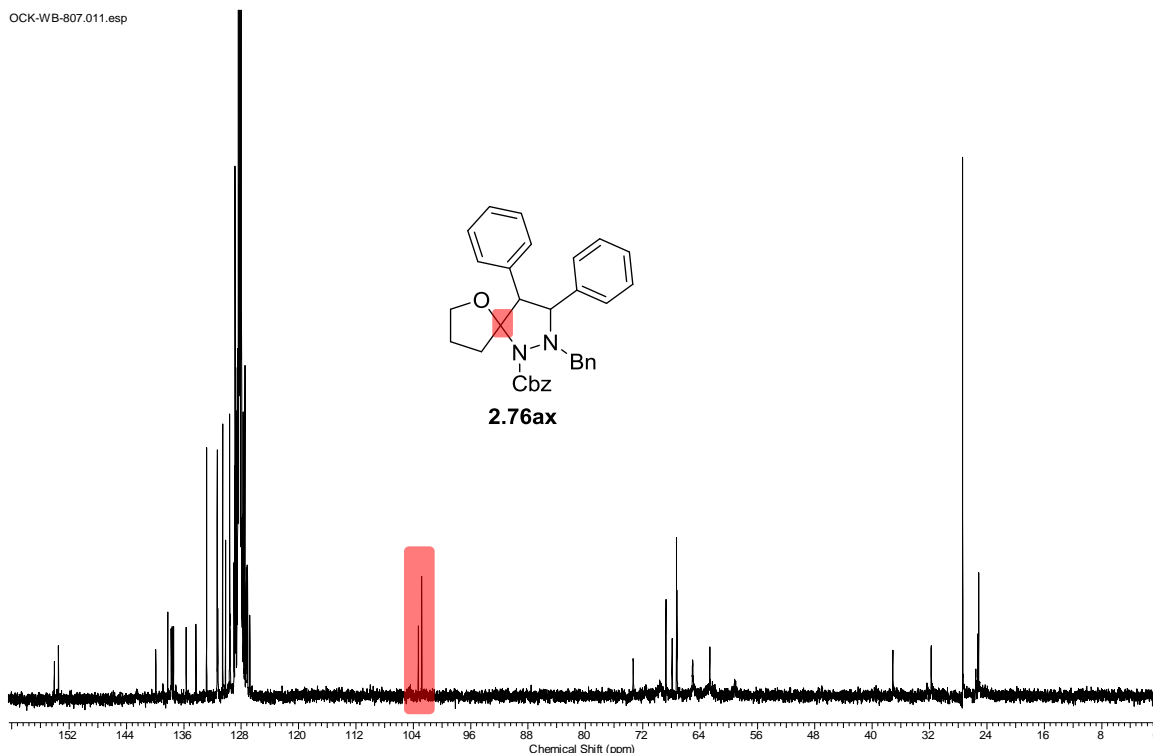
Dies ist mit dem sterischen Anspruch der Benzyloxy-Gruppe zu erklären. Sie schirmt eine Seite des Moleküls ab, sodass die Reaktion diastereofacial verläuft (Schema 73).



Schema 73. Erklärung der diastereofacialen Selektivität bei der Reaktion von Enolether **2.118** mit dem Azomethin-imin **2.119**.

Wie bei der Reaktion mit Pent-4-in-1-ol zeigt sich ein vergleichbares Diastereomerenverhältnis von 44:56. Bei der Reaktion des Eninols **2.74g** mit den übrigen Komponenten konnte das gewünschte Produkt **2.76au** nicht erhalten werden. Auch bei Einsatz des Epoxids **2.74h** war keine Produktbildung zu verzeichnen. Hingegen konnten bei Alkinol **2.74c** sowohl mit dem Boc,Bn-

geschützten (**2.73a**) als auch mit dem Cbz,Bn-geschützten Hydrazin **2.73b** die entsprechenden Spiroverbindungen **2.76aw** und **2.76ax** mit 32% bzw. 52% Ausbeute dargestellt werden.

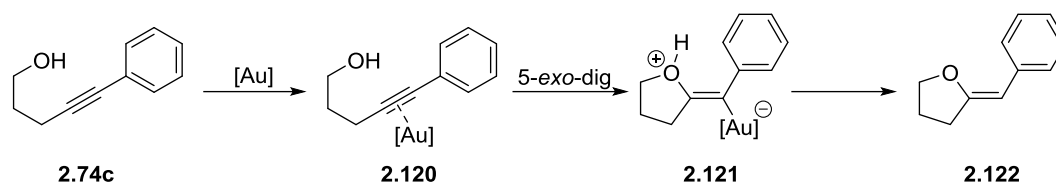


Schema 74. ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **2.76ax**. Die Signale des acetalischen Kohlenstoffatoms der beiden Diastereomere sind rot markiert.

In beiden Fällen war jedoch kein vollständiger Umsatz erreicht worden. Im Vergleich mit den terminalen Alkinen verliefen die Reaktionen langsamer ab. Der Grund hierfür könnte in der Aktivierung der Dreifachbindung liegen. Bei terminalen Alkinen kann es zu einer doppelten Aktivierung kommen, bei der zwei Katalysatormoleküle beteiligt sind.^[104] Beim internen Alkin **2.74c** ist dies so nicht möglich. Vermutlich ist die Aktivierung der Dreifachbindung deshalb nicht so stark wie bei terminalen Alkinen.

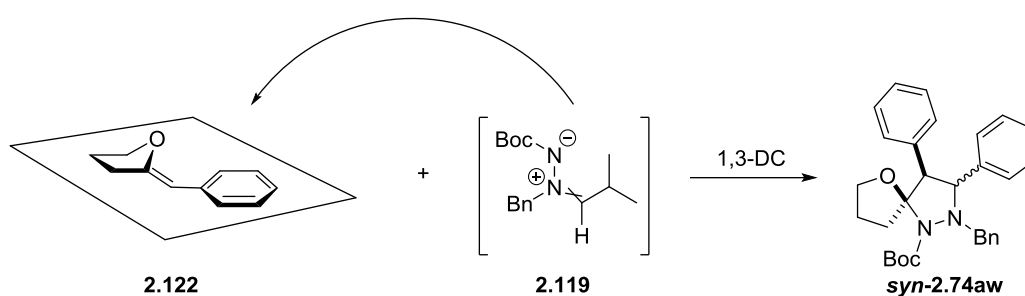
Wie bei **2.76at** waren nur zwei Diastereomere gebildet worden. Die Diastereoselektivität ist hierbei vermutlich auf die selektive Bildung des (*Z*)-2-Benzylidentetrahydrofurans **2.122** zurückzuführen (Schema 75).

[104] a) P. H.-Y. Cheong, P. Morganelli, M. R. Luzung, K. N. Houk, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4517-4526; b) A. Grirrane, H. García, A. Corma, E. Álvarez, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1647-1653; c) T. N. Hooper, M. Green, C. A. Russell, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2313-2315; d) T. J. Brown, R. A. Widenhoefer, *Organometallics*, **2011**, *30*, 6003-6009.



Schema 75. Gold-katalysierte Cycloisomerisierung des Alkinols **2.74c**.

Wenn es dann in der 1,3-dipolaren Cycloaddition zum Angriff des Azomethin-Imins kommt, so bildet sich aufgrund der *syn*-Addition vermutlich das entsprechende Produkt **syn-2.76aw** (Schema 76). In NOE-Experimenten konnten Hinweise für diese These gefunden werden. Versuche zur Kristallisation der beiden Diastereomere schlugen jedoch fehl.

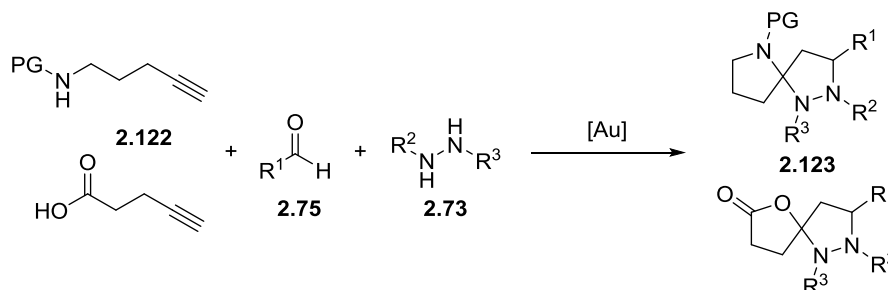


Schema 76. Erklärung der Diastereoselektivität bei der Mehrkomponentenreaktion mit Alkyne **2.74c**.

Um diese These zu bekräftigen, sollte das Alkyne **2.74d** verwendet werden, um die Spiroverbindung **2.76ay**. Bei der Mehrkomponentenreaktion werden vier neue Chiralitätszentren aufgebaut. Den bisherigen Beobachtungen zufolge sollten trotzdem nur die Bildung von zwei Diastereomeren beobachtet werden. Die Reaktion zeigte jedoch keinerlei Umsatz zu Produkt.

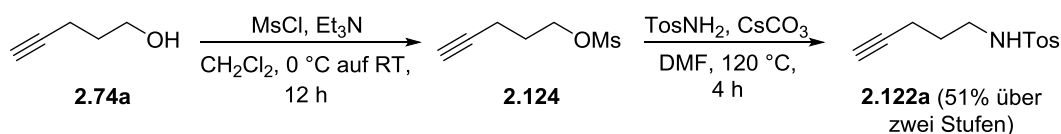
2.3.11. Variation der Alkin-Komponente

Von Interesse ist auch die eine Variation der nucleophilen Funktionalität am Alkin. Darüber ließen sich weitere neuartige heterocyclische Spiroverbindungen darstellen (Schema 77).



Schema 77. Variation der Funktionalität der Alkin-Komponente.

Der Fokus hier lag auf der Verwendung von Alkinen, welche eine Amin- oder Carbonsäurefunktion tragen. Der neue Heterocyclus wäre dann ein Pyrrolidin bzw. ein Lacton. Die Substrate der Wahl waren tosyliertes 4-Pentin-1-amin und 4-Pentinsäure. Das Amin wurde in einer zweistufigen Synthese ausgehend von 4-Pentin-1-ol synthetisiert (Schema 78).^[105]



Schema 78. Darstellung des Pentinamins **2.122a**.

Zunächst wurde mithilfe von Methansulfonylchlorid das Sulfonat **2.124** erzeugt, welches dann als Abgangsgruppe in der anschließenden Substitutionsreaktion mit *p*-Toluolsulfonsäureamid fungierte. Das Pentinamin **2.122a** konnte über zwei Stufen mit 51% Ausbeute erhalten werden.

Um den Umsatz des Amins **2.122a** zum entsprechenden exocyclischen Pyrrolidin mithilfe des Phospit-Goldkatalysators **2.81** zu testen, wurde zunächst nur dieses allein eingesetzt. Es zeigte sich kompletter Umsatz nach etwa einer Stunde unter den zuvor bestimmten Bedingungen. Eine Charakterisierung des Produkts schlug jedoch fehl, da es zu einer raschen Zersetzung des Produkts kam. Es wurde jedoch davon ausgegangen, dass die Cyclisierung unter diesen Bedingungen durchführbar ist.

[105] B. N. Trost, N. Maulide, R. C. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16502-16503.

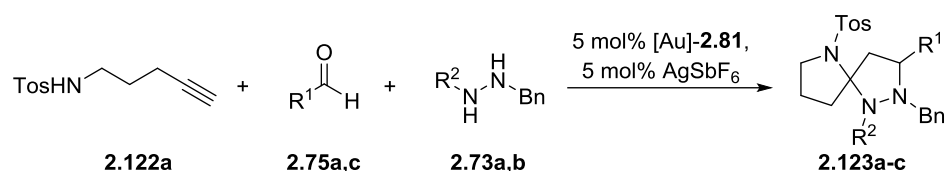


Tabelle 11. Mehrkomponentenreaktion mit Pentinamin **2.122a**.

Eintrag	R ¹	R ²	Additiv ^[a]	Lösungs- mittel	T	t	Ausbeute	Produkt
1	iPr	Boc	-	THF	50 °C	72 h	-	2.123a
2	Ph	Boc	-	THF	50 °C	72 h	-	2.123b
3	iPr	Boc	-	THF	70 °C	72 h	-	2.123a
4	Ph	Boc	-	THF	70 °C	72 h	-	2.123b
5	Ph	Boc	Bu ₄ N(OTf)	THF	50 °C	24 h	-	2.123b
6	Ph	Boc	Pyridin- <i>N</i> -oxid	THF	50 °C	24 h	-	2.123b
7	iPr	Boc	InCl ₃	THF	50 °C	72 h	-	2.123a
8	iPr	Cbz	Yb(OTf) ₃	THF	50 °C	20 h	-	2.123c
9	iPr	Cbz	Yb(OTf) ₃	Toluol	110 °C ^[b]	2 h	-	2.123c
10	iPr	Boc	Yb(OTf) ₃	Toluol	110 °C ^[b]	2 h	-	2.123a
11	iPr	Cbz	-	Toluol	110 °C ^[b]	2 h	-	2.123c

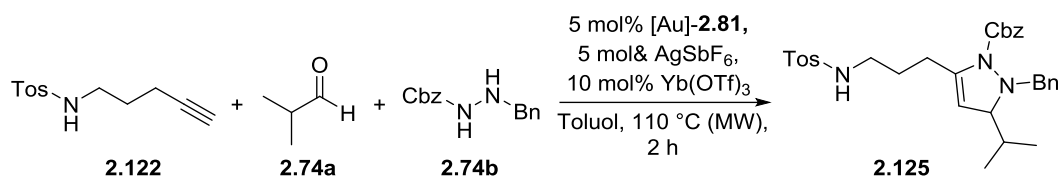
[a] 10 mol%; [b] durchgeführt im Mikrowellenreaktor.

Für die Mehrkomponentenreaktion wurden nun wieder der Aldehyd und das Hydrazin zugegeben (Tabelle 11). Sowohl bei der Verwendung von Isobutyraldehyd als auch von Benzaldehyd konnte kein Produkt isoliert werden. Massenspektrometrische Untersuchungen der Rohprodukte zeigten jedoch die Massen der jeweiligen Spiroacetale an, die charakteristischen Signale in den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren fehlten jedoch. Eine Erhöhung der Temperatur zeigte keine Verbesserung. Es wurden nun Additive zu den Reaktionen zugesetzt. Hammond und Xu konnten durch den Einsatz verschiedener Basen als Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor eine Vielzahl von Reaktionen beschleunigen.^[106] Für die Anwendung auf diese Reaktion wurden Tetra-*n*-butylammoniumtriflat und Pyridin-*N*-oxid ausgewählt. Bei beiden Versuchen konnte aber kein Produkt identifiziert werden. Im Fall des Pyridin-*N*-oxids war nicht einmal Umsatz erkennbar. Auch andere Lewis-Säuren wurden getestet. So waren die Reaktionen mit Indium(III)chlorid und Ytterbium(III)triflat nicht erfolgreich. Außerdem wurde die Reaktion im Mikrowellenreaktor bei 110 °C durchgeführt. Hier wurde zudem noch die das Cbz-geschützte Hydrazin **2.73b** eingesetzt. In allen Fällen war kein Umsatz zur Spiroverbindung zu erkennen. Unter diesen harschen

[106] W. Wang, M. Kumar, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 636-639.

Bedingungen konnte die Bildung von 1,2,3,4-Tetrahydropyridin detektiert werden. Ein anelliertes Produkt aus einer dipolaren Cycloaddition mit dem 1,3-Dipol war nicht zu erkennen.

Unter den gleichen Bedingungen wurden mit Anisaldehyd und 4-Brombenzaldehyd auch andere aromatische Aldehyde eingesetzt. Auch hier konnte jeweils kein Spiroacetal isoliert werden. Als Hauptprodukte entstehen unter diesen Bedingungen vermutlich die entsprechenden Dihydropyrazole **2.125**.



Schema 79. Mögliches Hauptprodukt bei der Mehrkomponentenreaktion mit Pentinamin **2.122a** mit 10 mol% Yb(OTf)₃ im Mikrowellenreaktor.

Neben Aminoalkinen sollte auch 4-Pentinsäure **2.122b** in der Dreikomponentenreaktion umgesetzt werden. Die daraus entstehende spirocyclische Struktur würde aus einer Pyrazolidin- und einer Dihydrofuran-2-on-Einheit bestehen. Auch diese Reaktionen verliefen jedoch nicht erfolgreich (Tabelle 12). In allen Fällen war Umsatz zu erkennen, dieser war jedoch nicht vollständig und bei der Reaktionskontrolle konnte eine Vielzahl von Produkten erkannt werden. Die Isolierung eines Produktes schlug fehl. Auch die Analyse der Rohprodukte mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie zeigte keinen Hinweis auf die Spiroacetale **2.123**.

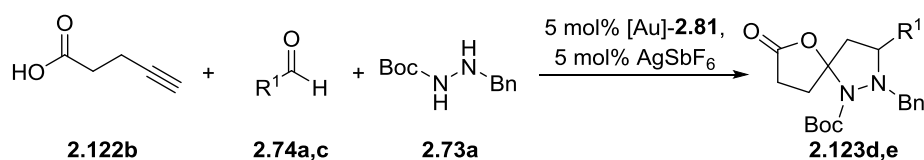


Tabelle 12. Mehrkomponentenreaktion mit Carbonsäure **2.122b**.

Eintrag	R ¹	Lösungsmittel	T	t	Ausbeute	Produkt
1	Ph	THF	50 °C	24 h	-	2.123d
2	<i>i</i> Pr	THF	50 °C	24 h	-	2.123e
3	Ph	THF	70 °C ^[a]	24 h	-	2.123d
4	Ph	Toluol	100 °C ^[a]	24 h	-	2.123d

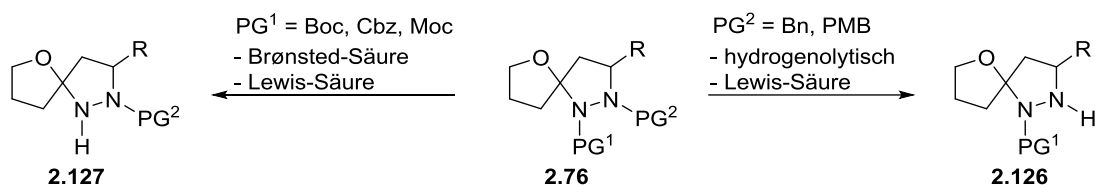
[a] durchgeführt im Mikrowellenreaktor.

Darüber hinaus war bei der Reaktion eine rasche Zersetzung des Katalysators zu erkennen. Schon nach etwa einer Stunde war bei 50 °C eine Schwarzfärbung der Reaktionslösung zu beobachten. Mit steigender Reaktionstemperatur beschleunigte sich dies nur noch.

2.3.12. Entschützungsexperimente

Durch Entschützung der Stickstoffatome könnten im Nachhinein weitere Modifikationen am Molekül vorgenommen werden. Die Entschützungsversuche sollten zum einen die Abspaltung der Benzyl- bzw. PMB-Schutzgruppe, zum anderen der Carbamatschutzgruppen (Boc, Cbz, Moc) beinhalten.

Bei den eingesetzten Schutzgruppen ist eine Orthogonalität zu beobachten (Schema 80). Die Carbamat-Schutzgruppen lassen sich unter stark sauren Bedingungen (Trifluoressigsäure, Salzsäure) abspalten. Auch Entschützungen durch Lewis-Säuren sind möglich. Cbz-Schutzgruppen lassen sich zusätzlich hydrogenolytisch entfernen. Unter stark basischen Bedingungen kann die Moc-Schutzgruppe abgespalten werden. Dagegen erfolgt die Entschützung des Benzylgeschützten Stickstoffs unter hydrogenolytischen Bedingungen. Auch sind hier Methoden bekannt, die Lewis-Säuren (z.B. Bortribromid) verwenden.



Schema 80. Abspaltungsstrategien der verschiedenen Schutzgruppen.

Zunächst erfolgten Abspaltungsversuche der benzylichen Schutzgruppen. Diese wurden mit Palladium auf Kohle unter Wasserstoffatmosphäre durchgeführt (Tabelle 13). Bei Raumtemperatur konnten jedoch bei beiden Substraten nach 72 Stunden nur Spuren des Produkts erhalten werden.

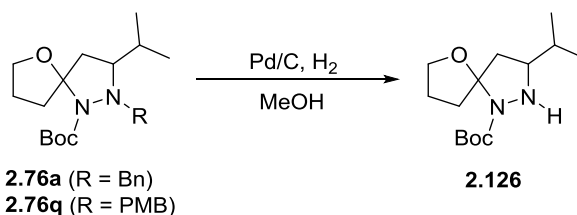


Tabelle 13. Abspaltung der benzylichen Schutzgruppe.

Eintrag	R	T	t	Ausbeute ^[a]
1	Bn	RT	72 h	Spuren
2	PMB	RT	72 h	Spuren
3	Bn	50 °C	2 h	99 %
4	PMB	50 °C	2 h	95%

[a] isolierte Ausbeute.

Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur konnte den Umsatz erheblich steigern. Sowohl die Abspaltung der Benzyl- als auch der PMB-Schutzgruppe lieferte das entschützte Produkt **2.126** in sehr guten Ausbeuten (99% bzw. 95%) nach kurzer Reaktionszeit.

Die Versuche zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erfolgten dann unter sauren Bedingungen (Tabelle 14). Dies geschah zunächst mit Trifluoressigsäure. Bei 0 °C kam es nicht zum gewünschten Umsatz und so wurde die Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur fortgesetzt. Dies resultierte jedoch in der Zersetzung des Startmaterials. Es wurde dann unter weniger harschen Bedingungen mit Salzsäure versucht, zum entschützten Produkt zu kommen. Mit methanolischer Salzsäurelösung konnte die Bildung des Pyrazols **2.128** beobachtet werden und die Reaktion wurde nach vier Stunden abgebrochen.

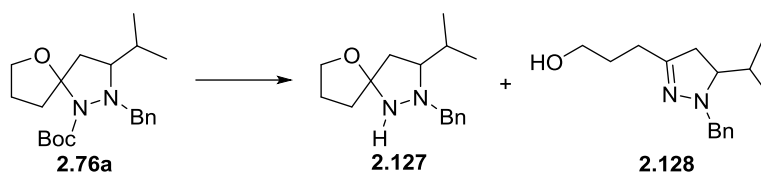


Tabelle 14. Versuche zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe.

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute 2.127 ^[a]
1	TFA, 0 °C auf RT, über Nacht	-
2	HCl (1.25M in MeOH), 0 °C auf RT, 4 h	-[b]
3	HCl (4M in 1,4-Dioxan), 0 °C auf RT, 1.5 h	-(50 % 2.128)
4	BF ₃ ·Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C auf RT, 1 h	-(85% 2.128)

[a] isolierte Ausbeute; [b] Bildung von Pyrazol **2.128**, Ausbeute nicht bestimmt.

Die Reaktion wurde dann mit einer Salzsäurelösung in 1,4-Dioxan durchgeführt, da vermutet wurde, dass Methanol bei der Bildung des Nebenproduktes beteiligt ist. Hier wurden jedoch die gleichen Beobachtungen gemacht und es kam zur Bildung des Produkts **2.128**. Die Reaktion wurde daraufhin abgebrochen. Unter Brønsted-sauren Bedingungen konnte durchweg die Bildung des Produkts **2.128** beobachtet werden, dass sich scheinbar im Sauren weiter zersetzt. Die Bildung des gewünschten Produkts war nie zu erkennen. Es wurden dann mit der Verwendung von Bortrifluorid-diethyletherat mildere Bedingungen gewählt. Die Reaktion zeigte sehr schnellen Umsatz und nach vier Stunden war das Startmaterial verbraucht. In diesem Fall konnten 85% **2.128** isoliert werden. Unter den mildereren Bedingungen kam es jedoch nicht zur weiteren Zersetzung.

Um ein saures Milieu während der Reaktion zu vermeiden, wurden die nächsten Versuche mit dem Moc-geschützten Substrat **2.76p** durchgeführt. Diese Schutzgruppe lässt sich wie oben schon erwähnt auch unter basischen Bedingungen abspalten (Tabelle 15)

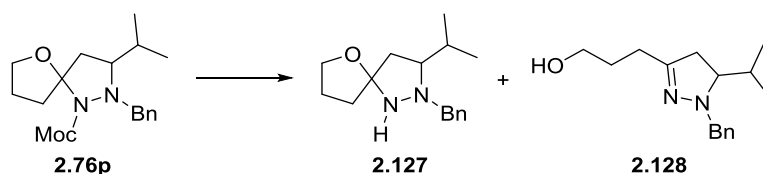


Tabelle 15. Versuche zur Abspaltung der Moc-Schutzgruppe.

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute 2.127 ^[a]
1	NaOH, MeOH, 50 °C, 40 h	- (42% 2.128)
2	KOH, MeOH, RT, 14 d	_[b]
3	LiOH, MeOH, RT, 14 d	_[b]

[a] isolierte Ausbeute; [b] Bildung von **2.128**, Ausbeute nicht bestimmt.

Bei der Verwendung von zehn Äquivalenten Natriumhydroxid konnte wieder nur die Bildung des Produktes **2.128** mit einer Ausbeute von 42% beobachtet werden. Die Reaktion verlief dazu auch sehr langsam und wurde nach 40 Stunden bei 50 °C abgebrochen. Daneben wurden auch noch Kaliumhydroxid und Lithiumhydroxid eingesetzt. Auch hier war jedoch kein Produkt **2.127** gebildet worden. Es kam aber wieder zur Bildung von **2.128**, die Ausbeuten wurden dazu nicht bestimmt

Die Abspaltung unter basischen Bedingungen wurde auch auf das Cbz-geschützte Substrat **2.76o** angewendet (Tabelle 16). Mit Kaliumhydroxid wurde nach 14 Tagen die Bildung von **2.128** beobachtet, die Ausbeute wurde jedoch nicht bestimmt.

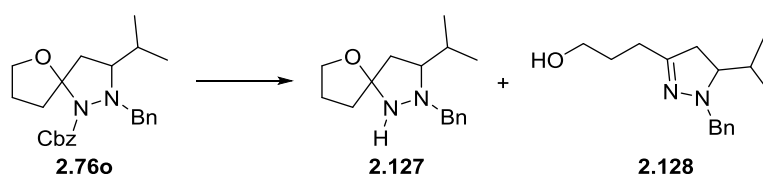


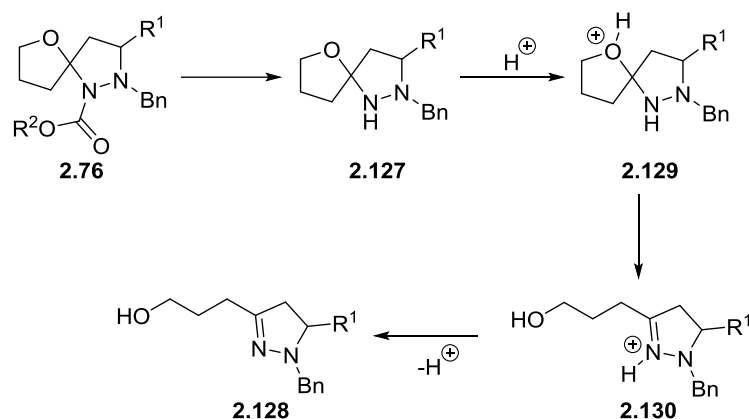
Tabelle 16. Versuche zur Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe.

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute 2.127 ^[a]
1	KOH, MeOH, RT, 14 d	_[b]
2	Pd/C, H ₂ , MeOH, RT, 1 h	- (50% 2.128)

[a] isolierte Ausbeute; [b] Bildung von **2.128**, Ausbeute nicht bestimmt.

Auch unter basischen Bedingungen kam es zur Öffnung des Spiroacetals. Da sich die Cbz-Schutzgruppe auch hydrogenolytisch entfernen lässt, wurde die Reaktion unter Verwendung von Palladium auf Kohle und Wasserstoff durchgeführt. Da die Benzylschutzgruppe sich unter diesen Bedingungen bei 50 °C abspaltet, wurde die sie bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach einer

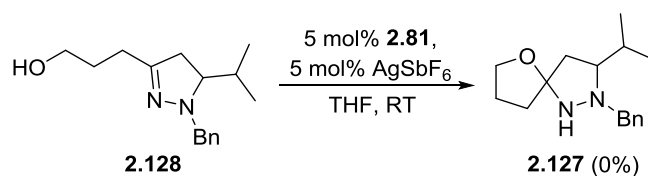
Stunde konnte hier der Monocyclus **2.128** erhalten werden. Die Benzylschutzgruppe wurde unter diesen Bedingungen wie erwartet nicht entfernt.



Schema 81. Möglicher Mechanismus der Bildung des Dihydropyrazols **2.128**.

Ein möglicher Mechanismus der Ringöffnung ist in Schema 81 dargestellt. Es kommt vermutlich zunächst zu der gewünschten Abspaltung der Carmamat-Schutzgruppe. Im weiteren Verlauf kann dann nach Protonierung des Sauerstoffatoms das Acetals gespalten werden. Nach Deprotonierung des Iminium-Ions **2.130** wird dann das Pyrazol **2.128** erhalten.

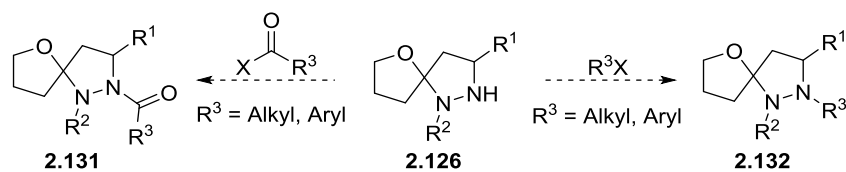
Es wurde anschließend versucht, das Dihydropyrazol **2.128** wieder in die Spiroverbindung umzuwandeln, indem ein Goldkatalysator zugesetzt wurde (Schema 82).



Schema 82. Versuch der Gold-katalysierten Cyclisierung von **2.128**.

Es konnte hierbei jedoch keinerlei Umsatz verzeichnet werden. Auch nach Zugabe weiterer Mengen des Katalysators und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure konnte nur das Startmaterial **2.128** detektiert werden.

Die Schutzgruppe des elektronenreicheren Stickstoffs ließ sich problemlos zu **2.126** mit Ausbeuten von bis zu 99% abspalten, ohne dass die spirocyclische Struktur zerstört wurde. Hingegen war dies bei der anderen Schutzgruppe nicht möglich. In sauren, basischen und neutralen Milieu konnte nur der Monocyclus **2.128** erhalten werden. Im Säuren kam es hier zur weiteren Zersetzung. Dies führt zu dem Schluss, dass diese Schutzgruppe wichtig für die Stabilität des Systems ist.



Schema 83. Möglichkeiten zur weiteren Modifikation des spirocyclischen Bausteins.

Für spätere Modifizierungen am Molekül sollte der Benzyl-geschützte Stickstoff verwendbar sein (Schema 83). So könnten zum Beispiel über Amid-Bindungen eine Vielzahl von Substituenten einzuführen sein. Eine andere Möglichkeit wäre die Alkylierung des Stickstoffs. Hierbei könnten dann z.B. Alkyl-, Allyl- oder Benzylsubstituenten angebracht werden. Beim anderen Stickstoffatom ist dies nicht möglich, Veränderungen müssten über die Schutzgruppe als Linker eingebracht werden.

2.4. Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel konnte eine Gold-katalysierte Dreikomponentenreaktion zur Darstellung verschieden substituierter spirocyclischer Pyrazolidine präsentiert werden. Mit dem Einsatz einfach zugänglicher Edukte konnte dies mit hoher Effizienz verwirklicht werden, wobei in einer Reaktion vier Bindungen selektiv geknüpft werden. Als Koppelprodukt wird bei dieser Methode nur Wasser freigesetzt. Unter sehr milden Bedingungen konnte durch Variation der drei Komponenten die Synthese von 34 spirocyclischen Verbindungen durchgeführt werden (Abbildung 19).

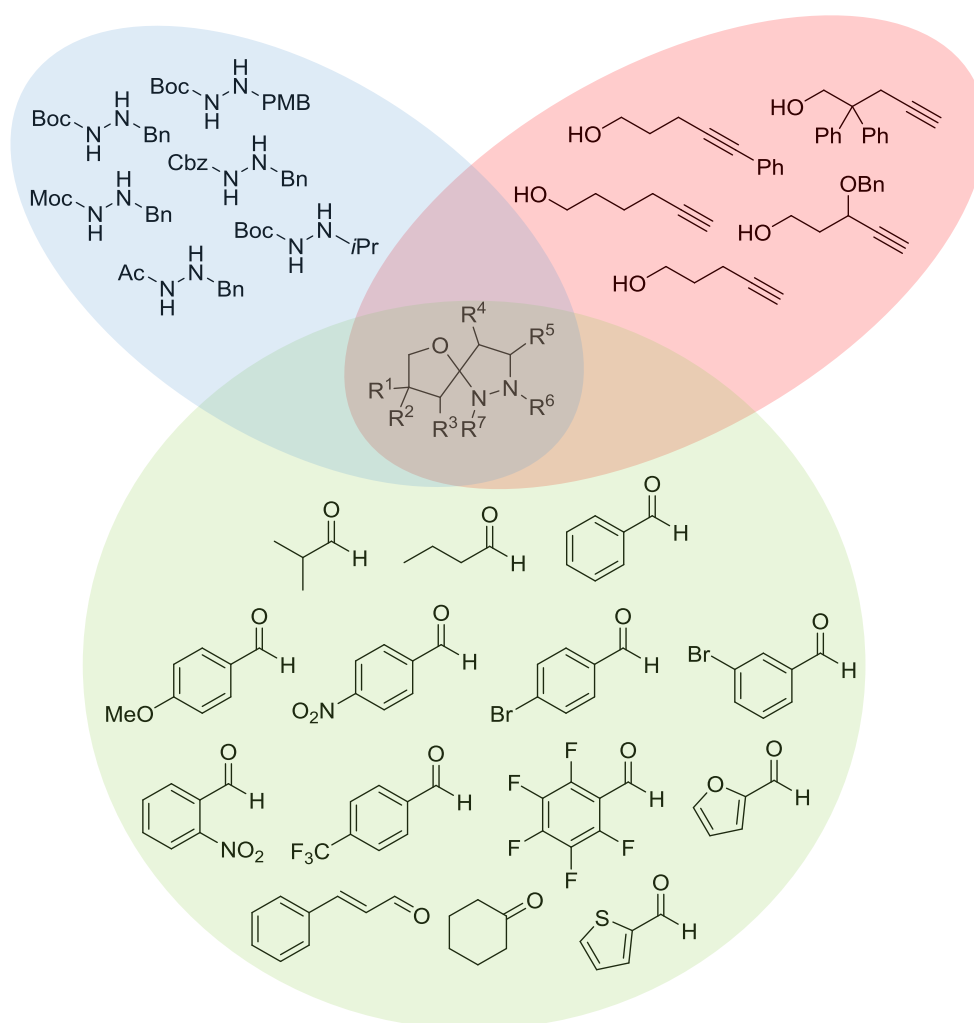


Abbildung 19. Erfolgreich eingesetzte Startmaterialien in der Gold-katalysierten Mehrkomponentenreaktion.

Die Ausbeuten lagen dabei im moderaten bis sehr guten Bereich. Die Diastereomerenverhältnisse hingegen variierten zwischen 1:1 und 4:1. Dies konnte in den durchgeführten Optimierungsversuchen nicht verbessert werden. Ein wichtiger Punkt für

weitere Forschungen ist die Entwicklung eines enantioselektiven Zugangs zu dieser Stoffklasse. Die Verwendung chiraler Brønsted-Säuren hat in der Literatur bei ähnlichen Reaktionen schon zu Erfolgen geführt.^[107,108] Auch chirale Katalysatoren und Liganden für die Goldkatalyse könnten eingesetzt werden.^[109]

Aldehyde zeigten bei dieser Eintopfreaktion sehr gute Umsätze. Im Gegensatz dazu brach die Reaktivität bei Ketonen als Carbonylkomponente ein. Eine Verbesserung dieser Reaktivität kann in zukünftigen Studien behandelt werden.

Auch die Verwendung anderer nucleophiler Funktionalitäten am Alkin führte nur zu unbefriedigenden Ergebnissen. Es zeigten sich bei den entsprechenden Reaktionen jedoch Umsätze. Mit weiteren Optimierungsversuchen könnten auch hier bessere Resultate erzielt werden.

[107] Übersichtsartikel über die Verbindung von Metall- und Brønsted-Säure-Katalyse: M. Rueping, R. M. Koenigs, I. Atodiresei, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350-9365.

[108] Übersichtsartikel über Goldkatalyse in Verbindung mit chiralen Brønsted-Säuren: S. M. Inamdar, A. Konala, N. T. Patil, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15124-15135.

[109] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382-5391; b) F. López, J. L. Mascareñas, Beilstein *J. Org. Chem.* 2013, *9*, 2250-2264; c) Y.-M. Wang, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 889-901.

2.5. Experimenteller Teil

2.5.1. Vorbemerkungen

Die analytischen Daten wurden mit folgenden Methoden ermittelt:

Dünnschichtchromatographie: Die Reaktionskontrolle erfolgte mithilfe von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄ der Firma *Merck*. Neben der Analyse der Chromatogramme durch eine UV-Lampe wurden verschiedene Anfärbereagenzien verwendet. Dabei wurden die entsprechenden DC-Platten in eine der folgenden Lösungen eingetaucht und anschließend durch Erwärmen mit einem Heißluftfön angefärbt.

Kaliumpermanganatlösung: 9 g KMnO₄, 12.6 g K₂CO₃, 15 mL NaOH (5%ig in Wasser), 900 mL demineralisiertes Wasser.

Anisaldehydlösung: 12.8 mL Anisaldehyd, 4.8 mL Eisessig, 13.2 mL konz. H₂SO₄, 440 mL Ethanol.

Ammoniummolybdatlösung: 2 g Ce(SO₄)₂·4H₂O, 4.2 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, 20 mL konz. H₂SO₄, 200 mL demineralisiertes Wasser.

Säulenchromatographie: Für die präparative säulenchromatographische Aufreinigung wurde Kieselgel der Firma *Macherey & Nagel* (Kieselgel 60M, Korngröße 0.04-0.063 mm) verwendet. Als Lösungsmittel wurden technische Lösungsmittel der Firma ohne weitere Destillation verwendet. Die Säulenchromatographie wurde bei leichtem Überdruck mithilfe eines Doppelgebläses durchgeführt. Für Filtrationen über Celite® wurde Hyflo Super Cel der Firma *Sigma Aldrich* benutzt.

Kernresonanzspektroskopie: Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte an den Spektrometern DPX 300, DRX 400 und DRX 500 der Firma *Bruker* und Inova 500 und Inova 600 der Firma *Varian*. Die ¹³C-NMR-Spektren wurden breitbandenkoppelt aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben. Als interner Standard dienen die Restprotonensignale des jeweiligen deuterierten Lösungsmittels {CDCl₃ (δ = 7.26 ppm (¹H) und δ = 77.2 ppm (¹³C)), C₆D₆ (δ = 7.16 ppm (¹H) und δ = 128.0 ppm (¹³C)), MeOD (δ = 3.31 ppm (¹H) und δ = 49.0 ppm (¹³C)), DMSO (δ = 2.50 ppm (¹H) und δ = 39.5 ppm (¹³C)), THF-d₆ (δ = 1.72, 3.58 ppm (¹H) und δ = 67.2, 25.3 ppm (¹³C))}. Die Kopplungskonstanten J sind, wenn nicht anders angegeben, für ³J_{HH} und in Hz angegeben.

Folgende Abkürzungen definieren die Spinmultiplizitäten:

s (Singulett)	d (Dublett)	t (Triplett)
q (Quartett)	Quin (Quintett)	Sxt (Sextett)
dd (Dublett von Dublett)	dt (Dublett von Triplett)	td (Triplett von Dublett)
ddt (Dublett von Dublett von Triplett)	dq (Dublett von Quartett)	dquin (Dublett von Quintett)
ddd (Dublett von Dublett von Dublett)	ddt (Dublett von Dublett von Triplett)	br (breit)
m (Multipllett)		

Signale von Diastereomeren werden mit einem * markiert. Bei OH- und NH₂-Gruppen konnten aufgrund von Protonenaustausch gelegentlich nicht detektiert werden.

Die kinetischen NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden am Spektrometer DRX 500 der Firma *Bruker* durchgeführt.

Infrarotspektroskopie: Die Aufnahme der Infrarotspektren erfolgte am Infrarotspektrometer „Spectrum Two“ der Firma *Perkin Elmer*. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen (cm⁻¹) angegeben. Folgende Abkürzungen definieren die Intensität der Banden: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit.

Die *in situ*-IR-Untersuchungen wurden mit dem Infrarotspektrometer „ReactIR“ der Firma *Mettler Toledo* durchgeführt.

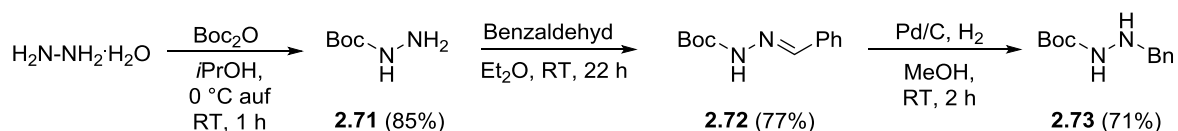
Massenspektrometrie: Die Aufnahme niedrig aufgelöster ESI-MS-Spektren erfolgte mithilfe des Massenspektrometers TSQ der Firma *Thermo Scientific*. Hochaufgelöste HPLC-ESI-MS-Spektren wurden am Accela LTQ Orbitrap der Firma *Thermo Scientific* mit eingeschlossener Hypersil-Goldsäule (50 mm x 1 mm ID, Korngröße 1.9 µm).

Reagenzien und Lösungsmittel: Feuchtigkeits- und luftempfindliche Reaktionen wurden, soweit nicht anders vermerkt, in ausgeheizten Glasgeräten und unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die Zugabe von Lösungsmitteln und Reagenzien erfolgte im Argongegenstrom oder durch ein Septum mit Kanüle. Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mit Argon gespült. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Toluol, Dimethylformamid und Acetonitril wurden über die Lösungsmittelrocknungsanlage MB-SPS 800 der Firma *Braun* getrocknet.

Andere trockene Lösungsmittel wurden, wenn nicht anders angegeben, kommerziell erworben. Die eingesetzten Chemikalien wurden von *ABCR*, *Acros*, *Alfa Aesar*, *Chempur*, *Sigma Aldrich* und *TCI* bezogen und in der Regel direkt verwendet. Flüssige Aldehyde wurden vor Gebrauch destilliert. Deuterierte Lösungsmittel wurden von der Firma *Deutero* bezogen.

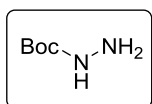
2.5.2. Synthese der Hydrazinderivate

Darstellung von *t*-Butyl-2-benzylhydrazin-1-carboxylat (**2.73a**)



t-Butylhydrazincarboxylat (**2.71**)

WB-407



Zu einer Lösung von 4.9 mL Hydrazin-Monohydrat (100 mmol) in 20 mL *i*-Propanol wurde eine Lösung von 10.0 g Boc₂O (45.8 mmol) in 10 mL Isopropanol tropfenweise bei 0 °C zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und über MgSO₄ getrocknet. CH₂Cl₂ wurde bei vermindertem Druck entfernt und 5.13 g Carbazat **2.71** (38.8 mmol, 85%) wurden ohne weitere Aufreinigung als weißer Feststoff erhalten.

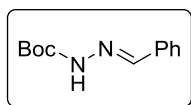
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.89 (br. s., 1 H), 3.76 (br. s., 2 H), 1.46 ppm (s, 9 H);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 158.2, 81.0, 28.7 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[110]

t-Butyl-(*E*)-2-benzylidenhydrazin-1-carboxylat (**2.72**)

WB-FK-05



2.00 g Carbazat **2.71** (15.1 mmol) wurden in 10 ml trockenen Et₂O gelöst und 2.08 g frisch destillierter Benzaldehyd (19.6 mmol) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 22 h gerührt. Nach Filtration wird der gesammelte Feststoff mit Et₂O gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 2.58 g Hydrazone **2.72** (11.7 mmol, 77%) ohne weitere Aufreinigung als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.58 (br. s., 1 H), 8.14 (m, 1 H), 7.52-7.60 (m, 2 H), 7.29-7.36 (m, 3 H), 2.13 ppm (s, 9 H);

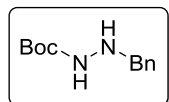
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.2, 133.8, 129.9, 128.6, 127.2, 81.5, 28.3 ppm.

[110] J. Pícha, V. Vaněk, M. Buděšínský, J. Mládková, T. A. Garrow, J. Jiráč, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 256-275.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[111]

***t*-Butyl-2-benzylhydrazin-1-carboxylat (2.73a)**

WB-409



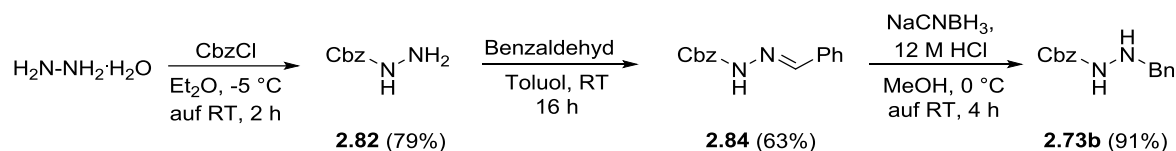
Zu einer Lösung von 2.58 g Hydrazon **2.72** (11.7 mmol) in 20 mL trockenem Methanol wurde 1 mol% Pd/C (10 Gew%) zugegeben. Mithilfe eines Luftballons wird der Kolben unter Wasserstoffatmosphäre gebracht und 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Celite® filtriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung über Umkristallisation aus heißem Ethanol konnten 1.84 g Hydrazin **2.73a** (8.30 mmol, 71%) konnten als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.28-7.09 (m, 5 H), 6.15 (br. s., 1 H), 4.15 (br. s, 1 H), 3.92 (s, 1 H), 1.40 ppm (s, 9 H);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 156.7, 137.7, 128.9, 128.4, 127.4, 80.4, 55.8, 28.3 ppm.

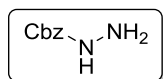
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[82]

Darstellung von Benzyl-2-benzylhydrazin-1-carboxylat (2.73b)



Benzylhydrazincarboxylat (2.82)

WB-575



Zu einer Lösung von 3.9 mL Hydrazin-Monohydrat (80.9 mmol) in 20 mL Et₂O wurde bei -5 °C tropfenweise eine Lösung von 3.00 g Ameisensäurebenzylester (17.6 mmol) in 20 mL Et₂O zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 h gerührt. Der entstandene weiße Feststoff wurde durch Zugabe von Wasser gelöst und die organische Phase wurde dreimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es konnten 2.31 g Carbazat **2.82** (13.9 mmol, 79%) ohne weitere Aufreinigung als weißer Feststoff erhalten werden.

[111] T. Nguyen, R. A. Coover, J. Verghese, R. G. Moran, K. C. Ellis, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 462-467.

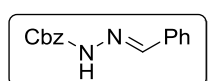
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 - 7.43 (m, 5 H), 6.27 - 6.64 (br. s., 1 H), 5.13 (s, 2 H), 3.84 - 4.04 ppm (br. s., 2 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 158.5, 135.9, 128.4, 128.2, 128.1, 67.2 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[87]

Benzyl-(*E*)-2-benzylidenhydrazin-1-carboxylat (**2.84**)

WB-MT-4



Zu einer Lösung von 5.26 g Carbazat **2.82** (31.6 mmol) in 60 mL trockenem Toluol wurden 3.70 g frisch destillierter Benzaldehyd (34.9 mmol) gegeben und für 16 h gerührt. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde über Filtration gesammelt, sorgfältig mit kaltem Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet. 5.06 g Hydrazon **2.84** (19.9 mmol, 63%) wurden als weißer Feststoff ohne weitere Aufreinigung erhalten.

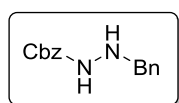
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.11 (s, 1 H), 7.87 (br. s., 1 H), 7.71-7.69 (m, 2 H), 7.44-7.35 (m, 8 H), 5.28 ppm (s, 2 H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.6, 135.8, 133.5, 130.1, 128.6, 127.3, 67.5 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[112]

Benzyl-2-benzylhydrazin-1-carboxylat (**2.73b**)

WB-579



3.00 g Hydrazon **2.84** (11.8 mmol) wurden in 20 mL trockenem Methanol gelöst und bei Raumtemperatur wurden 1.26 g NaCNBH₃ (20.1 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und 2.0 mL 12 N wässrige Salzsäure (23.6 mmol) wurde tropfenweisen zugegeben. Nach 20 min wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 4 h gerührt. Durch Zugabe von 6 N wässriger NaOH-Lösung wurde pH = 9 eingestellt und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten 2.75 g Hydrazin **2.73b** (10.7 mmol, 91%) ohne weitere Aufreinigung als weißer Feststoff erhalten werden.

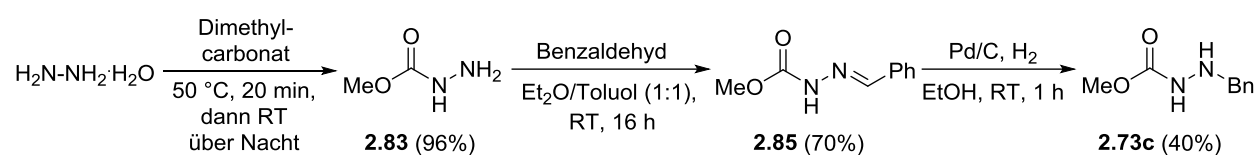
[112] R. He, Y. Lam, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2182-2186.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.28 - 7.45$ (m, 10 H), 6.64 (br. s., 1 H), 5.16 (s, 2 H), 4.12 (br. s., 1 H), 4.02 ppm (s, 2 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.1, 137.2, 136.0, 128.9, 128.4, 128.4, 128.2, 128.1, 127.5, 67.0, 55.5$ ppm.

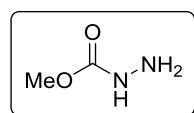
Die analytischen Daten stimmten mit den Literaturwerten überein.^[113]

Darstellung von Methyl-2-benzylhydrazin-1-carboxylat (**2.73c**)



Methylhydrazinocarboxylat (**2.83**)

WB-MT-1



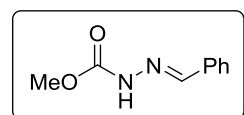
9.7 mL Hydrazin-Monohydrat (200 mmol) und 18.9 g Dimethylcarbonat (210 mmol) werden zusammengegeben und für 20 min bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht gerührt. Das Rohprodukt wurde im Vakuum getrocknet und es konnten 17.3 g Carbazat **2.83** (192 mmol, 96%) als weißer Feststoff ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.23$ (br. s., 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.69 ppm (s, 2 H);

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[114]

Methyl-(E)-2-benzylidenhydrazin-1-carboxylat (**2.85**)

WB-MT-2



Zu einer Lösung von 17.3 g Carbazat **2.83** (192 mmol) in 400 mL Toluol/ Et_2O (1:1) wurden 22.4 g Benzaldehyd (211 mmol) zugegeben und für 16 h gerührt. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, gründlich mit Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es konnten 23.7 g Hydrazon **2.85** (133 mmol, 70 %) als weißer Feststoff ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.

[113] R. Calabretta, C. Giordano, C. Gallina, V. Morea, V. Consalvi, R. Scandurra, *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 931-941.

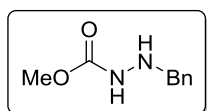
[114] D. E. Zabel, W. S. Trahanovsky, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2413-2418.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.19$ (br. s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.70-7.68 (m, 2 H), 7.40-7.38 (m, 3 H), 3.87 ppm (s, 3 H).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[112]

Methyl-2-benzylhydrazin-1-carboxylat (**2.73c**)

WB-MT-6



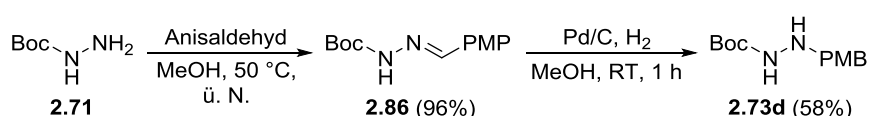
Zu einer Lösung von 5.00 g Hydrazon **2.81** (28.1 mmol) in 20 mL trockenem Ethanol wurden 1 mol% Pd/C (10 Gew%) zugegeben. Mithilfe eines Luftballons wurde der Kolben unter Wasserstoffatmosphäre gebracht und dann 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite® filtriert und das Lösungsmittel bei verminderten Druck entfernt. Es konnten 2.01 g Hydrazin **2.73c** (11.1 mmol, 40 %) als weißer Feststoff ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39$ -7.30 (m, 5 H), 6.27 (br. s., 1 H), 4.03 (s, 2 H), 3.84 (br. s., 1 H), 3.72 ppm (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.1, 132.2, 129.0, 128.5, 127.6, 55.8, 52.5$ ppm.

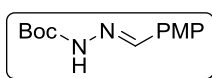
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[79]

Darstellung von *t*-Butyl-2-(4-methoxybenzyl)hydrazin-1-carboxylat (**2.73d**)



t-Butyl-(*E*)-2-(4-methoxybenzyliden)hydrazin-1-carboxylat (**2.86**)

WB-645



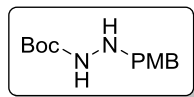
Zu einer Lösung von 2.00 g Carbazat **2.71** (15.1 mmol) in 75 mL MeOH wurden 2.06 g Anisaldehyd (15.1 mmol) gegeben und bei 50 °C über Nacht gerührt. Der entstandene weiße Feststoff wurde über Filtration gewaschen, mit Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es konnten 3.63 g Hydrazon **2.86** (14.5 mmol, 96%) ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.05$ (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 1.53 ppm (s, 9 H).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[115]

***t*-Butyl 2-(4-methoxybenzyl)hydrazin-1-carboxylat (2.73d)**

WB-651



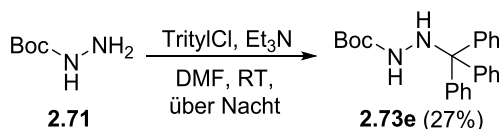
Zu einer Lösung von 2.00 g Hydrazon **2.82** (7.99 mmol) in 40 mL MeOH wurde 1 mol% Pd/C (10 Gew%) zugegeben. Der Kolben wurde mithilfe eines Ballons unter Argonatmosphäre gebracht und für 1.5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in heißem EtOH gelöst und über Nacht kristallisierten bei -2 °C 1.16 g des Hydrazins **2.73d** (4.60 mmol, 58%) aus.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.25 (br. s, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.33 (br. s, 1 H), 1.47 ppm (s, 9 H).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[115,116]

Darstellung von *t*-Butyl-2-tritylhydrazin-1-carboxylat (2.73e)

WB-636



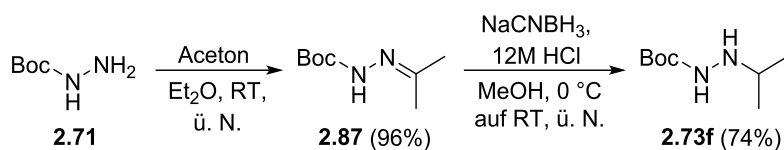
Zu einer Lösung von 2.0 g Carbazat **2.71** (15.1 mmol) in 20 mL DMF wurden 1.12 mL Et₃N (15.1 mmol) gegeben. Dann wurde eine Lösung von 4.21 g Tritylchlorid (15.1 mmol) in 5 mL DMF zugegeben und über Nacht gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert und vorsichtig mit Wasser gewaschen. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus heißem Ethanol umkristallisiert. Es konnten 1.53 g Hydrazins **2.73e** (4.09 mmol, 27%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 - 7.50 (m, 6 H), 7.32 - 7.22 (m, 9 H), 5.59 (br. s, 1 H), 4.42 (br. s, 1H), 1.31 ppm (s, 9 H);

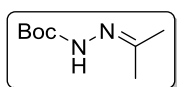
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 155.4, 143.9, 128.7, 128.0, 126.8, 80.1, 73.5, 28.2 ppm.

[115] A. Fässler, G. Bold, H.-G. Capraro, R. Cozens, J. Mestan, B. Poncioni, J. Rösel, M. Tintelnot-Blomley, M. Lang, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3203-3216.

[116] T. P. Burkholder, J. R. Clayton, L. Ma, *US2010152181 (A1)*, **2010**

Darstellung von *t*-Butyl-2-isopropylhydrazin-1-carboxylat (2.73f)***t*-Butyl-2-(propan-2-yliden)hydrazin-1-carboxylat (2.87)**

WB-457



Zu einer Lösung von 6.14 g Carbazat **2.71** (46.4 mmol) in 25 mL Et₂O wurden 10.2 mL Aceton (8.10 g, 139 mmol) gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und es konnten ohne weitere Aufreinigung 7.68 g Hydrazon **2.87** (44.5 mmol, 96%) als weißer Feststoff erhalten werden.

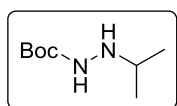
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (br. s., 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.51 ppm (s, 9 H);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 152.8, 149.8, 80.9, 28.2, 25.4, 15.9 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[82]

***t*-Butyl-2-isopropylhydrazin-1-carboxylat (2.73f)**

WB-460



Zu einer Lösung von 1.00 g Hydrazon **2.87** (5.81 mmol) wurden bei RT zunächst 370 mg NaCNBH₃ (5.81 mmol) und dann portionsweise 1.11 g *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1M NaOH-Lösung auf pH = 9 eingestellt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und mit ges. NaCl-Lösung und H₂O gewaschen. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten ohne weitere Aufreinigung 753 mg Hydrazin **2.73f** (4.32 mmol, 74%) als weißer Feststoff erhalten werden.

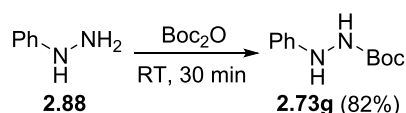
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.06 - 6.25 (m, 1 H), 3.22 - 3.40 (m, 1 H), 3.12 (dq, *J* = 12.6, 6.3 Hz, 1 H), 1.44 - 1.48 (m, 9 H), 1.03 ppm (d, *J* = 6.2 Hz, 6 H);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 157.0, 80.5, 51.0, 28.3, 20.5 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[82]

Darstellung von *tert*-Butyl-2-phenylhydrazin-1-carboxylat (2.73g)

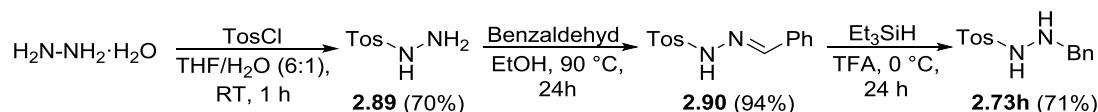
WB-FK-29



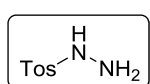
Zu 4.5 mL frisch destilliertem Phenylhydrazin (5.00 g, 46.2 mmol) wurden bei RT vorsichtig 10.1 g Di-*t*-butyldicarbonat (46.2 mmol) in Portionen zugegeben und für 30 min gerührt. Der entstandene Feststoff wurde aus CH:CH₂Cl₂ (25:1) umkristallisiert. Es konnten 7.85 g Hydrazin 2.73g (37.8 mmol, 82%) als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 - 7.12 (m, 2 H), 6.86- 6.73 (m, 3 H), 6.55 (br. s., 1 H), 5.56 (br. s., 1 H), 1.44 (s, 9 H) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[90]

Darstellung von *N'*-Benzyl-4-methylbenzolsulfonhydrazid (2.73h)**4-Methylbenzolsulfonhydrazid (2.89)**

WB-915



Zu einer Lösung von 5.00 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (26.2 mmol) in 20 mL THF wurden bei 0 °C langsam 3.7 mL Hydrazin-Monohydrat (3.80g, 65.5 mmol) getropft und 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei dem vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Feststoff aus Ethanol umkristallisiert. Es konnten 3.43 g Hydrazid **2.89** (18.5 mmol, 70%) als weißer Feststoff erhalten werden.

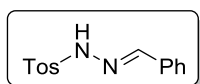
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.26 (s, 1 H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 4.02 (br. s., 2 H), 2.38 ppm (s, 3 H);

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 142.9, 135.2, 129.5, 127.7, 21.0 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[117]

(E)-N'-Benzyliden-4-methylbenzolsulfonohydrazid (2.90)

WB-916



Zu einer Lösung von 2.04 g **2.89** (11.0 mmol) in 5 mL MeOH wurden 1.06 g Benzaldehyd (16.7 mmol) gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Produkt als kristalliner Feststoff aus. Dieser wurde filtriert dann mit kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es konnten 2.58 g Hydrazon **2.90** (9.40 mmol, 94%) erhalten werden.

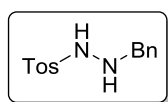
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (s, 1 H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.06 - 7.03 (m, 2 H), 6.83 - 6.74 (m, 5 H), 1.87 ppm (s, 3 H);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 147.9, 144.3, 135.1, 133.1, 130.4, 129.7, 128.6, 127.9, 127.3, 21.6 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[118]

N'-Benzyl-4-methylbenzolsulfonohydrazid (2.73h)

WB-917



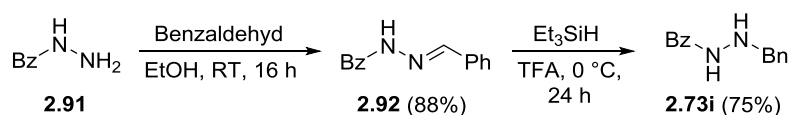
Bei 0 °C wurden zu 600 mg Hydrazon **2.90** (2.19 mmol) 1.69 mL Trifluoressigsäure (21.9 mmol) gegeben. Tropfenweise wurden dann 509 mg Triethylsilan (4.33 mmol) zugetropft und über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut. Es wurden dann 5 mL 10% wässrige HCl zugegeben und die Reaktionslösung wurde dreimal mit Pentan gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit NaOH-Plättchen auf pH = 10 eingestellt und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es konnten 430 mg Hydrazins **2.73h** (1.56 mmol, 71%) ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.32 - 7.21 (m, 5 H), 7.16-7.12 (m, 2 H), 5.75 (br. s, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 3.69 (br. s., 1 H), 2.42 (s, 3 H);

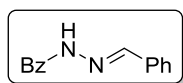
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 144.1, 136.3, 135.4, 129.7, 128.7, 128.7, 128.1, 127.9, 55.6, 21.6 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[93]

[118] R. W. Darbeau, E. H. White, F. Song, N. R. Darbeau, J. Chou, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5966-5978.

Darstellung von *N'*-Benzylbenzohydrazid (2.73i)**(*E*)-*N'*-Benzylidenbenzohydrazid (2.92)**

WB-925



Zu einer Lösung von 3.00 g Carbazat **2.91** (22.0 mmol) in 50 mL EtOH wurden 2.34 g Benzaldehyd (22.0 mmol) gegeben und 16 h gerührt. Der entstandene weiße Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit kaltem EtOH gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es konnten 4.34 g Hydrazon **2.92** (19.4 mmol, 88%) ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.

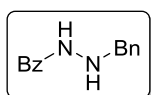
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.85 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.74 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 7.40 - 7.63 ppm (m, 7 H);

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 164.0, 148.7, 135.2, 134.3, 132.6, 130.9, 129.7, 129.3, 128.5, 128.0 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[119]

***N'*-Benzylbenzohydrazid (2.73i)**

WB-926



Bei 0 °C wurden zu 1.00 g Hydrazon **2.92** (4.46 mmol) 6.9 mL Trifluoressigsäure (89.2 mmol) gegeben. Tropfenweise wurden dann 1.04 g Triethylsilan (8.92 mmol) zugetropft und über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut. Es wurden dann 10 mL 10% wässrige HCl zugegeben und die Reaktionslösung wurde dreimal mit Pentan gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit NaOH-Plättchen auf pH = 10 eingestellt und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es konnten 755 mg Hydrazin **2.73i** (3.34 mmol, 75%) ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.

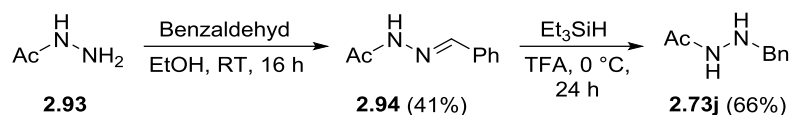
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.06 (br. s., 1 H), 7.77 - 7.83 (m, 2 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 2 H), 7.36 - 7.41 (m, 2 H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 5.43 (br. s., 1 H), 3.99 ppm (s, 2 H);

[119] L. Li, L. Zhu, D. Chen, X. Hu, R. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *14*, 2692-2696.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 167.8, 142.2, 136.8, 131.9, 129.1, 128.7, 128.6, 127.7, 126.8, 54.7 ppm.

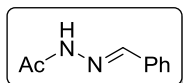
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[120]

Darstellung von *N'*-Benzylacetohydrazide (2.73j)



(*E*)-*N'*-Benzylidenacetohydrazid (2.94)

WB-933



Zu einer Lösung von 3.00 g Carbazat **2.93** (40.5 mmol) in 50 mL EtOH wurden 4.3 g Benzaldehyd (40.5 mmol) gegeben und 16 h gerührt. Der entstandene weiße Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit kaltem EtOH gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es konnten 2.66 g Hydrazon **2.94** (16.4 mmol, 41%) ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.

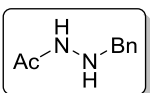
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ= 10.64 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.69 (dd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 2 H), 7.37 - 7.43 (m, 3 H), 2.41 ppm (s, 3 H);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ= 174.5, 144.0, 133.9, 130.0, 128.7, 127.1, 20.3 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[121]

N'-Benzylacetohydrazid (2.73i)

WB-934



Bei 0 °C wurden zu 1.00 g Hydrazon **2.94** (6.17 mmol) 9.4 mL Trifluoressigsäure (123 mmol) gegeben. Tropfenweise wurden dann 2.1 g Triethylsilan (18.5 mmol) zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut. Es wurden dann 10 mL 10% wässrige HCl zugegeben und die Reaktionslösung wurde dreimal mit Pentan gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit NaOH-Plättchen auf pH = 10 eingestellt und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im

[120] J.-Q. Zhang, G.-B. Huang, J. Wenig, G. Lu, A. S. C. Chan, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2055-2063.

[121] P.-L. Wu, S.-Y. Peng, J. Magrath, *Synthesis*, **1995**, 435-438.

Vakuum entfernt. Es konnten 670 mg des Hydrazins **2.73i** (4.08 mmol, 66%) ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.

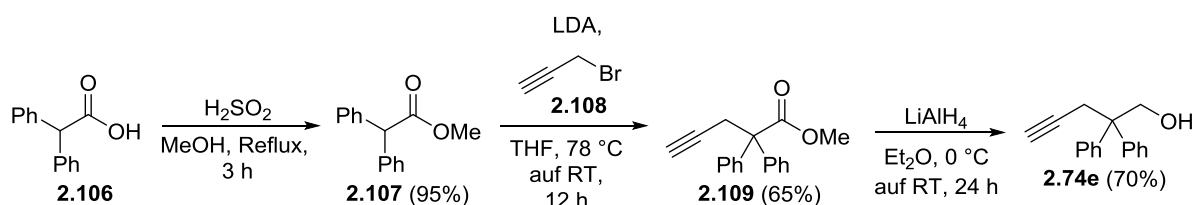
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.24 (br. s., 1 H), 7.20 - 7.37 (m, 5 H), 4.85 (br. s., 1 H), 3.88 (br. s., 2 H), 1.81 ppm (br. s., 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 169.5, 137.2, 128.6, 128.2, 127.3, 55.4, 20.7 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[121]

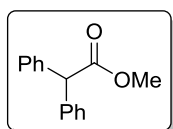
2.4.3. Darstellung der Alkinkomponenten

Darstellung von Methyl-2,2-diphenylpent-4-inoat (**2.109**)



Methyl-2,2-diphenylacetat (**2.107**)

WB-FK-19



Zu einer Lösung von 10.0 g Diphenyllessigsäure (47.1 mmol) in 100 mL MeOH wurden tropfenweise 4 mL konz. H_2SO_4 zugegeben und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wurde die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung und NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten 10.1 g Ester **2.107** (44.7 mmol, 95%) ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.77 (s, 3H), 5.07 (s, 1H) 7.15 - 7.38 ppm (m, 10 H);

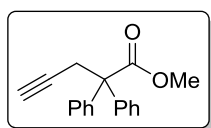
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 52.3, 56.9, 127.3, 128.5, 128.6, 138.5, 172.9.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[122]

[122] T. Satoh, J. Inoh, Y. Kawamura, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2239-2246.

Methyl-2,2-diphenylpent-4-inoat (2.109)

WB-FK-20



Zu einer Lösung von 2.49 g frisch destilliertem Diisopropylamin (3.5 mL, 24.6 mmol) in 10 mL THF wurden bei 0 °C langsam 10.7 mL *n*Buli (24.6 mmol, 2.3M in Hexan) zugetropft und für 10 min gerührt. Die braune Reaktionslösung wurde dann auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von 5.00 g Ester **2.107** (22.4 mol) in 30 ml THF tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde nach erfolgter Zugabe für 1 h bei -78 °C gerührt. Es wurden 3.66 g Propargylbromid (2.7 mL, 24.6 mmol, 80 Gew% in Toluol) zugegeben und über Nacht auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wurde mit wässr. ges. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 50:1) konnten 3.42 g Ester **2.109** (14.6 mmol, 65%) erhalten werden.

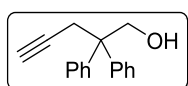
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.36 - 7.42 (m, 4 H), 7.01 - 7.14 (m, 6 H), 3.29 (d, *J* = 2.5 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 1.66 ppm (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 173.8, 142.5, 129.7, 128.5, 127.7, 81.5, 72.7, 60.6, 52.5, 30.1 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[100]

2,2-Diphenylpent-4-in-1-ol (2.74e)

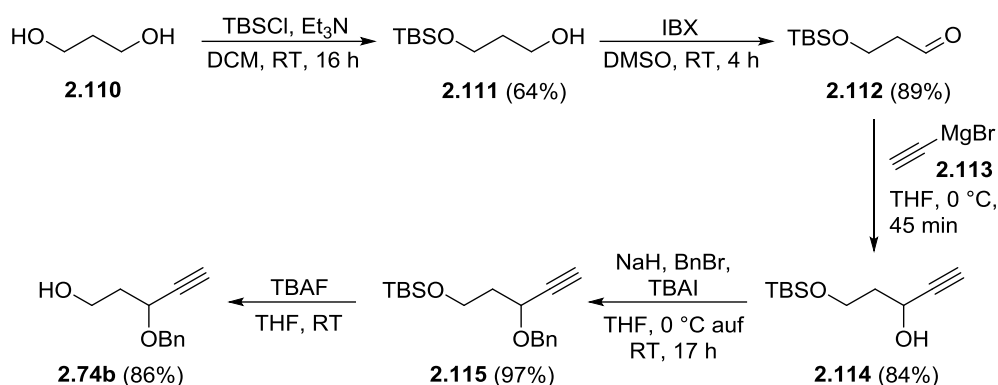
WB-768



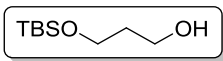
Zu einer Suspension von 156 mg LiAlH₄ (4.12 mmol) in 10 mL Et₂O wurde bei 0 °C langsam eine Lösung von 990 mg Ester **2.109** (3.75 mmol) in 5 mL Et₂O zugetropft. Nach 10 min wurde die Reaktionslösung auf RT erwärmt und 24 h gerührt. Es wurden 2 mL Silica zu der Reaktionslösung gegeben und dann soviel 1M NaOH-Lösung zugegeben, bis der graue Niederschlag weiß wurde. Das Gemisch wurde über Celite filtriert, der Feststoff mit Et₂O gewaschen und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 10:1) konnten 620 mg Alkinol **2.74e** (2.63 mmol, 70%) erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 6.99 - 7.15 (m, 10 H), 4.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 3.29 (d, *J* = 2.7 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 1.66 ppm (t, *J* = 2.7 Hz, 1 H).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[55]

Darstellung von 3-(Benzyloxy)pent-4-in-1-ol (**2.74b**)3-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)propan-1-ol (**2.111**)

WB-692, WB-752

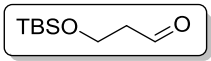
 Zu einer Lösung von 4.00 g Propan-1,3-diol (52.6 mmol) in 100 mL CH₂Cl₂ wurden 7.3 mL (5.32 g, 52.6 mmol) und eine Lösung von 7.93 g TBSCl (52.6 mmol) in 20 mL CH₂Cl₂ zugegeben. Nach 16 h wurde die Reaktionslösung nacheinander mit 10% wässriger NaHCO₃-Lösung, Wasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde dann über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EtOAc = 20:1 auf 10:1 auf 5:1) und es konnten 6.38 g Alkohol **2.111** (33.5, 64%) erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 3.58 - 3.70 (m, 4 H), 2.92 (br. s., 1 H), 1.63 (quin, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 0.93 (s, 9 H), 0.02 ppm (s, 6 H).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[123]

3-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)propanal (**2.112**)

WB-804

 Zu einer Lösung von 6.00 g Alkohol **2.111** (31.5 mmol) in 100 mL DMSO wurden 15.0 g IBX (53.6 mmol) zugegeben 4 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit 100 mL Wasser hydrolysiert und die entstandene Suspension filtriert. Das Filtrat wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten 5.28 g Aldehyd **2.112** (28.0 mmol, 89%) ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.

[123] A. Jenmalm, W. Berts, Y.-L. Li, K. Luthmann, I. Csöreg, U. Hacksell, *J. Org. Chem.* **1994**, *94*, 1139-1148.

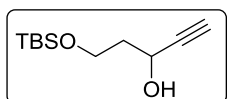
¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 9.39 (s, 1 H), 3.56 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 2.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 2 H), 0.90 (m, 9 H), -0.02 ppm (m, 6 H).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[122]

5-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-1-in-3-ol (**2.114**)

WB-701, WB-805, WB-

842



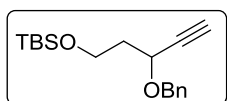
Zu einer Lösung von 43.5 mL Ethynylmagnesiumbromid (0.5M in THF) in 200 mL THF wurde bei 0 °C langsam eine Lösung von 4.1 g Aldehyds **2.112** (21.8 mmol) in 20 mL THF zugetropft. Nach 45 min wurde die Reaktion mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde dreimal mit Et₂O extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten 3.95 g Alkohol **2.114** (18.4 mmol, 84%) ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 4.54 (ddd, *J* = 6.9, 4.8, 2.2 Hz, 4 H), 3.80 (ddd, *J* = 10.2, 7.9, 4.6 Hz, 4 H), 3.51 - 3.61 (m, 1 H), 3.03 (br. s, 1 H), 2.12 (s, 1 H), 1.67 - 1.91 (m, 2 H), 0.89 (s, 9 H), -0.01 ppm (d, *J* = 3.3 Hz, 6 H).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[124]

((3-(Benzyloxy)pent-4-in-1-yl)oxy)(*t*-butyl)dimethylsilan (**2.115**)

WB-704, WB-812



800 mg Natriumhydrid (60% Suspension in Mineralöl, 20.0 mmol) wurden in THF suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung aus 3.90 g des Alkohols **2.114** (18.2 mmol) in 20 mL THF wurde langsam zu der Reaktionslösung zugetropft. Dann wurde bei Raumtemperatur eine Lösung aus 4.70 g Benzylbromid (27.3 mmol) und 55 mg Tetra-*n*-butylammoniumiodid (150 μmol) in 10 mL THF zu der Lösung gegeben und 17 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt.

[124] W. H. Pearson, H. J. Postich, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5662-5671.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Pentan:Et₂O = 100:1) und es konnten 3.80 g Alkin **2.115** (12.5 mmol, 69%) erhalten werden.

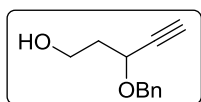
¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 7.34 - 7.42 (m, 2 H), 7.12 - 7.28 (m, 4 H), 4.91 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 4.43 - 4.53 (m, 2 H), 3.70 - 3.87 (m, 2 H), 2.00 - 2.24 (m, 3 H), 0.99 (s, 9 H), 0.07 ppm (d, *J* = 1.1 Hz, 6 H);

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = 138.9, 128.9, 128.5, 128.1, 83.6, 74.6, 71.3, 66.2, 59.5, 39.8, 26.5, - 5.0 ppm;

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: C₂₄H₃₃O₂Si 381.2244, gefunden: 381.2250.

3-(Benzyloxy)pent-4-in-1-ol (**2.74b**)

WB-706



Zu einer Lösung von 2.00 g des Alkins **2.115** (6.57 mmol) in 50 mL THF wurden bei Raumtemperatur 7.88 mL Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (1M in THF) zugegeben und 8 h gerührt. Nach Zugabe von 50 mL Wasser wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Pentan:Et₂O = 10:1 auf 7:1 auf 3:1) und es konnten 1.01 g Alkohols **2.74b** (5.31 mmol, 81%) erhalten werden.

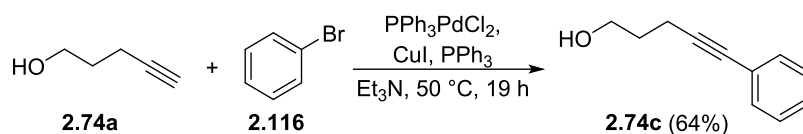
¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 7.30 - 7.39 (m, 2 H), 7.13 - 7.27 (m, 3 H), 4.83 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 4.42 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 4.31 (ddd, *J* = 7.2, 5.4, 2.0 Hz, 1 H), 3.63 - 3.84 (m, 2 H), 2.58 (br. s, 1 H), 2.26 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 1.90 - 2.12 ppm (m, 2 H).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[125]

Darstellung von 5-Phenylpent-4-in-1-ol (**2.74c**)

WB-559, WB-564, WB-

569



Zu einer Lösung von 2.00 g Pent-4-in-1-ol (23.8 mmol) und 2.5 mL Brombenzol (3.7 mL, 23.8 mmol) in 20 mL Et₃N wurden 91.5 mg CuI (480 μmol), 169 mg (Ph₃P)₂PdCl₂ (240 μmol) und 126 mg Triphenylphosphin (480 mmol) gegeben und 19 h bei 50 °C gerührt. Triethylamin wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 100 mL Et₂O aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EtOAc = 20:1) und es konnten 2.44 g Alkinol **2.74c** (15.2 mmol, 64%) erhalten werden.

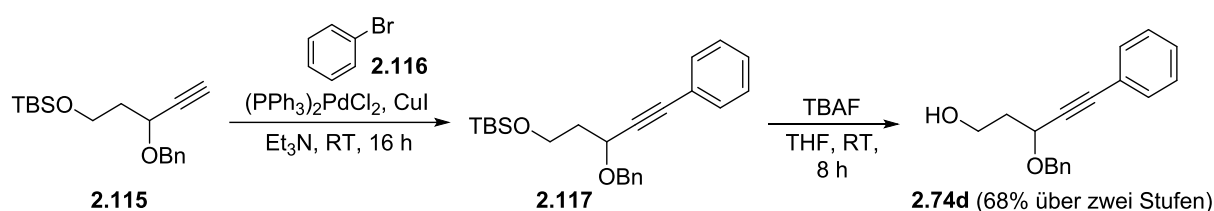
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 7.45 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2 H), 6.94 - 7.04 (m, 3 H), 3.48 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 2.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 1.68 (br. s, 1 H), 1.55 - 1.63 ppm (m, 2 H);

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = 132.3, 128.9, 128.2, 125.0, 90.5, 82.0, 61.7, 32.3, 16.5 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[126]

Darstellung von 3-(Benzyloxy)-5-phenylpent-4-in-1-ol (**2.74d**)

WB-735, WB-852



Zu einer Lösung von 1.00 g des Alkins **2.115** (3.28 mmol) in 15 mL Et₃N wurden 670 mg Iodbenzol (3.28 mmol), 115 mg (Ph₃P)₂PdCl₂ (160 μmol) und 31.2 mg CuI (160 μmol) gegeben und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es folgte die Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung. Die resultierende Mischung wurde mit dreimal CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt **2.117** wurde in 25 mL THF aufgenommen. Zu der Reaktionslösung wurden 3.9 mL

[126] C. Molinaro, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8076-8077.

Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (1M in THF). Nach 30 min erfolgte die Zugabe von Wasser und das Gemisch wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (CH:EtOAc = 10:1 auf 5:1) und es konnten 594 mg Alkinol **2.74d** (2.23 mmol, 68% über zwei Stufen) erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 7.40 (dt, *J* = 3.7, 2.9 Hz, 2 H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 7.05 - 7.11 (m, 1 H), 6.95 - 7.00 (m, 3 H), 4.84 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 4.48 (dd, *J* = 7.3, 5.4 Hz, 1 H), 4.45 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 3.72 - 3.83 (m, 1 H), 3.60 - 3.69 (m, 1 H), 2.01 - 2.09 (m, 1 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 1.50 - 1.58 ppm (m, 1 H);

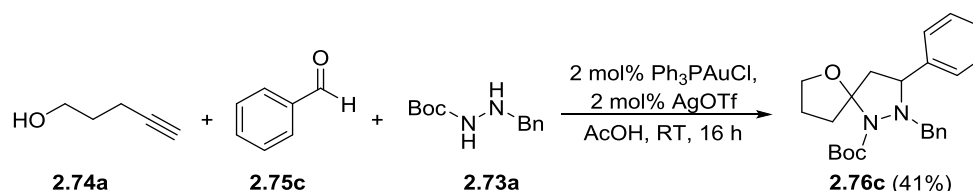
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = 138.8, 132.4, 129.0, 128.9, 128.7, 128.3, 123.6, 88.9, 87.2, 71.5, 68.4, 60.1, 39.3 ppm.

2.5.4. Cyclisierungsreaktionen

2.5.4.1. Versuche zur Optimierung der Reaktionsbedingungen

t-Butyl-2-benzyl-3-phenyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (**2.76c**)

WB-410



Unter Argon-Atmosphäre wurden 200 mg Hydrazin **2.73a** (900 μmol), 191 mg Benzaldehyd **2.75c** (1.80 mmol) und 151 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (1.80 mmol) in 2 mL AcOH gelöst. Zu der Lösung wurden dann 8.9 mg Ph₃PAuCl (18.0 μmol) und 4.6 mg AgOTf (18.0 μmol) gegeben und bei RT für 16 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite[®] filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten 150 mg Spiroverbindung **2.76a** (380 μmol, 42%) in einen Diastereomerenmischung von 25:75 erhalten werden

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.45 - 7.56 (m, 3.4 H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.17 - 7.23 (m, 1.4 H), 6.99 - 7.15 (m, 6.3 H), 4.48 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 4.24 (dt, *J* = 9.0, 7.2 Hz, 1 H), 4.04 - 4.17 (m, 3 H), 3.71 - 3.81 (m, 1.4 H), 3.38 (td, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 0.34 H), 3.03 (dd, *J* = 13.1, 7.8 Hz, 1 H), 2.81 (dt, *J* = 12.5, 8.5 Hz, 0.4 H), 2.71 (dt, *J* = 12.8, 8.5 Hz, 1 H), 2.25 - 2.35 (m, 0.7 H), 2.15 (dd, *J* = 13.2, 2.1

Hz, 1 H), 1.89 - 2.06 (m, 1.4 H), 1.60 - 1.72 (m, 0.6 H), 1.52 (s, 3.3 H), 1.49 (s, 9 H), 1.41 - 1.46 (m, 0.6 H), 1.25 - 1.35 ppm (m, 1 H);

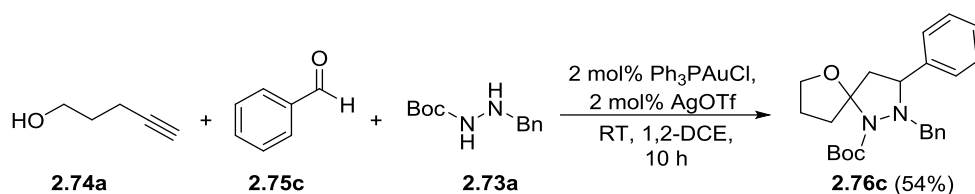
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 153.1/152.9*, 143.2, 139.1/139.0*, 129.8, 128.9/128.9*, 128.8, 128.6, 128.0, 127.9, 127.4, 127.2, 127.0, 126.9, 102.6/101.9*, 79.9, 70.2/69.3*, 63.2/63.1*, 62.1, 48.8/46.9*, 37.7/ 35.6*, 29.1/29.0*, 27.0/27.0* ppm;

IR (Film): 2972 (w), 1716 (m), 1693 (s), 1377 (s), 1155 (m), 1052 (m), 717 (s) cm⁻¹;

HRMS: berechnet für [M+H]⁺: C₂₄H₃₁O₃N₂ 395.2329, gefunden: 395.2332.

t-Butyl-2-benzyl-3-phenyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (**2.76c**)

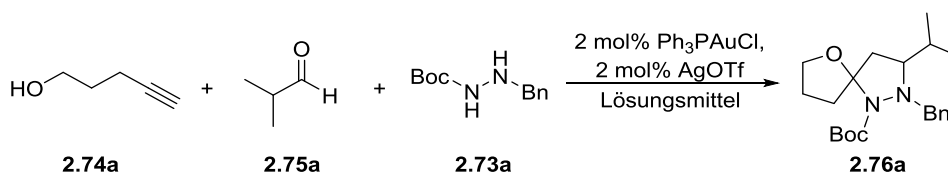
WB-411



Unter Argon-Atmosphäre wurden 245 mg Hydrazin **2.73a** (1.10 mmol), 243 mg Benzaldehyd **2.75c** (2.20 mmol) und 185 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (2.20 mmol) in 3 mL 1,2-DCE gelöst. Zu der Lösung wurden dann 27.3 mg Ph₃PAuCl (55.1 μmol) und 14.2 mg AgOTf (55.1 μmol) gegeben und bei RT für 10 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite® filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten 233 mg Spiroverbindung **2.76a** (590 μmol, 54%) in einen Diastereomerenmischung von 25:75 erhalten werden

Allgemeine Vorschrift zum Screening der Lösungsmittel (AAV 2.1)

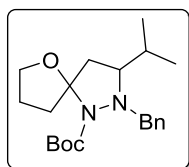
WB-413, WB-414, WB-415, WB-416, WB-417, WB-418, WB-419, WB-410B



Unter Argon-Atmosphäre werden 1.0 Äq. Hydrazin **2.73a**, 1.2 Äq. Isobutyraldehyd **2.75a** und 1.2 Äq. Pent-4-in-1-ol **2.74a** (540 μmol) im gewünschten Lösungsmittel (6.7 mL/mmol) gelöst. Zu der Lösung werden dann 2 mol% Ph₃PAuCl und 2 mol% AgOTf gegeben und bei der jeweiligen

Temperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite® filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan:EtOAc = 30:1). Ergebnisse sind Tabelle 1 zu entnehmen.

***t*-Butyl-2-benzyl-3-isopropyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76a)**



Unter Argon-Atmosphäre wurden 200 mg Hydrazin **2.73a** (900 μmol), 77.9 mg Isobutyraldehyd **2.75a** (1.08 mmol) und 90.8 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (1.08 mmol) in 3 mL THF gelöst. Zu der Lösung wurden dann 22.3 mg Ph_3PAuCl (45.0 μmol) und 11.6 mg AgOTf (45.0 μmol) zugegeben und bei 50 °C für 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite® filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten 131 mg Spiroverbindung **2.76a** (363 μmol , 40%) in einen Diastereomergemisch von 45:55 erhalten werden.

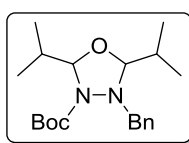
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 7.48 (m, 3.6 H), 7.17 - 7.26 (m, 3.8 H), 7.08 - 7.15 (m, 1.9 H), 4.29 - 4.40 (m, 1.8 H), 4.23 (q, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.00 (m, 1.8 H), 3.84 (td, J = 7.7, 3.4 Hz, 1 H), 3.67 (td, J = 7.4, 4.8 Hz, 0.8 H), 3.47 (d, J = 12.0 Hz, 0.8 H), 3.10 (ddd, J = 12.0, 9.0, 6.3 Hz, 1 H), 2.81 (dt, J = 12.4, 8.5 Hz, 0.8 H), 2.73 (dd, J = 13.4, 7.9 Hz, 1 H), 2.48 - 2.56 (m, 1 H), 2.11 - 2.34 (m, 3.7 H), 1.99 - 2.07 (m, 0.8 H), 1.95 (dd, J = 13.7, 2.1 Hz, 1 H), 1.53 - 1.79 (m, 4 H), 1.50 (s, 7.4 H), 1.45 (s, 9 H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 2.6 H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.72 (d, J = 6.3 Hz, 2.6 H), 0.60 (d, J = 6.8 Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ = 153.1/153.1*, 139.3/139.0*, 130.5/130.5*, 127.8/127.6*, 102.7/101.8*, 79.3/79.3*, 70.1/69.1*, 67.7/67.2*, 62.8/62.5*, 44.0, 41.7, 37.7, 35.8, 31.2, 29.4, 28.9/28.7*, 27.1/26.7*, 21.2/20.1*, 20.3/19.2* ppm;

IR (Film): 2958 (w), 1716 (m), 1689 (s), 1363 (s), 1164 (m), 1077 (m), 698 (m) cm^{-1} ;

HRMS: berechnet für $[\text{M-H}]^+$: $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}_2$ 361.2486, gefunden: 361.2485.

***t*-Butyl-4-benzyl-2,5-diisopropyl-1,3,4-oxadiazolidin-3-carboxylat (2.77a)**

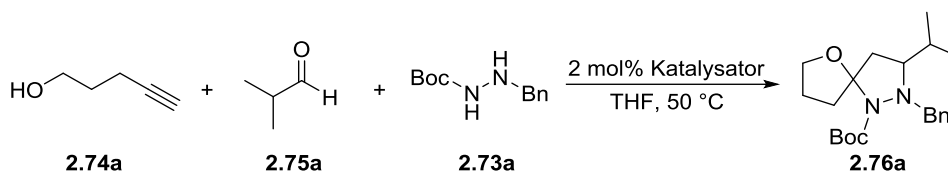


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.15 - 7.20 (m, 2 H), 7.07 - 7.13 (m, 1 H), 5.14 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.95 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.79 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 1.97 (dq, J = 13.5, 6.9 Hz, 1 H), 1.49 (dq, J = 15.7, 6.7 Hz, 1 H), 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 6 H), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.76 ppm (d, J = 6.9 Hz, 3 H);

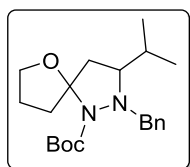
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): $\delta = 157.9, 136.6, 130.5, 128.7, 128.0, 101.3, 96.6, 80.3, 63.1, 35.7, 30.6, 28.6, 19.5, 19.2, 18.9, 18.5$ ppm.

Allgemeine Vorschrift zum Screening der Katalysatoren (AAV 2.2)

WB-421, WB-422,
WB-423, WB-424, WB-425,
WB-427, WB-428, WB-441, WB-500

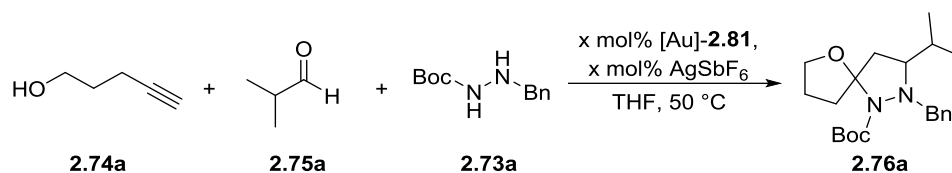


Unter Argon-Atmosphäre werden 1.0 Äq. Hydrazin **2.73a**, 1.2 Äq. Isobutyraldehyd **2.75a** und 1.2 Äq. Pent-4-in-1-ol **2.74a** (540 μmol) in THF (6.7 mL/mmol) gelöst. Zu der Lösung werden dann 2 mol% des entsprechenden Katalysatorsystems gegeben und bei 50 °C bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite[®] filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan:EtOAc = 30:1). Ergebnisse sind Tabelle 2 zu entnehmen.

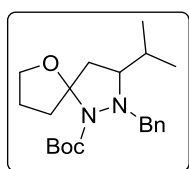


Unter Argon-Atmosphäre wurden 200 mg Hydrazin **2.73a** (900 μmol), 77.9 mg Isobutyraldehyd **2.75a** (1.08 mmol) und 90.8 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (1.08 mmol) in 3 mL THF gelöst. Zu der Lösung wurden dann 39.6 mg Ph_3PAuCl (45.0 μmol) und 15.5 mg AgOTf (45.0 μmol) zugegeben und bei 50 °C für 4 h gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde über Celite[®] filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten 250 mg Spiroverbindung **2.76a** (693 μmol , 77%) in einem Diastereomerenmisch von 45:55 erhalten werden.

Allgemeine Vorschrift zur Variation der Äquivalente (AAV 2.3)WB-429, WB-432, WB-433,
WB-434, WB-435, WB-436,
WB-442, WB-443, WB-515

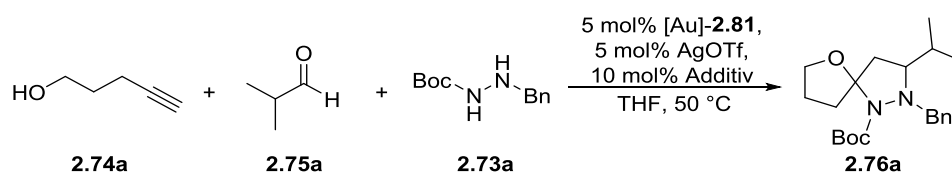
Unter Argon-Atmosphäre werden 1 Äq. Hydrazin **2.73a** (450 μmol) und die entsprechenden Mengen Isobutyraldehyd **2.75a** und Pent-4-in-1-ol **2.74a** zusammen mit den betreffenden Mengen an [Au]-**2.81** und AgSbF_6 in THF (6.7 mL/mmol) gelöst und bei 50 °C bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite® filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan:EtOAc = 30:1). Ergebnisse sind Tabelle 3 zu entnehmen.



Unter Argon-Atmosphäre wurden 100 mg Hydrazin **2.73a** (450 μmol), 64.9 mg Isobutyraldehyd **2.75a** (900 μmol) und 75.7 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (900 μmol) in 3 mL THF gelöst. Zu der Lösung wurden dann 19.8 mg Ph_3PAuCl (22.5 μmol) und 7.7 mg AgOTf (22.5 μmol) zugegeben und bei 50 °C für 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite® filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten 150 mg Spiroverbindung **2.76a** (416 μmol , 92%) in einem Diastereomerenmisch von 45:55 erhalten werden.

Allgemeine Vorschrift zum Screening von Additiven (AAV 2.4)

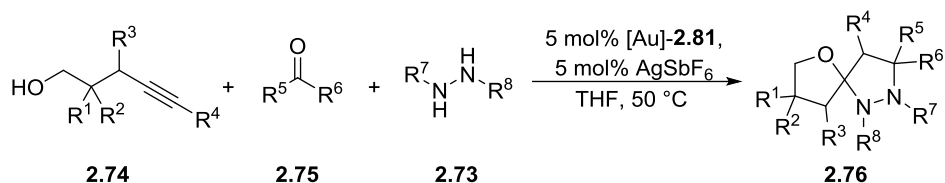
WB-833A-J



Unter Argon-Atmosphäre wurden 100 mg Hydrazin **2.73a** (450 μmol), 64.9 mg Isobutyraldehyd (900 μmol) und 75.7 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (900 μmol) im gewünschten Lösungsmittel (6.7 mL/mmol) gelöst. Zu der Lösung wurden dann 19.8 mg [Au]-**2.81** (22.5 μmol), 7.7 mg AgSbF_6 (22.5 μmol) und 10 mol% des entsprechenden Additivs zugegeben und bei 50 °C bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite® filtriert, das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die Ausbeute mit CHCl_3 als Standard über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt. Ergebnisse sind Tabelle 4 zu entnehmen.

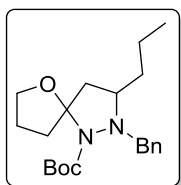
Allgemeine Vorschrift zum Screening der Substratbandbreite (AAV 2.5)



Unter Argon-Atmosphäre werden 1.0 Äq Hydrazin **2.73**, 2.0 Äq der entsprechenden Carbonylkomponente **2.75** und 2.0 Äq. des entsprechenden Alkinols **2.74** im gewünschten Lösungsmittel (6.7 mL/mmol) gelöst. Zu der Lösung werden dann 5 mol% [Au]-**2.81** und 5 mol% AgSbF_6 und bei 50 °C bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite® filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

t-Butyl-2-benzyl-3-propyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76b)

WB-448



2.76b (75.2 mg, 209 μmol , 46%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (75.7 mg, 900 μmol) und Butanal **2.75b** (64.9 mg, 900 μmol) als ein Diastereomeregemisch von 36:64 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 7.42 - 7.51 (m, 3.7 H), 7.17 - 7.25 (m, 4.5 H), 7.07 - 7.15 (m, 2.4 H), 4.20 - 4.40 (m, 2.8 H), 4.03 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 3.94 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 3.83 (td, J = 7.7, 3.1 Hz, 1 H), 3.68 (td, J = 7.4, 4.8 Hz, 0.9 H), 3.46 (d, J = 12.0 Hz, 0.8 H), 3.05 - 3.16 (m, 0.9 H), 2.70 - 2.89 (m, 3.8 H), 2.07 - 2.23 (m, 2.7 H), 1.98 (dtd, J = 13.8, 9.3, 4.8 Hz, 1 H), 1.83 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 1.68 - 1.80 (m, 2.3 H), 1.53 - 1.68 (m, 3 H), 1.48 (s, 9 H), 1.44 (s, 9 H), 1.21 - 1.41 (m, 4 H), 1.02 - 1.16 (m, 2.5 H), 0.82 - 0.95 (m, 3 H), 0.66 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.64 ppm (t, J = 7.2 Hz, 3 H);

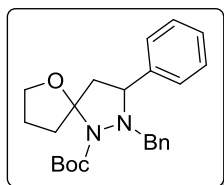
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ = 153.5/153.4*, 139.5/139.3*, 130.4, 128.7/128.7*, 128.0, 127.8, 127.6, 102.8/102.0*, 79.6/79.6*, 70.3/69.5*, 62.2/62.0*, 60.5/60.4*, 47.11/44.6*, 37.8, 36.8, 36.5, 36.1, 29.1/29.0*, 28.7, 27.3/27.1*, 20.5/20.2*, 14.3/14.2* ppm;

IR (Film): 2960 (w), 1716 (m), 1691 (s), 1368 (s), 1158 (m), 1080 (m), 695 (m) cm^{-1} ;

HRMS: berechnet für $[M+H]^+$: $C_{21}H_{33}O_3N_2$ 361.2486, gefunden: 361.2484.

***t*-Butyl-2-benzyl-3-phenyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76c)**

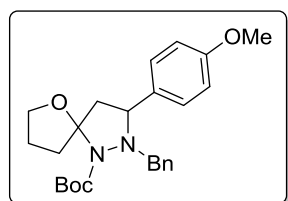
WB-445



2.76c (157 mg, 399 μ mol, 89%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μ mol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (75.7 mg, 900 μ mol) und Benzaldehyd **2.75c** (95.5 mg, 900 μ mol) als ein Diastereomeregemisch von 25:75 erhalten.

***t*-Butyl-2-benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76d)**

WB-453



2.76d (155 mg, 366 μ mol, 89%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μ mol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (75.7 mg, 900 μ mol) und Anisaldehyd **2.74d** (123 mg, 900 μ mol) als ein Diastereomeregemisch von 25:75 erhalten.

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 7.47 - 7.56 (m, 2.6 H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 0.6 H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2.1 H), 7.10 - 7.15 (m, 2.6 H), 7.01 - 7.09 (m, 1.3 H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 2.6 H), 4.48 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 4.25 (dt, J = 9.0, 7.2 Hz, 1 H), 4.04 - 4.18 (m, 2.8 H), 3.72 - 3.82 (m, 1.28 H), 3.45 (td, J = 7.4, 4.8 Hz, 0.3 H), 3.31 (s, 3 H), 3.27 (s, 0.78 H), 3.03 (dd, J = 13.2, 7.4 Hz, 1 H), 2.69 - 2.87 (m, 1.27 H), 2.25 - 2.38 (m, 0.6 H), 2.16 (dd, J = 13.1, 2.0 Hz, 1 H), 1.92 - 2.07 (m, 1.3 H), 1.64 - 1.74 (m, 0.6 H), 1.53 (s, 2.7 H), 1.50 (s, 9 H), 1.37 ppm (ddd, J = 12.8, 9.3, 3.8 Hz, 1.8 H);

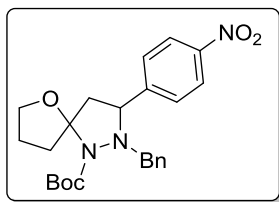
^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 159.3/159.2*, 153.2/152.9*, 139.2/139.1*, 134.9/134.9*, 129.9/129.8*, 128.9, 128.5, 128.1, 127.9/127.9*, 114.3/114.1*, 102.7/102.0*, 79.9, 70.2/69.3*, 62.8/62.6*, 62.0/61.9*, 55.1/55.0*, 48.7/46.9*, 37.7/35.7*, 29.1/29.0*, 27.1/27.0* ppm;

IR (Film): 2969 (w), 1692 (s), 1378 (s), 1243 (m), 1155 (m), 1033 (m), 697 (m) cm^{-1} ;

HRMS: berechnet für $[M+H]^+$: $C_{25}H_{33}O_4N_2$ 425.2435, gefunden: 425.2428.

t-Butyl-2-benzyl-3-(4-nitrophenyl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76e)

WB-449



2.76e (166 mg, 377 μmol , 84%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (75.7 mg, 900 μmol) und 4-Nitrobenzaldehyd **2.75e** (136 mg, 900 μmol) als ein Diastereomeregemisch von 43:57 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 7.81 - 7.90 (m, 3.4 H), 7.38 - 7.45 (m, 3.3 H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1.3 H), 6.98 - 7.15 (m, 6 H), 4.43 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.19 (dt, J = 8.4, 7.5 Hz, 1 H), 4.12 (d, J = 12.6 Hz, 0.6 H), 4.04 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.99 (q, J = 7.4 Hz, 1 H), 3.91 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1 H), 3.85 (d, J = 7.6 Hz, 0.6 H), 3.77 (td, J = 7.8, 3.4 Hz, 1 H), 3.60 (d, J = 12.6 Hz, 0.6 H), 3.30 (td, J = 7.6, 4.8 Hz, 0.6 H), 2.92 (dd, J = 13.4, 8.0 Hz, 1 H), 2.77 (dt, J = 12.6, 8.6 Hz, 0.6 H), 2.63 (dt, J = 13.0, 8.4 Hz, 1 H), 2.24 (dd, J = 13.0, 7.6 Hz, 0.6 H), 1.94 - 2.07 (m, 2.34 H), 1.90 (dd, J = 13.2, 2.5 Hz, 1 H), 1.66 (ddd, J = 12.9, 8.3, 4.8 Hz, 0.6 H), 1.52 - 1.55 (m, 0.6 H), 1.50 (s, 5.9 H), 1.46 (s, 9 H), 1.40 - 1.44 (m, 0.6 H), 1.17 ppm (ddd, J = 13.0, 9.2, 4.2 Hz, 1 H);

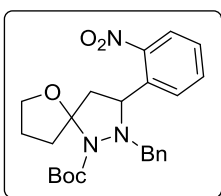
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ = 153.1/152.1*, 150.5/150.3*, 147.6/147.5, 138.5, 129.8/129.7*, 129.1/129.0*, 128.7, 127.8/127.6*, 123.8/123.7*, 102.3/101.7*, 80.4, 70.2/69.4*, 62.8/62.5*, 62.2/62.2*, 48.7/46.5*, 37.2/35.5, 29.0/28.9*, 26.9/26.8 ppm;

IR (Film): 2973 (w), 1696 (s), 1517 (m), 1342 (s), 1154 (m), 1112 (m), 1051 (m), 854 (m), 725 (m), 698 (m) cm^{-1} ;

HRMS: berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}_3$ 440.2180, gefunden: 440.2182.

t-Butyl-2-benzyl-3-(2-nitrophenyl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76f)

WB-454



2.76f (150 mg, 343 μmol , 76%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (75.7 mg, 900 μmol) und 2-Nitrobenzaldehyd **2.75f** (136 mg, 900 μmol) als ein Diastereomeregemisch von 25:75 erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 7.23 - 7.53 (m, 5 H), 6.92 - 7.14 (m, 3.6 H), 6.53 - 6.71 (m, 3.2 H), 5.04 - 5.12 (m, 1.3 H), 4.42 - 4.49 (m, 1 H), 4.05 - 4.16 (m, 2.3 H), 3.83 - 3.89 (m, 0.3 H), 3.74 - 3.80 (m, 0.3 H), 3.66 - 3.73 (m, 1 H), 3.26 - 3.33 (m, 1 H), 3.11 - 3.19 (m, 0.3 H), 2.64 - 2.74 (m, 1.3 H),

2.45 - 2.56 (m, 0.3 H), 2.06 - 2.13 (m, 0.3 H), 1.93 - 2.04 (m, 2 H), 1.83 - 1.92 (m, 0.3 H), 1.52 (s, 5 H), 1.45 - 1.50 (m, 9 H), 1.40 (m, 2.3 H), 1.25 - 1.32 (m, 1 H), 1.14 - 1.22 ppm (m, 1 H);

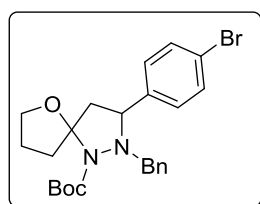
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 153.1^*/152.4$, 148.3/147.9, 133.4*/133.3, 131.8/131.1*, 130.0*/129.9, 129.9*/128.8, 128.3*/128.4, 128.0/127.7*, 125.2/125.1*, 102.0/101.1*, 80.4*/80.4, 70.0*/69.1, 63.0/62.4*, 61.9/61.4*, 49.6/47.8*, 36.7*/35.1, 29.0*/28.9, 26.7*/26.5 ppm;

IR (Film): 2978 (w), 1694 (s), 1524 (m), 1364 (s), 1168 (m), 1049 (m), 875 (w), 700 (w), 695 (m) cm^{-1} ;

HRMS: berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{N}_3$ 440.2180, gefunden: 440.2182.

***t*-Butyl-2-benzyl-3-(4-bromophenyl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76g)**

WB-492, WB-505



2.76g (157 mg, 320 μmol , 71%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (75.7 mg, 900 μmol) und 4-Brombenzaldehyd **2.75g** (167 mg, 900 μmol) als ein Diastereomergemisch von 27:73 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.43$ (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 7.19 - 7.30 (m, 4.1 H), 7.00 - 7.15 (m, 6.4 H), 4.42 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H), 4.16 - 4.25 (m, 1 H), 4.00 - 4.13 (m, 2 H), 3.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 3.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.5 H), 3.76 (td, $J = 7.8, 3.0$ Hz, 0.5 H), 3.64 (d, $J = 12.8$ Hz, 0.5 H), 3.34 (td, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 1 H), 2.95 (dd, $J = 13.2, 7.7$ Hz, 1 H), 2.78 (dt, $J = 12.5, 8.5$ Hz, 0.5 H), 2.63 (dt, $J = 12.8, 8.5$ Hz, 1 H), 2.19 - 2.27 (m, 0.5 H), 2.09 - 2.16 (m, 0.5 H), 1.89 - 2.05 (m, 2.6 H), 1.58 - 1.70 (m, 1 H), 1.50 (s, 4.5 H), 1.45 (s, 9 H), 1.27 - 1.42 (m, 2 H), 1.21 ppm (ddd, $J = 12.9, 9.3, 4.1$ Hz, 1 H);

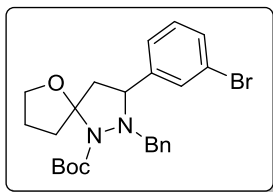
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 153.1/152.7^*$, 142.4/142.2*, 138.8/138.8*, 131.8/131.6*, 129.8/129.7*, 129.1/129.0*, 128.9/128.9*, 128.0, 121.1/120.9*, 102.5/101.8*, 80.1/80.1*, 70.2/69.3*; 62.5/62.0*, 48.6/46.6*, 37.5/35.7, 29.0/29.0*, 27.0/27.0* ppm;

IR (Film): 2972 (w), 1695 (s), 1486 (w), 1377 (s), 1364 (s), 1155 (m), 1052 (m), 730 (m), 698 (m) cm^{-1} ;

HRMS: berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2\text{Br}$ 473.1434, gefunden: 4753.1438; $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2^{81}\text{Br}$ 475.1414, gefunden: 475.1409.

t-Butyl-2-benzyl-3-(3-bromophenyl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76h)

WB-493



2.76h (170 mg, 360 μmol , 80%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (75.7 mg, 900 μmol) und 3-Brombenzaldehyd **2.75h** (167 mg, 900 μmol) als ein Diastereomerenmisch von 29:71 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 7.74 - 7.89 (m, 1.4 H), 7.39 - 7.47 (m, 2.9 H), 6.95 - 7.15 (m, 7 H), 6.72 - 6.85 (m, 1.6 H), 4.39 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 4.15 - 4.24 (m, 1 H), 3.97 - 4.10 (m, 1.9 H), 3.86 - 3.97 (m, 2.5 H), 3.75 (td, J = 7.8, 3.0 Hz, 1 H), 3.64 (d, J = 12.8 Hz, 0.45 H), 3.31 (td, J = 7.5, 4.6 Hz, 0.45 H), 2.95 (dd, J = 13.2, 7.7 Hz, 1 H), 2.77 (dt, J = 12.6, 8.4 Hz, 0.45 H), 2.62 (dt, J = 12.9, 8.5 Hz, 2 H), 2.20 - 2.28 (m, 0.45 H), 2.09 - 2.15 (m, 0.45 H), 1.89 - 2.04 (m, 2.6 H), 1.56 (s, 4 H), 1.52 (s, 9 H), 1.35 - 1.49 (m, 2.3 H), 1.21 ppm (ddd, J = 13.0, 9.3, 4.0 Hz, 1.45 H);

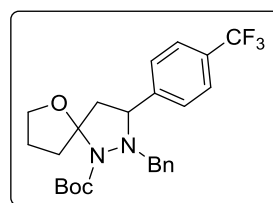
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ = 153.2/152.8*, 146.0/145.8*, 138.7/138.6*, 130.6, 130.4, 130.3, 130.2, 130.1, 130.0, 129.9, 129.8, 129.0/128.9*, 128.0, 125.8/125.5*, 123.4, 123.1*, 102.4, 101.8*, 80.2, 70.3/69.3*, 62.7/62.6*, 62.3/62.1*, 60.4, 48.8/46.7*, 37.6/35.5*, 29.9/29.0*, 27.0/27.* ppm;

IR (Film): 2972 (w), 1696 (s), 1377 (s), 1365 (s), 1155 (m), 1052 (m), 765 (w), 731 (w), 698 (w) cm^{-1} ;

HRMS: berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2\text{Br}$ 473.1434, gefunden: 475.1437; $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2^{81}\text{Br}$ 475.1414, gefunden: 475.1409.

t-Butyl-2-benzyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat**(2.76i)**

WB-491



2.76i (185 mg, 401 μmol , 89%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (75.7 mg, 900 μmol) und 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd **2.75i** (157 mg, 900 μmol) als ein Diastereomerenmisch von 33:67 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 7.32 - 7.49 (m, 7.1 H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.99 - 7.15 (m, 4.5 H), 4.44 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 4.11 - 4.24 (m, 1.5 H), 4.07 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 3.89 - 4.03 (m, 2.1 H), 3.76 (td, J = 7.8, 3.0 Hz, 1 H), 3.64 (d, J = 12.8 Hz, 0.5 H), 3.29 (td, J = 7.7, 4.5 Hz, 1 H), 2.97 (dd, J = 13.2, 7.9 Hz, 1 H), 2.79 (dt, J = 12.7, 8.6 Hz, 0.5 H), 2.61 (dt, J = 12.8, 8.5 Hz, 1 H), 2.27 (dd, J =

12.9, 7.7 Hz, 0.5 H), 2.12 (d, $J = 13.1$ Hz, 0.5 H), 1.88 - 2.03 (m, 2.5 H), 1.58 - 1.72 (m, 1.5 H), 1.52 (s, 5 H), 1.47 (s, 9 H), 1.27 - 1.39 (m, 4 H), 1.09 - 1.21 ppm (m, 2 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 153.1/152.6^*$, 147.6/147.4*, 138.7/138.7*, 129.8/129.7*, 129.0/129.0*, 127.6/127.4*, 125.7/125.5* (q, $J = 3.9$ Hz), 102.4/101.7*, 80.2, 70.2/69.4*, 62.7/62.6*, 62.2/62.1*, 48.8/46.6*, 37.3/35.5*, 29.0/29.0*, 27.6/27.6*, 27.0/26.9* ppm;

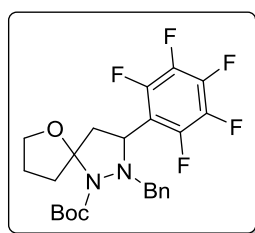
$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, C_6D_6): $\delta = -61.0/-61.1$ ppm;

IR (Film): 2927 (w), 1697 (m), 1365 (m), 1323 (s), 1157 (m), 1119 (s), 1066 (m), 852 (w), 697 (w) cm^{-1} ;

HRMS: berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2\text{F}_3$ 463.2203, gefunden: 463.2198.

***t*-Butyl-2-benzyl-3-(perfluorophenyl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76j)**

WB-487



2.76j (155 mg, 320 μmol , 71%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (75.7 mg, 900 μmol) und 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzaldehyd **2.75j** (176 mg, 900 μmol) als ein Diastereomengemisch von 20:80 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.45$ (d, $J = 7.3$ Hz, 0.35 H), 7.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 6.86 - 7.07 (m, 3.4 H), 4.43 - 4.57 (m, 2 H), 4.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.16 H), 4.17 - 4.26 (m, 0.33 H), 4.04 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H), 3.93 - 4.01 (m, 1 H), 3.72 - 3.80 (m, 1 H), 3.56 (d, $J = 12.6$ Hz, 0.16 H), 3.41 - 3.48 (m, 0.16 H), 3.25 - 3.36 (m, 1 H), 2.87 (dt, $J = 12.6, 8.6$ Hz, 0.16 H), 2.29 - 2.44 (m, 2 H), 2.13 - 2.26 (m, 1.2 H), 2.05 (m, 0.35 H), 1.61 - 1.74 (m, 2.4 H), 1.57 (s, 1.7 H), 1.48 (s, 9 H), 1.28 - 1.40 ppm (m, 1.2 H);

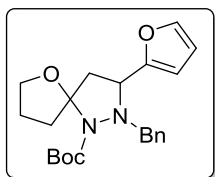
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): $\delta = 153.0, 138.0, 130.1, 129.8, 129.1, 128.7, 128.4, 128.1, 101.8, 80.4/80.2^*$, 68.3, 65.4, 57.0, 36.3, 33.1, 29.0/28.9*, 27.0/26.0* ppm;

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, C_6D_6) $\delta = -142.1$ (d, $J = 16.1$ Hz), -142.7 (d, $J = 13.8$ Hz), -156.8 (t, $J = 20.7$ Hz), -157.3 (t, $J = 20.7$ Hz), -162.89 (td, $J = 20.7, 6.9$ Hz), -163.1 ppm (td, $J = 20.7, 6.9$ Hz);

IR (Film): 2963 (w), 1690 (m), 1360 (m), 1320 (s), 1150 (m), 1115 (s), 1052 (m), 835 (w), 697 (w) cm^{-1} ;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2\text{F}_5$ 485.1858, gefunden: 485.1860.

t-Butyl-2-benzyl-3-(furan-2-yl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76k) WB-504,
WB-510



2.76k (142 mg, 369 μmol , 82%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (75.7 mg, 900 μmol) und Furfural **2.75k** (86.5 mg, 900 μmol) als ein Diastereomerengemisch von 23:77 erhalten.

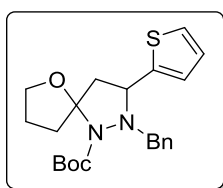
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 7.43 - 7.50 (m, 2.6 H), 7.12 - 7.19 (m, 2.6 H), 7.03 - 7.10 (m, 1.6 H), 7.01 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 6.62 (s, 0.3 H), 6.41 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.09 (dd, J = 2.9, 1.7 Hz, 0.3 H), 6.05 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1 H), 4.33 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.97 - 4.26 (m, 4 H), 3.76 (td, J = 7.4, 2.9 Hz, 1 H), 3.69 (d, J = 13.0 Hz, 0.3 H), 3.55 (td, J = 7.5, 4.6 Hz, 0.3 H), 2.77 - 2.91 (m, 2.3 H), 2.62 (dd, J = 12.8, 2.1 Hz, 0.3 H), 2.46 (dd, J = 13.4, 2.3 Hz, 1 H), 2.10 (dd, J = 13.0, 7.3 Hz, 0.3 H), 1.98 - 2.07 (m, 1.3 H), 1.47 - 1.68 (m, 3.6 H), 1.45 (s, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 1.15 - 1.37 ppm (m, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ = 155.7, 153.3/153.1*, 142.0/141.9*, 139.0/138.8*, 129.9/129.9*, 128.8/128.8*, 128,7, 127.9/127.9*, 111.1/111.0*, 107.7/107.1*, 102.7/101.9*, 79.8/79.8*, 61.7/61.5*, 58.9/58.8*, 45.6/44.3*, 37.4/35.7*, 29.0/28.9*, 27.1/27.0* ppm;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_2$ 385.2122, gefunden: 385.2141.

t-Butyl-2-benzyl-3-(thiophen-2-yl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76l)

WB-503, WB-509



2.76k (175 mg, 437 μmol , 97%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (75.7 mg, 900 μmol) und Thiophen-2-carbaldehyd **2.75k** (101 mg, 900 μmol) als ein Diastereomerengemisch von 20:80 erhalten.

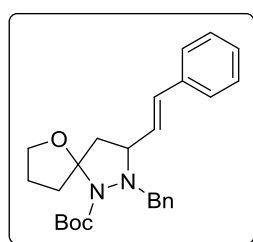
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 7.48 - 7.55 (m, 2.5 H), 7.13 - 7.21 (m, 2 H), 7.04 - 7.11 (m, 1.2 H), 6.90 - 6.93 (m, 0.2 H), 6.85 (d, J = 5.0 Hz, 1.2 H), 6.76 (dd, J = 5.0, 3.4 Hz, 0.2 H), 6.72 (dd, J = 5.2, 3.6 Hz, 1 H), 6.64 - 6.67 (m, 1 H), 4.40 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 4.22 - 4.27 (m, 1 H), 4.13 - 4.19 (m, 1.5 H), 4.11 (d, J = 12.6 Hz, 0.2 H), 4.05 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 3.77 (td, J = 7.7, 3.3 Hz, 1 H), 3.63 (d, J = 12.6 Hz, 0.2 H), 3.50 (td, J = 7.5, 4.6 Hz, 0.2 H), 2.97 (dd, J = 13.0, 7.3 Hz, 1 H), 2.75 - 2.90 (m, 1.2 H), 2.39 (dd, J = 13.0, 1.1 Hz, 0.2 H), 2.19 - 2.26 (m, 1.2 H), 1.98 - 2.09 (m, 1.2 H), 1.67 (ddd, J =

12.7, 8.3, 5.0 Hz, 0.2 H), 1.53 - 1.62 (m, 2.2 H), 1.51 (s, 2.2 H), 1.49 (s, 9 H), 1.23 - 1.35 ppm (m, 1.5 H);

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = 153.1/153.0*, 148.5, 138.9, 130.0/129.8*, 128.9/128.9*, 128.7, 128.0, 127.2, 124.8/124.6*, 124.1/123.8*, 102.9/102.0*, 79.9/79.9*, 70.3/69.5*, 61.7, 60.1/60.1*, 48.7/46.8*, 37.8/36.0*, 29.0/29.0*, 27.1/27.0* ppm;

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: C₂₂H₂₉O₃N₂S 401.1893, gefunden: 401.1881.

***t*-Butyl (*E*)-2-benzyl-3-styryl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (**2.76n**)** WB-490



2.76n (62.5 mg, 149 μmol, 33%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (75.7 mg, 900 μmol) und Zimtaldehyd **2.75n** (119 mg, 900 μmol) als ein Diastereomeregemisch von 44:56 erhalten.

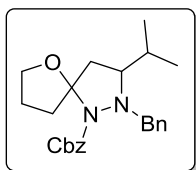
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.46 - 7.60 (m, 3 H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.5 H), 7.17 - 7.26 (m, 6 H), 6.94 - 7.15 (m, 8 H), 6.72 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H), 6.44 - 6.49 (m, 1 H), 5.81 (dd, *J* = 15.8, 4.5 Hz, 1 H), 4.40 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 4.23 - 4.35 (m, 1.5 H), 4.14 (d, *J* = 12.8 Hz, 0.5 H), 4.03 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 3.79 (td, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 1 H), 3.54 - 3.75 (m, 2.5 H), 2.84 - 3.02 (m, 1.5 H), 2.75 (dd, *J* = 13.1, 7.5 Hz, 1 H), 2.00 - 2.17 (m, 2.5 H), 1.82 (dd, *J* = 13.1, 3.0 Hz, 1 H), 1.52 - 1.75 (m, 5 H), 1.45 - 1.51 (m, 13.5 H), 1.25 - 1.39 (m, 6 H), 0.82 - 1.02 ppm (m, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 153.2/153.0*, 139.2/139.2*, 138.2/138.1*, 133.4, 131.0, 139.6, 130.5, 130.3, 130.0, 130.0, 129.7, 129.2, 129.1, 129.1, 129.0, 128.9, 128.9, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.3, 127.2, 127.1, 127.1, 102.4/102.0*, 80.6, 80.0/79.9*, 70.3/69.4*, 66.3, 63.1, 62.9, 62.8, 62.0, 61.8, 61.6, 46.9/45.7*, 37.1/35.9*, 30.8, 30.6, 29.9, 29.0/29.0*, 28.6, 27.6, 17.2, 27.1 ppm;

IR (Film): 2970 (w), 2926 (w), 1694 (s), 1452 (w), 1378 (s), 1364 (s), 1157 (m), 1115 (m), 1051 (m), 972 (w), 747 (m), 694 (s) cm⁻¹;

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: C₂₆H₃₃O₃N₂ 421.2486, gefunden: 421.2478.

Benzyl-2-benzyl-3-isopropyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76o) WB-MT-10,
WB-907



2.76o (119 mg, 302 μmol , 78%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73b** (100 mg, 390 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (65.6 mg, 780 μmol) und Isobutyraldehyd **2.75a** (56.2 mg, 780 μmol) als ein Diastereomergemisch von 50:50 erhalten.

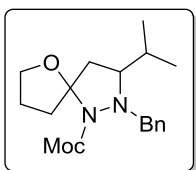
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ = 7.28 - 7.53 (m, 8 H), 7.05 - 7.23 (m, 12 H), 5.03 - 5.32 (m, 4 H), 4.19 - 4.46 (m, 3 H), 3.97 - 4.12 (m, 2 H), 3.90 (td, J = 7.8, 3.5 Hz, 1 H), 3.73 (td, J = 7.2, 5.3 Hz, 1 H), 3.54 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 3.04 - 3.21 (m, 1 H), 2.70 - 2.91 (m, 2 H), 2.60 (td, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 1.96 - 2.44 (m, 7 H), 1.33 - 1.87 (m, 6 H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.77 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 0.63 ppm (d, J = 6.6 Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6): δ = 153.9/153.8*, 139.0/138.7*, 138.0/137.9*, 130.7/130.6*, 128.9, 128.6, 128.6, 128.5, 128.3, 128.0, 127.9, 103.1/102.3*, 70.5, 69.5, 68.1, 67.5, 67.2/67.2*, 63.3/62.8*, 53.7, 43.8/41.6*, 37.8/35.9*, 31.2/29.6*, 27.2/26.8*, 21.4, 20.5, 20.3, 19.3 ppm;

IR (Film): 2971 (w), 2930 (w), 1705 (s) 1380 (m), 1320 (s), 1150 (m), 1111 (s), 1058 (m), 852 (w), 691 (m) cm^{-1} ;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_2$ 395.2329, gefunden: 395.2325.

Methyl-2-benzyl-3-isopropyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76p) WB-MT-15,
WB-902



2.76p (138 mg, 433 μmol , 75%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73c** (100 mg, 555 μmol), Pent-4.in-1-ol **2.74a** (93.4 mg, 1.11 mmol) und Isobutyraldehyd **2.74a** (80.0 mg, 1.11 mmol) als ein Diastereomergemisch von 42:58 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.32 - 7.41 (m, 3 H), 7.17 - 7.31 (m, 5 H), 4.03 - 4.19 (m, 6 H), 3.76 - 3.95 (m, 8 H), 3.68 (s, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 2.81 - 2.92 (m, 1 H), 2.64 - 2.76 (m, 2 H), 2.53 - 2.62 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 2.11 - 2.28 (m, 4 H), 1.76 - 2.03 (m, 4 H), 1.40 - 1.53 (m, 1 H), 0.65 - 0.74 ppm (m, 10 H);

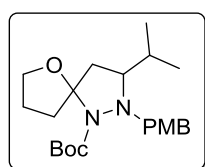
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.0/153.9^*$, $137.9/137.6^*$, $129.8/129.7^*$, $127.9/127.8^*$, $127.3/127.1^*$, $102.3/$, 101.5^* , $69.5/68.9^*$, $67.3/66.8^*$, $52.1/52.0^*$, 42.9 , 37.0 , 35.2 , 30.2 , 28.9 , $26.5/26.1^*$, $20.5/19.6^*$, $19.9/18.9^*$ ppm;

IR (Film): 2960 (w), 1710 (m), 1680 (s), 1361 (s), 1158 (m), 1070 (m), 692 (m) cm^{-1} ;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2$ 319.2016, gefunden: 319.2011.

***t*-Butyl-3-isopropyl-2-(4-methoxybenzyl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76q)**

WB-870



2.76q (116 mg, 297 μmol , 75%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73d** (100 mg, 396 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (66.7 mg, 793 μmol) und Isobutyraldehyd **2.75a** (57.2 mg, 793 μmol) als ein Diastereomerenmisch von 46:54 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.37 - 7.43$ (m, 3.7 H), $6.80 - 6.86$ (m, 3.7 H), 4.35 (q, $J = 6.2$ Hz, 0.8 H), 4.29 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 4.23 (q, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 3.99 (dd, $J = 12.0$, 6.7 Hz, 1.8 H), 3.84 (td, $J = 7.8$, 3.4 Hz, 1 H), 3.68 (td, $J = 7.5$, 5.0 Hz, 0.8 H), 3.47 (d, $J = 12.2$ Hz, 0.8 H), 3.33 (s, 2.50 H), 3.33 (s, 3 H), 3.11 (ddd, $J = 12.1$, 8.9 , 6.5 Hz, 1 H), 2.82 (dt, $J = 12.6$, 8.4 Hz, 0.8 H), 2.74 (dd, $J = 13.6$, 7.8 Hz, 1 H), $2.53 - 2.60$ (m, 1 H), 2.36 (dd, $J = 10.1$, 6.7 Hz, 0.8 H), $2.23 - 2.28$ (m, 2.7 H), $2.11 - 2.14$ (m, 1 H), $2.03 - 2.09$ (m, 1 H), 1.97 (dd, $J = 13.8$, 2.3 Hz, 1 H), $1.55 - 1.80$ (m, 5.7 H), 1.51 (s, 7.6 H), $1.45 - 1.49$ (m, 9 H), $1.36 - 1.45$ (m, 1.6 H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 2.6 H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 2.6 H), 0.63 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

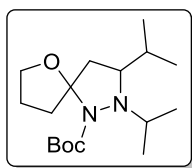
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): $\delta = 160.0/159.9^*$, $153.3/153.3^*$, $131.8/131.7^*$, $131.5/131.2^*$, 128.7 , 114.2 , $102.9/102.1^*$, $79.5/79.4^*$, $70.3/67.6^*$, $69.3/67.1^*$, $62.4/62.0$, $55.1/55.1^*$, 44.2 , 42.0 , $37.9/36.0^*$, 31.5 , 30.9 , 29.7 , $29.1/29.0$, 27.6 , 27.3 , 26.9 , $21.5/20.5^*$, $20.4/19.5^*$ ppm;

IR (Film): 2962 (w), 1715 (m), 1693 (s), 1350 (s), 1149 (w), 1108 (w), 1070 (m), 860 (w), 698 (m) cm^{-1} ;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{N}_2$ 391.2591, gefunden: 391.2590.

t-Butyl-2,3-diisopropyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76t)

WB-872



2.76t (57.3 mg, 184 μmol , 32%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73f** (100 mg, 574 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (96.7 mg, 1.15 mmol) und Isobutyraldehyd **2.75a** (82.9 mg, 1.15 mmol) als ein Diastereomerengemisch

von 37:63 erhalten

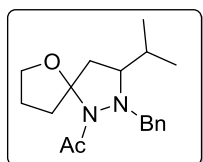
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 4.28 - 4.39 (m, 0.6 H), 4.12 (q, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.83 (td, J = 7.8, 3.4 Hz, 1 H), 3.65 - 3.75 (m, 1.6 H), 3.51 (dt, J = 9.4, 6.0 Hz, 1.6 H), 3.32 (dt, J = 9.3, 6.3 Hz, 1.6 H), 3.17 - 3.23 (m, 1 H), 3.04 (ddd, J = 12.4, 9.2, 5.2 Hz, 1 H), 2.85 - 2.92 (m, 0.6 H), 2.67 - 2.76 (m, 1.6 H), 2.58 - 2.64 (m, 1 H), 2.50 - 2.56 (m, 1 H), 2.27 - 2.37 (m, 1.6 H), 2.10 (d, J = 13.0 Hz, 1.6 H), 1.94 (dd, J = 13.8, 1.5 Hz, 1 H), 1.81 - 1.91 (m, 1.6 H), 1.47 (s, 9 H), 1.43 (s, 5 H), 0.75 - 1.24 ppm (m, 18 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ = 162.8/162.4*, 110.2/108.3*, 84.3/79.0*, 69.4/68.9*, 56.3/55.8*, 44.4/43.2*, 35.6/34.9*, 31.9/30.8*, 29.6, 29.0, 28.9, 28.6, 27.6, 26.8, 22.7, 21.6, 21.2, 20.7, 19.7, 18.7, 18.3 ppm;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}_2$ 313.2486, gefunden: 313.2490.

1-(2-Benzyl-3-isopropyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-yl)ethan-1-on (2.76x)

WB-943



2.76x (121 mg, 402 μmol , 66%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73j** (100 mg, 609 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (103 mg, 1.22 mmol) und Isobutyraldehyd **2.75a** (87.8 mg, 1.22 mmol) als ein Diastereomerengemisch

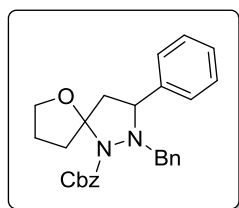
von 36:64 erhalten

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): δ = 7.48 - 7.50 (m, 0.5 H), 7.18 - 7.21 (m, 2 H), 7.04 - 7.13 (m, 6 H), 6.98 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 0.5 H), 4.28 - 4.33 (m, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.88 - 3.92 (m, 1 H), 3.81 - 3.87 (m, 1 H), 3.72 - 3.79 (m, 1 H), 3.30 - 3.54 (m, 1 H), 3.08 - 3.14 (m, 1 H), 2.81 - 2.92 (m, 0.5 H), 2.70 (dd, J = 13.8, 7.9 Hz, 1 H), 2.41 (ddd, J = 9.4, 7.8, 2.2 Hz, 1 H), 2.30 - 2.38 (m, 1 H), 2.19 - 2.24 (m, 0.5 H), 2.12 (s, 1.5 H), 2.02 (s, 3 H), 1.90 (dd, J = 13.9, 2.2 Hz, 0.5 H), 1.63 - 1.75 (m, 4 H), 0.77 - 0.79 (m, 1.5 H), 0.66 - 0.70 (m, 4.5 H), 0.48 - 0.51 ppm (m, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): $\delta = 169.7^*/169.4, 148.9^*/147.7, 138.2/137.9^*, 130.6/130.3^*, 128.8/128.1^*, 102.3/101.8^*, 71.3^*/69.9^*, 68.2/66.3, 63.9/63.2^*, 43.8/41.7^*, 38.6/38.1^*, 35.6/34.9^*, 31.8/30.8^*, 27.1/26.7^*, 24.0/23.7^*, 21.5^*/20.9, 20.1^*/19.4$ ppm;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$ 303.2067, gefunden: 303.2075.

Benzyl-2-benzyl-3-phenyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76aa) WB-MT-9



2.76aa (114 mg, 265 μmol , 68%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73b** (100 mg, 390 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (65.6 mg, 780 μmol) und Benzaldehyd **2.75c** (82.8 mg, 780 μmol) als ein Diastereomerengemisch von 42:58 erhalten.

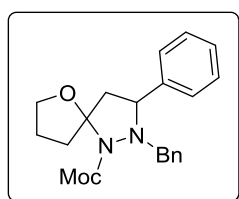
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.52$ (d, $J = 7.8$ Hz, 0.6 H), 7.38 - 7.45 (m, 2.66 H), 7.32 (dd, $J = 11.8, 7.5$ Hz, 4.8 H), 6.95 - 7.14 (m, 12 H), 5.21 - 5.31 (m, 1.3 H), 5.09 - 5.18 (m, 3.2 H), 5.02 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H), 4.47 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 3.98 - 4.26 (m, 4 H), 3.70 - 3.82 (m, 1.32 H), 3.36 (td, $J = 7.4, 5.3$ Hz, 0.3 H), 3.00 (dd, $J = 13.2, 7.7$ Hz, 1 H), 2.62 - 2.80 (m, 1.3 H), 2.20 - 2.35 (m, 0.6 H), 2.13 (dd, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 1 H), 1.84 - 2.03 (m, 1.34 H), 1.65 (ddd, $J = 12.9, 8.2, 5.0$ Hz, 0.3 H), 1.25 - 1.55 ppm (m, 2.8 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 153.8/153.4^*, 142.9/142.8^*, 138.7/138.6^*, 137.9/137.9^*, 129.8/129.8^*, 129.0, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.0/127.9^*, 127.3/127.2^*, 127.0/127.0^*, 102.9/102.2^*, 70.4/69.4^*, 67.3/67.3^*, 66.3, 63.3/63.2^*, 62.3/62.2^*, 48.5/46.7^*, 37.7/35.6^*, 26.9/26.9^*$ ppm;

IR (Film): 2975 (w), 2930 (w), 1710 (s), 1450 (w), 1368 (s), 1360 (s), 1148 (m), 1110 (w), 1048 (m), 724 (w), 695 (s) cm^{-1} ;

HRMS: berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}_2$ 429.2173, gefunden: 429.2166.

Methyl-2-benzyl-3-phenyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76ab) WB-780



2.76ab (147 mg, 416 μmol , 75%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73c** (100 mg, 555 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (93.4 mg, 1.11 mmol) und Benzaldehyd **2.75c** (118 mg, 1.11 mmol) als ein Diastereomerengemisch von 30:70 erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 0.5 H), 7.40 - 7.47 (m, 2.5 H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.98 - 7.20 (m, 8 H), 4.40 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 4.22 (dt, J = 8.4, 7.5 Hz, 1 H), 4.03 - 4.17 (m, 2.6 H), 3.78 (td, J = 7.8, 3.1 Hz, 1 H), 3.72 - 3.75 (m, 0.3 H), 3.50 (s, 0.7 H), 3.47 (s, 3 H), 3.41 (td, J = 7.5, 5.0 Hz, 3 H), 2.98 (dd, J = 13.0, 7.6 Hz, 1 H), 2.76 (dt, J = 12.6, 8.4 Hz, 0.3 H), 2.69 (dt, J = 13.0, 8.4 Hz, 1 H), 2.30 - 2.36 (m, 0.3 H), 2.24 - 2.30 (m, 0.3 H), 2.14 (dd, J = 13.4, 2.7 Hz, 1 H), 1.92 - 2.06 (m, 1.3 H), 1.68 (ddd, J = 13.0, 8.4, 5.4 Hz, 0.3 H), 1.43 - 1.56 (m, 1.6 H), 1.34 ppm (ddd, J = 13.0, 9.2, 4.2 Hz, 1.3 H);

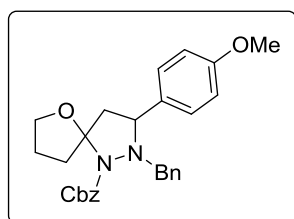
¹³C-NMR (125MHz, C₆D₆): δ = 154.4*/154.1, 142.9/142.9*, 138.7/138.9*, 129.9*/129.8, 128.7, 128.0*/127.9, 127.4*/127.3, 127.1*/127.0, 102.8/102.2*, 70.3*/69.4, 63.5*/63.5, 62.3/62.1*, 52.4/52.4*, 48.6/46.7*, 37.6*/35.6, 27.0*/26.9 ppm;

IR (Film): 2970 (w), 1690 (s), 1370 (s), 1150 (m), 1100 (w), 1034 (m), 742 (w), 692 (m) cm⁻¹;

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: C₂₁H₂₅O₃N₂ 353.1860, gefunden: 353.1857.

Benzyl-2-benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (**2.76ac**)

WB-MT-11



2.76ac (172 mg, 374 μ mol, 96%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73b** (100 mg, 390 μ mol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (65.6 mg, 780 μ mol) und Anisaldehyd **2.75d** (106 mg, 780 μ mol) als ein Diastereomeregemisch von 37:63 erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 7.37 - 7.48 (m, 3.4 H), 7.20 - 7.36 (m, 4 H), 6.96 - 7.19 (m, 9 H), 6.64 - 6.80 (m, 3 H), 5.10 - 5.32 (m, 1.8 H), 5.03 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 3.95 - 4.26 (m, 4 H), 3.68 - 3.82 (m, 1.8 H), 3.36 - 3.50 (m, 1.4 H), 3.27 - 3.33 (m, 4.7 H), 3.00 (dd, J = 13.0, 7.5 Hz, 1 H), 2.68 (m, 1.4 H), 2.20 - 2.43 (m, 1 H), 2.16 (dd, J = 13.2, 2.2 Hz, 1 H), 2.08 (m, 0.8 H), 1.93 (m, 1.8 H), 1.30 - 1.74 ppm (m, 5 H);

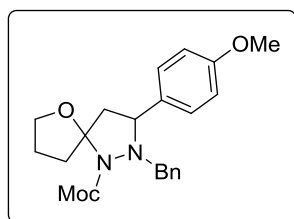
¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = 159.3/159.2*, 153.8*/153.5, 138.8/138.7*, 137.9/137.9*, 134.6*/134.4, 129.9*/129.8, 129.0/128.8*, 128.7, 128.0/127.9*, 114.3/114.2*, 103.0/102.4*, 70.3*/69.4, 67.3/66.2*, 62.9*/62.7, 62.2*/62.0, 55.1/55.0*, 48.3/46.6*, 37.8*/35.7, 27.4*/26.9 ppm;

IR (Film): 2970 (w), 2935 (w), 1715 (s), 1370 (s), 1252 (m), 1148 (m), 1021 (m), 831 (w), 697 (m) cm⁻¹;

HRMS: Berechnet für $[M+H]^+$: $C_{28}H_{31}O_4N_2$ 459.2278, gefunden: 459.2273.

Methyl-2-benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (**2.76ad**)

WB-781



2.76ad (168 mg, 438 μ mol, 79%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73c** (100 mg, 555 μ mol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (93.4 mg, 1.11 mmol) und Anisaldehyd **2.75d** (151 mg, 1.11 mmol) als ein Diastereomerenmischung von 26:74 erhalten.

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6): δ = 7.39 - 7.50 (m, 3 H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.08 - 7.14 (m, 2.6 H), 7.03 (m, 1.6 H), 6.72 - 6.79 (m, 2.6 H), 4.40 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.24 (dt, J = 8.6, 7.2 Hz, 1 H), 4.03 - 4.16 (m, 2.6 H), 3.79 (td, J = 7.6, 3.1 Hz, 1 H), 3.75 (d, J = 12.6 Hz, 0.3 H), 3.51 (s, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 3.27 - 3.29 (m, 1 H), 2.98 (dd, J = 13.2, 7.5 Hz, 1 H), 2.69 - 2.81 (m, 1.3 H), 2.35 (d, J = 1.5 Hz, 0.3 H), 2.23 - 2.29 (m, J = 7.3 Hz, 0.3 H), 2.16 (dd, J = 13.2, 2.5 Hz, 1 H), 1.94 - 2.08 (m, J = 6.7, 3.6 Hz, 1.3 H), 1.60 - 1.74 (m, 0.6 H), 1.46 - 1.59 (m, 1.6 H), 1.37 - 1.45 ppm (m, 1.3 H);

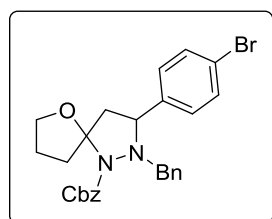
^{13}C -NMR (125 MHz, C_6D_6): δ = 159.4/159.3*, 154.4*/154.1, 138.9/138.8*, 134.6, 129.9, 129.8, 129.7, 128.9, 128.8, 128.8, 128.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 114.4/114.3*, 102.9/102.4*, 70.3*/69.4, 63.2*/63.0, 62.1/61.9*, 55.1/55.0*, 52.4/52.4*, 48.5/46.6*, 37.7*/35.7, 27.0*/27.0 ppm;

IR (Film): 2965 (w), 1698 (s), 1380 (s), 1243 (s), 1155 (m), 1033 (m), 739 (m), 695 (m) cm^{-1} ;

HRMS: berechnet für $[M+H]^+$: $C_{22}H_{27}O_4N_2$ 383.1965, gefunden: 383.1967.

Benzyl-2-benzyl-3-(4-bromophenyl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (**2.76ae**)

WB-MT-12



2.76ae (156 mg, 308 μ mol, 79%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73b** (100 mg, 390 μ mol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (65.6 mg, 780 μ mol) und 4-Brombenzaldehyd **2.75g** (144 mg, 780 μ mol) als ein Diastereomerenmischung von 34:66 erhalten.

1H -NMR (300 MHz, C_6D_6): δ = 7.36 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 7.17 - 7.32 (m, 7 H), 6.94 - 7.13 (m, 12 H), 5.25 (d, J = 12.1 Hz, 1.5 H), 5.06 - 5.14 (m, 0.5 H), 4.99 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 4.41 (d, J = 12.8 Hz, 1

H), 4.18 (dt, $J = 9.0, 7.0$ Hz, 1 H), 3.85 - 4.11 (m, 4 H), 3.75 (td, $J = 7.8, 3.1$ Hz, 1 H), 3.65 (d, $J = 12.8$ Hz, 0.5 H), 3.34 (td, $J = 7.5, 4.8$ Hz, 0.5 H), 2.92 (dd, $J = 13.2, 7.7$ Hz, 1 H), 2.72 (dt, $J = 12.8, 8.4$ Hz, 0.5 H), 2.61 (dt, $J = 12.8, 8.4$ Hz, 1 H), 2.16 - 2.26 (m, 0.5 H), 2.07 - 2.15 (m, 0.5 H), 1.85 - 2.04 (m, 2.5 H), 1.65 (ddd, $J = 12.9, 8.3, 5.1$ Hz, 0.5 H), 1.34 - 1.54 (m, 2 H), 1.23 ppm (ddd, $J = 13.1, 9.2, 4.4$ Hz, 1 H);

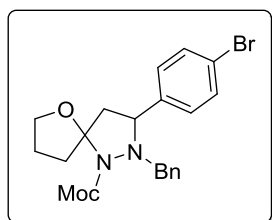
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6): $\delta = 153.7^*/153.3, 142.0^*/141.8, 138.4/138.4^*, 137.7^*/137.7, 131.9/131.7^*, 129.8^*/129.7, 129.1^*/129.0, 129.0^*/128.9, 128.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 121.2/121.0^*, 102.7/102.1^*, 70.4^*/69.5, 67.4/67.4^*, 62.6/62.2^*, 48.2/46.4^*, 37.5^*/35.6, 26.9^*/26.8$ ppm;

IR (Film): 2975 (w), 2935(w), 1712 (s), 1374 (m), 1248 (m), 1155 (m), 1112 (m), 1021 (m), 838 (w), 740 (w), 690 (m) cm^{-1} ;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2\text{Br}$ 507.1278, gefunden: 507.1290; berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2^{81}\text{Br}$ 509.1257, gefunden: 509.1260.

Methyl-2-benzyl-3-(4-bromophenyl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (**2.76af**)

WB-MT-17



2.76af (182 mg, 422 μmol , 76%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73c** (100 mg, 555 μmol), Pent-4-in-1-ol (93.4 mg, 1.11 mmol) und 4-Brombenzaldehyd **2.75g** (151 mg, 1.11 mmol) als ein Diastereomerengemisch von 32:68 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36 - 7.47$ (m, 6 H), 7.20 - 7.34 (m, 7.5 H), 4.35 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H), 4.01 - 4.25 (m, 4.5 H), 3.87 - 3.98 (m, 1.5 H), 3.80 (s, 1.5 H), 3.78 (s, 3 H), 3.66 (td, $J = 7.5, 5.1$ Hz, 0.5 H), 3.14 (dd, $J = 13.2, 7.7$ Hz, 1 H), 2.73 - 2.86 (m, $J = 12.7, 8.3, 8.3$ Hz, 0.5 H), 2.69 (dd, $J = 13.1, 7.5$ Hz, 0.5 H), 2.48 - 2.59 (m, 1.5 H), 2.39 (dd, $J = 13.2, 2.1$ Hz, 1 H), 2.07 - 2.24 (m, 1.5 H), 2.02 (ddd, $J = 12.8, 8.2, 4.9$ Hz, 0.5 H), 1.77 - 1.91 (m, 1.5 H), 1.44 - 1.53 ppm (m, 1 H);

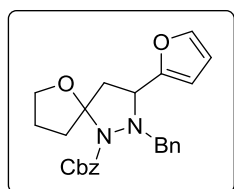
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 153.5^*/153.3, 140.8^*/140.5, 137.2/137.0^*, 131.2/131.0^*, 129.1^*/128.9, 128.2^*/128.1, 127.9, 127.5^*/127.3, 120.4/120.2^*, 101.9/101.3^*, 69.5^*/68.8, 61.8^*/61.6, 61.1^*/61.0, 52.4/52.3^*, 47.4/46.0^*, 36.8^*/34.8, 26.2^*/26.0$ ppm;

IR (Film): 2973 (w), 1692 (s), 1370 (m), 1140 (w), 1100 (m), 1050 (m), 721 (w), 695 (m) cm^{-1} ;

HRMS: Berechnet für $[M+H]^+$: $C_{21}H_{24}O_3N_2Br$ 431.0965, gefunden: 431.0968; berechnet für $[M+H]^+$: $C_{21}H_{24}O_3N_2^{81}Br$ 433.0944, gefunden: 433.0938.

Benzyl-2-benzyl-3-(furan-2-yl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (**2.76ag**)

WB-MT-14



2.76ag (121 mg, 289 μ mol, 74%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73b** (100 mg, 390 μ mol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (65.6 mg, 780 μ mol) und Furfural **2.75k** (75.0 mg, 780 μ mol) als ein Diastereomerenmisch von 31:69 erhalten.

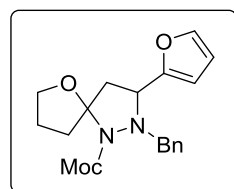
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.17 - 7.50 (m, 17 H), 6.44 (d, J = 2.9 Hz, 0.4 H), 6.24 - 6.31 (m, 2.4 H), 5.13 - 5.29 (m, 2.8 H), 4.24 - 4.36 (m, 2.4 H), 4.02 - 4.19 (m, 3.4 H), 3.88 - 4.00 (m, 1.4 H), 3.81 (td, J = 7.4, 4.6 Hz, 0.4 H), 3.00 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 1 H), 2.61 - 2.89 (m, 3 H), 2.54 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 0.4 H), 1.82 - 2.23 (m, 3.8 H), 1.62 - 1.73 ppm (m, 1 H);

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 153.1*/153.0, 141.6/141.4*, 137.3/137.1*, 136.6*/136.5, 129.2, 129.0, 128.9, 128.4, 128.4, 128.2, 128.1, 128.1, 127.8, 127.8, 127.7, 127.3, 127.3, 110.4*/110.3, 107.0*/106.7, 102.2/101.5*, 69.7*/69.1, 66.8, 57.9*/57.8, 44.2/43.5, 36.7*/34.7, 26.3*/26.1 ppm;

HRMS: Berechnet für $[M-H]^+$: $C_{25}H_{27}O_4N_2$ 419.1965; gefunden: 419.1961.

Methyl-2-benzyl-3-(furan-2-yl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (**2.76ah**)

WB-MT-18



2.76ah (146 mg, 427 μ mol, 77%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73c** (100 mg, 555 μ mol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (93.4 mg, 1.11 μ mol) und Furfural **2.75k** (107 mg, 1.11 μ mol) als ein Diastereomerenmisch von 28:72 erhalten

Hauptdiastereomer:

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.39 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 7.17 - 7.31 (m, 4 H), 6.20 - 6.26 (m, 2 H), 4.26 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 1 H), 4.06 - 4.20 (m, 2 H), 3.85 - 3.99 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 2.89 (dd, J =

13.2, 7.0 Hz, 1 H), 2.55 - 2.71 (m, 2 H), 2.07 - 2.21 (m, 1 H), 1.87 (dt, $J = 11.9, 8.3$ Hz, 1 H), 1.68 ppm (ddd, $J = 12.7, 8.9, 4$, 1 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.7, 141.7, 137.2, 129.1, 128.1, 127.3, 110.3, 106.9, 102.0, 69.1, 58.0, 52.3, 44.2, 34.8, 26.2$ ppm.

Minderdiastereomer:

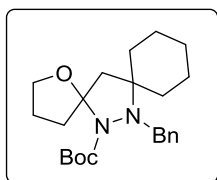
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31 - 7.42$ (m, 2 H), 7.16 - 7.31 (m, 4 H), 6.34 - 6.41 (m, 1 H), 6.23 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1 H), 4.26 (dd, $J = 7.0, 3.7$ Hz, 1 H), 4.06 - 4.16 (m, 1 H), 3.93 - 4.02 (m, 1 H), 3.75 - 3.89 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 2.70 - 2.83 (m, 2 H), 2.44 (dd, $J = 13.2, 7.0$ Hz, 1 H), 2.10 - 2.23 (m, 1 H), 1.79 - 2.02 ppm (m, 2 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.8, 141.7, 137.1, 129.4, 128.1, 127.4, 110.4, 107.6, 101.5, 69.7, 58.2, 52.3, 43.7, 36.6, 26.4$ ppm.

HRMS: Berechnet für $[\text{M-H}]^+$: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}_2$ 343.1652; gefunden: 343.1649.

t-Butyl-13-benzyl-1-oxa-13,14-diazadispiro[4.1.5⁷.2⁵]tetradecan-14-carboxylat (2.76ai)

WB-776, WB-880



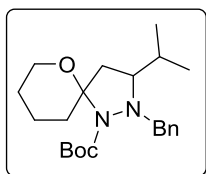
2.76ai (60.9 mg, 158 μmol , 35%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Pent-4-in-1-ol **2.74a** (75.7 mg, 900 μmol), Cyclohexanon **2.98** (353 mg, 3.60 mmol) und zusätzlich $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (27.9 mg, 45 μmol) und 4 \AA -Molsieb erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.57$ (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.10 - 7.15 (m, 1 H), 4.25 (q, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 3.99 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H), 3.77 - 3.87 (m, 2 H), 2.88 - 2.96 (m, 1 H), 2.42 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 2.17 - 2.26 (m, 1 H), 1.89 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 1.72 - 1.80 (m, 1 H), 1.63 - 1.72 (m, 2 H), 1.44 - 1.61 (m, 4 H), 1.30 (s, 9 H), 1.16 - 1.27 ppm (m, 5 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): $\delta = 154.2, 140.3, 131.0, 128.4, 127.3, 102.7, 79.0, 69.4, 65.6, 56.8, 35.7, 34.4, 28.7, 27.6, 26.7, 23.6, 23.4$ ppm;

IR (Film): 2950 (w), 1705 (m), 1685 (s), 1358 (s), 1164 (m), 1085 (m), 720 (m), 694 (m) cm^{-1} ;

HRMS: Berechnet für $[\text{M+H}]^+$: $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{N}_2$ 387.2642, gefunden: 387.2651.

***t*-Butyl-2-benzyl-3-isopropyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.5]decan-1-carboxylat (2.76ap)** WB-680

2.76ap (126 mg, 338 μmol , 75%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Hex-5-in-1-ol **2.74f** (88.7 mg, 900 μmol) und Isobutyraldehyd **2.75a** (64.9 mg, 900 μmol) als ein Diastereomergemisch von 25:75 erhalten.

Hauptdiastereomer *anti*-2.76ap:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 5 H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 5 H), 7.10 - 7.15 (m, 2 H), 4.36 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.74 - 3.80 (m, 1 H), 3.48 - 3.55 (m, 1 H), 2.78 - 2.88 (m, 2 H), 2.25 (dd, J = 12.8, 7.8 Hz, 2 H), 1.62 - 1.69 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 1.27 - 1.43 (m, 5 H), 0.73 ppm (dd, J = 16.3, 6.7 Hz, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ = 154.7, 140.2, 130.6, 127.7, 96.5, 79.5, 68.3, 65.5, 63.6, 43.0, 32.5, 32.3, 28.9, 25.7, 22.3, 20.2 18.1 ppm.

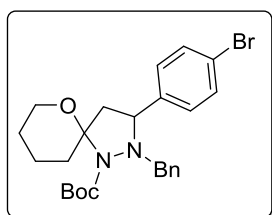
Minderdiastereomer *syn*-2.76ap:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.09 - 7.15 (m, 1 H), 4.08 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 3.76 - 3.83 (m, 1 H), 3.46 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 3.28 (td, J = 11.9, 2.7 Hz, 1 H), 3.00 - 3.11 (m, 1 H), 2.29 - 2.37 (m, 2 H), 2.08 - 2.19 (m, J = 10.4, 6.6, 6.6 Hz, 1 H), 1.69 - 1.76 (m, 1 H), 1.58 - 1.69 (m, 4 H), 1.52 (s, 9 H), 1.14 - 1.43 (m, 9 H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 5 H), 0.65 ppm (d, J = 6.5 Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ = 153.0, 139.3, 130.8, 128.0, 95.2, 79.4, 67.6, 65.3, 63.1, 44.1, 36.1, 34.1, 32.7, 30.9, 30.6, 29.9, 29.1, 27.6, 25.7, 23.1, 21.7, 20.3 ppm.

IR (Film): 2965 (w), 1699 (s), 1385 (m), 1368 (s), 1164 (m), 1130 (m), 1077 (m), 724 (w), 698 (m) cm^{-1} ;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{N}_2$ 375.2642, gefunden: 375.2648.

t-Butyl-2-benzyl-3-(4-bromophenyl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.5]decan-1-carboxylat (2.76aq)

2.76aq (154 mg, 315 μmol , 70%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Hex-5-in-1-ol **2.74f** (88.7 mg, 900 μmol) und 4-Brombenzaldehyd **2.75a** (167 mg, 900 μmol) als ein Diastereomerenmisch von 20:80 erhalten.

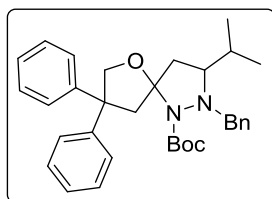
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 6.87 - 7.52 (m, 11 H), 4.66 (d, J = 11.9 Hz, 0.2 H), 4.43 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.14 - 4.23 (m, 0.5 H), 4.07 (t, J = 7.3 Hz, 1.2 H), 4.01 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.82 (d, J = 7.6 Hz, 1.2 H), 3.39 - 3.56 (m, 1.2 H), 2.78 (td, J = 12.2, 2.7 Hz, 0.2 H), 2.61 - 2.70 (m, 1 H), 2.50 (dd, J = 12.6, 7.6 Hz, 1 H), 2.37 (d, J = 13.4 Hz, 0.2 H), 2.05 - 2.16 (m, 1 H), 1.94 - 2.00 (m, 0.5 H), 1.80 - 1.91 (m, 1 H), 1.70 - 1.78 (m, 1 H), 1.49 (s, 1.8 H), 1.46 (s, 9 H), 1.24 - 1.42 ppm (m, 4.8 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ = 154.6*/154.4, 143.6, 138.9, 135.9, 131.8/131.7*, 130.5*/130.3, 129.0/128.9*, 127.8, 120.9, 96.2/95.1*, 80.2/80.1*, 64.8, 64.4, 64.0, 62.5, 61.6, 60.1, 50.3*/49.4, 31.8/31.7*, 28.9/28.7*, 27.6/25.9*, 25.6/25.4*, 22.0/21.6* ppm;

IR (Film): 2973 (w), 1690 (s), 1384 (s), 1360 (m), 1150 (m), 1098 (m), 1048 (m), 811 (w), 723 (m), 699 (m) cm^{-1} ;

t-Butyl-2-benzyl-3-isopropyl-8,8-diphenyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76ar)

WB-468



2.76ar (194 mg, 378 μmol , 84%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Alkinol **2.74e** (213 mg, 900 μmol) und Isobutyraldehyd **2.75a** (64.9 mg, 900 μmol) als ein Diastereomerenmisch von 34:66 erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ = 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 6.97 - 7.25 (m, 16.5 H), 4.76 - 4.85 (m, 2 H), 4.54 (d, J = 12.4 Hz, 0.5 H), 4.39 (d, J = 12.4 Hz, 0.5 H), 4.22 (m, 1 H), 4.05 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 3.92 (d, J = 12.1 Hz, 0.5 H), 3.40 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 2.39 - 2.56 (m, 2 H), 2.11 - 2.32 (m, 2.5 H), 1.83 - 1.92 (m, 1 H), 1.66 - 1.78 (m, 1 H), 1.50 - 1.58 (m, 1 H), 1.46 (m, 13.5 H), 1.27 - 1.40 (m, 1 H), 0.94 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 1.5 H), 0.68 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 0.40 ppm (d, J = 7.0 Hz, 1.5 H);

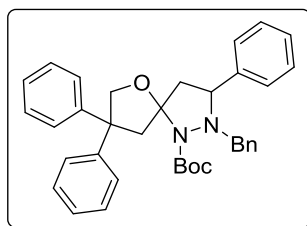
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ = 146.9*/146.1, 145.5/145.3*, 139.0*/138.8, 130.5/130.3*, 128.9, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 127.8*/126.7*, 126.6/126.6*, 102.7*/102.0,

79.9*/79.7, 77.3*/76.6, 67.7/66.8*, 62.6, 56.9, 50.2/48.7*, 43.5/42.0*, 30.0*/29.6, 28.9/28.8*, 21.1/20.8*, 20.1/19.5* ppm;

IR (Film): 2963 (w), 1691 (s), 1449 (w), 1377 (m), 1364 (m), 1135 (m), 1047 (m), 723 (m), 698 (s) cm^{-1} ;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{N}_2$ 513.3112, gefunden: 513.3103.

***t*-Butyl-2-benzyl-3,8,8-triphenyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76as)** WB-469



2.76as (197 mg, 360 μmol , 80%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Alkinol **2.74e** (213 mg, 900 μmol) und Benzaldehyd **2.75c** (95.5 mg, 900 μmol) als ein Diastereomergemisch von 29:71 erhalten.

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6): δ = 7.46 - 7.53 (m, 3.8 H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.18 - 7.27 (m, 3.8 H), 6.90 - 7.14 (m, 20 H), 4.78 - 4.83 (m, 1 H), 4.72 - 4.77 (m, 1.4 H), 4.50 - 4.57 (m, 1.4 H), 4.21 (dd, J = 12.4, 6.3 Hz, 0.8 H), 4.08 (d, J = 11.9 Hz, 2 H), 3.87 - 3.98 (m, 1.4 H), 3.67 (d, J = 12.6 Hz, 0.4 H), 2.82 ppm (dd, J = 13.8, 7.6 Hz, 1 H), 2.46 - 2.46 (m, 1 H), 2.46 (d, J = 12.6 Hz, 0.4 H), 2.14 - 2.17 (m, 0.4 H), 2.04 - 2.08 (m, 0.4 H), 1.99 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 1.79 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 1.48 - 1.50 (m, 13 H);

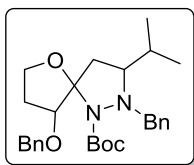
^{13}C -NMR (75 MHz, C_6D_6): δ = 153.4*/152.8, 146.9, 146.7, 146.6, 145.7, 145.3, 143.5, 142.5, 139.0/138.8*, 129.8, 129.6, 129.2, 129.2, 129.0, 129.0, 128.9, 128.9, 128.9, 128.8, 128.8, 128.7, 128.3, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.3, 127.2, 127.0, 126.9, 126.8, 126.8, 126.7, 126.7, 102.7/102.1*, 80.4/80.3*, 77.1*/76.3, 65.4/63.1, 62.1/61.2*, 56.9*/56.8, 53.8/52.2*, 50.5*/47.8, 35.6*/35.0, 31.8*/31.7, 31.0/30.8*, 29.1*/29.0 ppm;

IR (Film): 2979 (w), 1691 (s), 1494 (w), 1449 (w), 1377 (m), 1366 (m), 1133 (m), 1041 (m), 714 (m), 696 (s) cm^{-1} ;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}_2$ 547.2955, gefunden: 547.2949.

***t*-Butyl-2-benzyl-9-(benzyloxy)-3-isopropyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76at)**

WB-727



2.76at (174 mg, 374 μmol , 83%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Alkinol **2.74b** (171 mg, 900 μmol) und *i*-Butyraldehyd **2.75a** (64.9 mg, 900 μmol) als ein Diastereomerengemisch von 44:56 erhalten.

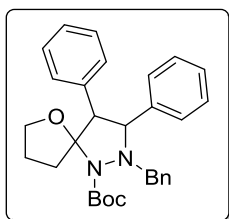
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 7.38 - 7.48 (m, 3.5 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.17 - 7.24 (m, 12.5 H), 7.05 - 7.15 (m, 5 H), 5.17 (t, J = 6.3 Hz, 0.7 H), 4.85 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 4.11 - 4.34 (m, 5 H), 3.98 - 4.06 (m, 1.7 H), 3.91 (td, J = 8.2, 3.4 Hz, 0.7 H), 3.77 (td, J = 7.8, 3.4 Hz, 1 H), 3.56 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 2.98 - 3.09 (m, 1.7 H), 2.54 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 2.46 (dtd, J = 11.9, 6.9, 3.1 Hz, 1 H), 2.37 (dd, J = 10.1, 7.5 Hz, 1 H), 2.15 - 2.30 (m, 2 H), 2.02 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 1.50 - 1.78 (m, 2.7 H), 1.47 (s, 9 H), 1.44 (s, 6.3 H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 2.5 H), 0.75 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.65 ppm(d, J = 6.5 Hz, 2.5 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ = 153.8/153.7*, 139.4/139.3*, 139.2/139.3*, 130.7/130.7*, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.8, 105.5/103.5*, 82.2/81.9*, 79.8/, 79.7*, 72.8/72.4*, 68.2/68.0*, 67.2, 37.3, 35.1, 33.6, 33.1, 31.0, 29.9, 29.0/28.9*, 21.4/20.7*, 20.3/19.8* ppm;

IR (Film): 2970 (w), 2949 (w), 1695 (s), 1500 (m), 1380 (m), 1361 (m), 1242 (m), 1168 (m), 1130 (m), 1035 (m), 723 (w), 697 (s) cm^{-1} ;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N}_2$ 467.2904, gefunden: 467.2905.

***t*-Butyl 2-benzyl-3,4-diphenyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.76aw)** WB-910



2.76aw (49.6 mg, 105 μmol , 27%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 450 μmol), Alkinol **2.74c** (144 mg, 900 μmol) und Benzaldehyd **2.75c** (95.5 mg, 900 μmol) als ein Diastereomerengemisch von 42:58 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 7.41 - 7.48 (m, 3.7 H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.23 - 7.32 (m, 5.4 H), 7.18 (m, 0.7 H), 6.99 - 7.13 (m, 17 H), 6.82 - 6.99 (m, 14 H), 6.74 - 6.81 (m, 1 H), 5.08 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.58 - 4.66 (m, 1.4 H), 4.29 - 4.42 (m, 3.7 H), 4.22 (d, J = 7.6 Hz, 1.7 H), 4.10 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 3.98 (td, J = 7.9, 5.2 Hz, 1.7 H), 3.78 (s, 1 H), 3.54 - 3.65 (m, 2 H), 3.38 (q, J = 7.6 Hz, 0.7 H), 3.28 (td, J = 7.6, 5.2 Hz, 1 H), 3.22 (d, J = 10.7 Hz, 0.7 H), 3.13 (ddd, J = 12.7, 8.3, 2.7 Hz, 0.7 H),

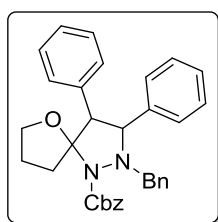
2.91 (s, 1 H), 2.55 (s, 0.7 H), 2.23 - 2.37 (m, 1 H), 1.98 (s, 0.7 H), 1.76 - 1.86 (m, 1 H), 1.53 - 1.64 (m, 3 H), 1.51 (s, 7 H), 1.47 (s, 9 H), 1.40 (s, 14 H), 1.22 - 1.34 (m, 1.4 H), 0.88 - 0.99 ppm (m, 1.4 H);

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = 153.7*/153.3, 140.4, 138.8/138.4*, 138.0/137.7*, 136.1, 134.8, 134.2, 133.0, 131.6, 131.6, 130.9, 130.5, 129.8, 129.7, 129.2, 128.9, 128.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 126.9, 103.3/103.0*, 80.3/80.1*, 73.5, 69.6, 68.9, 67.8, 63.0, 37.4, 32.6, 32.1, 29.2, 29.0, 28.9, 25.9, 25.5, 25.5 ppm;

IR (Film): 2976 (w), 2901 (w), 1691 (s), 1495 (w), 1381 (m), 1365 (s), 1170 (w), 1131 (m), 1042 (m), 713 (m), 697 (s) cm⁻¹;

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: C₃₀H₃₅O₃N₂ 471.2642, gefunden: 471.2643.

Benzyl-2-benzyl-3,4-diphenyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (**2.76ax**) WB-807



2.76ax (103 mg, 203 μmol, 52%) wurde gemäß AAV 2.5 ausgehend von Hydrazin **2.73a** (100 mg, 390 μmol), Alkinol **2.74c** (125 mg, 900 μmol) und Benzaldehyd **2.75c** (95.5 mg, 780 μmol) als ein Diastereomeregemisch von 44:56 erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 6.83 - 7.43 (m, 34 H), 5.22 - 5.40 (m, 3.5 H), 5.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.7 H), 5.04 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 4.88 (d, *J* = 10.3 Hz, 0.7 H), 4.59 (dd, *J* = 19.1, 11.5 Hz, 2 H), 4.34 (dd, *J* = 12.0, 5.2 Hz, 2 H), 4.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 4.11 (s, 1 H), 3.93 (td, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1.5 H), 3.74 (s, *J* = 2.3 Hz, 0.7 H), 3.59 (s, 0.7 H), 3.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.36 (q, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 3.14 - 3.30 (m, 1.7 H), 3.08 (ddd, *J* = 12.8, 8.2, 2.3 Hz, 1 H), 2.78 - 2.95 (m, 0.7 H), 2.49 - 2.71 (m, 0.7 H), 2.23 - 2.36 (m, 1 H), 1.96 - 2.17 (m, 0.7 H), 1.72 - 1.85 (m, 1 H), 1.44 - 1.62 (m, 2.5 H), 1.17 - 1.34 (m, 1 H), 0.91 ppm (s, 1 H);

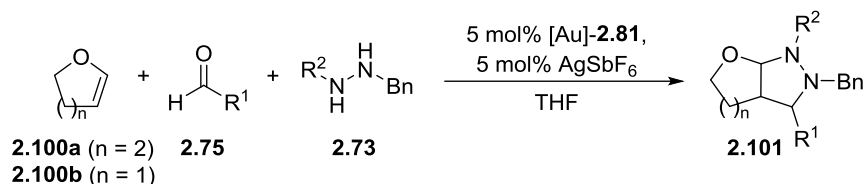
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = 154.3*/153.9, 140.1, 138.4, 137.9, 137.8, 137.6, 135.8, 134.5, 133.0, 131.5, 131.5, 130.8, 130.4, 129.8, 129.2, 129.1, 129.0, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.9, 127.7, 127.5, 127.4, 127.4, 127.3, 127.0, 103.5*/103.0, 73.5, 69.0, 68.1, 67.5, 67.4, 65.2, 62.8, 37.3*/32.0, 25.5*/25.3 ppm;

IR (Film): 2985 (w), 2920 (w), 1695 (s), 1448 (m), 1379 (m), 1360 (s), 1156 (w), 1129 (m), 1057 (m), 745 (w), 695 (s) cm⁻¹;

HRMS: Berechnet für $[M+H]^+$: $C_{33}H_{33}O_3N_2$ 505.2486, gefunden: 505.2481.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Mehrkomponentenreaktion mit den cyclischen Enolechtern (2.100a/2.100b) (AAV 2.6)

WB-558, WB-561, WB-566, WB-584,
WB-590, WB-594, WB-650, WB-660,
WB-661, WB-770, WB-771, WB-772,
WB-905, WB-907

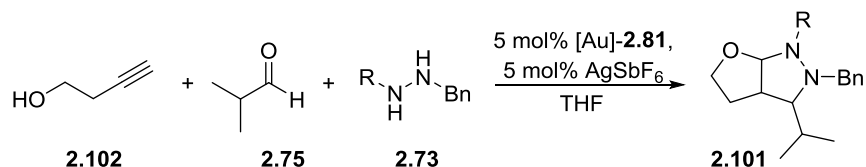


Zu einer Lösung von 100 mg Hydrazin **2.73a/2.73b** in THF (6.7 mL/mmol) werden 2.0 Äq. des entsprechenden Aldehyds **2.75** und 2.0 Äq. des cyclischen Enolethers **2.100a/2.100b** gegeben. Nach Zugabe von 5 mol% [Au]-**2.81** und 5 mol% AgSbF₆ wird die Reaktionslösung bei der angegebenen Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite® filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt.

Massenspektrometrische Untersuchungen wiesen auf **2.101** hin, säulenchromatographische Aufreinigungen misslangen jedoch. Die Ergebnisse sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Mehrkomponentenreaktion mit den cyclischen Enolechtern (2.100a/2.100b) (AAV 2.7)

WB-794, WB-798, WB-861
WB-862, WB-890, WB-892, WB-893,
WB-894, WB-903,

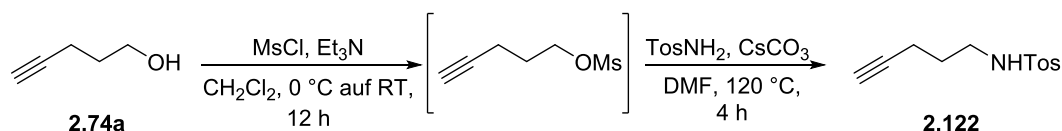


Zu einer Lösung von 100 mg Hydrazin **2.73a/2.73b** in dem angegebenen Lösungsmittel (6.7 mL/mmol) werden 2.0 Äq. Isobutyraldehyd **2.75a** und 2.0 Äq. But-3-in-1-ol **2.102** gegeben. Nach Zugabe von 5 mol% [Au]-**2.81** und 5 mol% AgSbF₆ wird die Reaktionslösung bei der angegebenen Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite® filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt.

Massenspektrometrische Untersuchungen wiesen auf **2.101** hin, säulenchromatographische Aufreinigungen misslangen jedoch. Die Ergebnisse sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Darstellung von 4-Methyl-N-(pent-4-in-1-yl)benzoesulfonamid (**2.122a**)

WB-822



Zu einer Lösung von 5.00 g Pent-4-in-1-ol **2.74a** (59.5 mmol) in 150 mL CH₂Cl₂ wurden bei 0 °C nacheinander 24.7 mL Et₃N (18.0 g, 178.2 mmol) und 6.4 mL Methansulfonylchlorid (9.54 g, 83.3 mmol) gegeben und 12 h bei RT gerührt. Zu der Reaktionslösung wurden 100 mL Wasser gegeben und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 100 mL DMF aufgenommen und 16.2 g *p*-Toluolsulfonamid (95.0 mmol) und 23.2 g Cs₂CO₃ (71.3 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 120 °C erhitzt und nach 4 h 100 mL Wasser zugegeben. Das Gemisch wurde dreimal mit Et₂O extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EA = 10:1) konnten 8.18 g Pentinamin **2.122** (34.4 mmol, 58%) erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 5.24 (t, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 3.01 (q, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.18 (td, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 2 H), 1.91 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 1.66 ppm (quin, *J* = 6.9 Hz, 2 H);

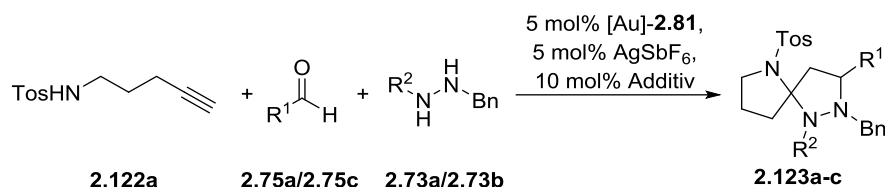
¹H-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.3, 136.7, 129.6, 127.0, 82.9, 69.2, 41.9, 28.0, 21.4, 15.5 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[127]

[127] J. M. Schomaker, A. R. Geiser, R. Huang, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3794-3795.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Mehrkomponentenreaktion mit Aminoalkinol (2.122a) (AAV 2.8)

WB-473, WB-475, WB-479, WB-480,
WB-607, WB-681, WB-743, WB-745,
WB-746, WB-748, WB-811, WB-821,
WB-859, WB-867, WB-873, WB-DV-6,
WB-DV-7, WB-DV-8, WB-DV-9

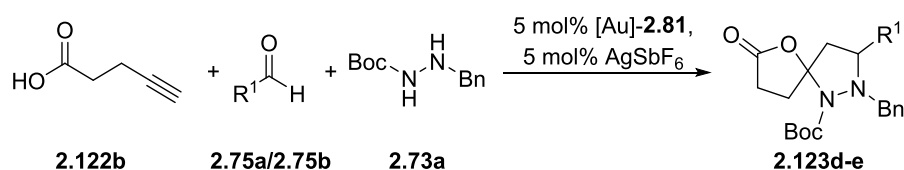


Unter Argon-Atmosphäre werden 100 mg Hydrazin **2.73a** bzw **2.73b**, 2.0 Äq des entsprechenden Aldehyds **2.75** und 2.0 Äq. Aminoalkinol **2.122a** im gewünschten Lösungsmittel (6.7 mL/mmol) gelöst. Zu der Lösung werden dann 5 mol% [Au]-**2.81**, 5 mol% AgSbF₆ und 10 mol% des entsprechenden Additivs gegeben und bei der angegebenen Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite® filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

Massenspektrometrische Untersuchungen wiesen auf Produktbildung hin. Die Ergebnisse sind Tabelle 11 zu entnehmen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Mehrkomponentenreaktion mit Pent-4-insäure (2.122b) (AAV 2.7)

WB-DV-12, WB-DV-13,
WB-732

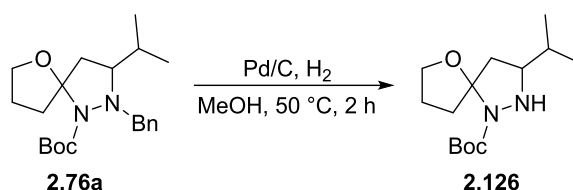


Unter Argon-Atmosphäre werden 100 mg Hydrazin **2.73a** bzw **2.73b**, 2.0 Äq des entsprechenden Aldehyds **2.75** und 2.0 Äq. Pent-4-insäure **2.122b** im gewünschten Lösungsmittel (6.7 mL/mmol) gelöst. Zu der Lösung werden dann 5 mol% [Au]-**2.81** und 5 mol% AgSbF₆ gegeben und bei der angegebenen Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite® filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt. Die Ergebnisse sind Tabelle 12 zu entnehmen.

2.5.5. Entschützungsexperimente

***t*-Butyl 3-isopropyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.126)**

WB-884, WB-896



Zu einer Lösung von 100 mg **2.76a** (277 μmol) in 3 mL MeOH wurden 100 mg Pd/C (10 Gew%) gegeben und 2 h bei 50 $^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 10:1) konnten 74.1 mg Spiroverbindung **2.126** (274 μmol , 99%) erhalten werden.

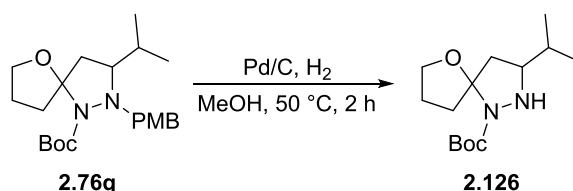
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 4.21 - 4.28 (m, 0.5 H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.92 (br. s., 1 H), 3.76 - 3.78 (m, 0.5 H), 3.62 (td, J = 7.6, 5.5 Hz, 1 H), 2.95 - 3.03 (m, 1 H), 2.82 - 2.89 (m, 4 H), 2.57 - 2.65 (m, 1.5 H), 2.47 - 2.56 (m, 0.5 H), 2.13 - 2.24 (m, 1 H), 1.99 (m, 1.5 H), 1.76 - 1.89 (m, 1 H), 1.53 - 1.72 (m, 3 H), 1.41 - 1.51 (m, 13.5 H), 1.16 - 1.25 (m, 1.5 H), 0.81 - 0.87 (m, 4.5 H), 0.61 - 0.67 ppm (m, 4.5 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ = 153.2, 102.7*/101.3, 79.8/79.7*, 69.7*/69.5, 63.5*/62.5, 49.7*/48.3, 36.1*/34.5, 32.0/31.3*, 29.0*/29.0, 27.2*/26.9, 20.9*/20.8, 19.9*/19.8 ppm;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2$ 271.2016, gefunden: 271.2011.

***t*-Butyl 3-isopropyl-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (2.126)**

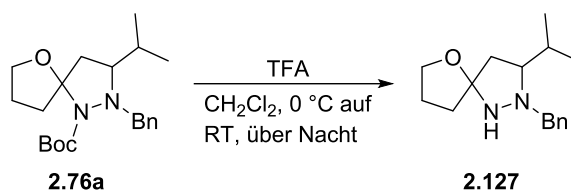
WB-923



Zu einer Lösung von 100 mg **2.76q** (256 μmol) in 3 mL MeOH wurden 100 mg Pd/C (10 Gew%) gegeben und 2 h bei 50 $^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 10:1) konnten 65.5 mg Spiroverbindung **2.126** (243 μmol , 95%) erhalten werden.

Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit TFA

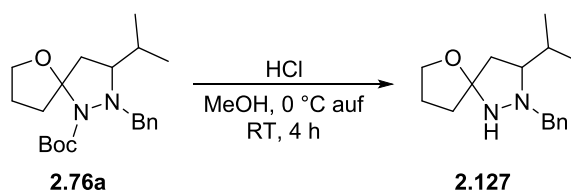
WB-656



Zu einer Lösung von 50 mg **2.76a** (139 μmol) in 2 mL CH_2Cl_2 wurden bei 0 $^\circ\text{C}$ vorsichtig 100 μl TFA (1.39 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Im Roh-NMR-Spektrum konnten keine Hinweise auf das Produkt **2.127** gefunden werden.

Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit methanolischer HCl

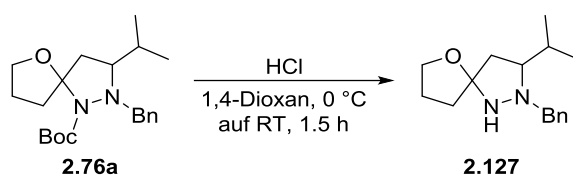
WB-895



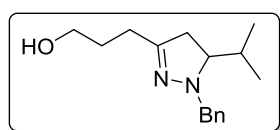
Zu 100 mg **2.76a** (277 μmol) wurden bei 0 $^\circ\text{C}$ vorsichtig 8 mL HCl (10 mmol, 1.25M in MeOH) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert und das MeOH bei vermindertem Druck entfernt. Zu dem Rückstand wurden 10 mL Wasser gegeben und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Im Roh-NMR-Spektrum konnten keine Hinweise auf das Produkt **2.127** gefunden werden.

Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit etherischer HCl

WB-900



Zu 253 mg **2.76a** (702 μmol) wurden bei 0 $^\circ\text{C}$ vorsichtig 500 μL HCl (2 mmol, 4M in Dioxan) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und 1.5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Der Filterkuchen wird mit Et_2O gewaschen. Das und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{CH}:\text{EtOAc} = 10:1$) konnten 91.8 mg Pyrazol **2.128** (351 μmol , 50%) als gelbliches Öl erhalten werden.

3-(1-Benzyl-5-isopropyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)propan-1-ol (**2.128**)

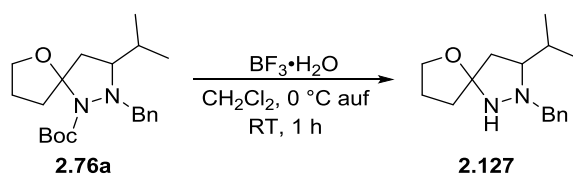
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.40$ (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.07 - 7.13 (m, 4 H), 4.17 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H), 3.95 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H), 3.53 (td, $J = 5.9, 1.5$ Hz, 2 H), 3.40 (br. s., 1 H), 2.83 (ddd, $J = 13.1, 10.2, 4.6$ Hz, 1 H), 2.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.02 - 2.10 (m, 1 H), 1.89 - 1.98 (m, 1 H), 1.62 - 1.73 (m, 3 H), 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.70 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): $\delta = 154.3, 139.0, 130.0, 128.7, 127.6, 71.0, 62.2, 59.1, 36.6, 30.1, 29.1, 28.1, 20.8, 17.1$ ppm;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ON}_2$ 261.1961, gefunden: 261.1960.

Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

WB-909

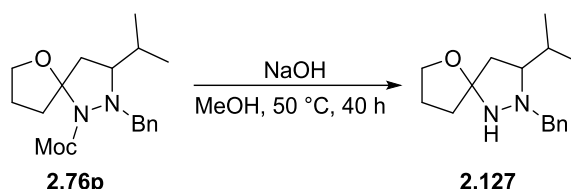


Bei 0 $^\circ\text{C}$ wurden zu einer Lösung von 200 mg **2.76a** (555 μmol) in 10 mL CH_2Cl_2 340 mL $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (394 mg, 2.77 mmol) zugetropft und 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 20 mL gesättigter Na_2CO_3 -Lösung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigte organische Phase

wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{CH}:\text{EtOAc} = 10:1$) konnten 123 mg Pyrazol **2.128** (472 μmol , 85%) erhalten werden.

Abspaltung der Moc-Schutzgruppe mit NaOH

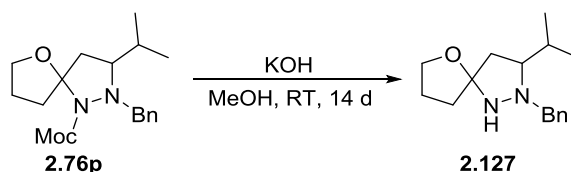
WB-904



Zu einer Lösung von 100 mg **2.76p** (314 μmol) in 2 mL MeOH wurden 126 mg NaOH (3.14 mmol) gegeben und bei 50 °C gerührt. Nach 16 h wurden weitere 126 mg NaOH (3.14 mmol) zugegeben und noch 24 h bei 50 °C gerührt. MeOH wurde bei vermindertem Druck, der Rückstand in 20 mL Wasser aufgenommen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{CH}:\text{EtOAc} = 10:1$) konnten 34.3 mg Pyrazol **2.128** (132 μmol , 42%) erhalten werden.

Abspaltung der Moc-Schutzgruppe mit KOH

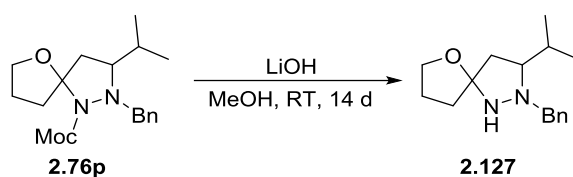
WB-912



Zu einer Lösung von 200 mg **2.76p** (628 μmol) in 5 mL MeOH wurden 500 mg KOH (8.91 mmol) gegeben und bei RT gerührt. Nach 14 d konnte nur schlechter Umsatz erkannt werden und Dünnschichtchromatographie wies auf die Bildung des Pyrazol **2.128** hin. Die Reaktion wurde darufhin abgebrochen.

Abspaltung der Moc-Schutzgruppe mit LiOH

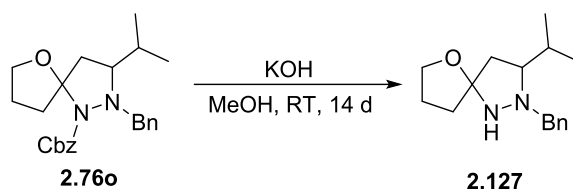
WB-912



Zu einer Lösung von 200 mg **2.76p** (628 μmol) in 5 mL MeOH wurden 500 mg KOH (20.9 mmol) gegeben und bei RT gerührt. Nach 14 d konnte nur schlechter Umsatz erkannt werden und Dünnschichtchromatographie wies auf die Bildung des Pyrazol **2.128** hin. Die Reaktion wurde daraufhin abgebrochen.

Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe mit KOH

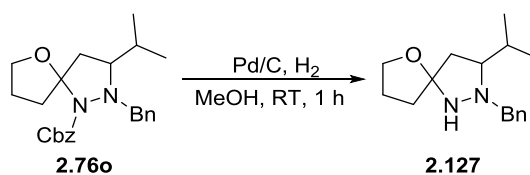
WB-913



Zu einer Lösung von 200 mg **2.76o** (507 μmol) in 5 mL MeOH wurden 500 mg KOH (8.91 mmol) gegeben und bei RT gerührt. Nach 14 d konnte nur schlechter Umsatz erkannt werden und Dünnschichtchromatographie wies auf die Bildung des Pyrazol **2.128** hin. Die Reaktion wurde daraufhin abgebrochen.

Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe mit Pd/C

WB-922



Zu einer Lösung von 200 mg **2.76o** (507 μmol) in 3 mL MeOH werden 200 mg Pd/C (10 Gew%) gegeben und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite® filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 10:1) konnten 66.1 mg Pyrazol **2.128** (254 μmol , 99%) erhalten werden.

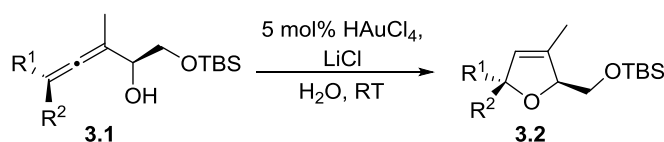
3. Gold-katalysierte Dreikomponenten- Spirocyclisierung in alternativen Reaktionsmedien

3.1. Einleitung

Nachhaltigkeit ist heutzutage ein wichtiger Aspekt in der Chemie. Als Basis für eine nachhaltige Chemie formulierten Anastas und Warner zwölf Prinzipien der Grünen Chemie.^[128] So sollen Abfälle vermieden werden und Reaktionen atomökonomisch und ohne gefährliche Syntheseschritte ablaufen. Damit gehen die Entwicklung von sicheren Chemikalien und die Verwendung gefahrloser Lösungsmittel und Auxiliare einher. Auch sollen Reaktionen bei milden Bedingungen durchgeführt werden, um die Energieeffizienz zu erhöhen, und zur Darstellung der Substrate soll auf nachwachsende Rohstoffe zurückgegriffen werden. Bei den Reaktionen soll auf Derivatisierung (Schützung/Entschützung, Oxidation/Reduktion) der Substrate verzichtet werden und der Einsatz von Katalysatoren ist dem stöchiometrischer Reagenzien vorzuziehen. Nach der Reaktion sollten verbrauchte chemische Verbindungen in weniger gefährliche Produkte zerfallen. Außerdem soll zur die Echtzeitanalyse von Reaktionen vorangetrieben werden und Prozesse sollen so durchgeführt werden, dass Unfälle vermieden werden.

Die Gold-katalysierte Darstellung der spirocyclischen Pyrazolidinderivate entspricht in einigen Punkten schon den Ansprüchen der Grünen Chemie. Bei der Reaktion werden unter milden Bedingungen vier Bindungen geknüpft. Zudem ist das einzige Koppelprodukt hierbei Wasser. Dies verdeutlicht die hohe Effizienz und Atomökonomie des Prozesses.

Der nächste Schritt hin zu Nachhaltigkeit ist nun die Vermeidung organischer Lösungsmittel und die Verwendung wässriger Systeme. Beispielsweise konnte in der Arbeitsgruppe Krause die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallenen **3.1** in Wasser durchgeführt werden (Schema 84).^[129] Jedoch schlugen Versuche, mehrere Reaktionszyklen durchzuführen, fehl. Bei der Extraktion der wässrigen Phase wurde der Katalysator zu metallischem Gold reduziert.



Schema 84. Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von α -Hydroxyallenen **3.1** in Wasser.

Später wurden die Reaktionen auf ein wiederverwendbares Katalysatorsystem hin optimiert. Dies konnte durch Verwendung mizellarer Systeme erreicht werden.^[130] Mizellen entstehen,

[128] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.

[129] C. Winter, N. Krause, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1309-1312.

[130] S. R. K. Minkler, B. H. Lipshutz, N. Krause, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7966-7969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7820-7823.

wenn amphiphile Moleküle aggregieren. Dies geschieht oberhalb einer für jedes Amphiphil spezifischen Konzentration, der kritischen Mizellbildungskonzentration („critical micelle concentration“, CMC). Mizellen können verschiedene Strukturen annehmen. So können sie als Kugeln oder Stäbchen vorliegen. Die grenzflächenaktiven Verbindungen bestehen aus einem hydrophilen und einem hydrophoben Teil. In Wasser ordnen sich die hydrophoben Teile zum Wasser hin und bilden einen lipophilen Raum. In organischen Lösungsmitteln kann dies umgekehrt sein und es bilden sich inverse Mizellen.

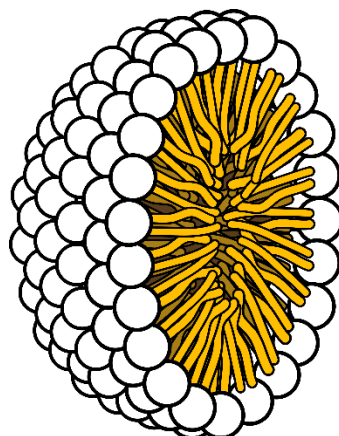


Abbildung 20. Querschnitt einer Kugelmizelle.^[131]

Das Innere einer Mizelle kann nun als Reaktionsraum dienen. In Wasser bilden die Amphiphile wie schon erwähnt normale Mizellen aus. Organische Moleküle können in die Mizelle wandern. In diesem lipophilen Reaktionsraum kann dann die Reaktion stattfinden, nach beendeter Reaktion kann das Produkt aus der Mizelle diffundieren. In Mizellen können so eine Vielzahl von Reaktionen durchgeführt werden.^[132]

[131] <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MicelleColor.png>, Mariana Ruiz Villarreal, gemeinfrei.

[132] a) J. H. Fendler, E. J. Fendler, *Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems*, 1. Aufl., Academic Press, New York, **1975**; b) P. Dwars, E. Paetzold, G. Oehme, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7338-7364; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7174-7199; c) G. La Sorella, G. Strukul, A. Scarso, *Green Chem.* **2015**, *17*, 644-683.

3.2. Zielsetzung

Die Mehrkomponentenreaktion sollte nun auch in einem Mizellaren System durchgeführt werden. Hierfür sollte der Mizellbildner Polyoxyethanyl- α -tocopherylsebacat (PTS) verwendet werden (Abbildung 21).^[133] Es basiert auf α -Tocopherol, welches über eine Sebacinsäureeinheit mit einem Polyethylenglycolrest verknüpft ist. Mithilfe dieses und weiterer Amphiphile konnten eine Reihe von Kreuzkupplungs- und Metathesereaktionen erfolgreich auf ein wässriges System angewendet werden.^[134] Außerdem konnten Gold-katalysierte Cyclisierungsreaktionen, bei denen Wasser entsteht, signifikant beschleunigt werden, was durch einen hydrophoben Effekt der Mizellen erklärt wurde.^[55] Auch bei der hier untersuchten Reaktion entsteht bei der Bildung des Azomethin-Imins Wasser. Möglicherweise ist durch die dehydratisierende Wirkung auf den Reaktionsverlauf eine Reaktionsführung in einem mizellaren System möglich.

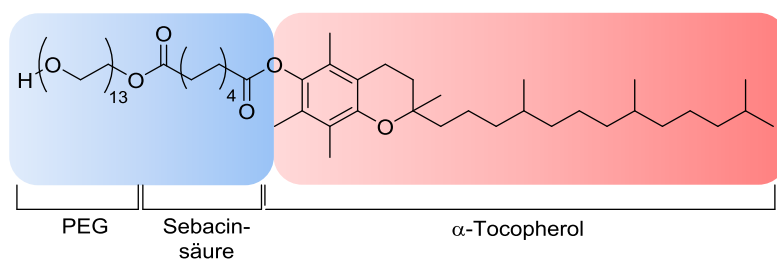


Abbildung 21. Struktur von Polyoxyethanyl- α -tocopherylsebacat (PTS) **3.3** (blau: hydrophiler Teil, rot: hydrophober Teil).

[133] a) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 59-72; b) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 3-16.

[134] a) B. H. Lipshutz, G. T. Aguinaldo, S. Ghorai, K. Vogelritter, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1325-1328; b) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, G. T. Aguinaldo, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 953-956; c) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1057-1063; d) B. H. Lipshutz, B. R. Taft, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1329-1332; e) B. H. Lipshutz, T. B. Petersen, A. R. Abela, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1333-1336; f) B. H. Lipshutz, A. R. Abela, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5329-5332; g) T. Nishikata, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12103-12105; h) N. A. Isley, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17707-17710; i) A. Krasovskiy, C. Duplais, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15592-15593; j) A. Krasovskiy, C. Duplais, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4742-4744; k) B. H. Lipshutz, S. Huang, W. W. Y. Leong, G. Zhong, N. A. Isley, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19985-19988.

3.3. Ergebnisse und Diskussion

Zuerst wurde die Reaktion in einer 2% wässrigen PTS-Lösung durchgeführt (Tabelle 19, Eintrag 1-3). Als Katalysator wurde der JohnPhos-Goldkatalysator [Au]-**2.80** verwendet. Bei der allgemeinen Durchführung wurden erst die Komponenten nacheinander zugegeben und so lange gerührt, bis alle Komponenten gelöst waren. Danach erfolgte die Zugabe des Goldkatalysators. Bei der Zugabe des Hydrazins zu der 2% PTS-Lösung konnte aber beobachtet werden, dass es nicht komplett in Lösung ging. Auch nach Erwärmen und Behandlung im Ultraschallbad war immer noch ein erheblicher Teil an Feststoff zu erkennen. Es wurden dann trotzdem die übrigen Komponenten zugegeben und bei Raumtemperatur über 30 bzw. 48 Stunden gerührt (Eintrag 1 und 2). Es konnten nur leichter Umsatz zur Spiroverbindung **2.76a** beobachtet werden. Darüber hinaus kam es zur Bildung des Oxadiazolidins **2.77a**, die Ausbeute wurde jedoch nicht bestimmt.

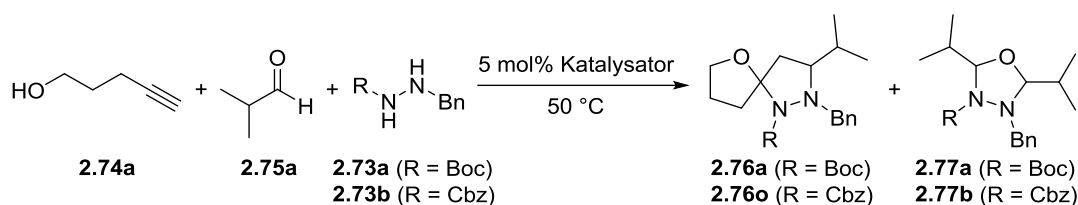


Tabelle 17. Versuche zur Durchführung der Reaktion in mizellaren Systemen.^[a]

Eintrag	R	Katalysator	Lösungsmittel	t	Ausbeute 2.76 ^[b]	Ausbeute 2.77 ^[b]
1	Boc	[Au]- 2.80	2% PTS (in H ₂ O) ^[c]	30 h	Spuren	n.b.
2	Boc	[Au]- 2.81 /AgSbF ₆	2% PTS (in H ₂ O) ^[c]	48 h	Spuren	n.b.
3	Boc	[Au]- 2.81 /AgSbF ₆	2% PTS (in H ₂ O)	72 h	Spuren	24%
4	Cbz	[Au]- 2.80	5% PTS (in H ₂ O)	24 h	Spuren	n.b.
5	Cbz	[Au]- 2.80	5% PTS (in 3M NaCl-Lsg.)	24 h	35% ^[d,e]	12% ^[d]
6	Cbz	[Au]- 2.80	5% PTS (in 3M NaCl-Lsg.) + 1% v/v tBuOH	48 h	6%	26%
7	Cbz	[Au]- 2.80	5% PTS (in 3M NaCl-Lsg.) + 1% v/v EtOH	48 h	4%	40%
8	Cbz	[Au]- 2.80	5% PTS (in 3M NaCl-Lsg.) + 1% v/v Toluol	48 h	6%	46%

[a] 2.0 Äq. Pent-4-in-1-ol, 2.0 Äq. Isobutyraldehyd, 1.0 Äq. Hydrazin; [b] NMR-Ausbeute über ¹H-NMR mit CHCl₃ als internen Standard; [c] durchgeführt bei Raumtemperatur; [d] isolierte Ausbeute; [e] dr = 43:57, bestimmt durch ¹H-NMR.

Bei der Verwendung des Phosphit-Goldkatalysators [Au]-**2.81** wurde das gleiche Ergebnis erhalten. Um die Löslichkeit zu verbessern, wurde die Reaktion bei 50 °C durchgeführt (Eintrag 3). Hier kam es auch nach drei Tagen nur unzureichendem Umsatz. Es waren wieder nur Spuren des gewünschten Produkts **2.76a** zu erkennen, hingegen wurden 24% des Nebenprodukts **2.77a**

gebildet. Als Erklärung für diese Resultate dient die mangelnde Löslichkeit des Hydrazins **2.73a**. Eine weitere Beobachtung war die Bildung eines organischen Film auf der Oberfläche nach Zugabe von Aldehyd **2.75a** und Alkinol **2.74a**. Vermutlicherweise geht auch hier nur ein geringer Teil beider Komponenten in die Mizellen. Daher wurde der Anteil an Amphiphil erhöht und eine 5% wässrige PTS-Lösung verwendet (Eintrag 4). Zudem wurde die Menge an Lösungsmittel verdoppelt, sodass mehr Mizellen pro Reagenzien zur Verfügung stehen sollten. Beim Hydrazin wurde außerdem die Boc- gegen eine Cbz-Schutzgruppe ausgetauscht, da es schon bei Raumtemperatur reaktiver zu sein scheint.

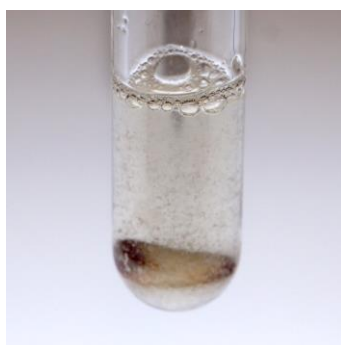


Abbildung 22. Mangelnde Löslichkeit des Hydrazins **2.73b** in 5% PTS-Lösung (in Wasser).

Bei der Reaktion wurden aber die gleichen Ergebnisse wie zuvor beobachtet. Es konnten nur Spuren an Produkt **2.76o** detektiert werden und auch die Bildung des Oxadiazolidins **2.77b** war begünstigt. Auch hier zeigten sich Löslichkeitsprobleme (Abbildung 22) und ein organischer Film auf der Oberfläche. Schon frühere Studien haben gezeigt, dass Reaktionen in PTS-Lösungen durch Zugabe von Salzen beschleunigt werden können.^[130,135] Dynamische Lichtstreuungsexperimente haben bewiesen, dass Salzzusätze die Größe der Mizellen beeinflusst. So stieg mit Zunahme der Salzkonzentration der durchschnittliche Durchmesser der Mizellen signifikant an. Dadurch werden der Reaktionsraum und der Durchsatz von Katalysator und Substrat in die Mizellen vergrößert. Für die Mehrkomponentenreaktion wurde deshalb ein System von 5% PTS in einer 3 M wässrigen Natriumchloridlösung getestet (Eintrag 5). Schon bei der Zugabe des Hydrazins zum Lösungsmittelsystem war eine bessere Löslichkeit zu erkennen (Abbildung 23a).

[135] a) S. Ghorai, A. R. Abela, R. Moser, T. Nishikata, C. Duplais, A. Krasovskiy, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4379-4391;

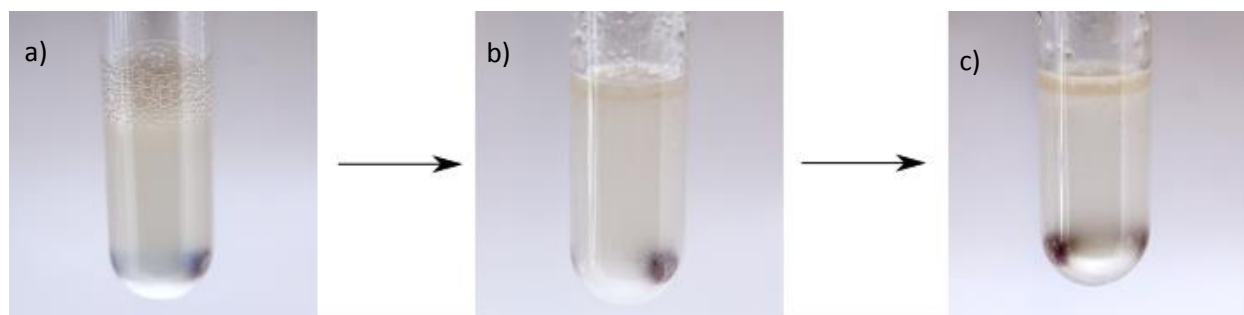


Abbildung 23. Reaktionslösung bei Verwendung von 5% PTS in 3 M NaCl-Lösung: a) nach Zugabe von Hydrazin **2.73b**; b) nach Zugabe von Hydrazin **2.73b**, Aldehyd **2.75a** und Alkinol **2.74a**; c) nach Zugabe von Hydrazin **2.73b**, Aldehyd **2.75a**, Alkinol **2.74a** und Katalysator.

Anschließend wurde wie zuvor der Aldehyd und das Alkinol zugegeben. Beide Komponenten verblieben jedoch wieder als Film auf der Oberfläche (Abbildung 23b), welcher sich auch nach starkem Rühren nicht auflöste. Nach Zusatz des Katalysators konnte eine Verfärbung des organischen Films beobachtet werden (Abbildung 23c). Die Reaktionskontrolle wies auf einen stärkeren Umsatz hin. Nach 24 Stunden konnten 35% des gewünschten Produkts **2.76o** isoliert werden. Daneben wurde auch das Nebenprodukt **2.77b** in 12% Ausbeute erhalten werden. Die Reaktion brach aber ab einem bestimmten Punkt ab. Vermutlich kommt der Stofftransport in die Mizelle und/oder aus der Mizelle zum Erliegen. In zukünftigen Versuchen sollte als Kontrollexperiment die Reaktion ohne Amphiphil durchgeführt werden.

Um die Transportprozesse zu beschleunigen, wurden als nächstes kleine Mengen an organischen Lösungsmittel zugegeben. Da zum einen die Mizellstruktur zerstört werden und zum anderen die Reaktion auch nur im organischen Medium ablaufen kann, wurde hier nur 1 Vol% an zusätzlichem Lösungsmittel verwendet. Die Versuche mit *t*-Butanol, Ethanol und Toluol verliefen jedoch nicht erfolgreich (Eintrag 6-8). Das gewünschte Produkt **2.76o** wurde nur mit 4-6% erhalten. Dagegen konnte in allen Fällen ein stärkerer Umsatz zum Dioxazolidin **2.77b** beobachtet werden. Im Fall von *t*-Butanol kam es zu einer Ausbeute von 26%, bei Verwendung von Ethanol und Toluol betrug diese sogar 40% bzw. 46%. Auf weitere Versuche mit PTS wurde dann verzichtet.

Neben PTS wurde das amphiphile Blockcopolymer Poly((MetOx)₂₀-*block*-(HepOx)₁₀)-Piperidin **3.4** als Mizellbildner verwendet, welches von der Arbeitsgruppe um Weberskirch zur Verfügung gestellt wurde (Abbildung 24).

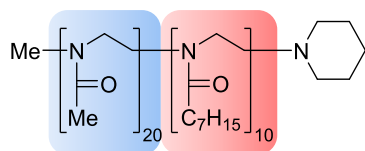
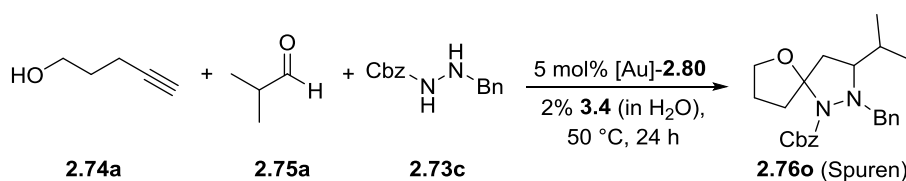


Abbildung 24. Amphiphiles Blockcopolymer Poly((MetOx)₂₀-*block*-(HepOx)₁₀)-Piperidin **3.4** (blau: hydrophiler Block; rot: hydrophober Block).

Solche Poly(2-oxazolin)e sind schon in einigen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen erfolgreich getestet worden.^[136] Auch in der Arbeitsgruppe Krause konnte dieses Amphiphil in der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung von funktionalisierten Allenen angewendet werden.^[137]

Es wurde eine 2% wässrige Lösung von **3.4** hergestellt und wie bei den Versuchen mit PTS wurden nacheinander die einzelnen Komponenten zugegeben (Schema 85). Auch hier zeigte sich eine nur mangelhafte Löslichkeit des Hydrazins und auch bei der Zugabe des Aldehyd und des Alkinols kam es zur Bildung einer organischen Phase auf dem Lösungsmittelsystem. Nach 24 Stunden konnten wieder nur Spuren des Produkts **2.76o** detektiert werden.



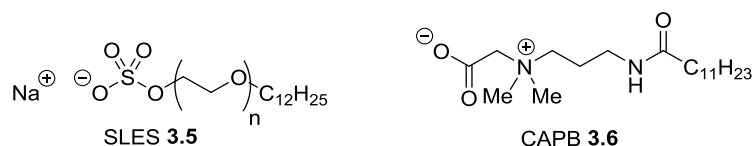
Schema 85. Gold-katalysierte Mehrkomponentenreaktion in einer 2% wässrigen Lösung von Amphiphil **3.4**.

PTS **3.3** und Poly(2-oxazolin) **3.4** sind spezielle Amphiphile, die für chemische Reaktionen entwickelt wurden. Es war nun von Interesse, inwiefern klassische Mizellbildner mit dieser Reaktion kompatibel sind. Dafür wurde ein Geschirrspülmittel gewählt. Geschirrspülmittel enthalten neben amphoteren auch kationische und anionische Tenside. Hierbei wurde ein Produkt der Marke Fit® Original Spülmittel eingesetzt. Es enthält Natriumdodecylpoly(oxyethylen)sulfat **3.5** (engl.: Sodium Laureth Sulfate, SLES) als anionisches

[136] a) M. T. Zarka, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3234; b) M. T. Zarka, M. Bortenschlager, K. Wurst, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Organometallics* **2004**, *23*, 4817-4820; c) D. Schönfelder, O. Nuyken, R. Weberskirch, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4648-4655; d) B. M. Rossbach, K. Leopold, R. Weberskirch, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1331-1335; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1309-1312; e) B. Gall, M. Bortenschlager, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromol. Chem. Phys.* **2008**, *209*, 1152-1159; f) Y. Liu, Y. Wang, Y. Wang, J. Lu, V. Pinón III, M. Weck, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14260-14263; g) H. Sand, R. Weberskirch, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 38235-38242.

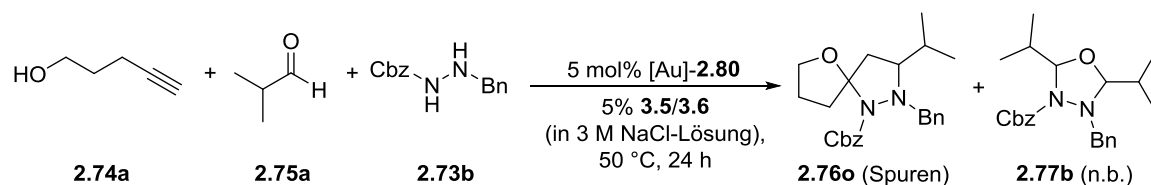
[137] L. Lempke, A. Ernst, F. Kahl, R. Weberskirch, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, doi: 10.1002/adsc.201600139.

Tensid in einer Menge von 5-15% und Cocamidopropylbetain **3.6** (CAPB) in einer Menge von <5% (Schema 86).



Schema 86. Die im Spülmittel enthaltenen Amphiphile SLES **3.5** und CAPB **3.6**.

Es wurde auch hier eine etwa 5% wässrige Lösung hergestellt und die Reaktion in diesem Medium durchgeführt. Dies geschah auch bei 50 °C und im Beisein von Natriumchlorid (Schema 87).



Schema 87. Gold-katalysierte Mehrkomponentenreaktion in einer 5% Geschirrspülmittellösung **3.5/3.6**.

Bei Zugabe des Hydrazins fiel wieder die mangelnde Löslichkeit auf. Auch hier konnte dies durch starkes Rühren bei erhöhter Temperatur und Behandlung im Ultraschallbad nicht geändert werden.

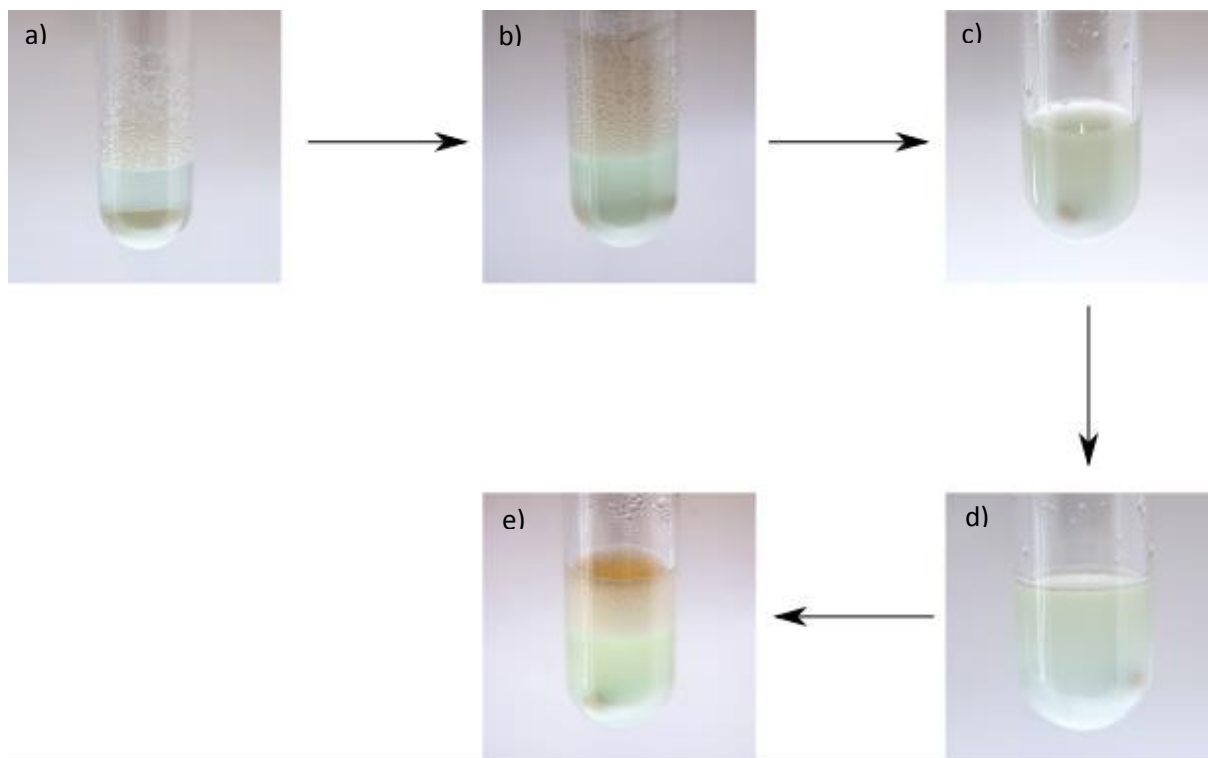


Abbildung 25. Reaktionslösung bei der Verwendung einer 5% Geschirrspülmittel (in 3M wässriger NaCl-Lösung): a) nach Zugabe von Hydrazin **2.73b** zu 5% wässriger Geschirrspülmittellösung; b) nach weiterer Zugabe von NaCl; c) nach weiterer Zugabe von Aldehyd **2.75a** und Alkinol **2.74a**; d) nach weiterer Zugabe des Goldkatalysators [Au]-**2.80**; e) Reaktionslösung nach 2 h.

Mithilfe von Natriumchlorid konnte die Löslichkeit verbessert werden, jedoch war auch hier immer noch Feststoff zu erkennen. Ein Problem lag vermutlich in der starken Schaumbildung, welche bei den anderen beiden Mizellbildnern so nicht zu beobachten war. Im Gegensatz zu den Versuchen in der PTS-Lösung konnte nach Zugabe des Aldehyds und des Alkinols keine Bildung einer zweiten Phase auf der Amphiphillösung beobachtet werden. Die Löslichkeit der beiden Komponenten sollte in diesem System gegeben sein. Nun erfolgte die Zugabe des Goldkatalysators und die Reaktionskontrolle zeigte hier zunächst einen schnelleren Umsatz, was vermutlich auf diese bessere Löslichkeit zurückzuführen ist. Der Umsatz brach jedoch sehr schnell ein und blieb dann stehen. Es kam danach aber hauptsächlich zur Bildung des Oxadiazolidins **3.8b**. Die Geschirrspülmittellösung war somit nicht besser geeignet als die beiden anderen Amphiphile sondern zeigte die gleichen Resultate.

Die Reaktionen in mizellaren Systemen zeigten keinen gewünschten Umsatz und so wurde ein anderer Ansatz verfolgt, eine Rezyklisierbarkeit zu ermöglichen. So sollte ein wasserlöslicher Goldkatalysator verwendet werden, wodurch auch hier nach Beendigung der Reaktion das Produkt mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert und die wässrige Phase mit dem darin enthaltenem Katalysator wiederverwendet werden kann. Als Katalysator wurde der Ammonium-funktionalisierte NHC-Goldkomplex **3.7** gewählt, der in der Arbeitsgruppe Krause entwickelt wurde (Abbildung 26).^[54]

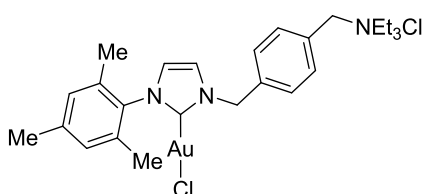
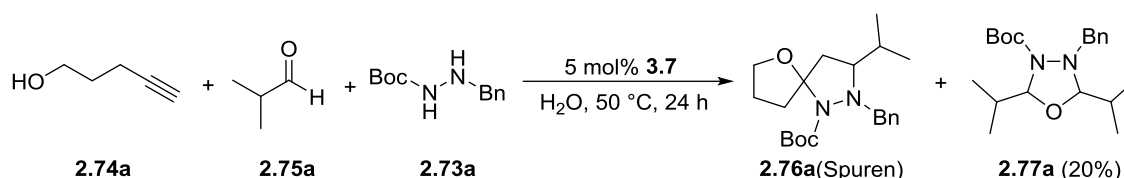


Abbildung 26. Ammonium-funktionalisierter NHC-Goldkomplex **3.7**.

Mithilfe dieses Katalysators konnten neben Cycloisomerisierungen funktionalisierter Allene auch Alkindiole zu den entsprechenden Spiroacetalen umgewandelt werden. Darüber hinaus war es möglich, das Katalysatorsystem in mehreren Zyklen wiederzuverwenden.

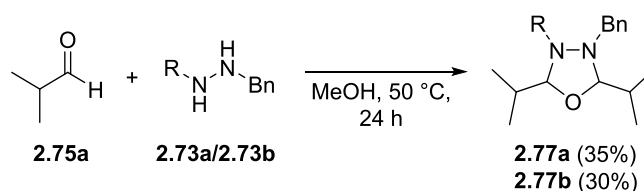
Für die Mehrkomponentenreaktion wurden 5 mol% des Ammonium-funktionalisierten Goldkatalysators **3.7** eingesetzt (Schema 88). Zunächst wurden wieder die drei Substrate in das Lösungsmittel Wasser gegeben. Wie bei den Versuchen mit den mizellaren Systemen konnte nur eine schlechte Löslichkeit beobachtet werden.



Schema 88. Mehrkomponentenreaktion in Wasser mit dem NHC-Gold-Komplex **3.7**.

Nach Zugabe des Katalysators gab es zu Beginn bei 50 °C einen leichten Umsatz zu **2.76a**. Sehr rasch kam es jedoch zur Bildung von Goldpartikeln durch Zersetzung des Katalysators. Der Umsatz zum gewünschten Produkt wurde nicht mehr beobachtet. Hingegen konnten 20% des Nebenprodukts **2.77a** erhalten werden.

Der Grund für das Auftreten des Nebenproduktes ist möglicherweise das protische Lösungsmittel. Dies beschleunigt die Bildung des Oxadiazolidins **2.77a**. Dies war auch schon bei den Optimierungsversuchen zur Entwicklung der Mehrkomponentenreaktion in Kapitel 2 bei der Verwendung von Essigsäure als Lösungsmittel zu beobachten (Tabelle 1, Eintrag 2; Abbildung 12). In Kontrollexperimenten wurden nur Hydrazin **2.73a** bzw. **2.73b** und Isobutyraldehyd zusammengegeben. Im aprotischen THF kam es dabei zu keiner Reaktion. Bei Versuchen mit Methanol, welches aufgrund der besseren Löslichkeit der Edukte gewählt wurde, kam es zur Bildung der Oxadiazolidine **2.77a** und **2.77b** (Schema 89).



Schema 89. Experimente zur Bildung von Oxadiazolidin **2.77**.

Außerdem scheint die Anwesenheit des Wassers die Reaktion insgesamt zu hemmen. Als Erklärung kann hier die Verschiebung des Gleichgewichts bei der Kondensation von Aldehyd und Hydrazin sein. Die Zersetzung des Katalysators wird vermutlich durch reduzierende Wirkung des Hydrazins in einem solchen System begünstigt.

3.4. Zusammenfassung

In ersten Versuchen konnte die Gold-katalysierte Mehrkomponentenreaktion von Alkinolen, Hydrazinen und Aldehyden erfolgreich in wässrigen Reaktionsmedien angewendet werden. Es konnte bei der Verwendung des Mizellbildners PTS bei milden Bedingungen bis zu 35 % des gewünschten Produkts erhalten werden. Ein Problem ist das Auftreten des Oxadiazolidins als Nebenprodukt.

Eine weitere Möglichkeit wäre die Verwendung ionischer Flüssigkeiten als Lösungsmittel möglich. Diese stellen ein nachhaltiges, wasserfreies Reaktionsmedium. Ionische Flüssigkeiten sind organische Salze, die keine stabilen Kristallgitter aufbauen können und deswegen schon bei niedrigen Temperaturen flüssig sind (Beispiele siehe Abbildung 27). Bei der Durchführung von Reaktionen werden die Edukte und Katalysatoren zur ionischen Flüssigkeit gegeben. Nach Beendigung der Reaktion können die organischen Komponenten mit einem organischen, unpolaren Lösungsmittel extrahiert werden, wobei der Katalysator in der ionischen Flüssigkeit verbleibt. Nun können zu diesem katalytischen System wieder Edukte gegeben werden und eine weitere Reaktion durchgeführt werden.

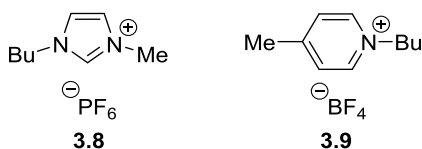


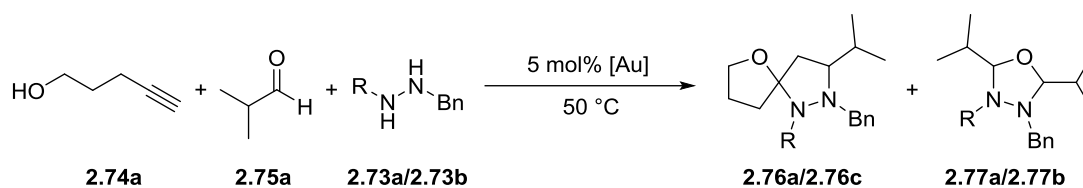
Abbildung 27. Strukturen der ionischen Flüssigkeiten [bmim][PF₆] **3.8** und [bmpy][BF₄] **3.9**.

Krause et al. konnten Gold-katalysierte Cycloisomerisierungen von α -Hydroxyallen in ionischen Flüssigkeiten etablieren.^[138] Dabei wurden exzellente Ausbeuten erzielt und das katalytische System konnte mehrfach wiederverwendet werden. Der Vorteil von ionischen Flüssigkeiten für die Mehrkomponentenreaktion wäre die Abwesenheit von Wasser. Dadurch sollte die Nebenreaktion zum Oxadiazolidin langsamer sein als die Bildung der Spiroverbindung. Die Versuche dazu Gegenstand zukünftiger Forschung sein. Wenn dann ein geeignetes System gefunden sein sollte, ist der nächste wichtige Schritt die Durchführung von Recycling-Experimenten. Es würde dann neben der hohen Atomökonomie und der weitgehenden Vermeidung organischer Lösungsmittel zu einer optimalen Ausnutzung des Katalysatorsystems kommen.

[138] Ö. Aksin, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1106-1112.

3.5. Experimenteller Teil

3.5.1. Durchführung der Mehrkomponentenreaktion in wässriger PTS-Lösung (Tabelle 17)



Eintrag 1

WB-793

Nacheinander wurden 50 mg Hydrazin **2.73a** (225 μmol), 32.4 mg Isobutyraldehyd **2.75a** (450 μmol) und 37.9 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (450 μmol) in 1.5 mL einer wässrigen 2% PTS-Lösung gelöst. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 8.7 mg [Au]-**2.80** (11.3 μmol) gegeben und es wurde auf 30 h bei RT gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 2 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die erhaltene organische Phase über Celite[®] und Silica filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Mittels $^1\text{H-NMR}$ und CHCl_3 als internen Standard konnten nur Spuren an Produkt **2.76a** detektiert werden.

Eintrag 2

WB-795

Nacheinander wurden 50 mg Hydrazin **2.73a** (225 μmol), 32.4 mg Isobutyraldehyd **2.75a** (450 μmol) und 37.9 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (450 μmol) in 1.5 mL einer wässrigen 2% PTS-Lösung gelöst. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 9.9 mg [Au]-**2.81** (11.3 μmol) und 3.9 mg AgSbF_6 (11.3 μmol) gegeben und es wurde auf 48 h bei RT gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 2 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die erhaltene organische Phase über Celite[®] und Silica filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Mittels $^1\text{H-NMR}$ und CHCl_3 als internen Standard konnten nur Spuren an Produkt **2.76a** detektiert werden.

Eintrag 3

WB-796, WB-797

Nacheinander wurden 50 mg Hydrazin **2.73a** (225 μmol), 32.4 mg Isobutyraldehyd **2.75a** (450 μmol) und 37.9 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (450 μmol) in 1.5 mL einer wässrigen 2% PTS-Lösung gelöst. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 9.9 mg [Au]-**2.81** (11.3 μmol) und 3.9 mg AgSbF_6 (11.3

μmol) gegeben und es wurde auf 72 h bei 50 °C gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 2 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die erhaltene organische Phase über Celite® und Silica filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Mittels $^1\text{H-NMR}$ und CHCl_3 als internen Standard konnten nur Spuren an Produkt **2.76a** und 24% des Oxadiazolidins **2.77a** detektiert werden.

Eintrag 4

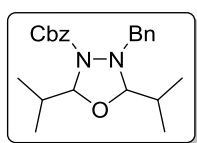
WB-815

Nacheinander wurden 50 mg Hydrazin **2.73b** (195 μmol), 28.1 mg Isobutyraldehyd **2.75a** (390 μmol) und 32.8 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (390 μmol) in 1.5 mL einer wässrigen 5% PTS-Lösung gelöst. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 7.5 mg $[\text{Au}]\text{-2.80}$ (9.75 μmol) gegeben und es wurde auf 24 h bei 50 °C gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 2 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die erhaltene organische Phase über Celite® und Silica filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Mittels $^1\text{H-NMR}$ und CHCl_3 als internen Standard konnten nur Spuren an Produkt **2.76o** detektiert werden.

Eintrag 5

WB-816, WB-863, WB-878

Nacheinander wurden 261 mg NaCl (4.48 mmol) 50 mg Hydrazin **2.73b** (195 μmol), 28.1 mg Isobutyraldehyd **2.75a** (390 μmol) und 32.8 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (390 μmol) in 1.5 mL einer wässrigen 5% PTS-Lösung gelöst. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 7.5 mg $[\text{Au}]\text{-2.80}$ (9.75 μmol) gegeben und es wurde auf 24 h bei 50 °C gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 2 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die erhaltene organische Phase über Celite® und Silica filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten 27.9 mg Produkt **2.76o** (68.3 μmol , 35%) als Diastereomerenmischung von 43:57 und 9.0 mg Oxadiazolidin **2.77b** (23.4 mmol, 12%) erhalten werden.

Benzyl-4-benzyl-2,5-diisopropyl-1,3,4-oxadiazolidin-3-carboxylat (2.77b)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 7.36 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.03 - 7.15 (m, 6 H), 5.19 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 2 H), 5.00 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.07 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.97 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.81 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 2.02 (dq, J = 13.7, 6.8 Hz, 1 H), 1.39 - 1.49 (m, 1 H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 6 H), 0.74 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.65 ppm (d, J = 6.5 Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ = 158.9, 138.4, 137.4, 130.5, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.1, 101.2, 93.8, 68.0, 63.2, 35.3, 30.5, 19.4, 19.1, 18.7, 18.4 ppm.

Eintrag 6

WB-860

Nacheinander wurden 261 mg NaCl (4.48 mmol) 50 mg Hydrazin **2.73b** (195 μmol), 28.1 mg Isobutyraldehyd **2.75a** (390 μmol) und 32.8 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (390 μmol) in 1.5 mL einer wässrigen 5% PTS-Lösung gelöst und 1 Vol% *t*BuOH zugegeben. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 7.5 mg [Au]-**2.80** (9.75 μmol) gegeben und es wurde auf 48 h bei 50 °C gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 2 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die erhaltene organische Phase über Celite® und Silica filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Mittels $^1\text{H-NMR}$ und CHCl_3 als internen Standard konnten 6% Produkt **2.76o** und 26% Oxadiazolidin **2.77b** detektiert werden.

Eintrag 7

WB-864

Nacheinander wurden 261 mg NaCl (4.48 mmol) 50 mg Hydrazin **2.73b** (195 μmol), 28.1 mg Isobutyraldehyd **2.75a** (390 μmol) und 32.8 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (390 μmol) in 1.5 mL einer wässrigen 5% PTS-Lösung gelöst und 1 Vol% EtOH zugegeben. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 7.5 mg [Au]-**2.80** (9.75 μmol) gegeben und es wurde auf 48 h bei 50 °C gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 2 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die erhaltene organische Phase über Celite® und Silica filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Mittels $^1\text{H-NMR}$ und CHCl_3 als internen Standard konnten 4% Produkt **2.76o** und 40% Oxadiazolidin **2.77b** detektiert werden.

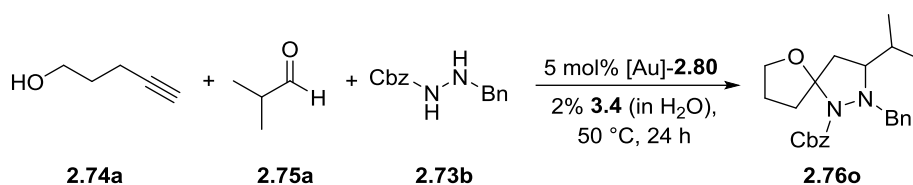
Eintrag 8

WB-865

Nacheinander wurden 261 mg NaCl (4.48 mmol) 50 mg Hydrazin **2.73b** (195 μmol), 28.1 mg Isobutyraldehyd **2.75a** (390 μmol) und 32.8 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (390 μmol) in 1.5 mL einer wässrigen 5% PTS-Lösung gelöst und 1 Vol% Toluol zugegeben. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 7.5 mg [Au]-**2.80** (9.75 μmol) gegeben und es wurde auf 48 h bei 50 °C gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 2 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die erhaltene organische Phase über Celite® und Silica filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Mittels $^1\text{H-NMR}$ und CHCl_3 als internen Standard konnten 6% Produkt **2.76o** und 46% Oxadiazolidin **2.77b** detektiert werden.

3.5.2. Durchführung der Mehrkomponentenreaktion in wässriger Lösung von **3.4**

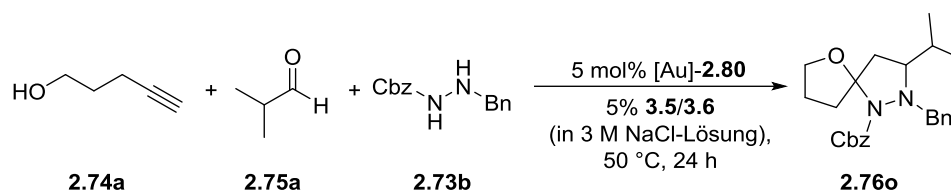
WB-823



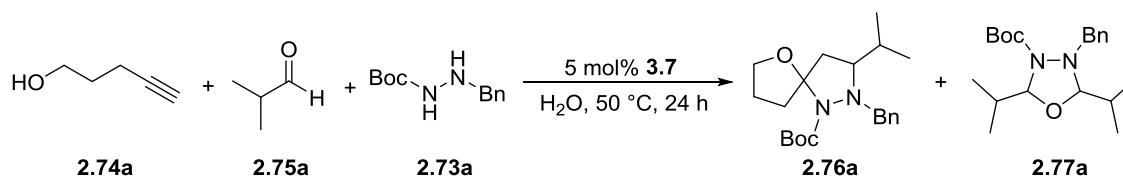
Nacheinander wurden 50 mg Hydrazin **2.73b** (195 μmol), 28.1 mg Isobutyraldehyd **2.75a** (390 μmol) und 32.8 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (390 μmol) in 1.5 mL einer wässrigen 2% Lösung von **3.4** gelöst. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 7.5 mg [Au]-**2.80** (9.75 μmol) gegeben und es wurde auf 24 h bei 50 °C gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 2 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die erhaltene organische Phase über Celite® und Silica filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Mittels $^1\text{H-NMR}$ und CHCl_3 als internen Standard konnten nur Spuren an Produkt **2.76o** detektiert werden.

3.5.3. Durchführung der Mehrkomponentenreaktion in wässriger Lösung von Spülmittel

WB-879



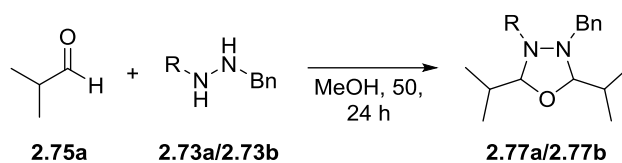
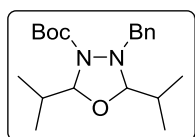
Nacheinander wurden 261 mg NaCl (4.48 mmol) 50 mg Hydrazin **2.73b** (195 μmol), 28.1 mg Isobutyraldehyd **2.75a** (390 μmol) und 32.8 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (390 μmol) in 1.5 mL einer wässrigen 5% Lösung des Spülmittels „Fit® Original“ gelöst. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 7.5 mg [Au]-**2.80** (9.75 μmol) gegeben und es wurde auf 24 h bei 50 °C gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 2 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die erhaltene organische Phase über Celite® und Silica filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Mittels $^1\text{H-NMR}$ und CHCl_3 als internen Standard konnten nur Spuren an Produkt **2.76o** detektiert werden.

3.5.4. Durchführung der Mehrkomponentenreaktion in wässriger Lösung mit [Au]-3.7 WB-800

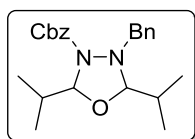
Nacheinander wurden 100 mg Hydrazin **2.73a** (390 μmol), 64.9 mg Isobutyraldehyd **2.75a** (780 μmol) und 75.7 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (780 μmol) in Wasser gegeben. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 14.8 mg [Au]-**3.7** (22.5 μmol) gegeben und es wurde auf 24 h bei 50 °C gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde 2 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die erhaltene organische Phase über Celite® und Silica filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{CH:EtOAc} = 30:1$) konnten 31.7 mg Oxadiazolidin **2.77a** (91.0 μmol , 20%) erhalten werden.

3.5.5 Darstellung der Oxadiazolidine **2.77a** und **2.77b**

WB-813

**t-Butyl-4-benzyl-2,5-diisopropyl-1,3,4-oxadiazolidin-3-carboxylat (2.77a)**

Es wurden 200 mg Hydrazin **2.73a** (900 μmol) und 649 mg Isobutylaldehyd (9.00 mmol) in 3.0 mL MeOH gelöst und 24 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 90:1) konnten 110 mg Oxadiazolidin **2.77a** (315 μmol , 35%) erhalten werden.

Benzyl-4-benzyl-2,5-diisopropyl-1,3,4-oxadiazolidin-3-carboxylat (2.77b)

Es wurden 200 mg Hydrazin **2.73b** (780 μmol) und 562 mg Isobutylaldehyd (7.80 mmol) in 3.0 mL MeOH gelöst und 24 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 90:1) konnten 89.5 mg Oxadiazolidin **2.77b** (234 μmol , 35%) erhalten werden.

4. Goldkatalyse als Werkzeug für den Aufbau neuer DNA-kodierter Substanzbibliotheken

4.1. Einleitung

4.1.1. „Small molecules“

Lipinski et al. befassten sich in der Mitte der 1990er Jahre mit den Eigenschaften potenzieller Wirkstoffe in klinischen Studien.^[139] Er fand dabei heraus, dass eine Vielzahl dieser Substanzen eher kleine lipophile Moleküle waren. Die dann von Lipinski aufgestellte „Rule of Five“ ist dabei unter anderem ein Mittel zur Abschätzung, ob eine chemische Substanz als potenzielles orales Arzneimittel angewendet werden kann. So sollte eine chemische Verbindung nicht mehr als fünf Donatoren (z.B. OH- oder NH-Gruppen) und nicht mehr als zehn Akzeptoren (z.B. Sauerstoff- oder Stickstoffatome) besitzen. Die Molekülmasse sollte 500 g/mol nicht überschreiten und der Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient maximal 5 betragen. Diese Faustregel wurde von Ghose et al. später noch präzisiert.^[140] Im Laufe der letzten Jahre kamen dann noch weitere Faktoren dazu, wie z.B. die Anzahl der rotierbaren Bindungen oder die Polarität der Oberfläche.^[141] Für die Medizinische Chemie im akademischen und industriellen Bereich ist die Entdeckung solcher kleiner Moleküle („small molecules“), die fähig sind, spezifische Bindungen zu Zielproteinen von pharmakologischer Wichtigkeit auszubilden, eine große Herausforderung. Der konventionelle Weg geht von der Synthese einer Vielzahl solcher Moleküle aus (Substanzbibliotheken), welche dann individuell auf ihre Aktivität geprüft werden. Die großen pharmazeutischen Unternehmen investieren heute zusammen über 50 Milliarden Dollar pro Jahr für Forschung und Entwicklung, um dem wachsenden Bedarf an neuen und besseren Therapeutika gewachsen zu sein.^[142] Ein großer Teil geht hierbei in ein solches Hochdurchsatz-Screening von 10.000 bis über 1 Millionen Substanzen, wobei es bei diesem teuren und komplexen Ansatz nur sehr selten zur Entdeckung eines neuen Wirkstoffs kommt. Die Verwendung von strukturellen Information aus computergestützten „virtuellen Screenings“ kann hier helfen, die Anzahl der zu testenden Substanzen zu verringern. Für Verbindungen, die in Hochdurchsatz-Screenings vielversprechende Ergebnisse lieferten, sich somit als Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen eignen, und im Gegensatz zu Verbindungen der Lipinski-Regeln kleiner sind, wurde der Begriff „lead-like“

[139] a) C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3-25, b) C. A. Lipinski, *Drug Discov. Today Technol.* **2004**, *1*, 337-341.

[140] A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55-68.

[141] a) D. F. Veber, S. R. Johnson, H.-Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. D. Kopple, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615-2623; b) D. E. Clark, S. D. Pickett, *Drug Discov. Today* **2000**, *5*, 49-58.

[142] S. M. Paul, D. S. Mytelka, C. T. Dunwiddie, C. C. Persinger, B. H. Munos, S. R. Lindborg, A. L. Schacht, *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2010**, *9*, 203-214.

eingeführt.^[143] Hierbei soll aufgrund von Problemen, die sich bei Screenings von Verbindungen, die „drug-like“ (Lipinski) sind, unterschieden werden. Alternativ zu klassischen Hochdurchsatz-Ansätzen dazu kann eine Fragment-basierte Herangehensweise gewählt werden, welche Verwendung in der Identifizierung multidentater Liganden mit passenden Bindungsaffinitäten und pharmakologischen Eigenschaften findet.^[144]

4.1.2. DNA-kodierte Substanzbibliotheken

In einem theoretischen Artikel berichteten Brenner und Lerner zum ersten Mal über die Möglichkeit, synthetische Peptide mit Oligonukleotiden auf der gleichen Festphase zu kodieren.^[145] Jedes Oligonukleotid hat hierbei seinen spezifischen Code. Auf ein individuelles Screening von Peptidbibliotheken kann verzichtet werden, was zu einer enormen Ersparnis von Zeit und Ressourcen führt. Dieses Konzept wurde dann später auf niedermolekulare Moleküle ausgeweitet.^[146] Ein typischer Screening-Prozess ist in Abbildung 28 dargestellt. Die DNA-kodierte Substanzbibliothek wird mit einem auf einer festen Phase immobilisierten Protein inkubiert. Je nach Struktur der Moleküle kommt es dann zur Bindung zum Zielprotein und somit auch zur Immobilisierung. Die nicht-bindenden Substanzen können dann durch Waschen entfernt werden. Die DNA-Fragmente an der festen Phase werden abgespalten, vervielfältigt und können dann den entsprechenden Molekülen zugeordnet werden. Mit den erhaltenen Treffern können dann weitere biologische und biochemische Testverfahren durchgeführt werden, indem die Moleküle dann ohne das DNA-Fragment synthetisiert werden.

Für die Synthese der DNA-kodierten Substanzbibliotheken können bereits synthetisierte Moleküle mit den entsprechenden Codes versehen werden. Die Substanzbibliotheken können jedoch auch an den Oligonukleotideinheiten aufgebaut werden.

[143] a) S: J. Teague, A. M. Davies, P. D. Leeson, T. Oprea, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3962-3967; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3743-3748; b) T. I. Oprea, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001**, *41*, 1308-1315.

[144] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) R. Carr, H. Jhoti, *Drug Discov. Today* **2002**, *7*, 522-527; b) D. A. Erlanson, R. S. McDowell, T. O'Brien, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3463-3482; c) P. J. Hajduk, J. Greer, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 211-219; d) M. Congreve, G. Chessari, D. Tisi, A. J. Woodhead, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3661-3680; C. W. Murray, D. C. Rees, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 187-192.

[145] S. Brenner, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, *89*, 5381-5383.

[146] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) F. Buller, L. Mannocci, J. Scheuermann, D. Neri, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 1571-1580; b) L. Mannocci, M. Leimbacher, M. Wichert, J. Scheuermann, D. Neri, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12747-12753; [c] H. Salomon, M. K. Škopić, K. Jung, O. Bugain, A. Brunschweiler, *ACS Chem. Biol.* **2016**, doi: 10.1021/acscchembio.5b00981.

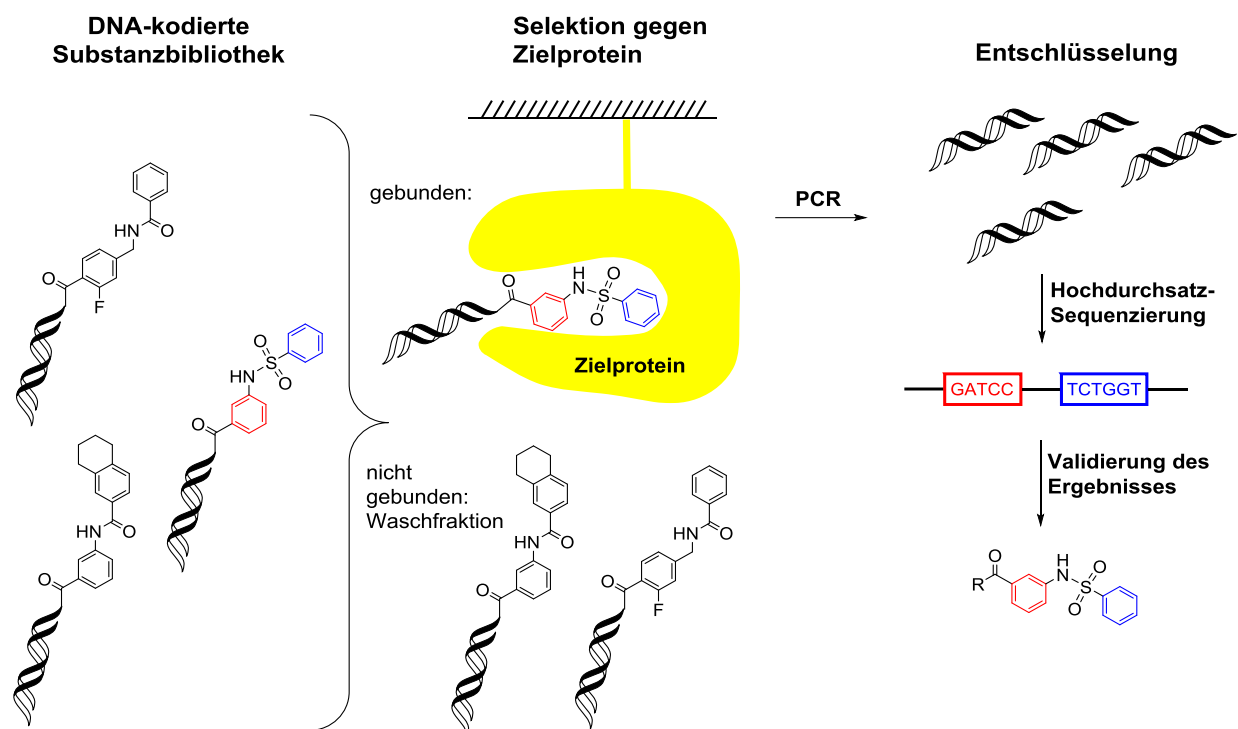


Abbildung 28. Bindungsaffinitätsstudien mit DNA-kodierten Substanzbibliotheken. Ein typischer Selektionsprozess enthält folgende Schritte: a) Inkubation der Substanzbibliothek mit einem auf einer festen Phase immobilisierten Zielmolekül; b) Entfernen der nichtbindenden Moleküle durch Waschzyklen der festen Phase; c) PCR-Amplifizierung der DNA-Codes der zurückbehaltenen Moleküle; d) Beurteilung der relativen Quantifizierung der Codes nach mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung durchgeführter Selektion; e) Synthese der identifizierten Verbindungen ohne DNA-Code für weitere biologische und biochemische Tests.

Der Aufbau von DNA-kodierten Substanzbibliotheken kann mithilfe verschiedener Methoden geschehen.^[132] Als vielseitig gelten hierbei „split-and-pool“-Ansätze (Abbildung 29). Hierbei werden die chemischen Ausgangsbausteine mittels DNA-Fragmente kodiert und dann in verschiedene Reaktionsgefäße aufgeteilt („split“). Darin kommt es dann zur jeweils Umsetzung mit einem weiteren Baustein. Nach einem weiteren Kodierungsschritt wird die bis jetzt erhaltene Bibliothek zusammengeführt („pool“). Mit der gleichen Methode können dann weitere Bausteine eingeführt werden, wodurch innerhalb kürzester Zeit eine Bibliothek mit einer Vielzahl von chemischen Verbindungen erhalten werden kann.

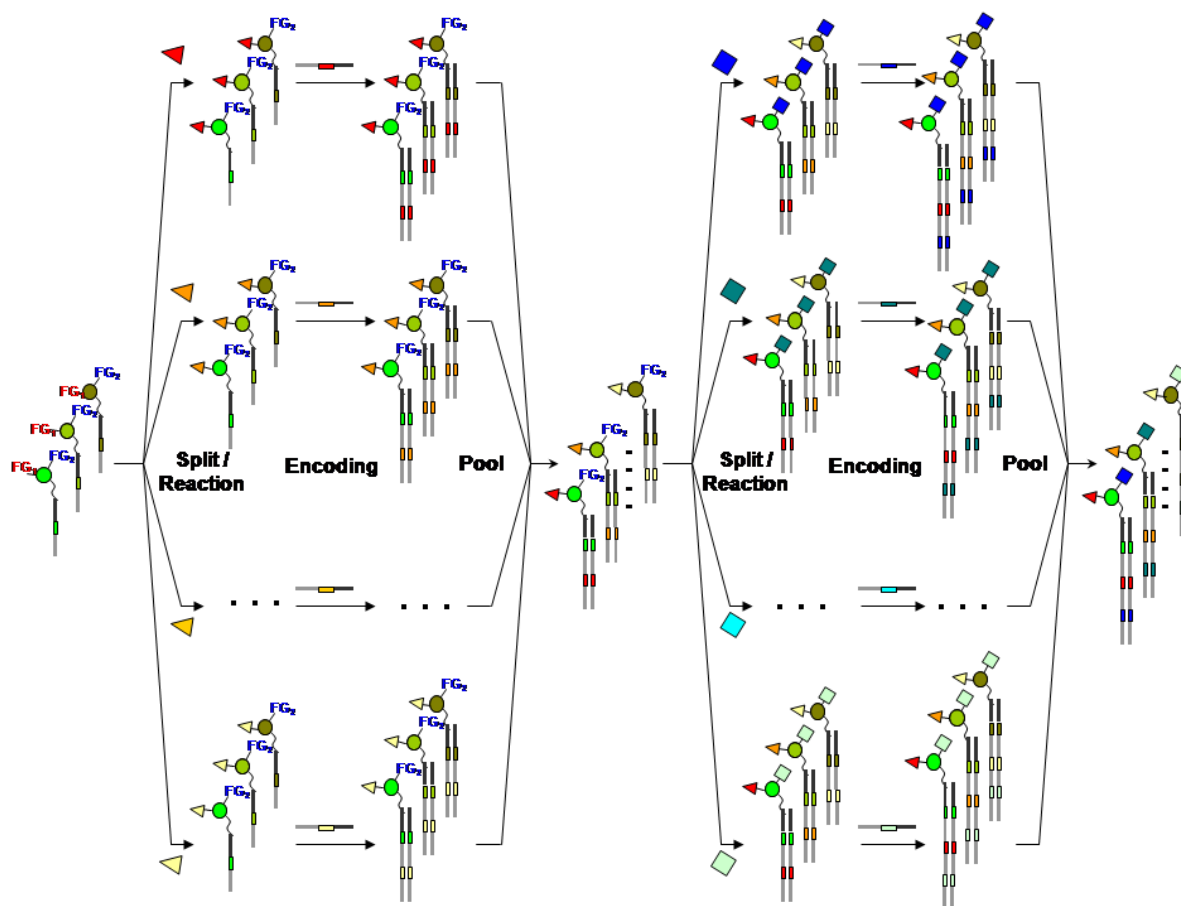
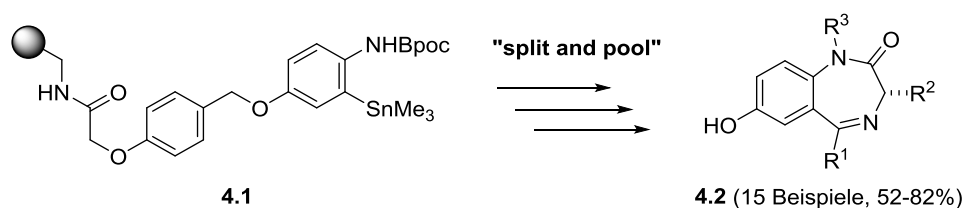


Abbildung 29. „Split-and-pool“-Synthese DNA-kodierter Bibliotheken.^[147]

Ellman et al. konnten mittels „split and pool“-Synthese durch Verwendung eines an einem Harz immobilisierten Vorläufers **4.1** einen effizienten Zugang zu 1,4-Benzodiazepin-Derivaten **4.2** schaffen (Schema 90).^[148] Als Schlüsselschritte wurden hierbei eine Stille-Kupplung und eine Amidierung gewählt.



Schema 90. Festphasensynthese von 1,4-Benzodiazepin-Derivaten **4.2** nach Ellman et al.

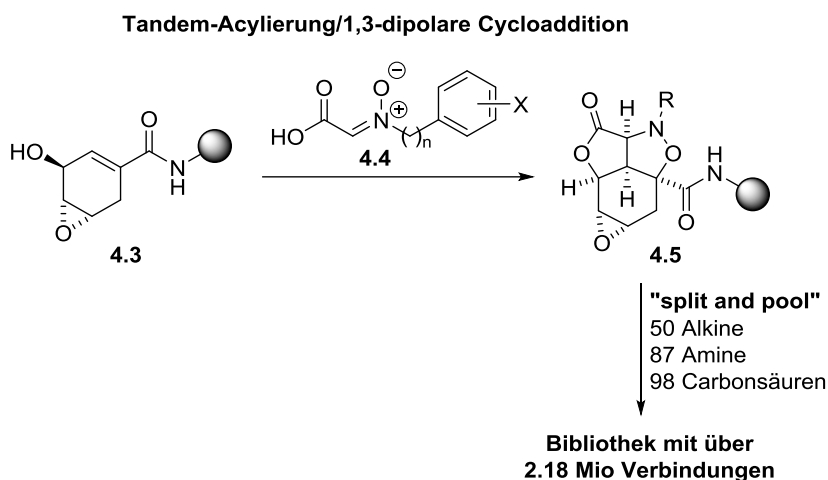
Die Arbeitsgruppe um Schreiber nahm den „split and pool“-Ansatz, um eine Substanzbibliothek mit über 2.18 Mio Verbindungen aufzubauen (Schema 91).^[149] Hierzu wurden zunächst die tetracyclischen Verbindungen **4.5** durch Tandem-Acylierung/1,3-dipolare Cycloaddition der

[147] <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Luca2.png>, Mannociluca, CC-BY-SA-3.0.

[148] M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3306-3307.

[149] D. S. Tan, M. A. Foley, M. D. Shair, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8565-8566.

immobilisierten Epoxy-cyclohexenolcarbonsäureamide **4.3** mit den Nitroncarbonsäuren **4.4** dargestellt.



Schema 91. Stereoselektive Synthese einer Substanzbibliothek mittels "split and pool"-Ansatz nach Schreiber et al.

Daraufhin wurden diese Verbindungen **4.5** mit 50 terminalen Alkinen, 87 primären Aminen und 98 Carbonsäuren umgesetzt. Eine Vielzahl der Reaktanden lieferten in diesem Ansatz erfolgreich neuartige Verbindungen in hohen Ausbeuten.

In der letzten Dekade konnten unter anderem mit diesem „split and pool“-Ansatz bemerkenswerte Substanzbibliotheken mit bis zu 800 Millionen Verbindungen entwickelt werden.^[150]

[150] a) D. R. Halpin, P. B. Harbury, *PLoS Biol.* **2004**, *2*, 1022-1030; b) Z. J. Gartner, B. N. Tse, R. Grubina, J. B. Doyon, T. M. Snyder, D. R. Liu, *Science* **2004**, *305*, 1601-1605; c) S. Melkko, J. Scheuermann, C. E. Dumelin, D. Neri, *Nat. Biotechnol.* **2004**, *22*, 658-574; d) S. Melkko, Y. Zhang, C. E. Dumelin, J. Scheuermann, D. Neri, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4755-4758; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4671-4674; e) S. J. Wrenn, P. B. Harbury, *Annu. Rev. Biochem.* **2007**, *76*, 331-349; f) L. Mannocci, Y. Zhang, J. Scheuermann, M. Leimbacher, G. De Bellis, E. Rizzi, C. Dumelin, S. Melkko, D. Neri, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **2008**, *105*, 17670-17675; g) C. E. Dumelin, S. Trussel, F. Buller, E. Trachsel, F. Bootz, Y. Zhang, L. Mannocci, S. C. Beck, M. Drumea-Mirancea, M. W. Seeliger, C. Baltés, T. Muggler, F. Kranz, M. Rudin, S. Melkko, J. Scheuermann, D. Neri, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3240-3245; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3196-3201; h) B. N. Tse, T. M. Snyder, Y. Shen, D. R. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15611-15626; i) J. Scheuermann, C. E. Dumelin, S. Melkko, Y. Zhang, L. Mannocci, M. Jaggi, J. Sobek, D. Neri, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 778-785; j) M. A. Clark et al., *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 647-654; k) M. H. Hansen, P. Blakskjaer, L. K. Petersen, T. H. Hansen, J. W. Hojfeldt, K. V. Gothelf, N. J. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1322-1327; l) F. Buller, Y. Zhang, J. Scheuermann, J. Schafer, P. Buhlmann, D. Neri, *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 1075-1086; m) S. Melkko, L. Mannocci, C. E. Dumelin, A. Villa, R. Somavilla, Y. Zhang, M. G. Grutter, N. Keller, L. Jermutus, R. H. Jackson, J. Scheuermann, D. Neri, *ChemMedChem.* **2011**, *5*, 584-590; n) R. E. Kleiner, C. E. Dumelin, G. C. Tiu, K. Sakurai, D. R. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11779-11791; o) L. Mannocci, S. Melkko, F. Buller, I. Molnar, J. P. Bianke, C. E. Dumelin, J. Scheuermann, D. Neri, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 1836-1841; p) F. Buller, M. Steiner, K. Frey, D. Mircsof, J. Scheuermann, M. Kalisch, P. Buhlmann, C. T. Supuran, D. Neri, *ACS Chem. Biol.* **2011**, *6*, 336-344; q) J. P. C. M. Daguer, S. Alvarez, S. Barluenga, N. Winssinger, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 625-632; r) M. Ciobanu, K. T. Huang, J. P. Daguer, S. Barluenga, O. Chaloin, E. Schaeffer, G. G. Mueller, D. A. Mitchell, N. Winssinger, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9321-9323.

Die Anzahl an Reaktionstypen zum Aufbau von DNA-kodierten Substanzbibliotheken ist noch sehr limitiert.^[151] Dies ist auf die Instabilität der Oligonukleotideinheit gegenüber oftmals zu harschen Reaktionsbedingungen zurückzuführen. Hierzu gehören z.B. oxidative Bedingungen oder extreme pH-Werte. Ein Großteil der Synthesemethoden ging deshalb auf die Knüpfung von Amidbindungen zurück.^[150f,152] Auf diesem sehr jungen Forschungsgebiet sind in den letzten Jahren jedoch schon einige Fortschritte gemacht worden. So konnten auch aromatische Substitutionsreaktionen durchgeführt werden.^[150j,153] Es gab aber vor allem große Entwicklungen durch den Einsatz der Übergangsmetallkatalyse. Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen bieten die Möglichkeit, den Aufbau solcher Substanzbibliotheken unter sehr milden Bedingungen durchzuführen.^[154] Auch die Diels-Alder-Cycloaddition konnte erfolgreich bei der Synthese einer DNA-kodierten Substanzbibliothek angewendet werden.^[150p]

Insgesamt konnten mithilfe solcher kodierter Bibliotheken einige neuartige bioaktive Verbindungen mit kleinen Molekularmassen realisiert werden. Zwei Beispiele sind in Abbildung 30 dargestellt.

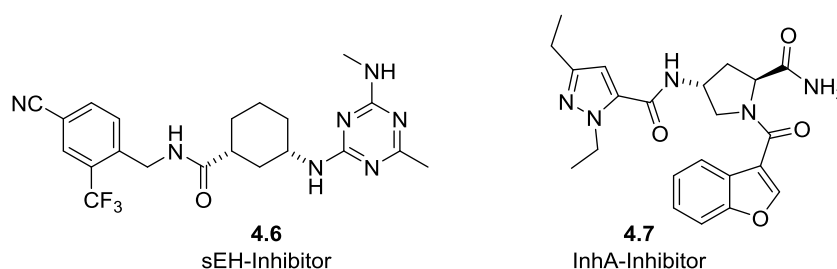


Abbildung 30. Beispiele zweier mittels DNA-kodierter Substanzbibliotheken entwickelter bioaktiver Verbindungen.

Viele der Forschungsanstrengungen zielen auf Kinasen ab. So waren Screenings gegen die lösliche Epoxidhydrolase („soluble epoxide hydrolase“, sEH) schon mehrmals Ausgangspunkt für die Suche nach möglichen Wirkstoffen. Der sEH-Inhibitor **4.6** ist dabei das erste Beispiel eines klinischen Kandidaten, der auf ein Screening einer DNA-kodierten Substanzbibliothek

[151] Einblick in Reaktionstypen, die für DNA-kodierte Substanzbibliotheken angewendet wurden: A. L. Satz, J. Cai, Y. Chen, R. Goodnow, F. Gruber, A. Kowalczyk, A. Petersen, G. Naderi-Oboodi, L. Orzechowski, Q. Strebel, *Bioconjugate Chem.* **2015**, *26*, 1623-1632.

[152] a) S. J. Wrenn, R. M. Weisinger, D. R. Halpin, P. B. Harbury, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13137-13143; b) M. Leimbacher, Y. Zhang, L. Mannocci, M. Stravs, T. Geppert, J. Scheuermann, G. Schneider, D. Neri, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7729-7737.

[153] J. S. Disch, G. Evindar, C. H. Chiu, C. A. Blum, H. Dai, L. Lin, E. Schuman, K. E. Lind, S. L. Belyanskaya, J. Deng, F. Copps, L. Aquilani, T. L. Graybill, J. W. Cuozzo, S. Lavu, C. Mao, G. P. Vlasuk, R. B. Perni, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3666-3679.

[154] a) A. H. Gouliaev, T. P.-O. Franch, M. A. Godskesen, B. B. Jensen, WO 2011/127933 (A1), **2012**; b) A. Omumi, D. G. Beach, M. Baker, W. Gabryelski, R. A. Manderville, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 42-50; c) Y. Ding, M. A. Clark, *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 1-4; d) N. Li, R. K. V. Kim, S. Edwardraja, Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15316-15319; e) M. W. Kanan, M. M. Rozenman, K. Sakurai, T. M. Snyder, D. R. Liu, *Nature* **2004**, *431*, 545-549

zurückgeht.^[155] Die Enoyl-ACP-Reduktase InhA ist das Ziel des Antituberkolosewirkstoffs Isoniazid. Durch Mutation kommt es aber immer häufiger zu Resistenzen, wodurch die Entwicklung von Wirkstoffen mit neuer Wirkungsweise notwendig ist. Ein solches Zielmolekül ist der InhA-Inhibitor **4.7**, welcher auch aus einem positiven Treffer einer DNA-kodierten Substanzbibliothek optimiert wurde.^[156] Er inhibiert InhA mit einer IC₅₀ von 4 nM *in vitro* und zeigte eine MIC₉₀ von 0.5 µM.

Obwohl die Synthesewerkzeuge noch beschränkt sind, zeigt das Konzept der DNA-kodierten Substanzbibliotheken sein Potenzial als Screening-Technologie. Gerade deshalb ist die Entwicklung neuer Synthesemethoden hierfür von Bedeutung.

[155] P. L. Podolin, B. J. Bolognese, J. F. Foley, E. Long, B. Peck, S. Umbrecht, X. Zhang, P. Zhu, B. Schwartz, W. Xie, C. Quinn, H. Qi, S. Sweitzer, S. Chen, M. Galop, Y. Ding, S. L. Belyanskaya, D. I. Israel, B. A. Morgan, D. J. Behm, J. P. Marino Jr., E. Kurali, M. S. Barnette, R. J. Mayer, C. L. Booth-Genthe, J. F. Callahan, *Prostaglandins Other Lipid Mediators* **2013**, 104-105, 25-31.

[156] L. Encinas, H. O'Keefe, M. Neu, M. J. Remuiñán, A. M. Patel, A. Guardia, C. P. Davie, N. Pérez-Macías, H. Yang, M. A. Convery, J. A. Messer, E. Pérez-Herrán, P. A. Centrella, D. Álvarez-Gómez, M. A. Clark, S. Huss, G. K. O'Donovan, F. Ortega-Muro, W. McDowell, P. Castañeda, C. C. Arico-Muendel, S. Pajk, J. Rullás, I. Angulo-Borturen, E. Álvarez-Ruiz, A. Mendoza-Losana, L. Ballell Pages, J. Castro-Pichel, G. Evindar, *J. Med. Chem.* 2014, 57, 1276-1288.

4.2. Zielsetzung

Mit der Mehrkomponentenreaktion zur Darstellung der spirocyclischen Pyrazolidine soll nun ein neuer Zugang zu einer DNA-kodierten Substanzbibliothek erforscht werden. Eine der drei Komponenten soll hierbei an einen DNA-Code gekuppelt werden, um dann die Mehrkomponentenreaktion damit durchzuführen.

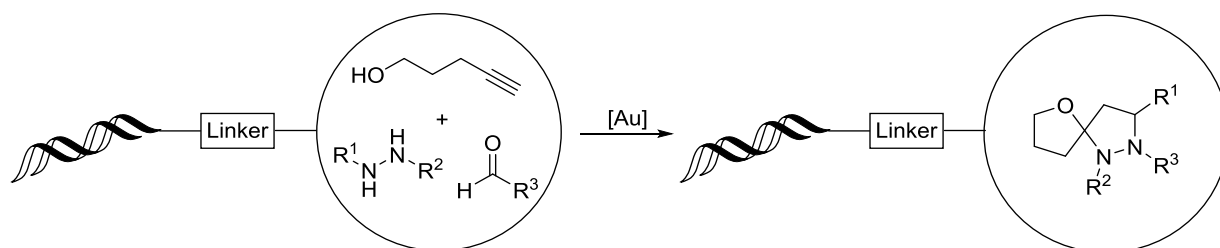


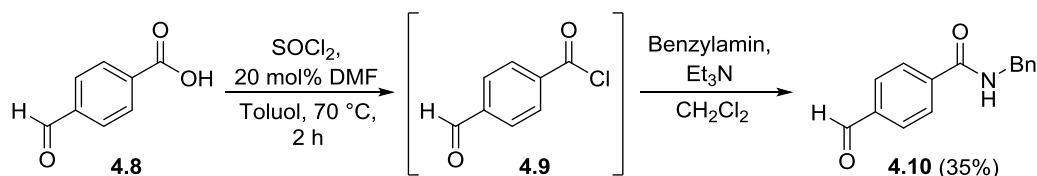
Abbildung 31. Gold-katalysierte Dreikomponentenreaktion zum Aufbau DNA-kodierter Substanzbibliotheken.

Unter den sehr milden Bedingungen der Goldkatalyse soll dann die spirocyclische Verbindung erhalten werden, die dann das Oligonukleotid als Code trägt. Homogene Goldkatalyse fand bei der Darstellung DNA-kodierter Substanzbibliotheken bislang keine Anwendung. Wie schon zuvor erwähnt wird größtenteils die Knüpfung von Amidbindungen angewendet. Dies wäre somit das erste Beispiel einer Verknüpfung beider Forschungsgebiete.

4.3. Ergebnisse und Diskussion

Um zu testen, ob die Oligonukleotid-Einheit die Reaktivität des Goldkatalysators einschränkt, wurde eine Gold-katalysierte Spiroacetalisierung in Anwesenheit einer Modell-DNA durchgeführt. Hierbei konnte keine Verschlechterung des Umsatzes beobachtet werden. Anschließende Untersuchungen mittels HPLC haben gezeigt, dass es zwar teilweise zu Zersetzung der DNA gekommen ist, der größte Teil unter diesen Bedingungen jedoch stabil war und detektiert werden konnte. Es muss hier darüber hinaus berücksichtigt werden, dass die drei Komponenten und das Katalysatorsystem bei diesem Test im erheblichen Überschuss vorlagen. Gerade deshalb war das Resultat sehr zufriedenstellend.

Die DNA-Einheit sollte über eine Amid-Funktionalität an eine der drei Komponenten verknüpft werden. Eine wichtige Voraussetzung für die Anwendung der Methode ist die Kompatibilität der Amid-Funktion mit den Reaktionsbedingungen. Da in diesen grundlegenden ersten Versuchen der Aldehyd mit dem Oligonukleotid verknüpft werden sollte, wurde ein solcher Baustein mit einer Amid-Funktion synthetisiert.

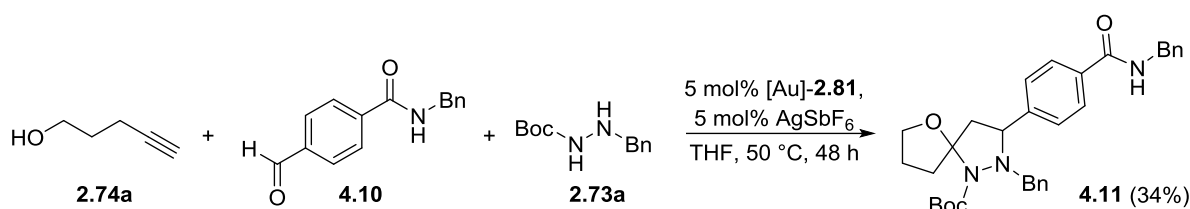


Schema 92. Darstellung des Aldehyds **4.10**.

Dabei wurde von 4-Formylbenzoesäure **4.8** ausgegangen, welche zunächst in das Säurechlorid **4.9** überführt wurde, welches dann im nächsten Schritt mit Benzylamin umgesetzt wurde (Schema 92).^[157] Das gewünschte Produkt **4.10** konnte in 35% Ausbeute erhalten werden.

Es folgte nun die Dreikomponentenreaktion mit Aldehyd **4.10** unter den Standardbedingungen (Schema 93). Es war ein guter Umsatz zu erkennen, jedoch verlief die Reaktion verglichen mit Benzaldehyd merklich langsamer ab.

[157] G. Pelletier, W. S. Bechara, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12817-12819.



Schema 93. Gold-katalysierte Dreikomponentenreaktion mit Aldehyd **4.11**.

Nach zwei Tagen Reaktionszeit wurde die Reaktion beendet und 34% des spirocyclischen Produkts **4.11** konnten isoliert werden. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung konnte nur ein Diastereomer erhalten werden. Dies ist sehr wahrscheinlich nicht auf eine diastereoselektive Bildung des einen Isomers sondern vielmehr auf die Aufreinigung zurückzuführen.

Erste Versuche der Mehrkomponentenreaktion mit einem an einem DNA-Fragment verknüpften Aldehyd scheiterten jedoch im Folgenden.^[158] Der gewünschte Massenpeak konnte bei massenspektrometrischen Untersuchungen nicht gefunden werden. Es zeigte sich zudem eine Zersetzung des Oligonukleotids. Grund hierfür ist die Instabilität der Purineinheiten (Adenin und Cytosin) gegen Gold und Silber.

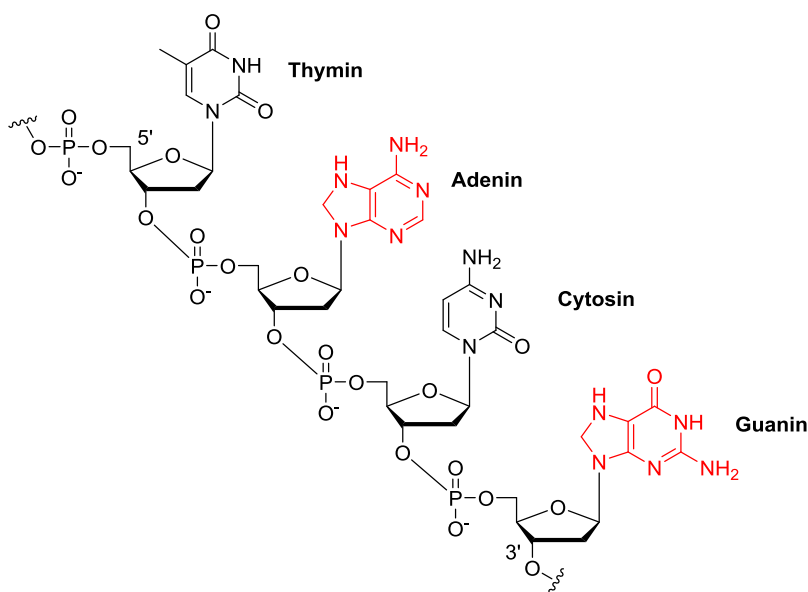


Abbildung 32. Strukturformel eines DNA-Fragments. Rot markiert sind die gegen Gold und Silber instabilen Nucleobasen Adenin und Cytosin.

Für die nächsten Versuche wurde auf eine Oligonukleotideinheit zurückgegriffen, die ausschließlich Thymin als Nucleobasen enthielt. Thymin im Gegensatz zu Adenin, Cytosin und Guanin zudem keine primäre Aminogruppe. Unerwünschte Effekte einer solchen Funktionalität auf das Katalysatorsystem sollten somit zusätzlich vermieden werden. Die freien Sauerstoffe des

[158] Die folgenden Versuche der Verknüpfung wurden von Mateja Klika Škopić in der Arbeitsgruppe Dr. Andreas Brunschweiler durchgeführt.

Phosphatdesoxyribose-Rückgrats wurden als Phosphorsäureester geschützt. Diese Hexathymidin-Sequenz dient schließlich dazu, kodierende DNA-Sequenzen mittels Ligation an das Substrat zu binden. Sie ist am 3'-Ende an einem CPG-Harz („controlled pore glass“) gebunden und trägt am 5'-Ende einen Amino-Linker zur weiteren Funktionalisierung.

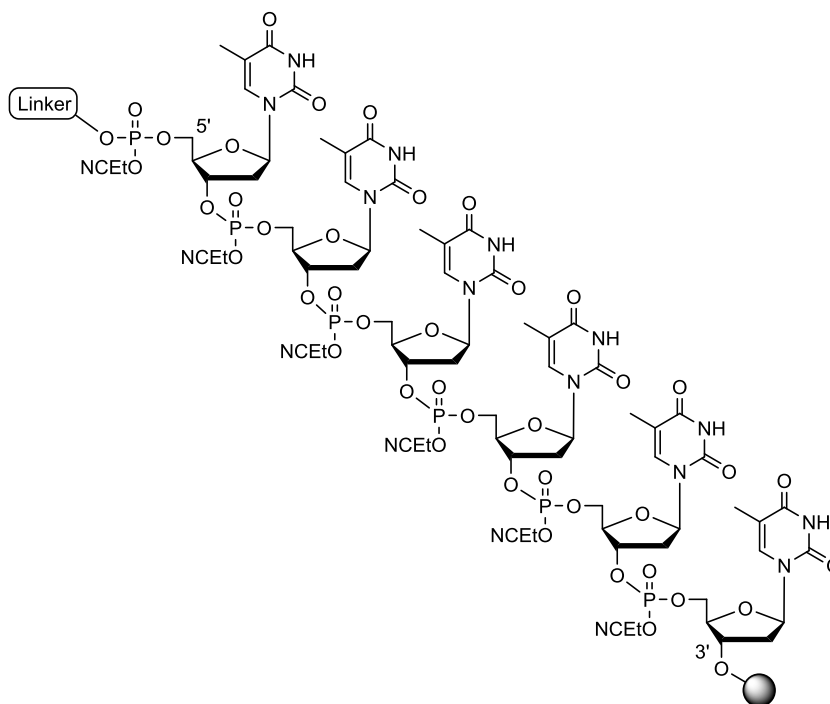
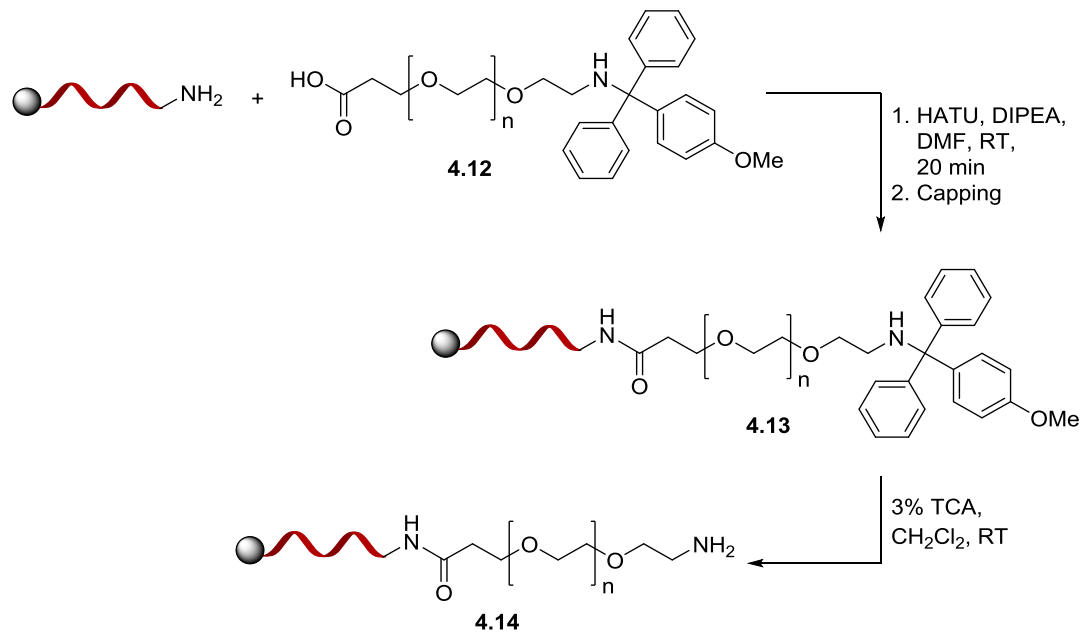


Abbildung 33. Struktur des Thymin-basierten Adapter-Oligonukleotids.

Es wurde nun eine solche CPG-immobilisierte Thymin-basierte Modell-DNA als Adapter-Oligonukleotid mit einem *N*-geschützten Polyethylenglykol-basierten Linker **4.12** umgesetzt (Schema 94). Dies geschah über eine Amidbildung einer Aminfunktion des Oligonukleotids mit der Carbonsäurefunktion des PEG-Linkers. Zudem wurden nicht abreagierte Amin-Funktionen geschützt, damit in den anschließenden Schritten keine ungewollten Nebenreaktionen stattfinden („Capping“).



Schema 94. Verknüpfung der Modell-DNA mit dem PEG-Linker.

Nach diesem „Capping“ wird dann mit einer 3% Trichloranisol-Lösung die MMT-Schutzgruppe entfernt. Nach abschließendem Waschen konnte die mit dem Linker versehene Adapter-DNA erhalten werden. Das HPLC-Chromatogramm zeigte hier eine eindeutige Änderung der Retentionszeit von 4.8 Minuten der Hexathymidin-Sequenz im Gegensatz zum Produkt **4.14** mit 6.3 Minuten (Abbildung 34 und 35). Zudem ist ein selektiver Umsatz zu erkennen.

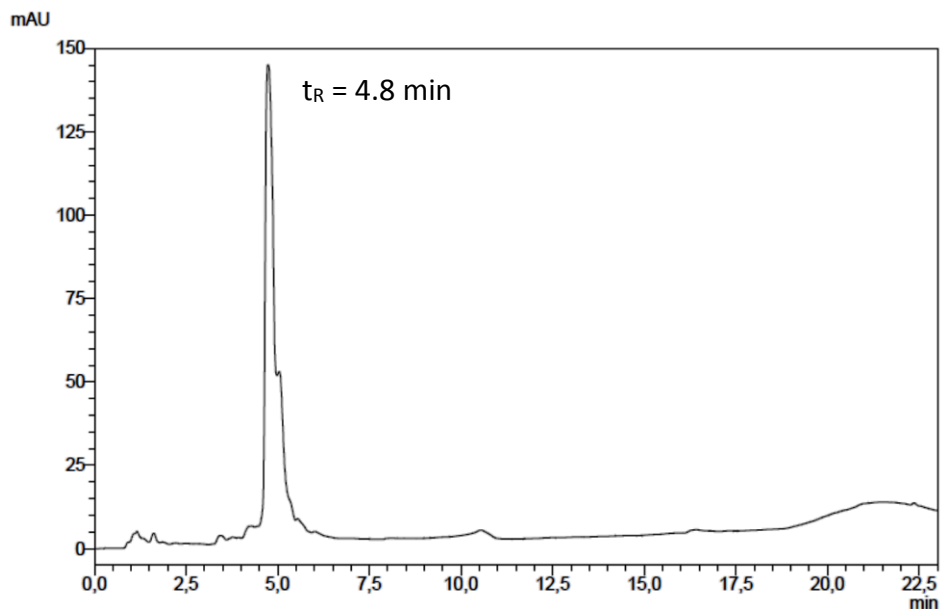


Abbildung 34. HPLC-Chromatogramm der Hexathymidin-Sequenz vor der Reaktion

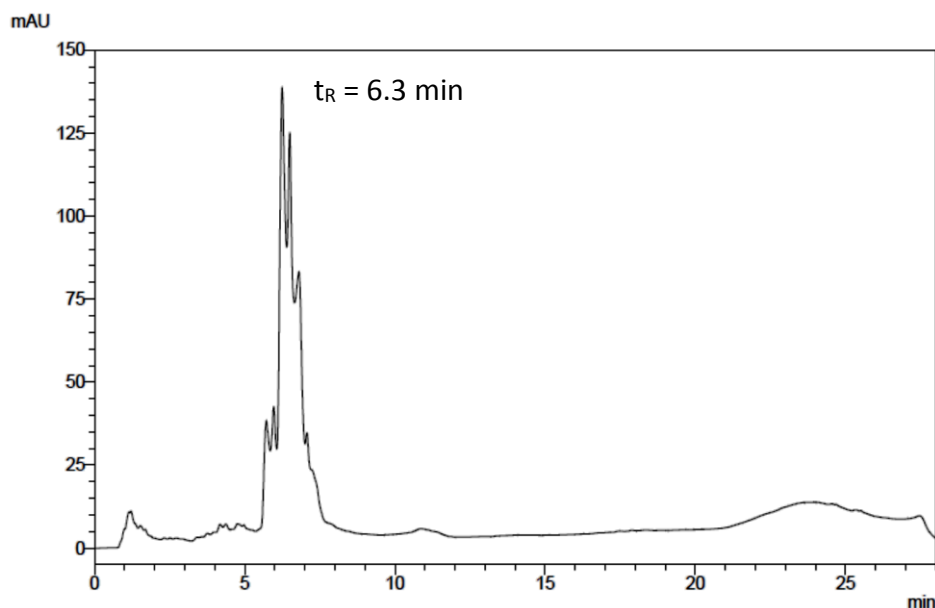
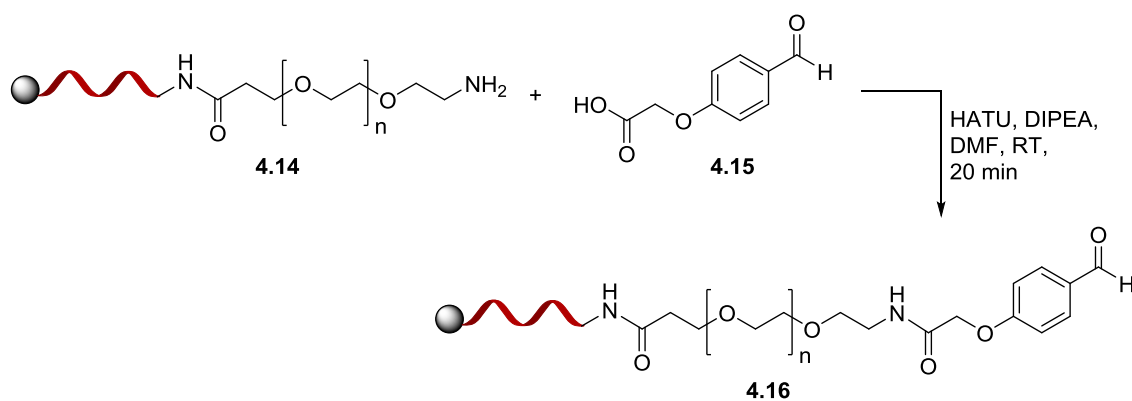


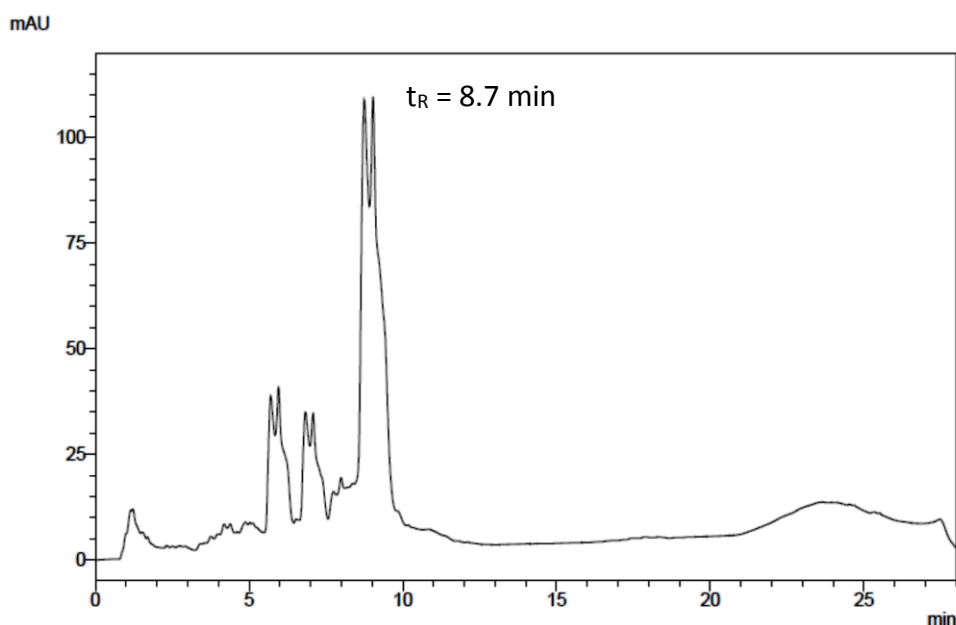
Abbildung 35. HPLC-Chromatogramm von Produkt **4.14**.

Es folgte nun die Verknüpfung des DNA-Linker-Moleküls **4.14** an den Aldehyd **4.15**. Dies wurde wie im ersten Schritt über eine Amidfunktion realisiert (Schema 95).

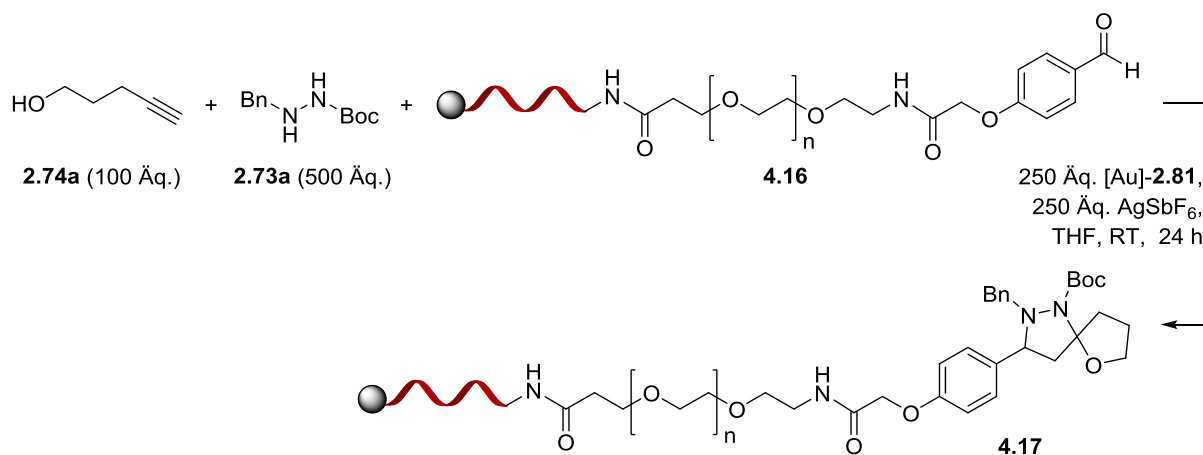


Schema 95. Verknüpfung von **4.14** mit dem Aldehyd **4.15**.

Auch hier zeigte sich im HPLC-Chromatogramm eine starke Änderung der Retentionszeit und das gewünschte Produkt **4.16** konnte mit hoher Selektivität erhalten werden (Abbildung 36). Dieser Vorläufer erlaubte es nun, die Gold-katalysierte Dreikomponentenreaktion durchzuführen.

Abbildung 36. HPLC-Chromatogramm des Produkts **4.16**.

Dafür wurde nun Pent-4-in-1-ol **2.74a** und das Boc,Bn-geschützte Hydrazin **2.73a** verwendet (Schema 96). Diese beiden Komponenten wurden im hohen Überschuss eingesetzt. So wurden 100 Äquivalente des Alkinols und 500 Äquivalente des Hydrazins zugegeben.^[159] Auch das Katalysatorsystem wurde gemessen an der DNA-Aldehyd-Verbindung **4.16** mit 250 Äquivalenten im starken Überschuss zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 24 Stunden geschüttelt.



Schema 96. Durchführung der Gold-katalysierten Dreikomponentenreaktion mit der DNA-Aldehyd-Komponente **4.17**.

[159] Dies sind die zuvor optimierten Bedingungen: A. Brunschweiger, N. Krause, A. Antonchick, M. Klika Skopic, H. Salamon, O. Bugain, K. Jung, B. Wagner, Eur. Pat. Appl. 15202448.5, **2015**.

Bei dieser Reaktion konnte dann Umsatz festgestellt werden. Das HPLC-Chromatogramm zeigte die Bildung neuer Produkte. Die Reaktion verlief dabei unter hoher Chemoselektivität. So wurde hauptsächlich das Produkt mit der Retentionszeit von 17.8 min erhalten (Abbildung 37).

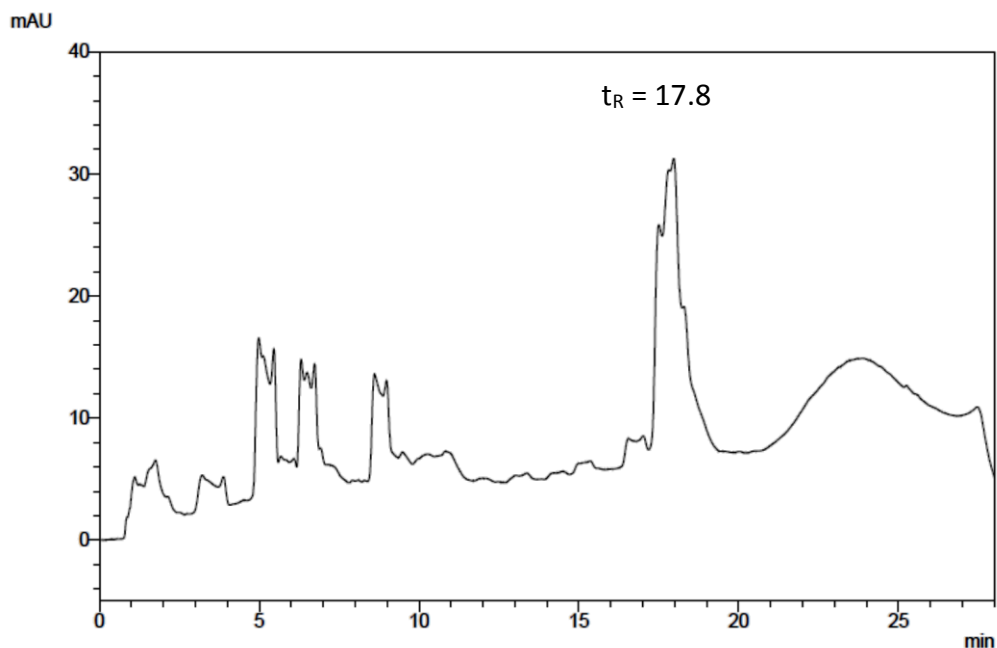


Abbildung 37. HPLC-Chromatogramm der Mehrkomponentenreaktion. Die Masse des Peaks bei 17.8 min konnte dem gewünschten Produkt **4.17** zugeordnet werden.

Durch massenspektrometrische Untersuchungen mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie konnte dieser Peak dann dem gewünschten DNA-Konjugat **4.17** zugeordnet werden (berechnete Masse: 2640.14, gefunden: 2639.45). Unter den Bedingungen der Goldkatalyse kam es nicht zur Zersetzung des Oligonukleotids.

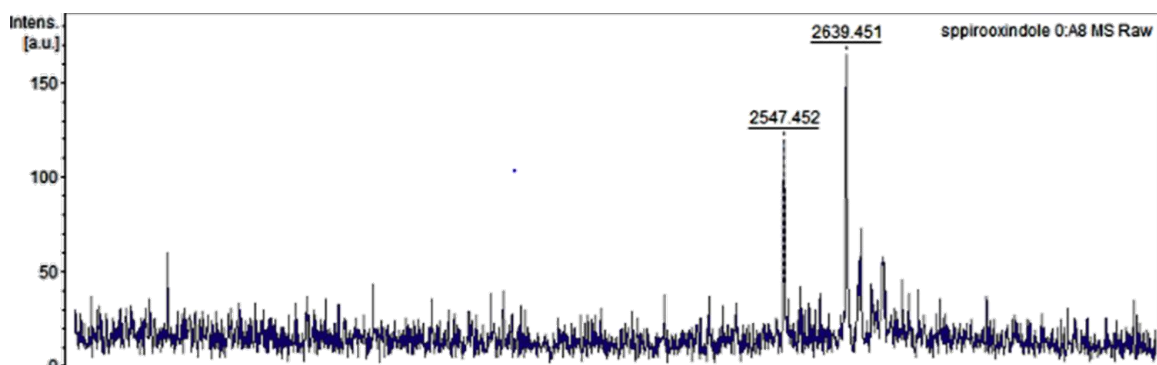


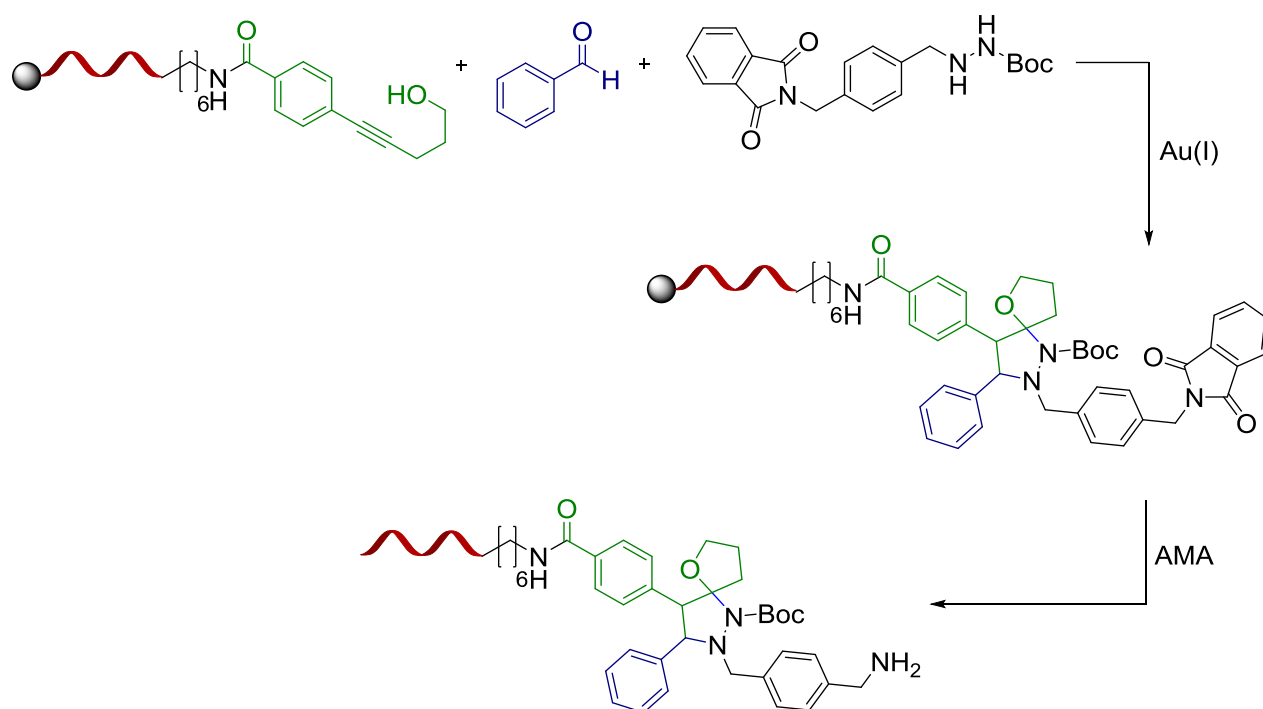
Abbildung 38. MALDI-TOF-Massenspektrum von **4.17**.

Es ist somit möglich, die Gold-katalysierte Dreikomponentenreaktion mit dem Konzept der DNA-kodierten Substanzbibliotheken zu verbinden.

4.4. Zusammenfassung und Ausblick

Mit dieser Methode hat erstmals homogene Goldkatalyse Anwendung auf dem Gebiet der DNA-kodierten Substanzbibliotheken gefunden. Durch die effiziente Bindungsknüpfung können Reaktionschritte, die nicht oder nur bedingt mit den Oligonukleotiden kompatibel sind, vermieden werden. Möglich ist dieser Ansatz durch die neu entwickelte TIDEC-Strategie (oligoThymidine Initiated **DNA-Encoded Chemistry**). Mit diesen ersten Ergebnissen öffnet sich nun auch die Goldkatalyse dem Forschungsfeld der DNA-kodierten Substanzbibliotheken. Gerade die vielfältigen Darstellungsmöglichkeiten verschiedenster heterocyclischer Verbindungen zeugen hierbei von dem großen Potenzial, das sich für weitere Studien bietet.

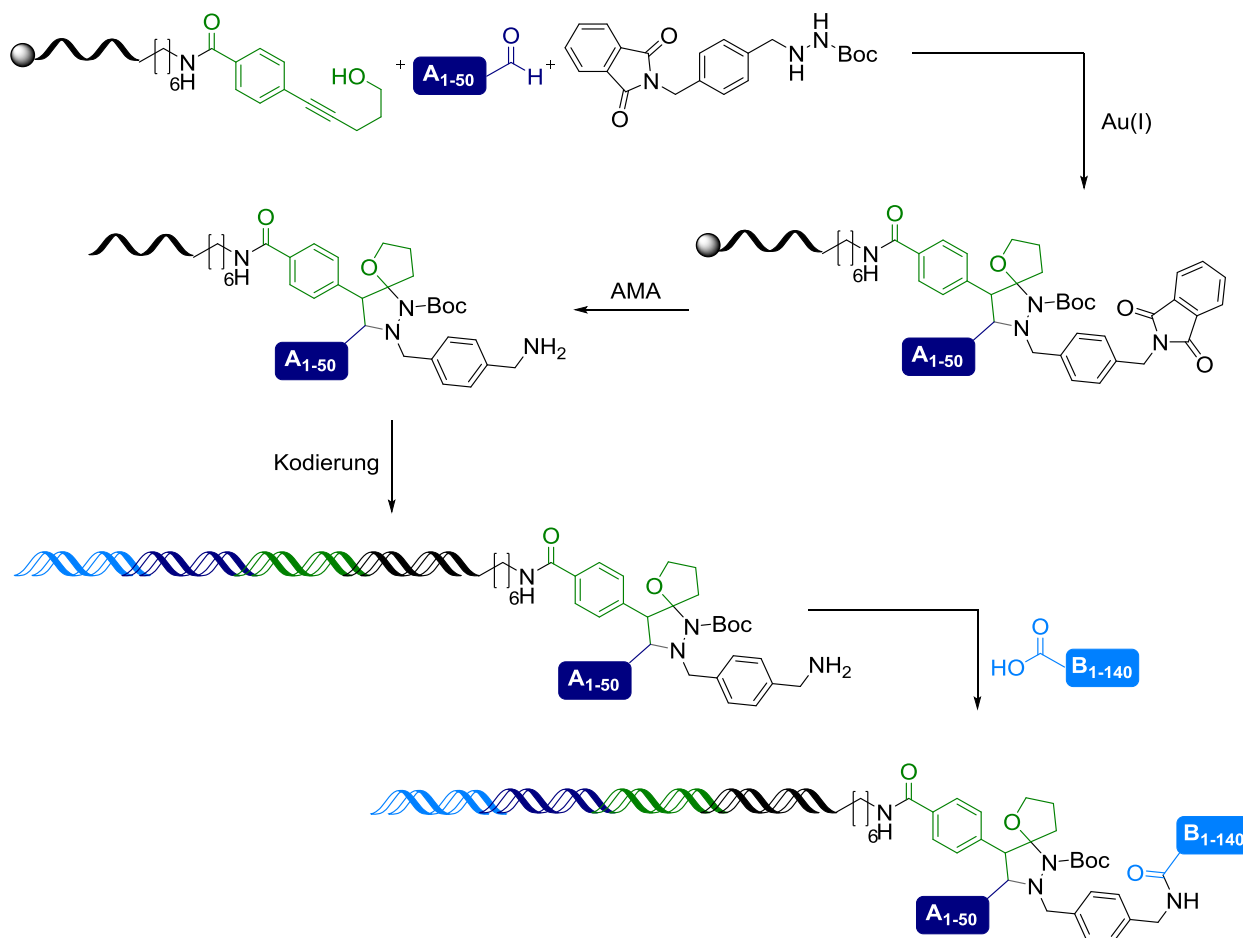
Bei diesen Versuchen wurde die Aldehydkomponente an die Adapter-DNA geknüpft. Die Variation der gewünschten Produkte könnte hier über die eingesetzten Alkine und Hydrazinderivate erfolgen.



Schema 97. Mit Oligothymidin-basierter Adapter-DNA versehenes Alkin durchgeführte Gold-katalysierte Mehrkomponentenreaktion

Auch von Interesse ist die Verwendung eines Alkinols oder Hydrazins als „immobilisierte“ Komponente. Der Vorteil läge hier bei der Vielfalt der Carbonylkomponente. In fortgeführten Studien konnten in der Arbeitsgruppe Brunschweiler et al. erfolgreich ein mit einer Oligothymidin-basierten Adapter-DNA versehenes Alkin in der Gold-katalysierten

Dreikomponentenreaktion umgesetzt werden (Schema 97).^[160,161] Es war zudem mithilfe von T4 DNA-Ligase möglich, die Adapter-DNA mit einer kodierten DNA zu verknüpfen.



Schema 98. Synthesepfad zum Aufbau einer DNA-kodierten Substanzbibliothek mit der Gold-katalysierten Dreikomponentenreaktion.

In Zukunft soll die Methode nun zum Ausbau einer umfassenden DNA-kodierten Substanzbibliothek (tiDEL, „oligoThymidine Initiated DNA-Encoded Library“) genutzt werden (Schema 99).

[160] M. Klika Škopić, A. Brunschweiler, *unveröffentlichte Ergebnisse*.

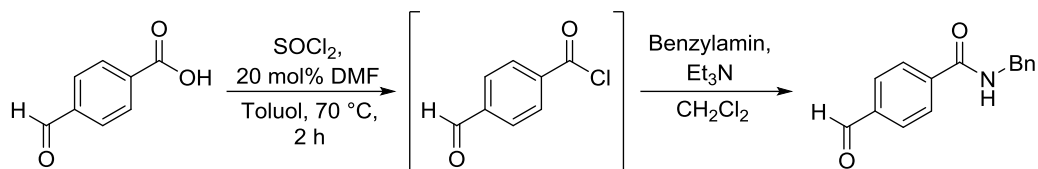
[161] S. Willems, *Masterarbeit*, Technische Universität Dortmund, 2016

4.5. Experimenteller Teil

Die Versuche zur Darstellung der Verbindungen **4.12**, **4.13**, **4.14**, **4.15**, **4.16** und **4.17** und dessen Charakterisierung wurden in der Arbeitsgruppe von Dr. A. Brunschweiger durchgeführt.

N-Benzyl-4-formylbenzamid (**4.10**)

WB-628



Zu einer Lösung von 2.00 g 4-Formylbenzoesäure (13.3 mmol) und 200 mg DMF (2.70 mmol) in 20 mL Toluol wurden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise 1.06 mL Thionylchlorid (1.74 g, 14.6 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei $70\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und mit 20 mL CH_2Cl_2 verdünnt. Bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurden vorsichtig 1.56 g Benzylamin (14.6 mmol) und 2.96 g Et_3N (29.3 mmol) zugegeben, das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt und für 16 h gerührt. Es folgte die Zugabe von gesättigter wässriger Na_2CO_3 -Lösung bis pH = 10 erreicht war. Die wässrige Phase wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit wässriger 1N HCl gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten 1.13 g *N*-Benzyl-4-formylbenzamid **4.10** (4.72 mmol, 35%) ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 9.57 (s, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 4 H), 7.09 - 7.13 (m, 5 H), 5.62 - 5.70 (m, 1 H), 4.38 ppm (d, J = 5.7 Hz, 2 H);

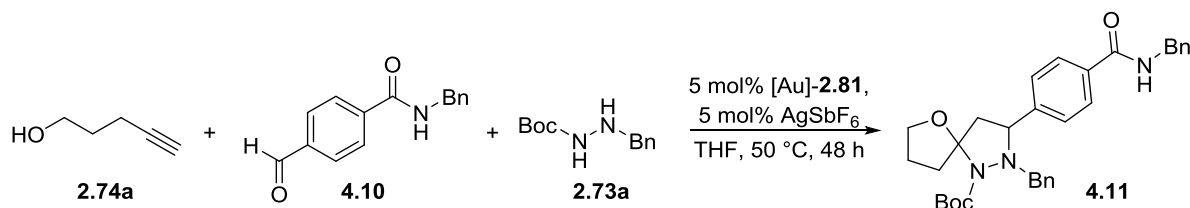
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ = 191.1, 165.9, 139.3, 129.9, 129.7, 129.2, 128.9, 128.7, 128.5, 126.0, 44.5 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[162]

[162] S. K. Mangawa, S. K. Bagh, K. Sharma, S. K. Awasthi, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1960-1963.

t-Butyl-2-benzyl-3-(4-(benzylcarbamoyl)phenyl)-6-oxa-1,2-diazaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (4.11)

WB-631



Zu einer Lösung von 100 mg Hydrazin **2.73a** (450 μ mol), 75.7 mg Pent-4-in-1-ol (900 μ mol) und 215 mg *N*-Benzyl-4-formylbenzamid **4.10** (900 μ mol) in 3 mL THF werden 19.8 mg [Tris(2,4-di-*t*-butylphenyl)phosphit]gold(I)chlorid (22.5 μ mol) und 7.7 mg AgSbF₆ (22.5 μ mol) gegeben und 28 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 30:1) konnten 80.7 mg **4.11** (153 μ mol, 34%) erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 6.98 - 7.81 (m, 14 H), 6.51 - 6.69 (m, 1 H), 4.39 - 4.51 (m, 3 H), 4.14 - 4.24 (m, 1 H), 4.02 - 4.14 (m, 2 H), 3.76 (td, *J* = 7.7, 2.9 Hz, 1 H), 3.03 (dd, *J* = 13.2, 7.7 Hz, 1 H), 2.65 (dt, *J* = 12.7, 8.6 Hz, 1 H), 2.09 (dd, *J* = 13.2, 1.8 Hz, 1 H), 1.85 - 2.00 (m, 1 H), 1.43 - 1.49 (m, 9 H), 1.25 ppm (ddd, *J* = 12.8, 9.1, 4.0 Hz, 2 H);

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = 167.4, 152.7, 146.7, 140.1, 139.5, 138.9, 138.8, 133.7, 129.9, 129.8, 129.1, 128.3, 127.9, 127.8, 127.0, 102.5, 80.2, 69.3, 62.8, 61.9, 48.7, 44.4, 35.7, 29.0 ppm;

LRMS: 528.4 ([M+H]⁺), 550.3 ([M+Na]⁺).

5. Gold-katalysierte Darstellung spirocyclischer Isoxazolidine

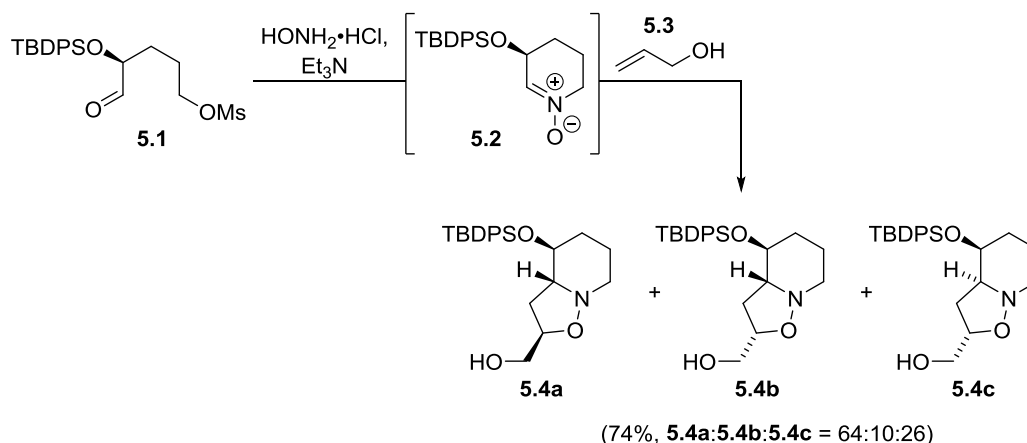
5.1. Einleitung

5.1.1. Nitrone

Reaktionen von Nitronen als Dipole spielen eine wichtige Rolle in der Geschichte der Cycloadditionsreaktionen. In der Synthesechemie sind sie wichtige und beliebte Bausteine für den Aufbau von Heterocyclen, die z.B. in der Entwicklung biologisch aktiver Substanzen notwendig sind. Ein Grund für die breite Anwendung liegt in der Stabilität von Nitronen. Im Gegensatz zu anderen 1,3-Dipolen müssen diese nicht *in situ* hergestellt werden, sondern können oftmals isoliert und gelagert werden. Die Produkte aus Reaktionen mit Alkenen und Alkinen sind Isoxazolidine und Dihydroisoxazolidine. Wie Azomethin-Imine können auch Nitrone in cyclischer und acyclischer Form vorliegen.

5.1.1.1 Cyclische Nitrone

Aufgrund der fehlenden Möglichkeit der *E/Z*-Isomerisierung kommt es bei Reaktionen von cyclischen Nitronen in 1,3-dipolaren Cycloadditionsreaktionen zu höheren Stereoselektivitäten als bei den acyclischen Vertretern. So wurde bei der Totalsynthese von (+)-Febrifugin und (+)-Isofebrifugin von Hatakeyama et al. ein solcher Schritt verwendet (Schema 99).^[163]



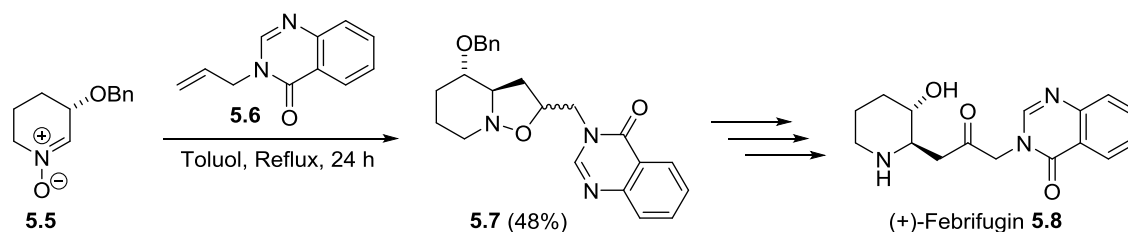
Schema 99. Synthese des Bicyclus **5.4** mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition für die Totalsynthese von (+)-Febrifugin und (+)-Isofebrifugin nach Hatakeyama et al.

Dabei wurde ausgehend von Aldehyd **5.1** *in situ* das Nitron **5.2** erzeugt, das dann eine Addition mit Allylalkohol **5.3** eingeht. Insgesamt konnte der Bicyclus **5.4** regioselektiv aufgebaut werden.

[163] H. Ooi, A. Urushibara, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2001**, 3, 953-955.

Dabei konnte das Produkt mit einer *exo/endo*-Selektivität von 90:10 und eines Diastereoselektivität von 74:26 erhalten werden.

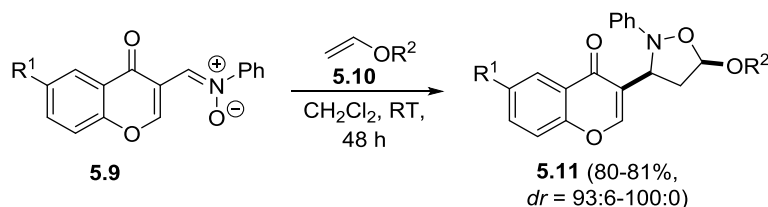
Auch Caprio et al. haben später für die Totalsynthese von (+)-Febrifugin **5.8** eine 1,3-dipolare Cycloaddition als Schlüsselschritt verwendet (Schema 100).^[164] Hierbei konnte diastereoselektiv das Oxazolidin **5.7** ausgehend von Nitron **5.5** und Allylamin **5.6** erhalten werden.



Schema 100. Synthese des Bicyclus **5.6** mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition für die Totalsynthese von (+)-Febrifugin **5.8** nach Caprio et al.

5.1.1.2 Acyclische Nitrone

Ishar et al. haben das acyclische Chromon-substituierte Nitron **5.9** mit verschiedenen Vinylethern **5.10** umgesetzt und konnten mit sehr guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten die 5-Alkoxyisoxazolidine **5.11** dargestellt werden (Schema 101).^[165] Die Diastereoselektivitäten wurden hierbei mit sterischen Wechselwirkungen erklärt.



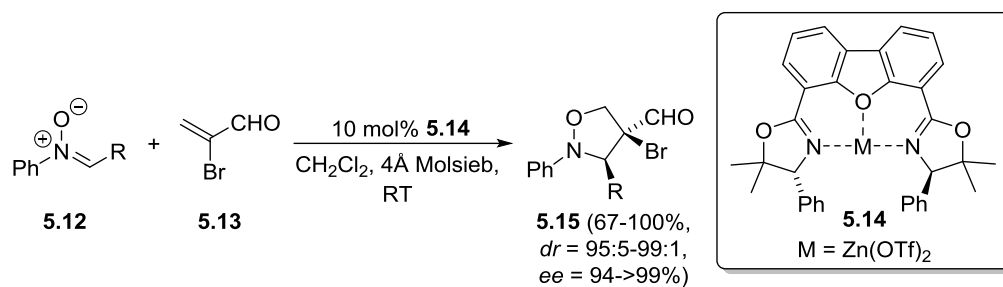
Schema 101. Synthese von 5-Alkoxyisoxazolidinen **5.10** nach Ishar et al.

Kanemasa et al. entwickelten einen enantioselektiven Zugang zu Oxazolidinen **5.15** durch eine Zink(II)triflat katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition von Nitronen **5.12** mit α -Bromacrolein **5.13** (Schema 102).^[166]

[164] A. Ashoorzadeh, V. Caprio, *Synlett* **2005**, 346-348.

[165] M. P. S. Ishar, G. Singh, K. Kumar, R. Singh, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7817-7828.

[166] a) M. Shirahase, S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 675-678; b) M. Shirahase, S. Kanemasa, M. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4061-4063.



Schema 102. Zink(II)-katalysierte, stereoselektive Darstellung von Oxazolidinen **5.14** Kanemasa et al.

Bei der Reaktion konnten sehr gute Ausbeuten erreicht werden. Mithilfe des Liganden **5.14** konnten lagen die Diastereomerenverhältnisse und Enantiomerenüberschüsse in exzellenten Bereichen.

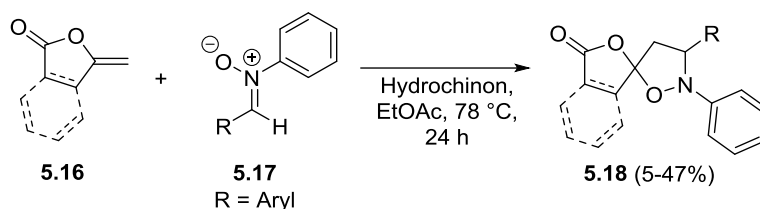
5.2. Zielsetzung

Von Interesse ist in diesem Kapitel die Synthese von spirocyclischen Isoxazolidinen. Auch hierbei soll die Mehrkomponentenreaktion das Werkzeug für die Synthese darstellen. So sollen hier ein Alkinol und eine Carbonylkomponente verwendet werden. Für den Aufbau der Isoxazolidin-Einheit wird nun ein Hydroxylamin anstelle eines Hydrazins verwendet. Die daraus resultierenden, neuartigen Produkte können interessante Grundgerüste für spätere biologische Tests sein.

Analog zur Bildung des Azomethin-Imins kommt es hier mit dem Hydroxylamin und dem Aldehyd zur Erzeugung eines Nitrons. Nitrone sind klassische und viel verwendete 1,3-Dipole für die 1,3-dipolare Cycloaddition. Im Gegensatz zu Azomethin-Iminen gibt es hier jedoch schon einige Zugänge zu spirocyclischen Isoxazolidinen.

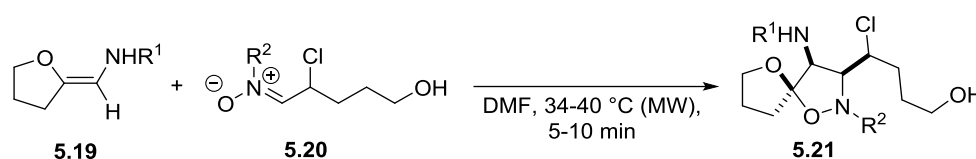
So entwickelten Roussel et al. einen regioselektiven Zugang zu solchen spirocyclischen Verbindungen **5.18** ausgehend von Methylene- γ -butyrolactonen **5.16** und Nitronen **5.17** (Schema 103).^[167] Bei der Reaktion konnte durchweg die Bildung von Diastereomeren beobachtet werden. Die geringen Diastereomerenüberschüsse wurden hierbei durch den Übergangszustand und dabei auftretende sterische Effekte erklärt.

[167] C. Roussel, R. Fih, K. Ciamala, J. Vebrel, T. Zair, C. Riche, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2689-2698.



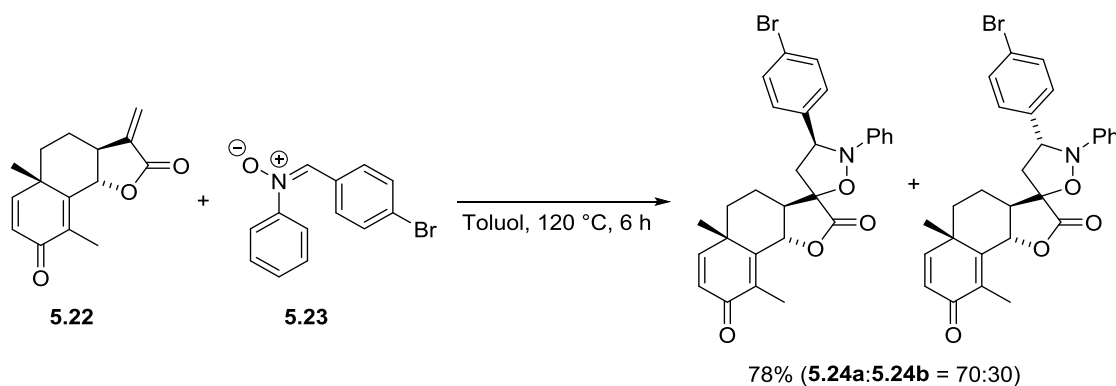
Schema 103. Darstellung von spirocyclischen Isoxazolidinen **5.18** nach Roussel et al.

Die Arbeitsgruppe um Chakraborty präsentierte später einen milderen Zugang zu spirocyclischen Isoxazolidinen (Schema 104).^[168] Mithilfe eines Mikrowellenreaktors konnten die gewünschten Produkte **5.21** diastereoselektiv in sehr kurzen Reaktionszeiten erhalten werden.



Schema 104. Darstellung von spirocyclischen Isoxazolidinen **5.21** nach Chakraborty et al..

Khazir et al. haben ausgehend vom Santonin-Derivat **5.22** mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition mit verschiedenen Nitronen eine Reihe von Isoxazolidinen dargestellt (Schema 105).^[169] Diese wurden dann gegen verschiedene Krebszelllinien getestet, wobei vor allem Verbindung **5.24** eine sehr vielversprechende Wirkung gegenüber Prostatakrebs-, Brustkrebs- und Leukämiezelllinien zeigte.



Schema 105. Darstellung von spirocyclischen Isoxazolidinen **5.24** nach Khazir et al.

Eine Eintopfsynthese ausgehend von einem funktionalisiertem Alkin, einer Carbonylverbindung und einem Hydroxylamin ist jedoch noch nicht bekannt. Damit würde sich wie bei der Darstellung der spirocyclischen Pyrazolidine ein höchst effizienter Syntheseweg ergeben.

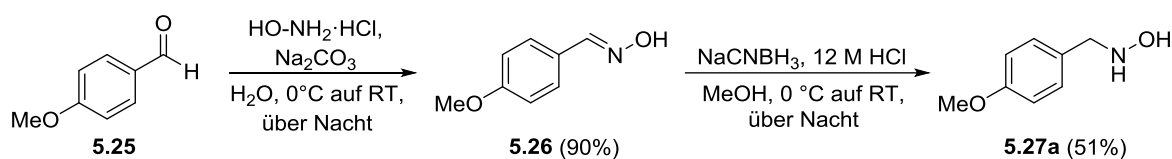
[168] B. Chakraborty, P. K. Sharma, S. Kafley, *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, *6*, 141-147.

[169] J. Khazir, P.P. Singh, D. M. Reddy, I. Hyder, S. Shafi, S. D. Sawant, G. Chashoo, A. Mahajan, M. S. Alam, A. K. Saxena, S. Arvinda, B. D. Gupta, H. M. Sampath Kumar, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 279-289.

5.3. Ergebnisse und Diskussion

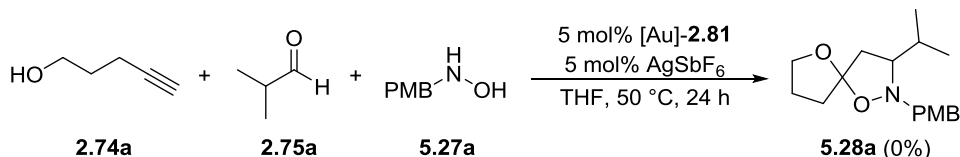
5.3.1 Mehrkomponentenreaktion zur Darstellung Spirocyclischer Isoxazolidine

Zunächst wurde das PMB-geschützte Hydroxylamin **5.27a** synthetisiert, welches der Startpunkt für die Optimierungsversuche ist (Schema 106). Anisaldehyd konnte in einer Kondensationsreaktion mit Hydroxylaminhydrochlorid in 90% Ausbeute zum Anisaldehydoxim **5.26** umgesetzt werden.^[170] Im darauffolgenden Schritt wurde das Oxim dann mit Natriumcyanoborhydrid zum Hydroxylamin **5.27a** reduziert.



Schema 106. Darstellung des PMB-geschützten Hydroxylamins **5.27a**.

Die Mehrkomponentenreaktion von Alkinol, Aldehyd und Hydroxylamin wurde nun unter den zuvor für die Synthese der spirocyclischen Pyrazolidine ermittelten Bedingungen durchgeführt (Schema 107).



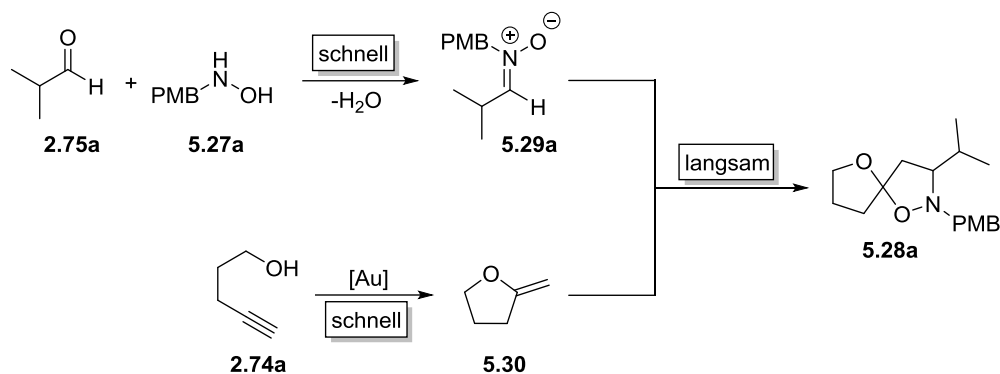
Schema 107. Gold-katalysierte Dreikomponentenreaktion mit Hydroxylamin **5.27a**.

Es zeigte sich nach 24 Stunden Reaktionsführung bei 50°C keinerlei Umsatz zum gewünschten Produkt **5.28a**. Wie bei der Verwendung eines Hydrazins bei der Darstellung spirocyclischer Pyrazolidine konnte während der Zugabe des Goldkatalysators eine starke Gelbfärbung beobachtet werden. Das Alkinol **2.74a** wurde laut Dünnschichtchromatographie wie erwartet vollständig umgesetzt, die beiden anderen Komponenten wurden jedoch nicht verbraucht. Sehr schnell kam es bei der Reaktion zu einer Schwarzfärbung, was auf eine Zersetzung des Katalysators hindeutet.

In Versuchen in Toluol zeigte sich nach Zugabe von Alkinol **2.74a**, Aldehyd **2.75a** und Hydroxylamin **5.27a** das Ausfallen eines weißen Feststoffs, was auf die Bildung des Nitrons **5.30** schließen lässt. Das Gleichgewicht dieser Kondensation liegt weiter auf der Produktseite als das

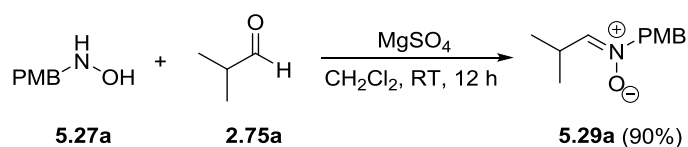
[170] S. O. Baumann, M. Bendova, M. Puchberger, U. Schubert, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 573-580.

entsprechende Produkt der Reaktion zwischen Aldehyd und Hydroxylamin. Folglich sollte die Bildung des Nitrons schnell sein. Aus den Versuchen zuvor ist auch bekannt, dass die Cyclisierung des Alkinols sehr schnell vollzogen wird. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sollte demnach die Addition des Nitrons **5.29** an den Enolether **5.30** sein (Schema 108).



Schema 108. Gold-katalysierte Dreikomponentenreaktion mit Hydroxylamin **5.27a**.

Für die nachfolgenden Optimierungsversuche wurde die Reaktion nicht als Dreikomponentenreaktion durchgeführt, sondern das Nitron wurde schon zuvor synthetisiert, um die geeignetsten Bedingungen für die Cycloaddition zu ermitteln (Schema 109).^[171]



Schema 109. Darstellung des Nitrons **5.29a**.

Es wurden zu Beginn einige Katalysatorsysteme getestet (Tabelle 18, Einträge 1-4). Jedoch konnte mit üblichen, reaktiven Goldkatalysatoren kein Umsatz festgestellt. Auch kam Platin(II)chlorid zum Einsatz, es war aber auch hier das gleiche Resultat zu erkennen (Eintrag 5). Wie der Tabelle zu entnehmen ist, hat auch die Verwendung eines Überschusses an Alkinol nicht zum Erfolg geführt. Es wurden dann zusätzlich Lewis-Säuren als Additive zugesetzt, um die Addition des Dipols zu begünstigen (Einträge 6-15). Bei der Verwendung von Eisen(III)- und Eisen(II)chlorid sowie Kupfer(II)tetrafluoroborathydrat war nach sieben Tagen kein Umsatz zu erkennen. Mit Zink(II)triflat als Additiv war vollständiger Umsatz nach sieben Tagen zu erkennen. Die Ausbeute konnte jedoch nicht bestimmt werden, da das Produkt nicht zu isolieren war. Auch das NMR-Spektrum des Rohprodukts war nicht eindeutig. Mit Indium(III)chlorid konnte die Reaktion nach zwei Tagen beendet werden. Wie auch bei der Reaktion zuvor schlug die Isolierung des Produkts

[171] C. Dagoneau, J. N. Denis, Y. Vallée, *Synlett* **1999**, 602-604.

jedoch fehl. Cer(III)chlorid eignete sich auch nicht zur Beschleunigung der Reaktion. Da sich der Phosphit-Goldkatalysator [Au]-**2.81** schon vorher als geeigneter Katalysator erwiesen hat, wurde das System aus diesem und Silberhexafluoroantimonat zusammen mit Indium(III)chlorid eingesetzt, wobei nach 24 Stunden kompletter Umsatz erreicht war. Auch hier konnte kein Produkt isoliert werden. Bei Erhöhung der Temperatur und Durchführung im Mikrowellenreaktor zeigte sich eine weitere Verbesserung der Reaktivität. Das Hauptproblem lag hier dann wieder bei der Isolierung des Produktes.

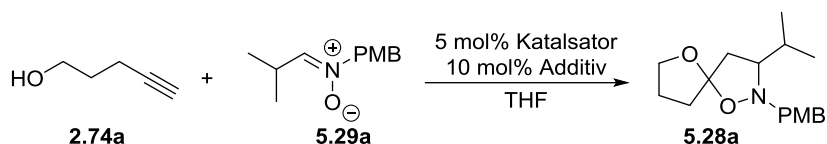
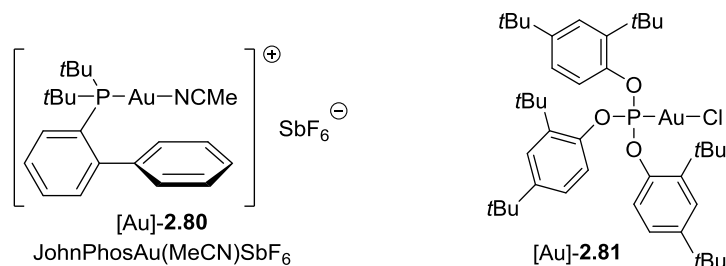


Tabelle 18. Optimierung der Reaktionsbedingungen mit Hydroxylamin **5.29a**.

Eintrag	Katalysator	Additiv	T	2.74a:5.29a	t	Ausbeute
1	[Au]- 2.81 /AgBF ₄	-	50 °C	2:1	48 h	-
2	PPh ₃ AuNTf ₂	-	50 °C	2:1	20 h	-
3	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	-	50 °C	4:1	72 h	-
4 ^[a]	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	-	50 °C	4:1	72 h	-
5	PtCl ₂	-	50 °C	4:1	72 h	-
6	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	FeCl ₃	50 °C	1.3:1	7 d	-
7	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	FeCl ₂	50 °C	1.3:1	7 d	-
8	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	Cu(BF ₄) ₂ ·H ₂ O	50 °C	1.3:1	7 d	-
9	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	Zn(OTf) ₂	50 °C	1.3:1	7 d	n.b. ^[b]
10	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	InCl ₃	50 °C	1.3:1	48 h	n.b. ^[b]
11	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	CeCl ₃	50 °C	1.3:1	7 d	-
12	[Au]- 2.81 /AgSbF ₆	InCl ₃	50 °C	1.3:1	24 h	n.b. ^[b]
13	[Au]- 2.81 /AgSbF ₆	InCl ₃	70 °C ^[c]	1.3:1	8 h	n.b. ^[b]
14 ^[a]	[Au]- 2.81 /AgSbF ₆	InCl ₃	110 °C ^[c]	1.3:1	4 h	n.b. ^[b]
15 ^[a]	[Au]- 2.81 /AgSbF ₆	InCl ₃	110 °C ^[c]	2:1	2 h	60% ^[d,e]

[a] durchgeführt in Toluol [b] vollständiger Umsatz, Isolierung schlug fehl; [c] Mikrowellenbestrahlung; [d] bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie mit CHCl₃ als internen Standard; [e] *dr* = 23:77.



Normalerweise erfolgte die Aufarbeitung – wie schon bei der Darstellung der spirocyclischen Pyrazolidine – durch Filtration über Silica und Celite®. Die Vermutung lag nahe, dass es hier zum größten Verlust kam. So wurden auch verschiedene Lösungsmittel getestet, mit denen der Filterkuchen nachgespült wurde; es kam aber immer zur Zersetzung. Im abschließenden Versuch wurde zudem noch die Menge an Alkinol erhöht. Es konnten vollständiger Umsatz nach schon zwei Stunden Reaktionszeit erhalten werden. Die Reaktion wurde nicht weiter aufgearbeitet und nur das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Bestimmung der Ausbeute erfolgte dann mithilfe des ¹H-NMR-Spektrum anhand charakteristischer Signale, was dann 60% ergab.

Diese Bedingungen wurden dann für den Einsatz in der Mehrkomponentenreaktion gewählt (Tabelle 19). Bei der Verwendung eines Substratverhältnisses von 2:2:1 war konnten nach zwei Stunden 22% des gewünschten Produkts **5.28a** isoliert werden (Eintrag 1). Für die Aufreinigung wurde das Reaktionsgemisch ohne weitere Aufarbeitung direkt säulenchromatographisch getrennt.

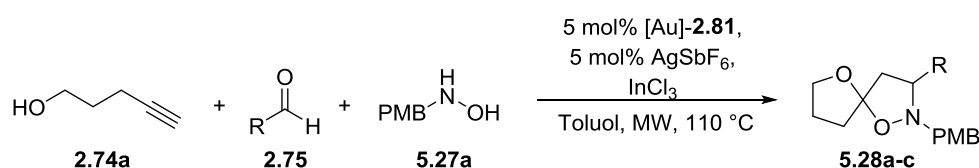


Tabelle 19. Optimierung der Reaktionsbedingungen der Dreikomponentenreaktion.

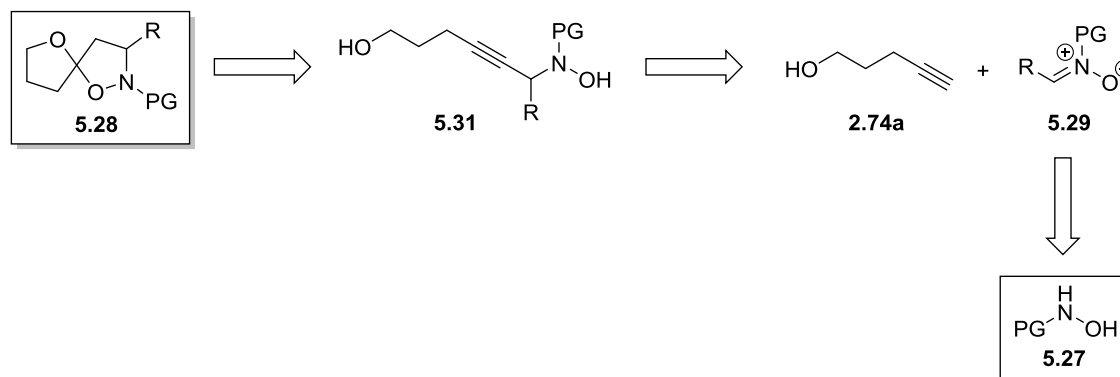
Eintrag	R	InCl ₃	t	Ausbeute ^[c]	dr	Produkt
1 ^[a]	iPr	10 mol%	2 h	22%	25:75	5.28a
2 ^[b]	iPr	10 mol%	2 h	28%	24:76	5.28a
3 ^[b]	iPr	20 mol%	2 h	43%	19:81	5.28a
4 ^[b]	Ph	20 mol%	4 h	– ^[d]	–	5.28b
5 ^[b]	(4-MeO)C ₆ H ₄	20 mol%	2 h	– ^[d]	–	5.28c

[a] Verhältnis **2.74a:2.75:5.27a** = 2:2:1; [b] Verhältnis **2.74a:2.75:5.27a** = 3:3:1; [c] isolierte Ausbeute; [d] Bildung eines Goldspiegels.

Bei einer Erhöhung der Anteile von Alkinol und Aldehyd auf ein Verhältnis von 3:3:1 konnte die isolierte Ausbeute leicht auf 28% gesteigert werden (Eintrag 2). Mit einer größeren Menge an Indium(III)chlorid von 20 mol% konnten 43% des spirocyclischen Isoxazolidins erhalten werden (Eintrag 3). Bei dieser Reaktion war vollständiger Umsatz zu erkennen. Die moderate Ausbeute ist durch Verlust an Produkt während der Aufreinigung zu erklären. Darüber hinaus wurde die Reaktion mit Benzaldehyd und Anisaldehyd durchgeführt (Einträge 4 und 5). Es kam hierbei zu einer sehr raschen Bildung eines Goldspiegels in beiden Fällen. Es gab zudem keinen vollständigen Umsatz und es zeigte sich die Bildung einer Vielzahl von Nebenprodukten.

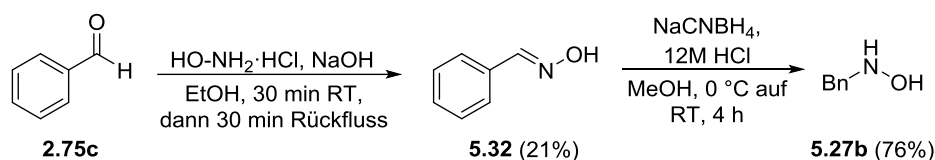
5.3.2. Darstellung spirocyclischer Isoxazolidine über lineare Vorläufer

Neben der Eintopfsynthese sollten nun einige lineare Cyclisierungsvorläufer **5.33** dargestellt, um so diese Ergebnisse mit denen des Mehrkomponentenansatzes zu vergleichen. Zu diesen kann über eine Kupplungsreaktion von Alkinol und Nitron gelangt werden (Schema 110). Das Nitron kann wie schon erwähnt aus dem entsprechenden Aldehyd und einem *N*-substituierten Hydroxylamin erhalten werden.



Schema 110. Retrosynthetische Analyse des linearen Vorläufers **5.28**.

Neben dem *N*-PMB-geschützten Hydroxylamin **5.27a** wurde noch eine *N*-Bn-geschützten Variante **5.27b** synthetisiert (Schema 111). Dies geschah analog zu **5.27a** durch Oxim-Bildung aus Benzaldehyd und Hydroxylaminhydrochlorid und anschließender Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid.^[172]



Schema 111. Darstellung des Bn-geschützten Hydroxylamins **5.27b**.

Die beiden Hydroxylamine wurden nun mit verschiedenen Aldehyden weiter zu den entsprechenden Nitronen umgesetzt (Tabelle 20). Die Darstellung der Substrate gelang mit durchweg sehr guten Ausbeuten.

[172] P. Aschwanden, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2331-2333.

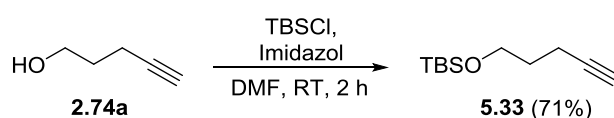


Tabelle 20. Darstellung der Nitrone 5.29.

Eintrag	R ¹	R ²	Ausbeute ^[a]	Produkt
1	PMB	iPr	92%	5.29a
2	PMB	Ph	95%	5.29b
3	PMB	2-Furyl	75%	5.29c
4	PMB	4-BrC ₆ H ₄	84%	5.29d
5	Bn	iPr	84%	5.29e
6	Bn	Ph	93%	5.29f
7	Bn	Styryl	87%	5.29g

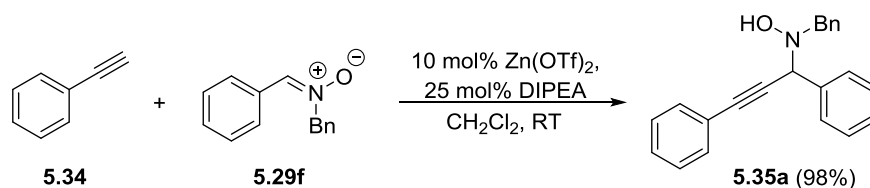
[a] isolierte Ausbeute

Für die Synthese der linearen Cyclisierungsvorläufer wurde dann Pent-4-in-1-ol mit *t*-Butyldimethylsilylchlorid umgesetzt (Schema 112). Dies gelang mit einer guten Ausbeute von 71 %.



Schema 112. Darstellung des TBS-geschützten Pent-4-in-1-ols 5.33.

Die Kupplung des Alkinols 5.33 mit den Nitronen sollte nach der Methode von Carreira erfolgen (Schema 113).^[173] Danach können terminale Alkine in Gegenwart katalytischer Mengen Zink(II)triflat mit Nitronen zu propargylischen Hydroxylaminen 5.35 umgesetzt werden.



Schema 113. Zink(II)triflat-katalysierte Darstellung propargylischer Hydroxylamine.

Die gleichen Bedingungen wurden nun auch die Reaktion zwischen dem TBS-geschützten Alkinol 5.34 und dem Nitron 5.29f angewendet (Tabelle 21). Diese Reaktion zeigte jedoch keinen Umsatz und wurde nach 24 Stunden abgebrochen (Eintrag 1). Als Kontrollversuch wurde zudem Phenylacetylen als Alkin eingesetzt. Im Gegensatz zu den Beobachtungen der Gruppe um Carreira kam es auch hier nach 24 Stunden nicht zur Produktbildung (Eintrag 2). Folglich wurde die Menge

[173] a) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245-11246; b) E. M. Carreira, C. S. Tomooda, R. Fässler, D. E. Frantz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373-381.

an Zink(II)triflat und DIPEA für die Reaktion des geschützten Alkohols **5.34** mit dem Nitron **5.29f** stark erhöht (Einträge 3 und 4). Doch auch hier konnte das Produkt nicht erhalten werden. Da die Resultate der Reaktion nicht reproduziert werden konnten, wurden die verschiedenen eingesetzten Chemikalien untersucht. Bei der Verwendung einer anderen Charge von Zink(II)triflat war eine erhebliche Verbesserung der Reaktivität zu erkennen und mit Phenylacetylen als Testsubstrat und 10 mol% Katalysator konnten nach sieben Tagen 50% des entsprechenden propargylischen Hydroxylamins **5.35b** isoliert werden (Eintrag 5). Mit dem TBS-geschützten Alkinol **5.34** konnten nach zwölf Stunden 26% des Hydroxylamins **5.36a** erhalten werden (Eintrag 6). Nun wurde wieder die Menge an Zink(II)triflat und DIPEA auf jeweils 1.5 Äquivalente stark erhöht (Eintrag 7). Im Fall des Testsystems konnte vollständiger Umsatz mit einer Ausbeute von 83% nach zwei Tagen erreicht werden.

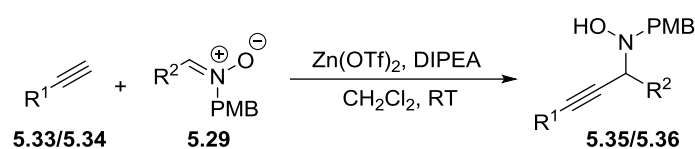


Tabelle 21. Darstellung des propargylischen Hydroxylamins **5.36**.

Eintrag	R ¹	R ²	Zn(OTf) ₂ [Äq.]	DIPEA [Äq.]	Zeit	Ausbeute ^[a]	Produkt
1	TBSO(CH ₂) ₃	Ph	0.1	0.25	24 h	-	5.36a
2	Ph	Ph	0.1	0.25	24 h	-	5.35b
3	TBSO(CH ₂) ₃	Ph	1.0	1.0	24 h	-	5.36a
4	TBSO(CH ₂) ₃	Ph	1.5	1.5	24 h	-	5.36a
5 ^[b]	Ph	Ph	0.1	0.25	7 d	50%	5.35b
6 ^[b]	TBSO(CH ₂) ₃	Ph	0.1	0.25	12 h	26%	5.36a
7 ^[b]	Ph	Ph	1.5	1.5	48 h	83%	5.35b
8 ^[b]	TBSO(CH ₂) ₃	Ph	1.5	1.5	5 d	59%	5.36a
9 ^[c]	TBSO(CH ₂) ₃	<i>i</i> Pr	1.5	1.5	4 h	69%	5.36b

[a] isolierte Ausbeute; [b] Verwendung einer neuen Charge Zn(OTf)₂; [c] zusätzliche Vorbehandlung mit Hitze unter Feinvakuum.

Bei der Verwendung des Alkinols brach die Reaktivität wieder ein, es konnten jedoch mit 59% Ausbeute nach fünf Tagen immer noch bessere Ergebnisse geliefert werden als zuvor (Eintrag 8). Mit dem Einsatz von Nitron **5.29e** konnten sogar nach bereits vier Stunden 69% des gewünschten Produkts **5.36b** isoliert werden (Eintrag 9). Für diesen Versuch wurde der Katalysator zusätzlich für einige Stunden bei erhöhter Temperatur im Vakuum getrocknet.

Mit diesen Bedingungen sollten wiederum weitere propargylische Hydroxylamine dargestellt werden (Tabelle 22). Mit dem benzylgeschützten Substrat **5.29f** gelang dies in einer Ausbeute von 66% (Eintrag 3). Jedoch musste für die nächsten Versuche wieder eine andere Charge

Zink(II)triflat verwendet werden (Einträge 4-7). Dieses wurde wie zuvor auch im Vakuum bei erhöhter Temperatur getrocknet. Leider kam es hier aber nicht mehr zur gewünschten Produktbildung mit den restlichen Nitronen. Es konnte zwar in späteren Versuchen mit einer neuen Charge Zinktriflat wieder das propargyliche Hydroxylamin **5.36a** hergestellt werden. Es zeigte sich aber bei der Verwendung der übrigen Nitrone kaum Umsatz. Die Reaktion scheint sehr sensibel auf Veränderung in der Struktur der Reaktanden zu sein.

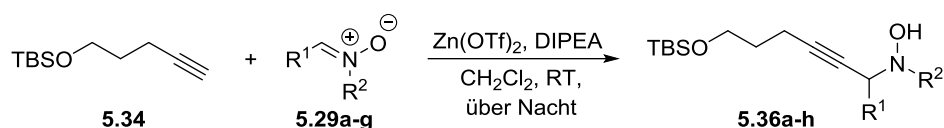


Tabelle 22. Darstellung verschiedener propargylicher Hydroxylamine **5.36**.

Eintrag	R ¹	R ²	Ausbeute ^[a]	Produkt
1	Ph	PMB	59%	5.36a
2	<i>i</i> Pr	PMB	69%	5.36b
3	Ph	Bn	66%	5.36c
4	<i>i</i> Pr	Bn	Spuren	5.36d
5	2-Furyl	PMB	Spuren	5.36e
6	4-BrC ₆ H ₄	PMB	-	5.36f
7	Styryl	Bn	-	5.36h

[a] isolierte Ausbeute.

Bei den drei erfolgreich dargestellten Hydroxylaminen wurden dann die TBS-Schutzgruppen entfernt. Hierfür wurde Tetra-*n*-butylammoniumfluorid verwendet und es konnten die gewünschten entschützten Cyclisierungsvorläufer **5.31a-c** in guten Ausbeuten von 61-88% erhalten werden (Tabelle 23).

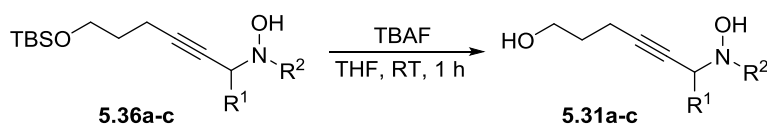


Tabelle 23. Abspaltung der TBS-Schutzgruppe.

Eintrag	R ¹	R ²	Ausbeute	Produkt
1	Ph	PMB	81%	5.31a
2	<i>i</i> Pr	PMB	88%	5.31b
3	Ph	Bn	61%	5.31c

[a] isolierte Ausbeute;

Die nun entschützten Substrate sollten nun zu den entsprechenden Spiroverbindungen umgesetzt werden (Tabelle 24). Die Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde am Vorläufer **5.31b** durchgeführt. Zunächst wurde wurden verschiedene Lösungsmittel getestet. Das

Katalysatorsystem bestand hier aus 5 mol% Triphenylphosphingold(I)chlorid und 5 mol% Silberhexafluoroantimonat. In Toluol war keine Reaktion zu erkennen und in Diethylether zeigte sich nur sehr geringer Umsatz (Eintrag 1 und 2). In Dichlormethan konnte eine Ausbeute von 21% erhalten werden (Eintrag 3). In THF wurden schließlich 56% des gewünschten Produkts nach 48 Stunden gebildet (Eintrag 4). Hierbei konnte auch ein Diastereomenverhältnis von 17:83 bestimmt werden. In allen Fällen konnte die Reaktion nicht zum vollständigen Umsatz gebracht werden. Deshalb wurden nun noch einige reaktivere Katalysatoren getestet. Mit dem NHC-Goldkatalysator IPrAuCl konnte nach zwei Tagen kein Umsatz erzielt werden (Eintrag 5).

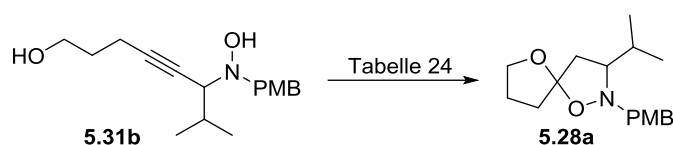
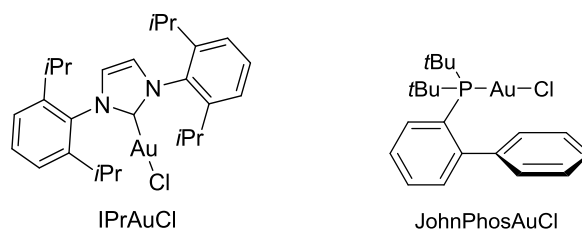


Tabelle 24. Versuche zur Cyclisierung von **5.31b**.

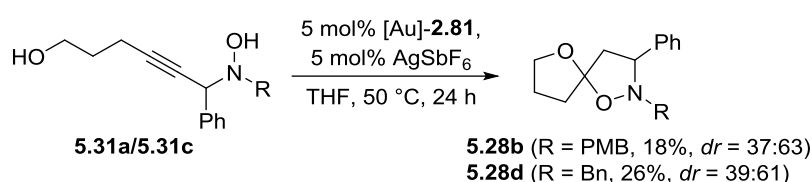
Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	T	t	Ausbeute ^[a]	<i>dr</i> ^[b]
1	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	Toluol	RT	48 h	-	-
2	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	Et ₂ O	RT	48 h	3%	n.b.
3	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	CH ₂ Cl ₂	RT	48 h	21%	n.b.
4	PPh ₃ AuCl/AgSbF ₆	THF	RT	48 h	56%	17:83
5	IPrAuCl/AgSbF ₆	THF	RT	48 h	-	-
6	JohnPhosAuCl/AgSbF ₆	THF	RT	48 h	57%	31:69
7	PPh ₃ AuNTf ₂	THF	RT	48 h	74%	41:59
8	[Au]- 2.81 /AgSbF ₆	THF	RT	48 h	93%	40:60
9	[Au]- 2.81 /AgSbF ₆	THF	50 °C	4 h	80%	24:76
10	AgSbF ₆	THF	50 °C	48 h	60%	21:79

[a] NMR-Ausbeute bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum mit CHCl₃ als internen Standard; [b] bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum.



Mithilfe des JohnPhos-Gold(I)-Katalysators war eine vergleichbare Ausbeute wie mit dem Triphenylphosphin-Gold(I)-Katalysator und ein ein Diastereomenverhältnis von 31:69 erhalten werden (Eintrag 6). Mit dem Gagosz-Katalysator PPh₃AuNTf₂ konnte die Ausbeute nochmal gesteigert werden, das Diastereomenverhältnis lag bei 41:59 (Eintrag 7). Mit dem auch schon zuvor verwendeten Phosphit-Gold-Katalysator [Au]-**2.81** wurden bei Raumtemperatur 93% Ausbeute erzielt, wobei ein Diastereomergemisch von 40:60 entstand (Eintrag 8). Wurde die

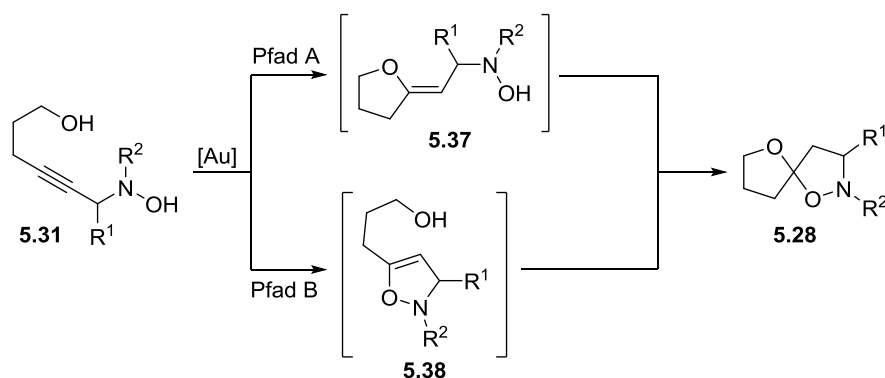
Reaktionstemperatur auf 50 °C erhöht, konnte vollständiger Umsatz nach bereits vier Stunden erreicht werden (Eintrag 9). Die Ausbeute betrug hierbei 80%, das Diastereomerenverhältnis lag bei 76:24. Als Kontrollexperiment wurde zudem nur Silberhexafluoroantimonat als Katalysator eingesetzt (Eintrag 10). Hierbei zeigte sich auch ein Umsatz und nach zwei Tagen Reaktionszeit wurden 60% des gewünschten Produkts gebildet, das Diastereomerenverhältnis betrug 79:21. Wie bei den Versuchen im Mehrkomponentenansatz waren auch hier bei der Cyclisierung ausgehend von einem linearen Vorläufer Probleme bei der Isolierung der Spiroverbindungen aufgetreten. Mithilfe der Bedingungen aus Eintrag 9 wurden noch die beiden übrigen Vorläufer umgesetzt (Schema 114).



Schema 114. Gold-katalysierte Darstellung der spirocyclischen Isooxazoline **5.29a** und **5.29c**.

Es zeigte sich jedoch nur eine sehr schlechte Reaktivität in beiden Fällen. So wurden die Reaktionen nach 24 Stunden abgebrochen. Die gewünschten Produkte **5.28a** und **5.28b** konnten mit 18% und 26% erhalten werden. Die Diastereomerenverhältnisse waren mit 37:63 bzw. 39:61 sehr ähnlich.

Die Ringschlüsse in dieser Reaktion finden nacheinander statt, es können also zwei Intermediate auftreten (Schema 115). So kann zuerst die Alkoholfunktion am Alkin angreifen und daraus dann das Tetrahydrofuran **5.37** resultieren. Wenn jedoch der Sauerstoff des Hydroxylamins die Dreifachbindung attackiert, so wird das Dihydroisoxazol **5.38** gebildet.

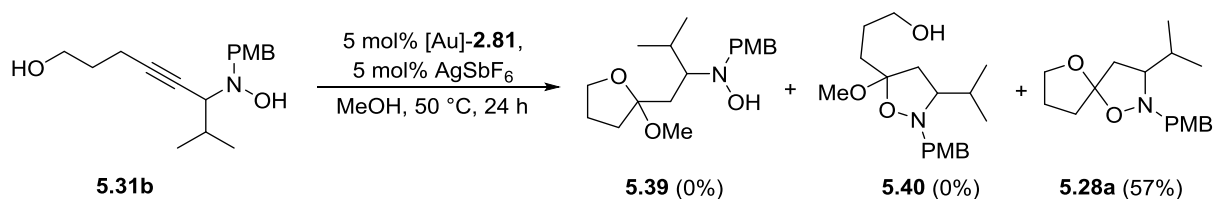


Schema 115. Mögliche Intermediate während der Spirocyclisierung.

Während der Reaktion war die Bildung eines Zwischenproduktes mittels Dünnschichtchromatographie nicht zu beobachten. Bei der Untersuchung der Synthese von

[N,O]-Spiroacetalen ausgehend von Aminoalkinolen war es möglich, das Intermediat abzufangen.^[56b] Hierzu wurde die Reaktion in Methanol durchgeführt. Dies sollte bei den Hydroxylaminen auch angewendet werden. Methanol steht dann bei der Reaktion auch als Nucleophil für die Bildung des Acetals zur Verfügung. Nach dem ersten Ringschluss, der mit der reaktiveren Gruppe stattfindet, besteht dann eine Konkurrenzsituation zwischen Methanol und dem übrigen Nucleophil. Mit dem entstandenen Produkt können Rückschlüsse auf den Mechanismus der Bildung der Spiroverbindung gezogen werden.

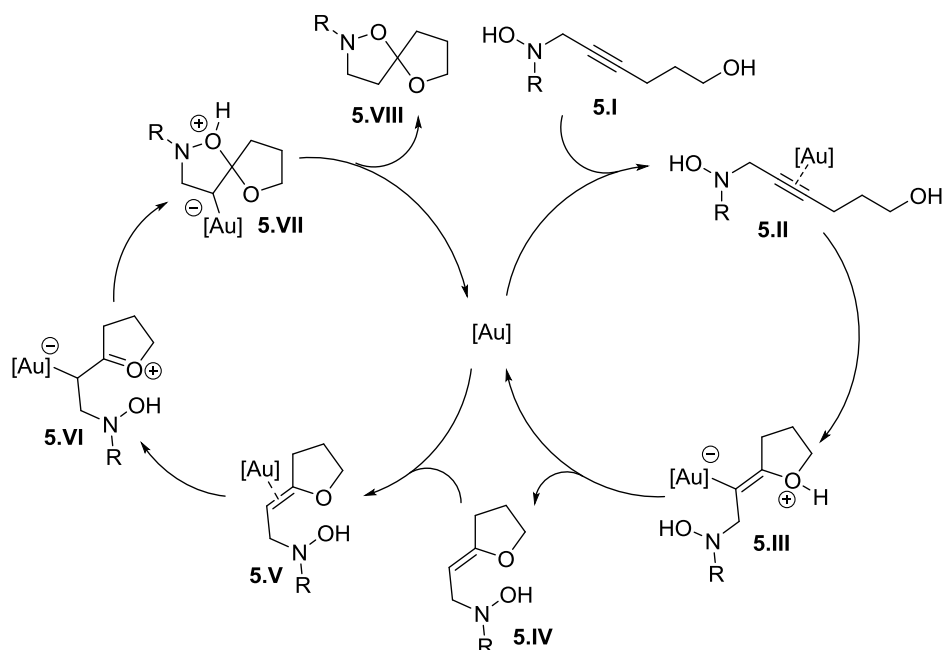
Bei den Versuchen in Methanol kam es jedoch nicht zu der gewünschten Bildung eines solchen Produkts (Schema 116). Es konnte ausschließlich die Spiroverbindung **5.28a** in 57% Ausbeute isoliert werden. Die Reaktion musste bei 50 °C durchgeführt werden, da sonst kein Umsatz zu erkennen war. Darüber hinaus war auch die Zersetzung des Katalysators zu beobachten. Die intramolekularen Angriffe der im Molekül enthaltenen Nucleophile sind wahrscheinlich stark begünstigt.



Schema 116. Versuch des Abfangens eines Intermediats in Methanol.

Aufgrund Beobachtungen aus früheren Studien wird folgender hypothetischer Reaktionsmechanismus formuliert (Schema 117). Es wird dabei davon ausgegangen, dass das Sauerstoffatom der Alkoholfunktion schneller an die durch den Gold-Katalysator aktivierte Dreifachbindung angreift, wodurch die Organogoldspezies **5.III** erhalten wird. Nach anschließender Prodeaurierung wird dann vermutlich der Heterocyclus **5.IV** freigesetzt. Der Goldkatalysator koordiniert dann an die Doppelbindung des Enolethers und der π -Komplex **5.V** entsteht.^[174]

[174] Isolierung eines Phosphin-Gold(I)-Enoletherkomplex: Y. Zhu, C. S. Day, A. C. Jones, *Organometallics* **2012**, *31*, 7332-7335.

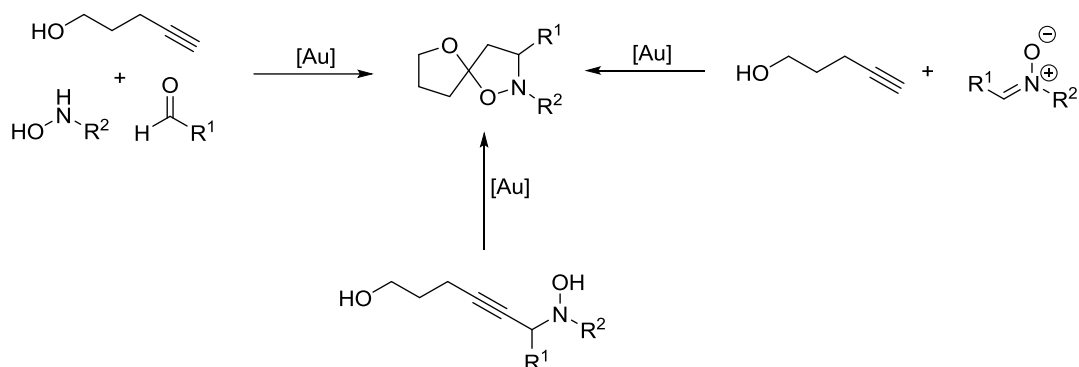


Schema 117. Vorgeschlagener Mechanismus zur Gold-katalysierten Spirocyclisierung des propargylischen Hydroxylamins **5.I**.

Dadurch kann es dann zur Bildung des Oxocarbeniumions **5.VI** kommen, an das dann in der nachfolgenden intramolekularen Addition das zweite Nucleophil angreifen kann. Auch hier kommt es dann abschließend zur Protodeaurierung, bei der der Katalysator und das Produkt **5.VIII** freigesetzt werden.

5.4. Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel wurde ein Gold-katalysierter Zugang zu spirocyclischen Isoxazolidinen **5.28** beschrieben. Zunächst sollte dies analog zu der Methode aus Kapitel 2 geschehen. Die Adaption der Methode auf Hydroxylamine gelang moderaten Ausbeuten nach einigen Optimierungen der Reaktionsbedingungen. Aufgrund der Instabilität der Produkte war eine Ausweitung der Substratbandbreite noch nicht möglich.



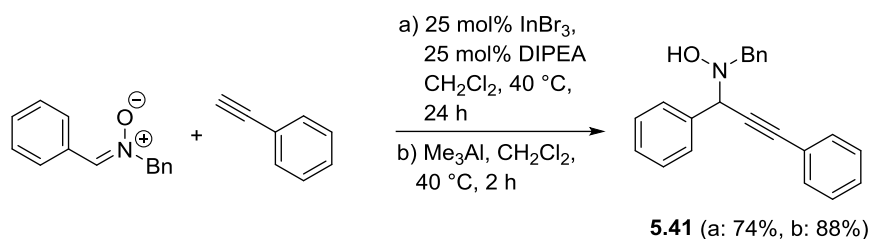
Schema 118. Zugänge zu spirocyclischen Isoxazolidinen **5.28**.

Ausgehend vom linearen Vorläufer konnte das Produkt **5.28** auch erhalten werden. In diesem Fall konnte die Reaktion unter mildereren Bedingungen durchgeführt werden. Hier konnten drei Vorläufer umgesetzt werden. Das Problem bei dieser Syntheseroute lag in der Bildung des propargylische Hydroxylamins mittels Zink(II)triflat-katalysierter Kupplung eines Alkins mit einem Nitron.

Sowohl die Eintopfreaktion als auch die Cyclisierung des linearen Vorläufers bieten noch sehr viel Raum für Optimierungsmöglichkeiten. Im Fall der Dreikomponentenreaktion zeigten sich gute Umsätze und so könnten hier durch eine geeignete Aufreinigungsmethode die Ausbeute verbessert werden. Im Falle der linearen Vorläufer könnte ein anderer Zugang zu propargylischen Hydroxylaminen gewählt werden. So könnte auch hier wieder von Nitronen und Alkinen ausgegangen werden. Die Arbeitsgruppe um Xu entwickelte eine Indium(III)bromid-katalysierten Synthese, die unter ähnlich milden Bedingungen im Vergleich zu der Methode nach Carreira abläuft (Schema 119).^[175] Micouin et al. verwendeten für die Aktivierung Trimethylaluminium in stöchiometrischer Menge.^[176]

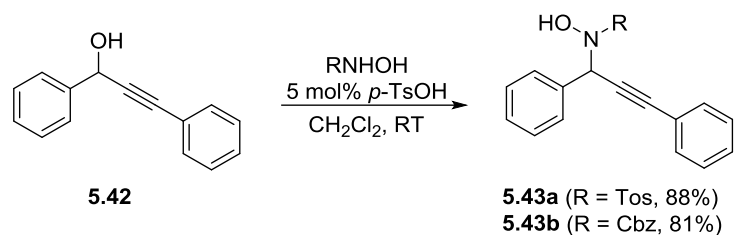
[175] D.-M. Ji, M.-H. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2952-2955.

[176] T. Bunlaksanusorn, T. Lecourt, L. Micouin, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1457-1459.



Schema 119. Trimethylaluminium-vermittelte Acetylidaddition an Nitronen nach Xu et al. (a) und Micouin et al. (b).

Reddy et al. gelangten durch Substitutionsreaktionen von propargylischen Alkoholen mit *N*-geschützten Hydroxylaminen in Anwesenheit katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure zu propargylischen Hydroxylaminen.^[177]



Schema 120. Synthese von propargylischen Hydroxylaminen nach Reddy et al.

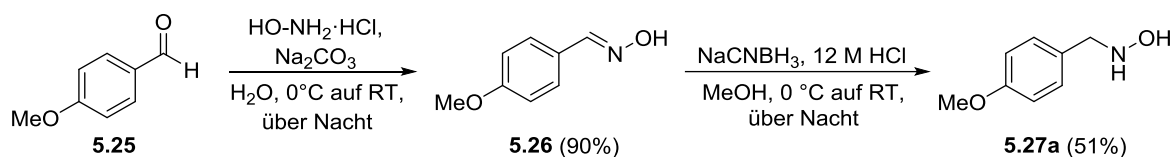
Mithilfe asymmetrischer Synthesemethoden könnten die Cyclisierungsvorläufer stereoselektiv dargestellt werden.^[178] Durch chirale Reagenzien (chirale Brønsted-Säuren, chirale Liganden für Additive, etc.) könnte die anschließende Cyclisierungsreaktion stereoselektiv durchgeführt werden.

[177] Chada Raji Reddy, J. Vijaykumar, E. Jithender, G. P. K. Reddy, R. Grée, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5767-5773.

[178] W. Wie, M. Kobayashi, Y. Ukaji, K. Inomata, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 176-177.

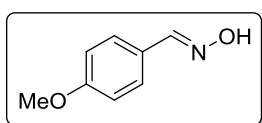
5.5. Experimenteller Teil

Darstellung von *N*-(4-Methoxybenzyl)hydroxylamin (**5.27a**)



(*E*)-4-Methoxybenzaldehydoxim (**5.26**)

WB-IV-45



Zu einer Lösung von 10.0 g Hydroxylaminhydrochlorid (144 mmol) in 150 mL wurden 15.7 g Anisaldehyd (115 mmol) bei 5 °C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgek\u00fchlt und eine L\u00f6sung von 7.60 g NaCO_3 (72.0 mmol) in 200 mL Wasser zugetropft. Das Gemisch wurde bei RT \u00fcber Nacht ger\u00fchrt. Die w\u00e4ssrige Phase wurde dreimal mit CHCl_3 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen \u00fcber MgSO_4 getrocknet und das L\u00f6sungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach s\u00e4ulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{CH:EtOAc} = 10:1$) konnten 15.6 g Oxim **5.26** (103.2 mmol, 90%) als wei\u00dfer Feststoff erhalten werden.

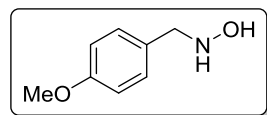
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 8.07$ (s, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 6.62 (m, 2 H), 3.18 ppm (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 161.4, 149.9, 128.9, 125.5, 114.6, 54.9$ ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten \u00fcberein.^[179]

N-(4-Methoxybenzyl)hydroxylamin (**5.27a**)

WB-IV-49, WB-IV-99



Zu einer L\u00f6sung von 5.00 g Oxim **5.26** (33.1 mmol) und 3.50 g NaCNBH_3 (56.2 mmol) in 60 mL MeOH wurden bei 0 °C langsam 5.5 mL konz. HCl (66.2 mmol) zugetropft und dann \u00fcber Nacht bei RT ger\u00fchrt. Das

L\u00f6sungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt, der R\u00fcckstand mit w\u00e4ssriger 6N NaOH auf pH = 9 eingestellt und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges\u00e4ttigter w\u00e4ssriger NaCl-L\u00f6sung gewaschen und \u00fcber MgSO_4 getrocknet. Es konnten 2.60 g Hydroxylamin **5.27a** (16.2 mmol, 51%) ohne weitere Aufreinigung als leicht gelblicher Feststoff erhalten werden.

[179] K. Kitahara, T. Toma, J. Shimokawa, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2259-2261.

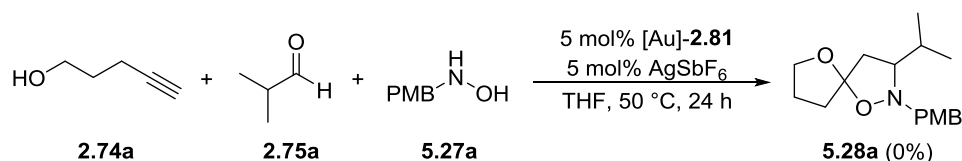
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 3.95 (s, 2 H), 3.80 ppm (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.4, 130.7, 129.0, 114.1, 57.8, 55.5$ ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[180]

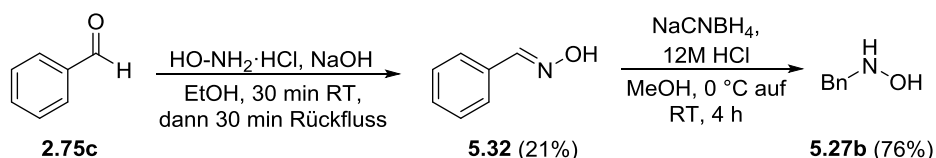
Dreikomponentenreaktion mit Hydroxylamin (5.27a)

WB-IV-27



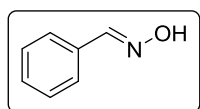
Zu einer Lösung von 100 mg Hydroxylamin **5.27b** (653 μmol), 110 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (1.31 mmol) und 94.3 mg Isobutyraldehyd **2.75a** (1.31 mmol) wurden 28.7 mg [Au]-**2.81** (33.0 μmol) und 6.4 mg AgSbF_6 (33.0 μmol) gegeben und dann 24 h bei 50 $^\circ\text{C}$ gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das Spiroisoxazolidin **5.28a** nicht erhalten werden.

Darstellung von *N*-Benzylhydroxylamin (5.27b)



(*E*)-Benzaldehydoxim (5.32)

WB-IV-44



Zu einer Lösung von 9.16 g Benzaldehyd (86.3 mmol) und 20.0 g Hydroxylaminhydrochlorid (288 mmol) in 200 mL EtOH wurden portionsweise 31.1 g NaOH (777 mmol) gegeben, 30 min bei RT und 30 min unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, ein Gemisch aus 12 mL konz. HCl und 46 mL H_2O zugegeben und EtOH bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung

[180] Y. Nakano, Y. Kato, K. Imai, E. Ochiai, J. Namekawa, S. Ishizuka, K. Takenouchi, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2398-2406.

gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten 7.38 g Oxim **5.32** (60.9 mmol, 71%) ohne weitere Aufreinigung als weißer Feststoff erhalten werden.

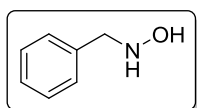
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.99$ (s, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 7.00 ppm (m, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.7, 132.5, 129.5, 128.5, 126.9$ ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[181]

N-Benzylhydroxylamin (**5.27b**)

WB-IV-51, WB-IV-71



Zu einer Lösung von 1.20 g Oxim **5.32** (9.74 mmol) und 1.04 g NaCNBH_3 (16.6 mmol) in 20 mL MeOH wurden bei 0 °C langsam 1.7 mL konz. HCl (19.5 mmol) zugetropft und dann über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei

vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit wässriger 6N NaOH auf pH = 9 eingestellt und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Es konnten 910 mg Hydroxylamin **5.27b** (7.28 mmol, 76%) ohne weitere Aufreinigung als leicht gelblicher Feststoff erhalten werden.

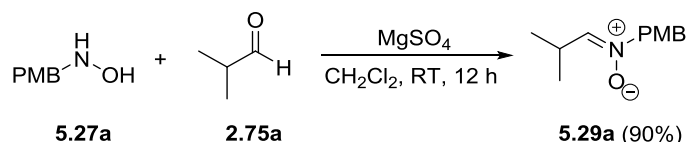
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34$ (m, 5 H), 4.02 ppm (s, 2 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 137.3, 129.5, 128.9, 128.1, 58.6 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[182]

(*Z*)-*N*-(4-Methoxybenzyl)-2-methylpropan-1-iminoxid (**5.29a**)

WB-IV-68, WB-IV-83



Zu einer Lösung von 610 mg Hydroxylamin **5.27a** (4.01 mmol) in 40 mL CH_2Cl_2 wurden 300 mg Isobutyraldehyd **2.74a** (4.11 mmol) und 450 mg MgSO_4 (4.11 mmol) gegeben und 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit

[181] N. Jain, A. Kumar, S. M. S. Chauhan, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2599-2602.

[182] P. Li, C. Wu, J. Zhao, Y. Li, W. Xue, F. Shi, *Can. J. Chem.* **2013**, *91*, 43-50.

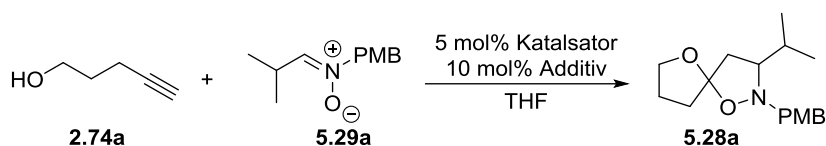
kaltem Pentan gewaschen. Es konnten 730 mg Nitron **5.29a** (3.50 mmol, 90%) ohne weitere Aufreinigung als leicht gelber Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (m, 2 H), 6.91 (m, 2 H), 6.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.16 (m, 1 H), 1.07 ppm (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 160.4, 144.4, 131.3, 125.5, 114.7, 69.1, 55.6, 26.3, 19.2 ppm.

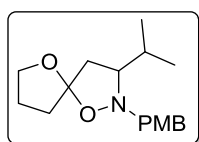
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[183]

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Optimierung der Reaktionsbedingungen mit Nitron **5.29a** (Tabelle 18) (AAV 5.1)



Unter Argon-Atmosphäre werden 1.0 Äq. Nitron **5.29a** und die entsprechende Menge Pent-4-in-1-ol **2.74a** in THF bzw. Toluol (6.2 mL/mmol) gelöst. Zu der Lösung werden dann 5 mol% des entsprechenden Katalysatorsystems und ggf. 10 mol% eines Additivs gegeben und bei der angegebenen Temperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite[®] filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan:EtOAc = 15:1). Ergebnisse sind Tabelle 18 zu entnehmen.

3-Isopropyl-2-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxa-2-azaspiro[4.4]nonan (**5.28**)



Zu einer Lösung von 100 mg Nitron **5.29a** (482 μmol) und 122 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (1.45 mmol) in 3 mL Toluol wurden 21.2 mg [Au]-**2.81** (24.1 μmol), 8.3 mg AgSbF₆ (24.1 μmol) und 10.7 mg InCl₃ (48.2 μmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Mikrowellenbestrahlung 2 h bei 110 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und die Ausbeute von 60% mittels ¹H-NMR-Spektroskopie mit CHCl₃ als internen Standard bestimmt. Es wurde ein Diastereomerenverhältnis von 23:77 erhalten.

[183] M. Hochgürtel, A. Eliseev, A. Kirschfeld, EP1496039 (A1), 2005.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.37 - 7.55 (m, 2 H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.53 (d, J = 13.1 Hz, 0.8 H), 4.06 (d, J = 13.1 Hz, 0.8 H), 3.77 - 3.88 (m, 1 H), 3.63 - 3.76 (m, 1 H), 3.24 - 3.35 (m, 3 H), 3.04 (d, J = 7.0 Hz, 0.8 H), 2.41 (dd, J = 12.5, 7.5 Hz, 0.8 H), 1.99 (dd, J = 12.8, 7.8 Hz, 1 H), 1.83 - 1.95 (m, 1 H), 1.54 - 1.72 (m, 3 H), 1.35 - 1.48 (m, 2.54 H), 1.14 (s, 1.3 H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.77 - 0.87 ppm (m, 3 H);

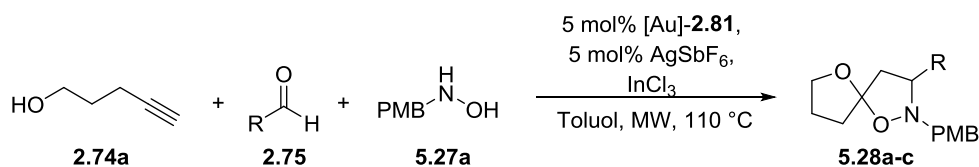
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 159.7/159.6*, 132.1*/130.1, 130.7*/128.7, 115.9/114.8*, 114.3/114.3*, 84.5, 71.6, 69.3, 67.4, 65.4, 61.5, 55.1, 41.9, 34.1, 32.9, 32.0, 25.0/25.0*, 21.2*/20.6, 21.2*/19.1 ppm;

FTIR (Film): 2954 (m), 2871 (w), 2834 (w), 1612 (m), 1585 (w), 1511 (s), 1463 (m), 1439 (w), 1343 (w), 1299 (m), 1245 (s), 1172 (m), 1106 (m), 1034 (s) cm⁻¹;

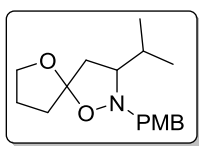
LR-MS (ESI): m/z (%): 291.4 (20%, [M+H]⁺), 314.4 (70%, [M+Na]⁺), 330.3 (50%, [M+K]⁺);

HRMS: berechnet für [M+H]⁺: C₁₇H₂₆O₃N 292.1907, gefunden: 292.1911.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Optimierung der Reaktionsbedingungen der Dreikomponentenreaktion (Tabelle 19) (AAV 5.2)



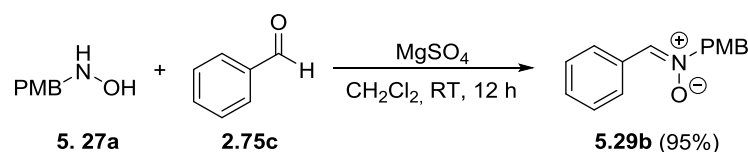
Unter Argon-Atmosphäre werden 1.0 Äq. Nitron **5.29a** und die entsprechende Mengen Pent-4-in-1-ol **2.74a** und Aldehyd **2.75** in Toluol (6.2 mL/mmol) gelöst. Zu der Lösung werden dann 5 mol% [Au]-**2.81**, 5 mol % AgSbF₆ und die angegebene Menge InCl₃ gegeben und bei 110 °C bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite® filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan:EtOAc = 15:1). Ergebnisse sind Tabelle 19 zu entnehmen.

3-Isopropyl-2-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxa-2-azaspiro[4.4]nonan (5.28)

Zu einer Lösung von 100 mg Hydroxylamin **5.27a** (653 μmol), 141 mg Isobutyraldehyd **2.75a** (1.96 mmol) und 165 mg Pent-4-in-1-ol **2.74a** (1.96 mmol) in 3 mL Toluol wurden 28.7 mg [Au]-**2.81** (32.6 μmol), 11.2 mg AgSbF_6 (32.6 μmol) und 29.0 mg InCl_3 (130,6 μmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Mikrowellenbestrahlung 2 h bei 110 °C gerührt. Die Lösung wurde anschließend über eine Glasfritte mit vorbereitete Celite® und Silica filtriert und mit Et_2O nachgespült. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{CH}:\text{EtOAc} = 15:1$) konnten 81.3 mg Spiroisoxazolidin **5.28a** (279 μmol , 43%) in einem Diastereomerengemisch von 19:81 erhalten werden.

Darstellung der Nitrone 5.29b-g**(Z)-N-(4-Methoxybenzyl)-1-phenylmethaniminoxid (5.29b)**

WB-IV-50, WB-IV-60



Zu einer Lösung von 1.30 g Hydroxylamin **5.27a** (8.22 mmol) in 40 mL CH_2Cl_2 wurden 890 mg Benzaldehyd **2.75c** (8.43 mmol) und 1.01 g MgSO_4 (8.43 mmol) gegeben und und 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit kaltem Pentan gewaschen. Es konnten 1.88 g Nitron **5.29b** (7.81 mmol, 95%) ohne weitere Aufreinigung als leicht gelber Feststoff erhalten werden

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.21$ (d, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 7.41 (m, 4 H), 7.34 (s, 1 H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 3.83 ppm (s, 3 H);

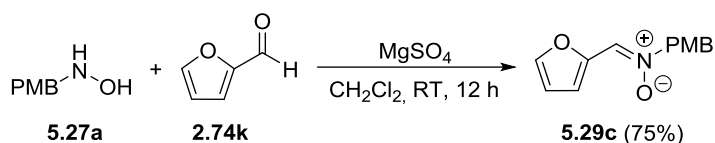
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.5, 131.3, 130.8, 129.05, 128.8, 116.88, 114.7, 108.6, 101.0, 71.0, 55.7$ ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[184]

[184] P. A. S. Smith, S. E. Gloyer, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2504-2508.

(Z)-1-(Furan-2-yl)-N-(4-methoxybenzyl)methaniminoxid (5.29c)

WB-IV-94



Zu einer Lösung von 440 g Hydroxylamin **5.27a** (2.86 mmol) in 40 mL CH₂Cl₂ wurden 280 mg Furfural **2.74k** (2.93 mmol) und 340 mg MgSO₄ (2.93 mmol) gegeben und 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit kaltem Pentan gewaschen. Es konnten 500 mg Nitron **5.29c** (2.15 mmol, 75%) ohne weitere Aufreinigung als leicht brauner Feststoff erhalten werden.

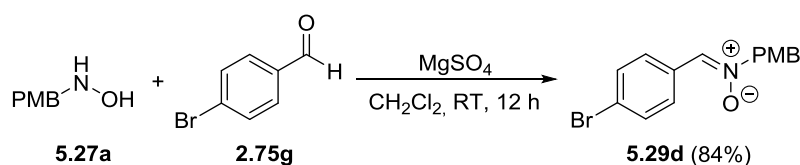
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.53 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H), 4.94 (s, 2 H), 3.81 ppm (s, 3 H);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 160.4, 146.8, 143.6, 131.0, 124.6, 115.3, 114.7, 112.2, 68.9, 55.2 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[185]

(Z)-1-(4-Bromophenyl)-N-(4-methoxybenzyl)methaniminoxid (5.29d)

WB-IV-95



Zu einer Lösung von 440 g Hydroxylamin **5.27a** (2.86 mmol) in 40 mL CH₂Cl₂ wurden 540 mg 4-Brombenzaldehyd (2.93 mmol) und 340 mg MgSO₄ (2.93 mmol) gegeben und 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit kaltem Pentan gewaschen. Es konnten 770 mg Nitron **5.29d** (2.42 mmol, 84%) ohne weitere Aufreinigung als weißer Feststoff erhalten werden.

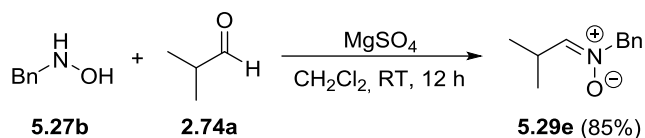
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.92 (s, 1 H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.67 (m, 4 H), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 6.89 (m, 2 H), 4.92 (s, 2 H), 3.77 ppm (s, 3 H);

[185] P. Merino, S. Anoro, F. L. Merchan, T. Tejero, *Molecules* **2000**, *5*, 132-152.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.2, 132.4, 131.6, 129.9, 129.1, 124.8, 124.2, 114.3, 70.6, 55.2$ ppm.

(Z)-N-Benzyl-2-methylpropan-1-iminoxid (5.29e)

WB-IV-79



Zu einer Lösung von 2.00 g Hydroxylamin **5.27b** (16.2 mmol) in 100 mL CH_2Cl_2 wurden 1.20 g Isobutyraldehyd **2.75a** (16.7 mmol) und 2.00 g MgSO_4 (16.7 mmol) gegeben und 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit kaltem Pentan gewaschen. Es konnten 2.45 g Nitron **5.29e** (13.8 mmol, 85%) ohne weitere Aufreinigung als weißer Feststoff erhalten werden.

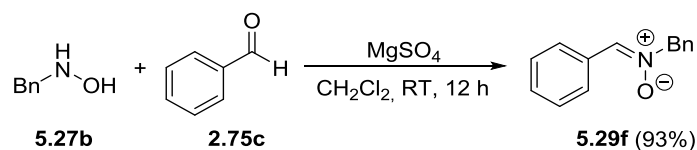
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35$ (m, 5 H), 6.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 3.16 (m, 1 H), 1.07 ppm (d, $J = 7.0$ Hz, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.2, 133.3, 129.2, 128.8, 69.5, 26.3, 19.2$ ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[186]

(Z)-N-Benzyl-1-phenylmethaniminoxid (5.29f)

WB-IV-54



Zu einer Lösung von 910 mg Hydroxylamin **5.29b** (7.40 mmol) in 50 mL CH_2Cl_2 wurden 810 mg Benzaldehyd **2.75c** (7.58 mmol) und 910 mg MgSO_4 (7.58 mmol) gegeben und 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit kaltem Pentan gewaschen. Es konnten 1.45 g Nitron **5.29f** (6.86 mmol, 93%) ohne weitere Aufreinigung als weißer Feststoff erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.21$ (m, 1 H), 7.47 (m, 10 H), 5.08 ppm (s, 2H);

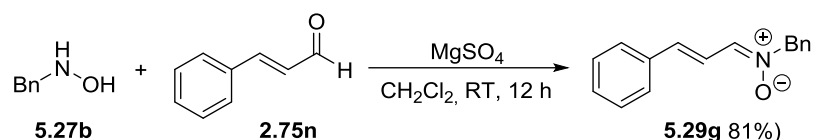
[186] H. Ohtake, Y. Imada, S. Murahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2737-2754.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 133.1, 130.4, 130.3, 129.2, 128.9, 128.4, 71.2$ ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[187]

(1Z,2E)-N-Benzyl-3-phenylprop-2-en-1-iminoxid (5.29g)

WB-IV-100



Zu einer Lösung von 500 mg Hydroxylamin **5.27b** (4.06 mmol) in 40 mL CH_2Cl_2 wurden 550 mg Zimtaldehyd **2.75n** (4.16 mmol) und 500 mg MgSO_4 (4.16 mmol) gegeben und 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit kaltem Pentan gewaschen. Es konnten 840 mg Nitron **5.29g** (3.54 mmol, 87%) ohne weitere Aufreinigung als weißer Feststoff erhalten werden.

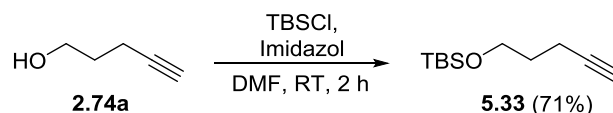
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42$ (m, 10 H), 7.00 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 2.18 ppm (s, 2 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.5, 136.5, 136.0, 132.9, 131.2, 129.2, 128.9, 128.8, 128.4, 127.2, 118.3, 69.2$ ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[188]

t-Butyldimethyl(pent-4-in-1-yloxy)silan (5.33)

WB-IV-52



Zu einer Lösung von 10.0 g Pent-4-in-1-ol (119 mmol) in 250 ml DMF wurden nacheinander 7.22 g Imidazol (106 mmol) und portionsweise 13.3 g TBSCl (88.4 mmol) zugegeben und bei RT für 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 200 mL H_2O beendet und viermal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach

[187] R. Herrera, A. Nagarajan, M. A. Morales, F. Méndez, H. A. Jiménez-Vázquez, L. G. Zepeda, J. Tamariz, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1252-1263.

[188] G. Soldaini, F. Cardona, A. Goti, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 473-476.

säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 50:1) konnten 12.5 g Alkin **5.33** (62.8 mmol, 71%) als farbloses Öl erhalten werden

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 3.51 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 2.13 (td, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 1.75 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 1.56 (m, 2 H), 0.93 (s, 9H), 0.01 ppm (s, 6 H);

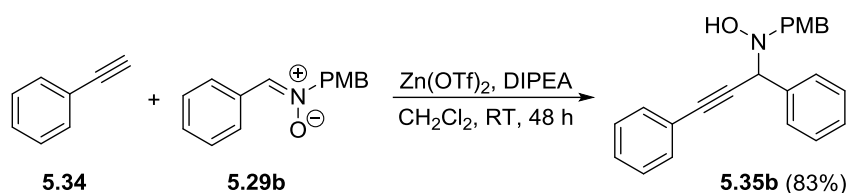
¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = 84.7, 69.5, 62.1, 32.5, 26.7, 19.1, 15.7, -4.5 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[189]

Darstellung der propargylischen Hydroxylamine nach Carreira (Tabelle 21 und 22)

N-Benzyl-*N*-(1,3-diphenylprop-2-in-1-yl)hydroxylamin (**5.35b**)

WB-IV-65



Zu einer Lösung von 100 mg Nitron **5.29b** (414 μmol) und 63 mg Phenylacetylen (622 μmol) in 4 mL CH₂Cl₂ wurden 226 mg Zn(OTf)₂ (622 μmol) und 63.0 mg DIPEA (622 μmol) in CH₂Cl₂ gegeben und für 48 h bei RT gerührt. Das Zn(OTf)₂ wurde zuvor im Feinvakuum 6 h unter Erwärmen getrocknet. Die Reaktion wurde durch die Zugaben von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung beendet und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten 118 mg Produkt **5.35b** (344 μmol, 83%) nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 10:1) erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.56 - 7.62 (m, 2 H), 7.32 - 7.44 (m, 8 H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 5.03 (s., 1 H), 4.04 (d, *J* = 4.4 Hz, 2 H), 3.81 ppm (s, 3 H);

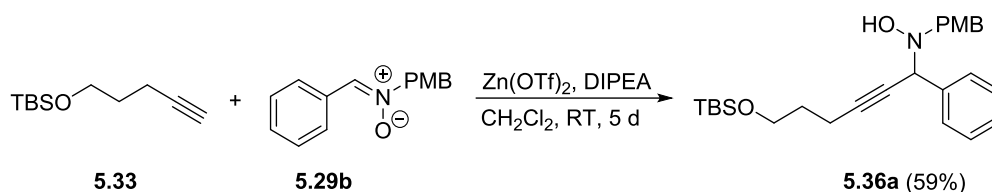
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.9, 137.5, 131.8, 130.7, 128.8, 128.3, 128.2, 128.2, 127.9, 122.7, 114.2, 113.7, 88.5, 84.5, 55.1, 54.3, 42.6 ppm;

HRMS: berechnet für [M+H]⁺: C₂₃H₂₂O₂N 344.1645, gefunden: 344.1649.

[189] R. García-Fandiño, M. J. Aldegunde, E. M. Codesido, L. Castedo, J. R. Granja, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8281-8290.

***N*-(6-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-phenylhex-2-in-1-yl)-*N*-(4-methoxybenzyl)hydroxylamin
(5.36a)**

WB-IV-93



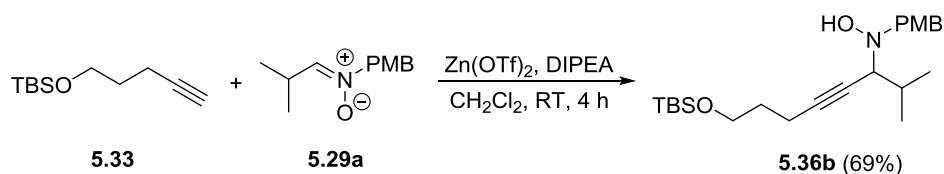
Zu einer Lösung von 100 mg Nitron **5.29b** (414 μmol) und 123 mg Alkin **5.33** (622 μmol) in 4 mL CH_2Cl_2 wurden 226 mg $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (622 μmol) und 63.0 mg DIPEA (622 μmol) gegeben und für 5 d bei RT gerührt. Das $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ wurde zuvor im Feinvakuum 6 h unter Erwärmen getrocknet. Die Reaktion wurde durch die Zugaben von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung beendet und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten 95.6 mg Produkt **5.36a** (244 μmol , 59%) nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{CH}:\text{EtOAc} = 10:1$) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.32 (m, 5 H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 4.19 (br., 1 H), 3.91 (br. s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.76 (m, 2 H), 2.49 (td, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 2 H), 1.85 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 0.91 (s, 9 H), 0.07 ppm (s, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 131.2, 129.2, 128.6, 114.1, 62.1, 55.6, 27.3, 26.3, 18.7, 15.8, -4.9$ ppm.

***N*-(8-((*t*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-4-in-3-yl)-*N*-(4-methoxybenzyl)hydroxylamin
(5.36b)**

WB-IV-70, WB-IV-91



Zu einer Lösung von 627 mg Nitron **5.29a** (3.03 mmol) und 900 mg Alkin **5.33** (4.54 mmol) in 24 mL CH_2Cl_2 wurden 1.65 g $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (4.54 μmol) und 587 mg DIPEA (4.54 μmol) gegeben und für 4h bei RT gerührt. Das $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ wurde zuvor im Feinvakuum 6 h unter Erwärmen getrocknet. Die Reaktion wurde durch die Zugaben von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung beendet und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck

entfernt. Es konnten 1.07 g Produkt **5.36b** (2.09 μmol , 69%) nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 10:1) erhalten werden.

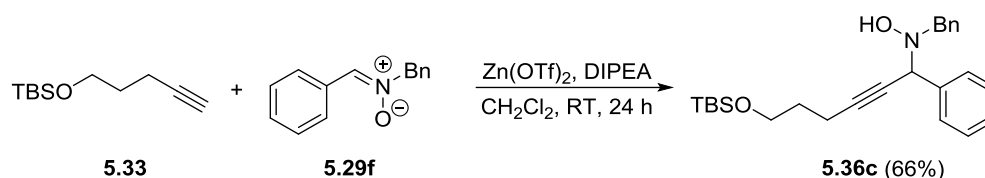
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.74 (m, 2 H), 2.40 (m, 2 H), 1.79 (t, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.02 (dd, J = 13.0, 6.8 Hz, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 0.07 ppm (s, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 144.7, 114.2, 62.0, 55.6, 26.3, 20.3, 18.7, -4.89 ppm;

HRMS: berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{NSi}$ 406.2772, gefunden: 406.2759.

***N*-Benzyl-*N*-(6-((*t*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-phenylhex-2-in-1-yl)hydroxylamin (**5.36c**)**

WB-IV-92



Zu einer Lösung von 500 mg Nitron **5.29f** (2.37 mmol) und 700 mg Alkin **5.33** (3.55 mmol) in 16 mL CH_2Cl_2 wurden 1.29 g Zn(OTf)_2 (3.55 μmol) und 460 mg DIPEA (3.55 μmol) gegeben und für 24h bei RT gerührt. Das Zn(OTf)_2 wurde zuvor im Feinvakuum 6 h unter Erwärmen getrocknet. Die Reaktion wurde durch die Zugaben von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung beendet und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten 640 g Produkt **5.36c** (2.36 μmol , 66%) nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 10:1) erhalten werden.

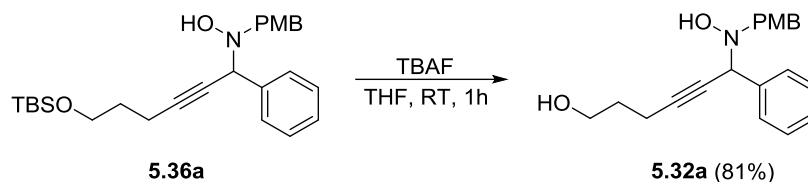
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.36 (m, 8 H), 4.87 (br. s., 1 H), 3.74 (m, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 0.91 (s, 9 H), 0.07 ppm (s, 6 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 129.6, 128.8, 128.4, 128.3, 61.6, 31.5, 31.2, 25.9, 18.3, 15.4, -5.3 ppm;

HRMS: berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{NSi}$ 410.2510, gefunden: 410.2510.

Darstellung der entschützten propargylischen Hydroxylamine 5.31a-c**6-(Hydroxy(4-methoxybenzyl)amino)-6-phenylhex-4-in-1-ol (5.31a)**

WB-IV-97, WB-IV-102



Zu einer Lösung von 1.04 g Alkin **5.36a** (2.36 mmol) in 24 mL THF wurden langsam 7.0 mL TBAF (1M in THF, 7.04 mmol) zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung wurde dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigte organischen Phasen wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{CH}:\text{EtOAc} = 5:1$) konnten 620 mg Alkinol **5.31a** (1.91 mmol, 81%) als bräunliches Öl erhalten werden.

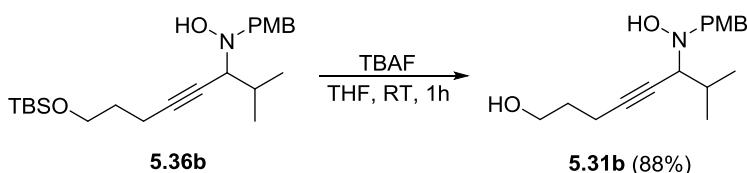
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.68$ (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.35 (d, $J = 8.8$, 2 H), 7.16 (m, 3H), 6.80 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.78 (br, 1 H), 3.99 (m, 2H), 3.54 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.25 (td, $J = 6.8$, 6.8 Hz, 2 H), 1.55 ppm (m, 2 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 160.2$, 139.7, 131.8, 131.1, 130.0, 129.7, 128.8, 128.5, 114.4, 89.1, 62.1, 55.1, 32.5, 16.5 ppm;

HRMS: berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ 326.1751, gefunden: 326.1754.

6-(Hydroxy(4-methoxybenzyl)amino)-7-methyloct-4-in-1-ol (5.31b)

WB-IV-73



Zu einer Lösung von 660 mg Alkin **5.36b** (1.62 mmol) in 16 mL THF wurden langsam 4.9 mL TBAF (1M in THF, 4.85 mmol) zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung wurde dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigte organischen Phasen wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{CH}:\text{EtOAc} = 5:1$) konnten 410 mg Alkinol **5.31b** (1.41 mmol, 88%) als bräunliches Öl erhalten werden.

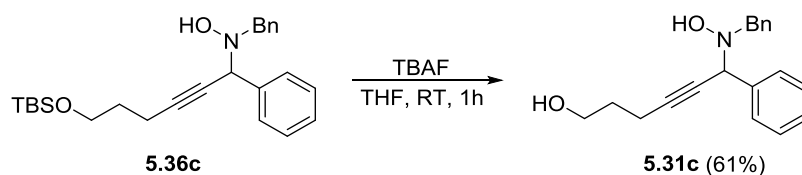
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.83 (d, J = 8.5, 2 H), 4.25 (d, J = 12.8 Hz, 2 H), 3.81 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 3.48 (t, J = 5.9, 5.9 Hz, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 2.18 (td, J = 6.9, 6.9 Hz, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 1.52 (m, 2 H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.05 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 159.9, 131.3, 130.8, 114.4, 61.9, 55.1, 32.3, 20.5, 16.1 ppm;

HRMS: berechnet für [M+H]⁺: C₁₇H₂₆O₃N 292.1907, gefunden: 292.1910.

6-(Benzyl(hydroxy)amino)-6-phenylhex-4-in-1-ol (**5.31c**)

WB-IV-96

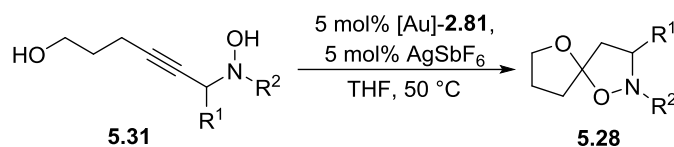


Zu einer Lösung von 640 mg Alkin **5.36c** (1.57 mmol) in 16 mL THF wurden langsam 4.7 mL TBAF (1M in THF, 4.70 mmol) zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung wurde dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigte organischen Phasen wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 5:1) konnten 280 mg Alkinol **5.31c** (950 μ mol, 61%) als bräunliches Öl erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 7.66 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.40 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.20 (m, 5 H), 4.75 (br., 1 H), 4.01 (m, 2 H), 3.50 (t, J = 5.9, 5.9 Hz, 2 H), 2.22 (m, 2 H), 1.53 (m, 2 H), 1.30 ppm (br., 1 H);

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = 138.7, 138.2, 129.6, 129.0, 128.5, 128.2, 127.2, 88.2, 61.2, 60.6, 31.5, 15.5 ppm;

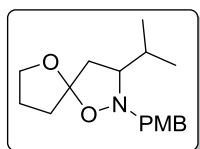
HRMS: berechnet für [M+H]⁺: C₁₉H₂₂O₂N 296.1645, gefunden: 296.1645.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Cyclisierung der Vorläufer 5.31a-c (AAV 5.3)

Zu einer Lösung von 1.0 Äq. Alkinol 5.31 in THF (20 ml/mmol) werden 5 mol% [Au]-**2.81** und 5 mol% AgSbF₆ gegeben und bei 50 °C bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei vermindertem Druck eingeeengt und dann säulenchromatographisch gereinigt.

3-Isopropyl-2-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxa-2-azaspiro[4.4]nonan (5.28a)

WB-IV-103

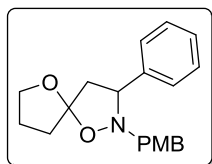


Analog zu AVV 5.1 wurden 50.0 mg Alkinol **5.31b** (172 µmol) mit 7.5 mg [Au]-**2.81** (8.60 µmol) und 2.9 mg AgSbF₆ (8.60 µmol) 4 Stunden bei 50 °C gerührt.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 10:1) konnten 39.8 mg Produkt **5.28a** (140 µmol, 80%) als gelbliches Öl in einem Diastereomerenmisch von 24:76 erhalten werden.

2-(4-Methoxybenzyl)-3-phenyl-1,6-dioxa-2-azaspiro[4.4]nonan (5.28b)

WB-IV-112



Analog zu AVV 5.1 wurden 50.0 mg Alkinol **5.31a** (154 µmol) mit 6.8 mg [Au]-**2.81** (7.70 µmol) und 2.6 mg AgSbF₆ (7.70 µmol) 24 Stunden bei 50 °C gerührt.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 10:1) konnten 13.2 mg Produkt **5.28b** (40.0 µmol, 26%) als gelbliches Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 37:63 erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 7.50 - 7.58 (m, 1.4 H), 7.40 - 7.46 (m, 1.9 H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 3.2 H), 7.18 - 7.21 (m, 0.7 H), 7.02 - 7.15 (m, 3.3 H), 6.72 - 6.83 (m, 3.3 H), 4.37 (dd, *J* = 9.9, 6.6 Hz, 1 H), 4.24 - 4.32 (m, 1 H), 4.05 - 4.13 (m, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 4.00 (d, *J* = 14.3 Hz, 0.64 H), 3.77 - 3.91 (m, 1.6 H), 3.58 - 3.77 (m, 2.9 H), 3.29 (s, 1.8 H), 3.27 (s, 3 H), 2.58 - 2.74 (m, 1.6 H), 2.48 (dd, *J* = 13.2, 8.4 Hz, 0.66 H), 2.32 (dd, *J* = 12.4, 9.9 Hz, 1 H), 1.87 - 2.02 (m, 1.65 H), 1.27 - 1.71 ppm (m, 6.5 H);

¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆): δ = 159.3, 141.9, 131.2, 130.5, 127.7, 127.4, 113.9, 95.8, 69.3, 67.3, 61.8, 54.8, 48.7, 35.2, 24.7 ppm;

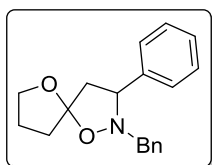
FTIR (Film): 3029 (w), 2951 (w), 2877 (w), 2834 (w), 1737 (w), 1697 (w), 1612 (m), 1585 (w), 1511 (s), 1494 (w), 1455 (m), 1440 (w), 1354 (w), 1331 (w), 1300 (m), 1244 (s), 1172 (m), 1139 (w), 1095 (m), 1064 (m), 1031 (s) cm^{-1} ;

LR-MS (ESI): m/z (%) = 348.2 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 364.2 (30%, $[\text{M}+\text{K}]^+$);

HRMS: berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$ 326.1751, gefunden: 326.1755.

2-Benzyl-3-phenyl-1,6-dioxa-2-azaspiro[4.4]nonan (**5.28c**)

WB-IV-111



Analog zu AVV 5.1 wurden 50.0 mg Alkinol **5.31c** (169 μmol) mit 7.4 mg $[\text{Au}]$ -**2.81** (8.50 μmol) und 2.9 mg AgSbF_6 (8.50 μmol) 24 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{CH}:\text{EtOAc} = 10:1$) konnten 8.8 mg Produkt **5.28c** (30.0 μmol , 18%) als gelbliches Öl in einem Diastereomeregemisch von 39:61 erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.49 - 7.56$ (m, 1 H), 7.39 - 7.49 (m, 5 H), 7.01 - 7.11 (m, 3.36 H), 4.36 (dd, $J = 10.2, 6.6$ Hz, 1 H), 4.24 - 4.32 (m, 1 H), 4.07 (d, $J = 13.9$ Hz, 1 H), 3.99 (d, $J = 14.6$ Hz, 0.58 H), 3.54 - 3.88 (m, 4.32 H), 2.55 - 2.74 (m, 1.58 H), 2.41 - 2.52 (m, 0.58 H), 2.30 (dd, $J = 12.3, 10.1$ Hz, 1 H), 1.83 - 2.01 (m, 1.6 H), 1.27 - 1.67 ppm (m, 6.24 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6): $\delta = 142.3, 139.9, 129.8, 129.4, 128.3, 128.2, 127.7, 114.6, 70.7, 67.8, 64.2, 60.4, 49.3, 34.6, 25.2$ ppm;

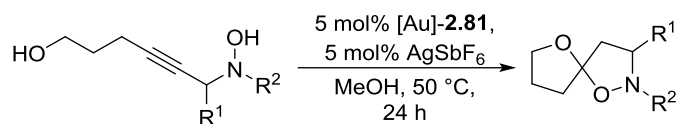
FTIR (Film): 3028 (w), 2942 (w), 2887 (w), 2852 (w), 1737 (w), 1494 (m), 1454 (m), 1435 (w), 1364 (w), 1338 (w), 1304 (w), 1260 (w), 1223 (w), 1160 (w), 1139 (m), 1098 (m), 1064 (m), 1038 (m), 1027 (m) cm^{-1} ;

LR-MS (ESI): m/z (%): 296.38 (15%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 318.3 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 334.2 (10%, $[\text{M}+\text{K}]^+$);

HRMS: berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}$ 296.1645, gefunden: 296.1645.

Durchführung der Cyclisierung in MeOH

WB-IV-114, WB-IV-115



Zu einer Lösung von 50.0 mg Alkinol **5.31b** (172 μmol) in 2 mL MeOH wurden 7.5 mg [Au]-**2.81** (8.60 μmol) und 2.9 mg AgSbF₆ (8.60 μmol) gegeben und 24 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 15:1) konnten 28.4 mg Produkt **5.28a** (97.8 μmol , 57%) als gelbliches Öl in einem Diastereomergemisch von 21:79 erhalten werden

6. Gold-katalysierte Darstellung ungesättigter spirocyclischer Lactone

6.1. Einleitung und Zielsetzung

Spirocyclische Lactone sind Bestandteile einer Vielzahl von Naturstoffen. Eine Auswahl ist in Abbildung 39 dargestellt. So zeigen z.B. Citreoviranol **6.1a** und Demethylcitreoviranol **6.1b**, isoliert von *Penicillium citreo-virid* B. (IFO 4692) auf poliertem Reis, dieses Grundgerüst.^[190] Lenticulon **6.2** ist ein nicht-natürliches Derivat von Griseorhodin A und zeigte in biologischen Tests antiproliferative, cytotoxische und antibakterielle Wirkung.^[191]

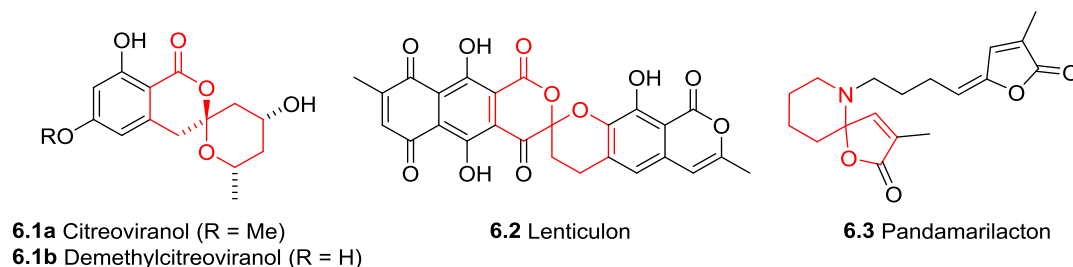
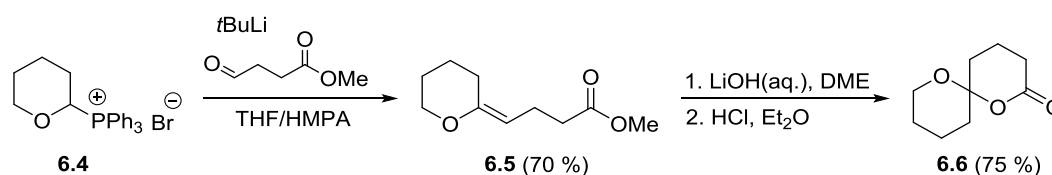


Abbildung 39. Spirocyclische Lactone als Grundgerüst von Naturstoffen.

Pandamarilacton-1 **6.3** wurde aus den Blättern des in Südostasien beheimateten Schraubenbaumgewächses *Pandanus amaryllifolius* isoliert.^[192] Es findet dort schon seit langem ethnomedizinische Anwendung bei Rheumatismus und Bluthochdruck.

Die Synthese von spirocyclischen Lactonen ähnelt im Allgemeinen der einfacher Spiroacetale. Einen frühen Zugang zeigten Mioskowski und Falck, die zunächst mittels Wittig-Reaktion den monocyclischen Methylester **6.5** darstellten, um diesen nach Verseifung der Esterfunktion säurekatalysiert in guten Ausbeuten zum gewünschten Produkt umzuwandeln (Schema 121).^[193]



Schema 121. Darstellung spirocyclischer Lactone nach Mioskowski und Falck.

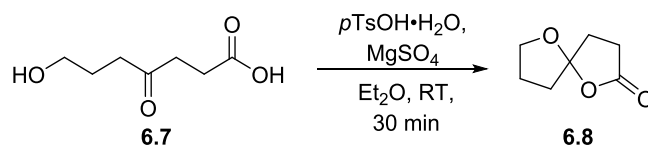
[190] a) Y. Shizuri, H. Shigemori, R. Sato, S. Yamamura, K. Kawai, H. Furukawa, *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 1419-1422; b) S. Lai, Y. Shizuri, S. Yamamura, K. Kawai, H. Furukawa, *Heterocycles* **1991**, *32*, 297-305.

[191] Z. Yunt, K. Reinhardt, A. Li, M. Engeser, H.-M. Dahse, M. Gütschow, T. Bruhn, G. Bringmann, J. Piel, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2297-2305.

[192] a) M. G. Nonato, M. J. Garson, R. J. W. Truscott, J. A. Carver, *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1159-1163; b) H. Takayama, T. Ichikawa, T. Kuwajima, M. Kitajima, H. Seki, N. Aimi, M. G. Nonato, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8635-8639; c) D. C. Lopez, M. G. Nonato, *Phil. J. Sci.* **2005**, *134*, 39-44.

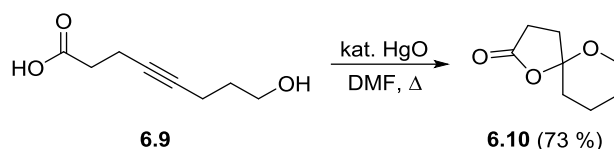
[193] J. B. Ousset, C. Mioskowski, Y.-L. Yang, J. R. Falck *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5903-5906.

Unter sauren Bedingungen konnten Brimble et al. die Ketocarbonsäure **6.7** cyclisieren (Schema 122).^[194] Die Ausbeute war hierbei jedoch nur sehr unbefriedigend.



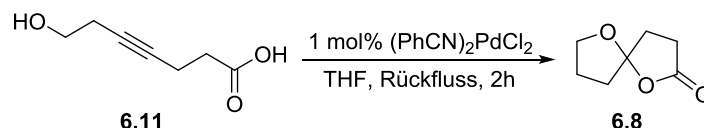
Schema 122. Darstellung spirocyclischer Lactone nach Brimble et al.

Auch mittels Übergangmetallkatalyse konnten spirocyclische Lactone aus linearen Alkinvorläufern dargestellt werden. So hat die Arbeitsgruppe Yamamoto et al. einen Quecksilber-katalysierten Syntheseweg entwickelt (Schema 123).^[195] Hierbei konnten gute Ausbeuten bei jedoch sehr harschen Bedingungen erhalten werden.



Schema 123. Darstellung spirocyclischer Lactone nach Yamamoto et al.

Einen weitaus milderen Weg zeigten Kitching et al.^[196] Das spirocyclische Lacton konnte durch Palladiumkatalyse bei geringer Katalysatorbeladung synthetisiert werden (Schema 124). Ein großes Problem war jedoch die Instabilität des Produkts.



Schema 124. Darstellung spirocyclischer Lactone nach Kitching et al.

Viele der Synthesemethoden dienen der Darstellung gesättigter spirocyclischer Lactone. Die Mehrzahl der aus der Natur bekannten Systeme ist jedoch ungesättigt oder benzanneliert (siehe Abbildung 37). Eine Möglichkeit für die Synthese eines benzannelierten spirocyclischen Lactons wurde von Brimble et al. für die Totalsynthese von Danshenspiroketalacton **6.16b** realisiert (Schema 125).^[197] Diese Naturstoffe wurden aus den getrockneten Wurzeln des chinesischen

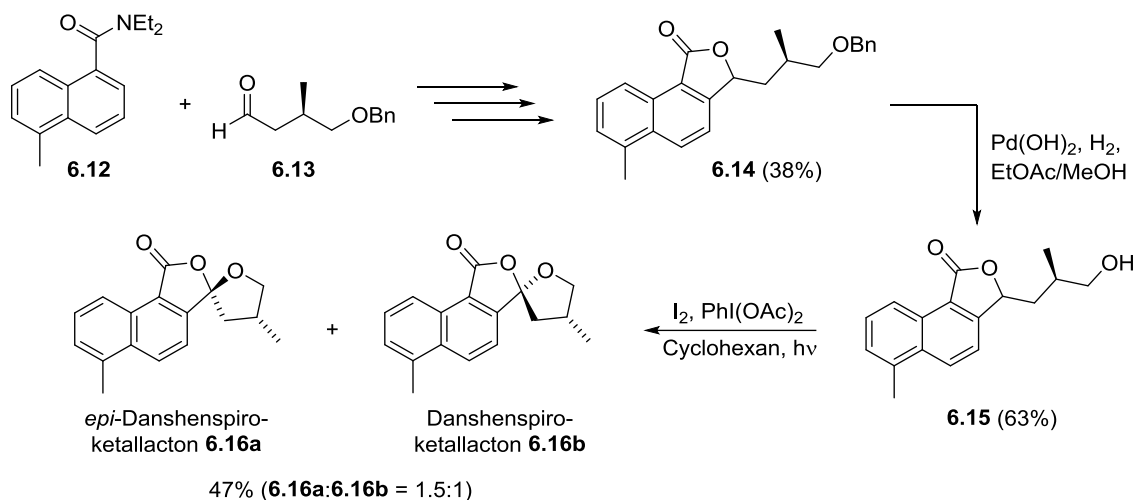
[194] M. A. Brimble, F. A. Fares, P. Turner, *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 845-851.

[195] M. Yamamoto, M. Yoshitake, K. Yamada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 991-992.

[196] Y. Q. Tu, K. A. Byriel, C. H. L. Kennard, W. Kitching, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 1309-1315.

[197] D. F. Chorley, J. L.-Y. Chen, D. P. Furkert, J. Sperry, M. A. Brimble, *Synlett* **2012**, *23*, 128-130.

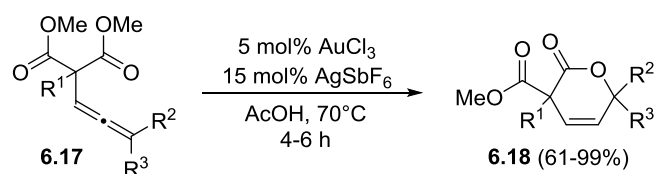
Salbeis (*Salvia miltiorrhiza*), welcher in der traditionellen chinesischen Medizin zur Behandlung von Herzinfarkten und Schlaganfällen eingesetzt wird, isoliert.^[198]



Schema 125. Synthese von Danshenspiroketalacton **6.16b** nach Brimble et al.

Für die Totalsynthese wurden die beiden zuvor hergestellten Verbindungen **6.12** und **6.13** über zwei Stufen verknüpft und zum Lacton **6.14** umgewandelt. Nach Abspaltung der Benzylschutzgruppe wurden Danshenspiroketalacton **6.16b** und das Diastereomer *epi*-Danshenspiroketalacton **6.16a** über eine oxidative radikalische Cyclisierungsreaktion in moderater Ausbeute erhalten.

Die Gold-katalysierte Darstellung ungesättigter Lactone konnte in früheren Veröffentlichungen schon ausgehend von Allenen realisiert werden. So gelang Bäckvall die Darstellung β,γ -ungesättigter δ -Lactone ausgehend von Allen-substituierten Malonsäureestern **7.17** (Schema 126).^[199]



Schema 126. Gold-katalysierte Darstellung β,γ -ungesättigter δ -Lactone nach Bäckvall et al.

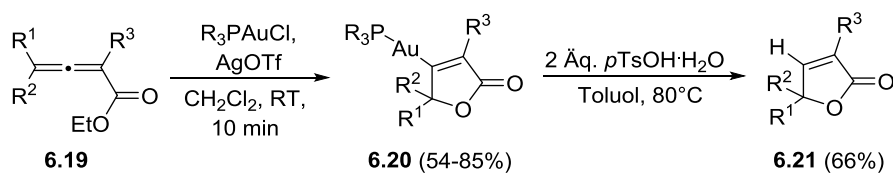
Für mechanistische Studien verwendete Hammond et al später Ethylallenoate zur Gold-katalysierten Synthese von α,β -ungesättigten γ -Butyrolactonen (Schema 127).^[200] Sowohl hier als

[198] a) D. Kong, X. Liu, M. Teng, Z. Rao, *Acta Pharm. Sin.* **1985**, *20*, 747-751; b) L. Zhou, Z. Zuo, M. S. Chow, *J. Clin. Pharmacol.* **2005**, *45*, 1345-1359.

[199] J. Piera, P. Krumlinde, D. Strübing, J.-E. Bäckvall, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2235-2237.

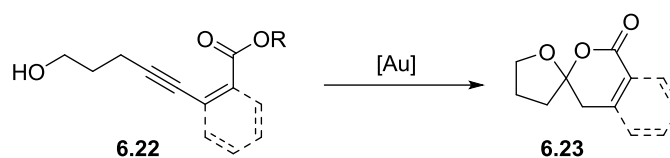
[200] L.-P. Liu, B. Xu, M. S. Mashuta, G.B. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17642-71643.

auch bei den Untersuchungen von Bäckvall et al. waren saure Bedingungen zur Bildung der Produkte notwendig.



Schema 127. Gold-katalysierte Darstellung von α,β -ungesättigten γ -Butyrolactonen nach Hammond et al.

Ziel sollte nun die Entwicklung eines Gold-katalysierten Zugangs zu spirocyclischen Lactonen sein. Als Vorläufer soll hierzu ein lineares, doppelt funktionalisiertes Alkin **6.22** dienen, welches an der einen Seite eine Hydroxy-Gruppe und an der anderen Seite eine Ester-Funktion trägt (Schema 128).



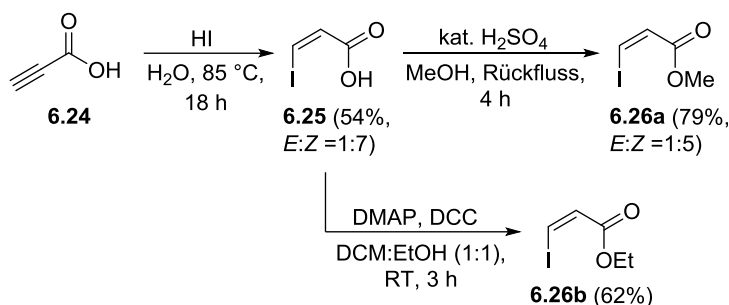
Schema 128. Gold-katalysierte Darstellung α,β -ungesättigter spirocyclischer Lactone.

6.2. Ergebnisse und Diskussion

6.2.1. Synthese der Vorläufer

Für die Synthese der Cyclisierungsvorläufer kann ein Zugang über eine Sonogashira-Reaktion verwendet werden. Hierfür werden zunächst die entsprechenden Vinylidide synthetisiert. Für die Cyclisierungsreaktion muss das entsprechende Alken Z-konfiguriert sein.

Für die Vinylidide **6.26a** und **6.26b** wurde von Propiolsäure ausgegangen (Schema 129). Nach Iodierung der Dreifachbindung konnte das Produkt in einem E/Z-Gemisch von 1:7 und einer Ausbeute von 54% erhalten werden.^[201] Die anschließende Veresterung lieferte den gewünschten Ester mit 79%.^[202] Das E/Z-Verhältnis verschlechterte sich hier auf 1:5, was auf eine mögliche Isomerisierung hindeutet.



Schema 129. Darstellung der Vinylidide **6.26a** und **6.26b**.

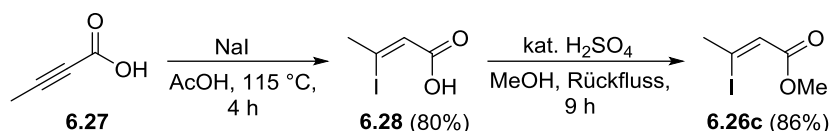
Der Ethylester **6.26b** wurde dann mithilfe des Kupplungsreagenz DCC synthetisiert. Hier war keine Verschlechterung des E/Z-Verhältnisses zu beobachten, jedoch war die Ausbeute mit 62% auch geringer.

Für das methylsubstituierte Vinylidid **6.26c** wurde 2-Butinsäure mit Natriumiodid halogeniert (Schema 130.^[203] Hierbei konnten 80% der Carbonsäure **6.28** isoliert werden. Zudem wurde nur das Z-Isomer gebildet. Nach Veresterung konnten 86% des Esters **6.26c** erhalten werden.^[173] Auch hier konnte ausschließlich das Z-Isomer detektiert werden.

[201] a) Y.-G. Suh, S.-Y. Seo, J.-K. Jung, O.-H. Park, R.-O. Jeon, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1691-1694; b) Y.-G. Suh, J.-K. Jung, S.-Y. Seo, K.-H. Min, D.-Y. Shin, Y.-S. Lee, S.-H. Kim, H.-J. Park, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4127-4137.

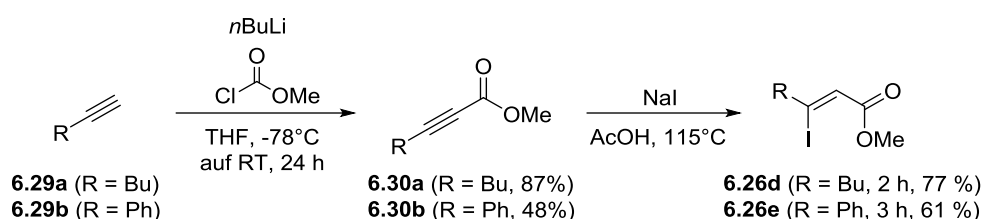
[202] A. S. Batsanov, J. P. Knowles, A. Whiting, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2525-2532.

[203] a) X.-Y. Lu, G.-X. Zhu, S.-M. Ma, *Chin. J. Chem.* **1993**, *11*, 267-271; b) E. Piers, T. Wong, P. D. Coish, C. Rogers, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1816-1819.



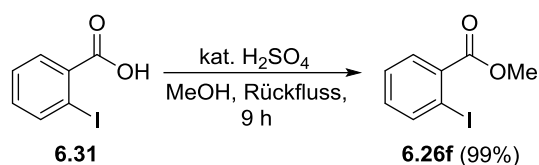
Schema 130. Darstellung des Vinyliodids **6.26c**.

Für die Darstellung der Vinyliodide **6.26d** und **6.26e** wurden zunächst Hex-1-in und Phenylacetylen mit Chlorameisensäuremethylester gekuppelt (Schema 131).^[204] Nach Iodierung mit Natriumiodid konnten die entsprechenden Vinyliodide mit 77% (**6.26d**) bzw. 61% (**6.26e**) über zwei Stufen dargestellt werden.^[205] Auch hier wurden ausschließlich die Z-konfigurierten Vinyliodide gebildet.



Schema 131. Darstellung der Vinyliodide **6.26d** und **6.26e**.

Zuletzt wurde mittels Veresterung von 2-Iodbenzoesäure mit Methanol der letzte Vorläufer für die Sonogashira-Kupplung synthetisiert (Schema 132).^[206]



Schema 132. Darstellung des Methyl-2-iodbenzoat **6.26f**.

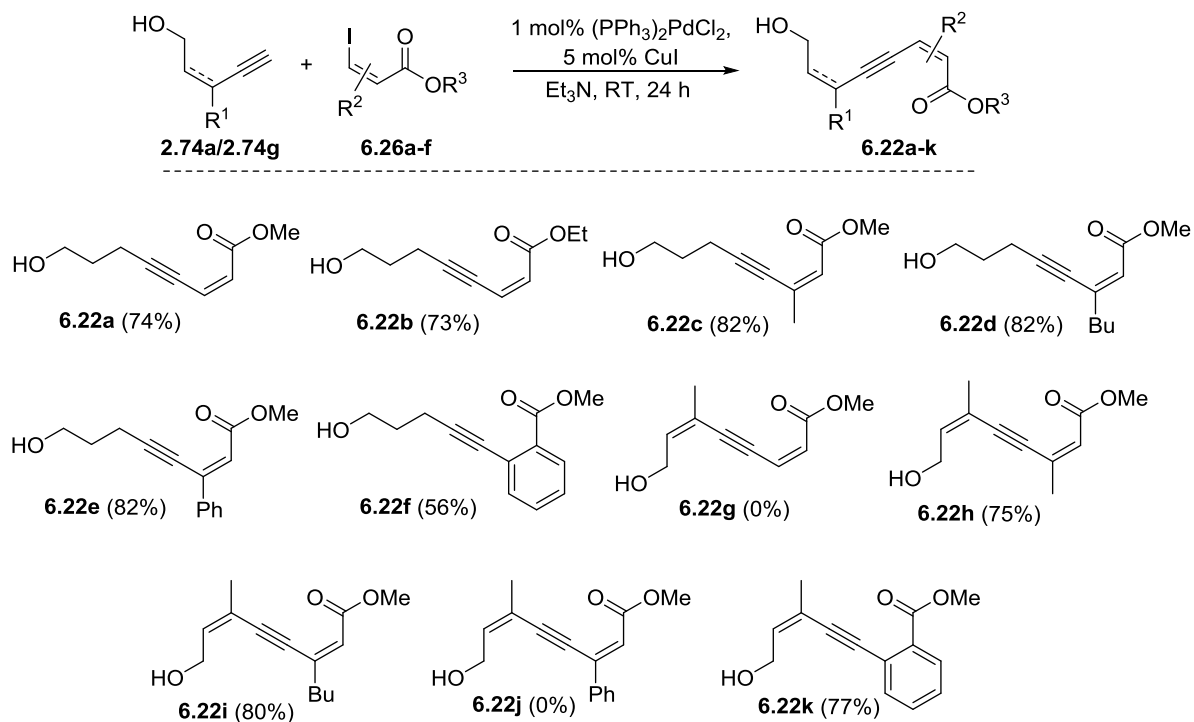
Diese Vorläufer wurden dann mit Pent-4-in-1-ol **2.74a** bzw. (Z)-3-Methylpent-2-en-4-in-1-ol **2.74g** Palladium-katalysiert umgesetzt (Schema 133).^[207] Die gewünschten Produkte der Sonogashira-Reaktion konnten in der Regel mit guten Ausbeuten erhalten werden. Nur im Falle der Verbindungen **6.22g** und **6.22j** verliefen die Synthesen nicht erfolgreich. Der gewünschte Z-konfigurierte Cyclisierungsvorläufer **6.22a**, der mit dem Vinyliodid **6.27a** dargestellt wurde, konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung diastereomerenrein isoliert werden.

[204] I. N. Michaelides, B. Darses, D. J. Dixon, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 664-667.

[205] G. E. Akpınar, M. Kuş, M. Üçüncü, E. Karakus, L. Artok, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 748-751.

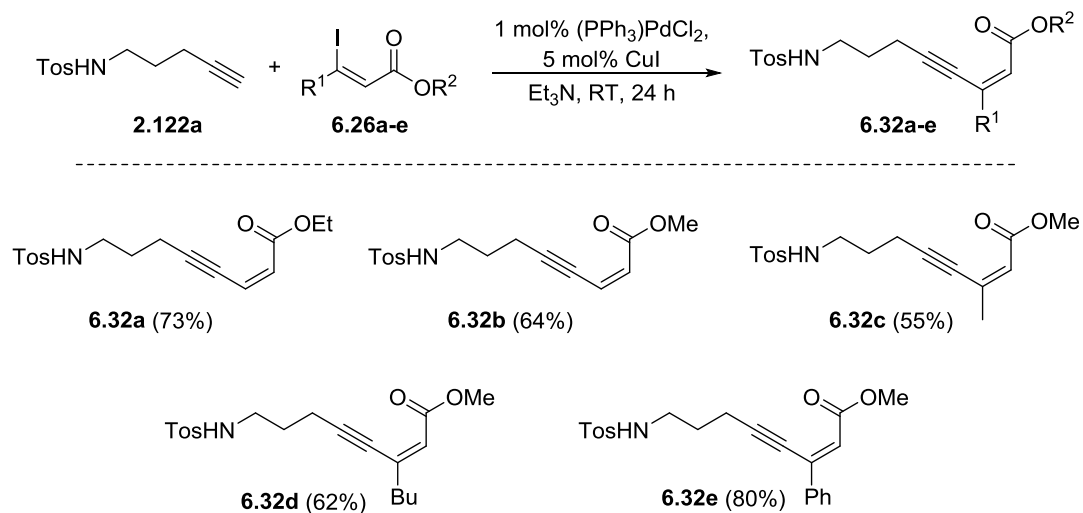
[206] M. C. Pampin, J. C. Estevez, R. J. Estevez, M. Maestro, L. Castedo, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7231-7243.

[207] R. Takeuchi, K. Tanabe, S. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1558-1561.



Schema 133. Darstellung der Eninester **6.22**.

Neben den Eninestern **6.22** mit Alkoholfunktion wurde außerdem Eninester mit Aminfunktion synthetisiert. Hierbei wurde die Sonogashira-Reaktion mit dem Aminoalkin **2.122a** durchgeführt (Schema 134).^[207] Die entsprechenden Produkte konnten mit durchweg moderaten bis guten Ausbeuten isoliert werden.



Schema 134. Darstellung der Eninesters **6.32**.

6.2.2. Versuche zur Cyclisierung der Vorläufer

Die so dargestellten Vorläufer sollten nun mittels Goldkatalyse zu den entsprechenden Spiroverbindungen umgesetzt werden. Begonnen wurde hier mit den Versuchen zur Cyclisierung des Eninesters **6.32a** (Tabelle 25). Dabei wurden 5 mol% eines Goldkatalysators eingesetzt. Der initiiierende Cyclisierungsversuch wurde zunächst ohne Additiv durchgeführt (Eintrag 1). Es konnte hierbei jedoch kein Umsatz beobachtet werden. Daraufhin wurde *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat als Additiv zugesetzt. Falls der Ringschluss erst über den Stickstoff erfolgen sollte, könnte es durch die Protonen die Protodeaurierung beschleunigt werden. Im Falle eines Ringschlusses über den Ester müssten zusätzlich Protonen zugegeben werden, da eine Protodeaurierung nicht stattfinden könnte.

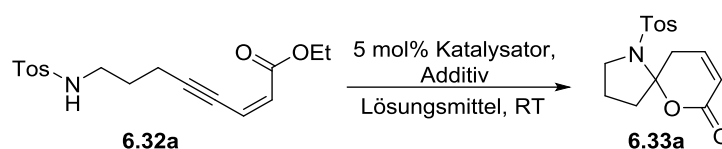
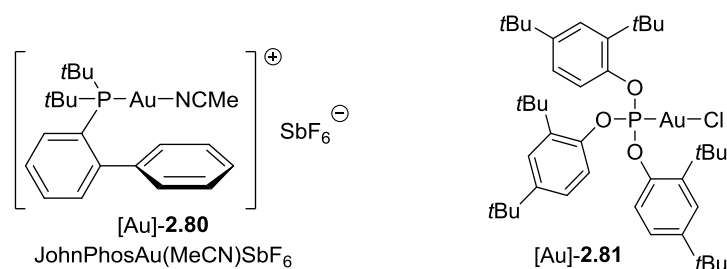


Tabelle 25. Versuche zur Cyclisierung von Eninester **6.32a**.

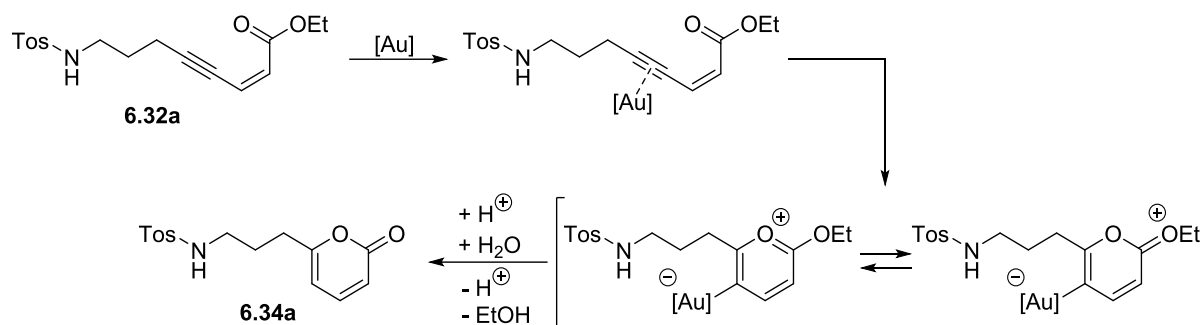
Eintrag	Katalysator	Additiv	Lösungsmittel	T	Ausbeute ^[a]
1	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	-	Et ₂ O	7 d	_[b]
2	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	0.5 Äq. <i>p</i> TsOH·H ₂ O	Et ₂ O	48 h	_[b]
3	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	1 Äq. <i>p</i> TsOH·H ₂ O	Et ₂ O	3 d	-(6.34a , nd)
4	[Au]- 2.80	2 Äq. <i>p</i> TsOH·H ₂ O	Et ₂ O	5 d	-(6.34a , nd)
5	[Au]- 2.81 /AgOTf	2 Äq. <i>p</i> TsOH·H ₂ O	Et ₂ O	4 d	_[b]
6	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	2 Äq. <i>p</i> TsOH·H ₂ O	THF	3 d	-(6.34a , 83%)
7	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	2 Äq. <i>p</i> TsOH·H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	48 h	-(6.34a , 61%)
8	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	2 Äq. <i>p</i> TsOH·H ₂ O	1,2-DCE	44 h	-(6.34a , 72%)
9	Ph ₃ PAuCl/AgBF ₄	2 Äq. <i>p</i> TsOH·H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	3 d	-(6.34a , nd)
10	Ph ₃ PAuCl/AgBF ₄	2 Äq. <i>p</i> TsOH·H ₂ O	Toluol	50 h	-(6.34a , nd)
11 ^[c]	Ph ₃ PAuCl/AgBF ₄	2 Äq. <i>p</i> TsOH·H ₂ O	Toluol	20 h	-(6.34a , nd)

[a] isolierte Ausbeute; [b] kein Umsatz; [c] durchgeführt bei 60 °C.



Mit Zugabe der Säure konnte dann auch Umsatz festgestellt werden. Die gewünschte Spiroverbindung konnte jedoch nicht isoliert werden. Das hierbei gebildete Hauptprodukt war

das 2*H*-Pyran-2-on **6.34a** (Eintrag 3). Dies reagierte unter den gegebenen Bedingungen aber nicht weiter zum spirocyclischen Lacton. Der vorgeschlagene Mechanismus hierzu ist in Schema 135 abgebildet. Bei der Verwendung von zwei Äquivalenten *p*-Toluolsulfonsäure und reaktiveren Katalysatoren konnte auch kein Spiroprodukt erhalten werden (Eintrag 4). Mit dem Phosphit-Goldkatalysator [Au]-**2.81** war darüberhinaus kein Umsatz zu erkennen (Eintrag 5). Variation des Lösungsmittels und des Silbersalzes führte auch nicht zu einer Verbesserung der Reaktivität (Eintrag 6-11).



Schema 135. Möglicher Mechanismus zur Bildung von 2*H*-Pyran-2-on **6.35a**.

Mit den Eninestern **6.22** wurde die Reaktion unter ähnlichen Bedingungen nochmals durchgeführt (Tabelle 26). Mit der Verwendung des Additivs konnte hier analog zu den Cyclisierungsversuchen von Eninester **6.32a** kein spirocyclisches Produkt isoliert werden, sondern es war nur die Bildung des Lactons **6.35** zu beobachten (Schema 136). Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur lieferte das gleiche Ergebnis. Wurde die Reaktion mit den Eninestern ohne Additiv durchgeführt, so konnte diesmal aber vollständiger Umsatz detektiert werden.

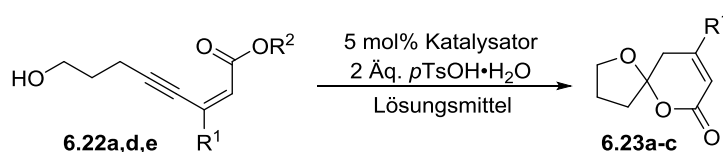
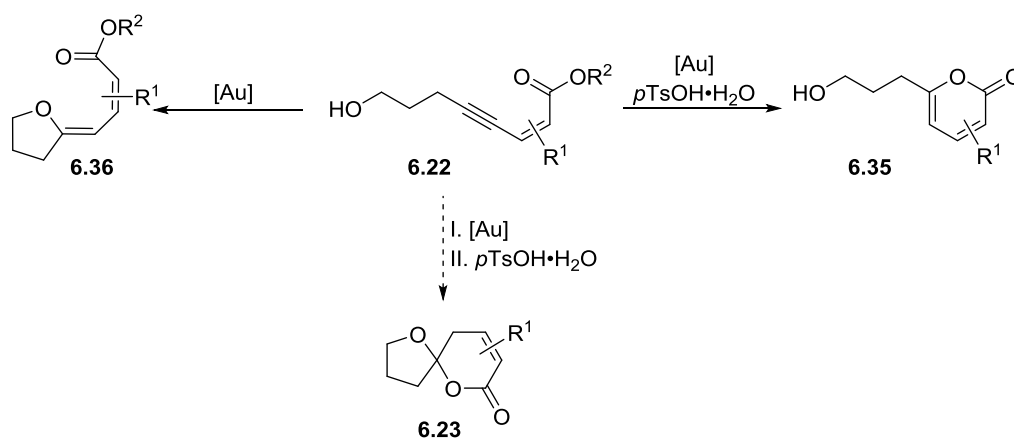


Tabelle 26. Versuche zur Cyclisierung von Eninester **6.22**.

Eintrag	Katalysator	R ¹	R ²	Lösungs-			Ausbeute ^[a]	Produkt
				mittel	T	t		
1	Ph ₃ PAuCl/AgBF ₄	H	Et	CH ₂ Cl ₂	RT	90 min	– ^[b]	6.23a
2	Ph ₃ PAuCl/AgBF ₄	H	Et	Toluol	60 °C	90 min	– ^[b]	6.23a
3	Ph ₃ PAuCl/AgOTf	Bu	Me	Toluol	60 °C	2 h	– ^[c]	6.23c
4 ^[d]	Ph ₃ PAuCl/AgBF ₄	Bu	Me	Toluol	60 °C	3 h	– ^[e]	6.23c
5	Ph ₃ PAuCl/AgBF ₄	Ph	Me	CH ₂ Cl ₂	RT	30 min	Spuren	6.23d
6	[Au]- 2.81 /AgBF ₄	Ph	Me	Toluol	60 °C	20 h	11%	6.23d

[a] isolierte Ausbeute; [b] Bildung von Lacton **6.35a**; [c] Bildung von Lacton **6.35b**; [d] kein Additiv; [e] Bildung von Tetrahydrofuran **6.36**.

Dies stellte sich jedoch nicht als der gewünschte Spirocyclus heraus, sondern es handelte sich dabei um das Tetrahydrofuran **6.36**. Bei der Verwendung des Phenyl-substituierten Eninesters **6.22d** mit zwei Äquivalenten Additiv konnten schlussendlich Spuren der spirocyclischen Verbindung **6.23** erhalten werden. Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur konnte die Ausbeute auf 11% gesteigert werden. Jedoch war hier im Verlauf der Reaktion die Bildung einer Vielzahl von Nebenprodukten zu erkennen.



Schema 136. Cyclisierung des Eninesters **6.22** unter verschiedenen Bedingungen.

Ohne Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäurehydrat kommt es also ausschließlich zur Bildung des Tetrahydrofurans **6.36** und der zweite Ringschluss findet nicht statt. Hingegen wird im Beisein der Brønsted-Säure das Pyranon **6.35** erhalten. Hier kommt es auch nach längerer Reaktionszeit nicht zur weiteren Reaktion.

Aufgrund der Beobachtungen sollte der Prozess in seine zwei Reaktionsschritte aufgeteilt werden. So soll zunächst ohne Brønsted-Säure der erste Ringschluss optimiert werden (Tabelle 27). Da mit einer Reaktionstemperatur von 60 °C schon Umsatz beobachtet werden konnte, wurde diese Temperatur auch für die Optimierungsversuche gewählt.

Mit der Verwendung von Triphenylphosphin-Gold(I)chlorid und Silbertetrafluoroborat konnte ein Umsatz von 95% erhalten werden (Eintrag 1). Gold(I)- und Gold(III)chlorid zeigten im Gegensatz dazu nur unbefriedigenden Umsatz und Ansatz für die Zersetzung der Katalysatoren (Eintrag 2 und 3). Die Reaktionen wurden nach 24 Stunden abgebrochen. Mit dem JohnPhos-Gold(I)-Katalysator [Au]-**2.80** konnten zwar etwas besser Umsatz erhalten werden, jedoch wurde die Reaktion auch hier nach 24 Stunden beendet (Eintrag 4).

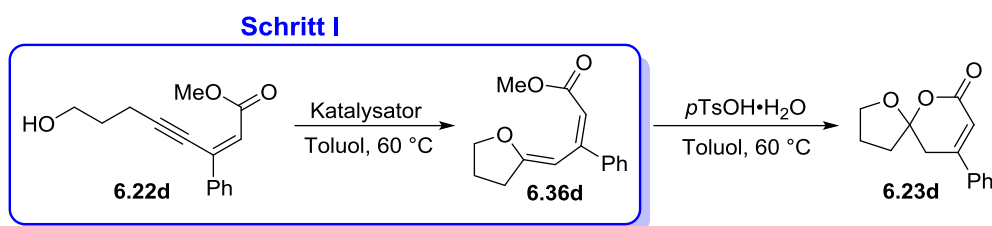


Tabelle 27. Optimierung des ersten Ringschlusses.

Eintrag	Katalysator	t	Umsatz ^[a]
1	5 mol% Ph ₃ PAuCl/AgBF ₄	75 min	95%
2	5 mol% AuCl ₃	24 h	18%
3	5 mol% AuCl	24 h	16%
4	5 mol% [Au]- 2.80	24 h	46%
5	5 mol% [Au]- 2.81 /AgBF ₄	80 min	97%
6	5 mol% [Au]- 2.81 /AgSbF ₆	20 h	76%
7	5 mol% [Au]- 2.81 /AgOTf	22 h	73%
8	2 mol% [Au]- 2.81 /AgBF ₄	100 min	92%
9	1 mol% [Au]- 2.81 /AgBF ₄	120 min	90%

[a] Umsatz bestimmt mittel GC, Produkt **6.36d** nicht weiter charakterisiert.

Eine deutliche Verbesserung der Reaktivität konnte dann wieder mit dem Phosphit-Gold(I)-Katalysator [Au]-**2.81** beobachtet werden. Hierbei war ein starker Einfluss des Silbersalzes zu erkennen (Eintrag 5-9). In Verbindung mit Silbertetrafluoroborat wurden 97% Umsatz nach 80 Minuten erreicht. Mit Silberhexafluoroantimonat und Silbertriflat verlief die Reaktion viel langsamer. In beiden Fällen konnten nach 20 bzw. 22 Stunden 76% bzw. 73% erhalten werden. Bei Verringerung der Katalysatorbeladung konnten auch noch gute Umsätze von 92% bzw. 90% beobachtet werden. Für die weiteren Optimierungsversuche wurde der Phosphit-Gold(I)-Katalysator in Verbindung mit Silberhexafluoroborat verwendet.

Als für den nächsten Ringschluss notwendige Brønsted-Säure wurde wieder *p*-Toluolsulfonsäure gewählt (Tabelle 28). Unter den gleichen Bedingungen wie im Schritt zuvor wurden nun verschiedene Mengen der Säure zugesetzt. Bei Verwendung von 0.1 Äquivalenten wurde vollständiger Umsatz nach 2.5 Stunden erreicht, jedoch konnten nur 26% der Spiroverbindung **6.23d** detektiert werden (Eintrag 1). Es zeigten sich im Verlauf der Reaktion Anzeichen von Zersetzung. Wurde die Menge der Säure auf 0.2 Äquivalente erhöht, konnte auch der Umsatz gesteigert werden (Eintrag 2.).

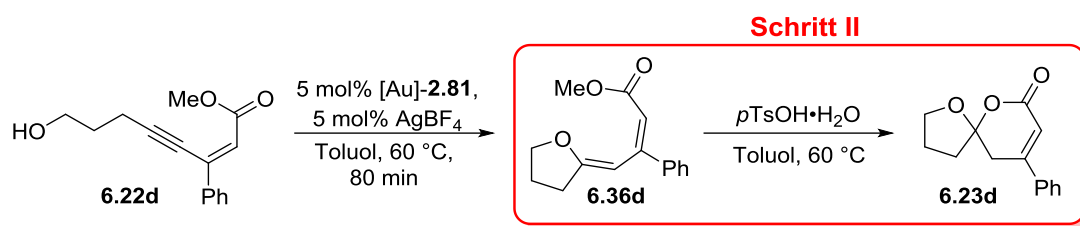


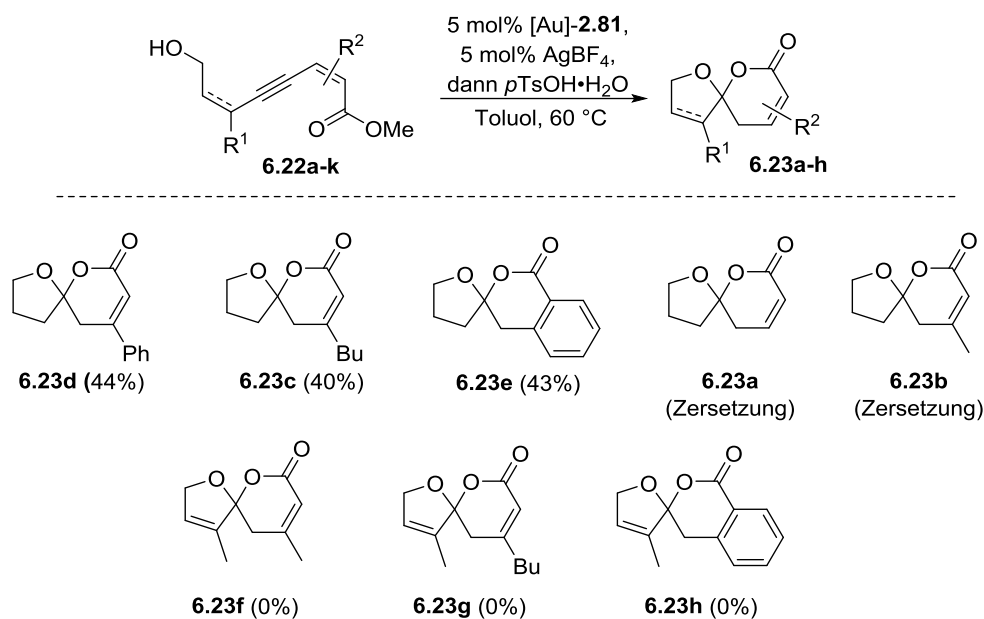
Tabelle 28. Optimierung des zweiten Ringschlusses.

Eintrag	<i>p</i> TsOH·H ₂ O (Äq.)	t	Ausbeute ^[a]
1	0.1	2.5 h	26%
2	0.2	30 min	27%
3	0.5	5 min	67%
4	1.0	5 min	38%
5	2.0	5 min	77%
6 ^[b]	2.0	24 h	-[c]
7 ^[d]	2.0	6 h	-[c]

[a] NMR-Ausbeute; [b] bei RT; [c] Zersetzung; [d] bei 0 °C.

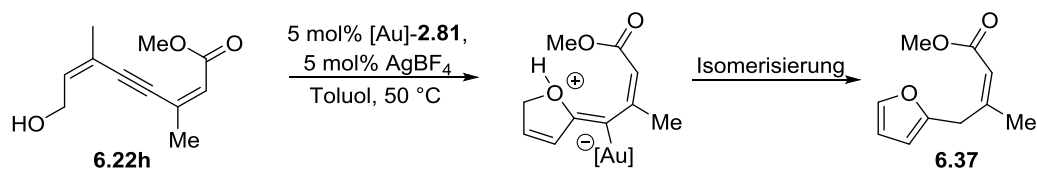
Die Ausbeute lag aber auch hier bei unbefriedigenden 27%, da es anscheinend nach 30 Minuten zur Zersetzung gekommen war. Erst ab der Verwendung von 0.5 Äquivalenten war es möglich, höhere Ausbeuten zu erzielen (Eintrag 3). So konnten hier nach fünf Minuten 67% des Produkts erhalten werden. Bei äquivalenten Mengen an Brønsted-Säure war auch nach fünf Minuten vollständiger Umsatz erreicht worden, die Ausbeute lag hier jedoch bei nur 38% (Eintrag 4). Wurden zwei Äquivalente *p*-Toluolsulfonsäurehydrat eingesetzt, konnten schließlich nach ebenfalls fünf Minuten 77% der Spiroverbindung **6.23d** gebildet werden (Eintrag 5). Bei längerer Reaktionszeit war auch hier – wie auch bei Eintrag 3 und 4 – die Bildung von Nebenprodukten aufgrund von Zersetzung zu beobachten. Durch Verringerung der Reaktionstemperatur sollte dem entgegengesteuert werden (Eintrag 6 und 7). Dies gelang jedoch nicht, da es hier ausschließlich zur Zersetzung des von **6.36d** kam.

Mit den optimierten Bedingungen wurde nun versucht, die Substratbandbreite zu variieren (Schema 137). So konnten neben dem Phenyl-substituierten Produkt **6.23d** ein Butyl-substituiertes (**6.23c**) und ein benzanelliertes Substrat (**6.23e**) dargestellt werden. Hingegen zeigte sich bei den Versuchen zur Synthese von Verbindung **6.23a** und **6.23b** zwar vollständiger Umsatz, jedoch konnte aufgrund von Zersetzung beim zweiten Cyclisierungsschritt kein Produkt isoliert werden.



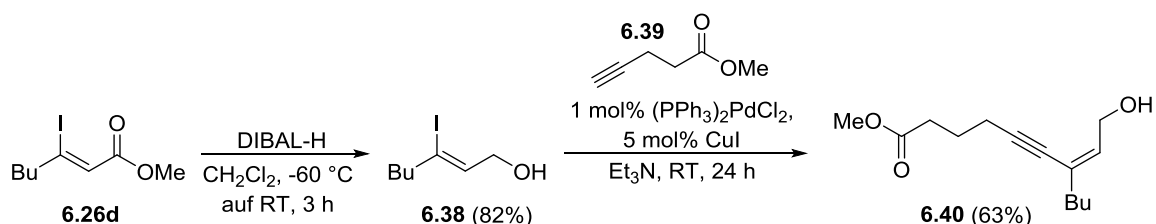
Schema 137. Versuche zur Cyclisierung der verschiedenen Eninester **6.22**.

Die Dienine **6.22h**, **6.22i** und **6.22j** zeigten keinen gewünschten Umsatz zu den entsprechenden Spiroverbindungen. Es kam hierbei nach dem ersten Ringschluss zu keiner weiteren Cyclisierung. Der Grund hierfür liegt in der Bildung des Furans **6.37**, welches vermutlich im Schritt der Protodeaurierung entsteht (Schema 138). Das zweite Nucleophil ist unter diesen Bedingungen nicht mehr in der Lage am gebildeten Heteroaromaten anzugreifen.



Schema 138. Bildung des Furans **6.37**.

Es wurde zudem versucht, mittels Goldkatalyse den Vorläufer **6.40** zu cyclisieren. Der Schlüsselschritt der Darstellung war auch hier eine Sonogashira-Kupplung des Allylkohols **6.38** und Ester **6.39** (Schema 139). Bei dem erhaltenen Vorläufer lag ein Eninol als Strukturmerkmal vor.



Schema 139. Darstellung des Eninols **6.40**.

Unter den zuvor ermittelten Bedingungen konnte auch hier nicht das gewünschte spirocyclische Produkt erhalten werden (Eintrag 1). Die Reaktionen waren nach etwa 30 Minuten beendet.

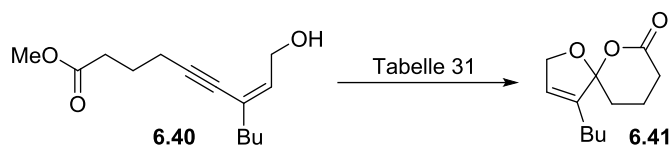
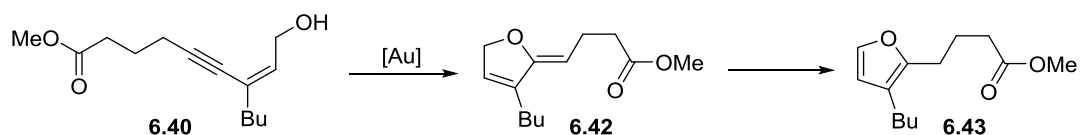


Tabelle 29. Versuche zur Gold-katalysierten Cyclisierung von Vorläufer **6.40**.

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1	5 mol% Ph ₃ PAuCl, 5 mol% AgBF ₄ , Toluol, 60 °C, 60 min, dann 2 Äq. <i>p</i> TsOH·H ₂ O, 60 °C, 10 h	_[a]
2	5 mol% Ph ₃ PAuCl, 5 mol% AgBF ₄ , 2 Äq. <i>p</i> TsOH·H ₂ O Toluol, 60 °C, 60 min, 12 h	_[a]
3	5 mol% HAuCl ₄ , Toluol, 60 °C, 16 h	_[a]

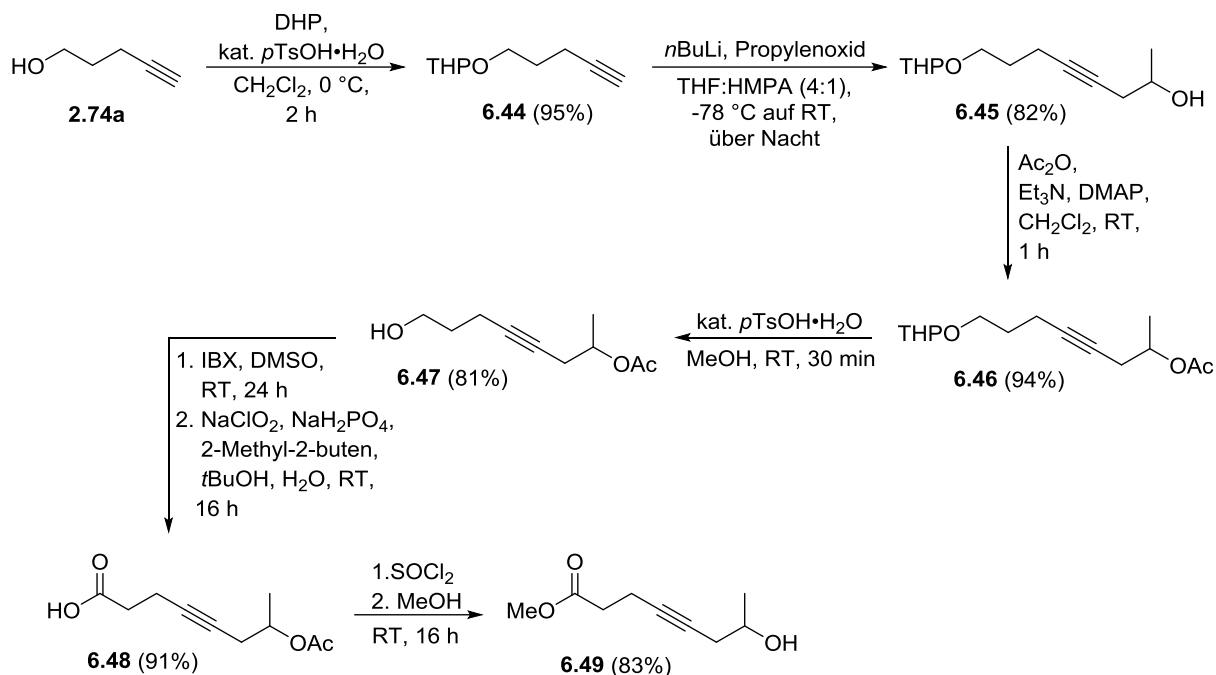
[a] quantitative Bildung des Furans **6.43**.

Das Hauptprodukt war dabei das Furanderivat **6.43**, welches wie Furan **6.37** das Isomerisierungsprodukt des intermediären Monocyclus aus dem Angriff des Alkohols an die Dreifachbindung war (Schema 140). In den ersten Versuchen, bei denen das Additiv von Beginn an eingesetzt wurde, konnte als Hauptprodukt auch hier das entsprechende Lacton isoliert werden (Tabelle 26). Bei den Cyclisierungsversuchen von Eninol **6.40** wurde das Additiv nun mit zu Beginn der Reaktion zugegeben (Eintrag 2). Aber auch hierbei fand keine Spirocyclisierung statt, sondern es konnte nur Furan **6.43** detektiert werden. Die Verwendung der Tetrachlorgoldsäure lieferte die gleichen Resultate (Eintrag 3). Beide Reaktionen zeigten wieder nach 30 Minuten vollständigen Umsatz.



Schema 140. Bildung des Furans **6.43**.

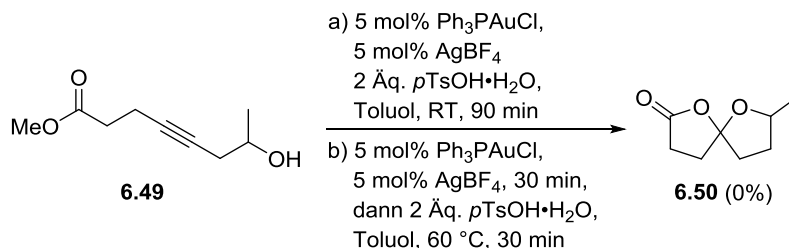
Es wurde auch ein Cyclisierungsvorläufer ohne Doppelbindung synthetisiert (Schema 141). Hierfür wurde Pent-4-in-1-ol **2.74a** mit einer THP-Schutzgruppe versehen und mit Propylenoxid zu Alkin **6.45** umgesetzt.



Schema 141. Darstellung des Cyclisierungsvorläufers 6.49.

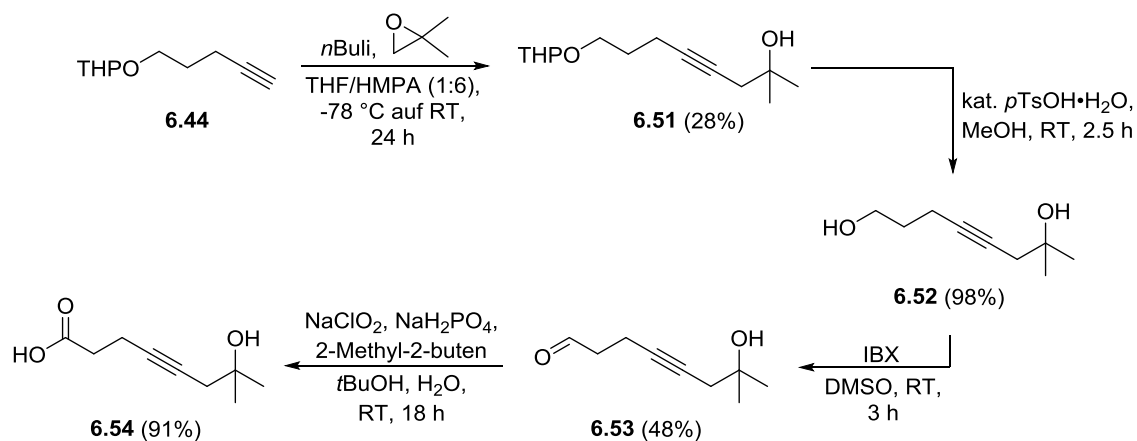
Die entstandene sekundäre Alkoholfunktion in Alkin **6.45** wurde mit einer Acetylgruppe geschützt und die THP-Schutzgruppe anschließend säurekatalysiert entfernt. Diese Schritte konnten mit durchweg guten Ausbeuten von 94% bzw. 81% realisiert werden. Der primäre Alkohol **6.47** wurde dann mit IBX erst zum Aldehyd und dann unter Pinnick-Bedingungen zur Carbonsäure **6.48** umgewandelt (91% Ausbeute über zwei Stufen). Diese wurde dann abschließend mit Methanol verestert (83% Ausbeute). Unter diesen Bedingungen wurde dann auch die Acetyl-Schutzgruppe entfernt.

Alkin **6.49** wurde nun versucht mittels Goldkatalyse zum Spirolacton umzusetzen (Schema 142). Da hierbei kein Intermediat zu erwarten ist, welches isomerisieren kann, wurde die Brønsted-Säure zu Beginn der Reaktion zugegeben. Bei Raumtemperatur war ein leichter Umsatz zu erkennen, das Spirolacton **6.50** konnte jedoch nicht isoliert werden. Bei 60 °C war wieder die Bildung einer Vielzahl von Produkten zu erkennen.



Schema 142. Versuch der Cyclisierung von Vorläufer 6.49.

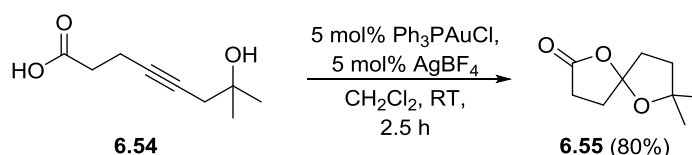
Es wurde anschließend ein weiterer Vorläufer mit freier Carbonsäure-Funktion synthetisiert (Schema 143). Ausgehend von Alkin **6.44** wurde durch Epoxidöffnung von 2,2-Dimethyloxiran der homopropargylische Alkohol **6.51** mit 28% Ausbeute erhalten. Die Abspaltung der THP-Schutzgruppe zum entschützten Produkt **6.52** gelang dann mit sehr guten 98% Ausbeute.



Schema 143: Darstellung des Cyclisierungsvorläufers **6.54**.

Es folgten dann zwei Oxidationsreaktionen, bei denen zunächst der primäre Alkohol mit IBX zum Aldehyd **6.53** und dann unter Pinnick-Bedingungen weiter zur Carbonsäure **6.54** umgewandelt wurde (48% und 91% Ausbeute). Die Oxidation des Alkohols zum Aldehyd zeigte einen sehr guten Umsatz, jedoch kam es offensichtlich bei der Aufarbeitung bzw. Aufreinigung zu Verlust an Produkt.

Der Vorläufer **6.54** sollte nun in das entsprechende Spiroacetal **6.55** überführt werden (Schema 144). Diese Reaktion soll als Kontrolle dienen, da bei der Cyclisierung keine Brønsted-Säure benötigt wird. Es können somit Rückschlüsse auf die Stabilität des Produkts unter den sauren Bedingungen während der Reaktion gezogen werden.



Schema 144. Versuch der Cyclisierung von Vorläufer **6.54**.

Die Cyclisierung des Substrats **6.54** zeigte nach 2.5 Stunden vollständigen Umsatz. Das Produkt **6.55** konnte mit 80% Ausbeute erhalten werden und es konnten keine Anzeichen von Zersetzung während der Reaktion beobachtet werden.

In den folgenden Experimenten sollten dann unter ähnlichen Bedingungen die Eninester **6.32** cyclisiert werden (Tabelle 30). Es kam aber hierbei nicht zum benötigten ersten Ringschluss zum *N*-Heterocyclus. Diese Beobachtungen konnten sowohl bei 60 °C als auch bei 100 °C gemacht werden. Es wurde dennoch nach einer gewissen Zeit *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben.

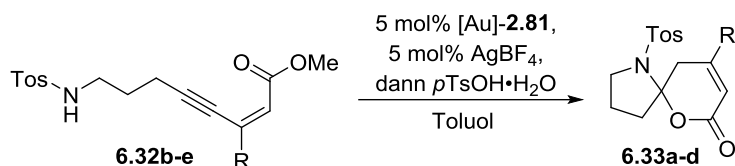
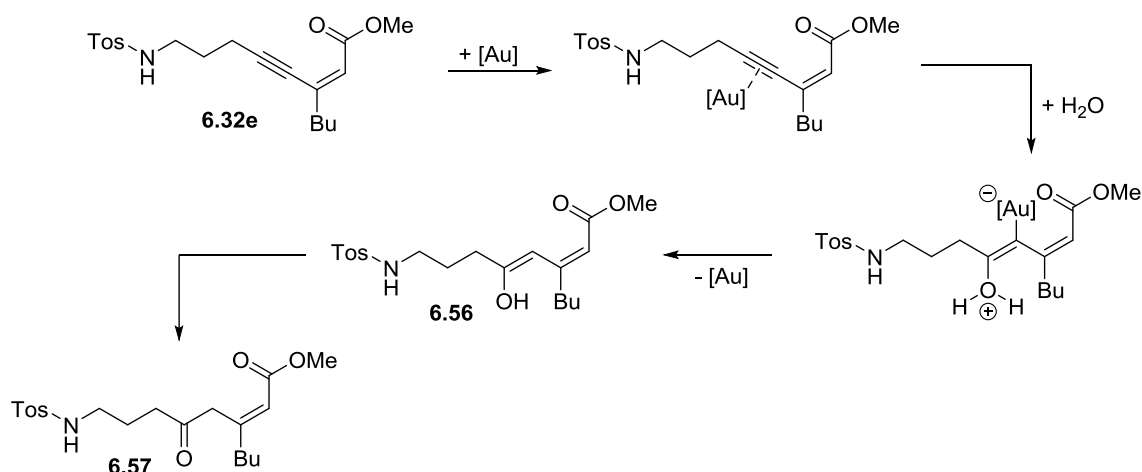


Tabelle 30. Versuch der Cyclisierung von Vorläufer **6.32b-e**.

Eintrag	R	T	t	Ausbeute	Produkt
1	H	60 °C	6 h	-[a]	6.33a
2	Me	60 °C	6 h	-[a]	6.33b
3	Bu	60 °C	44 h	-[b]	6.33c
4	Bu	100 °C	3 d	-[b]	6.33c
5	Ph	60 °C	3 d	-	6.33d

[a] Zersetzung; [b] Bildung von Lacton **6.34b** und Keton **6.57**.

Ab dann war immer ein Umsatz zu erkennen, hingegen war dies wieder nicht die gewünschte Spiroverbindung. Sowohl beim unsubstituierten als auch beim Methyl-substituierten Vorläufer kam es hauptsächlich zur Zersetzung. Neben dem Lacton war zudem auch die Bildung des Ketons **6.57** als Hydratationsprodukt zu erkennen (Schema 145). Dabei war auch kein Unterschied bei der Wahl der Cyclisierungsvorläufer zu erkennen. In allen Fällen misslangen die Reaktionen.



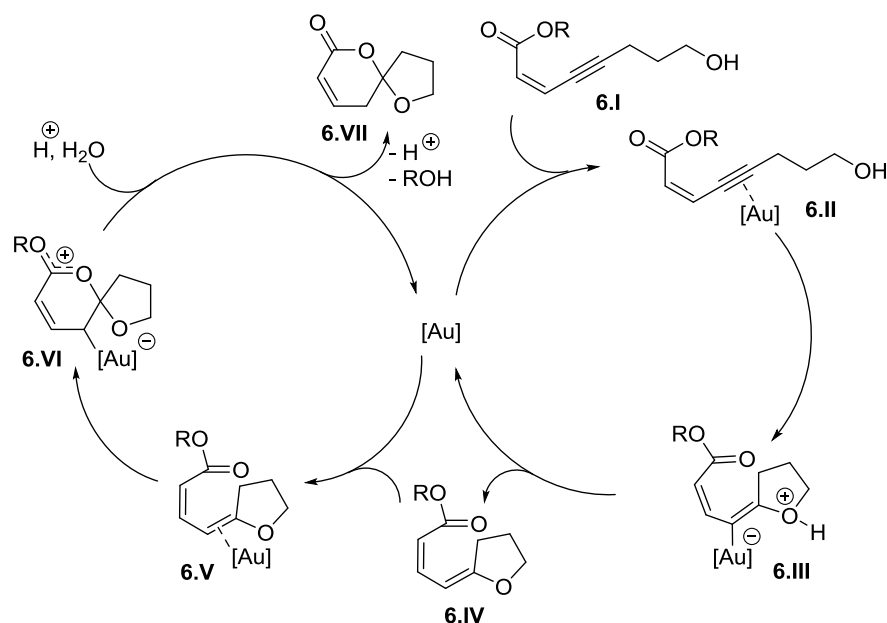
Schema 145. Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung von Keton **6.57**.

Für die erfolgreiche Spirocyclisierung des Vorläufers **6.32** muss also wieder zunächst der erste Ringschluss optimiert werden. Die Beobachtungen zeigen, dass der zweite Cyclisierungsschritt

unter den zuvor bestimmten Bedingungen erfolgreich verlaufen sollte. Weitere Studien wurden hierzu aber nicht mehr angestellt.

6.2.3. Postulierter Mechanismus

Abschließend wird ausgehend von den erhaltenen Ergebnissen der wahrscheinliche Mechanismus formuliert (Schema 146). Im ersten Schritt wird dabei die Dreifachbindung durch den Goldkatalysator aktiviert. Nach nucleophilem Angriff des Sauerstoffs der Alkoholfunktion wird die Organogoldspezies **6.III** gebildet. Es folgt dann die Protodeaurierung und die Freisetzung des monocyclischen Produkts **6.IV**. Nach vermutlicher erneuter Aktivierung durch den Goldkatalysator kommt es dann zum nucleophilen Angriff des Carbonyl-Sauerstoffs an den cyclischen Enolether. Wie bei dem vorgeschlagenen Mechanismus in Kapitel 5 könnte es hier auch zur Bildung eines Oxocarbeniumions kommen. Der Angriff des Carbonylsauerstoffs an dieses Oxocarbeniumion führt zur Organogoldspezies **6.VI**.

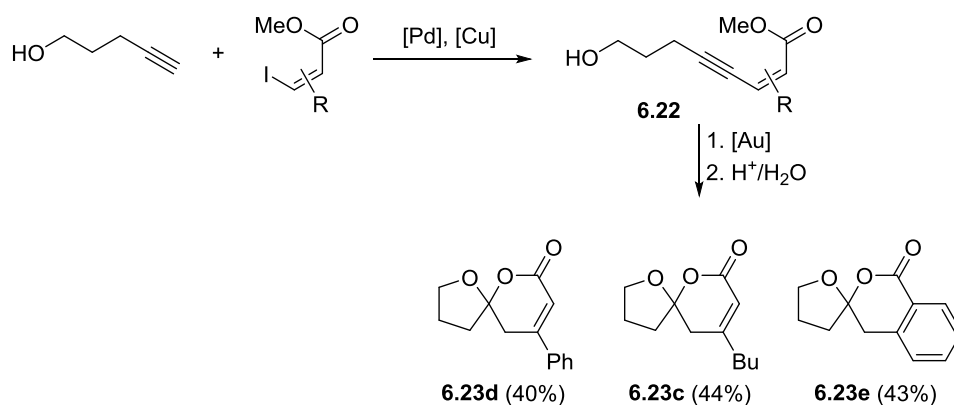


Schema 146. Vorgeschlagener Mechanismus zur Gold-katalysierten Darstellung spirocyclischer Lactone.

Für die anschließende Protodeaurierung fehlt im Molekül ein geeignetes Proton, welches stattdessen durch *p*-Toluolsulfonsäurehydrat geliefert wird. Nach Freisetzung des Alkohols wird dann das gewünschte Produkt **6.VII** erhalten.

6.3. Zusammenfassung

Mit geeigneten Substituenten und Reaktionsbedingungen konnte in diesem Kapitel ein Gold-katalysierter Zugang zu spirocyclischen α,β -ungesättigten Lactonen ausgehend von Ester-funktionalisierten Alkinolen entwickelt werden. Der Zugang zu den Cyclisierungsvorläufern erfolgt hierbei durch Sonogashira-Reaktion ausgehend von einfach zugänglichen Verbindungen. Dadurch könnten in zukünftigen weiteren Studien auf diese Art bequem eine Vielzahl von Vorläufern synthetisiert werden, die in ein breiteres Substitutionsmuster tragen. Diese Methode könnte für die Verwendung in der Naturstoffsynthese zum Aufbau solcher spirocyclischer Einheiten von großem Interesse sein (Abbildung 39).

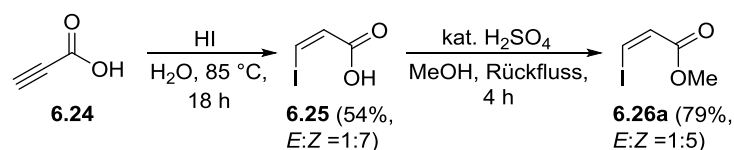


Schema 147. Gold-katalysierter Zugang zu spirocyclischen α,β -ungesättigten Lactonen ausgehend von Ester-funktionalisierten Alkinolen.

Die Darstellung der analogen Stickstoffverbindungen schlug hingegen fehl. Der Grund hierfür liegt in der Reaktivität der Aminogruppe. Hier ist eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen oder die Wahl einer anderen Schutzgruppe am Stickstoff notwendig. Als alternative Schutzgruppen für solche Gold-katalysierten Reaktion haben sich in früheren Studien vor allem Carbamatschutzgruppen bewährt.

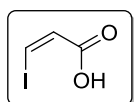
6.4. Experimenteller Teil

Darstellung von Methyl-(Z)-3-iodoacrylat (6.26a)



(Z)-3-Iodoacrylsäure (6.25)

WB-196



Zu einer Lösung von 2.00 g Propinsäure (28.6 mmol) in 4 mL Wasser wurden 5,7 mL Iodwasserstoff (16.2 g, 127 mmol) gegeben und 18 h bei 85 °C gerührt. Es wurden 10 mL 1N wässrige Salzsäure zugegeben und die Lösung dreimal mit Et₂O extrahiert.

Die vereinigte organische Phase wurde nacheinander mit gesättigter Na₂S₂O₃- und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Cyclohexan umkristallisiert und es konnten 3.02 g Carbonsäure **6.25** (15.2 mmol, 54%) als weißer Feststoff in einem E/Z-Gemisch von 1:7 erhalten werden.

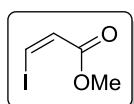
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.40 (m, 1 H), 8.11* (dd, *J* = 14.9, 0.6 Hz, 0.1 H), 7.66 - 7.73 (m, 1 H), 7.00 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 6.92* ppm (d, *J* = 14.8 Hz, 0.1 H);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 169.2, 135.7, 129.3, 102.9, 98.0 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[195,201]

Methyl-(Z)-3-iodoacrylat (6.26a)

WB-282



Zu einer Lösung von 2.00 g Carbonsäure **6.25** (10.1 mmol) in 10 mL MeOH wurden vorsichtig 0.5 mL konz. H₂SO₄ getropft und die Temperatur stieg sprunghaft an. Die

Reaktionslösung wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt. Methanol wurde anschließend bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 30 mL Et₂O aufgenommen. Die erhaltene braune Lösung wurde nacheinander mit Wasser, wässriger ges. NaHCO₃-Lösung, wässriger ges. Na₂S₂O₃-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten ohne weitere Aufreinigung 1.41 g Ester **6.26a** (6.63 mmol, 66%) in einem Diastereomergemisch von 5:1 zusammen mit dem *E*-Isomer erhalten werden.

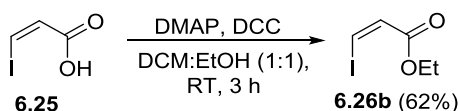
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.56$ (d, $J = 14.8$ Hz, 0.2 H), 6.67 - 6.75 (m, 1 H), 6.62 (d, $J = 14.8$ Hz, 0.2 H), 6.34 - 6.43 (m, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.23 ppm (s, 0.5 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 164.7/164.5^*$, 138.8*/130.0, 99.7*/95.1, 51.7*/51.4 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[208]

Darstellung von Ethyll-(Z)-3-iodoacrylat (6.26a)

WB-199



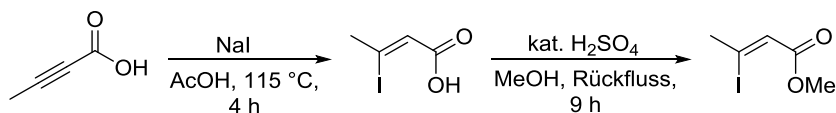
Zu einer Lösung von 1.00 g Carbonsäure **6.25** (5.05 mmol) in 10 mL CH_2Cl_2 wurden nacheinander 1.89 g DMAP (1.55 mmol), 1.15 g DCC (5.56 mmol) und 4.4 mL EtOH (7.58 mmol) gegeben und 3 h bei RT gerührt. Zu der Reaktionslösung wurden 10 mL Cyclohexan gegeben und dann durch Celite[®] filtriert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{CH:EtOAc} = 20:1$) konnten 697 mg Ester **6.26b** (3.08 mmol, 62%) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.44$ (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 6.88 - 6.91 (m, 1 H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.32 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.5, 129.9, 94.5, 60.7, 14.1$ ppm.

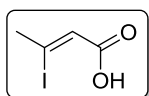
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[203b]

Darstellung von Methyl-(Z)-3-iodobut-2-enoat (6.26c)



(Z)-3-Iodobut-2-ensäure (6.28)

WB-197, WB-198



2.00 g But-2-insäure (23.8 mmol) und 5.70 g NaI (38.1 mmol) wurden vorgelegt und bei Raumtemperatur 8.7 mL Eisessig (9.14 g, 152 mmol) zugegeben. Das

[208] C. Spino, H. Rezeai, K. Dupont-Gaudet, F. Bélanger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9926-9927.

Reaktionsgemisch wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Essigsäure wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 50 mL Et₂O aufgenommen. Der Feststoff wurde filtriert und das Filtrat mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck, restliche Essigsäure wurde im Feinvakuum entfernt. Es konnten 4.02 g Carbonsäure **6.28** (19.1 mmol, 80%) ohne weitere Aufreinigung als gelber Feststoff erhalten werden.

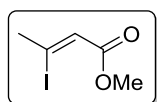
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.36-6.41 (m, 1 H), 2.79 ppm (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 168.9, 125.1, 116.7, 37.0 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[209]

Methyl-(Z)-3-iodobut-2-enoat (**6.26c**)

WB-284



Zu einer Lösung aus 2.00 g Carbonsäure **6.28** (9.43 mmol) in 10 mL MeOH wurden 0.5 mL konz. H₂SO₄ getropft und 9 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 50 mL Et₂O aufgenommen. Die erhaltene braune Lösung wurde mit Wasser, gesättigter NaHCO₃-, gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten 1.84 g Ester **6.26c** (8.11 mmol, 86%) ohne weitere Aufreinigung als leicht gelbliches Öl erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 5.94 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 2.12 ppm (m, 3 H);

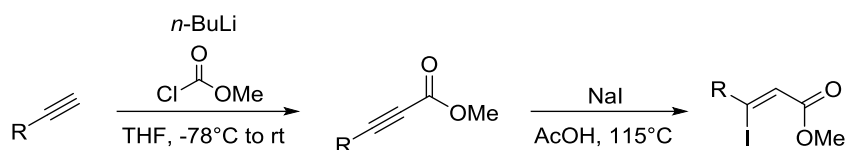
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 164.6, 126.1, 113.7, 51.4, 36.5 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[210]

[209] M. Abarbri, J. Thibonnet, J.-L. Parrain, A. Duchêne, *Synthesis* **2002**, 543-551.

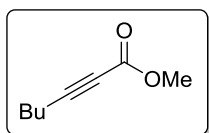
[210] G. B. Dudley, K. S. Takaki, D. D. Cha, R. L. Danheiser, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3407-3410.

Darstellung von Methyl-(Z)-3-iodohept-2-enoat (6.26d) und Methyl-(Z)-3-iodo-3-phenylacrylat (6.26e)



Methylhept-2-inoat (6.30a)

WB-273



Zu einer Lösung von 8.00 g Hex-1-in (97.4 mmol) in 100 mL THF wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam 43 mL *n*BuLi (107 mmol, 2.5M in Hexan) zugetropft und 30 min gerührt. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 9.8 mL Chlorameisensäurechlorid (12.0 g, 126.6 mmol) tropfenweise zugegeben, langsam auf RT erwärmt und 24 h gerührt. Es wurden 50 mL Wasser und 50 mL NH_4Cl -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach Destillation in Vakuum ($80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 mbar) konnten 11.9 g Ester **6.30a** (84.5 mmol, 87%) als leicht gelbes Öl erhalten werden.

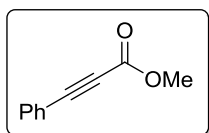
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6H_6): $\delta = 3.28$ (s, 3 H), 1.76 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.07 - 1.12 (m, 4 H), 0.63 ppm (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6H_6): $\delta = 154.6, 89.6, 74.4, 52.2, 30.0, 22.3, 18.5, 13.8$ ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[211]

Methyl-3-phenylpropiolat (6.30b)

WB-238



Zu einer Lösung von 9.95 g Hex-1-in (97.4 mmol) in 100 mL THF wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam 43 mL *n*BuLi (107 mmol, 2.5M in Hexan) zugetropft und 30 min gerührt. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 9.8 mL Chlorameisensäurechlorid (12.0 g, 126.6 mmol) tropfenweise zugegeben, langsam auf RT erwärmt und 24 h gerührt. Es wurden 50 mL Wasser und 50 mL NH_4Cl -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach

[211] Y. Yasuhara, , T. Nishimura, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2130-2132.

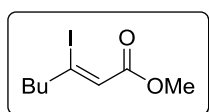
Destillation in Vakuum (120 °C, 1 mbar) konnten 7.50 g Ester **6.30b** (46.8 mmol, 48%) als leicht gelbes Öl erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 - 7.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.84 ppm (s, 3 H) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[212]

Methyl-(*Z*)-3-iodohept-2-enoat (**6.26d**)

WB-226, WB-270



Zu einer Lösung von 4.00 g Ester **6.30a** (28.5 mmol) in 10.4 mL Eisessig (11.0 g, 183 mmol) wurden 6.85 g NaI (45.7 mmol) gegeben und 2 h bei 115 °C gerührt. Das heiße Reaktionsgemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt, 140 mL Wasser zugegeben und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-, gesättigter Na₂S₂O₃- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 30:1) konnten 6.81 g Ester **6.26d** (26.8 mmol, 94%) als leicht gelbes Öl erhalten werden.

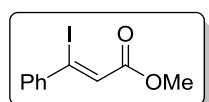
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 6.12 (s, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 2.22 - 2.28 (m, 2 H), 1.22 - 1.32 (m, 2 H), 0.99 (dq, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 2 H), 0.66 - 0.73 ppm (m, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 164.8, 125.3, 122.0, 51.4, 48.0, 31.8, 21.9, 14.2 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[213]

Methyl-(*Z*)-3-iodo-3-phenylacrylat (**6.26e**)

WB-244



Zu einer Lösung von 7.50 g Ester **6.30b** (46.8 mmol) in 17.2 mL Eisessig (18.0 g, 300 mmol) wurden 11.2 g NaI (74.9 mmol) gegeben und 3 h bei 115 °C gerührt. Das heiße Reaktionsgemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt, 100 mL Wasser zugegeben und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-, gesättigter Na₂S₂O₃- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer

[212] T. Yasukawa, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6208-6210.

[213] R. K. Dieter, K. Lu, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 847-855.

Aufreinigung (CH:EtOAc = 30:1) konnten 3.48 g Ester **6.26e** (12.1 mmol, 61%) als gelber Feststoff erhalten werden.

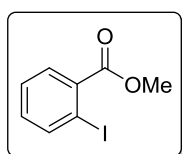
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 - 7.59 (m, 2 H), 7.32 - 7.42 (m, 3 H), 6.66 (s, 1 H), 3.83 ppm (s, 3 H);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 165.1, 143.2, 130.0, 128.7, 128.4, 126.4, 116.7, 51.8 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[209]

Methyl-2-iodobenzoat (6.27f)

WB-277



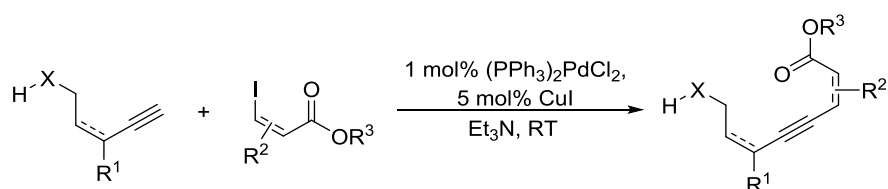
Zu einer Lösung von 5.00 g Iodobenzoesäure (20.2 mmol) in 100 mL MeOH wurden 1 mL konz. H₂SO₄ getropft und 9 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung auf pH = 8 eingestellt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Et₂O extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten 5.23 g Ester **6.26f** (20.0 mmol, 99%) ohne weitere Aufreinigung als leicht gelbes Öl erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (dd, *J* = 8.1, 0.7 Hz, 1 H), 7.81 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.41 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1 H), 7.16 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1 H), 3.94 ppm (s, 3 H);

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.0, 141.3, 135.0, 132.6, 130.9, 127.9, 94.1, 52.5 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[214]

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 6.1 zur Darstellung der Eninoate 622a-k und 6.32a-e



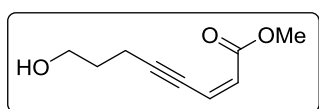
Zu einer Lösung von 1.0 Äq. Vinyljodid und 1.0 Äq. Alkin in Et₃N (5 mL/mmol) werden 5 mol% (PPh₃)₂PdCl₂ und 5 mol% CuI zugegeben und bei RT bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Es wird

[214] R. M. Brady, Y. Khakham, G. Lessene, J. B. Baell, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 656-658.

Et₂O (10 mL/mmol) zugegeben und einmal mit 1N wässriger HCl gewaschen. Im Fall der Eninoate 6.36a-e wird statt wässriger HCl gesättigte wässrige NaHCO₃- und NaCl-Lösung verwendet. Die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₂ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatigraphischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 20:1 auf 10:1) können die gewünschten Cyclisierungsvorläufer erhalten werden.

Methyl-(Z)-8-hydroxyoct-2-en-4-inoat (6.22a)

WB-300



Gemäß AAV 6.1 wurden 1.50 g Ester **6.26a** (7.08 mmol) und 596 mg Pent-4-in-1-ol (7.08 mmol) mit 49.1 mg (PPh₃)₂PdCl₂ (70.0 μmol) und 66.7 mg CuI (350 μmol) in Et₃N zu 883 mg Eninester **6.22a** (5.25 mmol,

74%) umgesetzt.

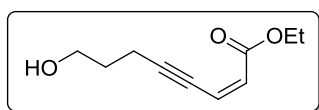
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 6.94 (dt, *J* = 15.7, 2.3 Hz, 7 H), 6.26 (d, *J* = 15.7 Hz, 7 H), 3.38 (t, *J* = 6.1 Hz, 14 H), 3.32 (s, 20 H), 2.21 (td, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 2 H), 1.89 (br. s., 6 H), 1.48 ppm (quin, *J* = 6.6 Hz, 14 H);

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = 165.4, 126.7, 127.9, 124.6, 79.2, 61.6, 51.3, 31.5, 17.3 ppm;

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: C₉H₁₃O₃ 169.0859, gefunden: 169.0863.

Ethyl-(Z)-8-hydroxyoct-2-en-4-inoat (6.22b)

WB-216, WB-221



Gemäß AAV 6.1 wurden 537 mg Ester **6.26b** (2.38 mmol) und 100 mg Pent-4-in-1-ol (2.38 mmol) mit 16.8 mg (PPh₃)₂PdCl₂ (40.0 μmol) und 4.57 mg CuI (40 μmol) in Et₃N zu 317 mg Eninester **6.22b** (1.74 mmol,

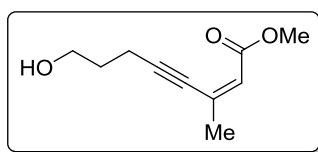
73%) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 5.80 - 5.88 (m, 1 H), 5.70 - 5.76 (m, 1 H), 3.94 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 3.59 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 2.30 (td, *J* = 6.8, 2.3 Hz, 2 H), 1.87 (br. s., 1 H), 1.54 (quin, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 0.92 ppm (t, *J* = 7.2 Hz, 5 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 165.0, 124.5, 104.2, 79.3, 75.0, 61.6, 60.5, 31.5, 17.3, 14.5 ppm.

Methyl-(Z)-8-hydroxy-3-methyloct-2-en-4-inoat (6.22c)

WB-294



Gemäß AAV 6.1 wurden 500 mg Ester **6.26c** (2.21 mmol) und 186 mg Pent-4-in-1-ol (2.21 mmol) mit 15.4 mg $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (22 μmol) und 21.0 mg CuI (110 μmol) in Et_3N zu 330 mg Eninester **6.22c** (1.81 μmol , 82%) umgesetzt.

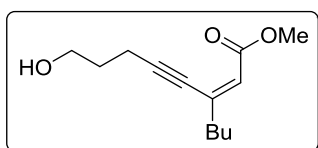
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 5.83 (s, 1 H), 3.67 (d, J = 4.6 Hz, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 2.34 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.12 (br. s., 1 H), 1.65 (d, J = 1.1 Hz, 3 H), 1.58 ppm (quin, J = 6.3 Hz, 2 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ = 165.8, 136.6, 128.7, 124.0, 103.2, 81.3, 61.6, 51.2, 31.5, 25.6, 17.3 ppm;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3$ 183.1016, gefunden: 183.1021.

Methyl-(Z)-3-butyl-8-hydroxyoct-2-en-4-inoat (6.22d)

WB-231, WB-271



Gemäß AAV 6.1 wurden 1.00 g Ester **6.26d** (3.94 mmol) und 331 mg Pent-4-in-1-ol (3.94 mmol) mit 28.1 mg $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (40.0 μmol) und 7.60 mg CuI (40 μmol) in Et_3N zu 755 mg Eninester **6.22d** (3.37 μmol , 86%) umgesetzt.

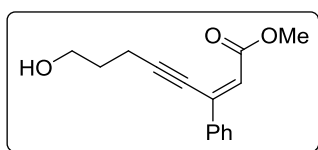
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 5.94 (s, 1 H), 3.68 (q, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 2.36 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.06 (br. s., 1 H), 2.00 - 2.05 (m, 3 H), 1.59 (quin, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.42 - 1.50 (m, 3 H), 1.15 (dq, J = 14.9, 7.4 Hz, 2 H), 0.78 ppm (t, J = 7.3 Hz, 4 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ = 165.8, 141.4, 128.7, 123.5, 103.5, 80.7, 61.6, 51.2, 39.4, 31.6, 30.8, 22.6, 17.4, 14.3 ppm;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_3$ 225.1485, gefunden: 225.1491.

Methyl-(Z)-8-hydroxy-3-phenyloct-2-en-4-inoat (6.22e)

WB-256



Gemäß AAV 6.1 wurden 500 mg Ester **6.26e** (1.74 mmol) und 146 mg Pent-4-in-1-ol (1.74 mmol) mit 14.0 mg $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (20 μmol) und 3.80 mg CuI (20 μmol) in Et_3N zu 343 mg Eninester **6.22e** (1.40 μmol ,

80%) umgesetzt.

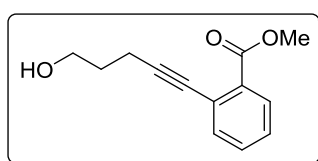
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.56 - 7.62 (m, 2 H), 7.01 - 7.08 (m, 3 H), 6.51 (s, 1 H), 3.69 (t, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 2.41 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 2.06 (br. s., 1 H), 1.61 ppm (quin, *J* = 6.3 Hz, 2 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 166.0, 138.1, 130.1, 128.9, 127.7, 122.4, 105.1, 79.5, 61.4, 51.2, 31.3, 17.2 ppm;

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: C₁₅H₁₇O₃ 245.1172, gefunden: 245.1181.

Methyl-2-(5-hydroxypent-1-in-1-yl)benzoat (6.22f)

WB-278



Gemäß AAV 6.1 wurden 1.00 mg Ester **6.26f** (3.82 mmol) und 321 mg Pent-4-in-1-ol (3.82 mmol) mit 26.7 mg (PPh₃)₂PdCl₂ (38 μmol) und 36.4 mg CuI (190 μmol) in Et₃N zu 462 mg Eninester **6.22f** (2.12 mmol, 56%) umgesetzt.

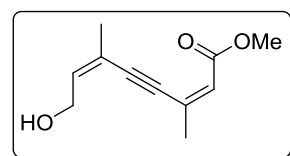
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.81 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.44 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1 H), 6.92 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1 H), 6.80 - 6.86 (m, 1 H), 3.66 (br. s., 2 H), 3.49 (s, 3 H), 2.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 1.88 (br. s., 1 H), 1.64 ppm (quin, *J* = 6.4 Hz, 2 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 167.0, 134.6, 132.9, 132.0, 130.9, 127.6, 125.6, 96.3, 80.8, 61.7, 52.1, 31.8, 17.1 ppm;

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: C₁₃H₁₅O₃ 219.1016, gefunden: 219.1017.

Methyl-(2Z,6Z)-8-hydroxy-6-methylocta-2,6-dien-4-inoat (6.22h)

WB-295



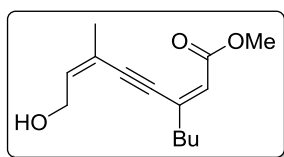
Gemäß AAV 6.1 wurden 500 mg Ester **6.26c** (2.21 mmol) und 213 mg (Z)-3-Methylpent-2-en-4-in-1-ol (2.21 mmol) mit 15.4 mg (PPh₃)₂PdCl₂ (22.0 μmol) und 21.0 mg CuI (110 μmol) in Et₃N zu 322 mg Eninester **6.22h** (1.66 μmol, 75%) umgesetzt.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 6.98 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H), 6.23 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H), 5.68 (td, *J* = 6.6, 1.3 Hz, 1 H), 4.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 1.63 ppm (d, *J* = 1.5 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = 166.2, 140.1, 130.4, 128.7, 125.4, 119.2, 97.0, 91.6, 61.8, 51.7, 22.9 ppm.

Methyl-(2Z,6Z)-3-butyl-8-hydroxy-6-methylocta-2,6-dien-4-inoat (6.22i)

WB-285



Gemäß AAV 6.1 wurden 500 mg Ester **6.26d** (1.87 mmol) und 146 mg (Z)-3-Methylpent-2-en-4-in-1-ol (1.87 mmol) mit 14.0 mg $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (20.0 μmol) und 17.1 mg CuI (90.0 μmol) in Et_3N zu 352 mg Eninester

6.22i (1.49 mmol, 80%) umgesetzt.

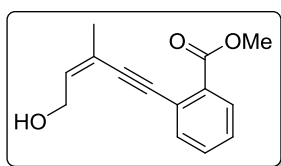
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ = 5.92 (s, 1 H), 5.85 (td, J = 6.6, 1.3 Hz, 1 H), 4.46 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 2.38 - 2.53 (m, 1 H), 2.01 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.78 (s, 4 H), 1.38 - 1.47 (m, 4 H), 1.13 (sxt, J = 7.4 Hz, 2 H), 0.77 ppm (t, J = 7.5 Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ = 165.8, 140.5, 128.7, 123.9, 120.7, 100.3, 93.0, 61.2, 51.4, 38.8, 30.8, 23.1, 22.6, 14.3 ppm;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ 259.1305, gefunden: 259.1302.

Methyl-(Z)-2-(5-hydroxy-3-methylpent-3-en-1-in-1-yl) (6.22k)

WB-279



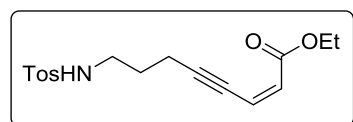
Gemäß AAV 6.1 wurden 1.00 g Ester **6.26f** (3.87 mmol) und 367 mg (Z)-3-Methylpent-2-en-4-in-1-ol (3.87 mmol) mit 26.8 mg $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (40.0 μmol) und 36.4 mg CuI (190 μmol) in Et_3N zu 679 mg Eninester **6.22k**

(2.95 μmol , 77%) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 7.82 (dt, J = 7.8, 0.7 Hz, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 6.87 - 6.93 (m, 1 H), 6.79 - 6.86 (m, 1 H), 5.86 (td, J = 6.8, 1.5 Hz, 1 H), 4.49 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 2.13 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 1.86 ppm (s, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ = 166.5, 138.7, 134.3, 131.9, 130.9, 128.0, 124.6, 120.8, 93.7, 93.5, 61.3, 52.0, 23.1 ppm;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ 253.0835, gefunden: 253.0835.

Ethyl-(Z)-8-((4-methylphenyl)sulfonamido)oct-2-en-4-inoat (6.32a) WB-200, WB-204, WB-215

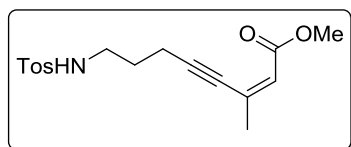
Zu einer Lösung von 300 mg Aminoalkin **2.122a** (1.26 mmol) und 286 mg Ester **6.26b** (1.26 mmol) in 30 mL MeCN werden nacheinander 12.1 mg CuI (63.0 μmol), 696 mg Et_3N (5.06 mmol)

und 72.9 mg Pd(PPh₃)₄ (63.0 μmol) zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird Et₂O verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 20:1 auf 10:1) 297 mg Eninester **6.32a** (885 μmol, 70%) erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 6.80 - 6.86 (m, 2 H), 5.81 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 5.65 (dt, *J* = 11.3, 2.4 Hz, 1 H), 5.33 (t, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 4.01 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.96 (q, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 2.02 (td, *J* = 6.5, 2.5 Hz, 2 H), 1.92 (s, 3 H), 1.32 (quin, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 0.95 ppm (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 165.3, 142.7, 139.6, 129.9, 128.5, 127.9, 124.4, 103.3, 79.8, 60.8, 42.7, 28.2, 21.5, 18.0, 14.5 ppm.

Methyl-(Z)-3-methyl-8-((4-methylphenyl)sulfonamido)oct-2-en-4-inoat (6.32c) WB-296



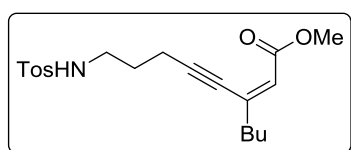
Gemäß AAV 6.1 wurden 500 mg Ester **6.26c** (2.21 mmol) und 525 mg Aminoalkin **2.122a** (2.21 mmol) mit 127 mg (PPh₃)₄Pd (110 μmol) und 21.0 mg CuI (110 μmol) in Et₃N zu 422 mg Eninester **6.32c** (1.21 μmol, 55%) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 6.80 - 6.86 (m, 2 H), 5.83 (s, 1 H), 5.33 (t, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 4.09 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 2.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 1.94 (s, 3 H), 1.60 (d, *J* = 1.1 Hz, 3 H), 1.55 ppm (quin, *J* = 6.6 Hz, 2 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 165.0, 142.3, 140.0, 129.5, 128.9, 128.0, 124.5, 103.3, 80.2, 61.0, 42.5, 28.7, 25.2, 21.4, 17.9 ppm;

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: C₁₇H₂₂O₄NS 336.1264, gefunden: 336.1271.

Methyl-(Z)-3-butyl-8-((4-methylphenyl)sulfonamido)oct-2-en-4-inoat (6.32d) WB-272



Gemäß AAV wurden 1.00 g Ester **6.26d** (3.94 mmol) und 934 mg Aminoalkin **2.122a** (3.94 mmol) mit 28.1 mg (PPh₃)₂PdCl₂ (40.0 μmol) und 7.6 mg CuI (40.0 μmol) in Et₃N zu 930 mg Eninester **6.32d**

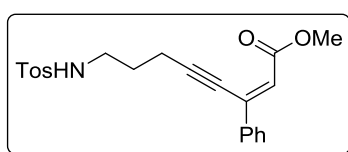
(2.46 μmol, 62%) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.88 - 7.97 (m, 2 H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.92 (s, 1 H), 5.74 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 3.05 (q, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.11 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 1.96 - 2.03 (m, 2 H), 1.94 (s, 3 H), 1.38 - 1.46 (m, 4 H), 1.08 - 1.19 (m, 2 H), 0.75 - 0.81 ppm (m, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 166.2, 142.7, 141.5, 139.6, 129.9, 127.9, 123.6, 102.6, 81.1, 51.4, 42.8, 39.2, 30.7, 28.3, 22.6, 21.5, 18.0, 14.3 ppm;

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: C₂₀H₂₈O₄NS 378.1734, gefunden: 378.1739.

Methyl-(Z)-8-((4-methylphenyl)sulfonamido)-3-phenyloct-2-en-4-inoat (6.32e) WB-829



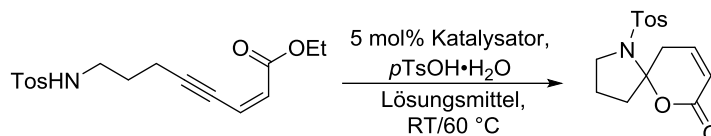
Gemäß AAV 6.1 wurden 500 mg Ester **6.26e** (1.74 mmol) und 413 mg Aminoalkin **2.122a** (1.74 mmol) mit 63.2 mg (PPh₃)₂PdCl₂ (90 μ mol) und 17.1 mg CuI (90 μ mol) in Et₃N zu 552 mg Eninester **6.32e** (1.439 mmol, 80%) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.85 - 7.92 (m, 2 H), 7.55 - 7.49 (m, 2 H), 6.85 - 7.08 (m, 3 H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 5.74 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.69 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 2.38 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 1.92 (s, 3 H), 1.58 ppm (quin, J = 6.1 Hz, 2 H);

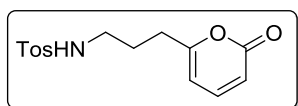
¹³C-NMR (100, C₆D₆): δ = 165.9, 142.5, 140.2, 139.0, 130.4, 129.8, 129.0, 128.3, 128.1, 127.7, 122.6, 105.3, 79.6, 61.2, 42.5, 28.5, 21.5, 17.9 ppm.

Versuche zur Cyclisierung von Eninester 6.32a (Tabelle 25)

WB-203, WB-206, WB-207,
WB-208, WB-209, WB-214,
WB-217, WB-218, WB-219,
WB-220,



Zu einer Lösung von 50 mg Eninester **6.32a** (149 μ mol) in 4 mL des entsprechenden Lösungsmittel werden 5 mol% des gewählten Katalysatorsystems und die angegeben Menge an *p*TsOH·H₂O gegeben und bei RT bzw. 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert und säulenchromatographisch aufgearbeitet. Die Ergebnisse sind Tabelle 25 zu entnehmen. Als Produkt konnte in den meisten Fällen Lacton **6.34a** isoliert werden (siehe Tabelle 25)

4-Methyl-*N*-(3-(2-oxo-2*H*-pyran-6-yl)propyl)benzolsulfonamid (6.34a)

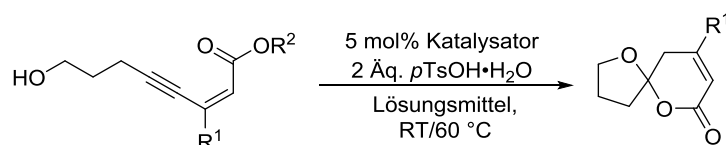
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 6.90 (s, 2 H), 6.37 (dd, *J* = 9.3, 6.5 Hz, 1 H), 5.85 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 5.39 (br. s., 1 H), 5.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 2.66 (m, 2 H), 2.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 1.95 (s, 3 H), 1.44 ppm (quin, *J* = 7.2 Hz, 2 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 165.6, 143.7, 143.4138.6, 130.2, 127.8, 113.6, 103.2, 42.6, 31.0, 27.2, 21.5 ppm;

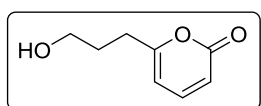
LR-MS (ESI): *m/z* (%): 336 (100%, [M+H]⁺).

Versuche zur Cyclisierung von Eninester 6.22 (Tabelle 26)

WB-228, WB-230, WB-232,
WB-235, WB-236, WB-263,
WB-264, WB-269, WB-333



Zu einer Lösung von 50 mg des entsprechenden Eninoats **6.22** in 4 mL des entsprechenden Lösungsmittels werden 5 mol% des gewählten Katalysatorsystems und 2.0 Äq. *p*TsOH·H₂O gegeben und bei RT bzw. 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite® filtriert und säulenchromatographisch aufgearbeitet. Die Ergebnisse sind Tabelle 26 zu entnehmen. Als Produkte konnten dabei die Lactone **6.35a**, **6.35b**, das Tetrahydrofuran **6.36** und die Spiroverbindung **6.23a** isoliert werden.

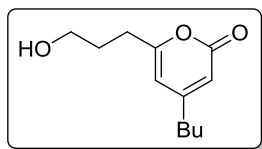
6-(3-Hydroxypropyl)-2*H*-pyran-2-on (6.35a)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 6.27 (dd, *J* = 9.6, 6.5 Hz, 1 H), 5.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 4 H), 5.07 (dd, *J* = 6.5, 0.8 Hz, 1 H), 3.74 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 1.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.64 (s, 3 H), 1.45 ppm (dt, *J* = 13.7, 7.1 Hz, 5 H);

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = 165.5, 161.8, 143.0, 128.6, 113.9, 102.4, 63.3, 30.7, 26.3, 20.7 ppm;

LR-MS (ESI): *m/z* (%): 155 (100%, [M+H]⁺).

4-Butyl-6-(3-hydroxypropyl)-2*H*-pyran-2-on (6.35b)

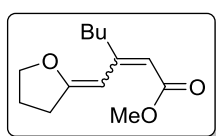


¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 5.80 (s, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 3.81 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 2.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.66 (s, 3 H), 1.50 - 1.58 (m, 2 H), 1.00 - 1.16 (m, 4 H), 0.76 ppm (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H);

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = 164.0, 162.3, 159.4, 128.7, 110.9, 104.7, 63.4, 35.2, 30.8, 30.6, 26.4, 22.7, 14.2 ppm;

LR-MS (ESI): *m/z* (%): 211 (100%, [M+H]⁺).

Methyl-3-((dihydrofuran-2(3H)-ylidene)methyl)hept-2-enoat (6.36)



6.36 wurde als Gemisch von Diastereomeren erhalten.

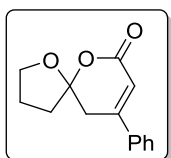
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 7.21 (s, 1 H), 6.61* (s, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 4.73* (s, 1 H), 3.55 (td, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 4 H), 3.51* (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 3.21 - 3.26*

(m, 2 H), 2.64 - 2.69 (m, 2 H), 2.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 1.99* (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.77* (dt, *J* = 15.5, 7.6 Hz, 2 H), 1.54 - 1.63 (m, 5 H), 1.36 - 1.41 (m, 3 H), 1.09 (quind, *J* = 7.2, 4.6 Hz, 4 H), 1.01* (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 0.91 ppm (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H);

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = 168.4*/167.8, 163.1/162.8*, 158.0/157.9*, 128.7, 113.4/111.3*, 100.2*/95.8, 73.1*/72.9, 50.6, 38.0, 33.0*/32.7, 32.3*/32.1, 24.0/23.8*, 23.8/23.4*, 14.7*/14.6 ppm;

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: C₁₃H₂₁O₃ 225.1485, gefunden: 225.1486.

9-Phenyl-1,6-dioxaspiro[4.5]dec-8-en-7-on (6.23d)



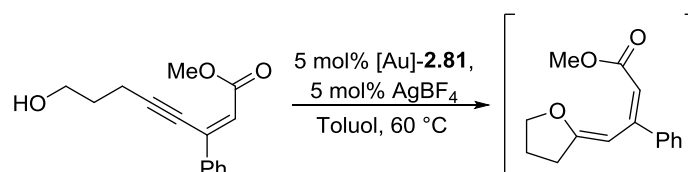
Es wurden 50 mg Eninoat **6.22e** (205 μmol) in 4 mL Toluol mit 9.1 mg [Au]-**2.81** (10.3 μmol), 2.0 mg AgBF₄ (10.3 μmol) und 78.0 mg *p*TsOH·H₂O (410 μmol) 20 h bei 60 °C gerührt. Es konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 20:1) 5.1 mg Spiroverbindung **6.23d** (22.6 μmol, 11%) erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 6.98 - 7.10 (m, 4 H), 6.37 (s, 1 H), 3.86 (td, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1 H), 3.51 - 3.58 (m, 1 H), 2.47 (d, *J* = 1.5 Hz, 2 H), 1.95 - 2.02 (m, 1 H), 1.81 - 1.90 (m, 1 H), 1.29 - 1.43 ppm (m, 2 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): $\delta = 164.0, 152.1, 137.4, 130.5, 129.2, 128.7, 126.5, 115.8, 110.5, 69.2, 37.9, 35.4, 23.8$ ppm;

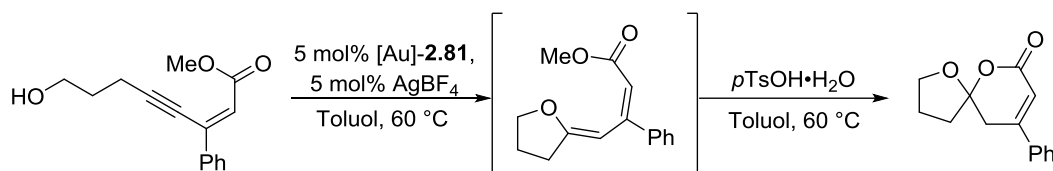
HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3$ 231.1016, gefunden: 231.1013.

Optimierung des ersten Ringschlusses (Tabelle 27)

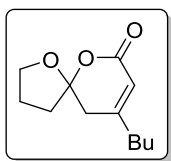


Zu einer Lösung von 50 mg Eninoat **6.22e** (205 μmol) in 4 mL Toluol wurden 9.0 mg [Au]-**2.81** (10.2 μmol) und 2.0 mg AgSbF_6 (10.2 μmol) gegeben und bei 60 °C gerührt. Mittels Gaschromatographie konnte nach 80 min ein Umsatz von 97% detektiert werden. Dazu wurden Proben des Reaktionsgemisches über Celite® und einen HPLC-Filter filtriert. Tetrahydrofuran **6.36d** wurde nicht weiter charakterisiert.

Optimierung des zweiten Ringschlusses (Tabelle 28)



Zu einer Lösung von 50 mg Eninoat **6.22e** (205 μmol) in 4 mL Toluol wurden 9.0 mg [Au]-**2.81** (10.2 μmol) und 2.0 mg AgBF_4 (10.2 μmol) gegeben und 80 min bei 60 °C gerührt. Es wurden dann 78.0 mg $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (410 μmol) zugegeben und weitere 5 min bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite® filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie mit CHCl_3 als internen Standard konnte eine Ausbeute von 77% ermittelt werden. Es konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{CH}:\text{EtOAc} = 20:1$) 20.9 mg Spiroverbindung **6.23d** (90.2 μmol , 44%) erhalten werden.

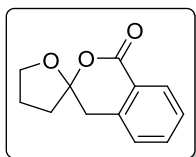
9-Butyl-1,6-dioxaspiro[4.5]dec-8-en-7-on (6.23c)

Zu einer Lösung von 50 mg Eninoat **6.22d** (223 μmol) in 4 mL Toluol wurden 9.8 mg [Au]-**2.81** (11.2 μmol) und 2.2 mg AgBF_4 (11.2 μmol) gegeben und 190 min bei 60 °C gerührt. Es wurden dann 84.8 mg $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (446 μmol) zugegeben und weitere 5 min bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite® filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 20:1) 18.8 mg Spiroverbindung **6.23c** (89.5 μmol , 40%) erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 5.81 (d, J = 1.5 Hz, 4 H), 3.84 (td, J = 8.4, 5.0 Hz, 1 H), 3.53 (q, J = 7.7 Hz, 4 H), 2.04 - 2.14 (m, 4 H), 1.77 - 1.98 (m, 6 H), 1.64 - 1.71 (m, 4 H), 1.30 - 1.42 (m, 2 H), 1.20 - 1.30 (m, 2 H), 0.99 - 1.11 (m, 7 H), 0.70 - 0.79 ppm (m, 5 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ = 163.8, 157.7, 116.1, 110.4, 69.0, 37.8, 36.7, 36.5, 28.8, 23.7, 22.7, 14.3 ppm;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3$ 211.1329, gefunden: 211.1335.

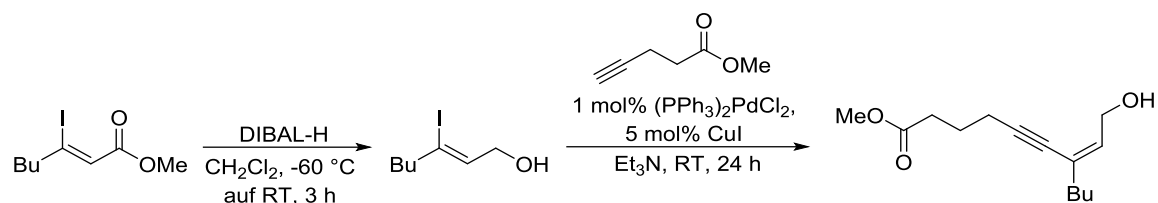
4,5-Dihydro-3H-spiro[furan-2,3'-isochroman]-1'-on (6.23e)

Zu einer Lösung von 50 mg Eninoat **6.22f** (229 μmol) in 4 mL Toluol wurden 10.0 mg [Au]-**2.81** (11.4 μmol) und 2.2 mg AgBF_4 (11.4 μmol) gegeben und 120 min bei 60 °C gerührt. Es wurden dann 87.1 mg $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (458 μmol) zugegeben und weitere 5 min bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite® filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 20:1) 20.1 mg Spiroverbindung **6.23e** (98.5 μmol , 43%) erhalten werden.

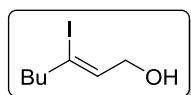
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 1 H), 6.89 - 6.97 (m, 1 H), 6.75 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.76 (td, J = 8.5, 4.9 Hz, 1 H), 3.38 - 3.49 (m, 1 H), 2.78 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 2.49 - 2.57 (m, 1 H), 1.90 - 1.98 (m, 1 H), 1.74 - 1.86 (m, 1 H), 1.25 - 1.38 ppm (m, 2 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ = 164.4, 138.2, 133.5, 130.5, 126.1, 127.8, 126.2, 111.6, 69.3, 37.7, 36.7, 23.8 ppm;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3$ 205.0859, gefunden: 205.0862.

Darstellung von Methyl-(Z)-7-(2-hydroxyethylidene)undec-5-inoat (6.40)**(Z)-3-Iodhept-2-en-1-ol (6.38)**

WB-240, WB-351



Zu einer Lösung von 2.65 g Eninoat **6.26d** (9.88 mmol) in 30 mL CH₂Cl₂ wurden 19.8 mL DIBAL-H (1M in Hexan, 19.8 mmol) bei -60 °C zugetropft, langsam auf RT erwärmt und 3 h gerührt. Es folgte die Zugabe von 50 mL 1N wässriger HCl unter Eiskühlung. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten 1.94 g Allylalkohol **6.38** (8.10 mmol, 82%) ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.

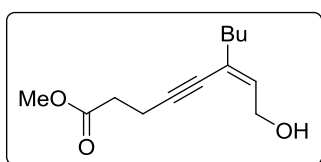
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 5.51 - 5.57 (m, 1 H), 3.98 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 2.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.31 - 1.40 (m, 2 H), 1.05 - 1.15 (m, 2 H), 0.83 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 0.74 - 0.80 ppm (m, 3 H);

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ = 135.1, 109.4, 67.9, 45.4, 31.9, 21.9, 14.3 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[215]

Methyl-(Z)-6-(2-hydroxyethyliden)dec-4-inoat (6.40)

WB-242, WB-360



Gemäß AAV 6.1 wurden 1000 mg Allylalkohol **6.38** (4.17 mmol) und 467 mg Methylpent-4-inoat (4.17 mmol) mit 28.1 mg (PPh₃)₂PdCl₂ (40 μmol) und 40 mg CuI (210 μmol) in Et₃N zu zu 585 mg Eninol **6.40** (2.61 μmol, 63%) umgesetzt.

¹H-NMR (400, C₆D₆): δ = 5.71 (s, 1 H), 4.31 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.34 - 2.42 (m, 2 H), 2.11 - 2.19 (m, 2 H), 2.03 - 2.10 (m, 2 H), 1.48 - 1.57 (m, 2 H), 1.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 0.87 ppm (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 171.8, 136.1, 125.4, 94.2, 79.6, 61.6, 51.4, 37.5, 33.7, 30.9, 22.6, 15.9, 14.3 ppm.

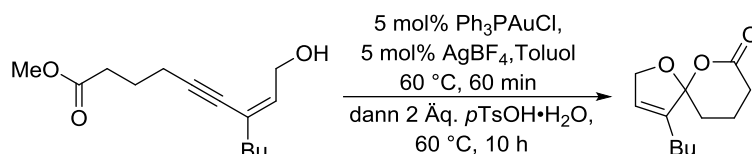
[215] J. A. Marshall, W. J. DuBay, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3435-3443.

HRMS: Berechnet für $[M+H]^+$: $C_{13}H_{21}O_3$ 225.1485, gefunden: 225.1485.

Versuche der Cyclisierung des Vorläufers 6.40

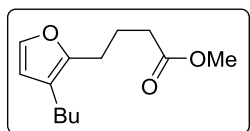
Tabelle 29, Eintrag 1

WB-245, WB-363



Zu einer Lösung von 100 mg Eninol **6.40** (446 μmol) in 4 mL Toluol wurden 11.0 mg Ph_3PAuCl (22.3 μmol) und 4.3 mg AgBF_4 (22.3 μmol) gegeben und 60 min bei 60 °C gerührt. Es wurden dann 170 mg $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (892 μmol) zugegeben und weitere 10 h bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Spiroverbindung **6.41** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 20:1) nicht erhalten werden. Es war die Bildung von Furan **6.43** zu beobachten.

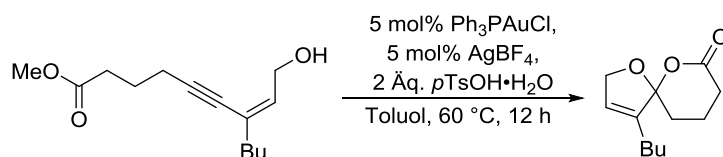
Methyl-4-(3-butylfuran-2-yl)butanoat (6.43)



$^1\text{H-NMR}$ (200, C_6D_6): δ = 7.09 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 6.06 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 2.49 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.17 - 2.28 (m, 2 H), 2.02 - 2.15 (m, 2 H), 1.81 - 1.98 (m, 2 H), 1.14 - 1.51 (m, 5 H), 0.81 - 0.92 ppm (m, 3 H).

Tabelle 29, Eintrag 2

WB-367

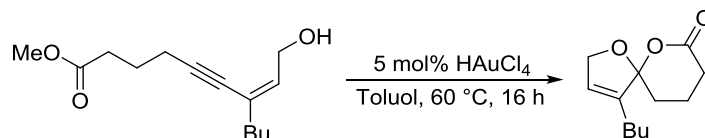


Zu einer Lösung von 100 mg Eninol **6.40** (446 μmol) in 4 mL Toluol werden 11.0 mg Ph_3PAuCl (22.3 μmol), 4.3 mg AgBF_4 (22.3 μmol) und 170 mg $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (892 μmol) gegeben und 12 h bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Spiroverbindung **6.41** konnte nach säulenchromatographischer

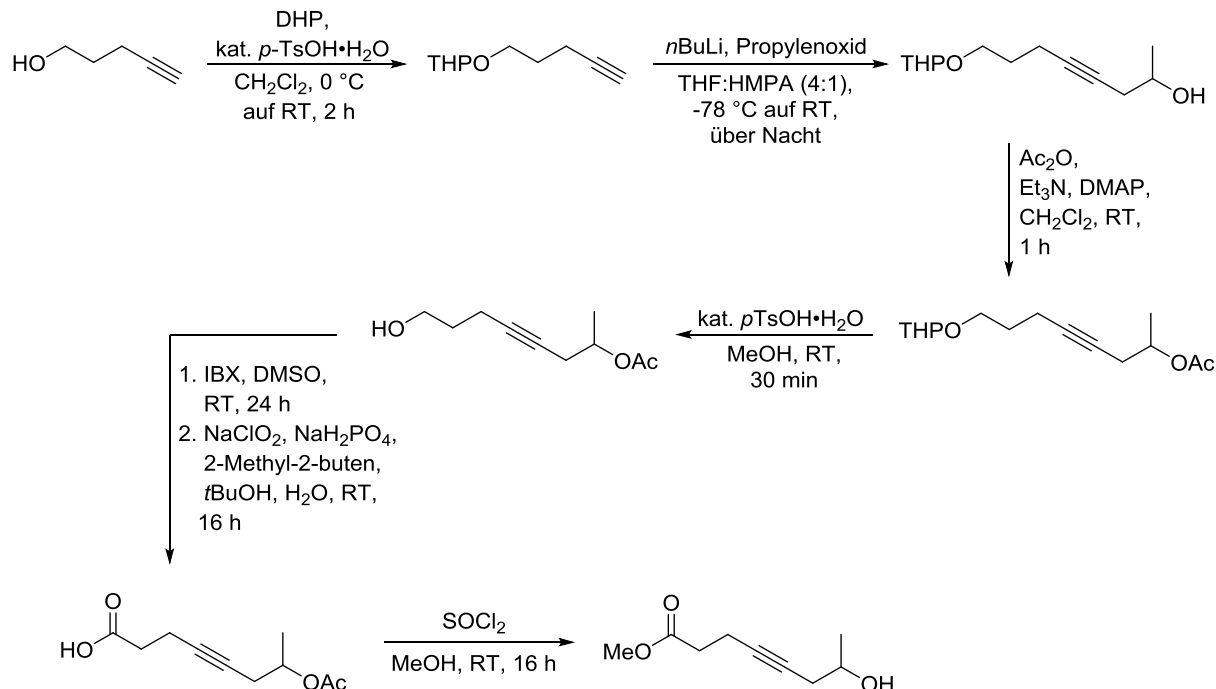
Aufreinigung (CH:EtOAc = 20:1) nicht erhalten werden. Es war die Bildung von Furan **6.43** zu beobachten.

Tabelle 19, Eintrag 3

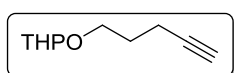
WB-368



Zu einer Lösung von 100 mg Eninol **6.40** (446 μmol) in 4 mL Toluol werden 7.6 mg HAuCl_4 (22.3 μmol) gegeben und 16 h bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Spiroverbindung **6.41** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 20:1) nicht erhalten werden. Es war die Bildung von Furan **6.43** zu beobachten.

Darstellung von Methyl-7-hydroxyoct-4-inoat (**6.49**)2-(Pent-4-in-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (**6.44**)

WB-315, WB-376



Zu einer Lösung von 512 mg $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2.97 mmol) in 50 mL CH_2Cl_2 wurden bei 0 °C langsam 10.3 mL Dihydropyran (10.2 g, 119 mmol) zugetropft. Zu

der entstandenen grünen Reaktionlösung wurden dann 5.00 g Pent-4-in-1-ol bei 0°C langsam zugetropft, wobei eine Rotfärbung eintrat. Die Reaktionlösung wurde 2 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von 50 mL wässriger gesättigter Na₂CO₃-Lösung wurde die Reaktion abgebrochen. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 20:1 auf 10:1) 9.50 g Alkin **6.44** (56.5 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten werden.

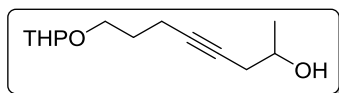
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 4.51 (t, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 3.80 (dt, *J* = 9.7, 6.3 Hz, 1 H), 3.70 - 3.77 (m, 1 H), 3.35 - 3.40 (m, 1 H), 3.32 (dt, *J* = 9.7, 6.2 Hz, 1 H), 2.12 - 2.19 (m, 2 H), 1.76 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 1.61 - 1.71 (m, 3 H), 1.50 - 1.55 (m, *J* = 3.8 Hz, 2 H), 1.17 - 1.38 ppm (m, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 98.9, 84.4, 69.4, 66.0, 61.8, 31.3, 29.5, 26.3, 19.9, 16.0 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[216]

8-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)oct-4-in-2-ol (**6.45**)

WB-316, WB-348, WB-378,
WB-385



Zu einer Lösung aus 10.0 g Alkin **6.44** (59.4 mmol) in 60 mL THF wurden 31.0 mL *n*BuLi (2.3M in Hexan, 39.2 mmol) bei -78 °C zugetropft und für 1 h gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden bei -78 °C nacheinander 20 mL HMPA und 12.4 mL Propylenoxid (10.3 g, 89.2 mmol) zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 60 mL Wasser wurde die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittelgemisch bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 10:1 auf 7:1 auf 4:1 auf 3:1) 12.1 g Alkinol **6.45** (53.5 mmol, 90%) als farbloses Öls erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 4.54 (t, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 3.84 - 3.92 (m, 1 H), 3.80 (t, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 3.73 (dt, *J* = 11.3, 5.8 Hz, 1 H), 3.35 - 3.42 (m, 2 H), 2.20 - 2.26 (m, 2 H), 2.14 - 2.18 (m, 2 H), 1.80 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1 H), 1.69 (dq, *J* = 12.6, 6.4 Hz, 3 H), 1.53 - 1.58 (m, 2 H), 1.21 - 1.38 (m, 3 H), 1.11 ppm (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H);

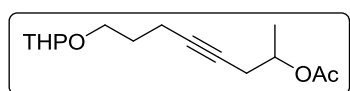
[216] A. Toró, C.-A. Lemelin, P. Prévile, G. Bélanger, P. Deslongchamps, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4655-4684.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): $\delta = 99.1, 82.7, 77.8, 67.0, 66.2, 62.1, 31.4, 30.2, 30.0, 26.3, 22.8, 20.1, 16.4$ ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[217]

8-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)oct-4-in-2-yl acetat (**6.46**)

WB-358, WB-384



Zu einer Lösung von 8.27 g Alkohol **6.44** (36.5 mmol) in 80 mL CH_2Cl_2 wurden nacheinander 450 mg DMAP (3.65 mmol), 15.2 mL Et_3N (11.1 g, 110 mmol) und 5.2 mL Essigsäureanhydrid (5.59 g, 54.8 mmol) gegeben und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionlösung wird mit 50 mL 3% wässriger HCl angesäuert und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit wässriger gesättigter NaHCO_3 -, wässriger gesättigter NaCl-Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{CH}:\text{EtOAc} = 10:1$) 9.21 g Alkin **6.46** (34.3 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten werden.

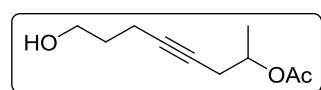
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 4.96 - 5.06$ (m, 4 H), 4.55 (t, $J = 3.3$ Hz, 4 H), 3.85 (dt, $J = 9.8, 6.3$ Hz, 1 H), 3.72 - 3.80 (m, 1 H), 3.33 - 3.42 (m, 2 H), 2.29 (tt, $J = 5.3, 2.5$ Hz, 2 H), 2.22 (tt, $J = 7.0, 2.4$ Hz, 2 H), 1.65 - 1.77 (m, 6 H), 1.49 - 1.59 (m, 2 H), 1.21 - 1.42 (m, 3 H), 1.18 ppm (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 169.9, 98.9, 82.5, 76.6, 69.5, 66.2, 61.8, 31.3, 30.0, 26.3, 21.2, 19.9, 16.4$ ppm;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_4$ 269.1747, gefunden: 269.1745.

8-Hydroxyoct-4-in-2-yl acetat (**6.47**)

WB-361, WB-371, WB-386



Zu einer Lösung von 9.20 g Alkin **6.46** (34.3 mmol) in 90 mL MeOH wurden 1.30 g $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (6.86 mmol) gegeben und 30 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 2.8 mL Et_3N abgebrochen und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{CH}:\text{EtOAc} = 5:1$) 5.10 g Alkinol **6.47** (27.7 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten werden.

[217] Y. B. Lee, J. E. Folk, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 253-270.

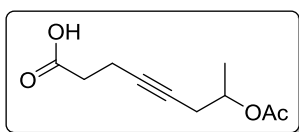
¹H-NMR (200 MHz, C₆D₆): δ = 5.03 (sxt, J = 6.2 Hz, 1 H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 2.21 - 2.33 (m, 2 H), 2.04 - 2.18 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.48 (quin, J = 6.5 Hz, 2 H), 1.16 ppm (d, J = 6.3 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (50 MHz, C₆D₆): δ = 170.3, 82.6, 76.7, 69.6, 61.7, 32.4, 26.5, 21.2, 19.5, 16.0 ppm;

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: C₁₀H₁₇O₃ 185.1172, gefunden: 185.1175.

7-Acetoxyoct-4-insäure (6.48)

WB-374, WB-375, WB-394



Zu einer Lösung von 1.00 g Alkinol **6.47** (5.43 mmol) in 20 mL DMSO wurden portionsweise 2.28 g IBX (8.14 mmol) zugegeben und 24 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 40 mL Wasser

abgebrochen. Die entstandene Suspension wurde filtriert und das Filtrat mit Et₂O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in einem Gemisch von 100 mL *t*BuOH und 24 mL 2-Methylbut-2-en aufgenommen und bei RT wurde eine Lösung aus 4.52 g NaClO₂ (50.0 mmol) und 4.49 g NaH₂PO₄ (37.5 mmol) in 40 mL Wasser über eine Dauer von 10 min zugetropft. Die entstandene gelbe Reaktionslösung wurde 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand in 100 mL Wasser aufgenommen und die Lösung dreimal mit 100 mL Et₂O extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1N wässriger HCl leicht angesäuert und nochmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten 1.04 g Carbonsäure **6.48** (5.25 mmol, 91%) ohne weitere Aufreinigung als gelbliches Öl erhalten werden.

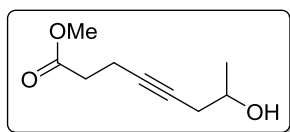
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 9.09 - 9.61 (m, 1 H), 4.94 (sxt, J = 6.2 Hz, 1 H), 2.31 - 2.68 (m, 6 H), 2.04 (s, 3 H), 1.28 ppm (d, J = 6.1 Hz, 3 H);

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 177.6, 170.6, 80.1, 76.5, 65.1, 33.6, 25.8, 21.2, 19.1, 14.5 ppm;

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: C₁₀H₁₅O₄ 199.0965, gefunden: 199.0969.

Methyl-7-hydroxyoct-4-noat (6.49)

WB-377, WB-382



Zu einer Lösung von 100 mg Carbonsäure **6.48** (504 μmol) in 2.5 mL MeOH wurden 44 μl Thionylchlorid (72.0 mg, 605 μmol) unter Eiskühlung zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei RT gerührt.

Die organische Phase wurde mit 10 mL CH_2Cl_2 verdünnt, mit wässriger gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck konnten 71.0 mg Ester **6.49** (417 μmol , 83%) als gelbliches Öl erhalten werden.

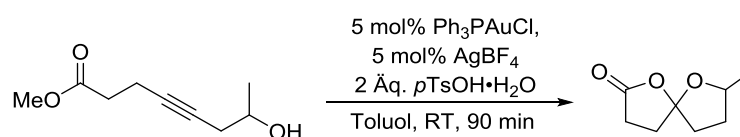
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 3.71 (sxt, J = 5.9 Hz, 5 H), 3.29 (s, 3 H), 2.22 - 2.29 (m, 2 H), 2.06 - 2.18 (m, 4 H), 1.08 ppm (d, J = 6.0 Hz, 3 H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ = 172.4, 81.5, 78.5, 66.9, 31.6, 34.1, 30.1, 22.7, 15.4 ppm;

HRMS: Berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3$ 171.1016, gefunden: 171.1019.

Cyclisierung des Vorläufers 6.49 bei RT

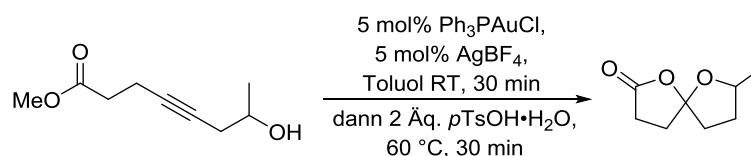
WB-403



Zu einer Lösung von 100 mg Ester **6.49** (588 μmol) in 2 mL Toluol wurden 14.5 mg Ph_3PAuCl (29.4 μmol), 5.7 mg AgBF_4 (29.4 μmol) und 224 mg $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.18 mmol) gegeben und 90 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite® filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das gewünschte Produkt **6.50** nicht erhalten werden.

Cyclisierung des Vorläufers 6.49 bei 60 °C

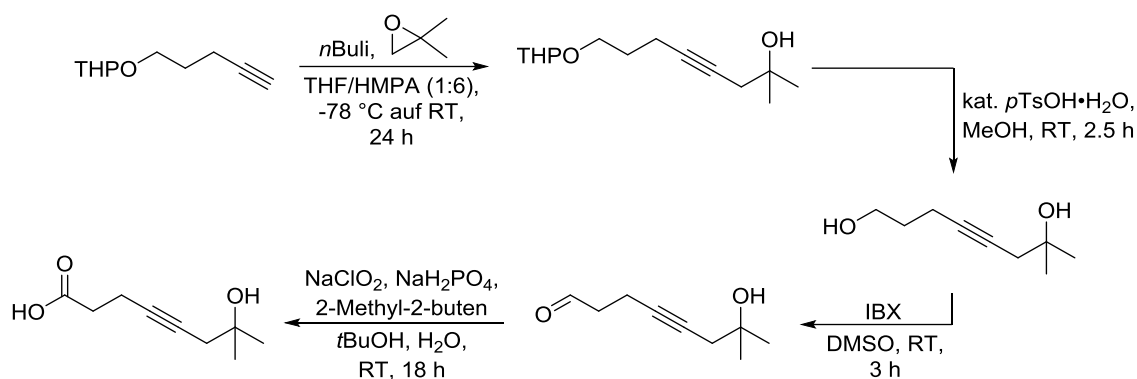
WB-378



Zu einer Lösung von 70.0 mg Ester **6.49** (411 μmol) in 4 mL Toluol wurden 10.2 mg Ph_3PAuCl (20.6 μmol), 4.0 mg AgBF_4 (20.6 μmol) gegeben und bei RT gerührt. Nach 30 min wurden und 157 mg $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (823 μmol) zugegeben und weitere 30 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch

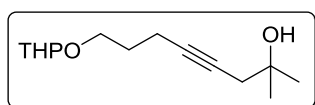
wurde über Celite® filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das gewünschte Produkt **6.50** nicht erhalten werden.

Darstellung von 7-Hydroxy-7-methyloct-4-insäure (**6.54**)



2-Methyl-8-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)oct-4-in-2-ol (**6.51**)

WB-379



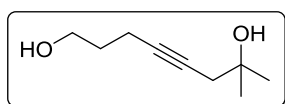
Zu einer Lösung aus 9.00 g Alkin **6.44** (53.5 mmol) in 60 mL THF wurden 27.9 mL *n*BuLi (2.3M in Hexan, 64.2 mmol) bei -78 °C zugetropft und für 1 h gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden nacheinander 10 mL HMPA und 7.72 g Isobutylenoxid (107 mmol) zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 60 mL H₂O wurde die wässrige Phase Et₂O extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittelgemisch bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 10:1 auf 7:1 auf 4:1 auf 3:1) 3.02 g Alkinol **6.51** (12.6 mmol, 24%) als farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 4.54 (t, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 3.89 (ddd, *J* = 9.5, 6.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.80 (ddd, *J* = 11.3, 8.7, 2.9 Hz, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 2 H), 2.21 - 2.28 (m, 4 H), 1.81 (s, 1 H), 1.64 - 1.75 (m, 3 H), 1.53 - 1.59 (m, 2 H), 1.22 - 1.39 (m, 3 H), 1.21 ppm (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 99.3, 83.1, 78.0, 69.9, 66.1, 62.1, 35.3, 31.4, 30.0, 29.1, 26.2, 20.1, 16.4 ppm.

7-Methyloct-4-in-1,7-diol (6.52)

WB-389



Zu einer Lösung von 2.91 g Alkinol **6.51** (12.1 mmol) in 30 mL MeOH wurden 476 mg *p*TsOH·H₂O (2.50 mmol) gegeben und 2.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 2.8 mL Et₃N abgebrochen und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 5:1) 1.86 g Diol **6.52** (11.9 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten werden

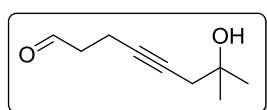
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 3.57 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 2.60 - 2.75 (m, 2 H), 2.26 (t, *J* = 2.4 Hz, 2 H), 2.19 (tt, *J* = 6.9, 2.4 Hz, 2 H), 1.57 (quin, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 1.24 ppm (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 82.9, 78.0, 70.1, 61.5, 34.9, 32.1, 29.0, 16.0 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[54]

7-Hydroxy-7-methyloct-4-nal (6.53)

WB-399



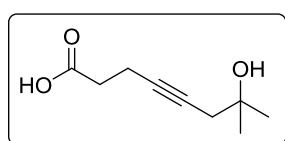
Zu einer Lösung von 7.20 g IBX (25.6 mmol) in 40 mL DMSO wurden 1.60 g Alkinol **6.52** (10.2 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 20 mL Wasser abgebrochen und der Feststoff filtriert. Die Lösung wurde dreimal mit Et₂O extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten 755 mg Aldehyd **6.53** (4.90 mmol, 48%) als ein gelbliches Öl ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 9.13 - 9.16 (m, 1 H), 2.14 - 2.18 (m, 3 H), 2.03 - 2.10 (m, 2 H), 1.82 - 1.87 (m, 2 H), 1.18 ppm (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 199.5, 78.6, 70.1, 43.1, 35.0, 29.0, 28.9, 15.4 ppm.

7-Hydroxy-7-methyloct-4-insäure (6.54)

WB-402



Zu einer Lösung von 700 mg Aldehyd **6.53** (4.54 mmol) in 90 mL *t*BuOH und 23 mL 2-Methyl-2-buten wurde eine Lösung von 3.78 g NaClO₂ (41.8 mmol) und 3.76 g NaH₂PO₂ (31.3 mmol) in 40 mL Wasser langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in 100 mL Wasser aufgenommen und die Lösung

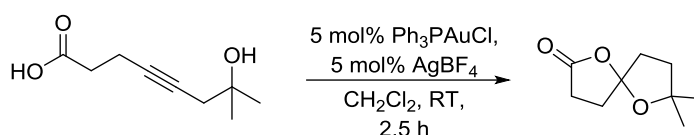
dreimal mit 100 mL Et₂O extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 1N wässriger HCl leicht angesäuert und nochmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Es konnten 702 mg Carbonsäure **6.54** (4.13 mmol, 91%) ohne weitere Aufreinigung als weißer Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 6.44 (br. s., 2 H), 2.18 (m, 6 H), 1.22 ppm (s, 6 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 177.4, 81.9, 78.7, 70.8, 34.8, 34.1, 28.8, 15.3 ppm.

Cyclisierung der Vorläufer **6.54**

WB-406



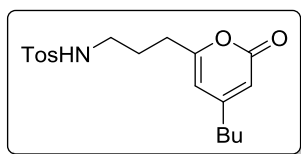
Zu einer Lösung von 100 mg Carbonsäure **6.54** (588 μmol) in 2.0 mL CH₂Cl₂ wurden 14.5 mg Ph₃PAuCl (29.4 μmol) und 5.7 mg AgBF₄ (29.4 μmol) gegeben und 2.5 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH:EtOAc = 30:1) konnten 80.0 mg Spiroacetal **6.55** (470 μmol, 80%) als farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 2.32 (dt, *J*=17.4, 9.6 Hz, 1 H), 1.96 (ddd, *J*=17.3, 9.5, 3.3 Hz, 1 H), 1.82 - 1.89 (m, 1 H), 1.69 - 1.81 (m, 2 H), 1.50 - 1.60 (m, 2 H), 1.34 - 1.41 (m, 1 H), 1.24 (s, 3 H), 0.97 ppm (s, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 175.1, 116.0, 84.7, 37.3, 37.1, 32.5, 30.1, 29.5, 28.7 ppm.

Cyclisierung der Vorläufer **6.35a-d** (Tabelle 30)

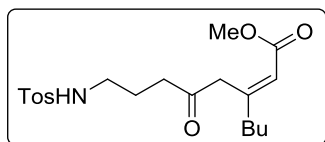
Zu einer Lösung von 100 mg des entsprechenden Eninesters **6.32b-e** werden 5 mol% [Au]-**2.81** und 5 mol% AgBF₄ gegeben und jeweils ca 4 h bei 60 °C gerührt. Es folgt die Zugabe von 2.0 Äq. pTsOH·H₂O. Zur Beendigung der Reaktion wird die Reaktionslösung über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Ergebnisse sind Tabelle 30 zu entnehmen. Die gewünschten Spiroverbindungen **6.33a-d** konnten nicht erhalten werden.

***N*-(3-(4-Butyl-2-oxo-2*H*-pyran-6-yl)propyl)-4-methylbenzolsulfonamid (6.34b)**

Erhalten bei den Cyclisierungsversuchen mit **6.32d**. Die Ausbeuten wurden nicht bestimmt.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 5.82 (s, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 2.55 (q, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 2.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.91 - 1.94 (m, 3 H), 1.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.02 - 1.18 (m, 6 H), 0.74 - 0.80 ppm (m, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 163.9, 162.8, 159.0, 138.7, 130.1, 128.7, 127.8, 110.7, 105.4, 42.6, 35.2, 30.9, 30.6, 27.2, 21.5, 14.3 ppm.

Methyl-(*Z*)-3-butyl-8-((4-methylphenyl)sulfonamido)-5-oxooct-2-enoat (6.57)

Erhalten bei den Cyclisierungsversuchen mit **6.32d**. Die Ausbeuten wurden nicht bestimmt.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 5.85 (s, 1 H), 4.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 3.50 (s, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 2.77 (q, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 1.93 - 2.01 (m, 2 H), 1.91 (s, 3 H), 1.55 (quin, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 1.09 - 1.27 (m, 5 H), 0.77 - 0.83 (m, 3 H), 0.76 - 0.84 ppm (m, 3 H);

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 205.6, 167.5, 158.0, 143.0, 139.0, 130.0, 128.6, 127.8, 117.6, 51.1, 46.8, 42.8, 40.3, 39.5, 30.6, 29.4, 27.6, 24.0, 22.9, 21.5 ppm;

HRMS: Berechnet für [M+H]⁺: C₂₀H₃₀O₅NS 396.1839, gefunden: 396.1837.

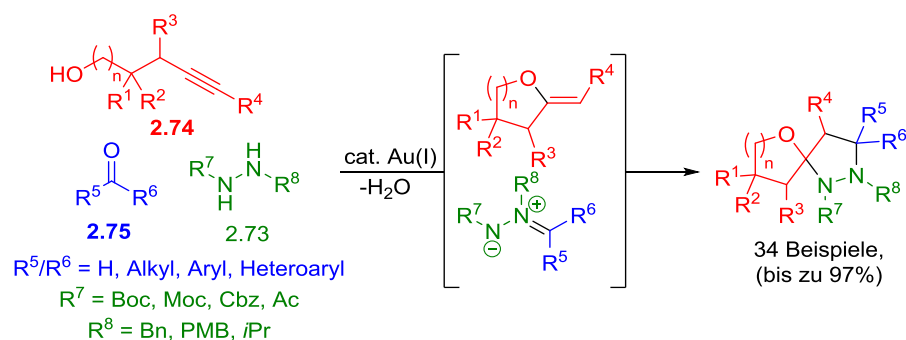
7. Resümee

Spirocyclische Strukturen – darunter auch verschiedenartige Spiroacetale – finden sich in einer Vielzahl von Naturstoffen wieder, die ihren Ursprung in marinen Lebewesen, Pflanzen, Bakterien oder Insekten haben können. Auch in pharmakologisch aktiven Substanzen kommen diese Einheiten vor. Durch ihre interessanten Strukturen, neue Synthesemethoden und Anwendungen in akademischer und industrieller Forschung sind sie vor allem in den letzten Jahren in den Blickpunkt gerückt. In den letzten Jahren sind Übergangsmetall-katalysierte Methoden zur Darstellung einfacher [O,O]-Spiroacetale entwickelt worden.

Da Gold die Eigenschaft besitzt, selektiv Mehrfachbindungen (vor allem Alkine) zu aktivieren, hat sich gerade dieses Metall als universelles Werkzeug zur Darstellung von N-, O- und S-Heterocyclen herausgestellt. In der Regel geschehen viele dieser Reaktionen unter milden Bedingungen. Das Ziel dieser Arbeit war es, Gold-katalysierte Wege zu neuen Spiroacetalen ausgehend von funktionalisierten Alkinen zu entwickeln.

Gold-katalysierte Darstellung spirocyclischer Pyrazolidine

Ausgehend von einfachen Startmaterialien konnte der Zugang zu neuartigen spirocyclischen Pyrazolidinen mittels homogener Goldkatalyse in einer Dreikomponentenreaktion verwirklicht werden. Dabei wird zunächst ein Alkinol cycloisomerisiert und anschließend erfolgt an dem entstandenen cyclischen Enolether eine 1,3-dipolare Cycloaddition eines Azomethin-Imins zum Aufbau des zweiten Heterocyclus. Die Azomethin-Imine werden dabei *in situ* aus Carbonylverbindungen und geschützten Hydrazinen erhalten. Reaktionsbedingungen und ausgezeichnete Chemo Selektivität aus. In diesem Eintopfprozess werden selektiv vier neue Bindungen zum gewünschten Produkt geknüpft.



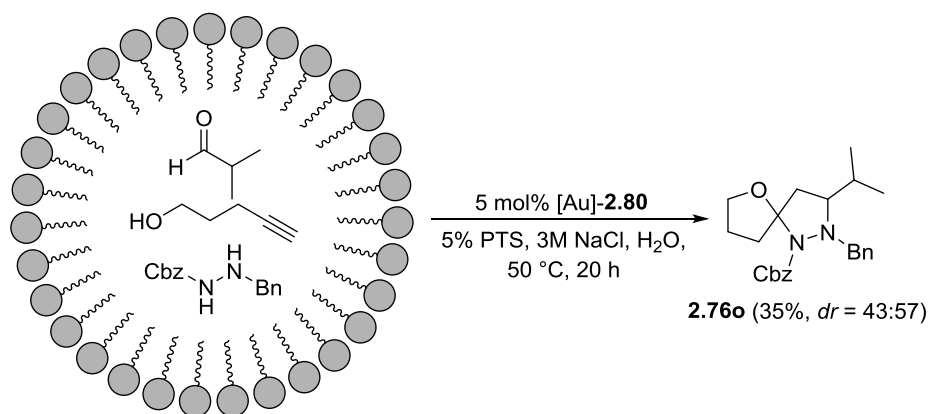
Schema 148. Gold-katalysierte Dreikomponentenreaktion zur Darstellung spirocyclischer Pyrazolidine.

Der Mechanismus konnte in Untersuchungen bestätigt werden. Als Katalysator zeigte der Phosphit-Gold(I)-Katalysator [Au]-**2.82** die beste Reaktivität. Bei 50 °C konnten in der Regel innerhalb von wenigen Stunden vollständige Umsätze erreicht werden. Insgesamt war die Darstellung von 34 verschiedene Derivaten mit Ausbeuten von bis zu 97% möglich. Bei der Reaktion traten Gemische von Diastereomeren im Verhältnis von 1:2 bis 1:4 auf. Die Wahl der Katalysatorsystems und die Reaktionstemperatur hatten keine Auswirkungen auf das Diastereomerenverhältnis. Versuche mit verschiedenen Additiven zeigten auch keine Veränderungen. Durch die Wahl der Edukte konnten auf einfachem Weg die Substitutionsmuster verändert werden. Nahezu jede Position des Grundgerüsts konnte variiert werden. Es konnten dabei verschiedene Alkinole und Aldehyde verwendet werden, Ketone zeigten weit geringere Reaktivitäten. Verschiedene funktionelle Gruppen konnten durch die Wahl des Aldehyds in das Produkt eingebracht werden. Diese bieten sich dann für weitere Modifikation am Molekül an. Die Hydrazin-Komponente sollte eine Carbamat- und eine benzyliche Schutzgruppe tragen. Andere Schutzgruppen schränkten die Reaktivität des Hydrazins enorm ein. Die benzyliche Schutzgruppe ließ sich im Nachhinein einfach unter hydrogenolytischen Bedingungen entfernen und bietet die Möglichkeit zur späteren Modifikation des Moleküls.

Alternative Reaktionsmedien

Der Aspekt der Nachhaltigkeit rückt in der Chemie seit der Formulierung der zwölf Prinzipien der Grünen Chemie vor 25 Jahren in der akademischen Forschung immer mehr in den Fokus. Auch die chemische Industrie sollte im Hinblick auf die Verknappung fossiler Rohstoffe und den Klimawandel zum Umdenken kommen.

Die entwickelte Gold-katalysierte Dreikomponentenreaktion zeichnet sich durch eine hohe Atomökonomie und milde Reaktionsbedingungen aus. Es lag also nahe, diese Reaktion auch in wässrigem Medium durchzuführen. Mizellare Systeme bieten sich für solche Anwendungen an. Die Reaktion findet in den Mizellen statt und nach erfolgtem Umsatz kann das Produkt einfach mittels Extraktion mit einem unpolaren organischen Lösungsmittel abgetrennt werden. Der Goldkatalysator verbleibt in der Mizelle und kann anschließend weitere Reaktionen katalysieren.



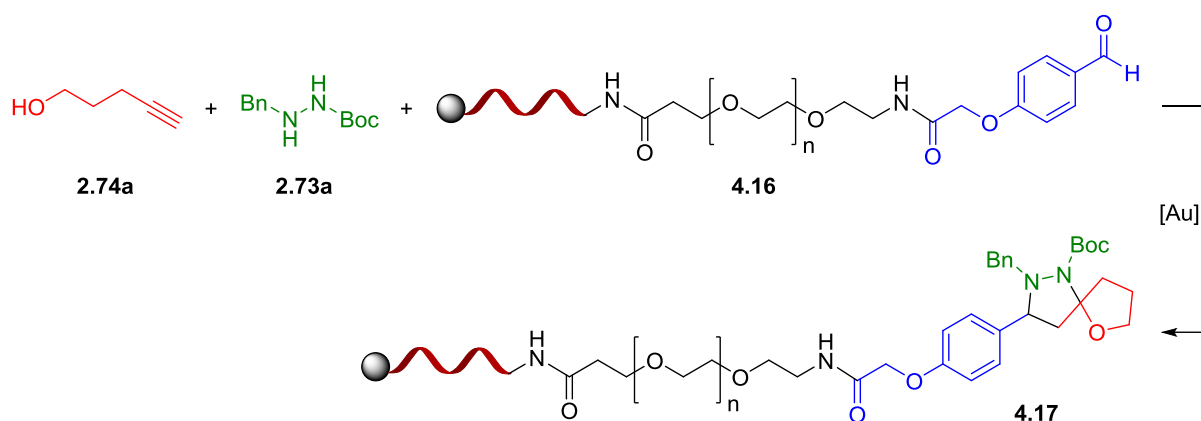
Schema 149. Gold-katalysierte Dreikomponentenreaktion in PTS.

In einer 5% PTS-Lösung in 3M wässriger Natriumchlorid-Lösung konnte die Reaktion auch erfolgreich durchgeführt werden. Das gewünschte Produkt konnte dabei mit Ausbeuten von bis zu 35% als ein Gemisch von Diastereomeren (43:57) erhalten werden. Als Nebenprodukt wurde immer das Oxadiazolidin **2.77** erhalten. Dies ist ein Kondensationsprodukt vom Hydrazin mit dem Aldehyd. Eine Variation von Amphiphilen zeigte keine Verbesserung. Auch der erfolgreich bei Spirocyclisierungen angewendete wasserlösliche NHC-Gold-Katalysator **3.7** war konnte die Reaktion nicht katalysieren. Diese ersten Ergebnisse lassen Raum für weitere Optimierung, insbesondere um die Bildung von Nebenprodukten zu verhindern.

DNA-kodierte Substanzbibliotheken

DNA-kodierte Substanzbibliotheken haben in den letzten Jahren schon einige Ausgangspunkte für die Entwicklung potenzieller Wirkstoffe geliefert. Durch die Verwendung solcher Bibliotheken können mit geringerem Aufwand umfangreichere Screenings durchgeführt werden. Ein Problem sind jedoch noch die Einschränkungen bei den Synthesemethoden, da die Oligonukleotide nur gegenüber relativ milden Bedingungen stabil sind.

Die entwickelte Gold-katalysierte Dreikomponentenreaktion bietet sich aus zwei Gründen für die Anwendung in der Synthese DNA-kodierter Substanzbibliotheken an. Zum einen durch die milden Reaktionsbedingungen, zum anderen durch die entstehenden neuartigen spirocyclischen Pyrazolidine, die aufgrund ihrer Struktur interessant für künftige Screenings sein können.

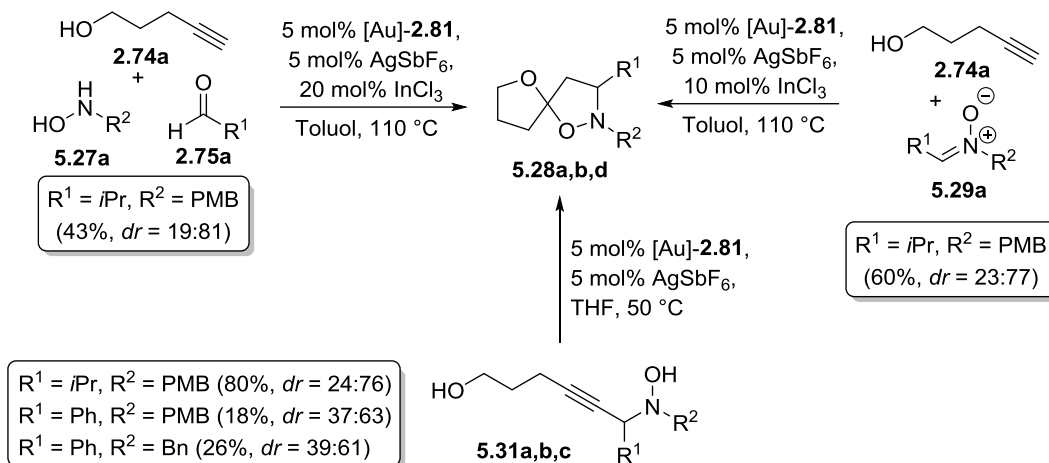


Schema 150. Gold-katalysierte Dreikomponentenreaktion mit verknüpfter DNA-Einheit.

Mit der in der Arbeitsgruppe Brunschweiler entwickelten TIDEC-Strategie (oligoThymidine Initiated DNA-Encoded Chemistry) konnte nun erstmals homogene Goldkatalyse mit dem Prinzip der DNA-kodierten Substanzbibliotheken verknüpft werden. Dazu wurde ein mit einer Hexathymidin-Sequenz versehener Aldehyd **4.16** mit Pent-4-in-1-ol **2.74a** und dem Hydrazin **2.73a** umgesetzt. Die Bildung des Produkts verlief höchst selektiv. In weiteren Studien wurde diese Methode schon optimiert. Es ist inzwischen auch bewiesen, dass die erhaltenen DNA-Konjugate mit DNA-Dodes versehen werden können. In Zukunft kann nun der Aufbau einer entsprechenden DNA-kodierten Substanzbibliothek erfolgen.

Spirocyclische Isoxazolidine

Anders als die in Kapitel 2 besprochenen spirocyclischen Pyrazolidine sind Darstellungsmethoden für die analogen Isoxazolidine bereits bekannt. Diese werden jedoch meist unter harschen Bedingungen synthetisiert. Es sollte deshalb ein milder Gold-katalysierter Zugang entwickelt werden. Das gelang jedoch nur mit Einschränkungen. Zwar kann die Reaktion analog zu Kapitel 2 auch als Dreikomponentenansatz durchgeführt werden. Hierbei wird statt eines Hydrazins ein Hydroxylamin eingesetzt. Die übrigen beiden Komponenten sind wie bei der Darstellung der spirocyclischen Pyrazolidine ein Alkinol und ein Aldehyd. Hier müssen jedoch weitaus harschere Bedingungen angewendet werden. Im Mikrowellenreaktor bei 110 °C konnte bei Verwendung des Phosphit-Gold-Katalysators [Au]-**2.81** vollständiger Umsatz erhalten werden. Zusätzlich muss dabei Indium(III)chlorid als harte Lewis-Säure zur Aktivierung des *in situ* gebildeten Nitrons zugegeben werden. Als problematisch erwies sich jedoch die Stabilität des gewünschten Produkts. Auch kam es unter diesen Bedingungen sehr schnell zur Zersetzung des Katalysators.



Schema 151. Goldkatalysierte Zugänge zu spirocyclischen Isoxazolidinen.

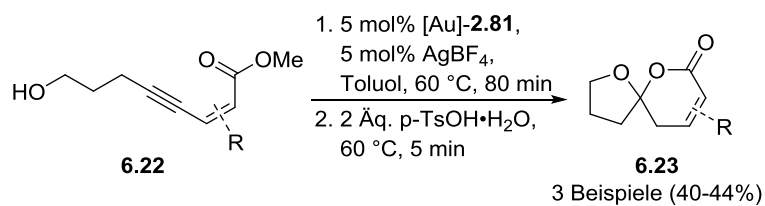
Zusätzlich wurde zur Darstellung der Spiroverbindungen von einem linearen Vorläufer ausgegangen. Um auch hier eine atomökonomische Sytheseroute zu gewährleisten, wurde als Schlüsselschritt die Zink(I)triflat-katalysierte Darstellung von Hydroxylaminen basierend auf Arbeiten von Carreira et al. verwendet. Hierbei werden terminale Alkine mit Nitronen umgesetzt. Die Reaktion erwies sich aber als sehr sensibel gegenüber der Qualität des Katalysators. Das größere Problem war jedoch die nur eingeschränkte Substratbandbreite der Methode, wodurch es nur möglich war, drei Cyclisierungsvorläufer darzustellen. Unter weitaus milderen Bedingungen konnten diese dann in die entsprechenden spirocyclischen Isoxazolidine umgesetzt werden. Wie beim Zugang über den Dreikomponentenansatz kam es hier zur Zersetzung des Produkts.

Spirocyclische Lactone

Kapitel 6 behandelt Versuche zur Gold-katalysierten Cyclisierung funktionalisierter Eninoate zur Darstellung von spirocyclischen Lactonen. Übergangsmetall-katalysierte Methoden sind auch hierbei schon behandelt worden. In der Literatur weniger bekannt sind jedoch Methoden zur Synthese von Spiroacetalen, die α,β -ungesättigte Lactone enthalten.

Ausgehend von linearen Vorläufern konnten erstmals mithilfe von Gold- und Brønsted-Säurekatalyse solche Verbindungen hergestellt werden. Diese Vorläufer können in einer kurzen Syntheseroute mit einer Sonogashira-Kupplung als Schlüsselschritt in guten Ausbeuten erhalten werden. Der anschließende Ringschluss führt dann in einem zweistufigen Prozess zum

gewünschten Produkt. Es konnten ausgehend von Hydroxy-funktionalisierten Eninoaten drei Spirolactone in moderaten Ausbeuten isoliert werden.

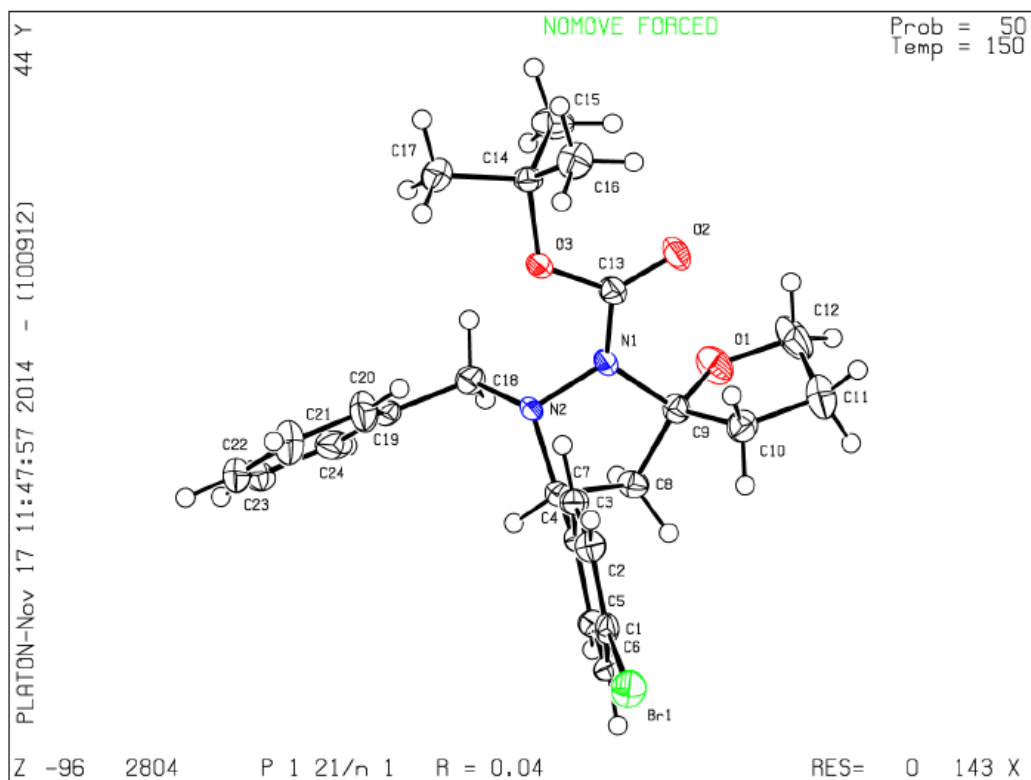


Schema 152. Gold-katalysierte Darstellung spirocyclischer Lactone.

Die Stabilität der erhaltenen Spiroverbindungen ist begrenzt. Amino-funktionalisierte Analoga konnten nicht hergestellt werden. Insgesamt können die in Kapitel 6 behandelten Versuche als erfolgreiche Machbarkeitsstudien angesehen werden, welche Raum für zukünftige Untersuchungen lassen.

8. Anhang

8.1. Daten der Röntgenstrukturanalyse von 2.76g

**Table 1.** Crystal data and structure refinement for 2804.

Identification code	2804
Empirical formula	C ₂₄ H ₂₉ N ₂ O ₃ Br
Formula weight	473.40
Temperature/K	150(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	13.6389(7)
b/Å	9.3265(3)
c/Å	18.1027(7)
α/°	90
β/°	103.035(4)
γ/°	90
Volume/Å ³	2243.37(16)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.402
μ/mm ⁻¹	1.860
F(000)	984.0
Crystal size/mm ³	? × ? × ?
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	4.62 to 57.95

Index ranges	-18 ≤ h ≤ 18, -12 ≤ k ≤ 11, -23 ≤ l ≤ 24
Reflections collected	55933
Independent reflections	5595 [R _{int} = 0.0454, R _{sigma} = 0.0289]
Data/restraints/parameters	5595/0/274
Goodness-of-fit on F ²	1.016
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0370, wR ₂ = 0.0774
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0557, wR ₂ = 0.0847
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.50/-0.50

Table 2. Fractional Atomic Coordinates (×10⁴) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters (Å²×10³) for 2804. U_{eq} is defined as 1/3 of of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
Br1	3530.3(2)	2594.3(2)	4343.4(2)	33.97(8)
O1	3795.0(12)	9645.2(15)	7420.9(9)	34.9(4)
O2	5997.4(11)	9018.4(15)	7370.1(9)	32.6(4)
O3	6408.6(10)	6945.6(14)	8036.7(8)	25.7(3)
N1	4793.0(12)	7491.1(16)	7570.6(9)	22.1(3)
N2	4564.7(12)	6074.5(16)	7801.6(8)	18.9(3)
C1	3538.7(15)	3581.8(19)	5264.6(10)	22.5(4)
C2	4440.6(15)	4049(2)	5702.4(11)	24.6(4)
C3	4453.3(14)	4762(2)	6379.0(11)	22.3(4)
C4	3567.0(14)	5016.1(18)	6612.6(10)	17.5(4)
C5	2662.7(14)	4526(2)	6157.0(11)	21.6(4)
C6	2641.5(15)	3800(2)	5484.4(11)	23.7(4)
C7	3541.7(14)	5792.6(19)	7343.9(10)	19.2(4)
C8	3056.8(14)	7285.0(19)	7219.9(11)	22.6(4)
C9	3913.7(14)	8259(2)	7110.7(11)	21.7(4)
C10	3980.6(16)	8491(2)	6291.0(11)	27.3(4)
C11	3776(3)	10096(3)	6155.9(17)	60.4(8)
C12	4011.9(19)	10733(2)	6922.5(17)	45.1(7)
C13	5763.4(15)	7902(2)	7630.3(12)	23.7(4)
C14	7458.3(14)	7376(2)	8365.6(11)	22.2(4)
C15	7474.9(17)	8722(2)	8837.5(14)	35.8(5)
C16	8034.8(17)	7562(2)	7745.7(13)	33.9(5)
C17	7858.5(17)	6098(2)	8860.5(13)	35.3(5)
C18	4615.5(16)	5991(2)	8624.9(11)	25.2(4)
C19	4679.9(15)	4429(2)	8855.8(10)	24.9(4)
C20	5307.8(18)	3516(2)	8574.9(13)	36.3(5)
C21	5372(2)	2072(3)	8763.1(15)	46.4(6)

C22	4816(2)	1526(3)	9239.8(14)	45.1(6)
C23	4212(2)	2417(3)	9539.4(13)	46.4(7)
C24	4135.4(17)	3874(3)	9349.7(12)	34.6(5)

Table 3. Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 2804. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka*b*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Br1	49.69(15)	26.70(12)	24.28(11)	-7.70(8)	5.74(9)	2.91(10)
O1	39.6(9)	20.0(7)	47.9(10)	-5.4(6)	16.2(7)	2.8(6)
O2	23.5(7)	22.0(7)	51.7(10)	13.3(7)	7.5(7)	-2.0(6)
O3	20.0(7)	17.6(6)	36.0(8)	5.6(6)	-1.2(6)	-3.1(5)
N1	20.3(8)	15.8(7)	28.9(9)	5.5(6)	2.7(6)	-2.6(6)
N2	23.5(8)	15.0(7)	17.2(8)	1.9(6)	2.3(6)	-6.4(6)
C1	34.6(11)	13.9(8)	17.8(9)	0.1(7)	2.9(8)	2.8(8)
C2	24.5(10)	23.4(10)	26.6(10)	-1.6(8)	7.4(8)	3.2(8)
C3	19.3(9)	21.4(9)	25(1)	-1.2(7)	2.4(8)	-1.5(7)
C4	20.4(9)	12.8(8)	18.3(9)	2.6(6)	2.0(7)	-0.1(7)
C5	19.2(9)	20.2(9)	24.1(10)	1.4(7)	2.4(7)	0.7(7)
C6	23.4(10)	21.3(9)	22.3(10)	0.0(7)	-3.8(8)	-2.0(8)
C7	19.9(9)	18.8(9)	18.7(9)	0.6(7)	3.9(7)	-2.8(7)
C8	20.7(9)	21.0(9)	26.6(10)	-3.2(7)	6.2(8)	-0.4(7)
C9	21.5(9)	17.6(9)	26.5(10)	0.1(7)	6.1(8)	3.0(7)
C10	26.1(10)	31.7(11)	24.8(10)	2.3(8)	7.5(8)	0.0(8)
C11	77(2)	42.1(15)	53.9(18)	23.6(13)	-1.9(15)	-13.7(14)
C12	39.9(14)	20.3(11)	81(2)	8.8(11)	26.3(13)	4.4(10)
C13	22.6(10)	17.9(9)	29.5(10)	1.7(8)	3.5(8)	-0.7(7)
C14	17.7(9)	20.2(9)	26.8(10)	-1.3(7)	1.4(7)	-0.9(7)
C15	31.2(12)	32.7(12)	43.0(13)	-14.8(10)	7.3(10)	-2.1(9)
C16	29.0(11)	39.6(12)	34.8(12)	1.2(10)	11.0(9)	4.9(10)
C17	32.4(12)	30.2(11)	37.8(13)	5.8(9)	-3.8(10)	2.5(9)
C18	30.4(11)	28.1(10)	16.6(9)	-1.7(8)	4.1(8)	-5.9(8)
C19	27.3(10)	29.9(10)	14.3(9)	3.1(7)	-1.8(8)	-9.3(8)
C20	40.5(13)	34.1(12)	36.6(13)	14.3(10)	13.3(10)	2.5(10)
C21	53.8(16)	34.8(13)	47.8(15)	14.3(11)	5.4(12)	6.8(12)
C22	55.6(16)	34.5(13)	35.6(13)	14.7(11)	-9.6(12)	-12.7(12)
C23	53.9(15)	57.5(17)	23.9(11)	13.3(11)	0.8(10)	-33.5(13)
C24	36.6(12)	46.9(13)	19.4(10)	-1.5(9)	4.4(9)	-17.6(10)

Table 4. Bond Lengths for 2804.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Br1	C1	1.9028(19)	C5	C6	1.387(3)
O1	C12	1.432(3)	C7	C8	1.536(3)
O1	C9	1.433(2)	C8	C9	1.528(3)
O2	C13	1.214(2)	C9	C10	1.522(3)
O3	C13	1.349(2)	C10	C11	1.532(3)
O3	C14	1.477(2)	C11	C12	1.477(4)
N1	C13	1.359(2)	C14	C15	1.515(3)
N1	N2	1.441(2)	C14	C17	1.517(3)
N1	C9	1.481(2)	C14	C16	1.518(3)
N2	C7	1.477(2)	C18	C19	1.513(3)
N2	C18	1.478(2)	C19	C20	1.383(3)
C1	C2	1.375(3)	C19	C24	1.385(3)
C1	C6	1.385(3)	C20	C21	1.387(3)
C2	C3	1.390(3)	C21	C22	1.369(4)
C3	C4	1.388(3)	C22	C23	1.366(4)
C4	C5	1.397(3)	C23	C24	1.400(3)
C4	C7	1.516(2)			

Table 5. Bond Angles for 2804.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C12	O1	C9	109.55(16)	O1	C9	C8	109.16(15)
C13	O3	C14	119.59(14)	N1	C9	C8	100.72(15)
C13	N1	N2	120.41(15)	C10	C9	C8	115.24(17)
C13	N1	C9	123.98(15)	C9	C10	C11	104.22(19)
N2	N1	C9	113.94(14)	C12	C11	C10	104.5(2)
N1	N2	C7	103.83(13)	O1	C12	C11	105.94(19)
N1	N2	C18	112.13(14)	O2	C13	O3	125.61(18)
C7	N2	C18	112.33(15)	O2	C13	N1	123.20(18)
C2	C1	C6	121.42(18)	O3	C13	N1	111.14(16)
C2	C1	Br1	119.10(15)	O3	C14	C15	110.02(16)
C6	C1	Br1	119.48(15)	O3	C14	C17	102.21(15)
C1	C2	C3	119.41(18)	C15	C14	C17	111.10(18)
C4	C3	C2	120.76(18)	O3	C14	C16	110.46(16)
C3	C4	C5	118.53(17)	C15	C14	C16	112.20(18)
C3	C4	C7	122.72(16)	C17	C14	C16	110.41(18)
C5	C4	C7	118.75(16)	N2	C18	C19	108.41(15)
C6	C5	C4	121.24(18)	C20	C19	C24	118.3(2)
C1	C6	C5	118.63(18)	C20	C19	C18	119.57(18)

N2	C7	C4	111.73(15)	C24	C19	C18	122.2(2)
N2	C7	C8	104.00(14)	C19	C20	C21	121.2(2)
C4	C7	C8	113.53(15)	C22	C21	C20	120.2(3)
C9	C8	C7	103.94(15)	C23	C22	C21	119.6(2)
O1	C9	N1	111.38(16)	C22	C23	C24	120.8(2)
O1	C9	C10	106.89(16)	C19	C24	C23	120.0(2)
N1	C9	C10	113.43(16)				

Table 6. Torsion Angles for 2804.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
C13	N1	N2	C7	-154.20(17)	N2	N1	C9	C8	11.56(19)
C9	N1	N2	C7	11.67(19)	C7	C8	C9	O1	-146.48(16)
C13	N1	N2	C18	84.3(2)	C7	C8	C9	N1	-29.19(18)
C9	N1	N2	C18	-109.83(18)	C7	C8	C9	C10	93.27(19)
C6	C1	C2	C3	-0.3(3)	O1	C9	C10	C11	-5.8(2)
Br1	C1	C2	C3	-179.51(14)	N1	C9	C10	C11	-128.97(19)
C1	C2	C3	C4	-0.6(3)	C8	C9	C10	C11	115.7(2)
C2	C3	C4	C5	0.7(3)	C9	C10	C11	C12	21.7(3)
C2	C3	C4	C7	-179.78(17)	C9	O1	C12	C11	27.6(3)
C3	C4	C5	C6	-0.1(3)	C10	C11	C12	O1	-30.1(3)
C7	C4	C5	C6	-179.58(17)	C14	O3	C13	O2	15.9(3)
C2	C1	C6	C5	0.9(3)	C14	O3	C13	N1	-161.50(16)
Br1	C1	C6	C5	-179.85(14)	N2	N1	C13	O2	171.75(18)
C4	C5	C6	C1	-0.7(3)	C9	N1	C13	O2	7.4(3)
N1	N2	C7	C4	92.99(16)	N2	N1	C13	O3	-10.8(3)
C18	N2	C7	C4	-145.64(15)	C9	N1	C13	O3	-175.18(16)
N1	N2	C7	C8	-29.85(17)	C13	O3	C14	C15	53.6(2)
C18	N2	C7	C8	91.52(17)	C13	O3	C14	C17	171.74(17)
C3	C4	C7	N2	-6.7(2)	C13	O3	C14	C16	-70.8(2)
C5	C4	C7	N2	172.79(15)	N1	N2	C18	C19	-163.21(15)
C3	C4	C7	C8	110.5(2)	C7	N2	C18	C19	80.31(19)
C5	C4	C7	C8	-70.0(2)	N2	C18	C19	C20	43.2(2)
N2	C7	C8	C9	37.71(18)	N2	C18	C19	C24	-137.51(19)
C4	C7	C8	C9	-83.94(18)	C24	C19	C20	C21	1.9(3)
C12	O1	C9	N1	111.28(19)	C18	C19	C20	C21	-178.8(2)
C12	O1	C9	C10	-13.1(2)	C19	C20	C21	C22	-0.6(4)
C12	O1	C9	C8	-138.39(18)	C20	C21	C22	C23	-1.2(4)
C13	N1	C9	O1	-67.5(2)	C21	C22	C23	C24	1.6(4)
N2	N1	C9	O1	127.20(16)	C20	C19	C24	C23	-1.4(3)
C13	N1	C9	C10	53.1(2)	C18	C19	C24	C23	179.26(19)

N2 N1 C9 C10 -112.15(18) C22 C23 C24 C19 -0.3(3)
 C13 N1 C9 C8 176.85(18)

Table 7. Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA} \times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 2804.

Atom	x	y	z	U(eq)
H2	5049	3887	5544	30
H3	5076	5078	6685	27
H5	2051	4692	6311	26
H6	2024	3460	5181	28
H7	3166	5195	7647	23
H8A	2495	7296	6765	27
H8B	2800	7586	7666	27
H10A	3470	7909	5942	33
H10B	4657	8234	6219	33
H11A	4213	10503	5840	72
H11B	3064	10267	5901	72
H12A	4730	11014	7069	54
H12B	3592	11593	6940	54
H15A	7271	9545	8502	54
H15B	8157	8879	9143	54
H15C	7008	8611	9173	54
H16A	7945	6708	7422	51
H16B	8752	7692	7976	51
H16C	7780	8405	7439	51
H17A	7459	5964	9242	53
H17B	8563	6269	9114	53
H17C	7812	5236	8545	53
H18A	4009	6434	8742	30
H18B	5214	6515	8908	30
H20	5702	3884	8247	44
H21	5803	1460	8561	56
H22	4850	534	9361	54
H23	3839	2044	9880	56
H24	3710	4482	9560	42

8.2. Daten der Röntgenstrukturanalyse von 2.76aq

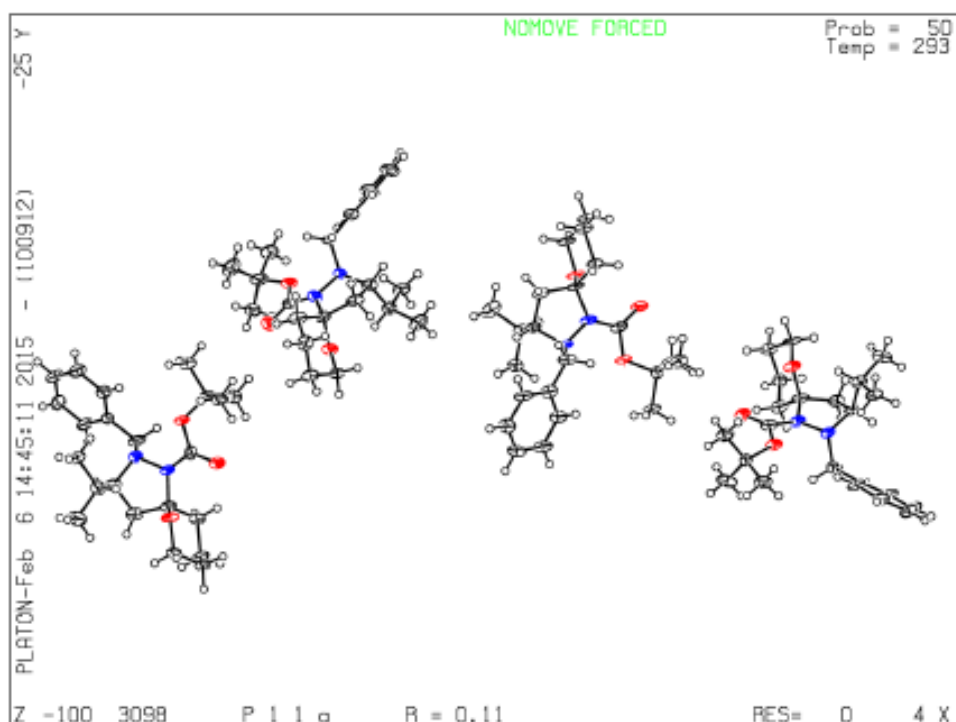


Table 1. Crystal data and structure refinement for 3098.

Identification code	3098
Empirical formula	$C_{22}H_{34}N_2O_3$
Formula weight	374.53
Temperature/K	293
Crystal system	monoclinic
Space group	P11a
a/Å	19.5002(7)
b/Å	36.3169(17)
c/Å	5.9244(3)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	90
Volume/Å ³	4195.6(3)
Z	8
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.1858
μ/mm^{-1}	0.078
F(000)	1632.7
Crystal size/mm ³	N/A × N/A × N/A
Radiation	Mo K α ($\lambda = 0.71073$)
2 θ range for data collection/ $^\circ$	4.18 to 50
Index ranges	$-26 \leq h \leq 26$, $-49 \leq k \leq 49$, $-8 \leq l \leq 7$

Reflections collected	82283
Independent reflections	14717 [$R_{\text{int}} = 0.1052$, $R_{\text{sigma}} = 0.0925$]
Data/restraints/parameters	14717/0/972
Goodness-of-fit on F^2	1.076
Final R indexes [$ I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.1091$, $wR_2 = 0.2749$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.1244$, $wR_2 = 0.2876$
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.57/-0.63
Flack parameter	8.0(2)

Table 2. Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 3098. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O1	18324(2)	10167.0(15)	12681(7)	25.9(11)
O4	14080(2)	8339.8(14)	9005(9)	29.2(11)
O5	16415(2)	9826.5(14)	11028(9)	30.4(11)
O8	15993(2)	8000.8(14)	7394(8)	27.8(11)
N10	16725(3)	10427.8(16)	13118(8)	23.1(12)
O11	15056(2)	8639.1(14)	7949(9)	31.8(11)
O12	17395(2)	9529.2(15)	12140(10)	36.5(13)
N16	14830(3)	8057.0(17)	6694(10)	27.1(13)
N17	14397(3)	7738.7(16)	6920(10)	25.2(12)
C19	15599(3)	10683(2)	14113(12)	26.7(15)
C21	14694(3)	8367(2)	7950(11)	26.1(15)
C22	15487(3)	7988(2)	5621(11)	23.1(14)
C28	13824(3)	7766.4(18)	5282(12)	24.3(14)
C31	16380(4)	8211(2)	2850(13)	30.1(16)
C35	13272(3)	7488(2)	5908(12)	29.1(16)
C36	16687(3)	7962(2)	6630(11)	26.9(16)
C37	17027(3)	9798(2)	12127(12)	27.9(16)
C39	16144(3)	10409(2)	14765(12)	30.6(16)
N40	17154(3)	10109.4(17)	13336(10)	28.4(13)
C41	13079(3)	7208(2)	4375(13)	33.3(17)
C42	12943(3)	7512(2)	7905(13)	33.7(17)
C43	19196(3)	9918(2)	15211(13)	31.0(16)
C44	19020(3)	10202(2)	13461(13)	30.9(17)
C45	17815(3)	10182(2)	14467(12)	26.7(15)
C47	14893(4)	11207(2)	14992(13)	36.3(18)
C48	12244(4)	6994(2)	6971(15)	40.8(19)
C50	14868(3)	7429.8(19)	6387(11)	22.0(14)

C51	16870(3)	8248(2)	4837(11)	29.4(16)
C52	15656(3)	8264(2)	3764(11)	26.8(15)
C55	14567(4)	11174(2)	12942(15)	39.3(19)
C58	18709(4)	9951(2)	17175(13)	35.1(18)
C59	16109(3)	9489.9(18)	10044(12)	23.4(14)
C63	15403(3)	10959(2)	15617(14)	35.9(18)
C64	17498(3)	10895(2)	11464(12)	27.0(15)
C69	15268(4)	10650(2)	12096(14)	35.4(18)
C72	17714(3)	10573(2)	15285(11)	24.5(14)
C73	16528(4)	9332(3)	8104(12)	36.4(19)
C74	17197(3)	10737(2)	13673(12)	26.2(15)
C77	16923(3)	11053(2)	10026(14)	35.4(18)
C78	12421(4)	7271(2)	8504(14)	36.2(18)
C81	15418(3)	9630(2)	9198(13)	33.7(17)
C82	18037(4)	11190(3)	11948(14)	44(2)
C84	14596(3)	7116(2)	10056(12)	32.6(16)
C88	16000(4)	9205(2)	11895(11)	32.1(17)
C91	17972(3)	9899(2)	16307(13)	27.8(15)
C92	15381(3)	7601(2)	4756(14)	30.4(16)
C94	15705(4)	6974(2)	8114(14)	41(2)
C96	15166(3)	7271(2)	8597(12)	27.3(15)
C97	13737(3)	8671.3(18)	9880(12)	24.4(14)
C99	14126(4)	8835(2)	11850(13)	35.2(18)
C102	14749(4)	10891(2)	11515(12)	32.4(17)
C103	13051(3)	8518(2)	10654(16)	42(2)
C105	13624(4)	8946(2)	7979(14)	42(2)
C108	12567(4)	6969(3)	4993(12)	37.5(19)
O2	18027(2)	13640.2(13)	17031(10)	36.8(13)
O3	19003(2)	13340.3(14)	15967(10)	32.2(12)
O6	17087(2)	13001.1(15)	17598(10)	36.4(13)
N14	18684(3)	12735.2(16)	18053(11)	29.5(14)
N18	18252(3)	13059.8(16)	18291(12)	32.7(15)
C20	18390(3)	13369.0(19)	17074(15)	32.5(18)
C23	17597(3)	12992.8(19)	19402(12)	24.5(14)
C24	19815(3)	12487(2)	19152(14)	32.4(17)
C25	16394(3)	12964(2)	18378(13)	28.9(16)
C26	16699(4)	13215(2)	22149(15)	37.2(19)
C29	18215(3)	12425(2)	18567(13)	28.7(15)
C32	16206(3)	13245(2)	20190(15)	39(2)
C33	19994(3)	12208(2)	20602(15)	35.7(18)

C34	19258(3)	12767(2)	19712(15)	32.8(17)
C38	17428(3)	13263(2)	21229(13)	32.2(17)
C57	20139(4)	12514(2)	17072(14)	34.1(17)
C61	18486(3)	12116(2)	14907(14)	36.5(18)
C70	20843(4)	11995(2)	18013(17)	43(2)
C90	19338(3)	13676(2)	15171(16)	40(2)
C93	17699(3)	12598(2)	20245(14)	33.0(17)
C95	17383(4)	11969(2)	16892(17)	47(2)
C98	20660(4)	12267(2)	16481(16)	41(2)
C100	18956(4)	13829(2)	13163(16)	43(2)
C101	19462(4)	13942(3)	17077(19)	54(3)
C104	17915(3)	12273(2)	16383(14)	30.4(16)
C106	20030(4)	13516(2)	14274(17)	44(2)
C107	20514(4)	11959(3)	20012(19)	52(3)
O7	16665(2)	14825.8(14)	13991(10)	35.3(13)
O9	14758(2)	15164.2(15)	12296(9)	31.9(12)
O13	15688(2)	14526.8(15)	12898(12)	47.0(16)
N15	16357(3)	15431.1(16)	11869(11)	28.8(13)
N27	15928(3)	15106.2(16)	11702(12)	32.3(15)
C30	17485(3)	15679.1(19)	10895(16)	34.7(19)
C46	18195(4)	16208(2)	10033(18)	49(2)
C49	16937(3)	15404(2)	10280(16)	39.6(19)
C53	15584(3)	15894(2)	13536(14)	32.2(17)
C54	16056(3)	14801.3(19)	12835(16)	36.3(19)
C56	13884(3)	14920(2)	9730(15)	36.5(19)
C60	14059(3)	15198(2)	11497(16)	36.1(19)
C62	15268(3)	15179(2)	10513(14)	31.9(16)
C65	14368(4)	14947(2)	7827(15)	38.4(19)
C66	17816(4)	15648(2)	12925(15)	36.1(18)
C67	18523(4)	16173(2)	12080(14)	38.5(19)
C68	16975(3)	14486(2)	14907(16)	40(2)
C71	17081(4)	14209(2)	13128(17)	46(2)
C75	17668(4)	15958(2)	9423(16)	38.7(19)
C76	15115(3)	14902(2)	8691(15)	33.3(17)
C79	15886(3)	15740(2)	11414(13)	30.9(16)
C80	17662(3)	14632(2)	15829(14)	35.7(18)
C83	16157(4)	16052(2)	15014(15)	39.3(19)
C85	16560(4)	14339(2)	16873(18)	47(2)
C86	15052(4)	16195(3)	13077(16)	48(2)
C87	18334(4)	15897(2)	13507(16)	40.5(19)

C89 15366(3) 15574(2) 9718(13) 31.3(16)

Table 3. Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 3098. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka*b*U_{12}+...]$.

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₁₂	U ₁₃	U ₂₃
O1	7(2)	67(3)	3(2)	1(2)	1.2(16)	-3(2)
O4	10(2)	47(3)	30(3)	-0.9(19)	6.6(19)	-1(2)
O5	13(2)	46(3)	32(3)	-0.7(19)	-11(2)	0(2)
O8	15(2)	51(3)	17(2)	-3(2)	2.3(19)	-2(2)
N10	15(3)	50(4)	4(3)	-1(2)	-1(2)	-4(2)
O11	18(2)	41(3)	36(3)	-5(2)	4(2)	0(2)
O12	18(2)	52(3)	40(3)	5(2)	-8(2)	-9(3)
N16	11(3)	47(4)	24(3)	-2(2)	5(2)	-4(3)
N17	11(3)	36(3)	29(3)	-4(2)	1(2)	-1(3)
C19	15(3)	49(4)	16(3)	-1(3)	12(3)	-1(3)
C21	18(3)	49(4)	11(3)	4(3)	1(3)	-3(3)
C22	7(3)	55(4)	7(3)	3(3)	5(2)	1(3)
C35	10(3)	57(5)	19(4)	-3(3)	-6(3)	3(3)
C36	11(3)	64(5)	5(3)	-2(3)	-3(2)	3(3)
C37	19(3)	50(4)	15(3)	-1(3)	-2(3)	-8(3)
C39	15(3)	59(5)	17(4)	1(3)	5(3)	11(3)
N40	9(3)	48(4)	28(3)	3(2)	-2(2)	-7(3)
C41	14(3)	67(5)	19(4)	0(3)	-1(3)	-9(3)
C42	18(3)	59(5)	25(4)	-7(3)	-6(3)	-2(3)
C43	14(3)	54(5)	24(4)	0(3)	-9(3)	-1(3)
C44	7(3)	57(5)	28(4)	-2(3)	-2(3)	0(3)
C45	7(3)	54(4)	19(3)	-3(3)	-4(3)	-1(3)
C47	31(4)	49(5)	29(4)	9(3)	1(4)	-9(3)
C48	22(4)	51(5)	50(5)	-12(3)	-1(4)	0(4)
C50	15(3)	45(4)	6(3)	-2(3)	-1(2)	-3(3)
C51	13(3)	60(5)	15(3)	-1(3)	8(3)	2(3)
C52	22(3)	53(5)	6(3)	-2(3)	5(3)	3(3)
C55	23(4)	54(5)	41(5)	10(3)	-1(3)	5(4)
C58	17(3)	60(5)	28(4)	-1(3)	-6(3)	6(4)
C63	16(3)	63(5)	28(4)	3(3)	-4(3)	-3(4)
C64	18(3)	46(4)	17(4)	1(3)	5(3)	-7(3)
C69	23(4)	53(5)	30(4)	6(3)	-2(3)	-4(3)
C72	16(3)	53(4)	5(3)	1(3)	4(3)	0(3)
C73	22(4)	73(6)	15(4)	-1(3)	3(3)	-7(4)
C74	12(3)	43(4)	24(4)	0(3)	3(3)	-6(3)

C77	25(3)	39(4)	42(5)	3(3)	-6(4)	-2(3)
C78	18(3)	65(5)	26(4)	-4(3)	6(3)	0(4)
C81	16(3)	59(5)	26(4)	-6(3)	-4(3)	3(3)
C82	37(4)	69(6)	26(4)	-20(4)	5(4)	2(4)
C84	27(4)	50(5)	21(4)	-3(3)	-7(3)	2(3)
C88	38(4)	49(4)	9(3)	-5(3)	-6(3)	8(3)
C91	12(3)	46(4)	26(4)	-2(3)	3(3)	4(3)
C92	13(3)	43(4)	36(4)	-1(3)	7(3)	3(3)
C94	28(4)	61(5)	34(5)	14(4)	-2(3)	3(4)
C96	20(3)	43(4)	20(4)	-1(3)	3(3)	-2(3)
C99	29(4)	53(5)	25(4)	2(3)	-4(3)	-8(3)
C102	25(4)	66(5)	6(3)	3(3)	-1(3)	1(3)
C103	14(3)	58(5)	56(6)	2(3)	5(3)	-2(4)
C105	26(4)	67(6)	32(4)	14(4)	6(3)	14(4)
C108	29(4)	69(6)	15(4)	-8(3)	-7(3)	-8(3)
O2	18(2)	32(3)	61(4)	3(2)	9(2)	4(3)
O3	10(2)	42(3)	45(3)	0.7(19)	2(2)	2(2)
O6	12(2)	42(3)	55(4)	1(2)	3(2)	3(3)
N14	8(2)	29(3)	52(4)	4(2)	1(3)	0(3)
N18	9(3)	32(3)	57(5)	3(2)	8(3)	6(3)
C20	13(3)	29(4)	55(5)	0(3)	-6(3)	-2(3)
C23	11(3)	39(4)	23(4)	-2(2)	5(3)	-2(3)
C24	10(3)	39(4)	48(5)	3(3)	4(3)	-4(3)
C25	13(3)	45(4)	29(4)	0(3)	0(3)	5(3)
C26	21(4)	46(5)	45(5)	-1(3)	12(3)	-7(4)
C29	16(3)	39(4)	32(4)	-1(3)	6(3)	6(3)
C32	9(3)	50(5)	57(6)	-1(3)	5(4)	0(4)
C33	15(3)	48(4)	45(5)	2(3)	-5(3)	4(4)
C34	11(3)	41(4)	46(5)	4(3)	-5(3)	-1(3)
C38	19(3)	56(5)	22(4)	0(3)	7(3)	-3(3)
C57	22(4)	43(4)	37(4)	4(3)	-7(3)	-1(3)
C61	21(3)	57(5)	32(5)	0(3)	-1(4)	-5(4)
C70	20(4)	46(5)	62(6)	11(3)	1(4)	-1(4)
C90	8(3)	52(5)	61(6)	-5(3)	6(3)	9(4)
C93	10(3)	50(5)	38(5)	-2(3)	6(3)	4(4)
C95	25(4)	61(6)	54(6)	-18(4)	9(4)	-4(4)
C98	18(4)	51(5)	53(5)	5(3)	3(4)	-4(4)
C100	26(4)	40(4)	62(6)	1(3)	-5(4)	6(4)
C101	27(4)	59(6)	77(7)	-16(4)	14(5)	-12(5)
C104	21(3)	35(4)	35(4)	2(3)	5(3)	3(3)

C106	16(3)	55(5)	60(6)	-2(3)	8(4)	1(4)
C107	18(4)	55(6)	84(8)	7(3)	2(5)	12(5)
O7	13(2)	38(3)	55(4)	-1.2(19)	-12(2)	1(3)
O9	8(2)	54(3)	33(3)	0(2)	1(2)	5(2)
O13	18(3)	39(3)	84(5)	-4(2)	-12(3)	9(3)
N15	15(3)	35(3)	37(4)	-1(2)	1(3)	2(3)
N27	11(3)	35(3)	51(4)	-5(2)	-6(3)	4(3)
C30	10(3)	26(4)	67(6)	1(3)	0(3)	-1(4)
C46	24(4)	36(4)	85(8)	-12(3)	0(5)	8(4)
C49	9(3)	57(5)	53(5)	-3(3)	-1(3)	-5(4)
C53	21(3)	34(4)	42(5)	0(3)	9(3)	6(3)
C54	20(4)	25(4)	64(6)	-3(3)	4(4)	-1(4)
C56	8(3)	42(4)	60(5)	-1(3)	1(3)	4(4)
C60	10(3)	38(4)	60(6)	3(3)	-5(3)	4(4)
C62	11(3)	46(4)	39(4)	1(3)	2(3)	-3(4)
C65	19(3)	53(5)	43(5)	-2(3)	-13(3)	-5(4)
C66	22(4)	39(4)	47(5)	-3(3)	-1(3)	4(4)
C67	23(4)	56(5)	36(5)	-12(3)	-8(3)	0(4)
C68	11(3)	47(4)	63(6)	1(3)	-9(3)	0(4)
C71	29(4)	41(5)	68(6)	5(3)	-8(4)	-1(4)
C75	23(4)	45(5)	48(5)	-5(3)	-9(3)	-7(4)
C76	9(3)	42(4)	48(5)	4(3)	7(3)	-1(4)
C79	16(3)	41(4)	36(4)	-3(3)	1(3)	12(3)
C80	19(3)	50(5)	38(5)	1(3)	-4(3)	1(4)
C83	25(4)	43(5)	50(5)	-5(3)	-9(4)	-3(4)
C85	14(4)	50(5)	76(7)	2(3)	-6(4)	9(5)
C86	40(5)	59(5)	43(5)	18(4)	-8(4)	-8(4)
C87	23(4)	50(5)	48(5)	-6(3)	-5(4)	1(4)
C89	16(3)	55(5)	23(4)	0(3)	8(3)	6(3)

Table 4. Bond Lengths for 3098.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O1	C44	1.440(7)	O2	C20	1.213(8)
O1	C45	1.451(8)	O3	C20	1.368(9)
O4	C21	1.356(8)	O3	C90	1.463(9)
O4	C97	1.471(8)	O6	C23	1.461(9)
O5	C37	1.363(8)	O6	C25	1.435(8)
O5	C59	1.480(8)	N14	N18	1.455(8)
O8	C22	1.442(8)	N14	C29	1.481(9)
O8	C36	1.435(8)	N14	C34	1.495(9)

N10	C39	1.496(8)	N18	C20	1.361(10)
N10	N40	1.433(8)	N18	C23	1.457(8)
N10	C74	1.488(9)	C23	C38	1.497(10)
O11	C21	1.213(8)	C23	C93	1.531(10)
O12	C37	1.211(9)	C24	C33	1.374(11)
N16	N17	1.438(8)	C24	C34	1.524(9)
N16	C21	1.376(9)	C24	C57	1.388(11)
N16	C22	1.451(8)	C25	C32	1.524(11)
N17	C28	1.483(8)	C26	C32	1.511(12)
N17	C50	1.485(9)	C26	C38	1.532(9)
C19	C39	1.507(10)	C29	C93	1.547(10)
C19	C63	1.395(10)	C29	C104	1.524(11)
C19	C69	1.363(10)	C33	C107	1.402(11)
C22	C52	1.523(9)	C57	C98	1.401(10)
C22	C92	1.512(10)	C61	C104	1.527(10)
C28	C35	1.523(9)	C70	C98	1.388(12)
C31	C51	1.522(10)	C70	C107	1.353(14)
C31	C52	1.525(9)	C90	C100	1.510(12)
C35	C41	1.413(10)	C90	C101	1.504(13)
C35	C42	1.348(10)	C90	C106	1.563(10)
C36	C51	1.528(10)	C95	C104	1.544(10)
C37	N40	1.361(9)	O7	C54	1.374(9)
N40	C45	1.477(8)	O7	C68	1.478(9)
C41	C108	1.375(11)	O9	C60	1.449(8)
C42	C78	1.388(10)	O9	C62	1.452(9)
C43	C44	1.504(11)	O13	C54	1.228(9)
C43	C58	1.507(10)	N15	N27	1.449(8)
C45	C72	1.515(10)	N15	C49	1.475(9)
C45	C91	1.529(10)	N15	C79	1.475(9)
C47	C55	1.376(11)	N27	C54	1.318(10)
C47	C63	1.390(11)	N27	C62	1.491(9)
C48	C78	1.400(12)	C30	C49	1.507(10)
C48	C108	1.334(11)	C30	C66	1.370(12)
C50	C92	1.523(9)	C30	C75	1.384(12)
C50	C96	1.543(9)	C46	C67	1.377(13)
C55	C102	1.376(11)	C46	C75	1.418(10)
C58	C91	1.537(9)	C53	C79	1.497(11)
C59	C73	1.522(10)	C53	C83	1.531(10)
C59	C81	1.524(9)	C53	C86	1.531(11)
C59	C88	1.522(9)	C56	C60	1.494(12)

C64	C74	1.545(10)	C56	C65	1.473(12)
C64	C77	1.522(10)	C62	C76	1.507(11)
C64	C82	1.530(10)	C62	C89	1.520(11)
C69	C102	1.383(11)	C65	C76	1.554(9)
C72	C74	1.512(9)	C66	C87	1.400(10)
C84	C96	1.518(9)	C67	C87	1.361(12)
C94	C96	1.533(10)	C68	C71	1.473(12)
C97	C99	1.512(10)	C68	C80	1.539(10)
C97	C103	1.521(9)	C68	C85	1.516(13)
C97	C105	1.521(10)	C79	C89	1.549(10)

Table 5. Bond Angles for 3098.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C45	O1	C44	114.0(5)	C90	O3	C20	118.8(5)
C97	O4	C21	120.2(5)	C25	O6	C23	113.9(6)
C59	O5	C37	118.6(5)	C29	N14	N18	103.8(5)
C36	O8	C22	114.4(5)	C34	N14	N18	107.8(5)
N40	N10	C39	110.3(5)	C34	N14	C29	112.7(6)
C74	N10	C39	111.0(5)	C20	N18	N14	120.2(6)
C74	N10	N40	103.2(5)	C23	N18	N14	114.5(5)
C21	N16	N17	119.6(5)	C23	N18	C20	123.3(6)
C22	N16	N17	114.9(5)	O3	C20	O2	124.2(7)
C22	N16	C21	123.2(6)	N18	C20	O2	124.5(7)
C28	N17	N16	109.1(5)	N18	C20	O3	111.3(6)
C50	N17	N16	102.9(5)	N18	C23	O6	105.3(6)
C50	N17	C28	112.2(5)	C38	C23	O6	111.4(6)
C63	C19	C39	120.3(7)	C38	C23	N18	114.3(6)
C69	C19	C39	120.0(7)	C93	C23	O6	110.2(5)
C69	C19	C63	119.6(7)	C93	C23	N18	101.0(5)
O11	C21	O4	125.0(6)	C93	C23	C38	114.0(6)
N16	C21	O4	111.1(6)	C34	C24	C33	122.5(7)
N16	C21	O11	123.7(6)	C57	C24	C33	119.4(7)
N16	C22	O8	106.2(5)	C57	C24	C34	118.1(7)
C52	C22	O8	111.0(5)	C32	C25	O6	113.1(6)
C52	C22	N16	113.2(6)	C38	C26	C32	108.0(7)
C92	C22	O8	111.7(6)	C93	C29	N14	103.0(6)
C92	C22	N16	100.8(5)	C104	C29	N14	109.7(6)
C92	C22	C52	113.3(6)	C104	C29	C93	116.3(6)
C35	C28	N17	109.1(5)	C26	C32	C25	109.9(6)
C52	C31	C51	107.2(6)	C107	C33	C24	120.2(8)

C41	C35	C28	120.6(6)	C24	C34	N14	109.8(6)
C42	C35	C28	120.4(7)	C26	C38	C23	112.9(6)
C42	C35	C41	119.0(6)	C98	C57	C24	120.4(8)
C51	C36	O8	111.8(6)	C107	C70	C98	121.2(8)
O12	C37	O5	125.6(6)	C100	C90	O3	109.8(6)
N40	C37	O5	110.3(6)	C101	C90	O3	111.4(7)
N40	C37	O12	124.0(6)	C101	C90	C100	115.8(8)
C19	C39	N10	109.6(5)	C106	C90	O3	100.6(6)
C37	N40	N10	121.2(5)	C106	C90	C100	107.2(7)
C45	N40	N10	114.0(5)	C106	C90	C101	110.8(6)
C45	N40	C37	123.0(6)	C29	C93	C23	104.7(6)
C108	C41	C35	118.5(7)	C70	C98	C57	118.6(8)
C78	C42	C35	122.2(7)	C61	C104	C29	110.0(6)
C58	C43	C44	109.5(6)	C95	C104	C29	110.5(6)
C43	C44	O1	112.1(6)	C95	C104	C61	109.5(6)
N40	C45	O1	105.0(5)	C70	C107	C33	120.0(9)
C72	C45	O1	110.9(5)	C68	O7	C54	118.9(5)
C72	C45	N40	101.4(5)	C62	O9	C60	113.8(6)
C91	C45	O1	111.0(5)	C49	N15	N27	110.2(6)
C91	C45	N40	112.3(5)	C79	N15	N27	104.3(5)
C91	C45	C72	115.4(6)	C79	N15	C49	114.2(6)
C63	C47	C55	120.6(7)	C54	N27	N15	122.7(6)
C108	C48	C78	120.2(7)	C62	N27	N15	112.6(5)
C92	C50	N17	103.5(5)	C62	N27	C54	123.6(6)
C96	C50	N17	109.5(5)	C66	C30	C49	119.5(7)
C96	C50	C92	116.3(5)	C75	C30	C49	121.0(8)
C36	C51	C31	109.4(6)	C75	C30	C66	119.5(7)
C31	C52	C22	112.0(6)	C75	C46	C67	120.0(8)
C102	C55	C47	119.2(7)	C30	C49	N15	110.3(7)
C91	C58	C43	108.7(6)	C83	C53	C79	109.5(6)
C73	C59	O5	113.0(5)	C86	C53	C79	112.6(7)
C81	C59	O5	102.2(5)	C86	C53	C83	109.2(6)
C81	C59	C73	110.5(6)	O13	C54	O7	122.8(7)
C88	C59	O5	109.5(6)	N27	C54	O7	111.3(6)
C88	C59	C73	111.3(6)	N27	C54	O13	125.9(7)
C88	C59	C81	109.9(6)	C65	C56	C60	110.2(6)
C47	C63	C19	119.4(7)	C56	C60	O9	112.8(6)
C77	C64	C74	109.4(5)	N27	C62	O9	103.9(6)
C82	C64	C74	111.3(6)	C76	C62	O9	111.1(6)
C82	C64	C77	110.3(7)	C76	C62	N27	112.9(6)

C102	C69	C19	120.6(7)	C89	C62	O9	110.4(6)
C74	C72	C45	104.7(5)	C89	C62	N27	101.9(5)
C64	C74	N10	109.1(5)	C89	C62	C76	115.7(7)
C72	C74	N10	104.8(6)	C76	C65	C56	109.9(7)
C72	C74	C64	115.3(5)	C87	C66	C30	120.2(8)
C48	C78	C42	117.9(7)	C87	C67	C46	119.3(7)
C58	C91	C45	110.1(6)	C71	C68	O7	111.5(7)
C50	C92	C22	104.7(6)	C80	C68	O7	101.5(6)
C84	C96	C50	110.3(5)	C80	C68	C71	111.5(6)
C94	C96	C50	111.2(6)	C85	C68	O7	110.9(6)
C94	C96	C84	110.3(6)	C85	C68	C71	112.6(7)
C99	C97	O4	111.5(5)	C85	C68	C80	108.3(7)
C103	C97	O4	101.9(5)	C46	C75	C30	119.7(8)
C103	C97	C99	110.6(6)	C65	C76	C62	110.6(6)
C105	C97	O4	110.0(6)	C53	C79	N15	112.1(6)
C105	C97	C99	112.7(6)	C89	C79	N15	103.3(6)
C105	C97	C103	109.6(6)	C89	C79	C53	115.7(6)
C69	C102	C55	120.5(7)	C67	C87	C66	121.2(8)
C48	C108	C41	122.3(8)	C79	C89	C62	104.4(6)

Table 6. Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for 3098.

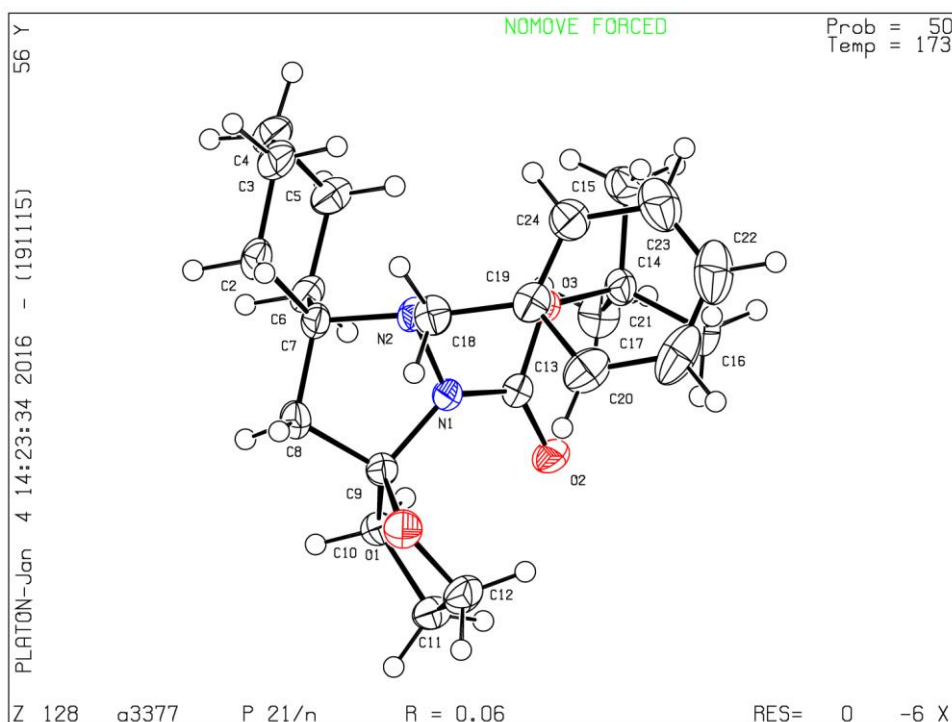
Atom	x	y	z	U(eq)
H28a	13634(3)	8013.2(18)	5309(12)	29.2(17)
H28b	13990(3)	7717.3(18)	3769(12)	29.2(17)
H31a	16481(4)	8397(2)	1718(13)	36.1(19)
H31b	16426(4)	7970(2)	2163(13)	36.1(19)
H36a	16996(3)	7988(2)	7905(11)	32.3(19)
H36b	16751(3)	7717(2)	6008(11)	32.3(19)
H39a	15951(3)	10163(2)	14771(12)	37(2)
H39b	16310(3)	10463(2)	16272(12)	37(2)
H41	13295(3)	7187(2)	2980(13)	40(2)
H42	13071(3)	7695(2)	8914(13)	40(2)
H43a	19163(3)	9673(2)	14558(13)	37(2)
H43b	19664(3)	9954(2)	15727(13)	37(2)
H44a	19329(3)	10177(2)	12189(13)	37(2)
H44b	19084(3)	10446(2)	14098(13)	37(2)
H47	14772(4)	11397(2)	15969(13)	44(2)
H48	11900(4)	6827(2)	7333(15)	49(2)
H50	14612(3)	7236.2(19)	5603(11)	26.3(16)

H51a	17338(3)	8211(2)	4331(11)	35.3(19)
H51b	16836(3)	8494(2)	5474(11)	35.3(19)
H52a	15330(3)	8236(2)	2540(11)	32.2(19)
H52b	15610(3)	8512(2)	4355(11)	32.2(19)
H55	14228(4)	11341(2)	12525(15)	47(2)
H58a	18814(4)	9764(2)	18298(13)	42(2)
H58b	18756(4)	10191(2)	17874(13)	42(2)
H63	15611(3)	10978(2)	17025(14)	43(2)
H64	17717(3)	10694(2)	10626(12)	32.4(18)
H69	15393(4)	10464(2)	11102(14)	42(2)
H72a	17541(3)	10576(2)	16819(11)	29.4(17)
H72b	18142(3)	10709(2)	15234(11)	29.4(17)
H73a	16979(10)	9271(14)	8630(20)	55(3)
H73b	16307(15)	9115(9)	7540(60)	55(3)
H73c	16560(20)	9512(6)	6920(40)	55(3)
H74	16939(3)	10931(2)	14451(12)	31.4(18)
H77a	16702(18)	11249(10)	10830(40)	53(3)
H77b	17109(5)	11146(13)	8640(40)	53(3)
H77c	16594(15)	10863(4)	9700(80)	53(3)
H78	12195(4)	7294(2)	9880(14)	43(2)
H81a	15486(4)	9847(8)	8300(70)	51(3)
H81b	15203(12)	9443(6)	8300(70)	51(3)
H81c	15130(10)	9688(13)	10463(13)	51(3)
H82a	18412(15)	11083(5)	12770(90)	66(3)
H82b	18200(20)	11289(12)	10549(14)	66(3)
H82c	17835(9)	11384(9)	12830(90)	66(3)
H84a	14408(19)	6901(9)	9350(50)	49(2)
H84b	14777(7)	7051(14)	11510(30)	49(2)
H84c	14242(13)	7297(6)	10240(80)	49(2)
H88a	15770(20)	9317(4)	13150(40)	48(3)
H88b	15730(20)	9006(7)	11320(30)	48(3)
H88c	16436(4)	9112(11)	12390(60)	48(3)
H91a	17652(3)	9928(2)	17546(13)	33.4(19)
H91b	17919(3)	9652(2)	15704(13)	33.4(19)
H92a	15200(3)	7604(2)	3231(14)	36(2)
H92b	15809(3)	7465(2)	4762(14)	36(2)
H94a	16093(14)	7084(4)	7380(90)	62(3)
H94b	15850(20)	6864(11)	9509(17)	62(3)
H94c	15510(10)	6789(9)	7160(80)	62(3)
H96	15388(3)	7472(2)	9427(12)	32.7(18)

H99a	14565(12)	8921(13)	11340(20)	53(3)
H99b	13870(13)	9037(10)	12470(60)	53(3)
H99c	14190(20)	8650(5)	12990(40)	53(3)
H102	14520(4)	10862(2)	10149(12)	39(2)
H10a	13120(5)	8358(13)	11920(60)	64(3)
H10b	12755(12)	8717(3)	11080(100)	64(3)
H10c	12844(14)	8382(14)	9440(40)	64(3)
H10d	13400(30)	8826(5)	6750(40)	62(3)
H10e	13350(30)	9146(8)	8510(30)	62(3)
H10f	14058(4)	9039(12)	7480(70)	62(3)
H108	12441(4)	6782(3)	3998(12)	45(2)
H25a	16085(3)	12993(2)	17107(13)	34.7(19)
H25b	16330(3)	12718(2)	18979(13)	34.7(19)
H26a	16601(4)	13405(2)	23256(15)	45(2)
H26b	16652(4)	12977(2)	22874(15)	45(2)
H29	18472(3)	12230(2)	19334(13)	34.4(19)
H32a	16224(3)	13491(2)	19561(15)	46(2)
H32b	15742(3)	13200(2)	20712(15)	46(2)
H33	19770(3)	12184(2)	21980(15)	43(2)
H34a	19448(3)	13014(2)	19661(15)	39(2)
H34b	19086(3)	12723(2)	21226(15)	39(2)
H38a	17752(3)	13233(2)	22457(13)	39(2)
H38b	17478(3)	13510(2)	20641(13)	39(2)
H57	20009(4)	12698(2)	16063(14)	41(2)
H61a	18670(20)	11898(9)	15600(50)	55(3)
H61b	18305(7)	12055(15)	13450(30)	55(3)
H61c	18844(14)	12295(6)	14750(80)	55(3)
H70	21198(4)	11834(2)	17659(17)	51(2)
H93a	17882(3)	12597(2)	21766(14)	40(2)
H93b	17268(3)	12464(2)	20233(14)	40(2)
H95a	16993(15)	12076(4)	17630(100)	70(3)
H95b	17240(20)	11856(12)	15505(19)	70(3)
H95c	17586(11)	11787(9)	17850(90)	70(3)
H98	20880(4)	12285(2)	15092(16)	49(2)
H10g	18525(14)	13929(14)	13650(20)	64(3)
H10h	19224(14)	14019(11)	12470(60)	64(3)
H10i	18870(30)	13635(4)	12090(50)	64(3)
H10j	19710(30)	13820(6)	18250(50)	82(4)
H10k	19720(30)	14148(9)	16530(30)	82(4)
H10l	19031(4)	14026(15)	17660(80)	82(4)

H104	17688(3)	12474(2)	15565(14)	36.5(19)
H10m	19944(5)	13366(14)	12970(60)	65(3)
H10n	20332(12)	13714(2)	13870(100)	65(3)
H10o	20240(15)	13368(14)	15430(40)	65(3)
H107	20632(4)	11770(3)	20994(19)	63(3)
H46	18319(4)	16397(2)	9051(18)	58(3)
H49a	17126(3)	15158(2)	10323(16)	48(2)
H49b	16777(3)	15452(2)	8757(16)	48(2)
H53	15360(3)	15694(2)	14364(14)	39(2)
H56a	13905(3)	14674(2)	10374(15)	44(2)
H56b	13421(3)	14961(2)	9195(15)	44(2)
H60a	13748(3)	15168(2)	12763(16)	43(2)
H60b	13992(3)	15442(2)	10883(16)	43(2)
H65a	14267(4)	14756(2)	6727(15)	46(2)
H65b	14317(4)	15184(2)	7094(15)	46(2)
H66	17696(4)	15461(2)	13920(15)	43(2)
H67	18871(4)	16335(2)	12482(14)	46(2)
H71a	17330(30)	14317(5)	11910(50)	68(3)
H71b	17330(30)	14004(8)	13730(30)	68(3)
H71c	16645(4)	14124(13)	12590(80)	68(3)
H75	17447(4)	15981(2)	8040(16)	46(2)
H76a	15432(3)	14935(2)	7447(15)	40(2)
H76b	15178(3)	14655(2)	9283(15)	40(2)
H79	16143(3)	15936(2)	10650(13)	37(2)
H80a	17576(4)	14828(10)	16880(70)	53(3)
H80b	17900(13)	14436(4)	16580(80)	53(3)
H80c	17936(11)	14721(13)	14603(17)	53(3)
H83a	16360(20)	16260(10)	14270(50)	59(3)
H83b	15970(6)	16129(15)	16440(40)	59(3)
H83c	16500(15)	15867(5)	15260(80)	59(3)
H85a	16133(14)	14242(16)	16330(20)	70(3)
H85b	16812(14)	14147(12)	17620(70)	70(3)
H85c	16470(30)	14535(5)	17920(50)	70(3)
H86a	14684(17)	16095(5)	12190(90)	72(3)
H86b	14880(20)	16286(12)	14484(16)	72(3)
H86c	15264(9)	16394(8)	12260(90)	72(3)
H87	18553(4)	15874(2)	14895(16)	49(2)
H89a	15548(3)	15580(2)	8194(13)	38(2)
H89b	14936(3)	15708(2)	9753(13)	38(2)

8.3. Daten der Röntgenstrukturanalyse von 2.76ai

**Table 1.** Crystal data and structure refinement for a3377_end.

Identification code	a3377_end
Empirical formula	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₃
Formula weight	386.52
Temperature/K	173(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	9.2879(5)
b/Å	18.9984(9)
c/Å	12.4429(7)
α/°	90
β/°	96.587(5)
γ/°	90
Volume/Å ³	2181.1(2)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.177
μ/mm ⁻¹	0.077
F(000)	840.0
Crystal size/mm ³	0.260 × 0.200 × 0.080
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	4.288 to 62.042
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -27 ≤ k ≤ 24, -17 ≤ l ≤ 17

Reflections collected	35179
Independent reflections	6371 [$R_{\text{int}} = 0.0690$, $R_{\text{sigma}} = 0.0615$]
Data/restraints/parameters	6371/0/256
Goodness-of-fit on F^2	1.020
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0608$, $wR_2 = 0.1123$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.1163$, $wR_2 = 0.1339$
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.27/-0.19

Table 2. Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for a3377_end. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
N1	7544.1(14)	639.1(6)	6912.6(10)	23.8(3)
O1	9608.7(13)	961.8(6)	6023.2(9)	33.1(3)
O2	6072.1(13)	1545.6(6)	6313.3(9)	34.7(3)
N2	7808.2(15)	77.4(6)	7677.1(10)	25.2(3)
C2	8679(2)	-1174.7(9)	7543.9(14)	36.7(4)
O3	5563.2(12)	860.9(6)	7716.8(9)	29.0(3)
C3	7809(2)	-1477.4(9)	8403.4(15)	41.8(5)
C4	6269(2)	-1654.7(9)	7946.2(16)	43.9(5)
C5	5525(2)	-1026.3(9)	7354.8(14)	36.5(4)
C6	6415(2)	-751.9(8)	6485.4(13)	32.4(4)
C7	7953.2(19)	-540.0(8)	6953.2(12)	28.0(4)
C8	8818(2)	-237.1(8)	6087.5(14)	32.3(4)
C9	8340.0(18)	536.1(8)	5950.4(13)	26.3(3)
C10	7493.0(19)	733.5(8)	4866.8(13)	29.4(4)
C11	8068(2)	1461.2(9)	4584.2(14)	35.0(4)
C12	9187(2)	1626.5(9)	5537.6(16)	38.7(4)
C13	6352.2(18)	1056.8(8)	6931.2(13)	25.2(3)
C14	4246.6(18)	1254.0(8)	7892.0(13)	28.9(4)
C15	3742(2)	862.0(11)	8840.6(17)	48.3(5)
C16	4624(2)	2012.1(9)	8192.7(16)	42.7(5)
C17	3138(2)	1192.7(10)	6909.6(15)	41.1(4)
C18	9117.6(19)	255.7(9)	8423.1(13)	31.3(4)
C19	8783.4(19)	853.6(9)	9147.6(13)	30.7(4)
C20	9347(2)	1522.7(10)	9049.3(17)	44.4(5)
C21	9006(3)	2058.7(11)	9747(2)	60.0(6)
C22	8111(3)	1927.3(12)	10527.7(19)	60.1(6)
C23	7542(3)	1268.9(12)	10623.2(16)	53.3(6)
C24	7880(2)	737.5(10)	9941.3(14)	39.9(4)

Table 3. Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for a3377_end. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka*b*U_{12}+\dots]$.

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
N1	26.4(7)	21.0(6)	24.4(7)	2.0(5)	4.1(5)	4.3(5)
O1	26.9(7)	34.1(6)	38.5(7)	-2.0(5)	4.9(5)	-3.1(5)
O2	39.6(7)	26.3(6)	39.5(7)	11.2(5)	10.3(6)	8.6(5)
N2	29.7(8)	19.8(6)	25.2(7)	1.7(5)	-0.1(6)	5.8(5)
C2	48.0(12)	24.5(8)	37.8(10)	0.7(7)	5.7(8)	13.0(8)
O3	30.4(7)	24.1(6)	34.0(6)	5.5(5)	10.4(5)	8.2(5)
C3	60.4(14)	28.1(9)	36.9(10)	9.4(8)	4.8(9)	12.4(9)
C4	64.3(15)	26.5(9)	41.3(11)	5.7(8)	8(1)	-0.8(9)
C5	42.4(11)	28.7(9)	37.3(10)	4.3(7)	-0.2(8)	-5.6(8)
C6	44.7(11)	21.2(8)	30.2(9)	0.8(6)	-0.3(8)	-0.3(7)
C7	37.4(10)	21.3(7)	25.5(8)	-0.4(6)	3.8(7)	7.1(7)
C8	37(1)	28.0(8)	33.0(9)	-1.2(7)	8.9(8)	8.9(7)
C9	26.3(9)	24.1(8)	29.1(8)	-1.2(6)	6.1(7)	-0.1(6)
C10	34.3(10)	27.0(8)	27.1(8)	0.0(6)	4.6(7)	-2.5(7)
C11	38.7(11)	29.1(9)	38.8(10)	6.5(7)	10.7(8)	-1.2(8)
C12	38.0(11)	27.7(9)	51.7(11)	-0.4(8)	10.9(9)	-8.6(8)
C13	26.8(9)	21.2(7)	27.6(8)	-0.3(6)	2.8(7)	1.3(6)
C14	26.1(9)	26.1(8)	35.4(9)	-1.6(7)	7.7(7)	5.1(7)
C15	45.4(12)	53.1(12)	50.5(12)	10.3(10)	23.4(10)	13.6(10)
C16	46.9(12)	30.8(9)	50.3(12)	-12.5(8)	5.4(9)	6.4(8)
C17	32.6(11)	41.6(10)	48.0(11)	-5.0(9)	-0.3(9)	-1.3(8)
C18	27.6(9)	34.3(9)	30.8(9)	-0.1(7)	-2.0(7)	5.2(7)
C19	30.4(9)	29.7(9)	29.4(9)	0.2(7)	-7.2(7)	1.2(7)
C20	41.8(12)	38.2(10)	50.6(12)	2.7(9)	-6.4(9)	-7.9(9)
C21	65.9(16)	30.3(10)	77.2(17)	-8.2(10)	-20.6(13)	-5.2(10)
C22	70.2(17)	53.3(14)	51.2(14)	-25.4(11)	-16.7(12)	12.1(12)
C23	60.4(15)	63.3(14)	34.8(11)	-13.1(10)	-1.2(10)	8.9(11)
C24	49.1(12)	38.7(10)	30.8(9)	-2.2(8)	0.2(8)	-1.6(9)

Table 4. Bond Lengths for a3377_end.

Atom	Atom	Length/ \AA	Atom	Atom	Length/ \AA
N1	C13	1.364(2)	C7	C8	1.528(2)
N1	N2	1.4319(17)	C8	C9	1.538(2)
N1	C9	1.4903(19)	C9	C10	1.528(2)
O1	C9	1.4236(19)	C10	C11	1.537(2)
O1	C12	1.435(2)	C11	C12	1.518(3)

O2	C13	1.2148(18)	C14	C17	1.510(3)
N2	C18	1.482(2)	C14	C15	1.515(2)
N2	C7	1.4945(19)	C14	C16	1.519(2)
C2	C3	1.525(3)	C18	C19	1.505(2)
C2	C7	1.528(2)	C19	C24	1.385(3)
O3	C13	1.3398(18)	C19	C20	1.385(2)
O3	C14	1.4703(19)	C20	C21	1.398(3)
C3	C4	1.515(3)	C21	C22	1.372(3)
C4	C5	1.525(2)	C22	C23	1.368(3)
C5	C6	1.526(2)	C23	C24	1.378(3)
C6	C7	1.534(2)			

Table 5. Bond Angles for a3377_end.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C13	N1	N2	119.98(12)	N1	C9	C8	101.54(12)
C13	N1	C9	124.63(13)	C10	C9	C8	116.43(14)
N2	N1	C9	111.89(11)	C9	C10	C11	105.38(14)
C9	O1	C12	106.83(13)	C12	C11	C10	103.43(14)
N1	N2	C18	108.15(12)	O1	C12	C11	106.04(13)
N1	N2	C7	101.83(11)	O2	C13	O3	125.36(15)
C18	N2	C7	115.64(13)	O2	C13	N1	123.31(14)
C3	C2	C7	113.27(15)	O3	C13	N1	111.32(13)
C13	O3	C14	120.07(12)	O3	C14	C17	110.03(13)
C4	C3	C2	111.94(16)	O3	C14	C15	101.71(13)
C3	C4	C5	111.29(15)	C17	C14	C15	110.47(16)
C4	C5	C6	110.93(16)	O3	C14	C16	110.22(14)
C5	C6	C7	112.15(14)	C17	C14	C16	112.91(15)
N2	C7	C2	113.25(13)	C15	C14	C16	110.95(15)
N2	C7	C8	102.72(12)	N2	C18	C19	109.69(13)
C2	C7	C8	113.43(14)	C24	C19	C20	118.36(17)
N2	C7	C6	106.88(13)	C24	C19	C18	119.38(16)
C2	C7	C6	108.41(14)	C20	C19	C18	122.26(17)
C8	C7	C6	111.94(13)	C19	C20	C21	119.9(2)
C7	C8	C9	105.61(13)	C22	C21	C20	120.4(2)
O1	C9	N1	110.95(12)	C23	C22	C21	119.9(2)
O1	C9	C10	104.79(12)	C22	C23	C24	119.9(2)
N1	C9	C10	115.09(13)	C23	C24	C19	121.46(19)
O1	C9	C8	108.00(13)				

Table 6. Torsion Angles for a3377_end.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
C13	N1	N2	C18	-112.12(15)	N2	N1	C9	C8	13.23(16)
C9	N1	N2	C18	88.05(14)	C7	C8	C9	O1	129.64(14)
C13	N1	N2	C7	125.61(15)	C7	C8	C9	N1	12.89(17)
C9	N1	N2	C7	-34.22(16)	C7	C8	C9	C10	-112.89(16)
C7	C2	C3	C4	54.2(2)	O1	C9	C10	C11	-20.87(16)
C2	C3	C4	C5	-52.8(2)	N1	C9	C10	C11	101.27(15)
C3	C4	C5	C6	54.6(2)	C8	C9	C10	C11	-140.09(14)
C4	C5	C6	C7	-57.63(19)	C9	C10	C11	C12	-0.71(17)
N1	N2	C7	C2	162.84(14)	C9	O1	C12	C11	-36.99(17)
C18	N2	C7	C2	45.87(19)	C10	C11	C12	O1	22.02(17)
N1	N2	C7	C8	40.11(15)	C14	O3	C13	O2	-0.7(2)
C18	N2	C7	C8	-76.86(16)	C14	O3	C13	N1	178.61(13)
N1	N2	C7	C6	-77.85(14)	N2	N1	C13	O2	179.27(14)
C18	N2	C7	C6	165.18(13)	C9	N1	C13	O2	-23.6(2)
C3	C2	C7	N2	63.7(2)	N2	N1	C13	O3	0.0(2)
C3	C2	C7	C8	-179.74(15)	C9	N1	C13	O3	157.10(13)
C3	C2	C7	C6	-54.75(19)	C13	O3	C14	C17	63.61(18)
C5	C6	C7	N2	-65.89(16)	C13	O3	C14	C15	-179.29(15)
C5	C6	C7	C2	56.51(17)	C13	O3	C14	C16	-61.55(19)
C5	C6	C7	C8	-177.62(13)	N1	N2	C18	C19	70.34(15)
N2	C7	C8	C9	-33.12(17)	C7	N2	C18	C19	-176.29(13)
C2	C7	C8	C9	-155.73(14)	N2	C18	C19	C24	70.4(2)
C6	C7	C8	C9	81.20(16)	N2	C18	C19	C20	-109.50(19)
C12	O1	C9	N1	-88.88(15)	C24	C19	C20	C21	0.4(3)
C12	O1	C9	C10	35.92(15)	C18	C19	C20	C21	-179.73(18)
C12	O1	C9	C8	160.66(13)	C19	C20	C21	C22	-0.3(3)
C13	N1	C9	O1	99.94(17)	C20	C21	C22	C23	-0.2(3)
N2	N1	C9	O1	-101.34(14)	C21	C22	C23	C24	0.6(3)
C13	N1	C9	C10	-18.8(2)	C22	C23	C24	C19	-0.4(3)
N2	N1	C9	C10	139.90(13)	C20	C19	C24	C23	-0.1(3)
C13	N1	C9	C8	-145.49(15)	C18	C19	C24	C23	-179.94(18)

Table 7. Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for a3377_end.

Atom	x	y	z	U(eq)
H2A	8819	-1547	7008	44
H2B	9648	-1033	7891	44
H3A	8294	-1908	8711	50
H3B	7789	-1131	8996	50
H4A	5713	-1799	8542	53
H4B	6281	-2055	7439	53
H5A	5401	-646	7880	44
H5B	4552	-1168	7016	44
H6A	5918	-339	6127	39
H6B	6472	-1121	5931	39
H8A	8602	-497	5398	39
H8B	9872	-268	6322	39
H10A	6441	755	4930	35
H10B	7662	385	4304	35
H11A	8518	1444	3901	42
H11B	7282	1816	4515	42
H12A	10035	1868	5291	46
H12B	8765	1934	6063	46
H15A	3592	365	8650	72
H15B	2829	1066	9017	72
H15C	4478	901	9468	72
H16A	4924	2258	7563	64
H16B	5418	2021	8783	64
H16C	3773	2247	8426	64
H17A	2966	695	6734	62
H17B	3499	1431	6295	62
H17C	2229	1413	7062	62
H18A	9914	393	8001	38
H18B	9435	-161	8867	38
H20A	9964	1617	8508	53
H21A	9396	2517	9681	72
H22A	7886	2293	11001	72
H23A	6915	1178	11159	64
H24A	7485	281	10017	48

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel *„Homogene Goldkatalyse zur Darstellung neuartiger heterocyclischer Spiroverbindungen“* selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht.

Die Arbeit hat in gegenwärtiger oder in einer anderen Fassung weder der TU Dortmund noch einer anderen Hochschule im Zusammenhang mit einer staatlichen oder akademischen Prüfung vorgelegen.

Dortmund, den 10. Juni 2016

Bernd Wagner