



*Max-Planck-Institut für  
molekulare Physiologie*



*Technische Universität  
Dortmund*

# Synthese von Naturstoff-basierten Substanzbibliotheken

## Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

von der Fakultät Chemie und Chemische Biologie  
der Technischen Universität Dortmund

vorgelegt von

**M. Sc. Christina Nöcker**

aus Menden

Dekan: Prof. Dr. Roland Winter

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Herbert Waldmann
2. Gutachter: Prof. Dr. Daniel Summerer



Eingereicht am: 28.02.2017

Tag der mündlichen Prüfung: 10.04.2017

Die vorliegende Arbeit entstand im Zeitraum von November 2012 bis Februar 2017 unter der Anleitung von Prof. Dr. Herbert Waldmann an der Fakultät Chemie und Chemische Biologie der Technischen Universität Dortmund und dem Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie Dortmund.



Teile dieser Arbeit wurden in folgenden Beiträgen veröffentlicht oder sind in Vorbereitung:

**1. Divergent Solid-Phase Synthesis of Natural Product-Inspired Bipartite Cyclodepsipeptides: Total Synthesis of Seragamide A**

H.-D. Arndt, S. Rizzo, C. Nöcker, V. N. Wakchaure, L.-G. Milroy, V. Bieker, A. Calderon, T. T. N. Tran, S. Brand, L. Dehmelt, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5311-5316.

**2. Target identification and mechanism of action of picolinamide and benzamide chemotypes with antifungal properties**

V. Pries, C. Nöcker, P. Johnen, Z. Hong, D. Khan, A. Tripathi, A.-L. Keller, M. Fitz, F. Perruccio, I. Filipuzzi, S. Thavam, T. Aust, R. Riedl, S. Ziegler, F. Bono, G. Schaaf, V. Bankaitis, H. Waldmann, D. Hoepfner, Manuskript eingereicht.

**3. Highly Enantioselective Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of Spirooxindoles**

C. Nöcker, C. Nagaraju, S. Thavam, C. Golz, L. Knauer, C. Strohmann, A. P. Antonchick, H. Waldmann, Manuskript in Vorbereitung.



*Für meine Eltern,  
für meine Schwester Andrea  
und für meinen Freund Marko*



**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>ALLGEMEINE EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Naturstoffe.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>KAPITEL 1: CYCLODEPSIPEPTIDE.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>7</b>
2.1.1	Makrozyklen.....	7
2.1.2	Jasplakinolid und Chondramid C.....	7
<b>2.2</b>	<b>Zielsetzung .....</b>	<b>9</b>
<b>2.3</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion.....</b>	<b>13</b>
2.3.1	Synthese des Wittig-Salzes ( <b>13</b> ).....	13
2.3.2	Synthese der TBDMS-geschützten Aldehyde ( <b>12</b> und <b>14</b> ).....	13
2.3.3	Synthese von 2,4-Dimethylpent-4-ensäure .....	14
2.3.4	Synthese von Fmoc- $\beta$ -Tyrosin.....	15
2.3.5	Synthese von Fmoc-D-Abrin .....	15
2.3.6	Darstellung der Peptide .....	16
2.3.7	Ringschlussmetathese der Peptide <b>54</b> , <b>55</b> , <b>56</b> .....	18
2.3.8	Synthese der Peptidsequenz für Chondramid C und seines Analogons .....	19
2.3.9	Ringschlussmetathese.....	21
<b>3.</b>	<b>KAPITEL 2 UND 3: IDENTIFIZIERUNG VON NEUEN SEC14P-INHIBITOREN .....</b>	<b>25</b>
<b>3.1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>27</b>
3.1.1	Phosphoinositide und Phosphatidylinositol-Transfer-Proteine (PITPs) .....	27
3.1.2	Sec14p.....	28
3.1.3	Strukturelle Sicht auf Sec14p .....	30
3.1.4	HIP/HOP-Assay .....	31
3.1.5	Lipidtransferassay .....	32
3.1.6	Invasive Pilzinfektionen.....	34
<b>3.2</b>	<b>Zielsetzung .....</b>	<b>35</b>
<b>3.3</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion.....</b>	<b>37</b>
3.3.1	Kapitel 2: Synthese einer Picolinamid und Benzamid basierten Substanzbibliothek .....	37
3.3.1.1	Darstellung der Startmaterialien.....	37
3.3.1.2	Synthese der Substanzbibliothek .....	39

3.3.2	Biologische Untersuchung der Picolinamide und Benzamide .....	43
3.3.2.1	Chemogenomische Profilierung .....	43
3.3.2.2	Untersuchung der Target-Spezifität .....	46
3.3.2.3	Lipidtransfer-Experimente.....	48
3.3.2.4	Strukturelle und Funktionale Analyse der Wechselwirkung zwischen Sec14p und möglicher Inhibitoren .....	49
3.3.2.5	Bestimmung des Bindungsmodus .....	50
3.3.2.6	Wichtigkeit des VV-Motivs .....	51
3.3.2.7	Antimykotische Aktivität .....	52
3.3.4	Kapitel 3: Synthese einer Oxazolidinon-basierten Substanzbibliothek.....	54
3.3.4.1	Darstellung der acylierten Auxiliare .....	54
3.3.4.2	Asymmetrische Alkylierung .....	55
3.3.4.3	Hydrierung der alkylierten Oxazolidinone.....	58
3.3.4.4	Darstellung der Oxazolidinone ohne Stereozentrum in der Seitenkette .....	59
3.3.4.5	<i>Syn</i> -Aldolreaktion .....	60
3.3.5	Biologische Untersuchungen der Oxazolidinon-Substanzbibliothek.....	62
3.3.5.1	Chemogenomische Profilierung .....	62
3.3.5.2	Lipidtransfer-Experimente.....	64
3.3.5.3	Autophagie-Signaltransduktionsweg.....	65
<b>4.</b>	<b>KAPITEL 4: INTRAMOLEKULARE 1,3-DIPOLARE CYCLOADDITION .....</b>	<b>69</b>
<b>4.1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>71</b>
4.1.1	Biologie-orientierte Synthese.....	71
4.1.2	1,3-Dipolare Cycloaddition.....	71
4.1.3	Intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition .....	74
4.1.4	Substanzklasse der Spirooxindole .....	76
<b>4.2</b>	<b>Zielsetzung.....</b>	<b>78</b>
<b>4.3</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion .....</b>	<b>81</b>
4.3.1	Darstellung von 3-Methylen-indolinon-Derivaten .....	81
4.3.2	Untersuchungen zur 1,3-dipolaren Cycloaddition basierend auf dem Azid-Grundgerüst .	82
4.3.3	Untersuchungen zur 1,3-dipolaren Cycloaddition basierend auf dem Boc-geschützten-N- Aryl-Amid-Grundgerüst.....	86
4.3.3.1	Darstellung Boc-geschützter-N-Aryl-Amide.....	86
4.3.3.3	Entwicklung der intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition.....	88
4.3.3.4	Bestimmung der relativen Konfiguration der Cycloadditionsprodukte.....	88

4.3.3.5	Optimierung der Reaktionsbedingungen für die katalytische enantioselektive intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition. ....	91
4.3.3.6	Untersuchungen zur Anwendbarkeit der intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition.....	94
4.3.3.7	Bestimmung der absoluten Konfiguration .....	96
4.3.3.8	Biologische Untersuchungen .....	98
5.	ZUSAMMENFASSUNG .....	101
6.	EXPERIMENTELLER TEIL .....	109
6.1	<b>Materialien und Methoden .....</b>	<b>111</b>
6.1.1	Geräte und Verfahren .....	111
6.1.2	Chromatographie .....	112
6.2	<b>Allgemeine Synthesevorschriften .....</b>	<b>114</b>
6.2.1	Kapitel 1: Cyclodepsipeptide.....	114
6.2.2	Kapitel 2 und 3: Identifikation neuer Sec14p-Inhibitoren.....	119
6.2.2.1	Kapitel 2: Picolinamide und Benzamide .....	119
6.2.2.2	Kapitel 3: Oxazolidinone.....	120
6.2.3	Kapitel 4: Intramolekulare enantioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition.....	126
6.3	<b>Synthesen der Verbindungen .....</b>	<b>131</b>
6.3.1	Experimente Cyclodepsipeptide .....	131
6.3.1.1	Darstellung des Wittig-Salzes .....	131
6.3.1.2	Darstellung der Aldehyde für die Peptidsynthese.....	138
6.3.1.3	Darstellung der Aminosäuren .....	140
6.3.1.4	Darstellung der Linker .....	150
6.3.1.5	Darstellung der Depsipeptide.....	153
6.3.1.6	Experimente zur Darstellung von Chondramid C .....	157
6.3.2	Experimente zur Darstellung der Picolinamide und Benzamide.....	168
6.3.3	Experimente zur Darstellung der Oxazolidinone .....	208
6.3.3.1	Synthese der Auxiliare:.....	208
6.3.3.2	Asymmetrische Alkylierung von Oxazolidinonen .....	215
6.3.3.3	Vorstufen für die substituierten aromatischen Bromide .....	260
6.3.3.5	Hydrierte Verbindungen.....	267
6.3.3.6	Verbindungen ohne Stereozentrum an der Seitenkette .....	274
6.3.3.7	Aldol Verbindungen.....	280

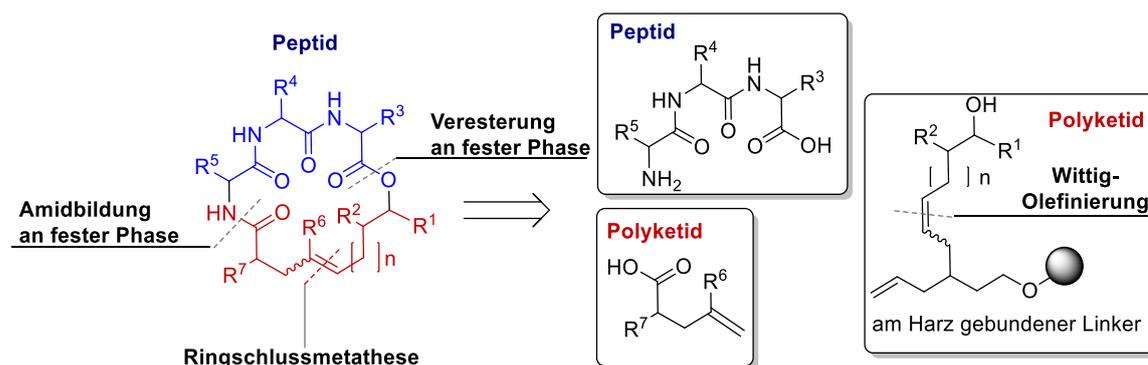
---

6.3.3.8	Reduktion der Oxazolidinone zum Alkohol .....	289
6.3.4	Experimente zur enantioselektiven 1,3-dipolaren Cycloaddition von Spirooxindolen ....	292
6.3.4.1	Synthesen der Vorstufen .....	292
6.3.4.2	Cycloadditionsprodukte.....	302
<b>6.4</b>	<b>Röntgenstrukturanalysen.....</b>	<b>319</b>
6.4.1	Kristallographische Daten der Verbindung <b>296a</b> .....	319
6.4.2	Kristallographische Daten der Verbindung <b>rac-296a</b> .....	324
6.4.3	Allgemeine Hinweise zu den Biologischen Ergebnissen .....	329
<b>7.</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>331</b>
<b>8.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>336</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>345</b>
	<b>Curriculum Vitae .....</b>	<b>347</b>
	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>348</b>
<b>9.</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>349</b>

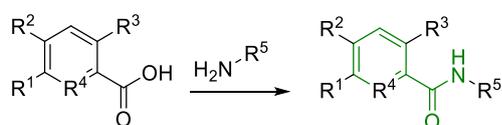
## Kurzfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Synthese von Naturstoff-basierten Substanzbibliotheken.

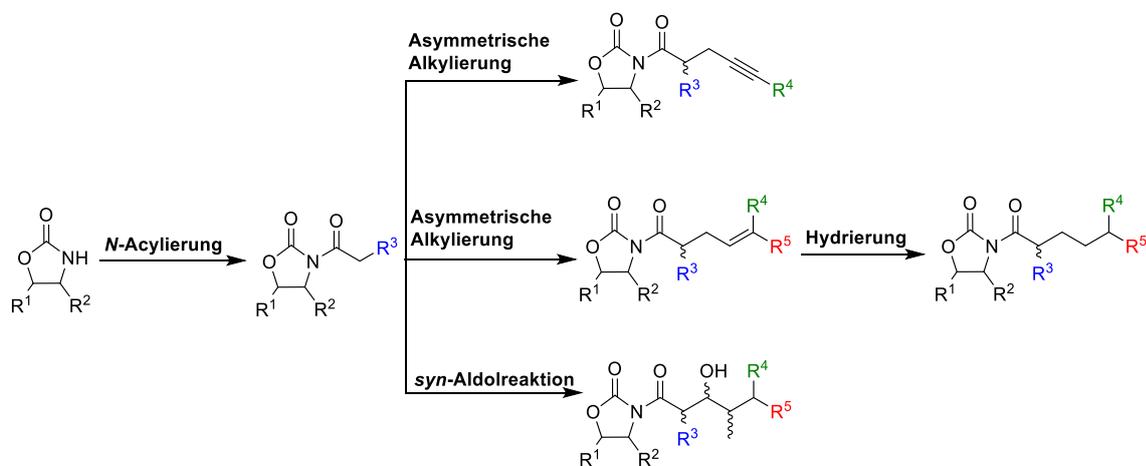
**Kapitel 1: Cyclodepsipeptide.** Die Synthese des Depsipeptids Chondramid C und seiner Analoga wurde im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Die Synthesestrategie beruht auf einer effizienten Festphasensynthese mit anschließender Ringschlussmetathese. Der an fester Phase gebundene Linker wurde durch eine Wittig-Olefinierung aufgebaut. Durch eine Veresterung an fester Phase wurde die Polypeptid- mit der Polyketidstruktur verknüpft. Ebenfalls an fester Phase erfolgte durch eine Amidbildung die Verknüpfung der Polypeptidstruktur mit der Polyketidstruktur. Nach Abspaltung von der festen Phase wurden die Depsipeptide durch Ringschlussmetathese aufgebaut.



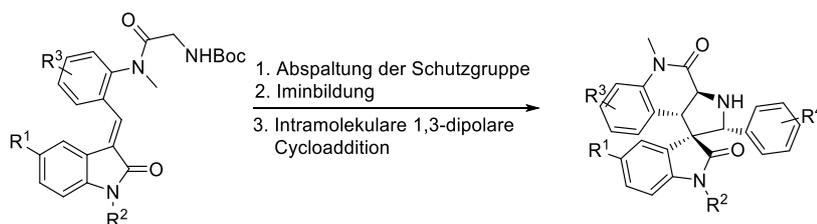
**Kapitel 2: Picolinamide und Benzamide.** In dieser Arbeit wurde eine Substanzbibliothek basierend auf dem Picolinamid- und Benzamid-Grundgerüst dargestellt. Dabei wurden verschiedene substituierte Carbonsäuren mit diversen Aminen über eine Amidbindung verknüpft. Die Substanzbibliothek wurde mit genetischen, biochemischen und *in silico* Untersuchungen hinsichtlich ihrer Aktivität innerhalb eines Kooperationsprojektes überprüft. Dabei konnten potente Sec14p-Inhibitoren identifiziert werden.



**Kapitel 3: Oxazolidinone.** Es wurde eine Substanzbibliothek basierend auf dem Oxazolidinon-Grundgerüst aufgebaut. Es konnten *N*-acylierte Auxiliare, hydrierte alkylierte Oxazolidinone, Oxazolidinone ohne Stereozentrum in der Seitenkette und *syn*-Aldolprodukte dargestellt werden. Weiterhin wurden alkylierte Oxazolidinone über eine asymmetrische Alkylierung mit Natriumhexamethyldisilazid aufgebaut. Die Substanzbibliothek wurde mit genetischen und biochemischen Untersuchungen hinsichtlich ihrer Aktivität innerhalb eines Kooperationsprojektes überprüft. Dabei konnte ein schwacher Sec14p-Inhibitor festgestellt werden.



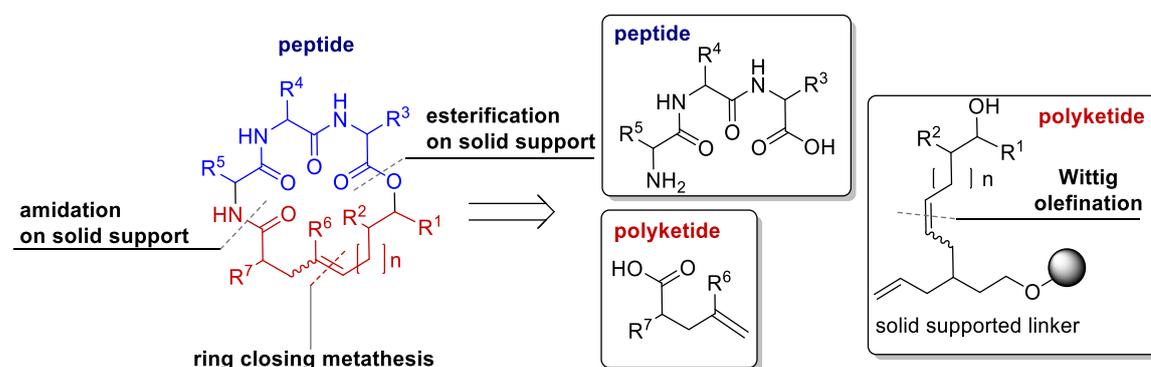
**Kapitel 4: Cycloaddition.** Im Gegensatz zu intermolekularen 1,3-dipolaren Cycloadditionen sind intramolekulare enantioselektive 1,3-dipolare Cycloadditionen weitestgehend unerforscht. In dieser Arbeit wurde eine enantioselektive intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition von Azomethinyliden zum Aufbau von Chinolin-Pyrrolidinyl-Spirooxindolen entwickelt. Zunächst wurden *N*-Aryl-Amide dargestellt. Nach Abspaltung der Schutzgruppe konnte die Schiff'sche Base *in situ* gebildet werden, welche nachfolgend in der Kupfer-(II)-katalysierten intramolekularen Cycloaddition Spiro-Verbindungen erzeugte. Mit einem *Cell-painting Assay* konnte eine neue Bioaktivität des Chemotyps festgestellt werden.



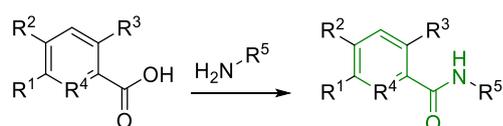
## Abstract

The following thesis describes the synthesis of natural product inspired compound libraries.

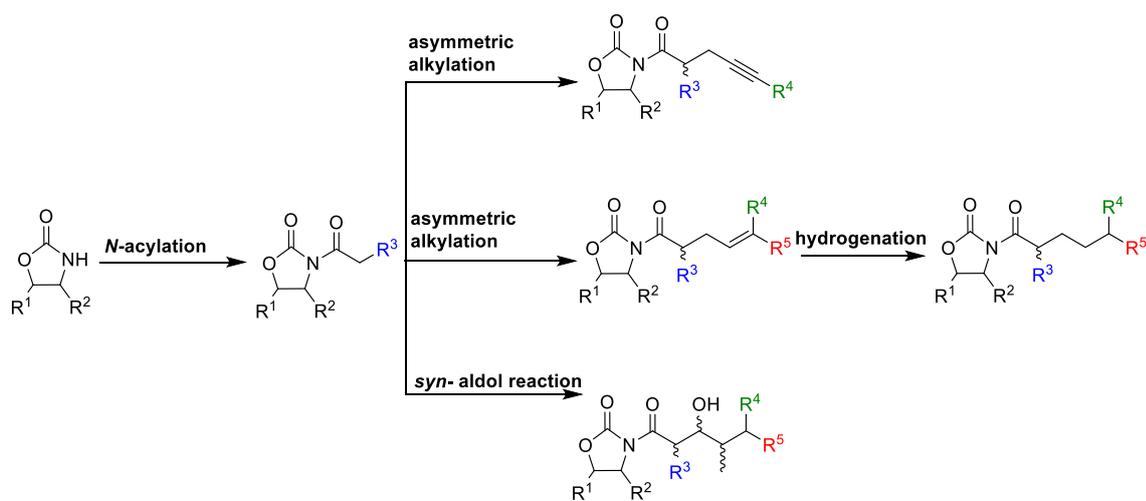
**Chapter 1: Cyclodepsipeptides.** The synthesis of depsipeptides Chondramid C and analogues was conducted. The synthesis strategy was based on an efficient solid phase synthesis with subsequent metathesis reaction to the cyclic products. The solid supported linker was constructed via Wittig olefination. On solid support the polypeptide and polyketide structures were esterified. An amidation on solid support linked the polypeptide part with the polyketide part. After cleavage from the solid support the depsipeptides were formed via a ring closing metathesis reaction.



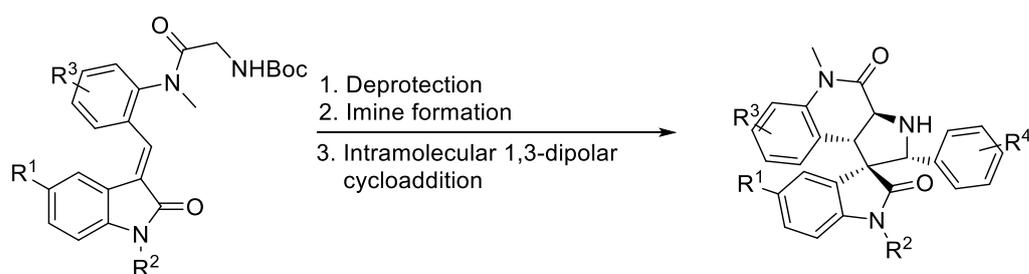
**Chapter 2: Picolinamides and Benzamides.** A compound library based on the picolinamide and benzamide scaffold was synthesized. Differently substituted carboxylic acids reacted with different amines forming an amide bond. The compound library was tested for its biological activity within a cooperation with genetic, biochemical and *in silico* investigations. Potent Sec14p inhibitors were found from the compound library.



**Chapter 3: Oxazolidinones.** A compound library based on the oxazolidinone scaffold was synthesized. *N*-acylated auxiliaries, hydrogenated alkylated oxazolidinones, oxazolidinones without stereo center at the side chain and *syn*-aldol products were synthesized. By means of an asymmetric alkylation with sodium hexamethyldisilazide different alkylated oxazolidinones were constructed. The compound library was tested within a cooperation in genetic and biochemical assays. A weak Sec14p inhibitor was found.



**Chapter 4: Cycloaddition.** In contrast to intermolecular 1,3-dipolar cycloadditions intramolecular enantioselective 1,3-dipolar cycloadditions are virtually unexplored. In this thesis an enantioselective intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition from azomethine ylides was developed constructing quinoline-pyrrolidinyl-spirooxindoles. First *N*-Aryl-amides were synthesized. After deprotection the Schiff base was established *in situ*, which reacted in a subsequent copper(II) catalyzed intramolecular cycloaddition forming spiro compounds. With a cell painting assay a novel bioactivity was found for this chemotype.



## **1. Allgemeine Einleitung**

---

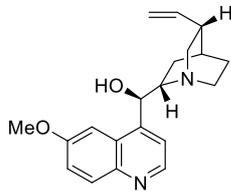


## 1.1 Naturstoffe

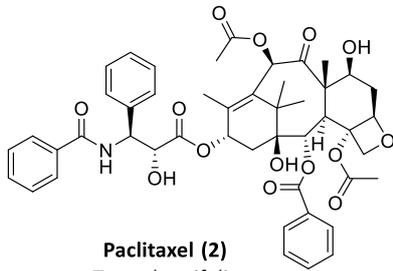
Naturstoffe stellen eine große Substanzfamilie mit verschiedenen chemischen Grundstrukturen dar, welche ein breites Spektrum an biologischer Aktivität aufweisen und die in der Humanmedizin und Veterinärmedizin, sowie in der Agrarindustrie Anwendung finden. Naturstoffe stammen aus Bakterien, Pilzen, Pflanzen und marinen Quellen.<sup>[1]</sup> Für die Wirkstoffentwicklung spielen Naturstoffe eine große Rolle.<sup>[2]</sup> Mehr als ein Drittel aller verkauften Arzneimittel (1981-2004) basiert auf Naturstoffen, die sich durch strukturelle Komplexität und Vielfalt auszeichnen. In der Arzneimittelforschung dienen Naturstoffe als chemische Leitstrukturen und können Hinweise auf pharmazeutisch unerforschte Targets und Wirkmechanismen geben. Besonders ihre Ringarchitektur, sowie komplexe molekulare Pharmakophore, klassifizieren Naturstoffe.<sup>[3]</sup>

Der Antimalaria-Wirkstoff Chinin (**1**), wurde im Jahre 1820 von Caventou und Pelletier aus der Rinde der *Cinchona*-Arten isoliert und stellt einen Ausgangspunkt für die Synthese der heutigen Antimalaria-Medikamente dar.<sup>[4]</sup> Ein weiteres Beispiel für einen pflanzlichen Naturstoff ist das Chemotherapeutikum Paclitaxel (**2**) (Taxol®), welches aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) 1979 isoliert wurde.<sup>[5]</sup> Mit der Entdeckung des Penicillins G (**3**) aus *Penicillium notatum* von Alexander Fleming im Jahr 1929 konnte der erste therapeutisch eingesetzte Wirkstoff aus einem Mikroorganismus isoliert werden.<sup>[6]</sup> Mikroorganismen stellen eine reiche Quelle an strukturell verschiedenen bioaktiven Metaboliten dar und haben eine Vielzahl der wichtigsten Produkte in der pharmazeutischen Industrie hervorgebracht. Dazu zählt auch der Lipidsenker Lovastatin (**4**) (*Aspergillus*-Arten).<sup>[5]</sup> Auch die marinen Organismen, als Quelle neuer bioaktiver Wirkstoffe, rückten dank neuer Tauchtechnologien Mitte der 1970er Jahre in den Fokus der Forschung.<sup>[5]</sup> Ziconotid (**5**) (Prialt®) konnte als erster mariner Naturstoff aus *Conus magus* isoliert werden und wird als nicht-narkotisches Analgetikum eingesetzt.<sup>[7]</sup> Ein weiteres Beispiel für einen marinen Naturstoff ist Ecteinascidin-743 (**6**) (Yondelis®), welcher aus *Ectenascidia turbinata* isoliert wurde und eine hohe Antitumoraktivität zeigt.<sup>[8]</sup>

## A. Pflanzliche Naturstoffe

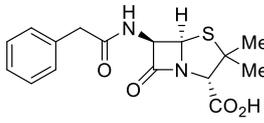


**Chinin (1)**  
*Cinchona*-Arten  
Antimalaria-Wirkstoff

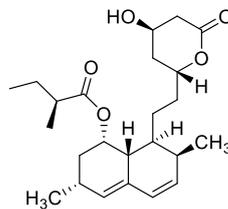


**Paclitaxel (2)**  
*Taxus brevifolia*  
Krebstherapeutikum

## B. Mikrobielle Naturstoffe

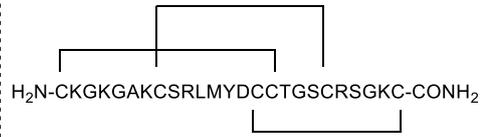


**Penicillin G (3)**  
*Penicillium notatum*  
Antibiotikum

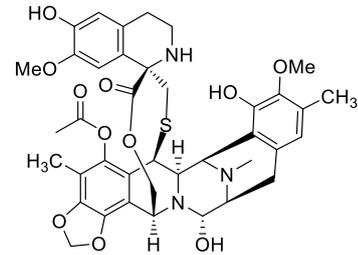


**Lovastatin (4)**  
*Aspergillus*-Arten  
Lipidsenker

## C. Marine Naturstoffe



**Ziconotid (5)**  
*Conus magus*  
Analgetikum



**Ecteinascidin-743 (6)**  
*Ecteinascidia turbinata*  
Chemotherapeutikum

**Abbildung 1:** Beispiele für pflanzliche, mikrobielle und marine Naturstoffe mit Angabe ihres Vorkommens und biologischer Aktivität.

## 2. Kapitel 1: Cyclodepsipeptide

---



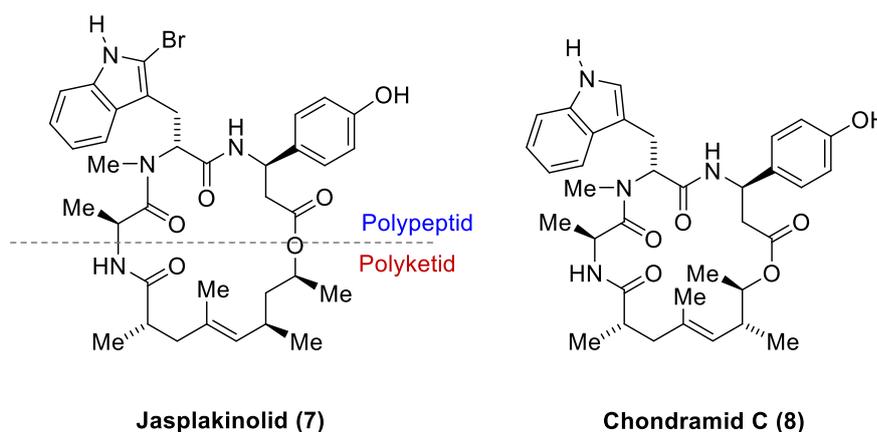
## 2.1 Einleitung

### 2.1.1 Makrozyklen

Naturstoffe sind biologisch relevante sekundäre Metaboliten mit „privilegierten Strukturen“.<sup>[2a]</sup> <sup>[9]</sup> Viele Naturstoffe, die eine Bioaktivität aufweisen, sind Makrozyklen,<sup>[9-10]</sup> die verschiedene Funktionalitäten und stereochemische Komplexität in einer konformativ vorgeordneten Ringstruktur bieten. Daraus ergeben sich hohe Affinitäten und Selektivitäten für Protein-Targets.<sup>[11]</sup> <sup>[12]</sup> Makrozyklen werden aufgrund ihrer strukturellen Komplexität kaum in der Arzneimittelforschung eingesetzt, obwohl durch Makrozyklisierung oft eine gesteigerte Affinität, Selektivität und metabolische Stabilität erzielt wird.<sup>[9, 11, 13]</sup> Daher ist die Entwicklung von geeigneten Synthesestrategien zu einem effizienten Zugang zu strukturell und stereochemisch verschiedenen Naturstoffkolektionen von Makrozyklen von großem Interesse. <sup>[9]</sup>

### 2.1.2 Jasplakinolid und Chondramid C

Die Substanzklasse der Depsipeptide setzt sich aus einem Polypeptid- und einem Polyketidgerüst zusammen.<sup>[9]</sup> Depsipeptide enthalten neben Amidbindungen auch Esterbindungen.<sup>[14]</sup> Weiterhin sind oft unnatürliche Aminosäuren vorhanden.<sup>[14]</sup> Vertreter dieser Gruppe sind Jasplakinolid (**7**) und Chondramid C (**8**) (Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Chemische Strukturen der Cyclodepsipeptide Jasplakinolid (**7**) und Chondramid C (**8**).

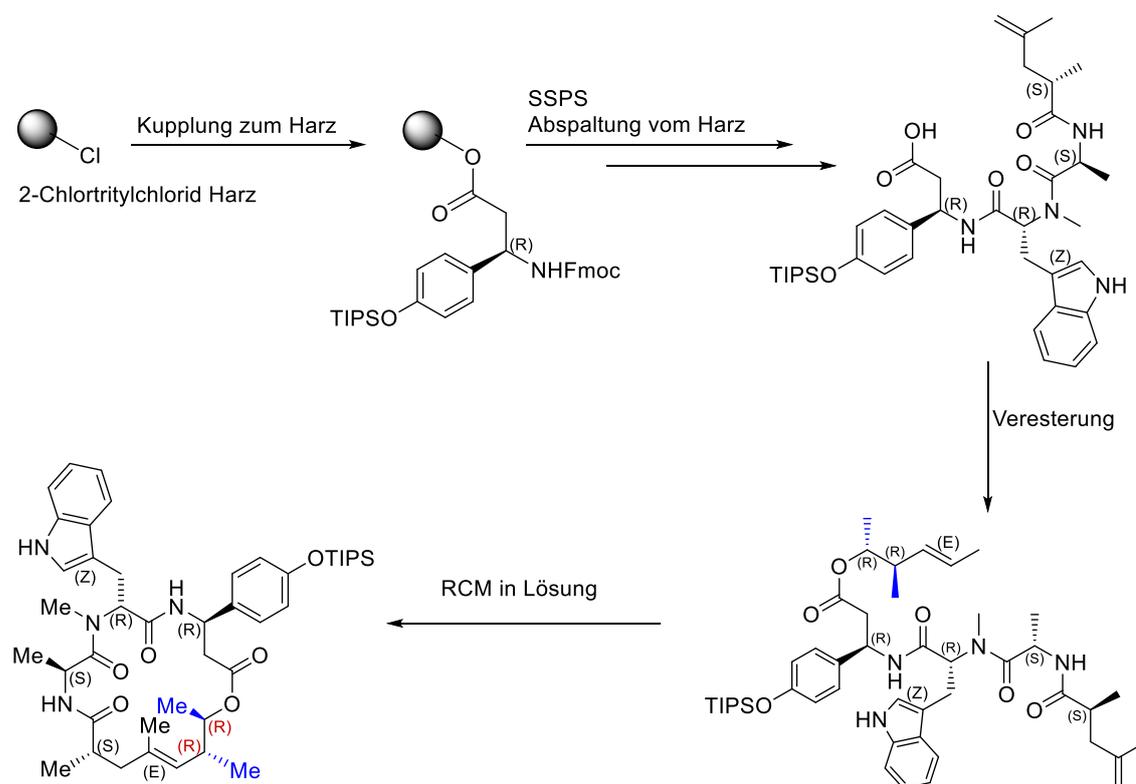
Das 19-gliedrige Cyclodepsipeptid, Jasplakinolid (**7**), wurde von Crews und Mitarbeitern<sup>[15]</sup> im Jahr 1986 aus einem marinen Schwamm vom Genus *Jaspis splendans* isoliert und charakterisiert.<sup>[16]</sup> Unabhängig davon wurde es als Jaspamid von Zabriskie und Mitarbeitern im Jahr 1986 isoliert.<sup>[17]</sup> In der Zellbiologie findet Jasplakinolid als eine zellpermeable Sonde zur Untersuchung der Aktin-Dynamik Anwendung.<sup>[18]</sup> Jasplakinolid (**7**) stabilisiert Aktinfilamente, induziert die Aktin-Polymerisation und verringert den Pool von monomerem Aktin.<sup>[18]</sup> Jasplakinolid inhibiert kompetitiv die Bindung von Phalloidin, dem ersten Naturstoff, welcher eine Stabilisierung der F-Aktinfilamente gezeigt hatte<sup>[19]</sup>, zu F-Aktin.<sup>[20]</sup> Weiterhin ist Jasplakinolid potent cytotoxisch gegenüber verschiedenen Krebszelllinien<sup>[21]</sup> und toxisch gegen den Malariaparasiten *Plasmodium falciparum*.<sup>[22]</sup> Daneben besitzt Jasplakinolid fungizide<sup>[15] [23] [24]</sup>, insektizide<sup>[23]</sup>, anthelminthische<sup>[15, 25]</sup> und herbizide<sup>[23]</sup> Eigenschaften.

Das 18-gliedrige Cyclodepsipeptid Chondramid C (**8**) wurde aus dem Myxobakterium *Chondromyces crocatus* isoliert.<sup>[26]</sup> Ähnlich wie Jasplakinolid (**7**) konnte für Chondramid C (**8**) eine Induktion der Aktinpolymerisation festgestellt werden.<sup>[27] [28]</sup> Weiterhin konnte eine antiproliferative Wirkung gegenüber verschiedenen Krebszelllinien nachgewiesen werden.<sup>[26, 29]</sup>

Für die Bioaktivität sind die Konfiguration der Aminosäuren und die Konstitution der Seitenketten wichtig, welche durch Veränderungen zu unterschiedlichen Bioaktivitäten führen können. Diese Art von Verbindungen besitzt eine sehr potente Aktin-stabilisierende Wirkung, welche in einer Zytotoxizität gegenüber Tumor-Zell-Linien resultiert, die IC<sub>50</sub>-Werte im Bereich von 10-30 nm aufweist.<sup>[9, 16, 27-28]</sup>

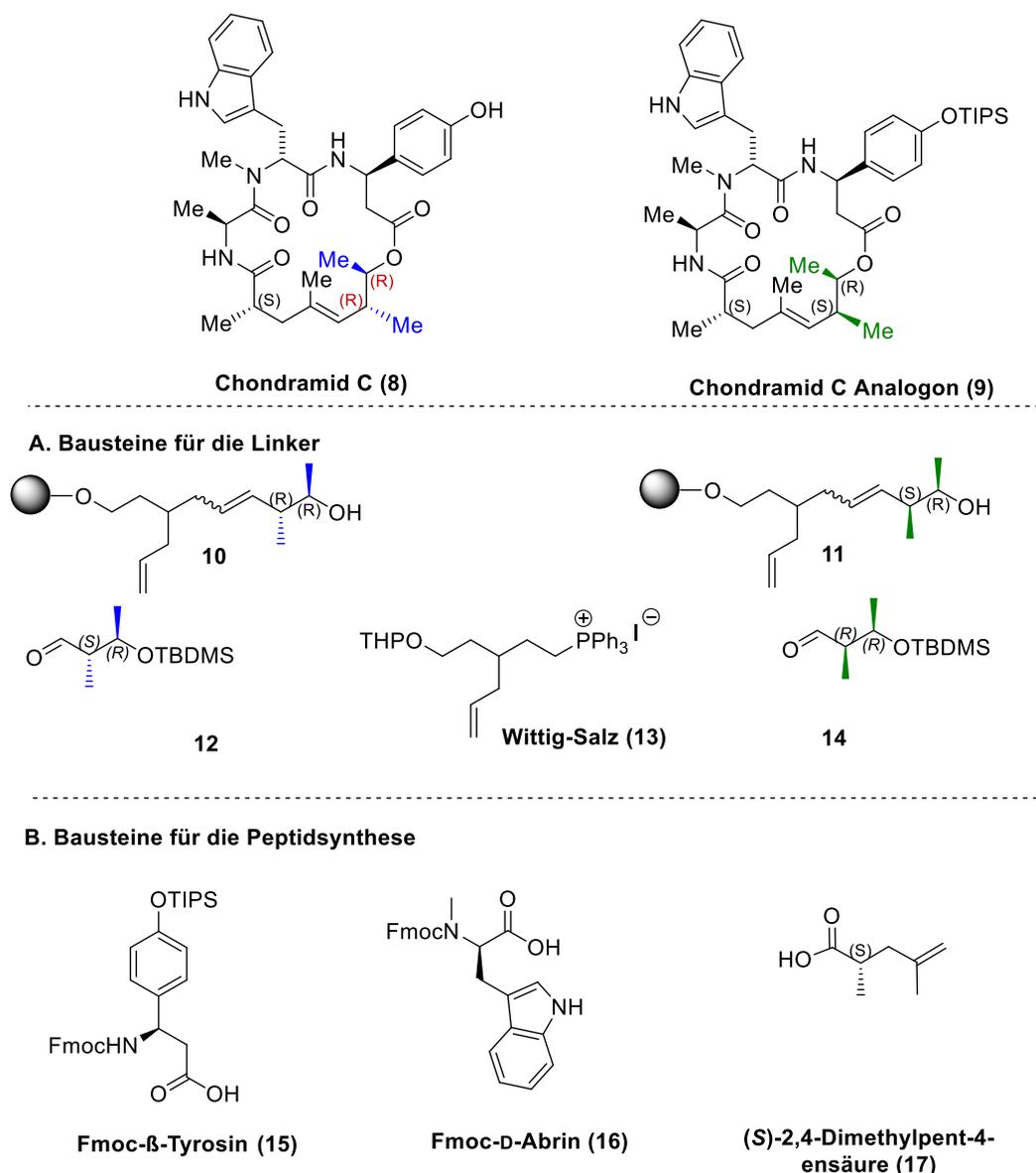
## 2.2 Zielsetzung

Waldmann *et al.*<sup>[16, 27]</sup> haben eine Totalsynthese von Chondramid C (**8**) durchgeführt. Dabei wurde zunächst der Peptid-Teil des Cyclodepsipeptids an der festen Phase aufgebaut und anschließend vom Harz abgespalten (Abbildung 3). Die Veresterung des Peptid- mit dem Polyketid-Baustein konnte in Lösung durchgeführt werden. Der Schlüsselschritt war eine Makrozyklisierung, bei der eine Ruthenium-katalysierte Ringschluss-Metathese (RCM) eingesetzt wurde.



**Abbildung 3:** Synthesestrategie für die Synthese von Chondramid C.<sup>[16]</sup> SSPS = Solid-Supported-Peptide Synthesis.

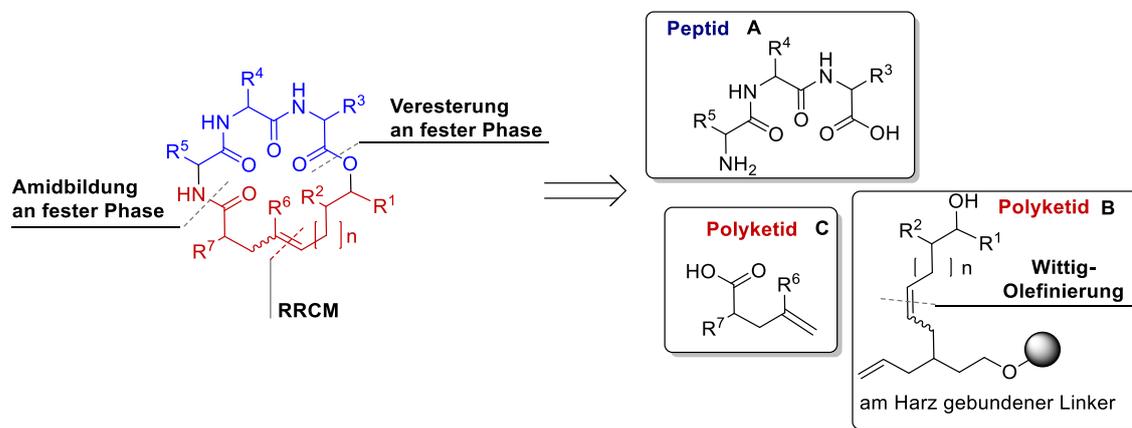
Basierend auf einer neuen Synthesemethode von Waldmann *et al.*<sup>[9]</sup> sollte in dieser Arbeit Chondramid C (**8**) und sein Analogon (**9**) synthetisiert werden, wobei die Bausteine für den Aufbau der Verbindungen ebenfalls dargestellt werden sollten (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Strukturen von Chondramid C (**8**) und seinem Analogon (**9**) mit den benötigten Bausteinen für die Synthese.

Mit diesen Bausteinen sollte nachfolgend die neue Synthese zum Aufbau der Makrozyklen durchgeführt werden. Diese Methode beruht auf einer effizienten Festphasensynthese mit anschließender Freisetzung des Makrozyklus. Die Synthese der Cyclodepsipeptide basiert auf einer acyclischen Vorläuferkette, welche auf einem polymeren Träger gebunden ist. Dabei wird diese durch ein olefinisches Fragment, welches einen Teil der Polyketidstruktur der Cyclodepsipeptide darstellt, abgeschlossen. Der Polyketid-Fragmentlinker (**B**) wird durch eine Wittig-Olefinierung gebildet. Die Verknüpfung der Polypeptid- zur Polyketidstruktur (**B**) findet durch eine Veresterung an

der festen Phase statt. Durch eine Amidbildung an der festen Phase werden schließlich die Polypeptidstruktur und die Polyketidstruktur (**C**) verknüpft. Um die cyclische Struktur der Cyclodepsipeptide zu bilden, findet eine sogenannte „*relay ring-closing metathesis*“ (RRCM) Reaktion unter Einsatz eines Ruthenium-Katalysators statt. <sup>[9]</sup>



**Abbildung 5:** Retrosynthese von Cyclodepsipeptiden, welche sich aus einem Polypeptid- und einem Polyketid-Teil zusammensetzen. Abkürzungen: RRCM = *relay-ring-closing metathesis*; SW: Südwest-Polyketid-Fragment; SE: Südost-Polyketid-Fragment. <sup>[9]</sup>

In Abbildung 6 ist ein möglicher Mechanismus der RRCM dargestellt. Das terminale Olefin dient dabei als Ausgangspunkt für die Makrozyklisierung. Ein kinetisch hoch reaktives<sup>[30]</sup> allylisches 1,6-Dien wurde ausgewählt, um die Bildung des Carbens im Sinne einer RRCM<sup>[31] [32] [33]</sup> zu initiieren. Nach Abspaltung des Vorläufers von der festen Phase, kann die Zyklisierung zum Makrozyklus in Lösung stattfinden. Durch Anwendung dieser RRCM Strategie, sollte die kinetisch irreversible oder sich zurückbildende Kreuzmetathese am Harz verhindert werden.<sup>[34] [35]</sup> Mit dieser Strategie kann strukturelle Vielfalt während jedem Schritt der Synthese erzeugt werden. Die Synthese und die Reinigungsschritte sollen vereinfacht werden, indem die Freisetzung vom Harz im letzten Schritt der Synthese erfolgt. <sup>[9]</sup>

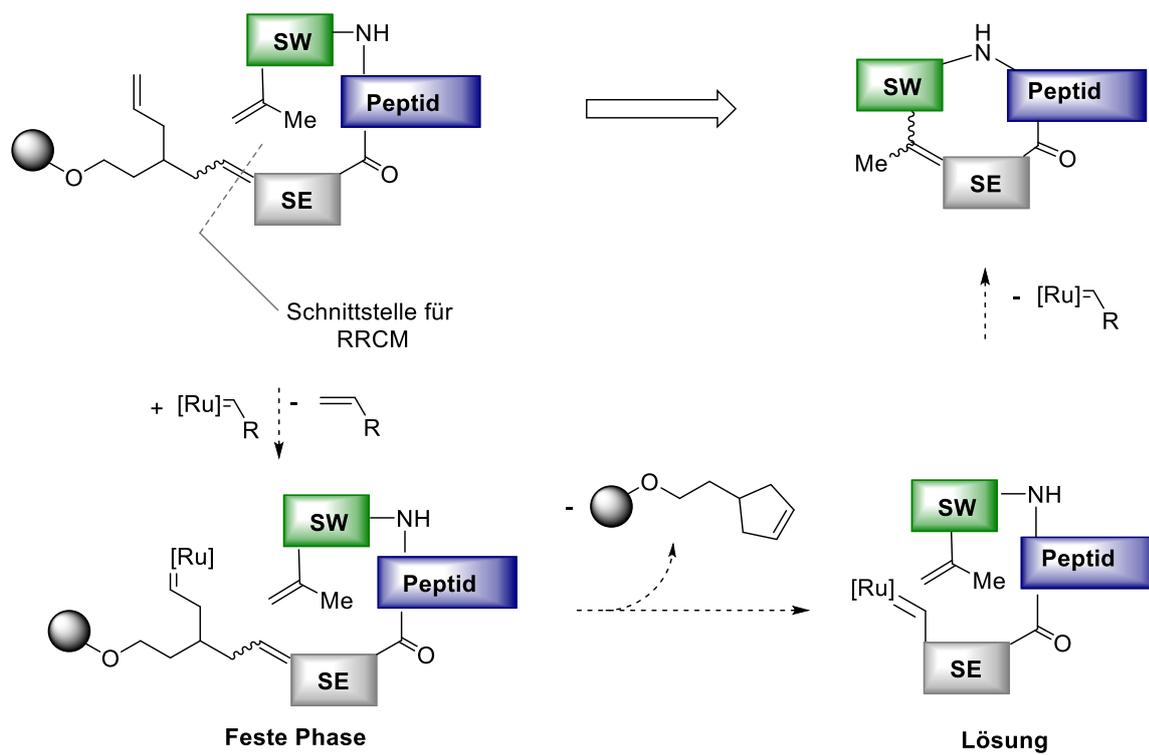


Abbildung 6: Mechanismus der „relay ring-closing metathesis“ (RRCM).<sup>[9]</sup>

## 2.3 Ergebnisse und Diskussion

### 2.3.1 Synthese des Wittig-Salzes (13)

Ausgehend von Diethylallylmalonat (**18**) wurde das Wittig-Salz (**13**) über acht Stufen gewonnen.<sup>[9, 36]</sup> Zunächst wurde Diethylallylmalonat mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diol (**19**) reduziert, worauf **19** zum Ditosylat (**20**) umgesetzt wurde. Mittels Natriumcyanid in Dimethylsulfoxid (DMSO) wurde die Kettenlänge um zwei Kohlenstoffatome zum Dinitril (**21**) verlängert. Die Disäure (**22**) wurde durch eine basische Hydrolyse gebildet. Reduktion der Disäure (**22**) mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether bildete das substituierte Pentan-1,5-diol (**23**). Nach Mono-THP-Etherbildung zu **24** wurde die freie Alkoholgruppe zu Verbindung **25** iodiert. Danach wurde das Wittig-Salz (**13**) mit einer Ausbeute von 67 % isoliert.

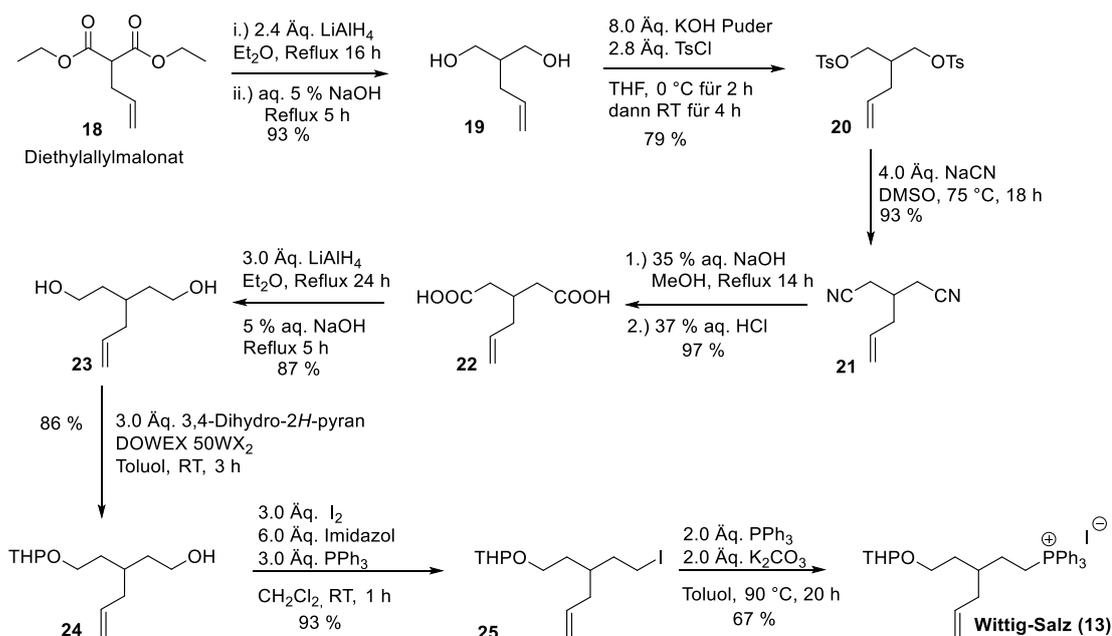
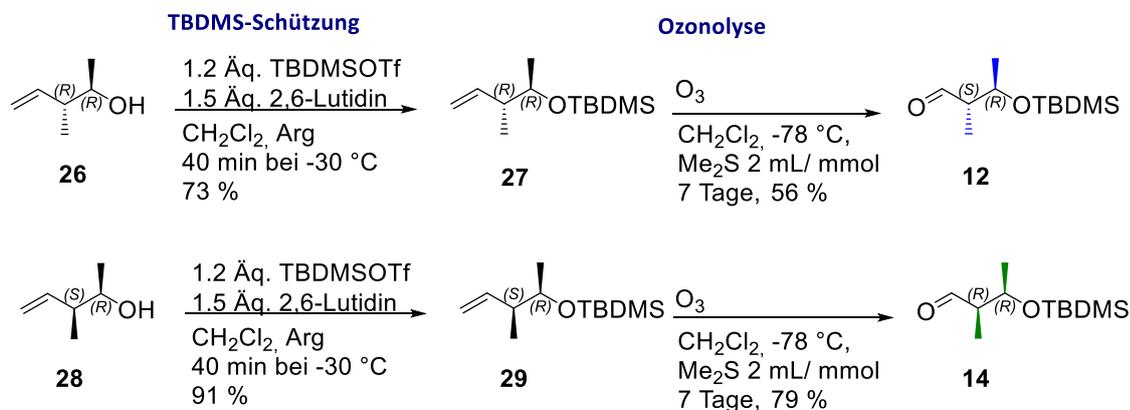


Abbildung 7: Syntheschema zur Darstellung des Wittig-Salzes (**13**).<sup>[9, 36-37]</sup>

### 2.3.2 Synthese der TBDMS-geschützten Aldehyde (12 und 14)

Die TBDMS-geschützten Aldehyde **12** und **14** wurden über zwei Stufen synthetisiert. Der jeweilige homoallylische Alkohol (**26** bzw. **28**) wurde mit *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBDMSOTf) zu **27** bzw. **29** geschützt und

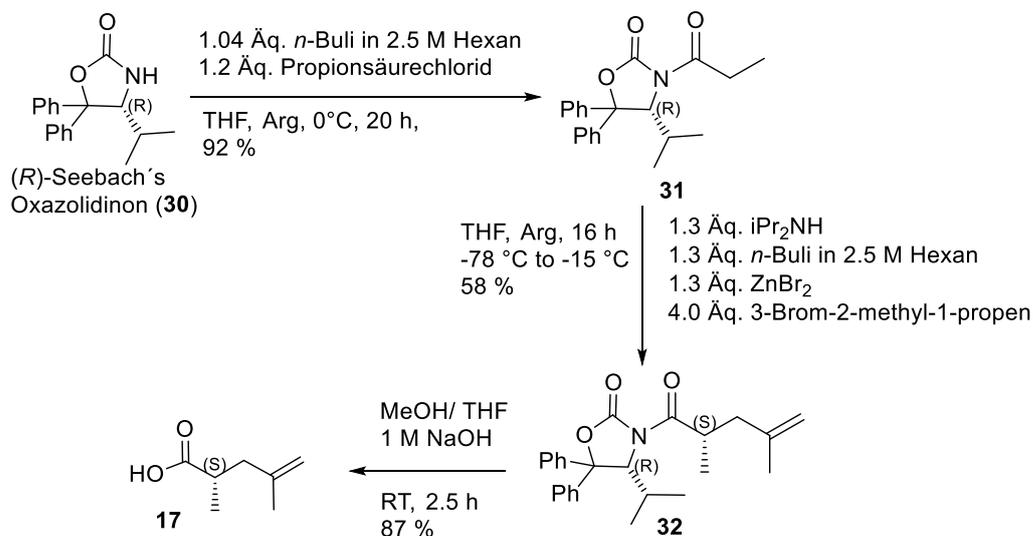
anschließend einer Ozonolyse unterzogen. Das Ozonid wurde mit Dimethylsulfid reaktiv zum TBDMS-geschützten Aldehyd (**12** bzw. **14**) gespalten.<sup>[14, 16]</sup>



**Abbildung 8:** Synthese der TBDMS-geschützten Aldehyde **12** und **14**.

### 2.3.3 Synthese von 2,4-Dimethylpent-4-ensäure

Unter Verwendung der modifizierten Evans-Auxiliare von Seebach *et al.* wurde der Pentensäurebaustein (**17**) (Abbildung 9) dargestellt. Das (*R*)-Oxazolidinon (**30**) wurde mit Propionsäurechlorid acyliert. Danach wurde das Zink-Enolat von Verbindung **31** mit 3-Brom-2-methyl-1-propen alkyliert, sodass das kristalline Amid (**32**) gebildet wurde. Die (*S*)-2,4-Dimethylpent-4-ensäure (**17**) wurde durch basische Hydrolyse mit einer Ausbeute von 87 % isoliert.<sup>[16]</sup>



**Abbildung 9:** Synthese von (*S*)-2,4-Dimethylpent-4-ensäure.<sup>[16]</sup>

### 2.3.4 Synthese von Fmoc- $\beta$ -Tyrosin

Fmoc- $\beta$ -Tyrosin (**15**) wurde über fünf Stufen ausgehend von *para*-Cumarsäure (**33**) hergestellt.<sup>[16]</sup> Der entsprechende Benzylester (**34**) wurde ausgehend von **33** durch Reaktion mit Benzylbromid in 61 %iger Ausbeute erzeugt. Die freie Phenolgruppe wurde mit Triisopropylsilylchlorid zu Verbindung **35** silyliert. Im nächsten Schritt wurde eine Michael-Addition zwischen dem chiralem (*S*)-(-)-*N*-Benzyl- $\alpha$ -methylbenzylamin (**36**) und Verbindung **35** bei -78 °C durchgeführt. Die freie Aminosäure  $\beta$ -Tyrosin (**38**) wurde durch Hydrogenolyse mit Pd(OH)<sub>2</sub> als Katalysator in sehr guter Ausbeute von 97 % gebildet. Schließlich konnte Fmoc- $\beta$ -Tyrosin (**15**) durch Schützung des N-Terminus mit *N*-(9-Fluorenylmethoxycarbonyloxy)succinimid (FmocOSu) dargestellt werden.

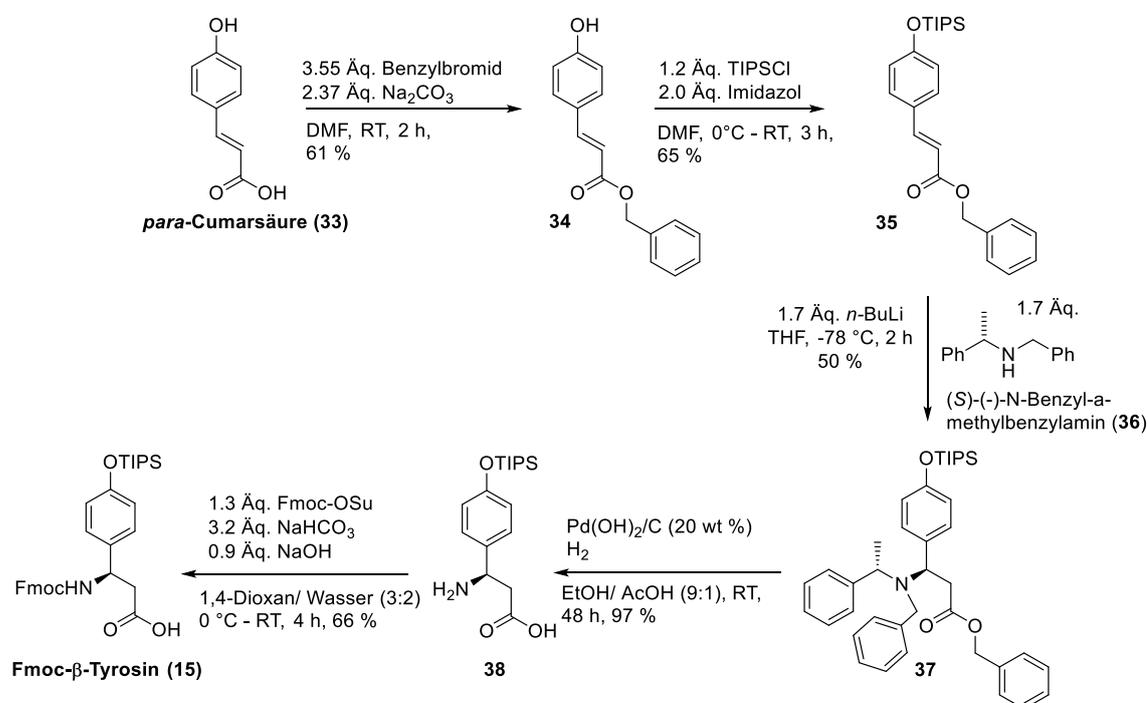


Abbildung 10: Synthese von Fmoc- $\beta$ -Tyrosin (**15**) ausgehend von *para*-Cumarsäure (**33**).<sup>[16]</sup>

### 2.3.5 Synthese von Fmoc-*D*-Abrin

Fmoc-*D*-Abrin (**16**) konnte über vier Stufen ausgehend von *D*-Tryptophan (**39**) synthetisiert werden (Abbildung 11).<sup>[16]</sup> *D*-Tryptophan (**39**) wurde zu Verbindung **40** benzyliert und anschließend zu **41** methyliert, wobei Aubeuten von 75 % und 86 % erzielt werden konnten. Die freie Aminosäure *D*-Abrin (**42**) konnte durch Hydrogenolyse mit

$\text{Pd}(\text{OH})_2$  als Katalysator in moderater Ausbeute erzeugt werden. Fmoc-*D*-Abrin (**16**) wurde durch Umsetzung mit FmocOSu hergestellt.

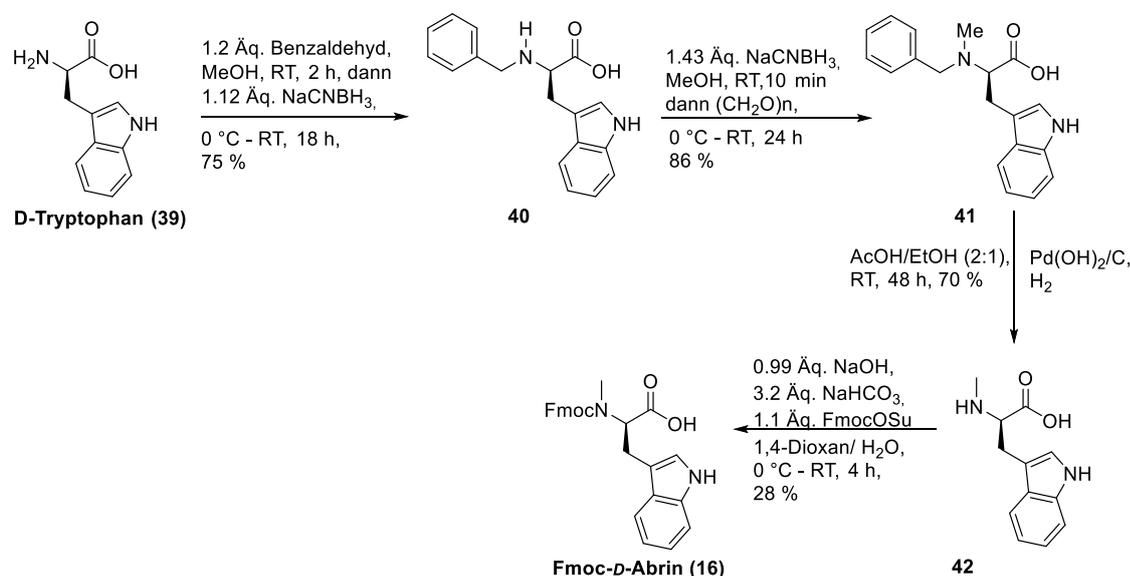


Abbildung 11: Synthese von Fmoc-*D*-Abrin (**16**) ausgehend von *D*-Tryptophan (**39**).<sup>[16]</sup>

### 2.3.6 Darstellung der Peptide

Verbindung **44** wurde mittels einer Wittig-Olefinierung zwischen dem TBDMS-geschützten Aldehyd **43** und dem Wittig-Salz (**13**) mit 52 %iger Ausbeute dargestellt. Nach THP-Entschützung mit Magnesiumbromid-Diethyletherat konnte der TBDMS-geschützte Alkohol-Linker (**45**) mit 66 % Ausbeute synthetisiert werden. Die Anknüpfung des Linkers **45** an das 4-Methoxytritylchlorid-Harz wurde für 36 h durchgeführt. Danach wurde die TBDMS-Gruppe durch Einsatz von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in 1 M THF-Lösung entfernt, sodass Verbindung **47** gebildet werden konnte. Die Beladung wurde nach einem Protokoll von P.D. White und Mitarbeitern<sup>[38]</sup> bestimmt. Dabei wurde nach Schützung der Alkoholgruppe mit Fluorenylmethoxycarbonylchlorid (Fmoc-Cl) mit einer 2 %igen Lösung aus 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in Dimethylformamid (DMF) die Fmoc-Gruppe wieder abgespalten und eine Beladung von 0.321 mmol/g bestimmt.

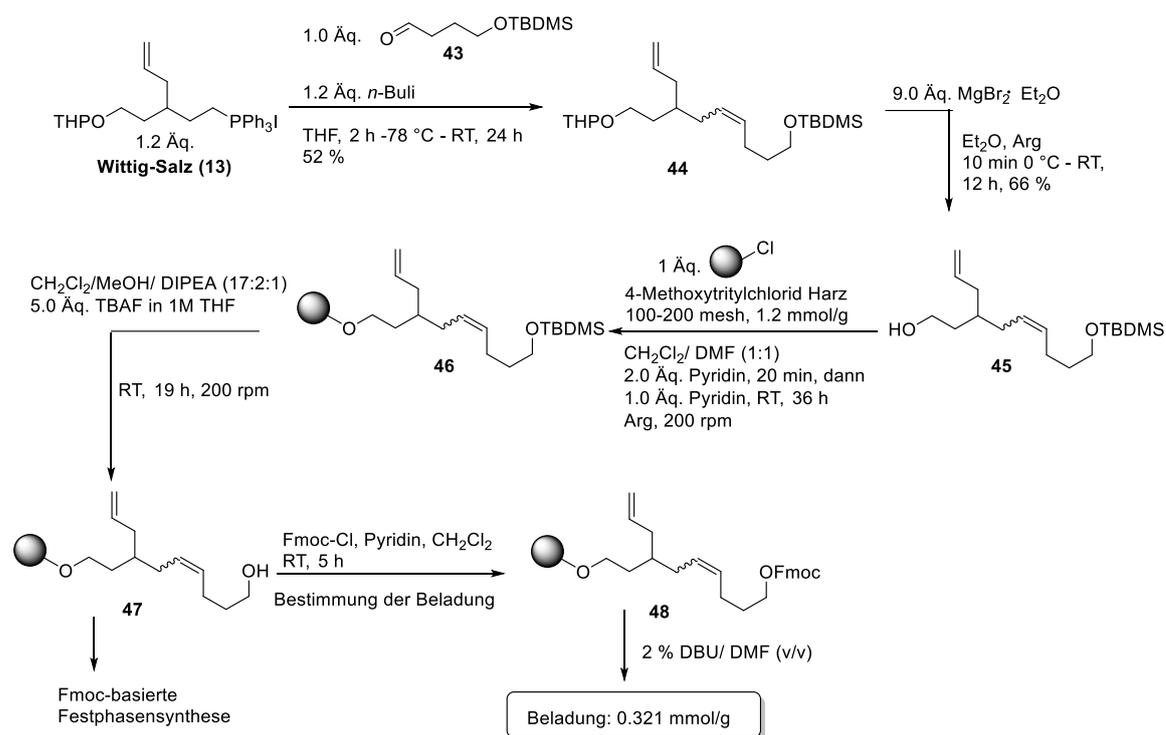
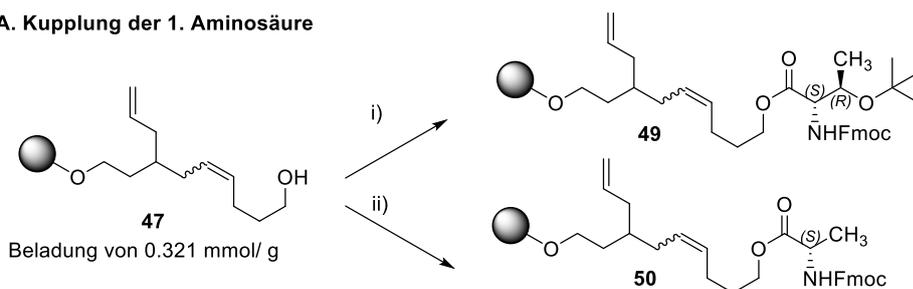


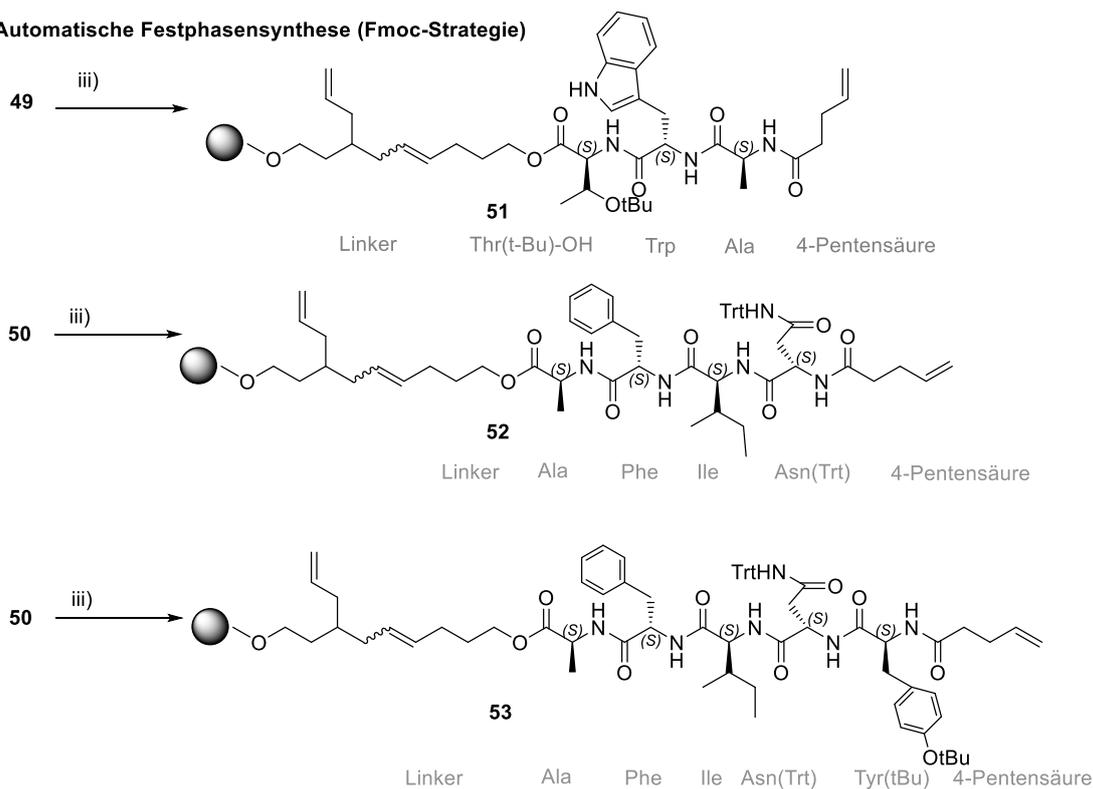
Abbildung 12: Synthese des Alkohol-Linkers (47).<sup>[38]</sup>

Der an das Harz gebundene Alkohol-Linker **47** wurde im nächsten Schritt sowohl mit (*L*)-Fmoc-Thr(*t*-Bu)-OH als auch mit (*L*)-Fmoc-Ala-OH manuell verestert. Danach wurden die entsprechenden Peptide mittels einer automatisierten Festphasensynthese basierend auf der Fmoc-Strategie hergestellt. Mittels LC-MS-Analysen konnten die Peptide nachgewiesen werden.

## A. Kupplung der 1. Aminosäure



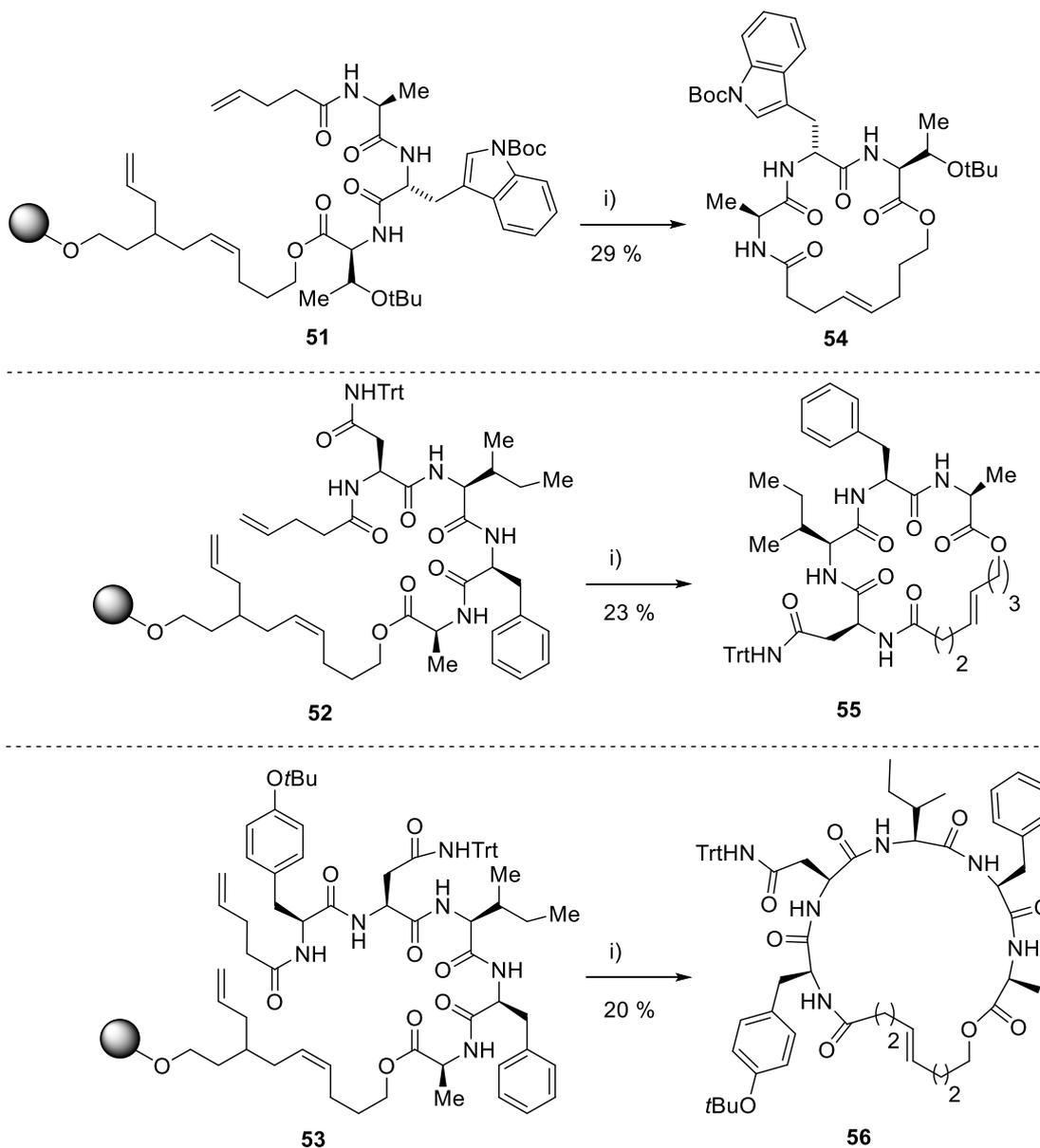
## B. Automatische Festphasensynthese (Fmoc-Strategie)



**Abbildung 13:** Synthese der Peptide **51**, **52** und **53** mittels der Fmoc-basierten Festphasensynthese. i) 4.0 Äq. (*L*)-Fmoc-Thr(*t*-Bu)-OH, 4.0 Äq. DIC, 0.22 Äq. DMAP, NMP/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), 2 h, RT. ii) 4.0 Äq. (*L*)-Fmoc-Ala-OH, 4.0 Äq. DIC, 0.22 Äq. DMAP, NMP/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), 2 h, RT. iii) HCTU in DMF, DIPEA in NMP, 20 % Piperidin in DMF. DIC = Diisopropylcarbodiimid; DMAP = 4-(Dimethylamino)-pyridin; NMP = *N*-Methyl-2-pyrrolidon; DIPEA = Diisopropylethylamin; HCTU = 2-(6-Chlor-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylammonium-hexafluorophosphat.<sup>[9]</sup>

2.3.7 Ringschlussmetathese der Peptide **54**, **55**, **56**

Die cyclischen Peptide **54**, **55** und **56** konnten durch Ringschlussmetathese ausgehend von den acyclischen Peptiden **51**, **52** und **53** dargestellt werden (Abbildung 14). Als Katalysator wurde der Grubbs-Katalysator der zweiten Generation eingesetzt.

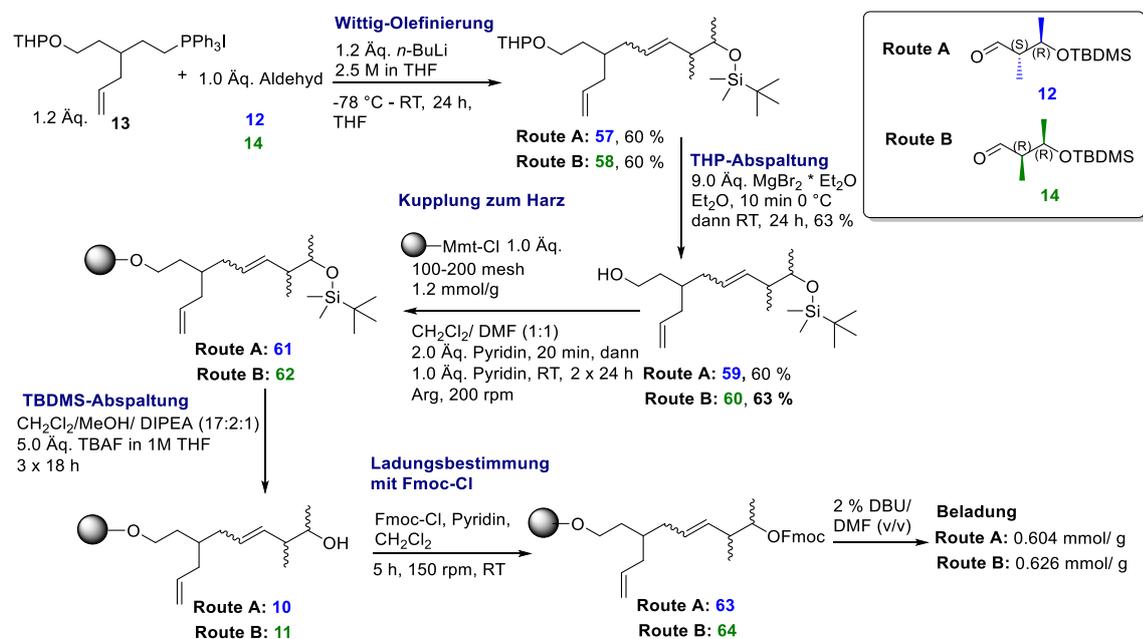


**Abbildung 14:** Ringschlussmetathese zum cyclischen Peptid **54**, **55** und **56**. i) 10 mol % Grubbs-II-Katalysator, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 12 h, RT, 200 rpm.<sup>[9]</sup>

### 2.3.8 Synthese der Peptidsequenz für Chondramid C und seines Analogons

Für die Synthese von Chondramid C (**8**) und seines Analogons (**9**) wurden die benötigten Linker **10** und **11** dargestellt (Abbildung 15). Dazu wurden zunächst die jeweiligen TBDMS-geschützten Aldehyde **12** bzw. **14** in einer Wittig-Olefinierung mit **13** umgesetzt. Nach Tetrahydropyran (THP)-Entschützung mit Magnesiumbromid-Diethyletherat konnten die TBDMS-geschützten Alkohol-Linker **59** bzw. **60** mit 63 %iger Ausbeute synthetisiert werden. Die Anknüpfung der jeweiligen Linker **59** bzw. **60** an das 4-

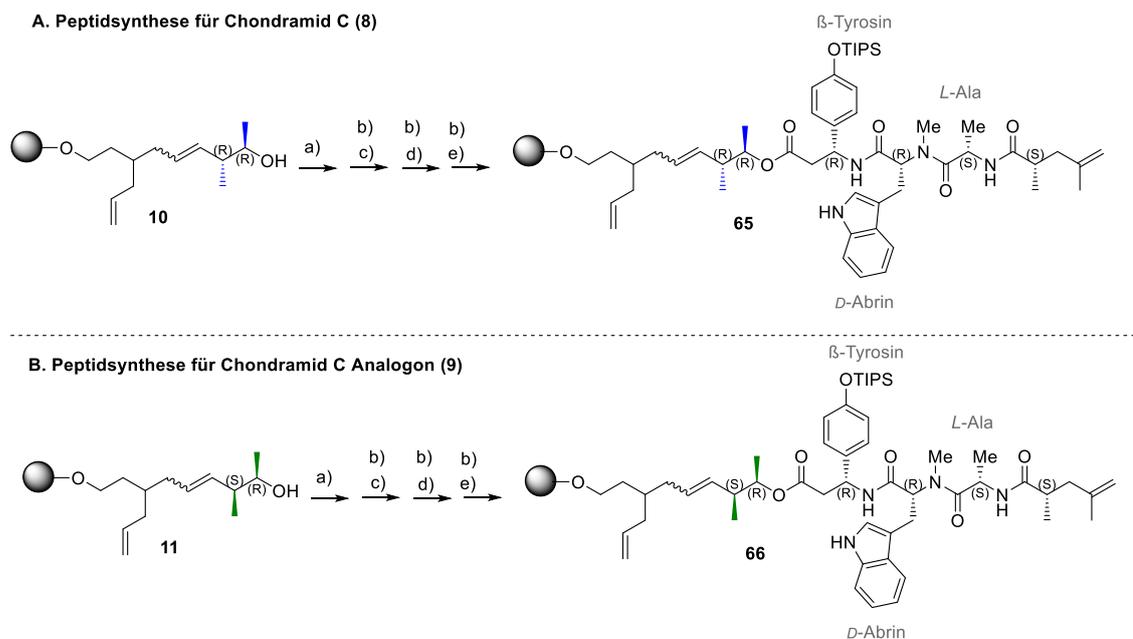
Methoxytritylchlorid-Harz wurde für 24 Stunden durchgeführt und 2-mal wiederholt. Danach wurde die TBDMS-Gruppe durch Einsatz einer TBAF-Lösung entfernt, sodass die Verbindungen **10** bzw. **11** erzeugt wurden. Die Beladung wurde nach einem Protokoll von P.D. White und Mitarbeitern<sup>[38]</sup> bestimmt. Für den Linker **10** wurde eine Beladung von 0.604 mmol/g und für den Linker **11** von 0.626 mmol/g bestimmt.



**Abbildung 15:** Syntheseübersicht über die Darstellung der Linker **10** und **11**.

Um die Sequenz für die cyclischen Chondramide aufzubauen, wurde eine Fmoc-basierte Festphasensynthese durchgeführt. Dabei wurden die Kupplungen der Aminosäuren manuell in einem Spritzenreaktor ausgeführt. Der an die feste Phase gebundene Alkohol-Linker **10** bzw. **11** wurde mit der synthetisch hergestellten Aminosäure Fmoc- $\beta$ -Tyrosin unter Einsatz von Diisopropylcarbodiimid (DIC) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) verestert. Es wurde eine Doppelkupplung durchgeführt, um sicherzugehen, dass möglichst viel Aminosäure an den Linker gebunden werden konnte. Nachfolgend wurde ein *Capping*-Schritt durchgeführt, um freie nicht gebundene Stellen zu deaktivieren. Bei einer Testabspaltung vom Harz konnte die Masse der veresterten Linker festgestellt werden, sodass nach Fmoc-Abspaltung die nächste Fmoc-geschützte Aminosäure an das Harz gekuppelt werden konnte. Für die Kupplung der nachfolgenden Aminosäuren wurden die Kupplungsreagenzien (1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)-

dimethylamino-morpholin-carbenium-hexafluorophosphat (COMU) und Ethyl-2-cyan-2-(hydroxyimin)acetat (Oxyma) unter Einsatz der Base *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA) verwendet. So konnten an die mit Fmoc- $\beta$ -Tyrosin veresterten Linker die Aminosäure Fmoc-*D*-Abrin, Fmoc-*L*-Alanin und (*S*)-2,4-Dimethylpent-4-ensäure gekuppelt werden. Die an die feste Phase gebundenen Peptide **65** bzw. **66** konnten dargestellt werden.

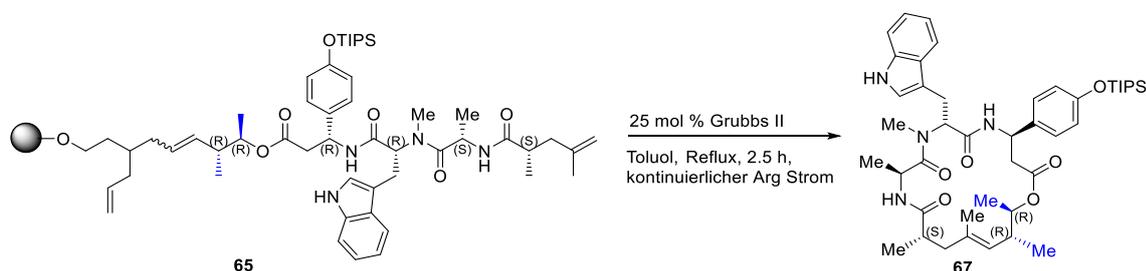


**Abbildung 16:** Schematische Darstellung der Peptidsynthese für Chondramid C (A) sowie seines Analogons (B). a.) Kupplung AS: 4.0 Äq. Fmoc- $\beta$ -Tyrosin, 4.0 Äq. DIC, 0.22 Äq. DMAP, NMP/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), 2, h, RT, 150 rpm (Doppelkupplung); b.) Capping:  $\text{Ac}_2\text{O}$ /Pyridin/NMP (1:1:4), 2 x 30 min, Fmoc-Entschützung: DBU/Piperidin/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2:2:96); c) Kupplung AS: 3.0 Äq. Fmoc-*D*-Abrin, 3.0 Äq. COMU, 3.0 Äq. Oxyma, 3.0 Äq. DIPEA, NMP, 2 h, 150 rpm, RT; d) Kupplung AS: 3.0 Äq. Fmoc-*L*-Ala, 3.0 Äq. COMU, 3.0 Äq. Oxyma, 3.0 Äq. DIPEA, NMP, 2 h, 150 rpm, RT; e) Kupplung AS: 3.0 Äq. (*S*)-Pentensäure, 3.0 Äq. COMU, 3.0 Äq. Oxyma, 3.0 Äq. DIPEA, NMP, 2 h, 150 rpm, RT.

### 2.3.9 Ringschlussmetathese

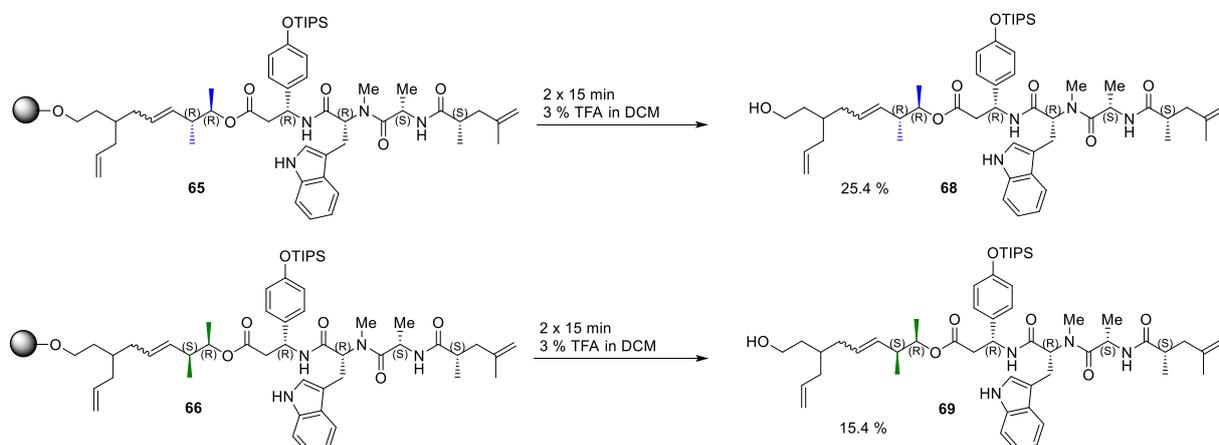
Für die Synthese von Chondramid C (**8**) wurde eine RRCM von Verbindung **65** durchgeführt. Dazu wurde der Grubbs-Katalysator (25 mol %) der zweiten Generation eingesetzt. Unter refluxierenden Bedingungen in Toluol wurde kontinuierlich Argon eingeleitet. Allerdings konnte nach mehreren Versuchen kein Produkt isoliert werden. Im Vergleich zu den bereits publizierten cyclischen Peptiden<sup>[9]</sup> könnte vor allem der sterisch anspruchsvolle Aufbau von Chondramid C (**8**) zu Problemen bei der Zyklisierung an der festen Phase geführt haben. Der Einsatz der nicht-natürlichen Aminosäuren  $\beta$ -

Tyrosin, sowie *D*-Abrin könnte zu Problemen bei der Zyklisierung an der festen Phase geführt haben.



**Abbildung 17:** RRCM für die Synthese von Chondramid C (**8**).

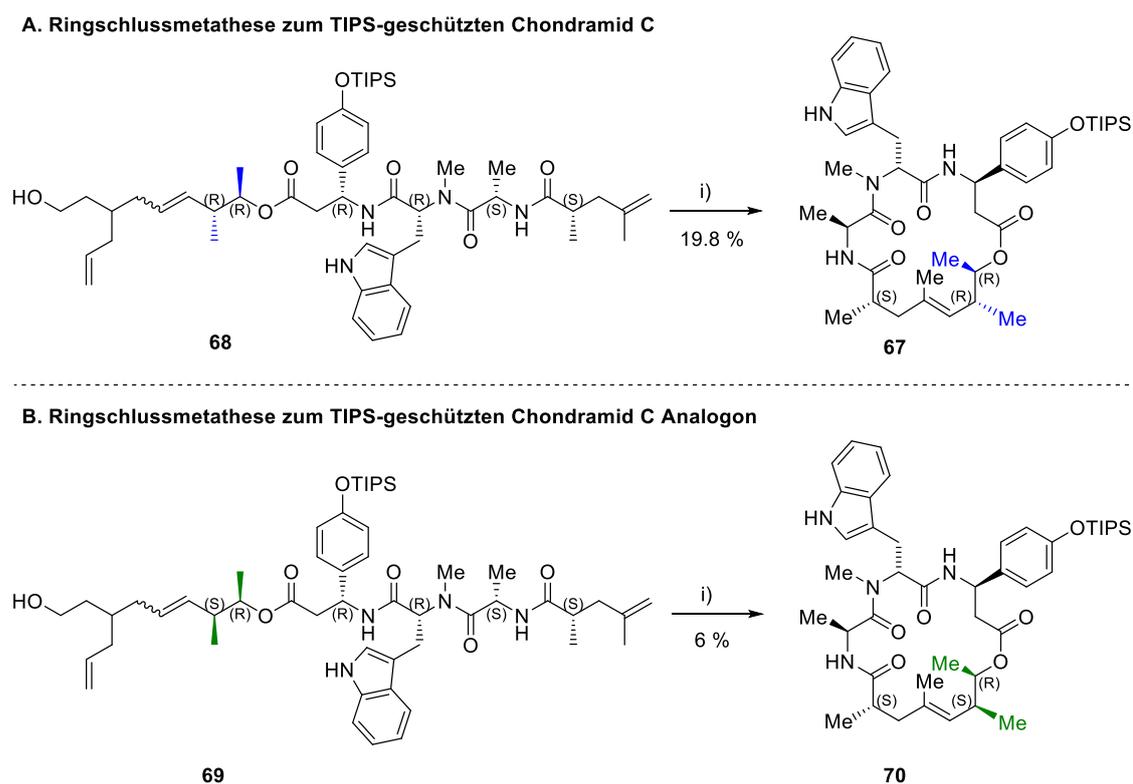
Da bei der Ringschlussmetathese an der festen Phase kein Produkt isoliert werden konnte, wurde die Synthesestrategie verändert, sodass überprüft werden sollte, ob tatsächlich die gewünschten Peptide an der festen Phase aufgebaut werden konnten. Daher wurden zunächst die Peptide **65** bzw. **66** von der festen Phase mittels 3 %iger Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlormethan (DCM) abgespalten. Peptid **68** konnte in 25.4 %iger Ausbeute und Peptid **69** mit 15.4 % Ausbeute isoliert werden.



**Abbildung 18:** Abspaltung der Peptide **65** und **66** von der festen Phase.

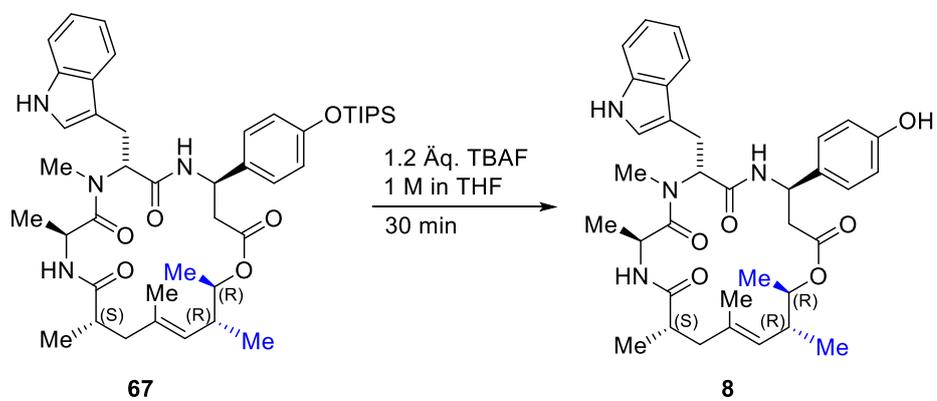
Nach der Abspaltung der Peptide von der festen Phase wurde die Ringschlussmetathese durchgeführt. Die isolierten Peptide **68** und **69** konnten erfolgreich in Lösung unter Einsatz des Grubbs-II-Katalysators zu TIPS-geschütztem Chondramid C (**67**) und zu dem Analogon (**70**) durch eine Ringschlussmetathese cyclisiert werden. Dabei war ein

kontinuierliches Einleiten von Argon wichtig. Weiterhin durfte die Reaktionszeit von zwei Stunden aufgrund einer Zersetzung der Produkte nicht überschritten werden. Verbindung **67** wurde mit 19.8 % Ausbeute und Verbindung **70** mit 6 % isoliert. Die Metathese-Reaktion lieferte bessere Ausbeuten für **67** mit der *R,R*-Stereochemie, im Vergleich zu **70** mit der *S,R*-Stereochemie an der Südost-Seite des Moleküls.



**Abbildung 19:** Ringschlussmetathese der Peptide **68** (A) und **69** (B) zu **67** bzw. **70**. i) 25 mol % Grubbs-II-Katalysator, Toluol, Reflux, kontinuierliches Hereinleiten von Argon, 2 h.

Nachfolgend wurden mit analytischen Mengen eine Abspaltung der Triisopropylsilyl (TIPS)-Schutzgruppe unter Einsatz von TBAF durchgeführt, sodass Chondramid C (**8**) dargestellt werden konnte.



**Abbildung 20:** Abspaltung der Triisopropylsilyl (TIPS)- Schutzgruppe mit TBAF.

## **3. Kapitel 2 und 3: Identifizierung von neuen Sec14p-Inhibitoren**

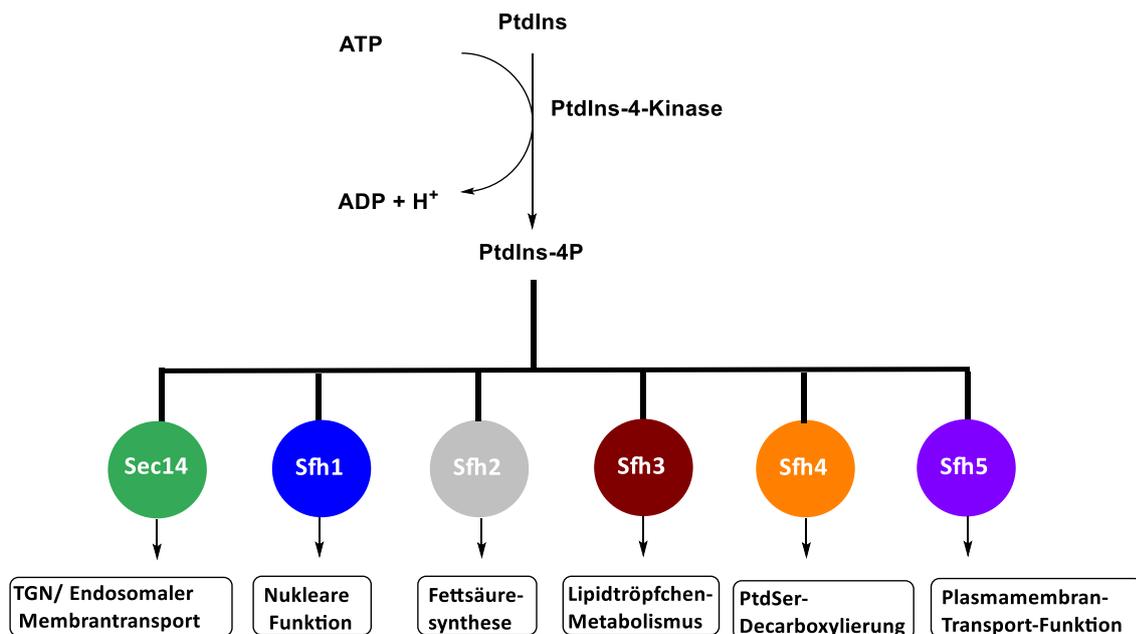
---



## 3.1 Einleitung

### 3.1.1 Phosphoinositide und Phosphatidylinositol-Transfer-Proteine (PITPs)

Phosphoinositid- und Inositol (Ins)-Signalwege sind wichtige intrazelluläre regulatorische Systeme eukaryotischer Zellen, deren Störungen häufig zu Krankheiten führen.<sup>[39]</sup> Phosphoinositide bilden nur einen kleinen Teil des gesamten zellulären Lipidpools und spielen wichtige Rollen in verschiedenen intrazellulären Prozessen wie Signaltransduktion an der Membran-Zytosol Schnittstelle, der Regulation des Membrantransports, der Zytoskelett-Organisation, sowie der Permeabilität und Transportfunktion der Membran.<sup>[40]</sup> Phosphatidylinositol (PtdIns) ist ein metabolischer Vorläufer von Phosphoinositiden und löslichen Inositol-Phosphaten.<sup>[39, 41]</sup> *Saccharomyces cerevisiae* produziert fünf Phosphoinositide (PtdIns-3-Phosphat, PtdIns-4-Phosphat, PtdIns-5-Phosphat, PtdIns-4,5-bisphosphat und PtdIns-3,5-bisphosphat).<sup>[41]</sup> Phosphatidylinositol-Transfer-Proteine (PITPs) übertragen PtdIns- oder Phosphatidylcholin (PtdCho)-Monomere zwischen Membranschichten *in vitro*. Bei der Regulierung der Phosphoinositid-Produktion sind PITPs *in vivo* von großer Bedeutung.<sup>[42]</sup> PITPs sind nicht-enzymatische Proteine, die in allen Eukaryoten exprimiert sind und als Proteine definiert sind, welche PtdIns binden und den energieunabhängigen Transfer von PtdIns-Monomeren zwischen Membranschichten *in vitro* lenken.<sup>[40]</sup> PITPs üben wichtige Funktionen in der Regulation des Phospholipid-Metabolismus, beim Membrantransport, beim polarisierten Membranwachstum und bei der Signaltransduktion aus.<sup>[40]</sup> Diese Proteine werden als globale Regulatoren gesehen, welche spezifische Schnittstellen zwischen Lipid-Metabolismus und PtdIns-Signalwegen in verschiedenen zellulären Prozessen kontrollieren.<sup>[40]</sup> PITPs helfen biologische Prozesse für die Phosphoinositid-Signalwege zu bestimmen.<sup>[39]</sup> PITPs dienen auch als Targets für die chemische Inhibierung des Phosphoinositid-Signalweges.<sup>[39]</sup> Eine chemische Inhibierung der PtdIns-4-OH-Kinase würde mehrere Signalwege beeinflussen (Abbildung 21). Eine spezifische Inhibierung eines PITPs hingegen würde nur einen biologischen Signalweg beeinträchtigen.<sup>[39]</sup> PITPs besitzen eine hohe primäre Sequenz-Konservierung, wodurch verdeutlicht wird, dass diese Proteine wichtige biologische Funktionen einnehmen.<sup>[40]</sup> Die Unterteilung der PITPs erfolgt in zwei verschiedene Familien, die Pilz/Pflanzen-PITPs und die Vielzeller-PITPs. Diese besitzen keine primäre Sequenzähnlichkeit.<sup>[40]</sup>

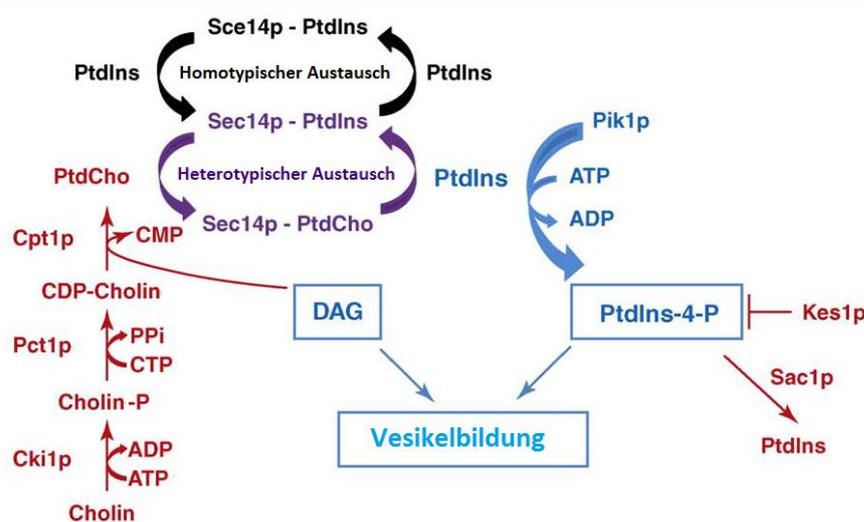


**Abbildung 21:** Hefe besitzt zwei essentielle PtdIns-4-OH-Kinasen, zu denen eine größere Anzahl an biologische Prozesse zugeordnet werden können (hier sind sechs gezeigt). Jeder biologischer Prozess wird durch ein spezifisches Sec14-ähnliches PIP erzeugt. ATP = Adenosintriphosphat; ADP = Adenosindiphosphat, PtdSer = Phosphatidylserin.

### 3.1.2 Sec14p

Sec14p ist das Haupt-Hefe- (*Saccharomyces cerevisiae*)-PtdIns/ PtdCho-Transfer-Protein und besitzt eine essentielle Funktion in der Hefe. Sec14p ist für den Membrantransport durch das *trans*-Golgi-Netzwerk (TGN) und das endosomale System verantwortlich.<sup>[41, 43]</sup> *In vitro* tauscht Sec14p PtdIns und PtdCho zwischen Membranen aus.<sup>[41, 43a]</sup> Sec14p lagert sich *in vivo* an die Membranen des Hefe-Golgi-Systems an und kann die sekretorische Funktion des Golgi-Apparates stimulieren.<sup>[42]</sup> Für die Meiose und Sporulation wird ein intaktes Sec14p benötigt, was die Essentialität von Sec14p während jedes Entwicklungsstadiums hervorhebt.<sup>[44]</sup> Weiterhin ist Sec14p am Hefe-Dimorphismus beteiligt. In den Hefen *Candida albicans* und *Yarrowica lipolytica* ist Sec14p für die Induktion und Aufrechterhaltung des Myzel-Wachstums<sup>[45]</sup> wichtig, was eine Grundvoraussetzung für die Ansteckungsfähigkeit und Pathogenizität der Pilzpathogene darstellt. In *Cryptococcus neoformans* ist Sec14p für die Sekretion der Phospholipase B1 essentiell und somit auch für die Pathogenität des Pilzes wichtig.<sup>[46]</sup> Die Aktivität von Sec14p wird durch den Austausch von PtdIns und PtdCho zwischen Membranen *in vitro* oder *in vivo* definiert.<sup>[41]</sup> PtdIns und PtdCho müssen an ein Sec14p-Molekül binden, damit

die PtdIns-4-OH-Kinase aktiviert werden kann. Die heterotypischen Austauschreaktionen werden für die Sec14p-vermittelte Stimulation von PtdIns-Kinasen *in vivo* benötigt. Sec14p kann nur bei einer ausreichenden Menge an PtdCho die PtdIns-4-OH-Kinase aktivieren (Abbildung 22).<sup>[43a]</sup> Weiterhin reguliert Sec14p den Lipidmetabolismus.<sup>[43a]</sup> Sec14 wird als reguliertes Gerüst, als sogenannter "Nanoreaktor", gesehen, welcher die interfaciale Präsentation der PtdIns zur PtdIns-4-OH-Kinase begleitet. Weiterhin ist Sec14p für die Zelllebensfähigkeit wichtig.<sup>[47]</sup>

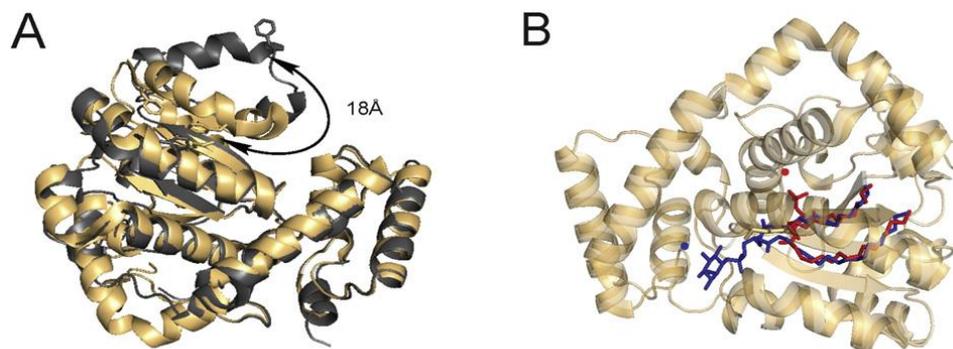


**Abbildung 22:** Sec14p und Koordination des Lipidmetabolismus mit dem Membrantransport. Diacylglycerin (DAG) sowie PtdIns-4-phosphat sind für die Vesikelbildung verantwortlich. DAG wird für die Bildung von PtdCho benötigt. Sec14p führt heterotypische Austauschreaktionen aus und stimuliert somit die PtdIns-4-phosphatproduktion durch die Pik1p PtdIns-4-OH-Kinase. Die Inaktivierung von Sec14p beeinträchtigt beide Vesikelbildungswege.<sup>[43a]</sup>

Krankheiten, wie neurodegenerative Störungen und Lipidhomöostase, können durch Fehlfunktionen von PITPs oder PITP-ähnlichen Proteinen auftreten.<sup>[41, 48]</sup> Sec14p ist ein attraktives antimykotisches Target, da es in verschiedenen pathogenen Pilzen essentiell ist und an der Sekretion von Pathogenitätsfaktoren beteiligt ist.<sup>[46]</sup> Ein Mangel an Sec14p kann zu Erkrankungen führen.<sup>[43c]</sup> Störungen der Sec14-PITPs führen zu Beeinträchtigungen des Transports durch das *trans*-Golgi-Netzwerk.<sup>[49]</sup> Weiterhin kann es zu Beeinträchtigungen bei der Phosphatidylserin-Decarboxylierung zu Phosphatidylethanolamin<sup>[50]</sup> kommen. Der Fettsäure-Metabolismus<sup>[51]</sup>, das polarisierte Wachstum<sup>[52]</sup> und der Pilz-Dimorphismus<sup>[53]</sup> können ebenfalls gestört werden.

### 3.1.3 Strukturelle Sicht auf Sec14p

Mittels der Detergenz-gebundenen Sec14p-Kristallstruktur konnten Erkenntnisse gewonnen werden, wie Mitglieder dieser Proteinfamilie Phospholipidsubstrate binden und wie die Phospholipid-Austauschreaktionen katalysiert werden.<sup>[40]</sup> Die erste Kristallstruktur von Sec14p wurde von Sha und Mitarbeitern<sup>[54]</sup> veröffentlicht. Diese apo-Sec14p-Kristallstruktur liegt in einer „offenen“ Konformation vor, in der gebundenes Phospholipid (PL) durch ein  $\beta$ -Octylglucosid, welches für die Kristallisation notwendig ist, ausgetauscht wurde.<sup>[43b]</sup> Sec14p besitzt eine große hydrophobe PL-Bindetasche.<sup>[40, 43b, 55]</sup> Ein ungewöhnliches hydrophobes *Helix Gate-Modul* ( $A_{10}/T_4$  Helix) versperrt die hydrophobe PL-Bindetasche und besitzt genug konformative Flexibilität, um die Membrandoppelschicht während des PL-Transfers zu durchdringen. Mit Hilfe dieser Dynamik werden interfaciale PL-Austauschreaktionen auf der Oberfläche von biologischen Membranen in Sec14-ähnlichen PITPs ermöglicht.<sup>[40]</sup> Das „offene“ Konformer wird als das Membran-assoziierte PITP angesehen, welches Lipidaustauschreaktionen vermittelt. In der „offenen“ Form ist die hydrophobe Tasche wegen einer 18 Å-Verlagerung des helikalen Tors freigelegt. Durch das G-Modul, einem konformativen Schalterelement, werden die verschiedenen Konformationen kontrolliert.<sup>[39]</sup> Die Sec14p Bereiche, Lys66, Glu207 und Lys239, scheinen für die PtdIns-Bindungs/Transfer-Aktivität notwendig zu sein.<sup>[40]</sup> Ein Fluss von Wassermolekülen, in und aus der hydrophoben Bindetasche, spielt eine entscheidende Rolle bei den heterotypischen Austauschreaktionen.<sup>[40]</sup> PtdCho-Eintritt und -Austritt aus der hydrophoben Tasche sind langsamer im Vergleich zu PtdIns.<sup>[40]</sup> Mit Sfh1, dem nächsten Sec14p-Homolog der Hefe, konnte das PL in der „geschlossenen“ Konformation kristallisiert werden.<sup>[39-40, 43b, 54, 56]</sup> Sfh1 besitzt 62.3 % Sequenzidentität mit Sec14p.<sup>[43a, 43b]</sup> Das „geschlossene“ Konformer bindet ein Phospholipidmolekül und wird als Protein im freien Zustand angesehen.

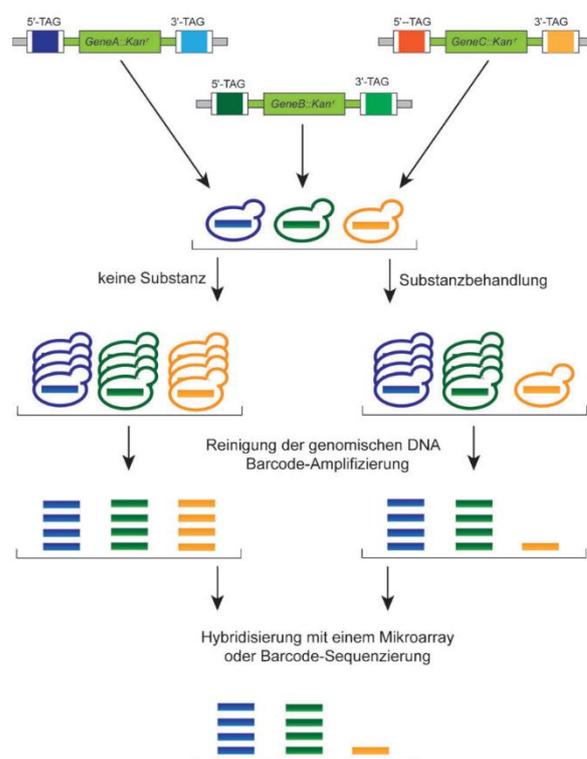


**Abbildung 23:** Strukturelle Ansicht auf Sec14p-ähnliche PITPs. A) Der Zugang zur Lipidbindetasche wird durch die Dynamik des helikalen Tors kontrolliert. Das  $\alpha$ -Kohlenstoff-Rückgrad der offenen (Silber) und der geschlossenen (Gold) Struktur von Sec14p und Sfh1 sind im Schleifen-Diagramm dargestellt und überlagert. Die möglichen Positionen der helikalen Elemente, welche den Zugang zur Lipid-Bindetasche geben, und der Abstand des *gating* Elements zwischen zwei Konformeren, sind hervorgehoben. B) Klassische Sec14p-ähnliche PITPs binden PtdIns und PtdCho an unterschiedlichen Stellen. Die Bindungsstellen von PtdIns (blau) und PtdCho (rot) innerhalb des geschlossenen Sec14p (Sfh1)-Konformers sind gezeigt. Die entsprechenden Kopfgruppen sind durch farblich gekennzeichnete Kreise dargestellt.<sup>[39]</sup>

### 3.1.4 HIP/HOP-Assay

Der Einsatz von Hefe als eukaryotischer Modellorganismus begründet sich vor allem in der einfachen Handhabung und genetischen Modifizierung. Weiterhin bieten sowohl die kostengünstige Kultivierung, als auch die Stabilität in einem haploiden und diploiden Zustand, weitere Vorteile. Auch der relativ kurze Lebenszyklus der Hefe ist von Vorteil.<sup>[57]</sup> Seitdem 1996 das Genom der Bäckerhefe *S. cerevisiae* entschlüsselt wurde, ist ein vollständiger Satz an Hefe-Deletionsmutanten verfügbar, da präzise DNA-Sequenzen an spezifische Stellen innerhalb des Hefegenoms durch homologe Rekombination eingefügt werden können.<sup>[57]</sup> Somit konnten neue genomische Experimente entwickelt werden, um Zielmoleküle zu identifizieren. Ein leistungsfähiger Ansatz ist die Substanz-induzierte Haploinsuffizienzprofilierung/ homozygote-Deletionsprofilierung (HIP/HOP) (Abbildung 24) in *S. cerevisiae*.<sup>[57-58]</sup> HIP/HOP kann leicht automatisiert durchgeführt werden.<sup>[58-59]</sup> Die Substanz-induzierte Haploinsuffizienzprofilierung (HIP) zeigt eine gesteigerte Sensitivität eines heterozygoten Deletionsstammes zu einer Verbindung, welche das haploinsuffiziente Genprodukt als Target besitzt. Somit wird das primäre Target angezeigt.<sup>[60]</sup> Bei HIP wird ein Zielprotein-kodierendes Gen von zwei auf eine Genkopie in der diploiden Hefe reduziert. Dabei entsteht ein heterozygoter Organismus, der eine erhöhte Empfindlichkeit gegen Zielprotein bindende Substanzen aufweist.<sup>[57, 61]</sup> Bei der

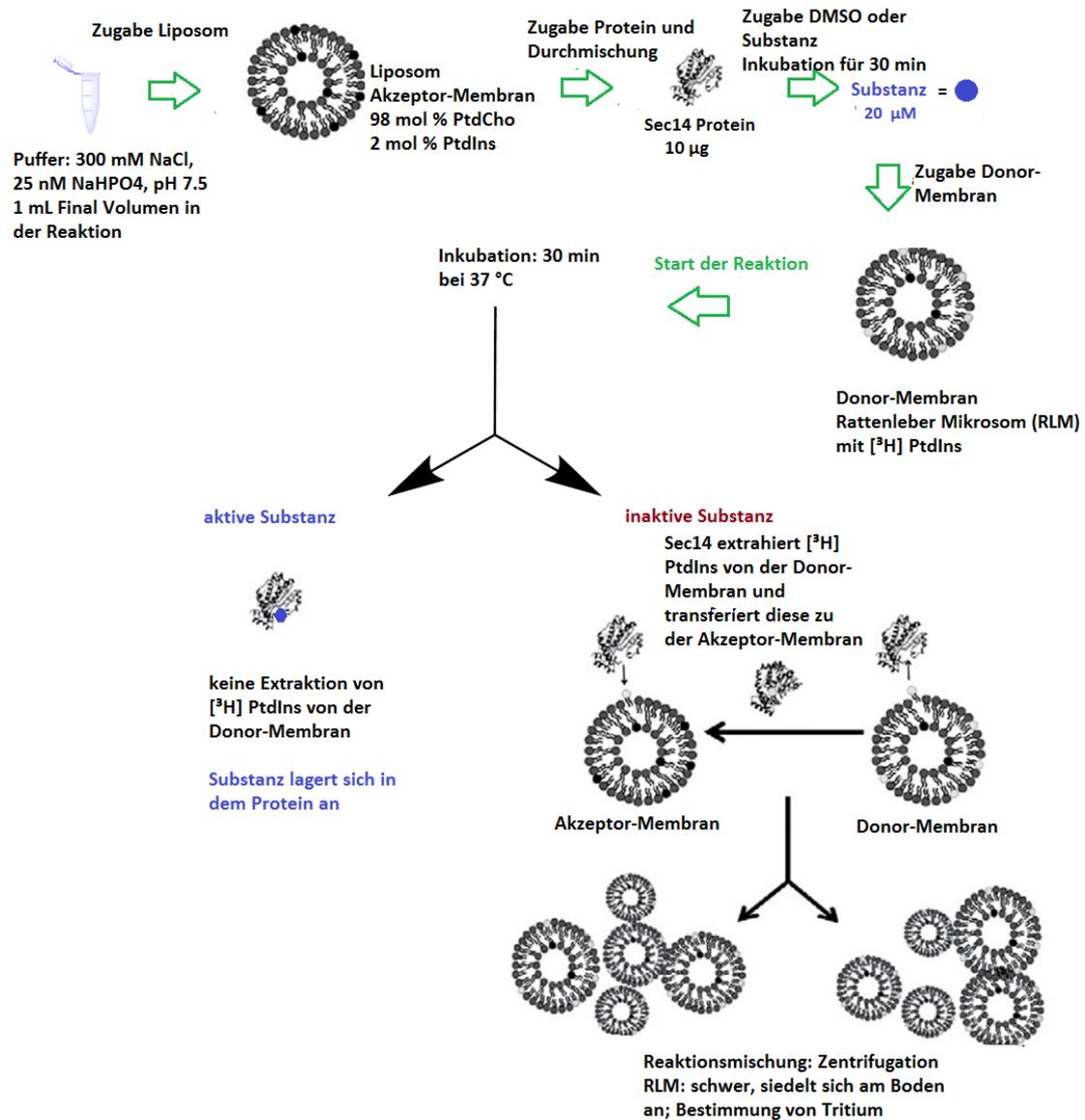
homozygoten Deletionsprofilierung (HOP) sind beide Kopien nicht essentieller Gene deletiert und funktionell verwandte Gene können identifiziert werden, sodass parallele oder kompensierende Signalwege angezeigt werden können.<sup>[57-58]</sup> Beim HIP/HOP werden einzelne heterozygote Stämme verwendet, die in Gegenwart subletaler Konzentrationen einer Substanz bzw. in Abwesenheit der Substanz kultiviert werden. Deletionsstämme, die supersensitiv zur Verbindung sind, haben ein geringeres relatives Wachstum im Vergleich zu verbliebenen Stämmen, welche nicht beeinflusst wurden. Jede Gendeletion kann durch „molekulare Barcodes“ eindeutig identifiziert werden. Oligonukleotid-Arrays, welche die komplementären Barcode-Sequenzen enthalten, werden eingesetzt, um die relative Empfindlichkeit der einzelnen Stämme zu identifizieren.<sup>[57]</sup>



**Abbildung 24:** Prinzip der Haploinsuffizienzprofilierung/ Homozygoten-Deletionsprofilierung (HIP/HOP).<sup>[57]</sup>

### 3.1.5 Lipidtransferassay

Die Aktivität von Sec14p wird durch den Austausch von PtdIns und PtdCho zwischen Membranen *in vitro* definiert.<sup>[41]</sup> Diese kann durch einen Sec14p-vermittelten Lipidtransferassay bestimmt werden.<sup>[43b]</sup> In Abbildung 25 ist eine schematische Darstellung des Lipidtransferassays gezeigt.



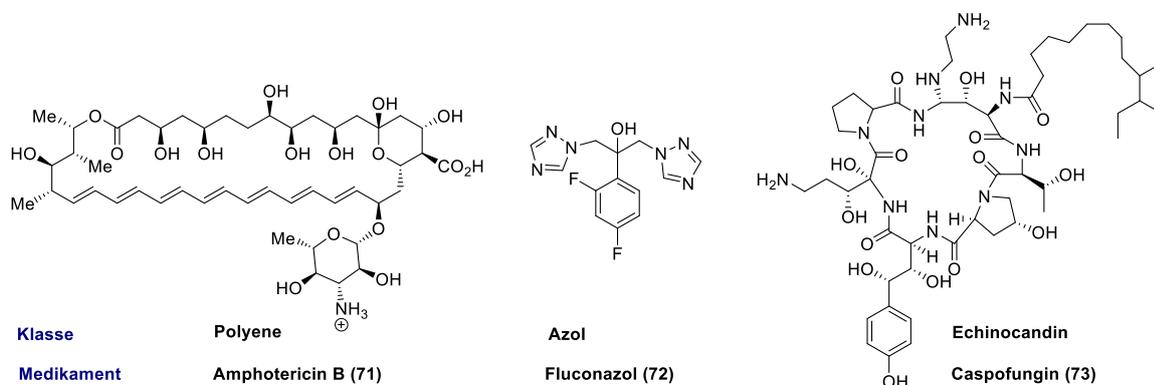
**Abbildung 25:** Schematische Darstellung der Durchführung des Lipidtransferassays.

Zunächst wird das Liposom (Akzeptormembran), welches aus 98 mol % PtdCho und 2 mol % PtdIns besteht, zu dem Reaktionsgefäß gegeben. Nach Zugabe des Proteins und Durchmischung des Gefäßes, entsteht das Proteoliposom. Im nächsten Schritt wird DMSO oder die zu testende Substanz hinzugegeben und für 30 min inkubiert. Das helikale Tor von Sec14p, welches den Eintritt des Lipids in die hydrophobe Bindetasche bestimmt, öffnet in Anwesenheit von bestimmten Membranen, sodass sich die Substanz in die hydrophobe Bindetasche einlagern kann. Danach wird eine 10.000fache Menge von tritium-[<sup>3</sup>H]-markierten Rattenlebermikrosomen (RLM) zugegeben und gut durchgemischt, sodass die Reaktion starten kann und für 30 min bei 37 °C inkubiert wird. Falls die Substanz das Protein nicht inaktiviert hat, kann Sec14p das markierte [<sup>3</sup>H] PtdIns von der

Donor-Membran auf die Akzeptor-Membran transferieren. Proteine, welche mit einer aktiven Substanz inkubiert worden sind, können keinen Transfer ausüben. Die Reaktion wird durch Zugabe einer Natriumacetat-Lösung beendet. Nach Zentrifugation setzen sich die schweren RLM am Boden ab und die Mischung wird in einem Szintillationszähler auf Tritium bestimmt.

### 3.1.6 Invasive Pilzinfektionen

Invasive Pilzinfektionen sind mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten verknüpft.<sup>[62]</sup> Die Zahl der Todesfälle aufgrund von invasiven Pilzinfektionen übertrifft die Anzahl der Todesfälle verursacht durch Tuberkulose oder Malaria.<sup>[63]</sup> Patienten mit Blut- oder Knochenmarktransplantationen, Organtransplantationen, großen Operationen, AIDS und Tumorerkrankungen sind u.a. für eine Steigerung an Pilzinfektionen verantwortlich.<sup>[64]</sup> Mehr als 90 % der berichteten Todesfälle aufgrund von Pilzinfektionen werden durch bestimmte Pathogene wie *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus* und *Pneumocystis* verursacht.<sup>[63]</sup> Auf einer weltweiten Skala werden die Pilzinfektionen stark vernachlässigt.<sup>[62]</sup> Die Anzahl der therapeutischen Optionen für die Behandlung von invasiven Pilzinfektionen ist stark limitiert im Vergleich zu den verfügbaren Medikamenten zur Behandlung bakterieller Infektionen.<sup>[65]</sup> Nur drei Verbindungsklassen, die Polyene, Azole und Echinocandine, sind in der klinischen Anwendung.<sup>[65]</sup> Ihre Wirkung findet an der Plasmamembran der Pilze, an biosynthetischen Signalwegen oder an Zellwandkomponenten statt.<sup>[66]</sup> Eine Auswahl an möglichen antimykotischen Medikamenten ist in Abbildung 26 dargestellt.



**Abbildung 26:** Darstellung von mykotischen Medikamenten und deren zugehörigen Klassen.<sup>[65]</sup>

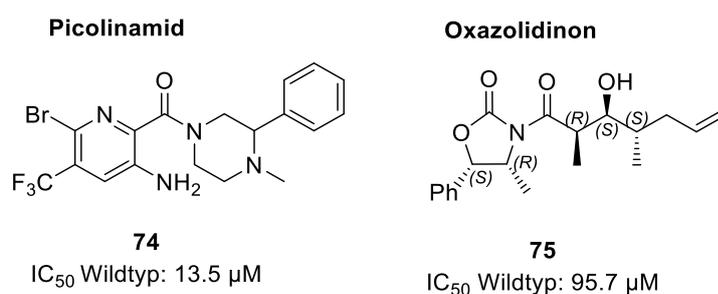
## 3.2 Zielsetzung

Nur drei Verbindungsklassen werden in der klinischen Therapie zur Behandlung von invasiven Pilzinfektionen eingesetzt, wobei diese nur mäßig effektiv sind. Hauptsächlich scheidet der Einsatz neuer Verbindungsklassen an Zulassungsbeschränkungen, an geringer Bioverfügbarkeit in Zielgeweben und an breiten Wirkungsspektren.<sup>[63]</sup> Weitere Nachteile bereits zugelassener Verbindungsklassen sind ihre Toxizität, ungewünschte Nebenwirkungen und das Auftreten von Medikamenten-Resistenzen.<sup>[63]</sup> Daher gibt es einen dringenden Bedarf an der Entdeckung und Entwicklung von neuen antimykotischen Medikamenten mit gesteigerter Effizienz.<sup>[65]</sup> Ein interessantes antimykotisches Target ist Sec14p, welches an essentiellen Funktionen verschiedener pathogener Pilze beteiligt ist.<sup>[46]</sup> Sec14p wird für die Sekretion der Pathogenitätsfaktoren benötigt.<sup>[46]</sup> Aufgrund der hydrophoben Bindetasche von Sec14p scheint es möglich zu sein, geeignete Inhibitoren zu finden, die die heterotypischen Austauschreaktionen zwischen PtdIns und PtdCho unterbinden können.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten neue Sec14p-Liganden synthetisiert und identifiziert werden. Im Rahmen verschiedener Kooperationen (Dr. Dominic Hoepfner und Team, *Novartis Institutes for BioMedical Research*; Prof. Dr. Vytas Bankaitis und Team, *Texas A & M University*; Dr. Gabriel Schaaf und Team, *Universität Tübingen*) sollten die synthetisierten Inhibitoren auf ihre Wirksamkeit gegen Sec14p getestet werden. Bereits Bankaitis und Mitarbeiter<sup>[41]</sup> konnten Inhibitoren für das Hefe-Sec14p validieren. Diese Nitrophenyl(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)methanone (NPPMs) sind effektive Inhibitoren *in vitro* und *in vivo*.<sup>[41]</sup> Mittels des Prinzips der chemogenomischen Profilierung ist es möglich, die Wirkungsweise von Inhibitoren zu detektieren.<sup>[58]</sup> Die Novartis-Substanzbibliothek wurde auf niedermolekulare Verbindungen mit antimykotischer Aktivität<sup>[67]</sup> untersucht. Dabei konnte die Picolinamid-Verbindung **74** als neuer Inhibitor des *S. cerevisiae* Wachstums mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 13.5 µM identifiziert werden (Abbildung 27). Weiterhin konnte das Oxazolidinon **75** als schwacher Inhibitor mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 95.7 µM ermittelt werden (durchgeführt von Dr. Verena Pries; *Novartis Institutes for BioMedical Research*). Basierend auf diesen Grundgerüsten sollten in dieser Arbeit Substanzbibliotheken synthetisiert werden, um potente Inhibitoren für Sec14p zu

ermitteln. Die synthetisierten Verbindungen sollten im Rahmen verschiedener Kooperationen mit genetischen, biochemischen und *in silico* Untersuchungen hinsichtlich ihrer Aktivität überprüft werden. Dabei sollten sowohl chemogenomische Untersuchungen (HIP/HOP) als auch eine Testung mit einem Lipidtransferassay mit rekombinanten Sec14p eingesetzt werden. Weiterhin sollten durch PCR Mutagenese die Verbindungen hinsichtlich ihrer Resistenz überprüft werden. *In Silico* Docking-Studien sollten Aufschlüsse über die Bindung der Grundgerüste in die hydrophobe Bindetasche von Sec14p geben. Weiterhin sollten geeignete Inhibitoren mit Sec14p kristallisiert werden.

## 2 Chemotypen



**Abbildung 27:** Strukturen der Verbindungen, die mit chemogenomischer Profilierung identifiziert wurden.

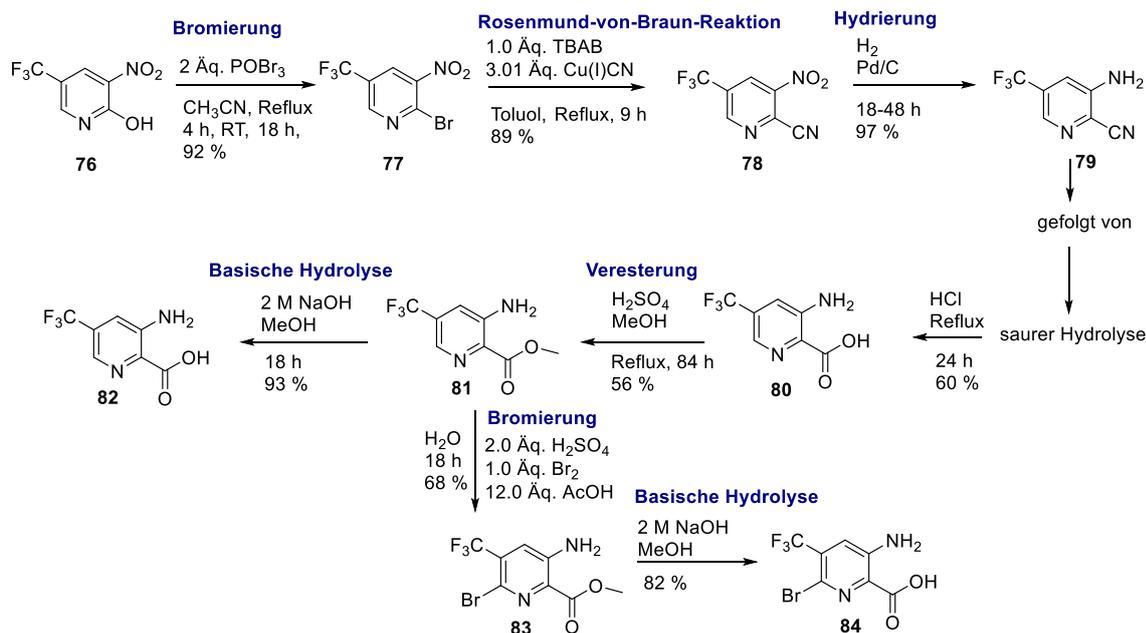
### 3.3 Ergebnisse und Diskussion

#### 3.3.1 Kapitel 2: Synthese einer Picolinamid und Benzamid basierten Substanzbibliothek

Basierend auf der Referenzverbindung **74** sollte eine Substanzbibliothek synthetisiert werden. Dazu sollte die Carbonsäure mit dem Pyridin-Grundgerüst der Referenzverbindung dargestellt werden. Weiterhin sollten verschiedene Amine eingesetzt werden, welche mit mehreren Carbonsäuren über eine Amidbindung verknüpft werden sollten.

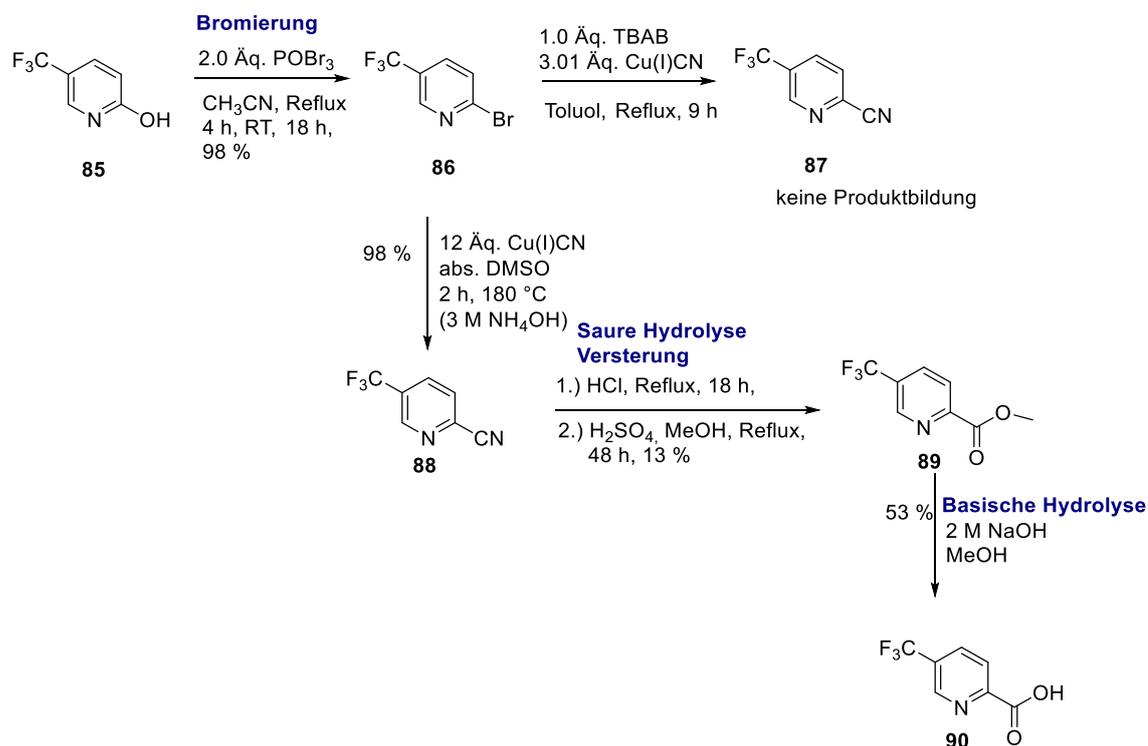
##### 3.3.1.1 Darstellung der Startmaterialien

Carbonsäure **84** wurde ausgehend von 3-Nitro-5-(trifluormethyl)pyridin-2-ol über mehrere Stufen hergestellt.<sup>[68]</sup> Zunächst wurde das Pyridin-Grundgerüst der Referenzverbindung **74** über mehrere Stufen synthetisiert. Dabei wurden 3-Nitro-5-(trifluormethyl)-pyridin-2-ol (**76**) mit Phosphoroxidbromid zu **77** bromiert. Mittels der Rosenmund-von-Braun-Reaktion wurde das Arylnitril **78** aus dem Arylbromid **77** hergestellt. Dabei wurden Tetrabutylammoniumbromid (TBAB) und Kupfer(I)-Cyanid in refluxierendem Toluol eingesetzt. Nach Hydrierung der Nitro-Gruppe zur Aminogruppe (**79**) wurde eine saure Hydrolyse durchgeführt, um die Carbonsäure **80** zu generieren. Anschließend wurde diese zum Methylester **81** verestert. Hier konnte eine weitere Carbonsäure **82** durch basische Hydrolyse erzeugt werden, die in *meta*-Position kein Bromid besaß. Die Route zur Synthese der bromierten Carbonsäure konnte nach Bromierung von Verbindung **81** zu **83** weiterverfolgt werden. Nach basischer Hydrolyse konnte die substituierte Carbonsäure **84** in 82 % Ausbeute dargestellt werden.



**Abbildung 28:** Syntheseübersicht zur Darstellung von 3-Amin-6-brom-5-trifluormethylpyridin-2-carbonsäure (**84**).<sup>[68]</sup>

Ein weiterer Carbonsäure-Baustein (**90**) konnte ausgehend von 5-(Trifluormethyl)pyridin-2-ol (**85**) dargestellt werden. Dazu erfolgte zunächst eine Bromierung von 5-(Trifluormethyl)pyridin-2-ol. Die bereits getesteten Bedingungen der Rosenmund-von-Braun-Reaktion lieferten in dem nachfolgenden Schritt zur Synthese des Arylnitrils hierbei kein Ergebnis. Daher wurden veränderte Bedingungen<sup>[69]</sup> gewählt, bei denen statt absolutem Toluol, absolutes DMSO mit einem großen Überschuss von 12 Äquivalenten Kupfer(I)-Cyanid bei 180 °C eingesetzt wurde. Somit konnte das Arylnitril **88** in 98 % Ausbeute gewonnen werden. Nach saurer Hydrolyse mit anschließender Veresterung konnte der Methylester **89** erzeugt werden. Die 5-(Trifluormethyl)picolinsäure **90** konnte nach basischer Hydrolyse dargestellt werden.



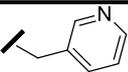
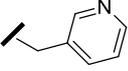
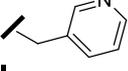
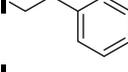
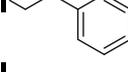
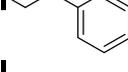
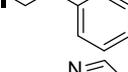
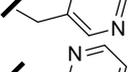
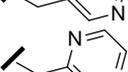
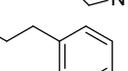
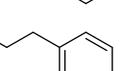
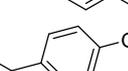
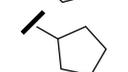
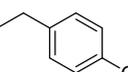
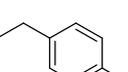
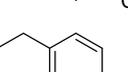
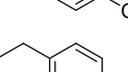
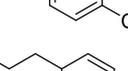
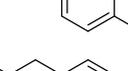
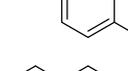
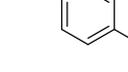
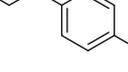
**Abbildung 29:** Synthese des Bausteins 5-(Trifluormethyl)picolinsäure (**90**).<sup>[68] [70]</sup>

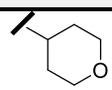
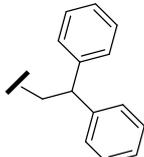
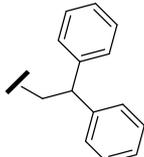
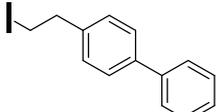
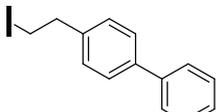
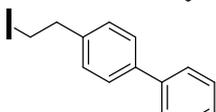
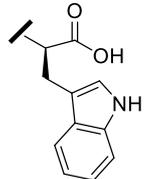
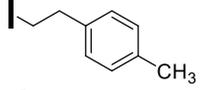
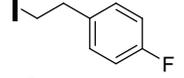
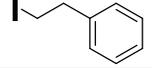
### 3.3.1.2 Synthese der Substanzbibliothek

Ausgehend von den synthetisierten Carbonsäure-Bausteinen und weiteren kommerziell erhältlichen Carbonsäuren wurde eine Substanzbibliothek aufgebaut. Sowohl Verbindungen mit Picolinamid-Grundgerüst, als auch Verbindungen mit Benzamid-Grundgerüst, konnten dargestellt werden. Die Synthese der Substanzbibliothek basierte auf einer Amidbildung zwischen verschiedenen Carbonsäuren und verschiedenen Aminen nach bekannten Methoden.<sup>[71]</sup> Es konnten 50 Zielverbindungen synthetisiert werden (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Übersicht über dargestellte Zielverbindungen **91-140**.

Eintrag	Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
1	<b>91</b>	H	Br	F	N		62
2	<b>92</b>	H	Br	F	H		17
3	<b>93</b>	H	Br	H	N		30
4	<b>94</b>	H	Br	F	N		56
5	<b>95</b>	H	Br	F	N		67
6	<b>96</b>	H	F	Br	N		29
7	<b>97</b>	H	F	F	N		20
8	<b>98</b>	F	H	F	N		26
9	<b>99</b>	Br	H	H	N		36
10	<b>100</b>	Br	H	CH <sub>3</sub>	H		10
11	<b>101</b>	H	F	F	N		70
12	<b>102</b>	H	NO <sub>2</sub>	H	N		77
13	<b>103</b>	F	H	F	N		58
14	<b>104</b>	H	Br	F	N		46
15	<b>105</b>	H	F	F	N		32
16	<b>106</b>	H	NO <sub>2</sub>	H	N		42
17	<b>107</b>	F	H	F	N		82
18	<b>108</b>	H	Br	F	N		25

Eintrag	Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
19	<b>109</b>	H	F	F	N		20
20	<b>110</b>	H	NO <sub>2</sub>	H	N		21
21	<b>111</b>	H	CF <sub>3</sub>	H	N		44
22	<b>112</b>	H	F	F	N		56
23	<b>113</b>	H	NO <sub>2</sub>	H	N		14
24	<b>114</b>	H	I	Cl	H		24
25	<b>115</b>	F	H	F	N		45
26	<b>116</b>	H	Br	F	N		53
27	<b>117</b>	H	NO <sub>2</sub>	H	N		30
28	<b>118</b>	Br	CF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	N		14
29	<b>119</b>	H	Br	F	N		39
30	<b>120</b>	H	F	F	N		75
31	<b>121</b>	H	NO <sub>2</sub>	H	N		12
32	<b>122</b>	H	Br	F	N		27
33	<b>123</b>	H	CF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	N		84
34	<b>124</b>	H	F	F	N		68
35	<b>125</b>	H	Br	Cl	H		20
36	<b>126</b>	F	H	F	N		37
37	<b>127</b>	Br	CF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	N		49
38	<b>128</b>	H	F	F	N		73
39	<b>129</b>	H	Br	F	N		52
40	<b>130</b>	F	H	F	N		44

Eintrag	Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
41	<b>131</b>	Br	CF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	N		51
42	<b>132</b>	H	F	F	N		26
43	<b>133</b>	Br	H	CH <sub>3</sub>	H		34
44	<b>134</b>	H	F	F	N		37
45	<b>135</b>	H	Br	F	N		69
46	<b>136</b>	F	H	F	N		74
47	<b>137</b>	H	F	F	N		20
48	<b>138</b>	H	I	Cl	H		58
49	<b>139</b>	Br	H	CH <sub>3</sub>	H		56
50	<b>140</b>	H	Br	Cl	H		51

[a] Reaktionsbedingungen: Carbonsäure (0.63 mmol), Amin (0.63 mmol), COMU (0.95 mmol), Oxyma (0.95 mmol), DIPEA (2.8 mmol), DMF (3 ml), 18 h, RT. [b] Isolierte Ausbeute nach Reinigung mittels preparativer HPLC.

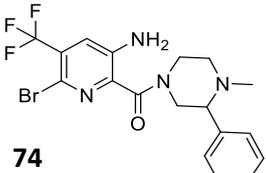
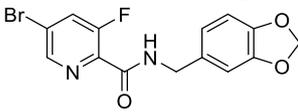
### 3.3.2 Biologische Untersuchung der Picolinamide und Benzamide

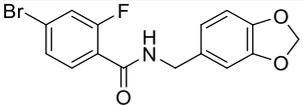
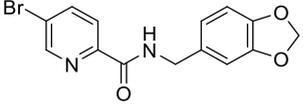
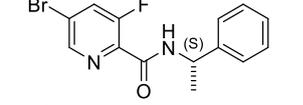
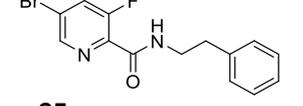
(Die genetischen Experimente wurden von Dr. Verena Pries, Dr. Ireos Filipuzzi, Thomas Aust und Ralph Riedl unter der Leitung von Dr. Dominic Hoepfner (Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel), von Philipp Johnen unter der Leitung von Dr. Gabriel Schaaf (Universität Tübingen) konstruiert und durchgeführt. Die biochemischen Experimente wurden von Danish Khan unter der Leitung von Prof. Dr. Vytas Bankaitis (Texas A & M University, Health Science Center, USA) durchgeführt. Die Kristallisationsexperimente wurden von Philipp Johnen, Anna-Lena Keller und Michael Fitz unter der Leitung von Dr. Gabriel Schaaf (Universität Tübingen) ausgeführt. Die Strukturen wurden von Dr. Fulvia Bono und Dr. Zebin Hong (Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen) analysiert. Molekulardynamik-Simulationen wurden von Dr. Ashutosh Tripathi (Texas A & M University, Health Science Center, USA) und Dr. Francesca Perruccio (Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel) durchgeführt. Die Experimente zur antimykotischen Aktivität wurden vom Labor L + S AG und von Dr. Verena Pries unter der Leitung von Dr. Dominic Hoepfner (Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel) durchgeführt. Die Löslichkeits- und Permeabilitätsmessungen wurden von Dr. Matthias Baumann (Lead Discovery Center, Dortmund) durchgeführt.

#### 3.3.2.1 Chemogenomische Profilierung

Ein Screening der Novartis-Substanzbibliothek für Verbindungen mit antimykotischer Aktivität<sup>[67]</sup> identifizierte das Picolinamid **74** (Tabelle 2) als neuen Inhibitor des *S. cerevisiae* Wachstums mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 13.5 μM. Da diese Verbindung gegenüber HCT116-Zellen keine potente Zytotoxizität besaß, wurden die Studien mit diesem Chemotyp weitergeführt.

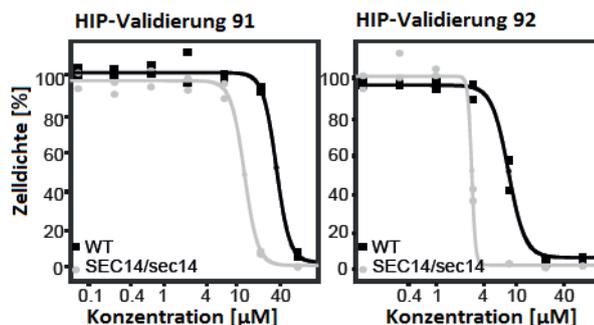
**Tabelle 2:** Strukturen und IC<sub>50</sub>-Werte für aktive Verbindungen. IC<sub>50</sub>-Werte wurden in einem zellbasierten Wachstumsassay mit einem heterozygoten *SEC14/sec14Δ* Stamm gegen eine Wildtyp-Kontrolle, mit einem lumineszenten, zellulären Lebensfähigkeit-Test an HCT116-Zellen und in einem Lipidtransferexperiment bestimmt. Weiterhin wurden die Löslichkeit und die Permeabilität bestimmt. N.b. = nicht bestimmt; n.a. = nicht anwendbar; Lösl. = Löslichkeit; Perm. = Permeabilität.

Struktur	IC <sub>50</sub> [μM] <i>S. cerevisiae</i> Wildtyp	x-fache Verschiebung IC <sub>50</sub> [μM] <i>S. cerevisiae</i> Wildtyp/ Wildtyp Δ8	IC <sub>50</sub> [μM] <i>S. cerevisiae</i> <i>SEC14/sec14Δ</i>	IC <sub>50</sub> [μM] HCT116	IC <sub>50</sub> [μM] Lipid- transfe r	Lösl. [μM]	Perm. [% Fluss]
 <p><b>74</b></p>	13.5	13.8x	5.9	30.4	n.b.	281.8	2.5
 <p><b>91</b></p>	28.5	2.7x	9.4	>100	6.7	287.3	55.3

Struktur	IC <sub>50</sub> [μM] <i>S. cerevisiae</i> Wildtyp	x-fache Verschiebung IC <sub>50</sub> [μM] <i>S. cerevisiae</i> Wildtyp/ Wildtyp Δ8	IC <sub>50</sub> [μM] <i>S. cerevisiae</i> SEC14/sec 14Δ	IC <sub>50</sub> [μM] HCT116	IC <sub>50</sub> [μM] Lipid- transfe- r	Lösl. [μM]	Perm. [% Fluss]
	6.6	2.8x	1.7	>100	0.7	-6.3	n.a.
<b>92</b>							
	134.9	2.3x	99.4	>100	29.4	200.6	78.0
<b>93</b>							
	42.9	2.7x	32.6	>100	30.7	325.3	47.5
<b>94</b>							
	>200	n.b.	>200	>100	129	304.1	42.1
<b>95</b>							

Die zellbasierten Wachstumsassays wurden von Dr. Verena Pries und Dr. Dominic Hoepfner (*Novartis Institutes for BioMedical Research*) durchgeführt. Der Lipidtransferassay wurde von Danish Khan und Prof. Dr. Vytas Bankaitis (*Texas A & M University*) durchgeführt. Die Löslichkeits- und Permeabilitätsmessungen wurden von Dr. Matthias Baumann (*Lead Discovery Center, Dortmund*) durchgeführt.

Das Target von Verbindung **74** wurde mittels HIP/HOP-Experimente bestimmt.<sup>[58, 72]</sup> Dabei wurden sublethale Konzentrationen (20 μM) der Verbindungen eingesetzt. Der einzige zu Verbindung **74** hypersensitive Stamm war der *SEC14/sec14Δ* heterozygote Stamm. HOP identifizierte deletierte Stämme, für *ITR1*<sup>[73]</sup>, welches einen *myo*-Inositol Transporter codiert. *YPT31*<sup>[74]</sup>, welches eine essentielle Rab-GTPase für die Golgi-Funktion codiert, wurde ebenfalls durch HOP-Experimente festgestellt. Weiterhin identifizierte HOP die Gene *ARL1*<sup>[75]</sup> und *ARL3*<sup>[76]</sup>, welche zwei ARF-ähnliche GTPasen codieren, die im Membrantransport beteiligt sind und *SFH2/CSR1*<sup>[42]</sup>, ein weiteres Phosphatidylinositol-Transferprotein. Für die Deletionen *ARL1*, *ARL3*, *YPT31* und *CSR1* konnte bereits ein Bezug zu *SEC14* beobachtet werden.<sup>[77]</sup> In Abbildung 30b ist die Validierung der hypersensitiven Stämme dargestellt. Dabei wurden Wachstumskurven mit den spezifischen Einzelstämmen von der HIP- und der HOP-Kollektion aufgenommen. Mit diesen Ergebnissen konnte Sec14p als das Target von Verbindung **74** festgestellt werden, was auf eine antimykotische Wirkung von **74** hinweist.



**Abbildung 30:** Chemogenomische Profilierung und Hypersensitivitäts-Validierung. Validierung eines Stammes der aktiven Verbindungen der chemogenomischen Profilierungsexperimente. HIP/HOP-Experimente wurden von Dr. Verena Pries und Dr. Dominic Hoepfner (*Novartis Institutes for BioMedical Research*) durchgeführt.

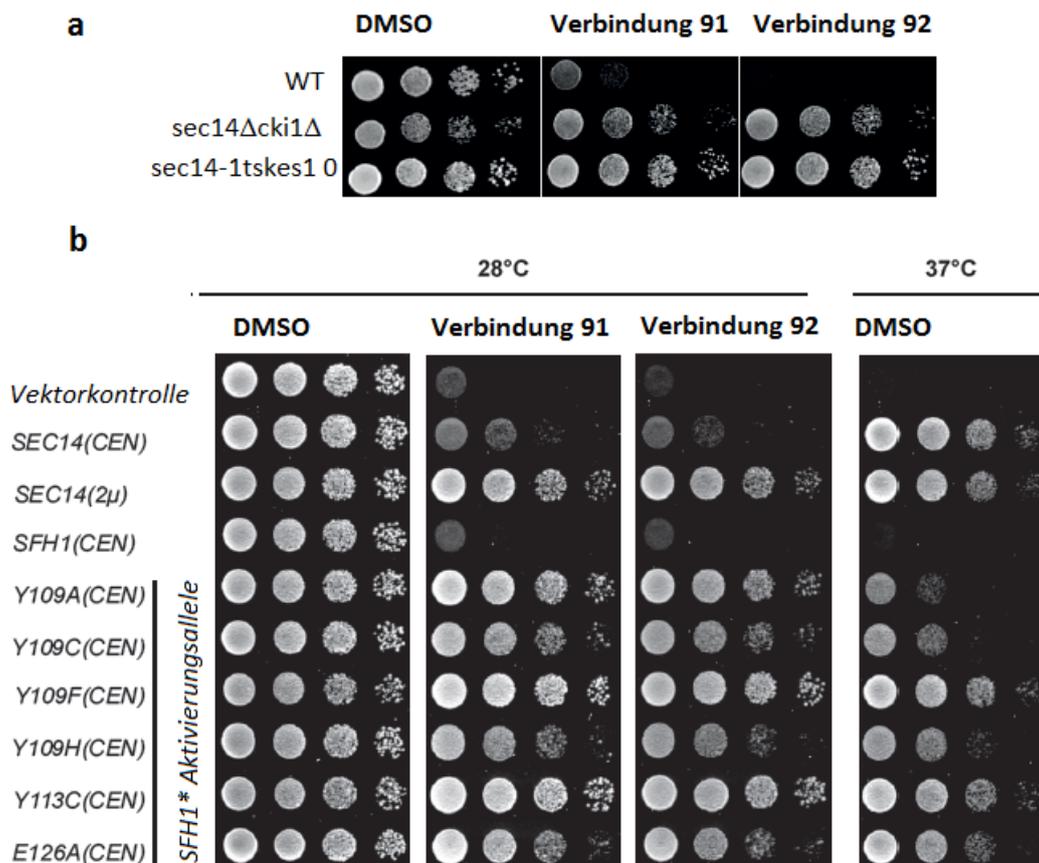
Die in dieser Arbeit synthetisierte Substanzbibliothek (Verbindungen **91-140**) wurde auf ihre Aktivität gegenüber *S. cerevisiae* Zellen (Wildtyp und *SEC14*-Deletionsstamm) getestet. Für Verbindungen **91**, **92** (Abbildung 30, Tabelle 2), **93** und **94** (Tabelle 2) konnte im Vergleich zum Wildtyp ein geringerer  $IC_{50}$ -Wert bei dem *SEC14*-Deletionsstamm festgestellt werden. Weiterhin zeigten diese Derivate eine signifikante Reduktion der Zytotoxizität auf HCT116-Zellen im Vergleich zu Verbindung **74** (Tabelle 2). Der aktivste Inhibitor war Benzamid **92** mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 6.6  $\mu$ M. Damit konnte festgestellt werden, dass das Stickstoff-Atom der Picolinamid-Chemotypen nicht für die Inhibierung von Sec14p essentiell war. Der Austausch von Brom oder Fluor an der Picolinamid- bzw Benzamid-Einheit führte zu einem Aktivitätsverlust. Weitere Substituenten anstelle des Benzodioxols, wie Benzen, Biphenyl, Fluorbenzen, Pyridin oder Pyrazin reduzierten die Aktivität der Verbindungen oder führten zu einem Aktivitätsverlust der Verbindungen (Tabelle A. 1). Weiterhin wurden die aktivsten Verbindungen (**74**, **91-95**) der Substanzbibliothek auf ihre Löslichkeit und Permeabilität überprüft (Tabelle 2). Löslichkeit und Permeabilität sind charakteristische Kenngrößen, welche Geschwindigkeit und Ausmaß der Absorption (Bioverfügbarkeit) maßgeblich beeinflussen.<sup>[78] [79]</sup> Hohe Löslichkeiten (> 120  $\mu$ M) konnten für Verbindungen **74**, **91**, **93**, **94** und **95** festgestellt werden. Nur für Verbindung **92** wurde eine geringe Löslichkeit von 6.3  $\mu$ M bestimmt, sodass keine Permeabilitätsmessung möglich war. Bei der Permeabilitätsmessung konnten hohe Werte von über 25 % für Verbindungen **91**, **93**, **94**

und **95** beobachtet werden, wohingegen Verbindung **74** trotz hoher Löslichkeit nur eine geringe Permeabilität von 2.5 % aufwies.

### 3.3.2.2 Untersuchung der Target-Spezifität

*Spotting-Experimente wurden von Dr. Verena Pries und Dr. Dominic Hoepfner (Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel) durchgeführt.*

Mit Hilfe der genetischen Ergebnisse der HIP- und HOP-Experimente, konnte Sec14p als das direkte Target der aktiven Picolinamide (Verbindung **74**, **91**, **93**, **94** und **95**) und Benzamide (Verbindung **92**) festgestellt werden. Normalerweise ist die Aktivität von Sec14p für die Lebensfähigkeit der Hefe essentiell. Allerdings können sogenannte „*bypass Sec14*“ Mutanten erzeugt werden, die unabhängig von Sec14p leben können.<sup>[41]</sup> Dieses geschieht durch eine genetische Inaktivierung des CDP-Cholin-Signalweges (z.B. CK1<sup>[80]</sup>). Dieser Signalweg ist für die PtdCho-Biosynthese notwendig. Weiterhin kann durch Inaktivierung des Oxysterol-Bindungsprotein-Homologs Kes1p<sup>[81]</sup> eine „*bypass Sec14*“ Mutante erzeugt werden. Somit kann die Target-Spezifität weiter untermauert werden. Bereits Bankaitis und Mitarbeiter<sup>[41]</sup> konnten zeigen, dass die Toxizität der Sec14p-Inhibitoren (NPPM) bei Funktionsverlust von *cki1* oder *kes1* Allelen abgeschwächt war.<sup>[41]</sup> Tatsächlich konnten die „*bypass Sec14*“ Mutanten in Anwesenheit der Verbindungen **91** oder **92** wachsen, was darauf schließen lässt, dass die Verbindungen keine weiteren essentiellen Proteine außer Sec14p inhibieren (Abbildung 31 a).



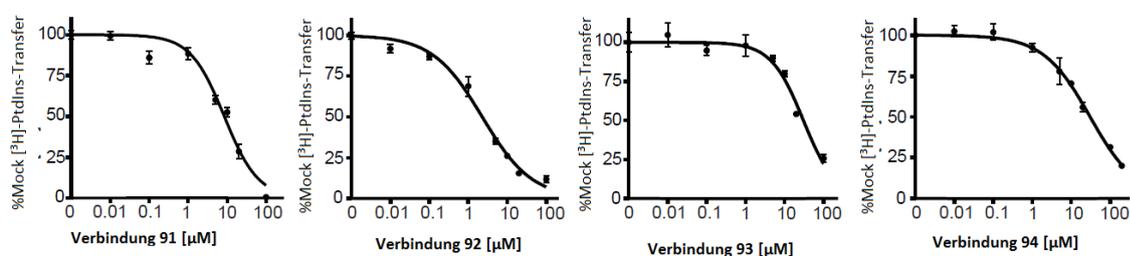
**Abbildung 31:** a) Der Wildtyp und zwei „bypass Sec14p“ Stämme wurden auf YPD aufgetragen, welche mit DMSO oder 20 μM der Verbindungen **91** und **92** zugesetzt und für 48 h bei 30 °C inkubiert wurden. b) Transformanten der Temperatur-sensitiven *sec14-1<sup>ts</sup>* Hefe-Stämme, welche centromere (CEN) Plasmide beherbergen, die entweder *SFH1* oder die *SFH1*\*-Aktivierungsallele tragen. Die Experimente wurden von Dr. Verena Pries und Dr. Dominic Hoepfner (*Novartis Institutes for BioMedical Research*) durchgeführt. YPD = yeast extract peptone dextrose.

Um weiter die Target-Spezifität zu untermauern, wurde die inhibitorische Wirkung von Verbindung **91** auf die Aktivität von Sfh1p, dem nächsten bekannten Sec14 Homolog<sup>[82]</sup> in *S. cerevisiae*, untersucht. Sfh1p ist ein nicht-essentielles Protein und wird daher nicht als Target durch chemogenomische Profilierung identifiziert.<sup>[82]</sup> Mittels einzelnen Mutationen, welche Sec14-ähnliche Aktivitäten verleihen, kann ein funktionelles inertes pseudo-Sec14p (Sfh1) erzeugt werden, welches alle strukturellen Anforderungen für die Sec14p-Funktion besitzt.<sup>[82]</sup> Alle untersuchten *SFH1*\*-Aktivierungsallele waren gegen Verbindung **91** resistent, was wiederum zeigt, dass Sec14p das einzige essentielle Target der Picolinamide und Benzamide in der Hefezelle ist.

### 3.3.2.3 Lipidtransfer-Experimente

Lipidtransfer-Experimente wurden von Danish Khan und Prof. Dr. Vytas Bankaitis (Texas A & M University, Health Science Center, USA) durchgeführt.

Basierend auf den Ergebnissen der zellbasierten Wachstumsexperimente wurden 15 Verbindungen aus der Substanzbibliothek ausgesucht, um ihre direkte inhibitorische Wirkung auf den Sec14p-vermittelten Phospholipidtransfer in einem gereinigten *in vitro* System zu untersuchen.<sup>[43b]</sup> Um nicht spezifische membranaktive Wirkungen der Verbindungen auszuschließen, wurden die ausgewählten Verbindungen auch in einem parallelen Phospholipidtransfer-Experiment mit dem Säugetier-PtdIns/PtdCho-Transferprotein-PITP $\alpha$  getestet.



**Abbildung 32:** Analyse der Lipidtransferinhibition mit rekombinanten Sec14p. Bestimmung von IC<sub>50</sub>-Werten für Sec14p-aktive Verbindungen. Lipidtransfer-Experimente wurden von Danish Khan und Prof. Dr. Vytas Bankaitis (Texas A & M University, Health Science Center, USA) durchgeführt.

Für den durch Sec14p-vermittelten Lipidtransfer, konnte eine deutliche Inhibition durch die Verbindungen **91**, **92**, **93**, **94** und **95** festgestellt werden. Die Verbindungen **91**, **92**, **93**, **94** und **95** zeigten allerdings keine Inhibition auf den PITP $\alpha$ -Lipidtransfer. Weiterhin wurden für die aktiven Verbindungen IC<sub>50</sub>-Werte bestimmt (Abbildung 32, Tabelle 2). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus den zellbasierten Wachstumsexperimenten konnte Verbindung **92** als stärkster Inhibitor der Sec14p-Transfer-Aktivität mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 0.7 µM (IC<sub>50</sub> = 7 µM in *S. cerevisiae*) ermittelt werden. Da der Lipidtransfer von PITP $\alpha$  nicht inhibiert wurde, wird das Potential der Verbindungen **91** und **92** als antimykotische Leitsubstanzen untermauert.

### 3.3.2.4 Strukturelle und Funktionale Analyse der Wechselwirkung zwischen Sec14p und möglicher Inhibitoren

Die Analysen wurden von Dr. Verena Pries und Dr. Dominic Hoepfner (Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel) durchgeführt.

Die genetischen und biochemischen Daten unterstützen die Hypothese, dass Sec14p das primäre Target der Picolinamide und Benzamide ist. Um weitere Informationen über den Angriff der Inhibitoren auf das Sec14p-Target zu erhalten, wurde ein gerichteter Evolutions-Ansatz verfolgt.<sup>[83]</sup> Damit ist es möglich, resistente Gene und Targets der untersuchten Verbindungen zu identifizieren. Dieser Ansatz konnte bislang erfolgreich für die Kartierung von Verbindungs-Bindetaschen genutzt werden.<sup>[84]</sup> Dieser Ansatz nutzt eine Bibliothek von Plasmid-codierten *SEC14* Allelen, die durch *error-prone* Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zu theoretischer Sättigung mutiert wurden. Die Bibliothek wurde nach dominanten resistenten Phänotypen gegen die untersuchte Verbindung getestet. Die Plasmide, welche *SEC14* Allele kodieren, wurden sequenziert und auf Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) analysiert.

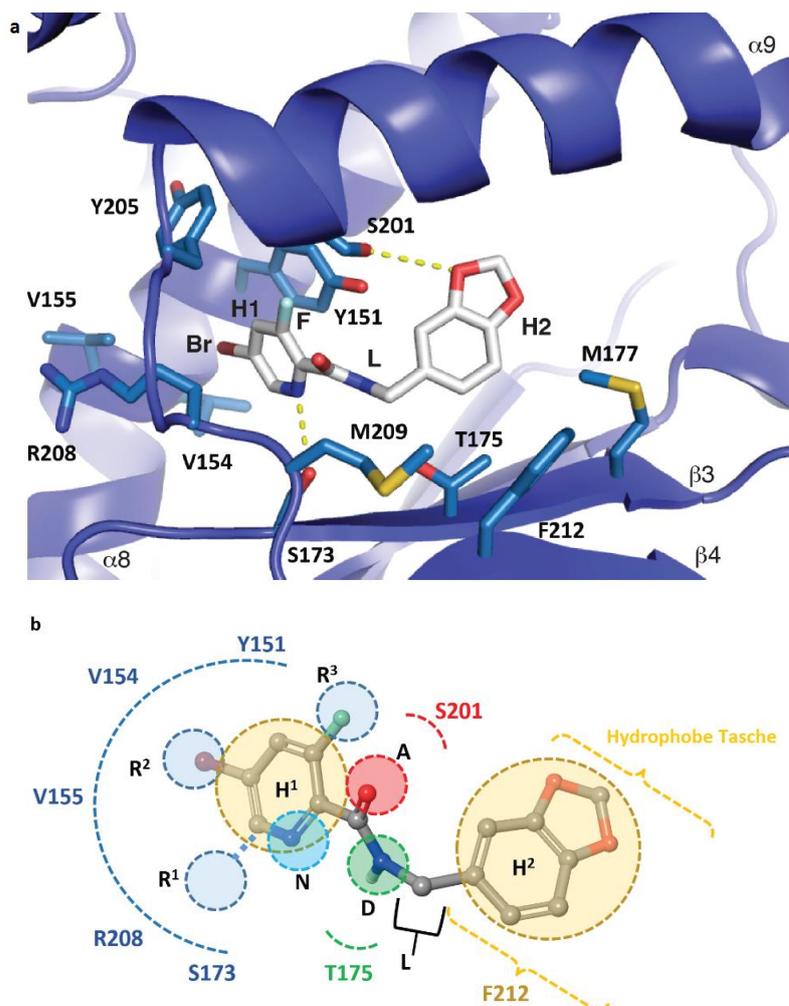
Für beide Verbindungen wurden Mutationen von Tyrosin151, Valin154, Valin155 und Serin201 identifiziert. Für Verbindung **91** wurde zusätzlich eine Mutation von Serin173 zu Leucin identifiziert. Durch integrative Transformation der identifizierten *SEC14* Allele in Zellen, konnte die Validierung der festgestellten Mutationen erzielt werden. Es konnte eine 5- bzw. 3-fache Veränderung des IC<sub>50</sub>-Wertes, mit Ausnahme von *SEC14*<sup>V154</sup>, im Vergleich zu Wildtypzellen beobachtet werden. Somit konnte festgestellt werden, dass durch Substitution einzelner Aminosäuren die inhibitorische Wirkung der Verbindungen **91** und **92** auf Sec14p abgeschwächt wird.

Weiterhin konnte für die veränderten Sec14p-Varianten mittels eines [<sup>3</sup>H]-PtdIns-Transfers *in vitro* eine gesteigerte Resistenz gegenüber Verbindung **91** und **92** festgestellt werden. Die ermittelten IC<sub>50</sub>-Werte zeigten eine 7- bis 30-fache Erhöhung im Vergleich zum Sec14p-Wildtyp bei der Untersuchung von Verbindung **91** an. Ebenfalls konnte bei Verbindung **92** ein Anstieg bei den gemessenen IC<sub>50</sub>-Werten auf die veränderten Sec14p-Varianten festgestellt werden, wobei bei der Sec14p<sup>V155A</sup> Form ein moderater Anstieg im Vergleich zum Sec14p-Wildtyp beobachtet wurde.

### 3.3.2.5 Bestimmung des Bindungsmodus

*Die Kristallisationsexperimente wurden von Philipp Johnen, Anna-Lena Keller und Michael Fitz unter der Leitung von Dr. Gabriel Schaaf (Universität Tübingen) durchgeführt. Die Strukturen wurden von Dr. Fulvia Bono und Dr. Zebin Hong (Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen) analysiert. Molekulardynamik-Simulationen wurden von Dr. Ashutosh Tripathi (Texas A & M University, Health Science Center, USA) und Dr. Francesca Perruccio (Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel) durchgeführt.*

Um den Bindungsmodus der Picolinamid- und Benzamid-Inhibitoren zu Sec14p zu bestimmen, wurde Sec14p mit der Picolinamid-Verbindung **91** co-kristallisiert und die Kristallstruktur gelöst (Abbildung 33). Dabei handelt es sich um die erste veröffentlichte Kristallstruktur eines gebundenen Inhibitors zu Sec14p im offenen Konformer. Die Kristallstruktur des Komplexes wurde bei einer Auflösung von 2.6 Å bestimmt. Aus der Kristallstruktur lässt sich erkennen, dass Verbindung **91** innerhalb der Lipidbindetasche von Sec14p bindet. Sowohl zwischen Ser201 und dem 1,3-Benzodioxol-Ring, als auch zwischen Ser173 und der Pyridin-Einheit, konnte eine Wasserstoffbrückenbindung festgestellt werden. Die Brom-Pyridin-Gruppe (H1) des Picolinamid-Grundgerüsts lag im Kern der Bindetasche, wohingegen der 1,3-Benzodioxol-Ring (H2) zur Lösungsmittelseite orientiert war. Brom bildete Van-der-Waals-Wechselwirkungen mit Val154 und Val155 aus und interagierte mit der Hydroxylgruppe von Tyr151. Eine  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung konnte zwischen Tyr151 und dem Pyridin-Ring der Picolinamid-Verbindung **91** festgestellt werden. Weiterhin unterstützte die Van-der-Waals-Wechselwirkung mit Arg208 die Stabilisierung des Inhibitors in die Lipidbindetasche. Das Fluor-Atom konnte mit Ser201 und Tyr151 in Wechselwirkung treten. Sowohl zwischen Ser201 und Tyr151, als auch zwischen Met209 und Thr175, konnten Wechselwirkungen mit dem Linker (L) stattfinden. Zusätzlich konnten zwischen dem 1,3-Benzodioxol-Ring und Phe212, Thr175 und Met177 Van-der-Waals-Wechselwirkungen beobachtet werden.



**Abbildung 33:** a) Darstellung des Bindungsmodus zwischen Sec14p und Verbindung **91**, bestimmt durch co-Kristallisation bei einer Auflösung von 2.6 Å. Wasserstoffbrücken sind als gelbe gepunktete Linien, und Seitenketten in blau und als Schleifen dargestellt. Funktionelle Gruppen von Verbindung **91** sind hervorgehoben. b) 2-D-Darstellung der Bindetasche und Darstellung des Inhibitor-Grundgerüsts zur Bestimmung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR). Die Kristallisationsexperimente wurden von Philipp Johnen, Anna-Lena Keller und Michael Fitz unter der Leitung von Dr. Gabriel Schaaf (Universität Tübingen) durchgeführt. Die Strukturen wurden von Dr. Fulvia Bono und Dr. Zebin Hong (Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen) analysiert. Molekulardynamik-Simulationen wurden von Dr. Ashutosh Tripathi (Texas A & M University, Health Science Center, USA) und Dr. Francesca Perruccio (Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel) durchgeführt.

### 3.3.2.6 Wichtigkeit des VV-Motivs

Bankaitis und Mitarbeiter<sup>[85]</sup> konnten mittels Studien über die Bindung von NPPM-Inhibitoren zu Sec14p zeigen, dass das Sec14-V154/V155-Motiv für die NPPM-Sensitivität entscheidend ist. Die Bereiche V154 und V155 sind die einzigen resistenten Aminosäuren, die zwischen *S. cerevisiae* und verschiedenen pathogenen Pilzen nicht konserviert sind. Ebenfalls konnte mittels der co-Kristallisation von Sec14p und dem Inhibitor **91** festgestellt werden, dass das VV-Motiv an Wechselwirkungen mit den

Picolinamiden und Benzamiden beteiligt ist. Um zu überprüfen, ob das VV-Motiv auch für die Sensitivität von Verbindung **91** und **92** eine wichtige Rolle spielt, wurde eine Sec14p-defiziente *S. cerevisiae* Mutante mit dem Sec14p von *Candida albicans* und *Candida glabrata* rekonstituiert. Nur der Stamm, welcher Sec14p von *C. glabrata* exprimiert, war gegen Verbindung **92** sensitiv. Auch der Austausch des VV-Motivs in Sec14<sub>CA</sub> (M154V, C155V Doppelmutante) führte zu keiner Steigerung der Sensitivität gegenüber Verbindung **92**.

### 3.3.2.7 Antimykotische Aktivität

*Die Experimente zur antimykotischen Aktivität wurden vom Labor L + S AG und von Dr. Verena Pries und Dr. Dominic Hoepfner (Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel) durchgeführt.*

In dieser Arbeit sollten neue Verbindungen mit antimykotischer Aktivität identifiziert werden. Aufgrund der gezeigten Aktivität des Picolinamids **91** und der Benzamid-Verbindung **92** gegenüber Sec14p in *S. cerevisiae* stellte sich die Frage, ob diese Verbindungen auch eine antimykotische Wirkung gegenüber anderen Pilz-Arten besitzen. In anderen Pilzarten ist die Rolle von Sec14p weniger gut charakterisiert. Es wurde bereits berichtet, dass Sec14p am Hefe-Dimorphismus und am Myzelwachstum in *Yarrowia lipolytica* und *Candida albicans* beteiligt ist.<sup>[45a]</sup> <sup>[45b]</sup> In *Cryptococcus neoformans* ist Sec14p für die Sekretion der Phospholipase B1 und somit für die Pathogenizität des Pilzes essentiell, wobei Sec14p nicht für das mitotische Wachstum benötigt wird.<sup>[46]</sup> Der inhibitorische Effekt von Verbindung **91** und Verbindung **92** wurde *in vitro*, gemäß den Richtlinien des *Clinical Laboratory Standards Institute*, gegen vier verschiedene und klinisch relevante Pathogene überprüft (Tabelle 3). Zu den Pathogenen zählten: zwei dimorphe Pilze (*C. albicans* und *C. glabrata*), ein filamentöser Pilz (*Aspergillus brasiliensis*) und als Vertreter der Basidiomycota die Hefe *Cryptococcus neoformans*. Als positive Kontrolle wurde das Triazol Posaconazol verwendet. Für Verbindung **91** lag die minimale Hemm-Konzentration (MHK, Englisch *MIC* für *minimal inhibitory concentration*) von *C. albicans* und *C. glabrata* bei 100 µM. Für *A. brasiliensis* konnte eine MHK von 50 µM beobachtet werden. Verbindung **92** inhibierte das

Wachstum von *C. glabrata* mit einer MHK von 50  $\mu\text{M}$ . Gegen *C. neoformans* wurde für **92** keine Wachstumsinhibierung festgestellt.

**Tabelle 3:** Wachstumsinhibitorische Konzentrationen gegen pathogene Pilze. Minimale Hemm-Konzentrationen auf festem Medium wurden gemäß den Richtlinien des *Clinical Laboratory Standards Institute* in Triplikaten bestimmt.

	<i>S. cerevisiae</i> BY4743	<i>S. cerevisiae</i> BY4743 $\Delta$	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Candida glabrata</i> ATCC 2001	<i>Cryptococcus neoformans</i> DSM 70219	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404
	Minimale Hemm-Konzentration [ $\mu\text{M}$ ]					
<b>Posaconazol</b>	< 0.3	< 0.3	< 0.3	3.125	< 0.3	< 0.3
<b>Verbindung 91</b>	200	100	100	100	>200	50
<b>Verbindung 92</b>	> 200	50	>200	50	>200	>200

Mit den vorstehend gezeigten biochemischen und genetischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Sec14p das einzige Zielprotein von Verbindung **91** und **92** ist. Somit konnte eine neue Substanzklasse basierend auf dem Picolinamid- und Benzamid-Grundgerüst in dieser Arbeit gefunden werden. Die Picolinamide und Benzamide unterscheiden sich strukturell zu bereits beschriebenen Sec14p-Inhibitoren, wie NPPMs<sup>[41]</sup> und Ergolin-Verbindungen<sup>[86]</sup>. Der chemische Zugang zu den Picolinamiden und Benzamiden, mit den oben beschriebenen Synthesen, ermöglicht eine weitere Derivatisierung der Verbindungen, sodass eine Optimierung hinsichtlich Löslichkeit, Permeabilität und antimykotischer Aktivität in weiteren Experimenten erzielt werden könnte.

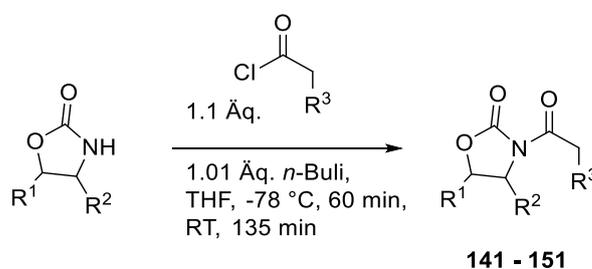
### 3.3.4 Kapitel 3: Synthese einer Oxazolidinon-basierten Substanzbibliothek

Um die Diversität der Oxazolidinon-Substanzbibliothek zu erhöhen, sollten verschiedene Substituenten und Auxiliare eingeführt werden. Über eine *N*-Acylierung sollten Oxazolidinone hergestellt werden, die nachfolgend in asymmetrischen Alkylierungsreaktionen eingesetzt werden sollten. Verschiedene Allylierungsreagenzien sollten Verwendung finden. Außerdem sollten mittels einer *syn*-Aldolreaktion verschiedene Stereozentren erzeugt werden. Weiterhin sollte überprüft werden, ob die Doppelbindung der Referenzverbindung **75** für deren Aktivität notwendig ist.

#### 3.3.4.1 Darstellung der acylierten Auxiliare

Es konnten 11 verschiedene *N*-acylierte Oxazolidinone in dieser Arbeit synthetisiert werden (Tabelle 4).<sup>[87]</sup> Als Acylierungsreagenzien wurden Propionylchlorid oder Butyrylchlorid eingesetzt. Als Auxiliare wurden die von Evans<sup>[88]</sup> und von Seebach<sup>[89]</sup> entwickelten Auxiliare verwendet.

**Tabelle 4:** Übersicht über synthetisierte acylierte Oxazolidinon-Auxiliare.



Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
<b>141</b>	<sup>(S)</sup> Ph	<sup>(R)</sup> Me	Me	92
<b>142</b>	<sup>(R)</sup> Ph	<sup>(S)</sup> Me	Me	97
<b>143</b>	H	<sup>(R)</sup> Ph	Me	91
<b>144</b>	H	<sup>(S)</sup> Ph	Me	93
<b>145</b>	H	<sup>(S)</sup> Me Me	Me	92
<b>146</b>	Ph Ph	<sup>(R)</sup> Me Me	Me	73
<b>147</b>	Ph Ph	<sup>(S)</sup> Me Me	Me	78
<b>148</b>	<sup>(S)</sup> Ph	<sup>(R)</sup> Me	Et	95

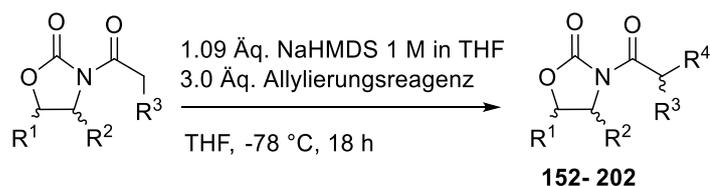
Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
<b>149</b>			Et	90
<b>150</b>			Et	96
<b>151</b>			Et	93

[a] Reaktionsbedingungen: Oxazolidinon (17.5 mmol), Acylierungsreagenz (19.2 mmol), *n*-Buli (17.7 mmol), THF (40 mL). [b] Isolierte Ausbeute nach Silica-Chromatographie.

### 3.3.4.2 Asymmetrische Alkylierung

Es konnten 51 Derivate über eine asymmetrische Alkylierung dargestellt werden (Tabelle 5). Dabei wurde Natriumhexamethyldisilazid (NaHMDS) als Base und verschiedene Allylierungsreagenzien als Elektrophile eingesetzt.<sup>[87]</sup>

**Tabelle 5:** Übersicht über die dargestellten alkylierten Oxazolidinone.<sup>[87]</sup>



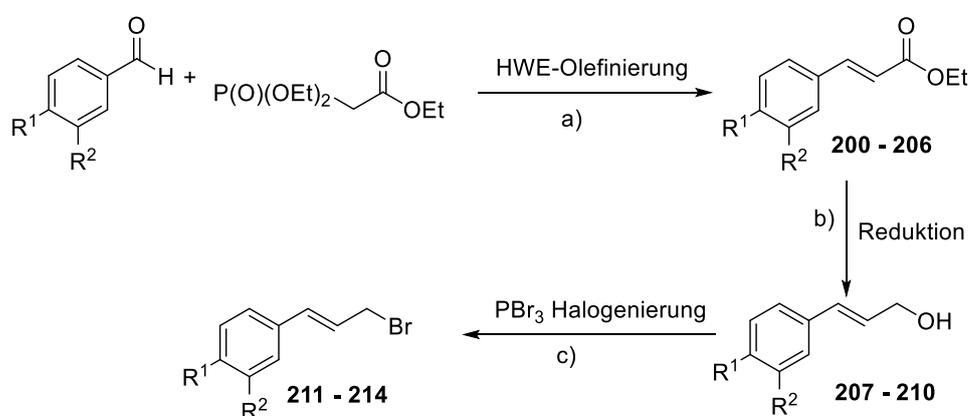
Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
<b>152</b>					83
<b>153</b>					93
<b>154</b>					96
<b>155</b>					76
<b>156</b>					75
<b>157</b>					75
<b>158</b>					93
<b>159</b>					80
<b>160</b>					62
<b>161</b>					75

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
162					63
163					71
164					83
165					80
166					83
167					77
168					56
169					68
170					65
171					58
172					59
173					78
174					93
175					68
176					65
177					78
178					97
179					86
180					82
181					66
182					76
183					71

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
184					57
185					85
186					65
187					60
188					75
189					30
190					34
191					46
192					41
193					66
194					61
195					73
196					72
197					57
198					67
199					73
200					63
201					59
202					69

[a] Reaktionsbedingungen: Acyliertes Oxazolidinon (0.43 mmol), NaHMDS (1 M in THF, 0.43 mmol), Alkylierungsreagenz (1.29 mmol), THF (4 mL), -78 °C, 18 h. [b] Isolierte Ausbeute nach Silica-Chromatographie. [c] Produkte wurden mit de-Werten von > 99:1 erhalten.

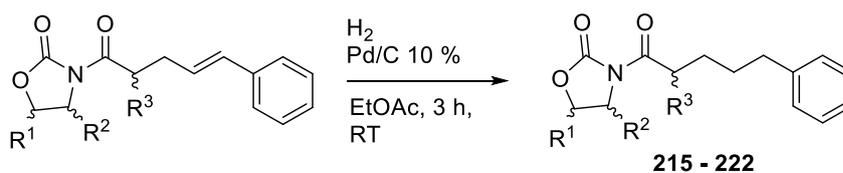
Um die Substanzbibliothek hinsichtlich der Variation am Aromaten zu erweitern, wurden zunächst verschiedene Allylierungsreagenzien synthetisiert. Dabei wurden über eine Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)-Olefinierung<sup>[90]</sup> die entsprechenden Ester synthetisiert. Diese wurden nachfolgend zum Alkohol mit DIBAL-H reduziert<sup>[91]</sup> und anschließend bromiert<sup>[90]</sup>.



**Abbildung 34:** Darstellung der allylischen Bromide.<sup>[90]</sup> <sup>[91]</sup>a) 1.2 Äq. LiCl, 1.2 Äq. Triethylphosphonacetat, 1.1 Äq. DBU, THF, Arg, RT, 2 h. b) 1.0 M DIBAL-H in Toluol, Toluol, Arg, -78 °C- RT, 3 h. c) 1.1 Äq. PBr<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C, 0.5 h, Arg. R<sup>1</sup> = Br, F, CH<sub>3</sub> oder H, R<sup>2</sup> = H oder CH<sub>3</sub>.

### 3.3.4.3 Hydrierung der alkylierten Oxazolidinone

Es konnten acht hydrierte Oxazolidinone (Tabelle 6), ausgehend von den alkylierten Oxazolidinonen, über eine Hydrierung synthetisiert werden. Dabei wurde Wasserstoff und 10 % Palladium auf Kohlenstoff in Ethylacetat eingesetzt.

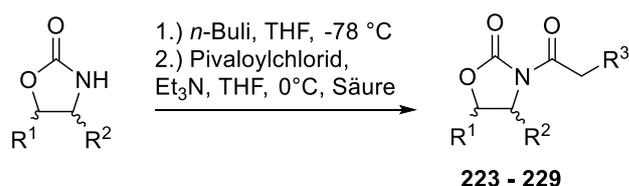
**Tabelle 6:** Übersicht über die dargestellten hydrierten Oxazolidinone.

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
<b>215</b>	<i>(S)</i> Ph	<i>(R)</i> Me	<i>(S)</i> Et	96
<b>216</b>	<i>(R)</i> Ph	<i>(S)</i> Me	<i>(R)</i> Et	87
<b>217</b>	<i>(S)</i> Ph	<i>(R)</i> Me	<i>(S)</i> Me	97
<b>218</b>	<i>(R)</i> Ph	<i>(S)</i> Me	<i>(R)</i> Me	86
<b>219</b>	H H	<i>(R)</i> Ph	<i>(S)</i> Me	97
<b>220</b>	H H	<i>(S)</i> Ph	<i>(R)</i> Me	96
<b>221</b>	H H	<i>(R)</i> Ph	<i>(S)</i> Et	81
<b>222</b>	H H	<i>(S)</i> Ph	<i>(R)</i> Et	89

[a] Reaktionsbedingungen: Alkyliertes Oxazolidinon (0.29 mmol), Pd/C (2.82  $\mu$ mol), EtOAc (20 mL), RT, 2-3 h. [b] Isolierte Ausbeute nach Silica-Chromatographie. [c] Produkte wurden mit de-Werten von > 99:1 erhalten.

#### 3.3.4.4 Darstellung der Oxazolidinone ohne Stereozentrum in der Seitenkette

Um zu überprüfen, ob die Stereozentren in der Seitenkette der Oxazolidinone für die Aktivität der Verbindungen gegenüber Sec14p wichtig sind, wurden sieben Oxazolidinone synthetisiert, die kein Stereozentrum in der Seitenkette tragen.<sup>[92]</sup> Dabei wurden aromatische Säuren und heteroaromatische Carbonsäuren eingesetzt.

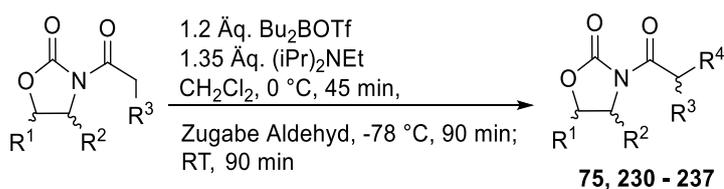
**Tabelle 7:** Übersicht über die dargestellten Oxazolidinone ohne Stereozentrum in der Seitenkette.<sup>[92]</sup>

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
<b>223</b>				23
<b>224</b>				22
<b>225</b>				57
<b>226</b>				28
<b>227</b>				39
<b>228</b>				65
<b>229</b>				61

[a] Reaktionsbedingungen: Oxazolidinon (1.13 mmol), *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 1.35 mmol), Pivaloylchlorid (1.92 mmol), Säure (1.35 mmol), Triethylamin (1.92 mmol), THF (10 mL). [b] Isolierte Ausbeute nach Silica-Chromatographie.

### 3.3.4.5 *Syn*-Aldolreaktion

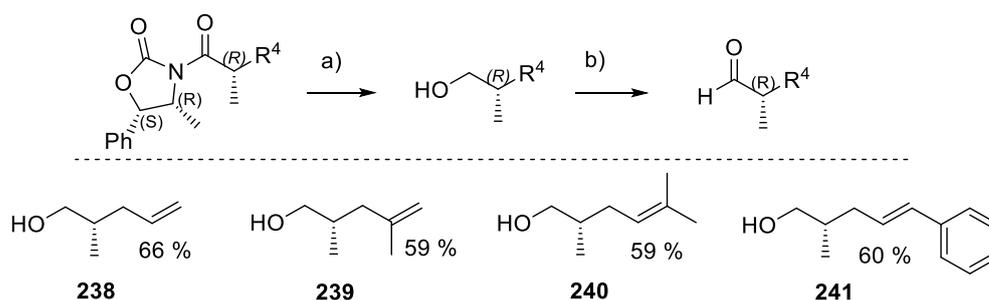
Die Aldolreaktion ist eine der wichtigsten Methoden in der organischen Chemie, um Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen aufzubauen.<sup>[93]</sup> Um eine *syn*-Selektivität bei der Bildung der Aldolprodukte zu erreichen, wurde eine frisch destillierte Lösung von Dibutylboryltriflat (Bu<sub>2</sub>BOTf) eingesetzt.<sup>[93]</sup> Mittels einer *syn*-Aldolreaktion konnten 9 Oxazolidinon-Derivate synthetisiert werden (Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Übersicht über die dargestellten Aldolverbindungen.<sup>[87]</sup>

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
<b>75</b>					56
<b>230</b>					59
<b>231</b>					20
<b>232</b>					11
<b>233</b>					19
<b>234</b>					24
<b>235</b>					22
<b>236</b>					17
<b>237</b>					16

[a] Reaktionsbedingungen: Acyliertes Oxazolidinon (2.04 mmol), Bu<sub>2</sub>BOTf (2.45 mmol), DIPEA (2.73 mmol), Aldehyd (2.04 mmol), DCM (6 mL). [b] Isolierte Ausbeute nach Silica-Chromatographie. [c] Produkte wurden mit de-Werten von > 99:1 erhalten.

Die für die *syn*-Aldolreaktion benötigten chiralen Aldehyde wurden nach den von Evans und Mitarbeitern beschriebenen Methoden synthetisiert.<sup>[87, 94]</sup> Dazu wurde zunächst die Reduktion zum Alkohol mit Lithiumboranat und einem Äquivalent Wasser in Ether durchgeführt.<sup>[95]</sup> Mittels der Swern-Oxidation konnte anschließend der chirale Aldehyd dargestellt werden.<sup>[87]</sup>



**Abbildung 35:** Darstellung der Aldehyde für die nachfolgende *syn*-Aldolreaktion. a) 1.1 Äq. LiBH<sub>4</sub>, 1.1 Äq. H<sub>2</sub>O, 0 °C, Et<sub>2</sub>O, 75 min, RT. b) 1.5 Äq. (COCl)<sub>2</sub>, 2.0 Äq. DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 2.5 h, 5.0 Äq. Et<sub>3</sub>N.

### 3.3.5 Biologische Untersuchungen der Oxazolidinon-Substanzbibliothek

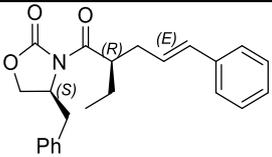
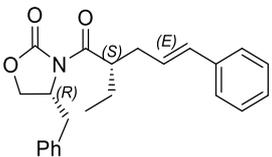
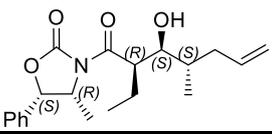
Die zellbasierten Wachstumsexperimente wurden von Dr. Verena Pries, Dr. Ireos Filipuzzi und Dr. Dominic Hoepfner (Novartis Institutes for BioMedical Research) durchgeführt. Der Lipidtransferassay wurde von Danish Khan und Prof. Dr. Vytas Bankaitis (Texas A & M University) durchgeführt. Analyse des Autophagie-Signaltransduktionswegs wurde vom Compound Management and Screening Center (COMAS, Dortmund) durchgeführt.

#### 3.3.5.1 Chemogenomische Profilierung

Oxazolidinon **75** wurde mit einem Screening der Novartis-Substanzbibliothek auf antimykotische Aktivität als neuer schwacher Inhibitor des *S. cerevisiae* Wachstums mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 95.7 µM identifiziert (Tabelle 9).

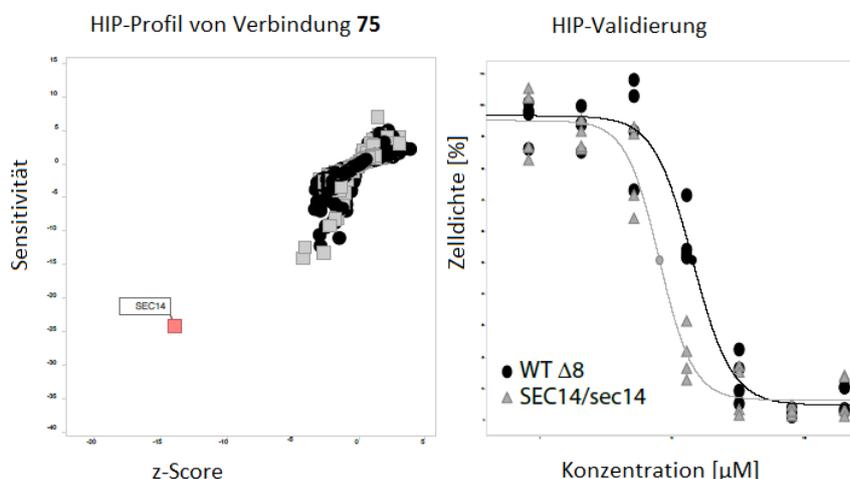
**Tabelle 9:** Strukturen und IC<sub>50</sub>-Werte für aktive Verbindungen. IC<sub>50</sub>-Werte wurden in einem zellbasierten Wachstumsassay mit einem heterozygoten *SEC14/sec14Δ* Stamm gegen eine Wildtyp-Kontrolle und in einem Lipidtransferexperiment bestimmt. n.b. = nicht bestimmt.

Verbindung	Struktur	IC <sub>50</sub> [µM] Wildtyp	IC <sub>50</sub> [µM] Δ8 <i>sec14/SEC14</i>	IC <sub>50</sub> [µM] Δ8	IC <sub>50</sub> [µM] Lipidtransfer
<b>75</b>		95.7	7.9	14.2	13.26 ± 2.02
<b>173</b>		> 200	5.2	4.1	n.b.

Verbindung	Struktur	IC <sub>50</sub> [μM] Wildtyp	IC <sub>50</sub> [μM] Δ8 <i>sec14/SEC14</i>	IC <sub>50</sub> [μM] Δ8	IC <sub>50</sub> [μM] Lipidtransfer
179		> 200	5.3	4.9	n.b.
180		> 200	8.1	6.9	n.b.
236		> 200	9.4	10.8	n.b.

Die zellbasierten Wachstumsexperimente wurden von Dr. Verena Pries, Dr. Ireos Filipuzzi und Dr. Dominic Hoepfner (*Novartis Institutes for BioMedical Research*) durchgeführt. Der Lipidtransferassay wurde von Danish Khan und Prof. Dr. Vytas Bankaitis (*Texas A & M University*) untersucht.

Das Target von Verbindung **75** wurde mit einem HIP/HOP-Experiment bestimmt. Der einzige Stamm, der gegen Verbindung **75** sensitiv war, war der *SEC14/sec14Δ* heterozygote Stamm (Abbildung 36).



**Abbildung 36:** Chemogenomische Profilierung und HIP-Validierung von Verbindung **75**. Die Experimente wurden von Dr. Verena Pries, Dr. Ireos Filipuzzi und Dr. Dominic Hoepfner (*Novartis Institutes for BioMedical Research*) durchgeführt.

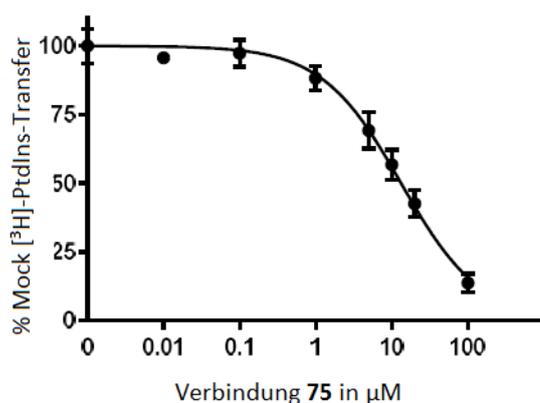
Bei der Untersuchung der zellbasierten Wachstumsexperimente fiel auf, dass die IC<sub>50</sub>-Werte einiger Oxazolidinone (Tabelle 9, Tabelle A. 2) um das 12- bis 38-fache bei dem

$\Delta 8$  *sec14/SEC14* Stamm im Vergleich zum Wildtyp von *S. cerevisiae* reduziert waren. Allerdings lässt sich nicht bestätigen, dass die Verbindungen dabei noch auf Sec14p aktiv waren. Von den gemessenen Oxazolidinonen aus der Substanzbibliothek ist keine Verbindung aktiver auf Sec14p als Verbindung **75**.

### 3.3.5.2 Lipidtransfer-Experimente

Die Lipidtransferexperimente wurden von Danish Khan und Prof. Dr. Vytas Bankaitis (Texas A & M University) durchgeführt.

Für den schon in Kapitel 3.3.1 (Picolinamide und Benzamide) beschriebenen Lipidtransferassay wurden 15 Oxazolidinone aus der synthetisierten Substanzbibliothek ausgewählt und auf den Sec14p-vermittelten Phospholipidtransfer in einem gereinigten *in vitro* System untersucht. Dabei zeigte nur Verbindung **75** eine Inhibierung des Sec14p-vermittelten Lipidtransfers. Dieses Ergebnis stimmte mit den Beobachtungen aus dem zellulären Wachstumsassay überein (*in vivo*  $IC_{50} = 95.7 \mu M$ ). Ebenfalls wurde die Spezifität des Inhibitors **75** auf Sec14p überprüft, indem ein PtdIns-Transfer-Experiment mit dem funktionalen Homolog von Sec14p, PITP $\alpha$ , durchgeführt wurde. Wie schon erwartet, zeigte die Verbindung **75** keine Inhibierung gegen PITP $\alpha$ . Für **75** wurde ein *in vitro*  $IC_{50}$ -Wert von  $13.26 \pm 2.02 \mu M$  bestimmt (Abbildung 37).



**Abbildung 37:** Lipidtransfer-Experimente mit rekombinanten Sec14p.  $IC_{50}$ -Wert Bestimmung für Verbindung **75**. Die Lipidtransferexperimente wurden von Danish Khan und Prof. Dr. Vytas Bankaitis (Texas A & M University) durchgeführt.

Da im Vergleich zu den Picolinamiden und Benzamiden bei der Klasse der Oxazolidinone nur Verbindung **75** eine schwache Aktivität gegenüber Sec14p zeigte, wurden keine weiteren biologischen Untersuchungen hinsichtlich Sec14p mit der Oxazolidinon-Substanzbibliothek verfolgt. Eine geeignete Derivatisierung von Verbindung **75** könnte in weiteren Untersuchungen zu zusätzlichen Inhibitoren führen.

### 3.3.5.3 Autophagie-Signaltransduktionsweg

Die synthetisierten Oxazolidinone wurden weiterhin in verschiedenen zellbasierten Assays auf ihre biologische Aktivität getestet. Die Untersuchungen wurden vom *Compound Management and Screening Center* (COMAS) in Dortmund durchgeführt. Der Autophagie-Signaltransduktionsweg wurde innerhalb der biologischen Untersuchungen getestet.

Autophagie ist ein konservierter Mechanismus in eukaryotischen Zellen, bei dem Proteine und Zellorganelle abgebaut werden.<sup>[96] [97] [98] [99] [100]</sup> Dieser Prozess spielt eine wichtige Rolle bei der zellulären Entwicklung, bei der Differenzierung, beim Überleben und bei der Homöostase.<sup>[101]</sup> Dabei wird abzubauenendes Material (Cargo) vom Zytoplasma über Membrankompartimente zum Lysosom transportiert (Abbildung 38).<sup>[96]</sup> Zunächst wird im Zytoplasma ein kleines Vesikel gebildet, welches zu einer Membran, oder Phagophor genannt, heranwächst. Nach Wachstum der Membran wird ein Autophagosom gebildet, welches das abzubauenende Material mit einer Doppelmembran umschließt.<sup>[96]</sup> Danach findet eine Fusion zwischen dem Autophagosom und dem Lysosom statt, wodurch zytoplasmatische Bestandteile, wie Proteine und Zellorganelle, abgebaut werden.<sup>[96]</sup> Aufgrund von Defekten bei der Autophagie können neurodegenerative Krankheiten, wie Chorea-Huntington, Parkinson oder Alzheimer auftreten, was vor allem auf die Ansammlung aggregierter Proteine zurückzuführen ist, welche nicht abgebaut werden können.<sup>[101]</sup> Weiterhin können Störungen des Autophagie-Signalweges zu Krankheiten wie Krebs und Morbus Crohn führen.<sup>[96]</sup> Zusätzlich kann ein beschleunigter Alterungsprozess aufgrund einer gestörten Autophagie auftreten.<sup>[100]</sup>

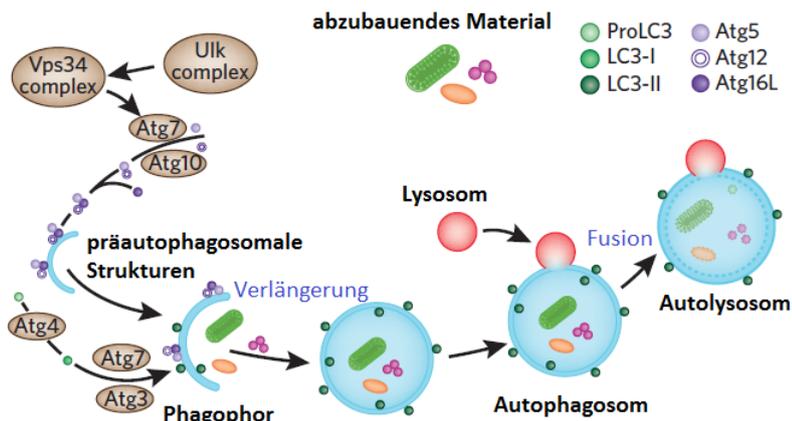


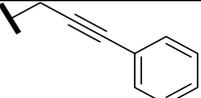
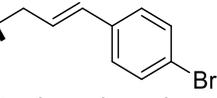
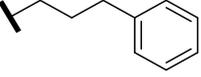
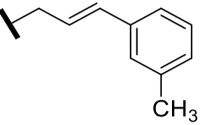
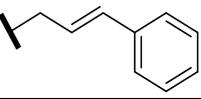
Abbildung 38: Schema der Autophagie.<sup>[96]</sup>

Zur Untersuchung der Autophagie wurde die Mammakarzinomzelllinie MCF-7, welche ein fluoreszenz-markiertes LC3-Protein (*light chain 3*) exprimiert, verwendet. Das LC3-Protein befindet sich auf der Membran des Autophagosoms und dient als spezifischer Autophagie-Marker.<sup>[101]</sup> Rapamycin und Dimethylsulfoxid (DMSO) wurden als positive bzw. negative Kontrolle verwendet. Ein Anstieg der Autophagosom-Menge oder eine erhöhte Menge an LC3-Proteinen entspricht einer Induktion der Autophagie.

Es konnten neun Oxazolidinone ermittelt werden, die in der Autophagie  $IC_{50}$ -Werte zwischen 0.63 und 4.54  $\mu\text{M}$  zeigten (Tabelle 10). Dabei fiel auf, dass alle Oxazolidinone eine Styrol-, Phenylacetylen- oder Benzyl-Einheit besaßen.

**Tabelle 10:** Übersicht über Oxazolidinone, die im Autophagie-Screening  $IC_{50}$ -Werte  $< 10 \mu\text{M}$  zeigten. Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung. Der Autophagie-Screen wurde vom *Compound Management and Screening Center* (COMAS) in Dortmund durchgeführt.

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	$IC_{50} [\mu\text{M}]$ <sup>[a]</sup>
192	(R) Ph	(S) Me	(R) Et		$1.05 \pm 0.39$
188	(R) Ph	(S) Me	(R) Et		$2.78 \pm 1.54$
193	(S) Ph	(R) Me	(S) Et		$0.77 \pm 0.25$
173	(R) Ph	(S) Me	(S) Me		$0.63 \pm 0.18$

Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	IC <sub>50</sub> [μM] [a]
186		 			4.54 ± 0.97
202	 	 			1.41 ± 0.37
218		 			4.29 ± 1.30
190		 			1.27 ± 0.61
178		 			3.41 ± 0.95

[a] Mittelwert (IC<sub>50</sub>) für die Inhibition der Autophagie (Messungen n = 3).

Aufgrund der ermittelten Aktivität im Autophagie-Screen, wurde Verbindung **192** (IC<sub>50</sub> = 1.05 μM ± 0.39) ausgewählt und gegen vierzehn verschiedene Kinasen, die an der Autophagie beteiligt sind, getestet. Die Kinaseprofilierung wurde von der Firma *Life Technologies/ Invitrogen* durchgeführt. Dabei wurde ein Adapta<sup>®</sup>-Universeller-Kinase-Test durchgeführt (Abbildung A. 1).<sup>[102]</sup> Dabei handelt es sich um einen homogenen, fluoreszent-basierten Immuntest für die Detektion von Adenosindiphosphat (ADP). Der Test gliedert sich in zwei Phasen, der Kinase-Reaktionsphase und der ADP-Detektionsphase. In der Kinase-Reaktionsphase werden alle Komponenten, die für die Kinase-Reaktion benötigt werden, zusammengefügt und die Reaktion kann für 60 min inkubieren. Nach der Reaktion wird eine Detektionslösung, bestehend aus einem Europium markierten anti-ADP-Antikörper, einem Alexa Fluor<sup>®</sup> 647 markierten ADP-*Tracer* und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA; um die Kinase-Reaktion zu stoppen), zugegeben. In Abwesenheit des Inhibitors kann die Kinase-Reaktion unter Spaltung von Adenosintriphosphates (ATP) zu ADP stattfinden, sodass eine hohe Anzahl an ADP vorhanden ist, welches den Alexa Fluor<sup>®</sup> 647 markierten ADP-*Tracer* vom Antikörper ersetzt, was zu einem geringen *time-resolved fluorescence energy transfer* (TR-FRET) Signal führt, da das ADP an den Anti-ADP Antikörper binden kann. In Anwesenheit des Inhibitors kann die Kinase-Reaktion nicht stattfinden, was zu einem hohen ATP-Gehalt

führt. Dieses führt zu einer intakten Antikörper-*Tracer*-Wechselwirkung mit einem hohen TR-FRET-Signal.

Für Verbindung **192** konnte eine Inhibierung der Kinasen unter 40 % (Tabelle 11) festgestellt werden. Eine moderate Inhibition konnte für die Kinasen PIK3C2B und PIK3CA/PIK3R1 von 30 % beobachtet werden.

**Tabelle 11:** Übersicht über die getestete Kinase-Inhibierung [%] der Verbindung **192** in einem Adapta®-Universellen-Kinase-Experiment. Die Inhibition der Kinasen wurde bei einer Substanzkonzentration von 30  $\mu$ M bestimmt (n = 2). Die Kinaseprofilierung wurde von der Firma *Life Technologies/ Invitrogen* durchgeführt.

Kinase	Verbindung 192 Kinase Inhibierung [%]
PI4K2A (PI4K aplha)	11
PI4KA (PI4K alpha)	3
PI4KA (PI4K alpha)	10
PI4KB (PI4K beta)	20
PIK3C2A (PI3K-C2 alpha)	8
PIK3C2B (PI3K-C2 beta)	29
PIK3C2G (PI3K-C2 gamma)	2
PIK3C3 (hVPS34)	20
PIK3CA/PIK3R1 (p110 alpha/p85 alpha)	30
PIK3CA/PIK3R3 (p110 alpha/p55 gamma)	23
PIK3CB/PIK3R1 (p110 beta/p85 alpha)	15
PIK3CB/PIK3R2 (p110 beta/p85 beta)	12
PIK3CD/PIK3R1 (p110 delta/p85 alpha)	9
PIK3CG (p110 gamma)	19

Da Verbindung **192** bei den getesteten Kinasen nur eine moderate Inhibierung gezeigt hat, wurde dieser Ansatz nicht weiter untersucht. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass Verbindung **192** gegen andere Kinasen, die an der Autophagie beteiligt sind und hier nicht getestet worden sind, eine inhibitorische Wirkung zeigt.

## **4. Kapitel 4: Intramolekulare enantioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition**

---



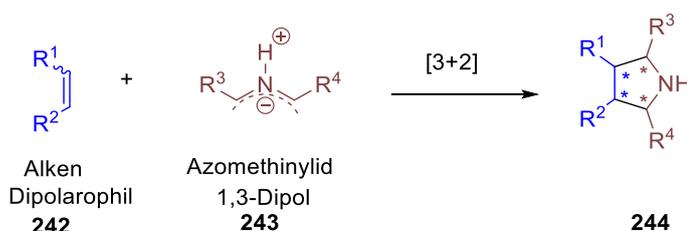
## 4.1 Einleitung

### 4.1.1 Biologie-orientierte Synthese

Naturstoffe sind auch in der Chemischen Biologie von großer Bedeutung. Komplexe biologische Netzwerke und Systeme können durch den Einsatz bioaktiver Moleküle als molekulare Sonden analysiert werden und spielen in der Wirkstoffentwicklung eine entscheidende Rolle.<sup>[2]</sup> Niedermolekulare Substanzen („small molecules“) können die Aktivität einer Reihe von Proteinen beeinträchtigen. Um die biologisch relevanten Anteile des großen chemischen Strukturraums zu identifizieren, wurde die Methode der Biologie-orientierten Synthese (BIOS) entwickelt. Mit BIOS werden Gerüststrukturen biologisch aktiver Substanzklassen ausgewählt, die als Startpunkte für die Synthese von Substanzbibliotheken mit fokussierter Diversität dienen.<sup>[103]</sup> Somit sollen Bibliotheken aufgebaut werden, bei denen die Substanzen eine erhöhte biologische Aktivität aufweisen, sodass biologische Phänomene erforscht werden können.<sup>[104]</sup>

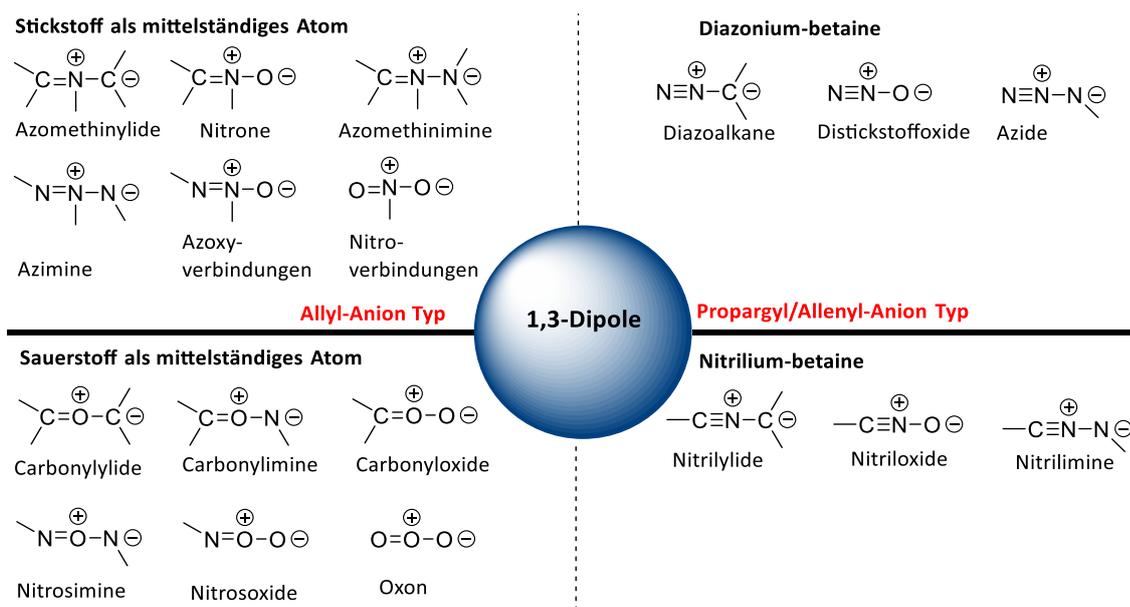
### 4.1.2 1,3-Dipolare Cycloaddition

Die Synthese von fünfgliedrigen Heterozyklen ausgehend von einem 1,3-Dipol und einem Alken stellt eine der wichtigsten Reaktionen in der Organischen Chemie dar.<sup>[105]</sup> Cycloadditionen sind eine der geeignetsten Methoden, um eine Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindung mit extrem hoher Stereokontrolle aufzubauen.<sup>[106]</sup> Mittels dieser sogenannten 1,3-dipolaren Cycloaddition, auch bekannt als Huisgen-Cycloaddition, kann eine Reihe verschiedener fünfgliedriger Heterozyklen **244** ausgehend von einem Dipolarophil **242** und einer 1,3-dipolaren Verbindung **243** aufgebaut werden.<sup>[107]</sup> Intermolekulare enantioselektive katalytische dipolare Cycloadditionen von Azomethinylden führten zu substituierten Pyrrolidinen.<sup>[108]</sup>



**Abbildung 39:** Grundlagen der 1,3-dipolaren Cycloaddition. Reaktion zwischen einem Dipolarophil und einem 1,3-Dipol.

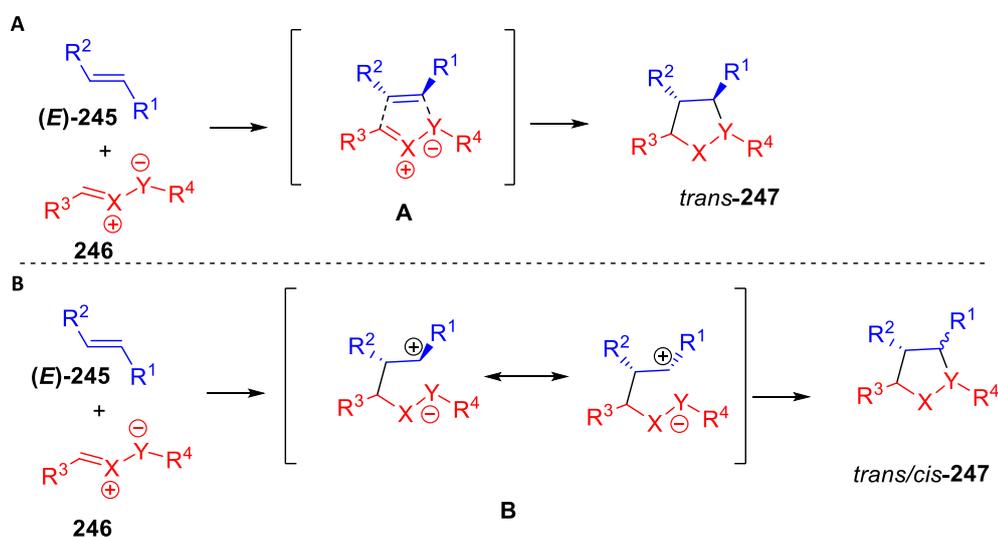
Curtius *et al.* entdeckten im Jahr 1883 mit dem Diazoessigsäureester den ersten 1,3-Dipol<sup>[109]</sup>. Dessen Reaktion mit einem ungesättigten Carbonsäureester wurde 1888 von Buchner *et al.*<sup>[110]</sup> beschrieben, sodass die Grundlage für die Entwicklung der 1,3-dipolaren Cycloaddition gelegt war. Allerdings wurde die generelle Anwendbarkeit der 1,3-Dipole in der Organischen Chemie erst durch systematische Studien von Rolf Huisgen in den 1960ern etabliert.<sup>[111]</sup> Zur gleichen Zeit trugen Woodward und Hoffmann mit ihrem neuen Konzept über die Erhaltung der Orbitalsymmetrie zum Verständnis von Mechanismen für konzertierte Cycloadditionen bei.<sup>[112]</sup> Die größte Herausforderung bleibt die Kontrolle der Regio-, Diastereo-, und der Enantioselektivität der 1,3-dipolaren Cycloadditionen. Die Kontrolle der Stereochemie kann entweder durch ein geeignetes Substrat oder durch die Auswahl von Metallkomplexen als Katalysator erfolgen.<sup>[105]</sup> Die meisten Dipolarophile sind Alkene, Alkine und Moleküle mit Heteroatomen (wie Carbonyle oder Nitrile).<sup>[107]</sup> Eine Übersicht über mögliche 1,3-Dipole ist in Abbildung 40 dargestellt.



**Abbildung 40:** Übersicht über 1,3-Dipole.<sup>[105, 107]</sup>

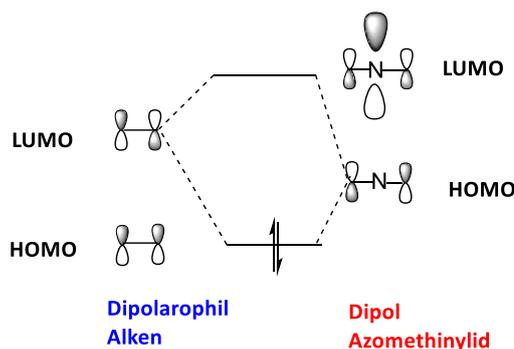
Bei der Cycloaddition sind zwei  $\pi$ -Elektronen des Dipolarophils **245** und vier Elektronen des Dipols **246** an der konzertierten, pericyclischen Reaktion beteiligt. Die Addition läuft stereokonservativ (suprafacial) ab und stellt somit eine  $[2_s + 4_s]$  Cycloaddition dar.<sup>[107]</sup> Allerdings kann auch ein nicht-konzertierter Reaktionsmechanismus stattfinden, bei dem

der Dipol **246** durch das zentrale Heteroatom X (Stickstoff, Sauerstoff, oder Schwefel) durch Resonanz stabilisiert wird (Abbildung 41 B).<sup>[107]</sup>



**Abbildung 41:** A) Allgemeine konzertierte 1,3-dipolare Cycloaddition. B) Nicht-konzertierte 1,3-dipolare Cycloaddition.<sup>[107]</sup>

Der Übergangszustand einer konzertierten 1,3-dipolaren Cycloaddition wird durch die Molekülgrenzorbitale des Substrates kontrolliert. Bei der Reaktion der Dipole mit den Dipolarophilen kann zum einen eine Interaktion zwischen dem niedrigsten unbesetzten Molekülorbital (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*, LUMO) des Dipols und dem höchsten besetzten Molekülorbital (*Highest Occupied Molecular Orbital*, HOMO) des Dipolarophils stattfinden. Zum anderen kann eine HOMO-Dipol/ LUMO-Dipolarophil-Wechselwirkung in Abhängigkeit der Substrate stattfinden.<sup>[105, 107]</sup> Falls die Molekülgrenzorbitale des Dipols und des Dipolarophils energetisch sehr ähnlich sind, sind beide HOMO/LUMO-Wechselwirkungen wichtig.<sup>[105]</sup> Ein Beispiel einer HOMO-Dipol/ LUMO Dipolarophil-Wechselwirkung ist in Abbildung 42 dargestellt. Dabei ist die HOMO-LUMO-Wechselwirkung des Azomethinylid-Dipols mit einem elektronenarmen Alken dargestellt.

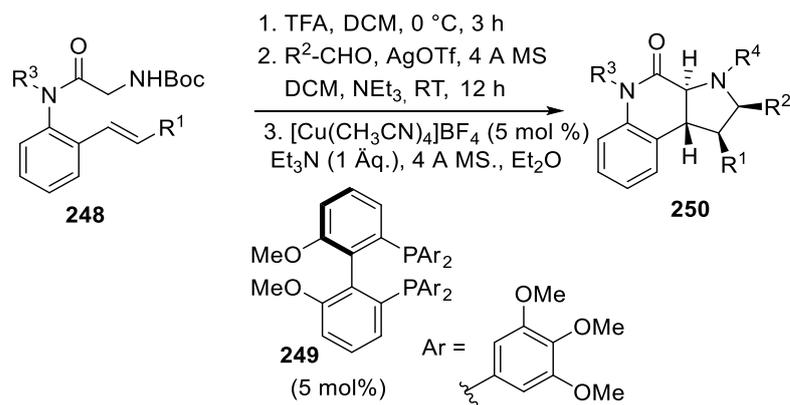


**Abbildung 42:** HOMO-Dipol (Azomethynylid) Interaktion mit dem LUMO-Dipolarophil.<sup>[113]</sup>

Die Grenzorbitalwechselwirkungen können auch einen Einfluss auf die *endo/exo*-Selektivität ausüben. Bei der Reaktion eines 1,3-Dipols mit einem Alken bilden sich ein *endo* und ein *exo* Isomer. Der *endo* Übergangszustand wird durch kleine sekundäre  $\pi$ -Orbital-Wechselwirkungen stabilisiert und bevorzugt. Allerdings kann sich in Abhängigkeit der Reaktionspartner die *endo/exo*-Selektivität verschieben.<sup>[105, 107, 113]</sup> Die Enantioselektivität kann durch die Auswahl eines chiralen Dipols, eines chiralen Dipolarophils oder eines chiralen Katalysators kontrolliert werden.<sup>[107]</sup>

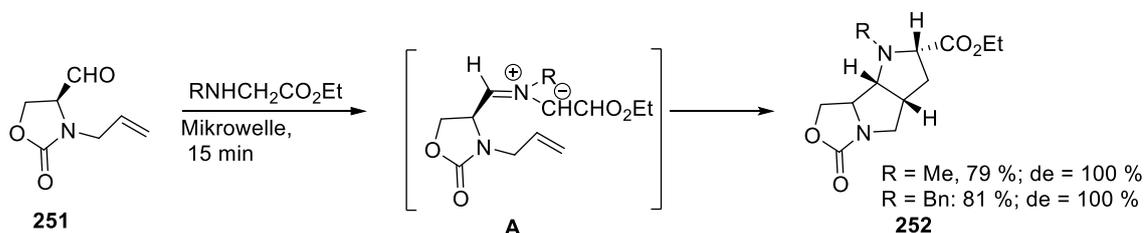
### 4.1.3 Intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition

Intramolekulare enantioselektive 1,3-dipolare Cycloadditionen sind im Gegensatz zu intermolekularen Cycloadditionen geradezu unerforscht.<sup>[108]</sup> Nur wenige Beispiele sind bekannt. Waldmann *et al.*<sup>[108]</sup> konnten bereits eine enantioselektive intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition anhand der Synthese von Piperidin-Pyrrolizidinen **250** zeigen, deren Grundgerüst in verschiedenen Alkaloiden mit diversen Bioktativitäten vorhanden ist (Abbildung 43).



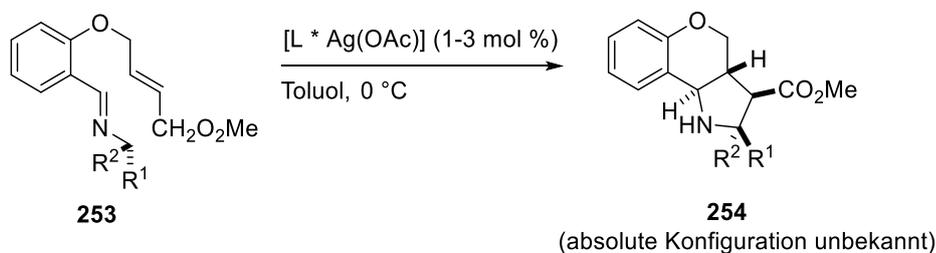
**Abbildung 43:** Beispiel einer katalytisch enantioselektiven intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition.<sup>[108]</sup>

Ein enantioselektives Beispiel einer intramolekularen 1,3-dipolarem Cycloaddition, bei dem chirale Azomethinylide beteiligt waren, veröffentlichten Cheng *et al.*<sup>[114]</sup> im Jahr 2001. Dabei wurde *in situ* ein Azomethinylid durch Mikrowellenbestrahlung auf der Silica-Gel-Oberfläche erzeugt und in kurzer Zeit zu den entsprechenden Cycloaddukten **252** in guten Ausbeuten umgesetzt.



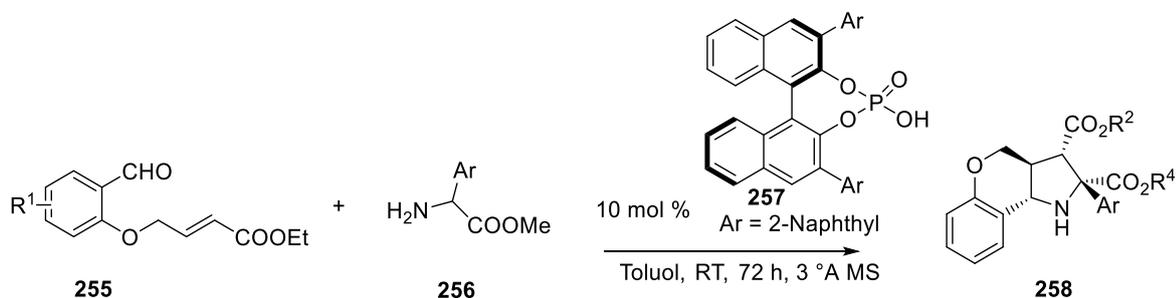
**Abbildung 44:** 1,3-dipolare intramolekulare Cycloaddition von N-substituierten Azomethinyliden.<sup>[107]</sup>

Pfaltz *et al.*<sup>[115]</sup> konnten eine durch Silber(I)-Phosphinoxazolin-Komplexe katalysierte intramolekulare [3+2] Cycloaddition von Azomethinyliden zur Darstellung von trizyklischen Verbindungen **254** mit einer hohen Diastereo- und Enantioselektivität zeigen.



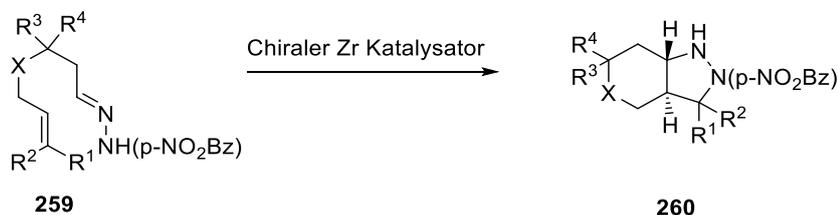
**Abbildung 45:** Asymmetrische Ag(I)-katalysierte intramolekulare [3+2] Cycloaddition.<sup>[115]</sup>

Gong *et al.*<sup>[116]</sup> konnten eine Brönsted-Säure katalysierte asymmetrische intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition von Aldehyden **255** mit dipolarophilen Eigenschaften mit  $\alpha$ -Arylaminoestern **256** zeigen.



**Abbildung 46:** Brönstedt-Säure katalysierte asymmetrische intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition.<sup>[116]</sup>

Eine enantioselektive katalytische 1,3-dipolare Cycloaddition mit Acylhydrazonen **259** konnten Kobayashi *et al.*<sup>[117]</sup> im Jahr 2002 veröffentlichen.

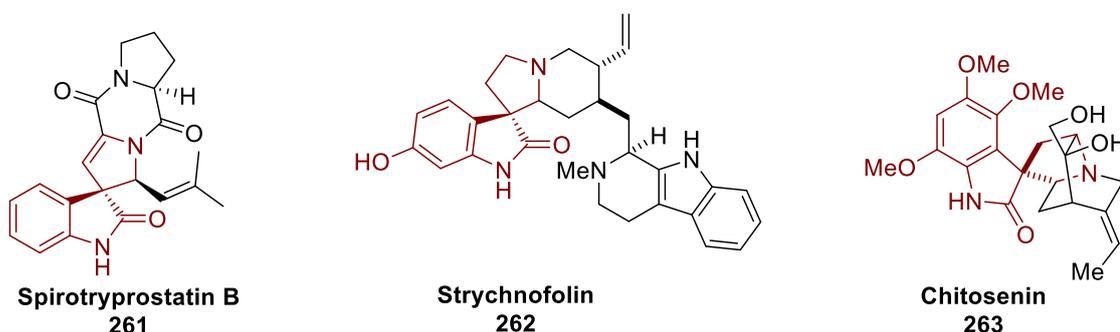


**Abbildung 47:** Intramolekulare [3+2] Cycloaddition von Hydrazonen.<sup>[117]</sup>

#### 4.1.4 Substanzklasse der Spirooxindole

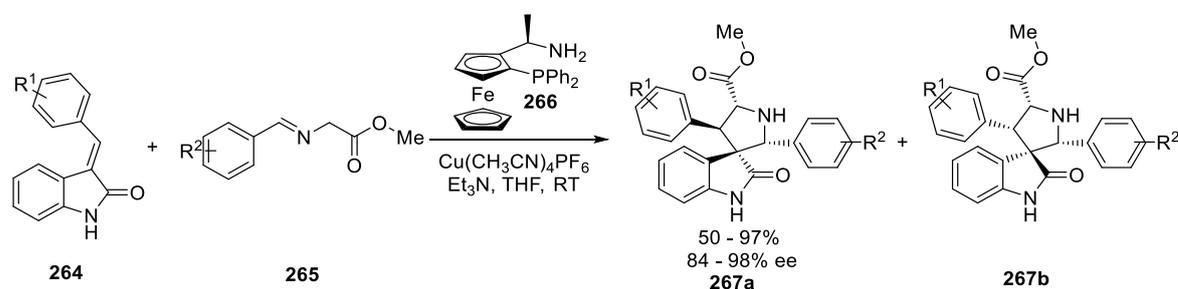
Ein interessantes Grundgerüst stellen die 3,3'-Pyrrolidinyli-Spirooxindole dar, welche ein privilegiertes heterozyklisches Motiv besitzen. Dieses Motiv bildet die Kerneinheit in einer Reihe von Alkaloiden mit bekannten und diversen Bioaktivitätsprofilen.<sup>[118] [119]</sup> Zu dieser Substanzklasse zählen Spirotryprostatin B (**261**), Strychnofolin (**262**) und Chitosenin (**263**) (Abbildung 48). Spirotryprostatin B (**261**), welches durch Fermentation von *Aspergillus fumigatus* isoliert wurde,<sup>[120]</sup> hält den Zellzyklus in der G2/M-Phase an und dient als Inhibitor der Tubulin-Polymerisation.<sup>[118]</sup> Strychnofolin (**262**) hingegen inhibiert die Mitose in verschiedenen Zelllinien und wurde aus Blättern von *Strychnos usambarensis* isoliert.<sup>[121]</sup> Eine weitere interessante Alkaloid-Struktur besitzt Chitosenin (**263**), welches

aus *Gardneria multiflora* isoliert wurde.<sup>[122]</sup> Chitosenin (**263**) zeigt eine inhibitorische Wirkung auf die Ganglienübertragung *in vivo* bei Ratten und Kaninchen.<sup>[119] [123] [124]</sup>



**Abbildung 48:** Struktur von Spirotryprostatin B (**261**), Strychnofolin (**262**) und Chitosenin (**263**).

Die Synthese solcher Spirooxindole bleibt eine signifikante Herausforderung in der Organischen Chemie.<sup>[125] [126]</sup> Carreira, Danishefsky und Williams entwickelten synthetische Strategien, um komplexe Alkaloide aufzubauen.<sup>[119]</sup> Der erste enantioselektive Zugang zu diesen Heterozyklen wurde anhand einer organokatalysierten Dreikomponenten 1,3-dipolaren Cycloaddition von Chen *et al.* beschrieben.<sup>[127]</sup> Antonchick *et al.*<sup>[118]</sup> haben eine Lewis-Säure-katalysierte hoch enantioselektive Synthese von 3,3'-Pyrrolidinyli-Spirooxindolen **267** unter Einsatz einer intermolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition zwischen einem Azomethinylid **265** und einem 3-Arylid oder Alkylidenoxindol **264** entwickelt, wobei ein quartäres Spirozentrum und drei tertiäre Zentren in einem einzigen Reaktionsschritt gebildet wurden (Abbildung 49).<sup>[118]</sup>

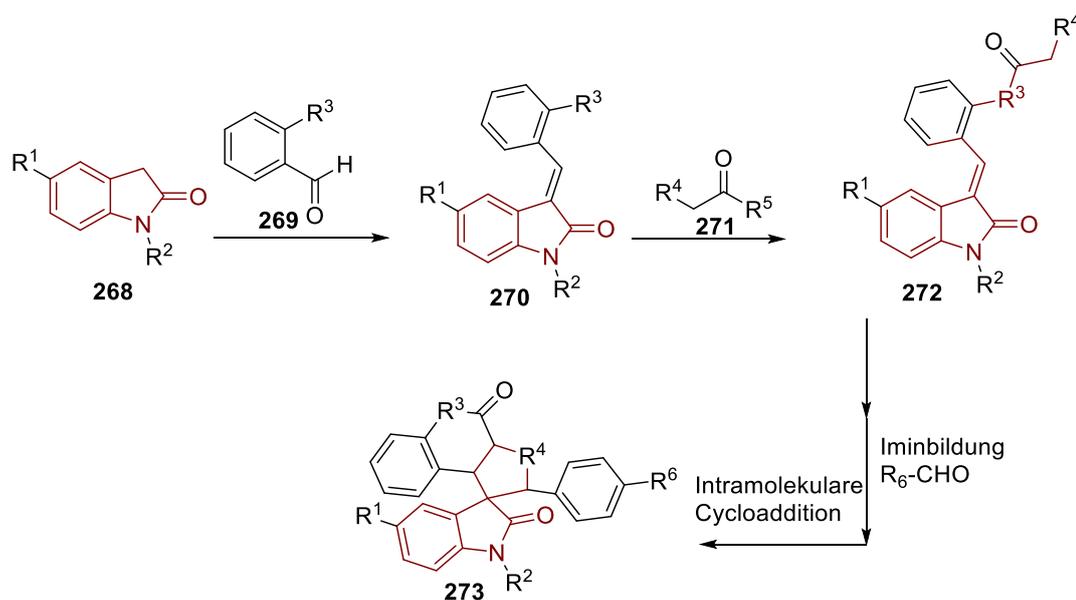


**Abbildung 49:** Asymmetrische Lewis-Säure-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen einem Azomethinylid **265** und einem substituierten 3-Methylen-2-Oxindol **264**.<sup>[118]</sup>

## 4.2 Zielsetzung

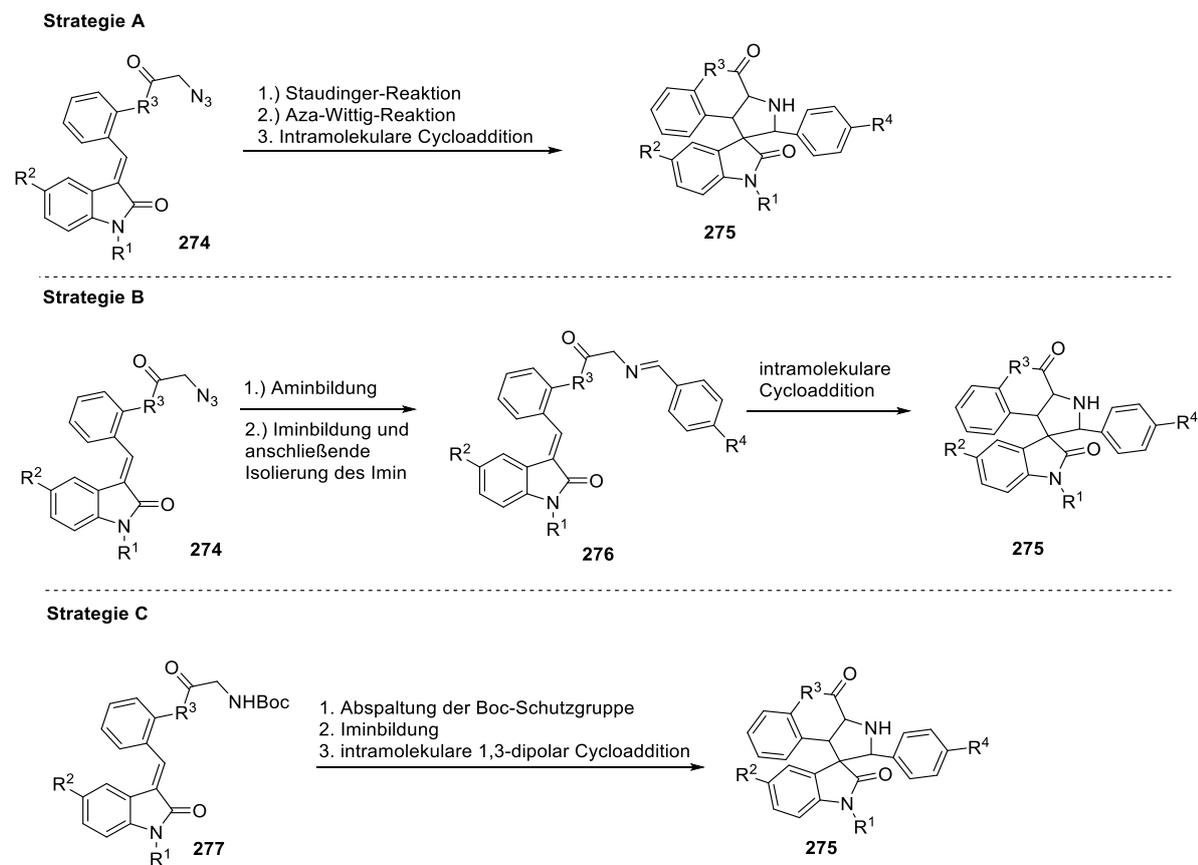
Intramolekulare enantioselektive 1,3-dipolare Cycloadditionen sind im Gegensatz zu intermolekularen Cycloadditionen<sup>[128] [129] [130] [105]</sup> geradezu unerforscht.<sup>[108]</sup> Besonders die Klasse der Spirooxindole stellt ein interessantes Grundgerüst dar.<sup>[118]</sup> Intramolekulare Cycloadditionen mit Azomethin-Yliden, welche Spiro-Verbindungen aufbauen, sind kaum erforscht.

In dieser Arbeit sollte eine intramolekulare enantioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition zur Darstellung von Chinolin-Pyrrolidinyl-Spirooxindolen entwickelt werden (Abbildung 50). Dabei sollte eine komplexe Struktur aus fünf Heterocyclen aufgebaut werden, wobei die Chinolin-Pyrrolidinyl-Einheit über ein Spiroatom mit der Oxindol-Einheit verknüpft werden sollte. Um eine intramolekulare enantioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition zur Synthese von Spirooxindolen durchzuführen, ist eine geeignete Struktur des Grundgerüsts notwendig. Es muss eine Verknüpfung zwischen einem geeigneten substituierten Arylidenoxindol und einem  $\alpha$ -Iminoester geschaffen werden. Ausgehend vom Oxindol **268** sollte zunächst ein 3-Methylen-indolinon **270** hergestellt werden, wobei eine funktionelle Gruppe (OH-oder NH-Me-Gruppe) in *ortho*-Position vorhanden sein sollte, mit der eine weitere Verlängerung mit einem geeigneten Linker **271** möglich ist. Es sollten 3-Methylen-Indolinon-Derivate **272** synthetisiert werden, die für die intramolekulare Cycloaddition das Dipolarophil (Alken) bilden. Basierend auf dem Grundgerüst **272** sollte durch Reaktion mit verschiedenen Aldehyden das Imin *in situ* gebildet werden. Mit einer anschließenden intramolekularen Cycloaddition sollten die Spirooxindole **273** aufgebaut werden.



**Abbildung 50:** Schematische Darstellung über eine mögliche Syntheseroute zur Darstellung von Spirooxindolen über eine intramolekulare Cycloaddition.

Verschiedene synthetische Strategien zum Aufbau der Spirooxindole über eine intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition sollten überprüft werden (Abbildung 51). Dazu sollte eine Kaskade, bestehend aus Staudinger-Reaktion mit anschließender Aza-Wittig-Reaktion und nachfolgender intramolekularer Cycloaddition, untersucht werden (Strategie A). Eine alternative Route B sollte über die Isolierung des gebildeten Imins mit nachfolgender intramolekularer Cycloaddition führen. Bei der Synthesestrategie C sollte das 3-Methylen-indolinon mit einem Aminosäure-Linker verknüpft werden. Nach Abspaltung der Schutzgruppe sollte das Imin gebildet werden, gefolgt von der intramolekularen Cycloaddition.

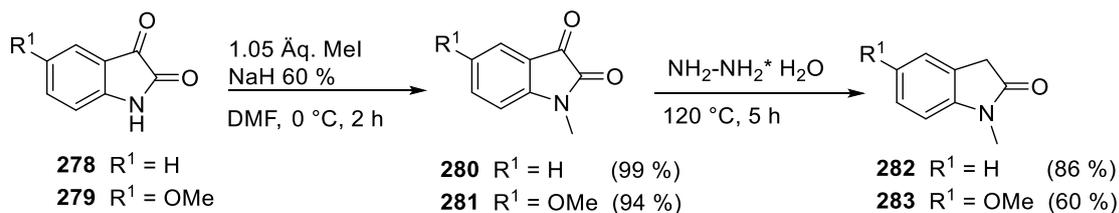
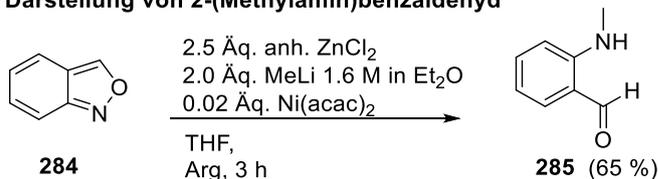
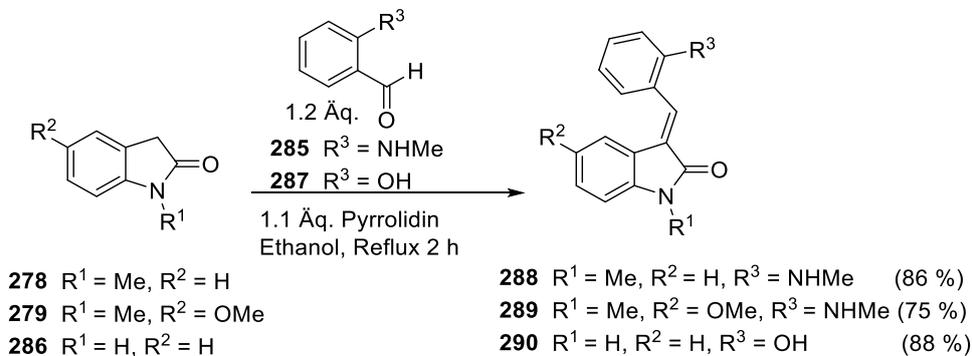


**Abbildung 51:** Synthesestrategien zum Aufbau von Spirooxindolen über eine intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition.

## 4.3 Ergebnisse und Diskussion

### 4.3.1 Darstellung von 3-Methylen-indolinon-Derivaten

3-Methylen-indolinon-Derivate wurden durch Reaktion von *N*-Alkyl-2-oxindolen mit verschiedenen Aldehyden dargestellt. Zunächst wurden *N*-Alkyl-2-oxindole (**282**, **283**) über zwei Stufen ausgehend von dem jeweiligen Isatin-Derivat (**278**, **279**) synthetisiert (Abbildung 52 A).<sup>[131]</sup> Das Isatin-Derivat **278** bzw. **279** wurde mit Methyljodid unter Einsatz von Natriumhydrid am Amin methyliert. Die methylierten Isatine (**280**, **281**) konnten in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Nachfolgend wurde das *N*-Methyl-2-oxindol **282** mit 86 %iger Ausbeute und das 5-Methoxy-*N*-methyl-2-oxindol **283** mit 60 %iger Ausbeute durch Reduktion der Keto-Gruppe mittels Hydrazinmonohydrat dargestellt. Dabei wurde eine Modifikation der Wolff-Kishner-Reaktion angewendet. Der für die Darstellung der 3-Methylen-indolinon benötigte 2-(Methylamin)benzaldehyd **285** wurde aus Anthranil **284** mit einer Ausbeute von 65 % dargestellt.<sup>[132]</sup> Die Synthese von 3-Methylen-indolinon-Derivaten (**288-290**) erfolgte durch Reaktion zwischen den *N*-alkylierten-2-oxindolen (**278**, **279**, **286**) und verschiedenen Aldehyden (**285**, **287**) (Abbildung 52 C).

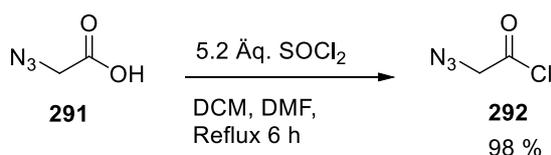
**A Darstellung *N*-alkylierter-2-oxindole****B Darstellung von 2-(Methylamin)benzaldehyd****C Darstellung von 3-Methylen-indolinon-Derivaten**

**Abbildung 52:** Übersicht über Darstellung von 3-Methylen-indolinon-Derivaten und deren Vorstufen. A: Darstellung *N*-alkylierter-2-oxindole. B: Darstellung von 2-(Methylamin)benzaldehyd. C: Darstellung der 3-Methylen-indolinon-Derivate.

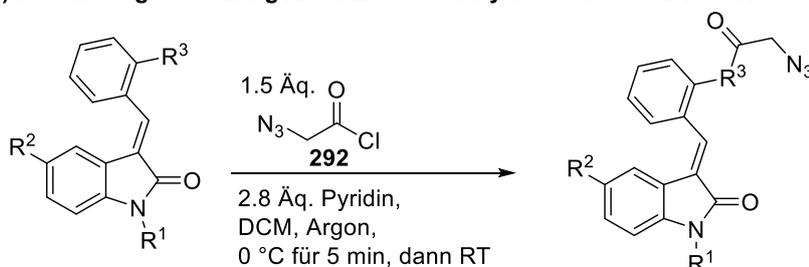
### 4.3.2 Untersuchungen zur 1,3-dipolaren Cycloaddition basierend auf dem Azid-Grundgerüst

Für die Syntheseroute basierend auf dem Azid-Grundgerüst (Strategie A) wurden 3-Methylen-indolinon-Derivate (**288-290**) mit 2-Azidoacetylchlorid **292** zu den Azidgeschützten-3-Methylen-indolinon-Derivaten (**293-295**) umgesetzt (Abbildung 53).<sup>[133]</sup> 2-Azidoacetylchlorid **292** wurde quantitativ aus 2-Azidessigsäure **291** unter Einsatz von Thionylchlorid erzeugt.<sup>[134]</sup>

## A) Darstellung von 2-Azidoacetylchlorid



## B) Darstellung von Azid-geschützten 3-Methylen-indolinon-Derivaten



**288:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = NHMe

**289:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = OMe, R<sup>3</sup> = NHMe

**290:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OH

**293:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = NMe (84 %)

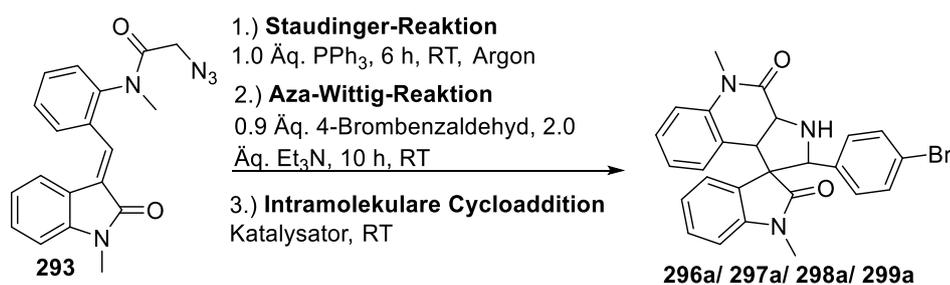
**294:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = OMe, R<sup>3</sup> = NMe (86 %)

**295:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = O (80 %)

**Abbildung 53:** A) Darstellung von 2-Azidoacetylchlorid. B) Darstellung der Azid-geschützten 3-Methylen-indolinon-Derivaten.

Für die intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition von Verbindung **295** in Gegenwart verschiedener Katalysatoren (AgOAc, Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>) und Triethylamin in verschiedenen Lösungsmitteln (THF, DCM, Toluol) konnte kein Produkt isoliert werden. Daher wurde in weiteren Testungen das stabilere Amid-Grundgerüst **293** für die intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition in Gegenwart unterschiedlicher Katalysatoren (AgOAc, Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, LiBr) mit dem Liganden Triphenylphosphin in verschiedenen Lösungsmitteln (THF, DCM, DCE) eingesetzt. Es konnten vier Diastereomere identifiziert werden (Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Katalysierte Kaskadenreaktion aus Staudinger-Reaktion, Aza-Wittig-Reaktion und intramolekularer 1,3-dipolarer Cycloaddition.



Eintrag	Katalysator	Ligand	Lösungsmittel	d.r. <sup>[b]</sup>	Ausbeute [%] <sup>[c]</sup>
1	AgOAc	PPh <sub>3</sub>	THF	7.5: 1.6.: 2.4: 1	57
2	LiBr		DCE	7.3: 1.5: 2.3: 1	32
3	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>		DCM	6.8: 1.3: 2.5: 1	13
4	AgOAc	PPh <sub>3</sub>	DCM	7.4: 1.5.: 2.2: 1	64

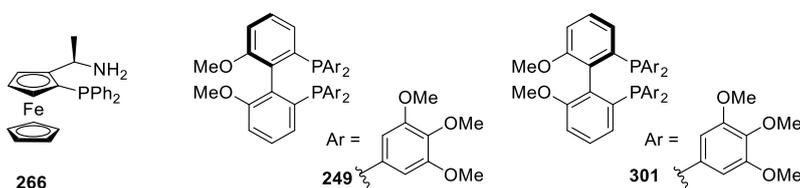
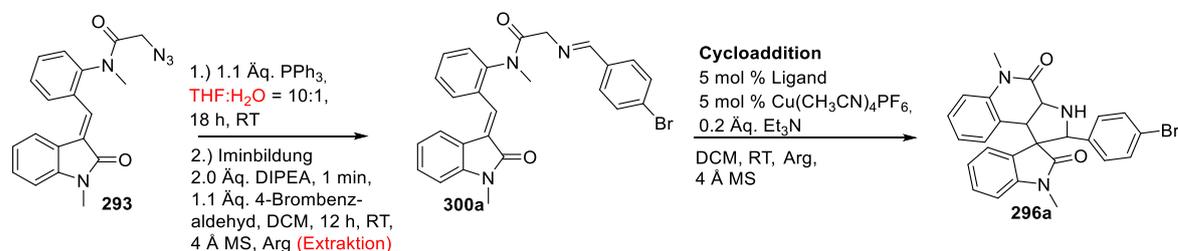
[a] Reaktionsbedingungen: Azid-Acetamid (0.28 mmol), 4-Brombenzaldehyd (0.28 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.56 mmol), Katalysator: (AgOAc (20 mol%), LiBr (100 mol%), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (20 mol%)), Lösungsmittel (4 mL). [b] d.r. = Diastereomerenverhältnis; bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR vom Rohprodukt. [c] Ausbeute für das isolierte Hauptprodukt nach Silica-Säulenchromatographie.

Für die intramolekulare enantioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition vom Azido-Acetamid **293**, in Gegenwart verschiedener chiraler Liganden (5 mol%) und verschiedener Katalysatoren (Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, AgOAc, 5 mol%) und Triethylamin (20 mol%), wurde eine geringe Diastereoselektivität nachgewiesen, wobei keine Enantioselektivität festgestellt werden konnte. Ebenfalls wurden tiefe Temperaturen (-40 °C bis -10 °C) bei der Aza-Wittig-Reaktion getestet, um die Reaktionsgeschwindigkeit zu minimieren und die Enantioselektivität zu erhöhen. Allerdings konnte nur eine geringe Produktbildung nachgewiesen werden. Weiterhin wurden verschiedene Basen (DIPEA, Et<sub>3</sub>N, DBU, DMAP, 2,6-Lutidin) für die Aza-Wittig-Reaktion bei Raumtemperatur getestet, wobei bei einer geringen Menge an Base (0.1 bis 0.5 Äq.) kein vollständiger Umsatz der Reaktion beobachtet werden konnte. Auch eine Variation des Lösungsmittels (THF, DCM, DCE, Toluol) konnte keine Veränderung bzgl. der Enantioselektivität erzielen.

Bereits Vidadala *et al.*<sup>[108]</sup> konnten bei der Entwicklung einer enantioselektiven katalytischen intramolekularen Cycloaddition in anfänglichen Versuchen eine geringe Enantioselektivität feststellen. Doch durch Isolierung der Schiff'schen Base und nachfolgende gesonderte Cycloaddition konnte dieses Problem behoben werden. Somit sollte in dieser Arbeit auch überprüft werden, ob die Isolierung der Schiff'schen Base zu einer Erhöhung der Enantioselektivität führt (Strategie B). Dazu wurde mittels einer Staudinger-Reaktion, unter Einsatz von Triphenylphosphin in einem THF/ Wasser-Gemisch (10:1) bei Raumtemperatur (18 Stunden), zunächst das Amin ausgehend von **293** gebildet, welches nachfolgend in die Schiff'sche Base **300a** umgesetzt wurde. Nach Extraktion wurde die intramolekulare Cycloaddition durchgeführt. Tatsächlich konnte eine Erhöhung der Enantioselektivität auf bis zu 43 % mit dem Liganden **266** (Tabelle 13, Eintrag 1 und 2) festgestellt werden. Doch trotz der erhöhten Enantioselektivität konnten unter den

Bedingungen nur sehr geringe Ausbeuten von bis zu 7 % des Hauptproduktes **296a** isoliert werden.

**Tabelle 13:** Getestete Reaktionsbedingungen für die intramolekulare enantioselektive Cycloaddition über Isolierung der Schiff'schen Base.



Eintrag	Ligand	Katalysator	Lösungsmittel	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>	d.r. <sup>[c]</sup>	e.e. [%] <sup>[d]</sup>
1	<b>266</b>	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	DCM	6	n.b.	35
2	<b>266</b>	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	DCM	7	n.b.	43
3	<b>249</b>	Cu(MeCN) <sub>4</sub> BF <sub>4</sub>	THF	4	n.b.	5
4	<b>301</b>	Cu(MeCN) <sub>4</sub> BF <sub>4</sub>	THF	5	n.b.	7

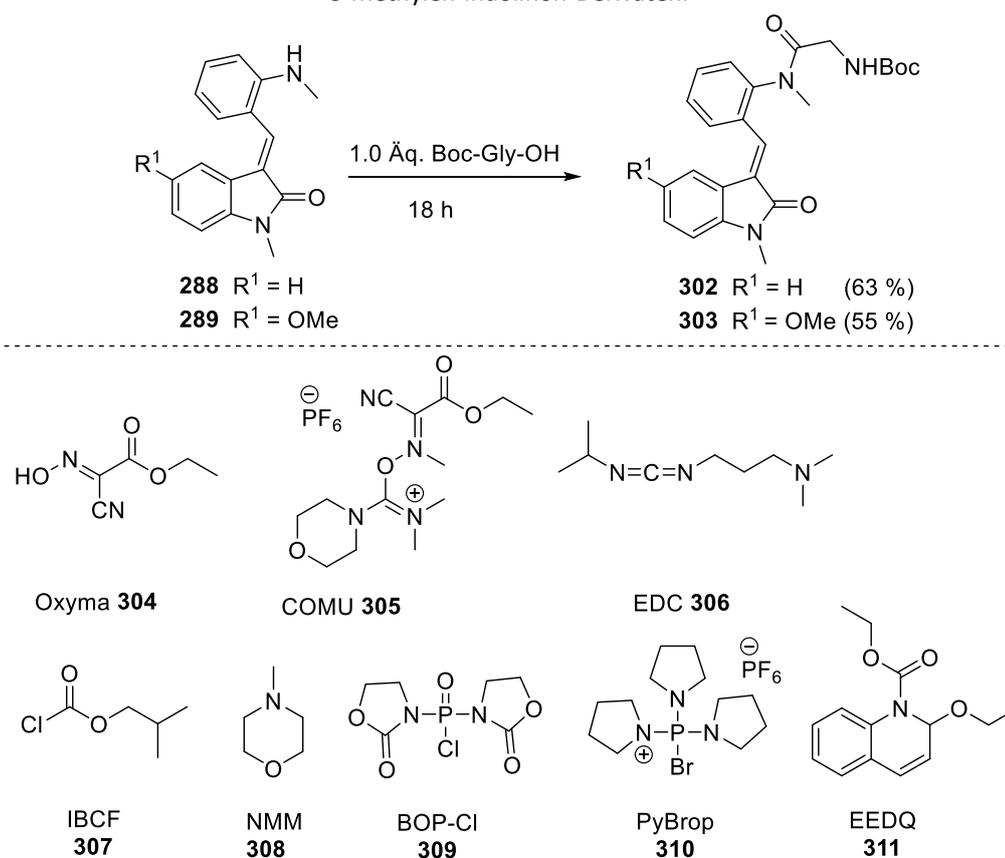
[a] Reaktionsbedingungen: Azido-Acetamid (0.144 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.16 mmol), THF/H<sub>2</sub>O (10:1); RT, 18 h, 4-Brombenzaldehyd (0.158 mmol), DIPEA (0.288 mmol), Ligand (5 mol %), Katalysator (5 mol %), Et<sub>3</sub>N (0.144 mmol), RT, 4 Å MS, Lösungsmittel (3 mL). [b] Ausbeute für das isolierte Hauptprodukt nach Silica-Säulenchromatographie. [c] d.r. = Diastereomerenverhältnis; bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR vom Rohprodukt. [d] Bestimmt für das Hauptprodukt mittels HPLC Analyse an chiraler Phase. n.b.= nicht bestimmbar.

Da die Ansätze basierend auf dem Azido-Acetamid **293** für die intramolekulare enantioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition (Strategie A und B) keine oder nur geringe Enantioselektivitäten von bis zu 43 % mit einer geringen Ausbeute zeigten, sollte in weiteren Experimenten ein verändertes Grundgerüst **277** getestet werden (Strategie C).

### 4.3.3 Untersuchungen zur 1,3-dipolaren Cycloaddition basierend auf dem Boc-geschützten-*N*-Aryl-Amid-Grundgerüst

#### 4.3.3.1 Darstellung Boc-geschützter-*N*-Aryl-Amide

Bei der Synthesestrategie C wurde ein Glycin-Derivat für die Verlängerung des Grundgerüsts (**288-289**) gewählt, um eine Amidbindung zwischen dem sekundären Amin des 3-Methylen-indolinon-Derivates und der Carboxylgruppe des Glycins zu bilden. Diese Bildung der Amidbindung erwies sich als problematisch, da die Reaktivität des sekundärenamins im Vergleich zu primären Aminen eingeschränkt ist. Es wurden mehrere Kupplungsbedingungen ausprobiert (Tabelle 14). Anfängliche Versuche mit Kupplungsreagenzien wie COMU, OXYMA, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminpropyl)carbodiimid (EDC), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), Isobutylchlorformiat (IBCF)<sup>[135]</sup>, Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphin-chlorid (BOP-Cl)<sup>[136]</sup> oder Bromtripyrrolidinphosphonium-hexafluorophosphat (PyBrop)<sup>[137]</sup> scheiterten oder resultierten in geringen Umsätzen. Das beste Ergebnis wurde durch den Einsatz von *N*-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin (EEDQ) **311** als Kupplungsreagenz in Chloroform erzielt.<sup>[138]</sup> Produkt **302** konnte mit einer Ausbeute von 63 %, Produkt **303** mit 55 % isoliert werden.

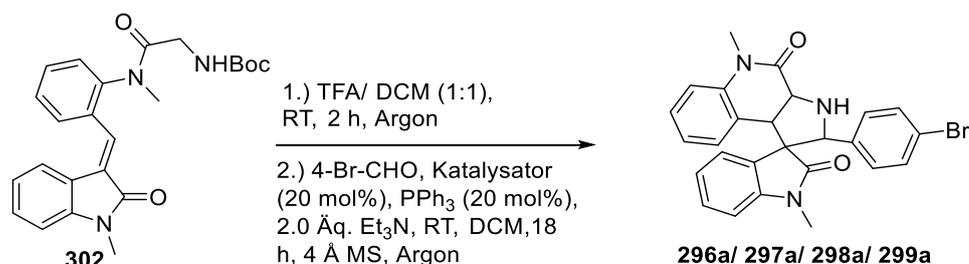
**Tabelle 14:** Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Kupplung zwischen Boc-Glycin und verschiedenen 3-Methylen-indolinon-Derivaten.

Eintrag	R <sup>1</sup>	Kupplungsreagenz	Base	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>
1	H	1.0 Äq. <b>304</b> , 1.0 Äq. <b>305</b>	2.0 Äq. DIPEA	DMF	RT	n.b.
2	H	1.5 Äq. <b>306</b> , 3.0 Äq. HOBt	1.0 Äq. DIPEA	DCM/ DMF 1:1	RT	n.b.
3	H	1.0 Äq. <b>307</b>	1.0 Äq. NMM	DMF	-20 °C zu RT	15
4 <sup>[a]</sup>	H	3.0 Äq. <b>311</b>		CHCl <sub>3</sub>	0 °C zu RT	63 (E); 4 (Z)
5	OMe	1.0 Äq. <b>307</b>	1.0 Äq. NMM	DMF	-20 °C zu RT	16
6 <sup>[c]</sup>	OMe	6.9 Äq. <b>309</b>	2.5 Äq. DIPEA	DCM	0 °C zu RT	24
7	OMe	1.0 Äq. <b>310</b>	3.0 Äq. DIPEA	DCM	0 °C zu RT	34
8	OMe	3.0 Äq. <b>311</b>		CHCl <sub>3</sub>	0 °C zu RT	55 (E); 9 (Z)

[a] Reaktionsbedingungen: 3-Methylen-indolinon-Derivat (12 mmol), Boc-Aminosäure (11 mmol), EEDQ (33 mmol) in Chloroform (122 mL), 1 h bei 0 °C, dann RT. [b] Isolierte Ausbeute nach Silica-Säulenchromatographie. [c] Reaktionsdauer: 10 Tage. n.b. = nicht bestimmbar. DIPEA = *N,N*-Diisopropylethylamin; NMM = *N*-Methylmorpholin.

#### 4.3.3.3 Entwicklung der intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition

Für die Entwicklung der intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition wurde das Boc-geschützte *N*-Aryl-Amid **302** als Dipolarophil eingesetzt. Zunächst wurde die Boc-Schutzgruppe mit einem Gemisch aus TFA/DCM (1:1) abgespalten. Zur Bildung der Schiff'schen Base *in situ* wurde 4-Brombenzaldehyd unter Einsatz von Triethylamin eingesetzt. Für die nachfolgende intramolekulare Cycloaddition wurde der nicht-chirale Ligand Triphenylphosphin (20 mol%) in Gegenwart von verschiedenen Katalysatoren (AgOAc (20-40 mol%), Cu(OTf)<sub>2</sub>, 20 mol%) in Dichlormethan eingesetzt. Es wurden vier Cycloadditionsprodukte **296a**, **297a**, **298a**, **299a** mit einem Diastereomerenverhältnis von 13: 3: 8: 1 beobachtet. Die Ausbeuten des Hauptproduktes **296a** lagen unter Kupfer(II)-Katalyse (20 mol%) bei 56 % und bei Silber(I)-Katalyse (40 mol%) bei 45 %.



**Abbildung 54:** Katalysierte, intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition vom *N*-Aryl-Amid **302**.

#### 4.3.3.4 Bestimmung der relativen Konfiguration der Cycloadditionsprodukte

Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Christopher Golz und Prof. Dr. Carsten Strohmann (TU Dortmund) bestimmt.

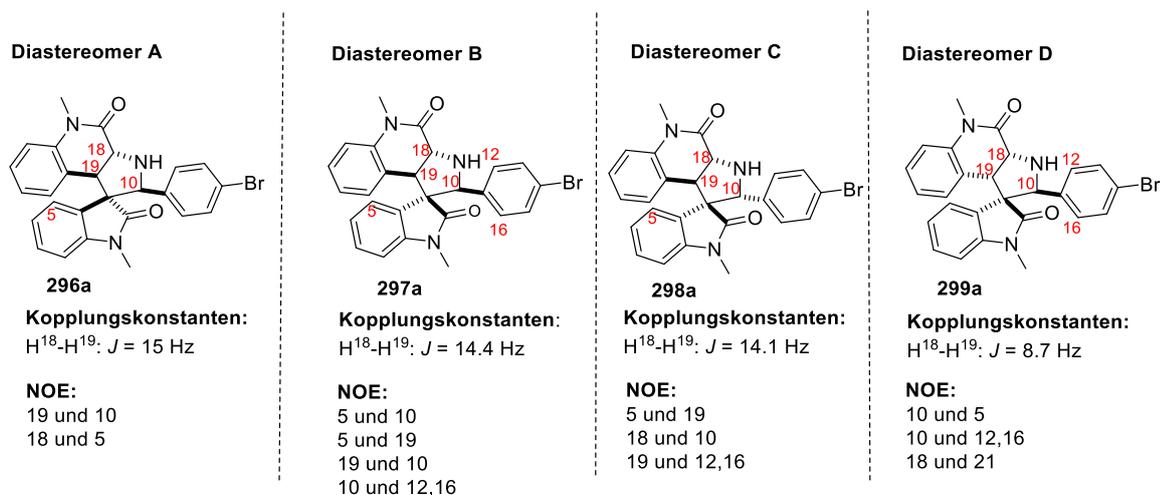
Die relative Konfiguration der vier Diastereomere **296a**, **297a**, **298a**, **299a** wurde mit Hilfe von NMR-Experimenten (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, gCOSY, 1D-NOESY) und einer Röntgenstrukturanalyse des Hauptdiastereomers **296a** bestimmt. Für die Röntgenstrukturanalyse wurde das Hauptprodukt der intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition **rac-296a** aus *n*-Pentan und Ethylacetat (5:1) kristallisiert, sodass mittels Röntgenstrukturanalyse die relative Konfiguration bestimmt werden konnte (Abbildung 55 und Abbildung 56). Die Kopplungskonstanten der charakteristischen Protonen H<sup>18</sup> und H<sup>19</sup> wurden mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt. Für das Hauptdiastereomer **296a** ergab sich für die Protonen H<sup>18</sup> und H<sup>19</sup> eine Kopplungskonstante von 15.0 Hz. Dies deutet auf

eine *anti*-Konfiguration der Protonen hin. Durch 1D-NOESY-Experimente ließ sich diese Annahme bestätigen (Abbildung A. 3). Es konnte eine Kopplung zwischen dem H<sup>19</sup> und H<sup>10</sup>-Proton und zwischen dem H<sup>18</sup> und H<sup>5</sup>-Proton beobachtet werden. Zwischen dem H<sup>18</sup> und H<sup>19</sup>-Proton konnte keine Kopplung festgestellt werden. Weiterhin wurde diese Annahme durch die Röntgenstrukturanalyse von **296a** bestätigt (Abbildung 56).

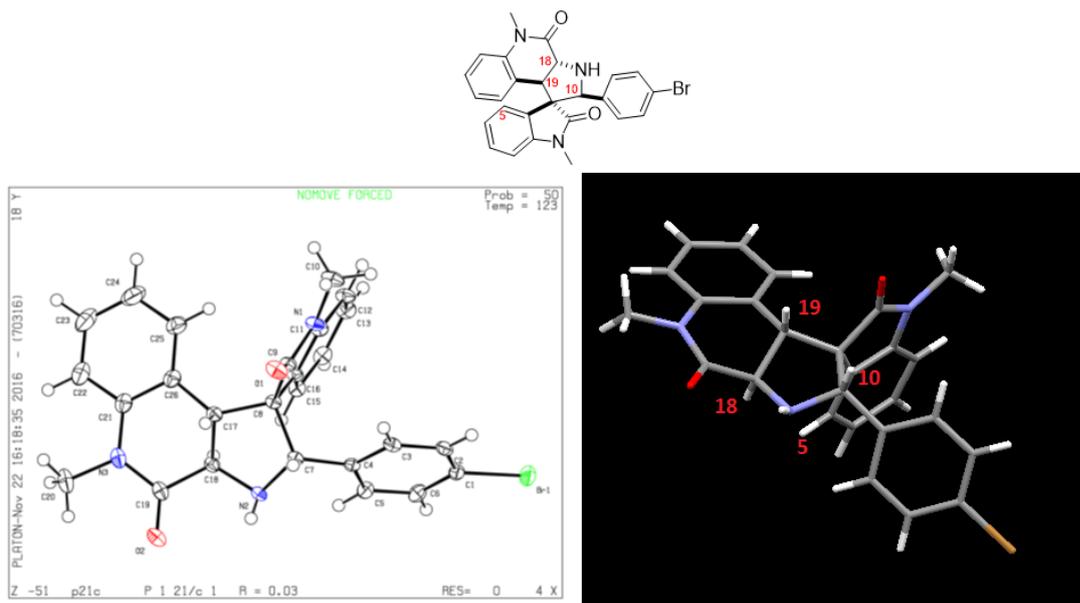
Für das Diastereomer **297a** ergab sich für die Protonen H<sup>18</sup> und H<sup>19</sup> eine Kopplungskonstante von 14.4 Hz (Abbildung A. 4). Dies deutet auf eine *anti*-Konfiguration der Protonen H<sup>18</sup> und H<sup>19</sup> hin. Durch 1D-NOESY-Experimente ließ sich diese Annahme bestätigen (Abbildung A. 5). Es konnte eine Kopplung zwischen Proton H<sup>19</sup> und Proton H<sup>5</sup> und zwischen Proton H<sup>10</sup> und H<sup>5</sup> festgestellt werden. Weiterhin wurde ein NOE zwischen dem Proton H<sup>10</sup> und den Protonen H<sup>12</sup> und H<sup>16</sup> beobachtet. Ebenfalls konnte eine Kopplung zwischen Proton H<sup>10</sup> und Proton H<sup>19</sup> gefunden werden. Zwischen den Protonen H<sup>18</sup> und H<sup>19</sup> konnte keine Kopplung festgestellt werden.

Für das Diastereomer **298a** konnte eine Kopplungskonstante für die Protonen H<sup>18</sup> und H<sup>19</sup> von 14.1 Hz mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie festgestellt werden (Abbildung A. 6). Dies deutet auf eine *anti*-Konfiguration der Protonen H<sup>18</sup> und H<sup>19</sup> hin. Durch 1D-NOESY-Experimente ließ sich diese Annahme bestätigen (Abbildung A. 7). Es konnte eine Kopplung zwischen den Protonen H<sup>19</sup> und H<sup>5</sup>, zwischen den Protonen H<sup>18</sup> und H<sup>10</sup> und zwischen den Protonen H<sup>19</sup> zu H<sup>12</sup> und H<sup>16</sup> beobachtet werden. Zwischen dem H<sup>18</sup>- und H<sup>19</sup>-Proton konnte keine Kopplung festgestellt werden.

Mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie konnte für das Diastereomer **299a** eine Kopplungskonstante für die Protonen H<sup>18</sup> und H<sup>19</sup> von 8.7 Hz ermittelt werden, was auf eine *syn*-Konfiguration schließen lässt (Abbildung A. 8). Durch 1D-NOESY-Experimente konnte eine Kopplung zwischen den Protonen H<sup>10</sup> und H<sup>12</sup> und H<sup>16</sup>, zwischen den Protonen H<sup>10</sup> und H<sup>5</sup> und zwischen den Protonen H<sup>18</sup> zu H<sup>21</sup> beobachtet werden (Abbildung A. 9).



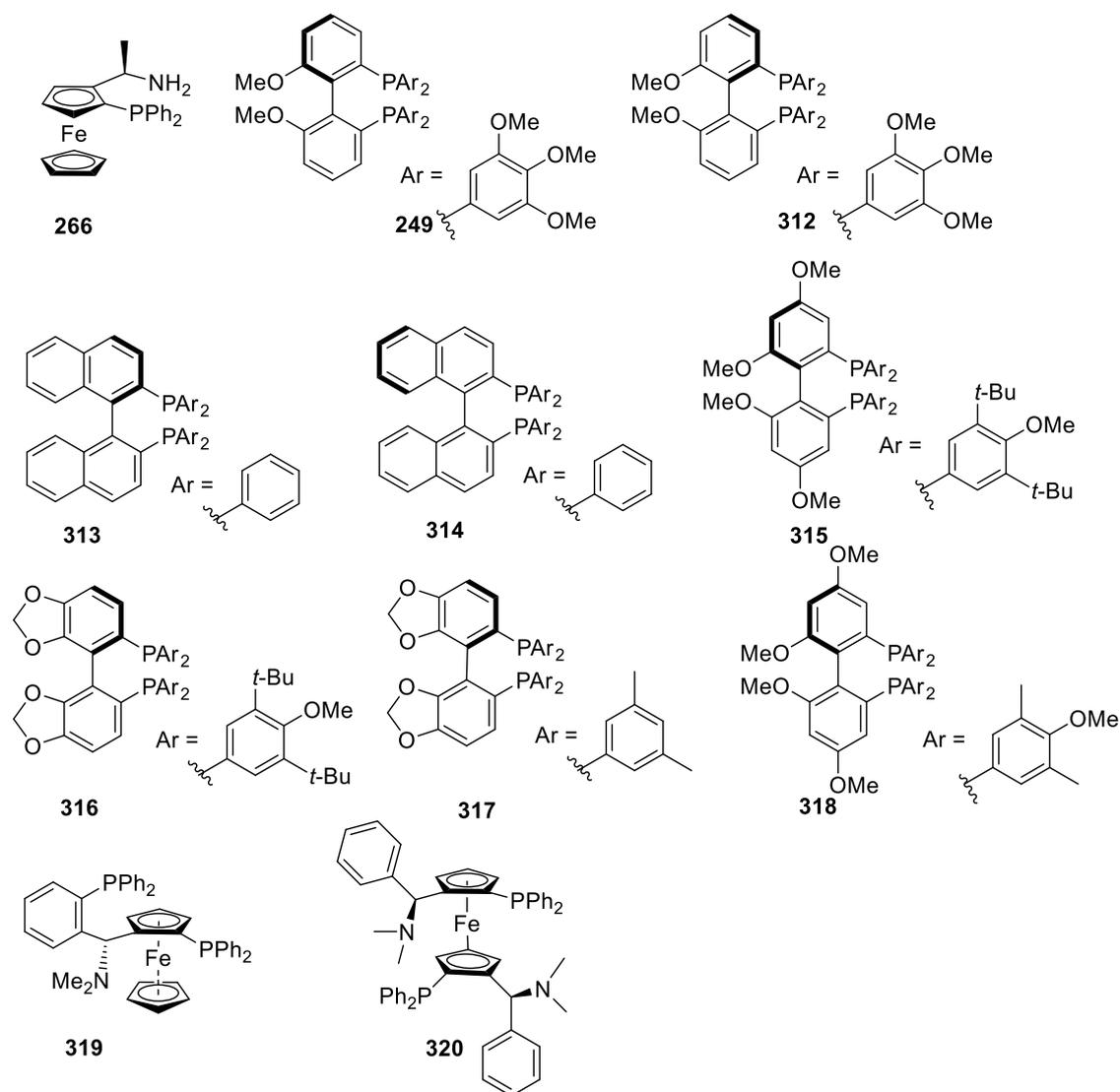
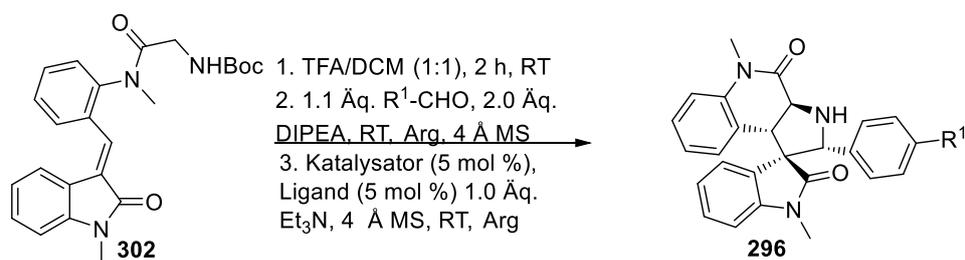
**Abbildung 55:** Übersicht über die relativen Konfigurationen der vier Cycloadditionsprodukte **296a**, **297a**, **298a**, **299a** mit Angabe der Kopplungskonstanten und NOE-Kontakte charakteristischer Protonen.



**Abbildung 56:** Kristallstruktur für das racemische Hauptdiastereomer *rac*-**296a**. Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Christopher Golz und Prof. Dr. Carsten Strohmann (TU Dortmund) durchgeführt.

#### 4.3.3.5 Optimierung der Reaktionsbedingungen für die katalytische enantioselective intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition.

Verschiedene chirale Liganden wurden zur Entwicklung einer enantioselectiven intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition vom Aryl-Amid **302** getestet (Tabelle 15). In anfänglichen Versuchen wurde die Schiff'sche Base mittels einer Extraktion nach publizierter Vorschrift<sup>[108]</sup> isoliert, worauf eine intramolekulare Cycloaddition folgte (Tabelle 15, Einträge 1-14). Chirale Phosphin-Liganden konnten sowohl in Kombination mit dem Silber(I)-Salz, als auch mit Kupfer(I)- oder Kupfer(II)-Salzen nicht überzeugen (Tabelle 15, Einträge 3-12). Der chirale Ferrocen-basierte Ligand **266** konnte mit Kupfer(II)-Salzen (Tabelle 15, Eintrag 2) eine leicht höhere Enantioselectivität im Vergleich zu Kupfer(I)-Salzen liefern (Tabelle 15, Eintrag 1). Das beste Ergebnis wurde mit dem chiralen Ferrocen-basierten Liganden **266** unter Einsatz von Kupfer(II)-Triflat erzielt, wobei eine gute Diastereoselectivität von 14: 2: 4: 1 und eine moderate Enantioselectivität von 49 % mit einer Ausbeute von 35 % des Hauptdiastereomers **296a** beobachtet werden konnte (Tabelle 15, Eintrag 2). Weiterhin wurde eine Eintopfreaktion überprüft, bei der die Schiff'sche Base *in situ* gebildet wurde (Tabelle 15, Einträge 15-29). Dabei wurden ebenfalls geringe Enantioselectivitäten zwischen 15 % und 33 % für die Verwendung chiraler Phosphin-Liganden in Kombination mit Kupfer(II)-Salzen beobachtet (Tabelle 15, Einträge 16-18, 23, 25-26). Mit der Verwendung von chiralen Ferrocen-basierten Liganden konnte eine höhere Enantioselectivität erzielt werden (Tabelle 15, Einträge 15, 19-22, 24, 27-29). Ligand **319** lieferte die besten Ergebnisse bezüglich Enantioselectivität und Ausbeute (Tabelle 15, Eintrag 19).

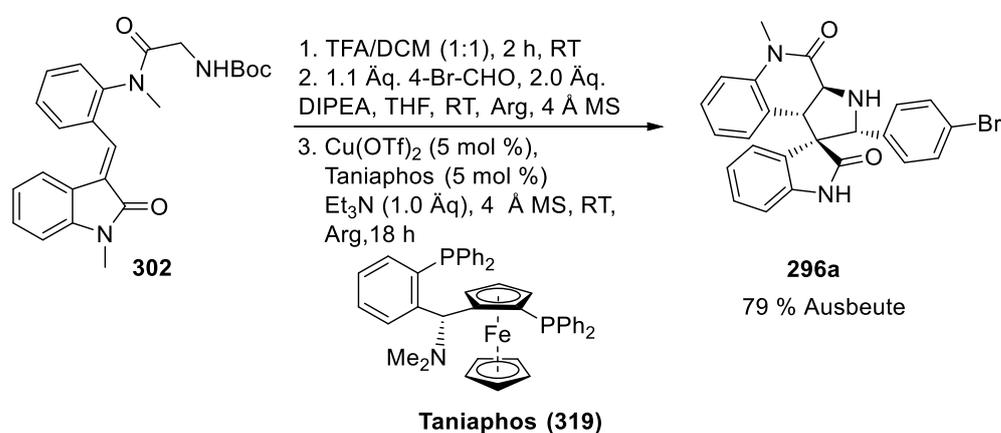
**Tabelle 15:** Optimierung der Reaktionsbedingungen für die katalytisch enantioselektive intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition und Übersicht über getestete chirale Liganden.

Eintrag	R <sup>1</sup>	Katalysator	Ligand	LÖMI	d.r. [b]	Ausbeute [%] [c]	ee [%] [d]
1 [e]	Br	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> OTf	266	DCM	12: 3: 5: 1	32	45
2 [e]	Br	Cu(OTf) <sub>2</sub>	266	DCM	14: 2: 4: 1	35	49
3 [e]	Br	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> BF <sub>4</sub>	249	DCM	15: 3: 5: 1	21	23 [g]
4 [e]	Br	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> OTf	249	DCM	13: 4: 7: 1	12	5 [g]

Eintrag	R <sup>1</sup>	Katalysator	Ligand	LÖMI	d.r. <sup>[b]</sup>	Ausbeute [%] <sup>[c]</sup>	ee [%] <sup>[d]</sup>
5 <sup>[e]</sup>	Br	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	<b>249</b>	DCM	n.d.	18	15 <sup>[g]</sup>
6 <sup>[e]</sup>	Br	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>249</b>	DCM	1.2: 1.2: 1: 1	20	0
7 <sup>[e]</sup>	Br	AgOAc	<b>249</b>	DCM	2: 2: 1: 2	23	5 <sup>[g]</sup>
8 <sup>[e]</sup>	Br	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> OTf	<b>312</b>	DCM	1.8: 1: 1.4: 1.3	18	0
9 <sup>[e]</sup>	Br	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> BF <sub>4</sub>	<b>313</b>	DCM	1.2: 1: 1.1: 1	17	6
10 <sup>[e]</sup>	Br	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	<b>314</b>	THF	11: 4: 9: 1	18	7 <sup>[g]</sup>
11 <sup>[e]</sup>	Br	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>315</b>	DCM	6.6: 6.2: 6.4: 1	15	15 <sup>[g]</sup>
12 <sup>[e]</sup>	Br	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>316</b>	DCM	11: 3: 5: 1	25	7
13 <sup>[e]</sup>	H	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>266</b>	THF	16: 3: 5: 1	23	29
14 <sup>[e]</sup>	Br	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	<b>266</b>	DCM	n.d.	21	22
15 <sup>[f]</sup>	Br	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>266</b>	THF	14: 17: 17.5: 1	23	67
16 <sup>[f]</sup>	Br	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>317</b>	THF	n.d.	15	23
17 <sup>[f]</sup>	Br	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>318</b>	THF	n.d.	28	33 <sup>[g]</sup>
18 <sup>[f]</sup>	Br	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>315</b>	THF	n.d.	21	15 <sup>[g]</sup>
19 <sup>[f]</sup>	Br	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>319</b>	THF	16: 3: 5: 1	79	96
20 <sup>[f]</sup>	Br	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>319</b>	DCM	13: 4: 8: 1	68	92
21 <sup>[f]</sup>	Br	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>319</b>	Et <sub>2</sub> O	11: 2: 8: 1	54	90
22 <sup>[f]</sup>	NO <sub>2</sub>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>266</b>	DCM	n.d.	13	47
23 <sup>[f]</sup>	NO <sub>2</sub>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>315</b>	THF	15: 6: 12: 1	24	63 <sup>[g]</sup>
24 <sup>[f]</sup>	NO <sub>2</sub>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>320</b>	THF	14: 3: 14: 1	44	83
25 <sup>[f]</sup>	NO <sub>2</sub>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>317</b>	THF	16: 2: 6: 1	35	23
26 <sup>[f]</sup>	NO <sub>2</sub>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>318</b>	THF	16: 4: 13: 1	25	29 <sup>[g]</sup>
27 <sup>[f]</sup>	NO <sub>2</sub>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>319</b>	DCM	13: 2: 8: 1	63	94
28 <sup>[f]</sup>	NO <sub>2</sub>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>319</b>	Et <sub>2</sub> O	11: 2: 6: 1	55	95
29 <sup>[f]</sup>	NO <sub>2</sub>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>319</b>	THF	14: 4: 6: 1	68	98

[a] Reaktionsbedingungen: Boc-Aryl-Amid (0.2 mmol) wurde in einem Gemisch aus TFA/DCM (1:1) (3 mL) für 2 h bei RT behandelt. Aldehyd (0.22 mmol) wurde mit DIPEA (0.4 mmol), Katalysator (5 mol%), Ligand (5 mol%), und Et<sub>3</sub>N (0.2 mmol) im Lösungsmittel (4 mL) umgesetzt. [b] d.r. = Diastereomerenverhältnis; bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR vom Rohprodukt. [c] Ausbeute für das isolierte Hauptdiastereomer nach Silica-Säulenchromatographie. [d] Bestimmt für das Hauptdiastereomer durch HPLC Analyse an chiraler Phase. [e] Zeit für Iminbildung 12 h, danach erfolgte eine Extraktion. [f] Zeit für Iminbildung 5 min, danach Zugabe der Katalysatoren und Liganden. [g] Entgegengesetztes Enantiomer. n.d.= nicht bestimmbar.

Die optimalen Reaktionsbedingungen für das Aryl-Amid **302** für die Kaskade aus Aminbildung (Schritt 1), Bildung des Azomethins *in situ* (Schritt 2) und nachfolgender intramolekularer 1,3-dipolarer Cycloaddition (Schritt 3) sind in Abbildung 57 dargestellt. Für die intramolekulare Cycloaddition konnten die besten Ergebnisse mit dem Katalysator Kupfer(II)triflat (5 mol%) in Kombination mit dem chiralen Liganden Taniaphos (**319**) (5 mol%) in Gegenwart von Triethylamin (1.0 Äq.) als Base in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur und in Anwesenheit eines 4 Å Molekularsiebs unter Argon-Atmosphäre erzielt werden. Das Cycloadditionsprodukt **296a** konnte mit einer Ausbeute von 79 % mit einer Diastereoselektivität von 16: 3: 5: 1 und einer Enantioselektivität von 96 % isoliert werden.



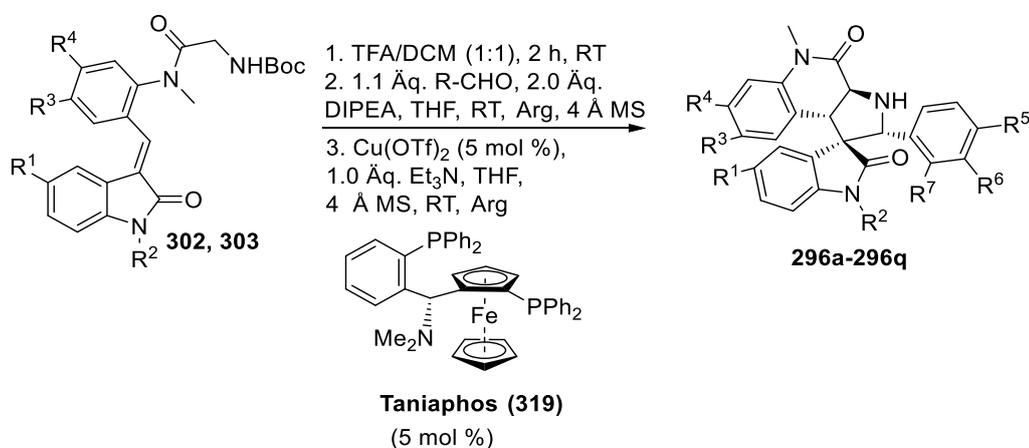
**Abbildung 57:** Optimierte Reaktionsbedingungen für die Kupfer(II)-katalysierte, intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition.

#### 4.3.3.6 Untersuchungen zur Anwendbarkeit der intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition

Nachdem die Reaktionsbedingungen für die intramolekulare enantioselektive Cycloaddition optimiert wurden, sollte die Anwendbarkeit der Reaktion auf verschiedene Substrate überprüft werden. Dazu wurden verschiedene substituierte Aldehyde zur Bildung der Schiff'schen Base eingesetzt (Tabelle 16, Einträge 1-9). Die Einführung einer elektronenziehenden Gruppe, wie zum Beispiel einer Fluor-, Brom-, Chlor-, Nitro- oder Trifluormethyl-Gruppe an den Positionen R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> (Tabelle 16, Einträge 1, 3-9), lieferte Cycloaddukte mit moderaten bis guten Ausbeuten (51-79 %) mit einer hohen Enantioselektivität (92-98 %). Die Einführung von elektronendonierenden Gruppen an Position R<sup>1</sup>, wie zum Beispiel einer Methoxy-Gruppe in Kombination mit elektronenziehenden Gruppen an Position R<sup>5</sup> (Tabelle 16, Einträge 10-12), resultierte in

moderaten Ausbeuten (37-54 %) des Produktes **296** mit hoher Enantioselektivität (97-98 %). Der Einsatz von elektronenziehenden Gruppen an Position R<sup>1</sup>, wie zum Beispiel eines Chlor- oder Brom-Atoms (Tabelle 16, Einträge 14-15), wirkte sich auf die Ausbeute des Produktes **296** (14-16 %) aus, wobei die Enantioselektivität bei 98 % bzw. 93 % lag. Eine Einführung einer Benzyl-Gruppe an Position R<sup>2</sup> (Tabelle 16, Eintrag 13) anstelle einer Methyl-Gruppe, beeinflusste die Diastereoselektivität (16:3:13:1) und führte somit zu einer Abnahme der Ausbeute (18 %), wohingegen weiterhin eine hohe Enantioselektivität beobachtet werden konnte. Elektronenziehende Gruppen an Position R<sup>3</sup>, wie zum Beispiel eine Chlor-Gruppe (Tabelle 16, Eintrag 16), resultierten in niedrigen Enantioselektivitäten (81 %), wohingegen elektronendonierende Substituenten an Position R<sup>4</sup>, wie zum Beispiel eine Dimethylamin-Gruppe (Tabelle 16, Eintrag 17), die Enantioselektivität erhöhten. Für die Verwendung von Alanin- und Phenylalanin-basierten *N*-Aryl-Amiden konnte bei der intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition keine Produktbildung nachgewiesen werden. Nur der Einsatz von Glycin-basierten *N*-Aryl-Amiden führte zur Produktbildung.

**Tabelle 16:** Anwendbarkeit der intramolekularen enantioselektiven 1,3-dipolaren Cycloaddition.



Eint.	ID	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	d.r. [b]	Ausb [%] <sup>[c]</sup>	ee [%] <sup>[d]</sup>
1	<b>296a</b>	H	Me	H	H	Br	H	H	16: 3: 5: 1	79	96
2	<b>296b</b>	H	Me	H	H	H	H	H	11: 3: 4: 1	58	96
3	<b>296c</b>	H	Me	H	H	Cl	H	H	10: 2: 5: 1	56	96
4	<b>296d</b>	H	Me	H	H	F	H	H	12: 3: 5: 1	57	97
5	<b>296e</b>	H	Me	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	15: 2: 7: 1	78	95
6	<b>296f</b>	H	Me	H	H	H	Br	H	13: 4: 8: 1	72	92
7	<b>296g</b>	H	Me	H	H	H	F	H	10: 3: 5: 1	51	98
8	<b>296h</b>	H	Me	H	H	H	H	NO <sub>2</sub>	14: 2: 9: 1	61	97
9	<b>296i</b>	H	Me	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	14: 4: 6: 1	68	98
10	<b>296j</b>	OMe	Me	H	H	Br	H	H	8: 2: 4: 1	54	98
11	<b>296k</b>	OMe	Me	H	H	Cl	H	H	10: 2: 4: 1	38	98

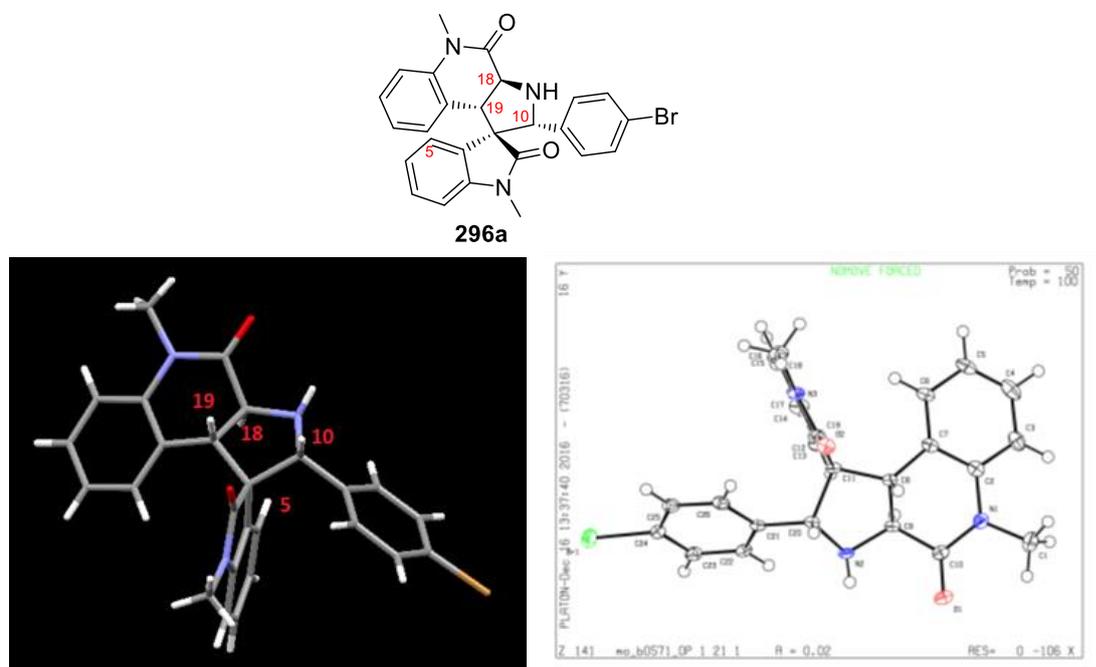
Eint.	ID	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	d.r. [b]	Ausb [%][c]	ee [%][d]
12	<b>296l</b>	OMe	Me	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	14: 4: 6: 1	37	97
13	<b>296m</b>	H	Bn	H	H	Br	H	H	16: 3: 13: 1	18	97
14	<b>296n</b>	Cl	Me	H	H	Br	H	H	n.d.	14	98
15	<b>296o</b>	Br	Me	H	H	Br	H	H	n.d.	16	93
16	<b>296p</b>	H	Me	Cl	H	Br	H	H	13: 1.7: 8: 1	31	81
17	<b>296q</b>	H	Me	H	NMe <sub>2</sub>	Br	H	H	15: 2: 6: 1	36	95

[a] Reaktionsbedingungen: Aryl-Amid (0.2 mmol), Aldehyd (0.22 mmol), DIPEA (0.4 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol%), Taniaphos (5 mol%), Et<sub>3</sub>N (0.2 mmol), THF (4 mL). [b] d.r. = Diastereomerenverhältnis, bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR vom Rohprodukt. [c] Ausbeute für das isolierte Hauptdiastereomer **296** nach Silica-Säulenchromatographie. [d] Bestimmt für das Hauptdiastereomer **296** durch HPLC Analyse an chiraler Phase. DIPEA = Diisopropylethylamine; THF = Tetrahydrofuran; DCM = Dichlormethan; TFA = Trifluoressigsäure, n.d. = nicht bestimmbar; Eintr. = Eintrag, Ausb = Ausbeute. *Vielen Dank an Dr. Chinta Nagaraju für die Bereitstellung der Boc-geschützten Amine für die Einträge 13-17.*

#### 4.3.3.7 Bestimmung der absoluten Konfiguration

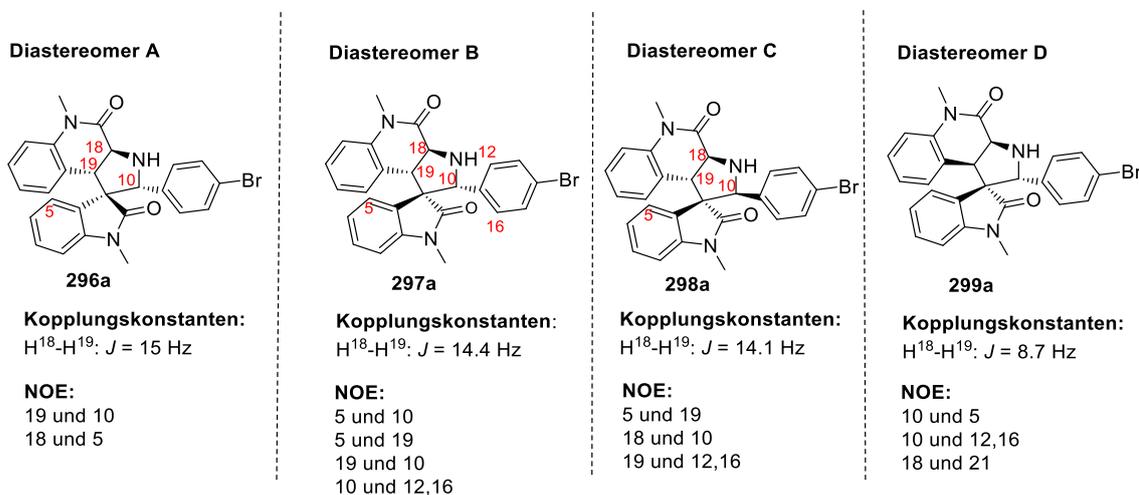
Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Christopher Golz, Lena Knauer und Prof. Dr. Carsten Strohmann (TU Dortmund) durchgeführt.

Das Cycloaddukt **296a** der intramolekularen enantioselektiven 1,3-dipolaren Cycloaddition wurde aus *n*-Pentan und Ethylacetat (5:1) kristallisiert, sodass mittels Röntgenstrukturanalyse die absolute Konfiguration bestimmt werden konnte.



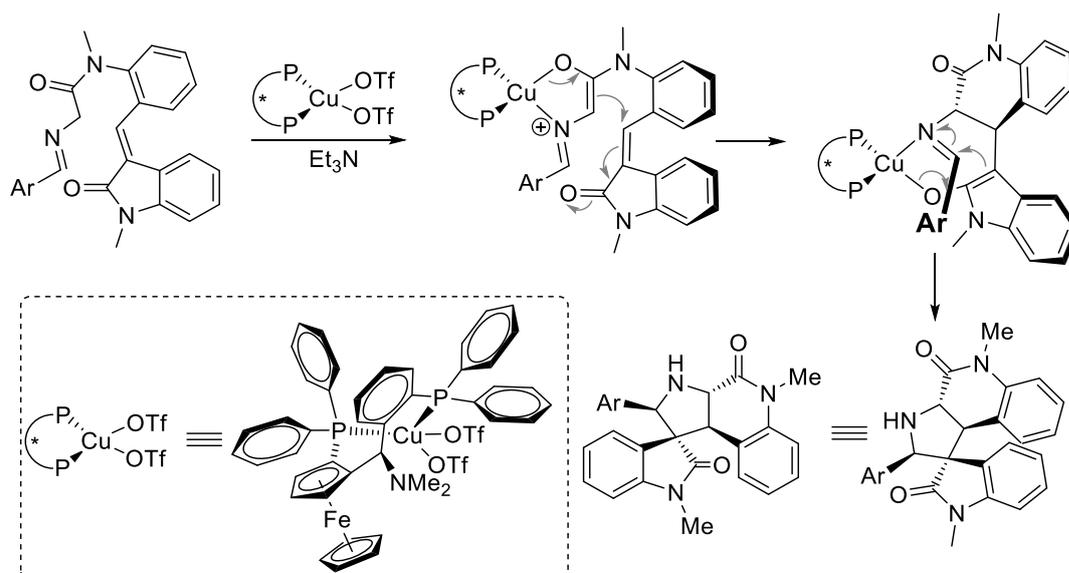
**Abbildung 58:** Kristallstruktur des Cycloaddukts **289a**. Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Christopher Golz, Lena Knauer und Prof. Dr. Carsten Strohmann (TU Dortmund) durchgeführt.

Die relative Konfiguration wurde durch die Bestimmung der absoluten Konfiguration überprüft. Die in Abbildung 59 dargestellten Strukturen der Diastereomere **296a**, **297a**, **298a** und **299a** wurden basierend auf der ermittelten absoluten Konfiguration angepasst.



**Abbildung 59:** Strukturen der gebildeten Diastereomere basierend auf der absoluten Konfiguration von Verbindung **296a**.

In Abbildung 60 ist ein möglicher stereochemischer Verlauf der Cycloaddition zur Bildung von Verbindung **296a** dargestellt. Basierend auf früheren Beobachtungen wurde der stereochemische Verlauf der Reaktion vorgeschlagen.<sup>[139] [140] [141] [142] [143]</sup> In vorigen Beobachtungen wurde die Bildung des *endo*-Produktes bei einer intramolekularen Cycloaddition gezeigt.<sup>[108]</sup> Hier konnte eine hoch enantioselektive Bildung des *exo*-Produktes beobachtet werden. Die Bildung des *exo*-Produktes konnte bisher für *S*-geformte Azomethin-Ylide unter Kupfer-Katalyse festgestellt werden.<sup>[144] [145] [146] [147] [148]</sup> Die Bildung des *exo*-Produktes und die Strukturen der Diastereomere geben Hinweise auf eine nicht-konzertierte 1,3-dipolare Cycloaddition. Die Bildung eines Komplexes kann durch Koordination von Kupfer(II) zum *P,P*-zweizähligen Liganden (Taniaphos **319**) gebildet werden. Dadurch kann eine anti-selektive konjugierte Addition vom Azomethin-Ylid zum ungesättigten Akzeptor katalysiert werden. Eine nachfolgende Zyklisierung im Sinne einer Mannich-Reaktion würde das *exo*-Produkt über den energetisch günstigsten Übergangszustand liefern, bei dem Kupfer zum Sauerstoff des Enols und zum Stickstoff des Imins koordiniert wird.

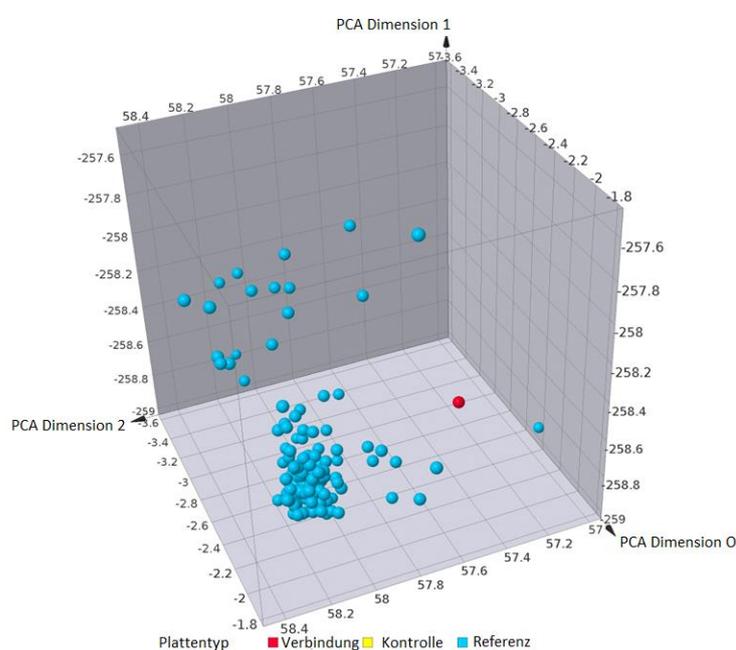


**Abbildung 60:** Vorgeschlagene Intermediate und Übergangszustände für die Bildung von Verbindung **296a** über eine Kupfer(II)-katalysierte enantioselective 1,3-dipolare Cycloaddition.

#### 4.3.3.8 Biologische Untersuchungen

Die synthetisierten Cycloadditionsprodukte wurden in einem *Cell-painting Assay* vom *Compound Management and Screening Center* (COMAS) in Dortmund untersucht. Bei dem *Cell-painting Assay* handelt es sich um einen morphologischen Profilierungsassay.<sup>[149]</sup> Mikroskopiebilder von Zellen werden häufig für eine Profilierung genutzt, da diese eine große Menge an Informationen über komplexe Phänotypen liefern.<sup>[150]</sup> Das phänotypische Screening war die Grundlage für die Entdeckung neuer niedermolekularer Substanzen. Als Sonden und Arzneimittel konnten diese niedermolekularen Substanzen angewendet werden.<sup>[149]</sup> Es konnten genetische Regulatoren vieler biologischer Prozesse durch phänotypische Screenings entdeckt werden.<sup>[149]</sup> Auch neue biologische Aktivitäten konnten durch phänotypische Profilierung beobachtet werden.<sup>[151]</sup> Bei dem *Cell-painting Assay* werden verschiedene zelluläre Kompartimente (Nukleus, Nukleoli, Mitochondrien, Endoplasmatisches Retikulum, Golgi, Plasmamembran, Aktin-Cytoskelett und cytosolische Ribonukleinsäure) in fünf verschiedenen Kanälen angefärbt. Durch nachfolgende Analyse der Bilder werden mehrere Parameter von jedem Kanal abgeleitet. Die bestimmten Profile können mit charakteristischen Profilen von Referenzverbindungen verglichen werden.<sup>[149]</sup>

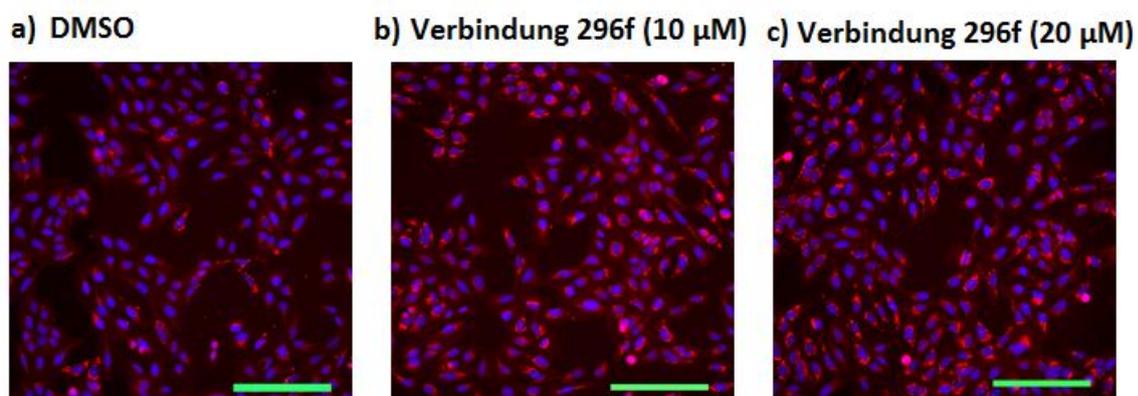
Die Chinolin-Pyrrolidinyl-Spirooxindole wurden im *Cell Painting assay* zusammen mit Referenzverbindungen getestet, um mögliche biologische Aktivitäten der Spirooxindole zu bestimmen. Um ein breites biologisches Spektrum abzudecken, wurden ungefähr 160 Referenzverbindungen ausgewählt.<sup>[152]</sup> Es wurden U2OS-Zellen (humane Osteosarcoma-Zellen) verwendet. Mit einer Hauptkomponentenanalyse (PCA, *Principal Component Analysis*) konnte festgestellt werden, dass Verbindung **296f** in einem anderen Parameterraum lag als die DMSO-Kontrolle (Abbildung 61). Es konnte gezeigt werden, dass Verbindung **296f** eine neue Bioaktivität besitzt oder eine Bioaktivität aufweist, welche nicht durch die Referenzverbindungen abgedeckt wurde.



**Abbildung 61:** Darstellung von Verbindung **296f** (rot), Referenzverbindungen (Cyanblau) und DMSO als Kontrolle (gelb, unter den inaktiven Referenzverbindungen) in den Koordinaten der ersten drei Hauptkomponentenanalyse. PCA = Hauptkomponentenanalyse (*principal component analysis*).

Die mit Verbindung **296f** (10  $\mu$ M und 20  $\mu$ M) behandelten Zellen zeigten bei Betrachtung der Mikroskopiebilder einen auffälligen Effekt im *Mito Tracker* Kanal (Abbildung 62). Alle anderen Kanäle zeigten keine Unterschiede zur DMSO-Kontrolle. In der Zellpopulation der DMSO-Kontrolle konnte eine starke Färbung der Mitochondrien nur bei einer geringen Anzahl der Zellen beobachtet werden. Die mit **296f** behandelten Zellen zeigten fast in jeder Zelle eine intensive Färbung der Mitochondrien. Diese verstärkte Anfärbung der Mitochondrien kann auf einen Anstieg des mitochondrialen Membranpotentials

zurückzuführen sein. Weiterhin kann auch eine Veränderung der Lipidzusammensetzung der Mitochondrienmembran für die verstärkte Anfärbung der Mitochondrien verantwortlich sein. Um die Wirkungsweise der Chinolin-Pyrrolidinyl-Spirooxindole aufzuklären, müssten weitere Untersuchungen durchgeführt werden.



**Abbildung 62:** Mitochondrien gefärbt mit *Mito Tracker* in rot, Zellkern gefärbt mit *Hoechst 33442* in blau. a) Zellen mit DMSO behandelt. b) Behandelte Zellen mit **296f** (10  $\mu$ M). c) Behandelte Zellen mit **296f** (20  $\mu$ M). Der *Cell-painting Assay* wurde vom *Compound Management and Screening Center* (COMAS) in Dortmund durchgeführt.

## 5. Zusammenfassung

---



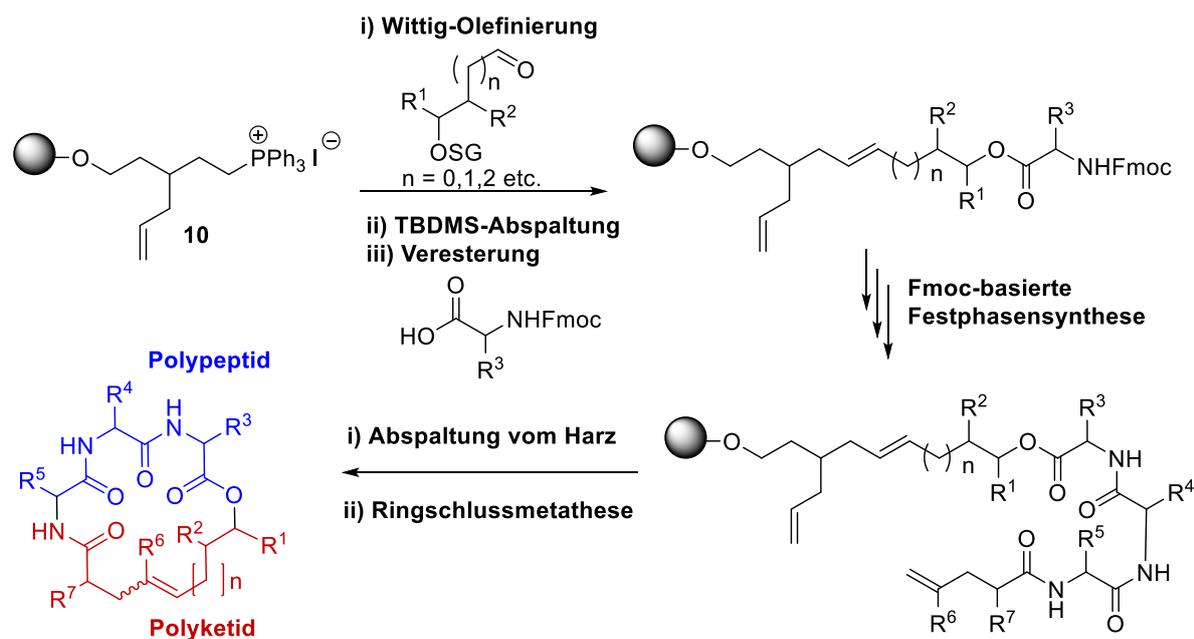
Naturstoffe besitzen verschiedene biologische Aktivitäten und komplexe molekulare Pharmakophore, die als Grundlage für die Synthese neuer Wirkstoffe genutzt werden können. Dabei dienen Naturstoffe als Leitstrukturen für die Synthese von Substanzbibliotheken. In dieser Arbeit sollte die Synthese des Depsipeptids Chondramid C und seiner Analoga untersucht werden. Weiterhin sollte eine Substanzbibliothek basierend auf dem Picolinamid- und Benzamid-Grundgerüst dargestellt werden, um mögliche Sec14p-Inhibitoren zu identifizieren. Im Rahmen eines Kooperationsprojektes sollten die synthetisierten Picolinamide und Benzamide mit genetischen, biochemischen und *in silico* Untersuchungen hinsichtlich ihrer Aktivität überprüft werden. Eine weitere Substanzbibliothek sollte auf ihre Aktivität gegen Sec14p überprüft werden. Dazu sollte eine Substanzbibliothek basierend auf dem Oxazolidinon-Grundgerüst aufgebaut werden. Eine weitere interessante Substanzklasse stellen die 3,3'-Pyrrolidinyl-Spirooxindole dar. Dazu sollte in dieser Arbeit eine intramolekulare enantioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition zur Darstellung von Chinolin-Pyrrolidinyl-Spirooxindolen entwickelt werden.

### Kapitel 1: Cyclodepsipeptide

Viele Naturstoffe mit einer Bioaktivität sind Makrozyklen, welche eine stereochemische Komplexität in einer konformativ vorgeordneten Ringstruktur bilden. Für einige Cyclodepsipeptide konnten antiproliferative Wirkungen gegenüber verschiedenen Krebszelllinien und eine Beteiligung an der Aktin-Dynamik festgestellt werden.

In dieser Arbeit wurden basierend auf einer Festphasensynthese und anschließender Ringschlussmetathese verschiedene Depsipeptide dargestellt (Schema 5.1). Zunächst wurden die Bausteine für den Aufbau der Depsipeptide synthetisiert. Es konnte gezeigt werden, dass mittels der synthetisierten Bausteine die benötigten Harz-gebundenen Alkohol-Linker für Chondramid C (**8**) und dessen Analogon (**9**) synthetisiert werden konnten. Diese wurden erfolgreich in einer Fmoc-basierten Festphasen-Peptidsynthese eingesetzt und die entsprechenden Peptide an der festen Phase aufgebaut. Da die *Relay*-Ringschlussmetathese an der festen Phase zu keinen isolierbaren Produkten führte, wurden die aufgebauten Peptide von der festen Phase abgespalten. Nach Isolierung der linearen Peptide konnten mittels einer Ringschlussmetathese die cyclischen Produkte in

Lösung erfolgreich dargestellt werden. Somit konnte gezeigt werden, dass für die gebildeten Peptidsequenzen die Ringschlussmetathese in Lösung besser funktionierte als an der festen Phase. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass der Ringschluss für die Synthese von Chondramid C (**8**) im Vergleich zu dessen Analogon (**9**) besser funktionierte. Nach erfolgreicher Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe konnte Chondramid C dargestellt werden.



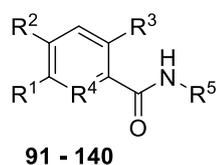
**Schema 5.1:** Zusammenfassung der Synthese von Cyclodepsipeptiden.

## Kapitel 2: Identifizierung neuer Sec14p-Inhibitoren - Picolinamide und Benzamide

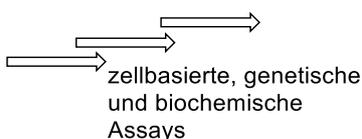
Zusammenfassend wurden in dieser Arbeit neue Inhibitoren, basierend auf den Picolinamid- und Benzamid-Grundgerüsten, für das *S. cerevisiae* PtdIns/PtdCho-Transferprotein Sec14p identifiziert (Schema 5.2). Basierend auf einer durch Hochdurchsatzanalysen identifizierten Verbindung **74**, wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Substanzbibliothek (Verbindungen **91-140**) aufgebaut. Dazu wurden verschiedene Carbonsäuren mit substituierten Aminen über eine Amidbindung verknüpft. Diese Substanzbibliothek wurde im Rahmen verschiedener Kooperationen auf ihre Aktivität gegenüber *S. cerevisiae* Zellen (Wildtyp und *SEC14* Deletionsstamm) getestet. Mittels HIP/HOP-Analysen wurde das primäre Target Sec14p weiter verifiziert. Mittels

biochemischen Experimenten konnte festgestellt werden, dass der PtdIns-Transfer durch die aktiven Picolinamide und Benzamide in gereinigten *in vitro* Systemen inhibiert wird und dass Sec14p das einzige Target dieser Inhibitoren ist. Mit Mutagenese-Experimenten konnten resistente Bereiche, welche an der Sec14p-Lipidbindetasche lokalisiert sind, identifiziert werden. Durch die co-Kristallisation von Sec14p mit dem Inhibitor **91** wurde die Bindung dieser Inhibitoren in die Lipidbindetasche von Sec14p und die resistenten Bereiche der Lipidbindetasche bestätigt.

**Darstellung Substanzbibliothek:  
Picolinamide und Benzamide**

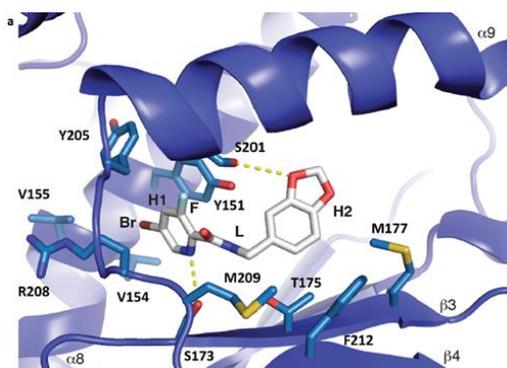


**Biologische Untersuchungen  
(Kooperationspartner)**

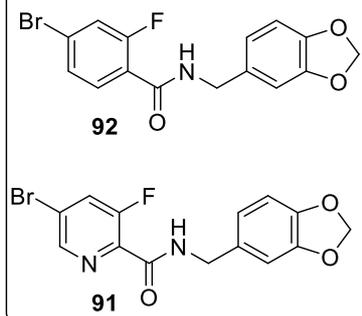


**Target: Sec14p**  
Phosphatidylinositol-Transfer-Protein  
in *Saccharomyces cerevisiae*

**Co-Kristallstruktur Sec14p und Verbindung 91**



**aktivste  
Verbindungen**



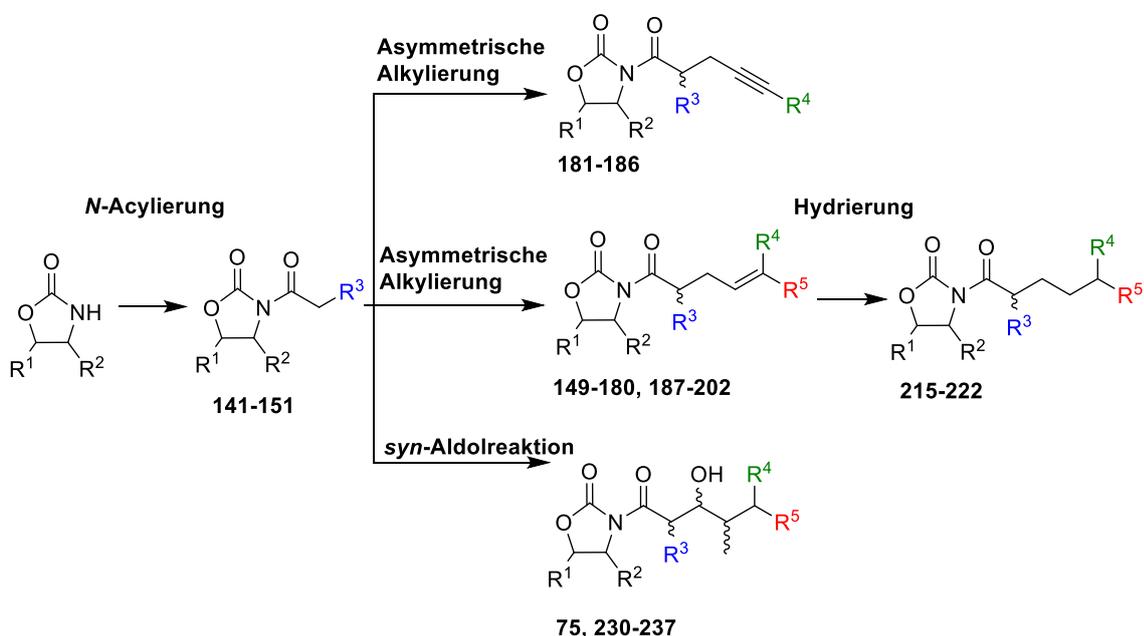
**Schema 5.2:** Zusammenfassung der Identifikation neuer Sec14p-Inhibitoren basierend auf der Picolinamid- und Benzamid-Grundstruktur.

### Kapitel 3: Identifizierung neuer Sec14p-Inhibitoren - Oxazolidinone

Eine weitere Substanzklasse wurde auf ihre Aktivität gegen Sec14p überprüft. Dazu wurde in dieser Arbeit eine Substanzbibliothek basierend auf dem Oxazolidinon-Grundgerüst synthetisiert. Grundlage der Synthese der Oxazolidinone war eine chemogenomische Profilierung (Dr. Verena Pries, Novartis), bei der das Oxazolidinon **75** eine Aktivität gegenüber dem PtdIns/PtdCho-Transferprotein Sec14p gezeigt hatte. Somit wurde in dieser Arbeit basierend auf Verbindung **75** eine Substanzbibliothek

synthetisiert, die auf ihre biologische Aktivität gegenüber Sec14p überprüft wurde. Es konnten *N*-acylierte Oxazolidinone (**141-151**) aus verschiedenen Auxiliaren dargestellt werden, die als Ausgangssubstanzen in einer asymmetrischen Alkylierung zur Darstellung von *N*-alkylierten Oxazolidinonen (**152-202**) dienten. Weiterhin wurden hydrierte Verbindungen (**215-222**) dargestellt. Über eine *syn*-Aldolreaktion mit Dibutylboryltriflat wurde der Zugang zu Aldol-Verbindungen (**75, 230-237**) erreicht. Nur Verbindung **75** zeigte in zell-basierten Wachstumsexperimenten und in einem Lipidtransferassay eine Aktivität auf Sec14p.

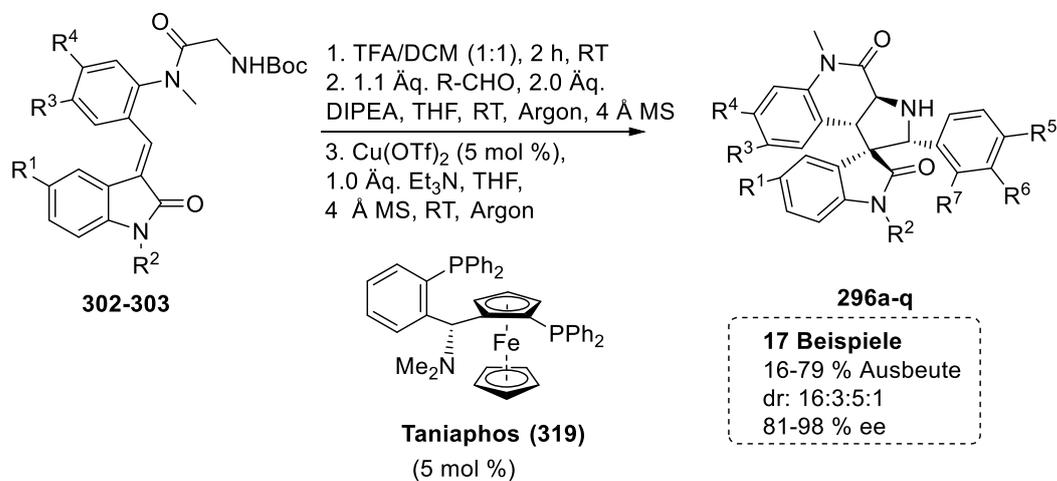
Weiterhin wurde die Substanzbibliothek in weiteren zellulären Assays untersucht. Für einige Oxazolidinone konnte für den Autophagie-Signaltransduktionsweg eine Aktivität gezeigt werden. Für die Oxazolidinone wurden IC<sub>50</sub>-Werte zwischen 0.63 und 4.54 µM ermittelt, wobei die Verbindungen alle eine Styrol- oder Phenylacetylen- oder Benzyl-Einheit besaßen. Eine Testung von Verbindung **192** gegen vierzehn verschiedene Kinasen, die an der Autophagie beteiligt sind, zeigte nur eine moderate Inhibierung von unter 40 %.



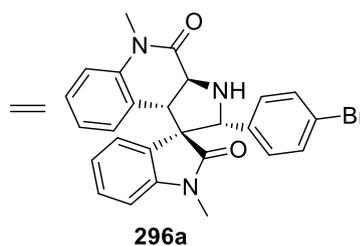
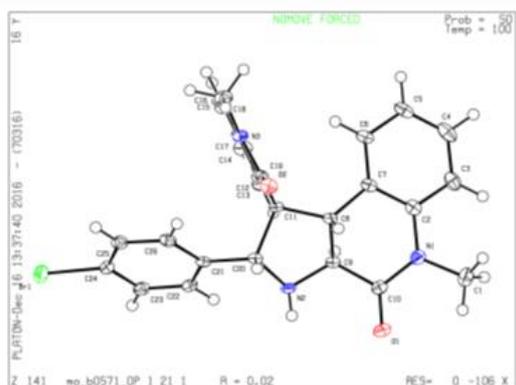
**Schema 5.3:** Zusammenfassung der Syntheseschritte zur Darstellung der Oxazolidinon-Substanzbibliothek.

## Kapitel 4: Entwicklung einer intramolekularen enantioselektiven 1,3-dipolaren Cycloaddition

Eine interessante Substanzklasse stellen die 3,3'-Pyrrolidiny-Spirooxindole dar, welche ein privilegiertes heterozyklisches Motiv besitzen. Dieses Motiv bildet die Kerneinheit in einer Reihe von Alkaloiden mit bekannten und diversen Bioaktivitätsprofilen. Im Gegensatz zu intermolekularen 1,3-dipolaren Cycloadditionen sind intramolekulare 1,3-dipolare Cycloadditionen bislang kaum untersucht. In dieser Arbeit wurde eine hoch enantioselektive intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition zur Darstellung von Spirooxindol-Verbindungen entwickelt (Schema 5.4). Dazu wurden zunächst Boc-Aryl-Amide (**302**, **303**) dargestellt. Vorausgegangene Experimente, die über eine Kaskade von Staudinger-Reaktion, Aza-Wittig-Reaktion und nachfolgender intramolekularer Cycloaddition abliefen, zeigten aufgrund der schnell ablaufenden Reaktion nur eine geringe Diastereoselektivität, sodass keine Enantioselektivität induziert werden konnte. Durch Verwendung von synthetisierten Boc-Aryl-Amiden konnte die Reaktion optimiert werden. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe wurde die Schiff'sche Base *in situ* generiert, gefolgt von der intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition. Die Optimierung der intramolekularen Cycloaddition ergab als optimale Reaktionsbedingungen 5 mol% Cu(OTf)<sub>2</sub> mit 5 mol% Taniaphos **319** unter Verwendung von Triethylamin in Tetrahydrofuran unter Einsatz eines 4 Å Molekularsiebs. Bei der Reaktion konnten vier Diastereomere identifiziert werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass ohne Isolierung der Schiff'schen Base bessere Ergebnisse bzgl. der Enantioselektivität erzielt wurden. Bei der intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition wurde ein quartäres Kohlenstoffatom und drei tertiäre Stereozentren erzeugt. Es konnten 17 Beispiele mit einer hohen Enantioselektivität gezeigt werden. Die absolute Konfiguration des Produktes **296a** wurde mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmt. In einem *Cell-painting Assay* konnte für Verbindung **296f** eine verstärkte Anfärbung der Mitochondrien beobachtet werden. Im Vergleich zu verschiedenen Referenzverbindungen konnte gezeigt werden, dass Verbindung **296f** eine neue Bioaktivität aufweist oder eine Bioaktivität besitzt, welche nicht von den Referenzverbindungen abgedeckt wurde.



#### Bestimmung der absoluten Konfiguration: Kristallstruktur



**Schema 5.4:** Zusammenfassung der Darstellung von Spirooxindolen basierend auf einer intramolekularen enantioselektiven 1,3-dipolaren Cycloaddition.

## **6. Experimenteller Teil**

---



## 6.1 Materialien und Methoden

### 6.1.1 Geräte und Verfahren

#### Massenspektrometrie

##### LC-MS:

LC-MS Messungen wurden mit einer Hewlett Packard Series 1100/Finnigan *LCQ Advantage* Anlage aufgenommen. Als Vorsäule wurde eine *VP 50/21 Nucleodur C18 Gravity* 5  $\mu\text{m}$  und als Hauptsäule eine *125/4 Nucleodur C18 Gravity* 3  $\mu\text{m}$  (*Macherey & Nagel*) verwendet. Die Flussrate betrug 1 mL/min. Als Eluent wurden verwendet: Eluent A:  $\text{H}_2\text{O}$  + 0.1%  $\text{HCOOH}$ ; Eluent B: Acetonitril + 0.1%  $\text{HCOOH}$ . Methode A: Verwendeter Gradient: 0-1 min: 90% A/ 10% B; 1-10 min: 0% A/ 100% B; 10-12 min: 0% A/ 100% B; 12-12.1 min: 90% A/ 10% B; 12.1-15 min: 90% A/ 10% B.

Weiterhin wurde für die Aufnahme der Massenspektren durch die LC-ESI-MS eine LCQ Fleet von *Thermo Fischer Scientific* mit einer Ultimate 3000 HPLC von Thermo Fischer Scientific verwendet. Dazu wurde eine *EC50/2 Nucleodur C18 Gravity* 1.8  $\mu\text{m}$  (*Macherey & Nagel*) Chromatographiesäule eingesetzt. Die Flussrate betrug 0.4 mL pro Minute. Eluent A:  $\text{H}_2\text{O}$  + 0.1%  $\text{HCOOH}$ ; Eluent B: Acetonitril + 0.1%  $\text{HCOOH}$ . Methode B: Verwendeter Gradient: 0-0.5 min: 90% A/ 10% B; 0.5-7.5 min: 5% A/ 95% B; 7.5-9.0 min: 5% A/ 95% B; 9.0-11 min: 90 % A/ 10% B.

##### HR-MS

Hochaufgelöste Massenspektren wurden auf dem *LTQ Orbitrap* Massenspektrometer aufgezeichnet, welcher an ein *Accela HPLC*-System (HPLC Säule: *Hypersil GOLD*, Länge 50 mm, Innendurchmesser 1 mm, Partikelgröße 1.9  $\mu\text{m}$ , Ionisierungsmethode: Elektronenspray Ionisation) gekoppelt ist. Wellenlängen im Bereich von 200-600 nm wurden gemessen und Massen im  $m/z$ -Bereich von 150-2000 detektiert.

##### GC-MS

GC-MS Messungen wurden an dem Agilent Technologies 7890A GC System ausgeführt. Es wurde eine 5975C inert XI MSD mit Triple-Axis Detektor verwendet.

Methode C: DB\_100\_S: Flussrate: 20 ml pro Min, 1 Min halten bei 100 °C, während 10 min Anstieg auf 300 °C, bei 11 min 300 °C für 5 min.

### NMR-Spektroskopie

<sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR wurden am *Mercury VX400 (Varian)* (400 MHz), *Bruker DRX400* (400 MHz), *Bruker DRX500* (500 MHz), *INOVA500* (500 MHz), *Agilent Technologies DDS* (500 MHz), *Bruker AV 500 Avance III HD (Prodigy)* (500 MHz), *INOVA600* (600 MHz) und einem *Bruker AV 600 Avance III HD (CryoProbe)* (600 MHz) Spektrometer aufgenommen. Als deuterierte Lösungsmittel kamen CDCl<sub>3</sub>, MeOD-d<sub>4</sub>, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO-d<sub>6</sub> zum Einsatz. Die Restprotonen der Lösungsmittel dienten dabei als interner Standard (CDCl<sub>3</sub>:  $\delta = 7.26$  ppm für <sup>1</sup>H,  $\delta = 77.16$  ppm für <sup>13</sup>C, MeOD-d<sub>4</sub>:  $\delta = 3.34$  ppm für <sup>1</sup>H,  $\delta = 49.86$  ppm für <sup>13</sup>C; CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:  $\delta = 5.32$  ppm für <sup>1</sup>H,  $\delta = 54.00$  ppm für <sup>13</sup>C; DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta = 2.54$  ppm für <sup>1</sup>H,  $\delta = 40.45$  ppm für <sup>13</sup>C). Die chemische Verschiebung ( $\delta$ ) wurde in *parts per million* (ppm) und die Kopplungskonstante *J* in Hertz (Hz) angegeben. Multiplizitäten sind angegeben als br s (breites Singulett), s (Singulett), d (Dublett), dd (Dublett von Dublett), t (Triplet), q (Quartett) m (Multipllett).

### Spezifische optische Drehung

Die optischen Drehwerte wurden an einem *Schmidt + Haensch Polartronic HH8* Kreispolarimeter gemessen (Küvettenlänge 10 cm, Konzentration *c* in g/ 100 mL).

### IR-Spektroskopie

Für die Fouriertransformierte Infrarot-Spektroskopie (FT-IR) wurde ein *Bruker Optics Tensor 27* Spektrometer verwendet. Die Absorptionsbanden wurden in Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] angegeben.

### Schmelzpunktbestimmung

Es wurde eine Schmelzpunktapparatur B-450 der Firma *Büchi* verwendet.

## 6.1.2 Chromatographie

### Dünnschichtchromatographie

Analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf Aluminium-DC-Folien (*Kieselgel 60, Fluoreszenzindikator F<sub>254</sub>* (60F-254)) der Firma *Merck* durchgeführt. Die Analyse erfolgte mittels UV-Detektion (254 nm) und durch Anfärbung mit einer

Kaliumpermanganat-Lösung (1.5 g  $\text{KMnO}_4$ , 10 g,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 1.25 mL 10 %-ige NaOH in 150 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ) und anschließendem Erhitzen.

### **Säulenchromatographie**

Kieselgel der Firma *Acros*, mit einer Partikelgröße von 40-63  $\mu\text{m}$ , wurde als stationäre Phase verwendet. Mit einem Überdruck von ca. 0.5 bar erfolgte die Trennung.

### **Präparative HPLC**

Präparative HPLC Reinigungen wurden auf der *Agilent HPLC* (1100 series) mit LC/MSD VL (ESI-MS) Massendetektor mit paralleler UV-Detektion ausgeführt. Eine *reversed-Phase* C18 Säule (Nucleodur C18, Durchmesser 10 mm, *Macherey & Nagel*) wurde verwendet. Methode D: (C18): Flussrate 6.0 mL/ min, (A = Acetonitril + 0.1 % Trifluoressigsäure (TFA), B = Wasser + 0.1 % TFA). Gradient: 1-25 min: 10 % A, 90 % B; 26-28 min: 100 % A, 0 % B; 28.10-30 min: 10 % A, 90 % B.

### **Analytische HPLC an chiraler Phase**

Die Enantiomerenverhältnisse wurden unter Verwendung einer chiralen Säule (Säule: CHIRALPAK IA bzw. CHIRALPAK IC, Laufmittel: iso-Hexan/ (DCM/ Ethanol 100/ 2) durch HPLC-Analyse bestimmt. Mittels racemischer Gemische konnten die Methoden kalibriert werden.

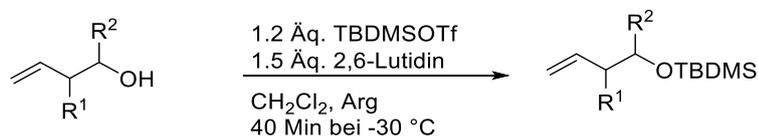
### **Reagenzien**

Wenn nicht anderes angegeben, wurden alle kommerziell erhältlichen Verbindungen ohne weitere Reinigung verwendet. Chemikalien und Lösungsmittel wurden von den Lieferanten *Sigma Aldrich*, *Alfa Aesar* und *Acros Organics* gekauft. Trockene Lösungsmittel (z.B. Dimethylformamid (DMF), Tetrahydrofuran (THF), Dichlormethan (DCM)) wurden als kommerziell erhältliche Lösungsmittel verwendet. Lösungsmittel für die präparative HPLC (Acetonitril HPLC Grad) wurden als im Handel erhältliche verwendet. Für die Silica-Säulenchromatographie wurden Lösungsmittel mit „*technical grade*“ verwendet.

## 6.2 Allgemeine Synthesevorschriften

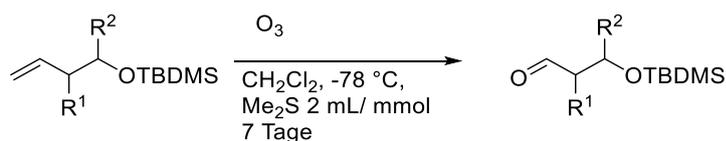
### 6.2.1 Kapitel 1: Cyclodepsipeptide

#### AV1: Darstellung der TBDMS-geschützten Alkohol-Olefine

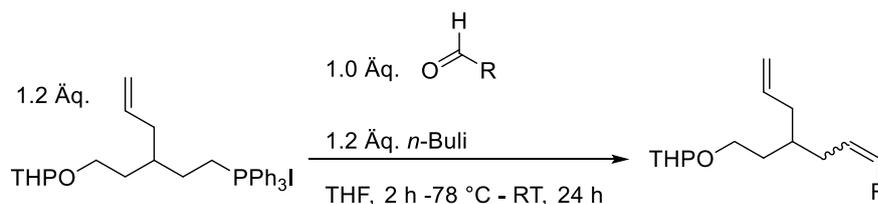


Alkohol (1.0 Äq., 7.9 mmol) wurde in Dichlormethan (13 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst. Danach wurde gleichzeitig bei  $-30 \text{ }^\circ\text{C}$  (Trockeneis, Aceton) 2,6-Lutidin (1.5 Äq., 11.9 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBDMSOTf) (1.2 Äq., 9.56 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 40 min gerührt, während auf  $-10 \text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt wurde. Danach wurde die Mischung mit *n*-Pentan (3 x 6 mL) extrahiert, mit Wasser (8 mL) und einer wässr. HCl-Lösung (0.2 M, 17 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Danach erfolgte eine Silica-Filtration (Cyclohexan/ Ethylacetat: 9.95:0.05).

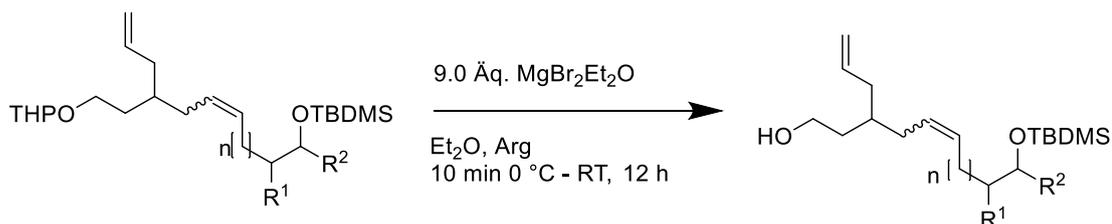
#### AV2: Ozonolyse der TBDMS-geschützten Alkohol-Olefine



Das TBDMS-geschützte Olefin (1.0 Äq., 5.6 mmol) wurde in einem 2-Hals-Kolben unter Argon-Atmosphäre in Dichlormethan (58 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde zunächst auf  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  für 15 min abgekühlt. Bei  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  wurde Ozon eingeleitet, bis sich eine bläuliche Färbung zeigte. Nach 45 min wurde der Überschuss an Ozon durch Zugabe von Dimethylsulfid ( $\text{Me}_2\text{S}$ ) (11.2 mL; (2 mL/mmol)) entfernt. Die Reaktionsmischung wurde bei  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  für 1 h und für weitere 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser (2 x 20 mL) und einer ges. NaCl-Lösung (2 x 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie gereinigt (Cyclohexan/ Ethylacetat: 9.95/ 0.05).

**AV3: Wittig-Olefinierung zur Darstellung der TBDMS-geschützten Alkohol-Linker**

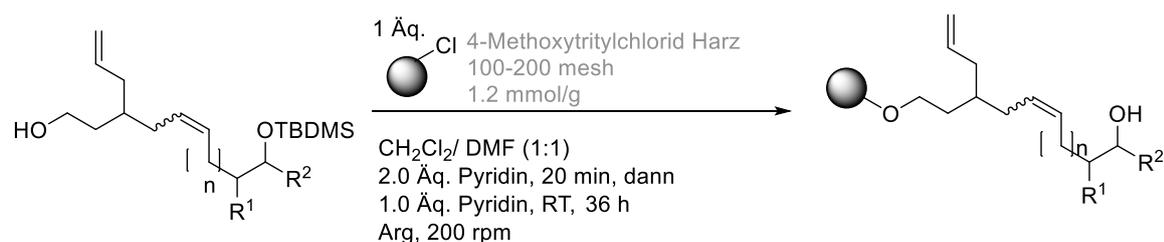
Das Wittig-Salz wurde vor Verwendung für 18 h unter Hochvakuum getrocknet. Unter Argon-Atmosphäre wurde das Wittig-Salz (1.2 Äq., 8.30 mmol) in einem 250 mL 2-Hals-Kolben in trockenem THF (70 mL) gelöst. Bei  $-78\text{ °C}$  wurde eine Lösung von *n*-Buli (1.2 Äq., 8.3 mmol) in Hexan ( $c = 2.5\text{ M}$ , 3.32 mL) tropfenweise zur Reaktionsmischung gegeben. Die resultierende grell-orangene Suspension wurde bei  $-78\text{ °C}$  für 1 h gerührt. Danach wurde eine Lösung des Aldehyds (1.0 Äq., 6.92 mmol) gelöst in THF (9 mL) tropfenweise bei  $-78\text{ °C}$  zugegeben. Die Suspension wurde für 20 min bei  $-78\text{ °C}$  gerührt, danach konnte die Reaktionsmischung innerhalb von 2 h auf Raumtemperatur erwärmen und wurde für weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer ges. wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wurde mit Ethylacetat (4 x 70 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 9.95: 0.05 bis 9.5: 0.5) gereinigt.

**AV4: Abspaltung der THP-Schutzgruppe des THP-TBDMS-geschützten Linkers**

Zu einer Lösung des THP-TBDMS-Linkers (1.0 Äq., 4.03 mmol) in trockenem Diethylether (157 mL) wurde  $\text{MgBr}_2\text{Et}_2\text{O}$  (3.0 Äq., 12.10 mmol) gelöst in Diethylether (40 mL) tropfenweise über einen Tropftrichter über 10 min bei  $0\text{ °C}$  unter Argon-Atmosphäre zugegeben. Nach 3 h und 6 h wurden jeweils weitere 3.0 Äq.  $\text{MgBr}_2\text{Et}_2\text{O}$  gelöst in Diethylether (40 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 14 h gerührt. Danach wurde eine ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung, gefolgt von Wasser zur

Mischung hinzugegeben, bis sich das dunkle Präzipitat löste. Mit Ethylacetat (3 x 30 mL) wurde extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer 0.1 N HCl-Lösung (1 x 20 mL) und einer ges. wässr. NaCl-Lösung (1 x 20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (Petrolether/ Ethylacetat 8.5:1.5) gereinigt.

#### AV5: Kupplung des TBDMS-geschützten Alkohol-Linkers an die feste Phase



Unter Argon-Atmosphäre wurde ein 50 mL Rosenbaum-Reaktor mit Polystyrol-gebundenem 4-Methoxytritylchlorid (Mmt-Cl Harz) (1.0 Äq., 2.4 mmol, 100-200 mesh) beladen. Das Harz wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen (3 x 20 mL) und danach mit  $\text{DMF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 4 mL) für 10 min gequollen. Eine Lösung des TBDMS-geschützten Alkohol-Linkers (2.64 mmol, 0.83 g) in  $\text{DMF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 16 mL) wurde hinzugegeben. Danach folgte eine Zugabe von Pyridin (2.0 Äq., 387  $\mu\text{L}$ ). Das suspendierte Harz wurde bei 200 rpm für 20 min geschüttelt, woraufhin weiteres Pyridin (1.0 Äq., 194  $\mu\text{L}$ ) zugegeben und für 36 h bei Raumtemperatur geschüttelt wurde. Die Suspension wurde vom Harz abgelassen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{DIPEA}$  (17:2:1, 3 x 14 mL),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 20 mL),  $\text{DMF}$  (3 x 20 mL),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 20 mL) gewaschen. Eine Lösung von TBAF (5.0 Äq, 13.2 mmol) in THF ( $c = 1 \text{ M}$ ; 13.3 mL) wurde zum Harz gegeben und für weitere 24 h bei Raumtemperatur bei 200 rpm geschüttelt. Das Harz wurde getrocknet, mit  $\text{DMF}$  (3 x 20 mL),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL),  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL) gewaschen und unter Hochvakuum getrocknet. Für die Ladungsbestimmung wurde Fmoc-Cl (300 mg) und Pyridin (0.1 ml) zu einer Suspension vom Harz (50 mg) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) gegeben und bei Raumtemperatur für 5 h geschüttelt. Das Harz wurde filtriert, mit  $\text{DMF}$  (3 x 3 mL),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 3 mL),  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 3 mL) gewaschen und unter Hochvakuum getrocknet. Für die Berechnung der Beladung wurde eine Fmoc-Abspaltung unter Verwendung eines Gemisches aus DBU/Piperidin/NMP (2:2:96 v/v) und nachfolgender UV-Absorptionsmessung ( $\lambda = 295 \text{ nm}$ ) gegen einen Kontrollprobe eingesetzt.<sup>[38]</sup>

**AV6: Festphasensynthese der Metathese-Vorläufer<sup>[9]</sup>****Schritt 1: Veresterung der Harz gebundenen Alkohol-Linker**

Aminosäure (4.0 Äq.), DIC (4.0 Äq.) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) (0.22 eq.) wurden in NMP/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1; 6 mL/g Harz) gelöst, für 1 min geschüttelt und in einen Rosenbaum-Reaktor transferiert, welcher eine Suspension des Harz-gebundenen Alkohol-Linkers (1 g) in NMP/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1.5 mL/g Harz) enthielt. Die Suspension wurde für 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt (200 rpm), die Lösung abgelassen und mit NMP (2 x 10 mL/ g Harz) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL/g Harz) gewaschen. Dieser Vorgang wurde jeweils einmal wiederholt, um eine komplette Veresterung des Harz gebundenen Alkohol-Linkers sicherzustellen.

**Schritt 2: Fmoc-Abspaltung**

Für die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe, wurde das gewünschte Harz in DBU/Piperidin/DCM (2:2:96 v/v, 10 mL/g Harz) suspendiert, für 20 Sekunden geschüttelt, abfiltriert und mit DCM (3 x 10 mL/g Harz) gewaschen. Die Vorschrift wurde zweimal wiederholt, um eine komplette Abspaltung der Schutzgruppe sicherzustellen.

**Schritt 3: Kupplung der gewünschten Aminosäure****1. Verwendung des Peptid-Synthesizers**

Aminosäure (3.0 Äq.) in DMF, 2-(6-Chlor-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium-hexafluorophosphat (HCTU) (3.0 eq.) in DMF, DIPEA (6.0 Äq.) in NMP wurden als Reagenzien für die automatische Peptid-Synthese verwendet. Als Abspaltungs-Lösung wurde 20 % Piperidin in DMF verwendet.

**2. Festphasensynthesen im Spritzenreaktor mit PE-Fritten oder im Rosenbaum-Reaktor**

Aminosäure (3.0 Äq.), COMU (3.0 Äq.), Oxyma (3.0 Äq.), DIPEA (3.0 Äq.) wurden in NMP (5 mL/g Harz) gelöst, für 1 min geschüttelt und zu der gewünschten Harz-gebundenen Aminosäure nach der Fmoc-Abspaltung gegeben. Die Suspension

wurde für 2 h bei RT geschüttelt (150 rpm), mit NMP (2 x 10 mL/g Harz) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL/ g Harz) gewaschen.

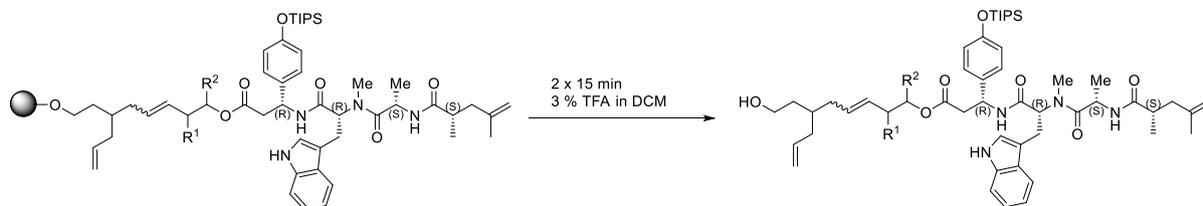
#### Schritt 4: Testabspaltung für LC-MS Messung

Für eine Testabspaltung wurde eine Spatelspitze Harz mit einer 5 %igen TFA-Lösung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  behandelt und für 2 min geschüttelt. Nach Filtration konnte eine Probe für die LC-MS Messung genommen werden.

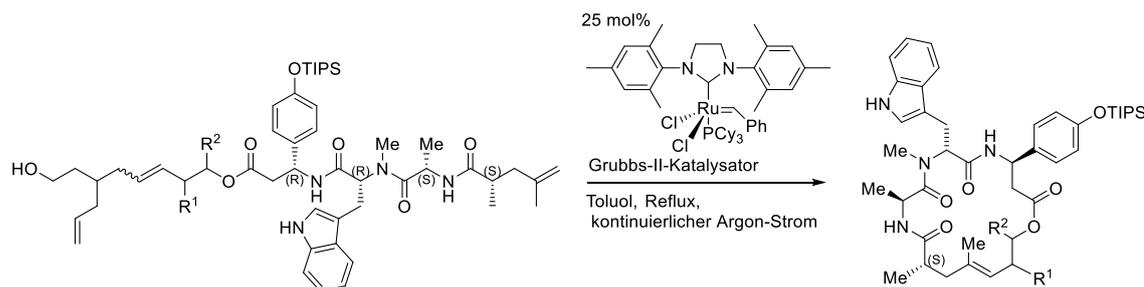
#### AV7: Metathese-Reaktion

Der Metathese-Vorläufer (0.25 g) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) in einem Rosenbaum-Reaktor unter Argon-Atmosphäre suspendiert, mit dem Grubbs-II-Katalysator (0.01 mmol, 9 mg, 10 mol %) nach  $t = 0$ ,  $t = 20$  und  $t = 40$  min behandelt und für 12 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde konzentriert und das Rohprodukt wurde mittels einer Silica-Säulenchromatographie (20 %- 70 % Ethylacetat in Petrolether) gereinigt.

#### AV8: Abspaltung des Peptids von der festen Phase



Das an die feste Phase gebundene Peptid (0.150 g, 0.0906 mmol) wurde mit einer 3%igen TFA-Lösung behandelt (2 x 15 min). Nach Filtration wurde das Filtrat im Vakuum eingengt. Nach Säulenchromatographischer Aufreinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) konnte das Peptid erhalten werden.

**AV9: Metathese-Reaktion (Chondramid C)**

Peptid-Dien (1.0 Äq., 17.85  $\mu\text{mol}$ ) wurde in einem trockenem 2-Hals-Kolben, welcher mit einem Kondensator verbunden war in 16 mL trockenem Toluol gelöst. Ein kontinuierlicher Argon-Strom wurde über eine Kanüle bei Raumtemperatur für 10 min eingeleitet. Die Reaktion wurde auf 110 °C erhitzt. Der Grubbs-II-Katalysator wurde in drei gleichen Portionen (25 mol%, 4.4  $\mu\text{mol}$ , t = 0, t = 15 min) gelöst in trockenem Toluol (0.6 mL) langsam zur Reaktion zugetropft. Nach 1.5 h wurden weitere 5 mol% Katalysator gelöst in Toluol zugegeben. Nach 2 h wurde die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt und im Vakuum konzentriert. Nach Säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das Produkt isoliert werden.

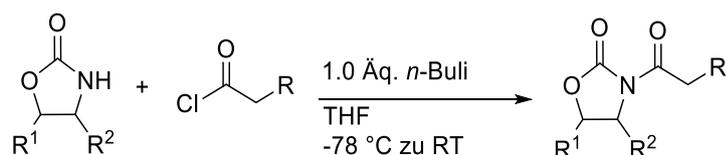
**6.2.2 Kapitel 2 und 3: Identifikation neuer Sec14p-Inhibitoren****6.2.2.1 Kapitel 2: Picolinamide und Benzamide****AV10: Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Picolinamide und Benzamide<sup>[71a]</sup> [71b]**

Amin (1.0 Äq) wurde in DMF (1 mL) bei Raumtemperatur gelöst. In einem separaten Gefäß wurde die Carbonsäure (1.0 Äq) in DMF (1 mL) gelöst. Dazu wurden COMU (1.5 Äq.) und Oxyma (1.5 Äq) gegeben. Nach Zugabe von DIPEA (4.5 Äq.) zu dieser Mischung wurde das Gefäß für 30-60 s geschüttelt. Danach wurde die voraktivierte Carbonsäuremischung tropfenweise zum Amin gegeben und die Reaktion wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionsmischung wurde eine 1 M HCl-Lösung (50 mL) gegeben und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr.-NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1 x 50 mL), mit einer ges. wässr.-NaCl-

Lösung (1 x 50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (Methode D) aufgereinigt.

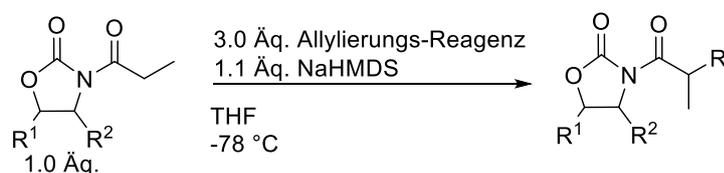
### 6.2.2.2 Kapitel 3: Oxazolidinone

#### AV11: Darstellung der acylierten Oxazolidinone<sup>[87]</sup>



Zu einer Mischung des Oxazolidinons (1.0 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran wurde eine 2.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (1.0 Äq.) tropfenweise bei -78 °C zugegeben. Nach 30 min Rühren bei -78 °C wurde das Acyl-Chlorid (1.0 Äq) tropfenweise bei -78 °C zugegeben. Nach 35 min Rühren bei -78 °C und für 135 min bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung auf Eis gegossen und mit Diethylether (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1 x 50 mL) und einer ges. wässrig. NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Silica-Chromatographie (10-15 % Ethylacetat in Cyclohexan) des Rohproduktes führte zum gewünschten acylierten Oxazolidinon.

#### AV12: Asymmetrische Alkylierung<sup>[87]</sup>



Zu einer 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung (1.1 Äq.) in THF wurden bei -78 °C in trockenem THF eine auf -78 °C gekühlte Lösung des acylierten Oxazolidinons in trockenem THF tropfenweise zugegeben. Es wurde für 45 min bei -78 °C gerührt. Danach wurde das Allylierungsreagenz (3.0 Äq.) tropfenweise bei -78 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei -78 °C gerührt. Danach wurde eine ges. wässr. Ammoniumchlorid-Lösung bei -78 °C zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur

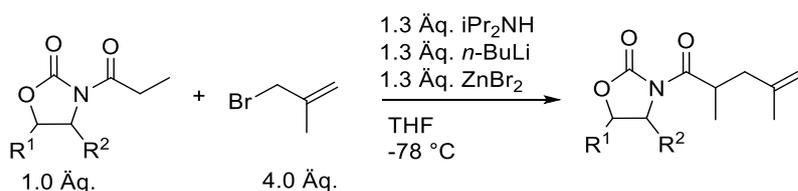
wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether (3 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1 x 50 mL), einer ges. wässr. NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie aufgereinigt (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1).

### AV13: Darstellung von Oxazolidinone mit verschiedenen Stereozentren<sup>[153]</sup>



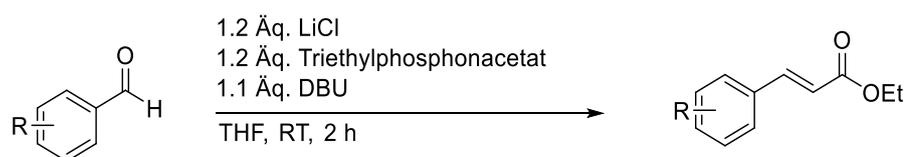
Carbonsäure (1.0 Äq.) wurde in trockenem DMF (1 mL) gelöst und mit COMU (1.0 Äq.), Oxyma (1.0 Äq.) und DIPEA (2.0 Äq.) voraktiviert. Die Reaktion wurde für 1-2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr. NaCl-Lösung (1 x 30 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Nach Reinigung mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) wurde die aktivierte Carbonsäure isoliert. Das Oxazolidinon-Auxiliar (1.0 Äq.) wurde in trockenem THF unter Argon-Atmosphäre auf -78 °C gekühlt. Es wurde bei -78 °C *n*-Buli (1.1 Äq) in Hexan (2.5 M) zugetropft. Nach Rühren für 1-2 h wurde die aktivierte Carbonsäure (1.1 Äq.) tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wurde für 2 h bei -78 °C gerührt. Nach Extraktion mit Ethylacetat (3 x 50 mL), wurden die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. wässr. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über eine Silica-Säulenchromatographie aufgereinigt (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1).

### AV14: Asymmetrische Alkylierung mit 3-Brom-2-methyl-1-propen<sup>[16]</sup>



Unter Argon-Atmosphäre wurde Diisopropylamin (1.3 Äq.) in einem 250 mL Kolben gegeben. Nach Zugabe von trockenem THF wurde eine Lösung von *n*-BuLi (1.3 Äq.) in Hexan ( $c = 2.5 \text{ M}$ ) tropfenweise bei  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  über 10 min zugegeben und für 30 min bei  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Die leicht orangene Lösung wurde über eine Transferkanüle über eine Dauer von 35 min zu einer vorgekühlten Lösung ( $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ ) des acylierten Oxazolidinons (1.0 Äq.) in trockenem THF zugetropft und für 2.5 h bei  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Eine Lösung von trockenem  $\text{ZnBr}_2$  (1.3 Äq.) in trockenem THF wurde bei  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  über eine Transferkanüle über eine Dauer von 10 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 30 min gerührt, bevor 3-Brom-2-methyl-1-propen (4.0 Äq.) schnell in 2 Portionen über eine Spritze bei  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde für 14 h gerührt, während die Temperatur langsam zu  $-15 \text{ }^\circ\text{C}$  steigen durfte. Eine ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (80 mL) wurde zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (1 x 80 mL, 4 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer wässr. HCl-Lösung (1 M, 2 x 55 mL), einer wässr. NaOH-Lösung (1 M, 2 x 55 mL), und einer ges. wässr. NaCl-Lösung (1 x 40 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Feststoff wurde in Diethylether (80 mL,  $34 \text{ }^\circ\text{C}$ ) suspendiert, filtriert und konzentriert. Die Umkristallisation des Rohproduktes wurde in Diethylether/ *n*-Pentan durchgeführt.

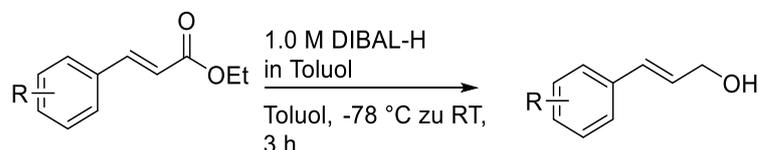
#### AV15: Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion<sup>[90]</sup>



Bei Raumtemperatur wurde Lithiumchlorid (1.2 Äq.) und trockenes THF in einen Schlenk-Kolben unter Argon-Atmosphäre gegeben. Danach erfolgte die Zugabe von Triethylphosphonacetat (1.2 Äq.). Die Reaktionsmischung wurde für 15 min auf Raumtemperatur gehalten und danach wurde 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) (1.1 Äq.) zugegeben. Der Aldehyd (1.0 Äq.) wurde anschließend zur weißen Suspension gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf ein Eis-Wassergemisch gegossen. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im

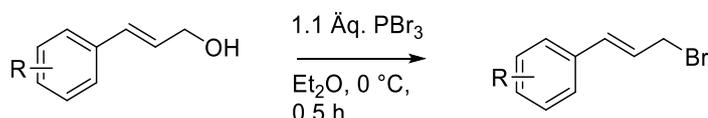
Vakuum eingengt. Die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester konnten nach Silica-Säulen-chromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) isoliert werden.

#### AV16: DIBAL-H-Reduktion<sup>[91]</sup>



Zu einer Suspension des Esters (10 mmol) in trockenem Toluol (25 mL) bei -78 °C wurde tropfenweise Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) (22 mmol, 1.0 M Lösung in Toluol) über 45 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über 2 h auf Raumtemperatur erwärmt und danach für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mittels einer Eis/ 1 M Salzsäure-Mischung gequentscht. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über eine ges. wässr. NaCl-Lösung (20 mL) und Wasser (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde über eine Silica-Säulenchromatographie (40 bis 80 % Ethylacetat in Cyclohexan) gereinigt und der Alkohol konnte isoliert werden.

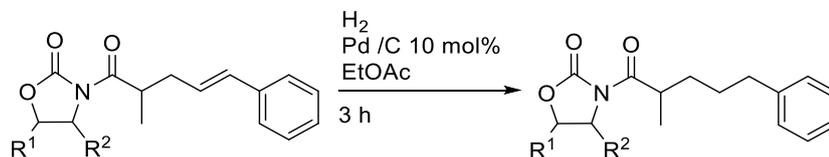
#### AV17: Bromierung mit $\text{PBr}_3$ zur Darstellung der allylischen Bromide<sup>[90]</sup>



In einem Schlenk-Kolben wurde der aryl-substituierte allylische Alkohol (1.0 Äq., als eine Lösung in einer Menge von  $\text{Et}_2\text{O} = 1.0 \text{ mL}/1.0 \text{ mmol}$ ) unter Argon-Atmosphäre gegeben. Bei 0 °C wurde  $\text{PBr}_3$  (1.1 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 0.5 h gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung vorsichtig auf Eis gegossen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (20 mL), mit Wasser (20 mL) und einer ges. wässr. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat

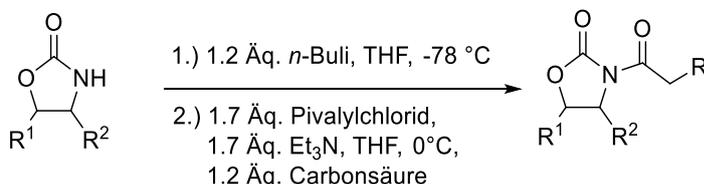
getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die aryl-substituierten allylischen Bromide wurden ohne weitere Reinigung verwendet.

#### AV18: Hydrierung der alkylierten Oxazolidinone

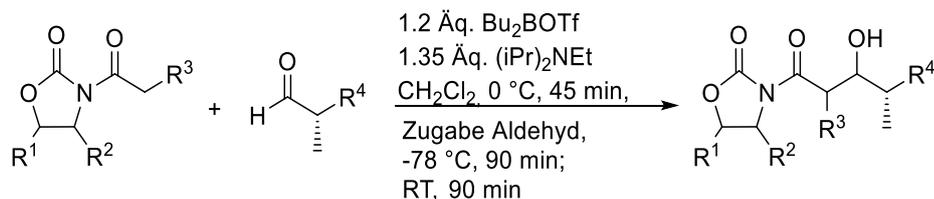


Ein alkyliertes Oxazolidinon (1.0 Äq.) wurde in einem 100 mL-Kolben in Ethylacetat (20 mL) gelöst. 10 mol% Pd/C wurde zugegeben. Nach Entgasung wurde die Reaktionsmischung unter Zufuhr von Wasserstoff für 2-3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt. Das Produkt konnte über eine Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) isoliert werden.

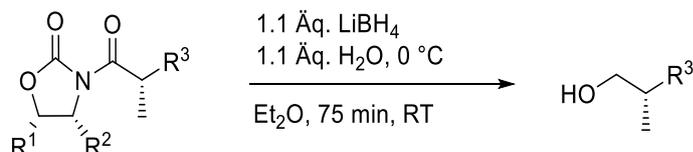
#### AV19: Darstellung von Oxazolidinonen ohne Stereozentrum an der Seitenkette<sup>[92]</sup>



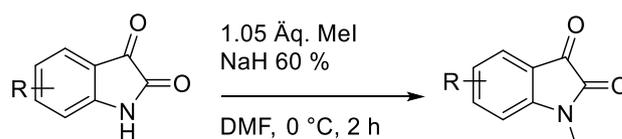
Eine Lösung von *n*-BuLi (1.2 Äq.) in Hexan (2.5 M) wurde zu einer Lösung des Oxazolidinon-Auxiliars (1.0 Äq.) in trockenem THF (5 mL) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  unter Argon-Atmosphäre zugetropft. Die Mischung wurde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  für 30 min gerührt. In einem separaten Kolben wurde die Carbonsäure (1.2 Äq.) in THF bei  $0^{\circ}\text{C}$  vorgelegt und Triethylamin (1.7 Äq.) und Pivaloylchlorid (1.7 Äq.) nacheinander langsam zugetropft. Nach 30 min wurde die Reaktionsmischung des Oxazolidinons zu der Reaktionsmischung der Carbonsäure zugegeben. Über eine Zeit von 2 h wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr.  $\text{NaHCO}_3$ -, mit einer ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ - und mit einer ges. wässr.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Produkt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) erhalten.

**AV20: Asymmetrische Aldol-Reaktion<sup>[87]</sup>**

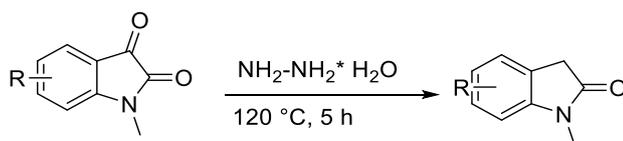
Oxalylchlorid (1.5 Äq.) wurde unter Argon-Atmosphäre in trockenem Dichlormethan gelöst. Eine Lösung von trockenem DMSO (2.0 Äq.) wurde bei -78 °C tropfenweise zugegeben. Nach 1 h bei -78 °C wurde eine Lösung des Alkohols (1.0 Äq.) in trockenem Dichlormethan tropfenweise bei -78 °C zugegeben. Nach Rühren für 2.5 h bei -78 °C wurde trockenes Triethylamin (5.0 Äq.) tropfenweise bei -78 °C zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde eine 1.0 M Lösung von KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> tropfenweise zur Reaktionsmischung gegeben. Es wurde mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. wässr. NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen und mit frisch aktiviertem Molsieb (4 Å) versetzt und für die nachfolgende Aldol-Reaktion verwendet. Unter Argon-Atmosphäre wurde das acylierte Oxazolidinon (1.0 Äq.) in trockenem Dichlormethan gelöst und Diisopropylamin (1.34 Äq.) wurde langsam zugegeben. Bei 0 °C wurde eine frisch destillierte Lösung von Bu<sub>2</sub>BOTf (1.2 Äq, 1 M) in Dichlormethan langsam zugetropft. Die Mischung wurde für 45 min bei 0 °C gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf -78 °C gekühlt. Die frisch hergestellte Aldehyd-Lösung (1.0 Äq) wurde tropfenweise bei -78 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 90 min bei -78 °C und für weitere 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde eine 1 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Lösung zugegeben. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in Methanol gelöst und bei 0 °C eine 30%ige H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Lösung zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine ges. wässr. NaCl-Lösung (10 mL) wurde zugegeben und mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde über eine Silica-Säulenchromatographie gereinigt (*n*-Pentan/ Diethylether 2:1 (v/v) → Cyclohexan/ Ethylacetat 1:2 (v/v)).

**AV21: Reduktion der alkylierten Oxazolidinone zu den jeweiligen Alkoholen<sup>[95]</sup>**

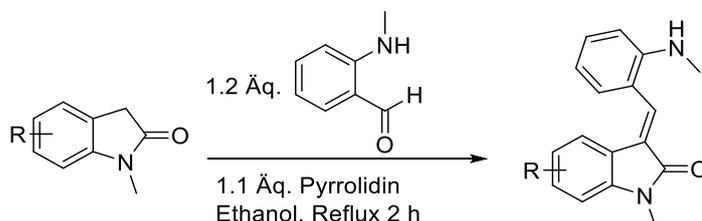
Oxazolidinon (1.0 Äq.) wurde in Diethylether und deionisiertem Wasser (1.1 Äq.) bei 0 °C gelöst. Eine 2 M Lösung von Lithiumborhydrid (1.1 Äq.) in THF wurde zugetropft und für 75 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine 1 M NaOH Lösung, gefolgt von deionisiertem Wasser wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum vorsichtig und langsam bis zu einem maximalen Druck von 200 mbar eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über eine Silica-Säulenchromatographie gereinigt (*n*-Pentan/ Diethylether 2:1 → Cyclohexan/ Ethylacetat 1:2 (v/v)).

**6.2.3 Kapitel 4: Intramolekulare enantioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition****AV22: Darstellung von *N*-Alkyl-2-oxindolen (Methylierung)**

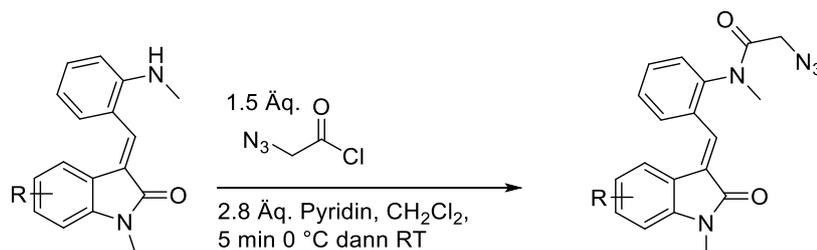
Unter Argon-Atmosphäre wurde das Isatin-Derivat (1.0 Äq.) in trockenem DMF bei 0 °C gelöst. NaH (1.2 Äq., 60 % in Mineral-Öl) wurde langsam zur Reaktionsmischung gegeben. Nach 5 min wurde Methyljodid (1.05 Äq.) über einen Zeitraum von 5 min zugetropft. Nach 2 h Rühren wurde die Reaktionsmischung auf ein Eis-Wasser-Gemisch gegossen und mit Ethylacetat versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wurde unter Hochvakuum getrocknet.

**AV23: Darstellung von *N*-Alkyl-2-oxindolen (Reduktion)**

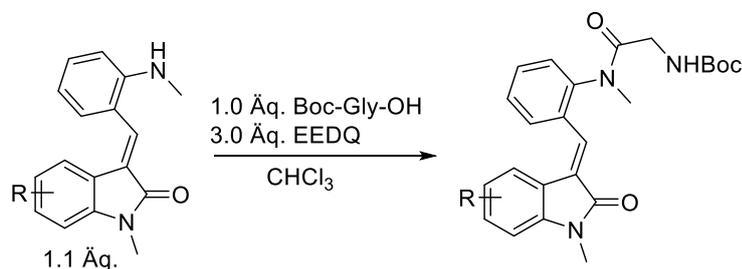
*N*-Alkyl-Isatin (1.0 Äq.) wurde mit Hydrazin-Monohydrat (64-65 %;  $c = 0.89$  mmol/mL) bei Raumtemperatur versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 120 °C erhitzt und für weitere 5 Stunden bei 120 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Ethylacetat verdünnt und mit einer HCl-Lösung (4 N) bei 0 °C behandelt. Die organische Phase der Reaktionsmischung wurde separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Rohmischung wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1) gereinigt.

**AV24: Darstellung von 3-Methylen-indolinon-Derivaten**

Aldehyd (1.2 Äq.) und Pyrrolidin (1.1 Äq.) wurden zu einer Lösung vom Oxindol (1.0 Äq.) in EtOH gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 78 °C erhitzt und für 2 bis 3 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit EtOH gewaschen. Das Produkt konnte nach Umkristallisation erhalten werden.

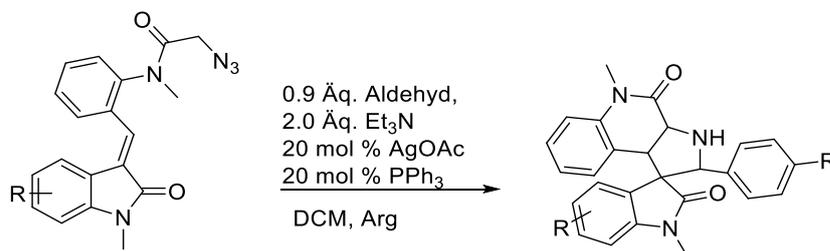
**AV25: Darstellung von Azid-geschützten-3-Methylen-indolinon-Derivaten**

3-Methylen-indolinon (1.0 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan unter Argon-Atmosphäre gelöst und Pyridin (2.8 Äq.) wurde zur Reaktionsmischung zugegeben. 2-Azidacetylchlorid (1.5 Äq.) in trockenem Dichlormethan wurde langsam bei 0 °C zugetropft und für 5 min gerührt. Danach wurde für weitere 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1 bis 2:1) gereinigt.

**AV26: Darstellung von Boc-geschützten-N-Aryl-Amiden**

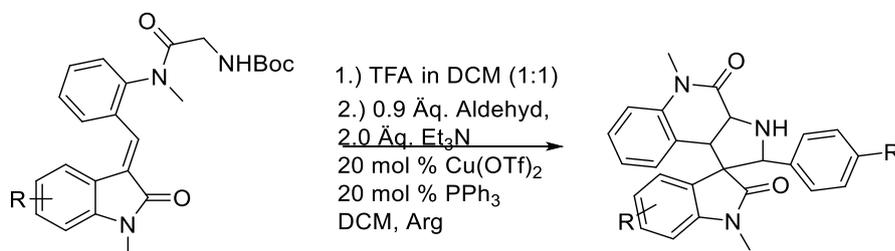
Zu einer Lösung von Boc-Glycin (1.0 Äq.) und 3-substituiertem Indolin-2-on (1.1 Äq.) in Chloroform ( $c = 0.09 \text{ mmol/ mL}$ ) bei 0 °C wurde tropfenweise EEDQ (3.0 Äq.) gelöst in Chloroform ( $c = 0.18 \text{ mmol/ mL}$ ) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei 0 °C und für weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingengt und anschließend Dichlormethan zugegeben. Zur Reaktionsmischung wurde eine kalte HCl-Lösung (0.5 M, 3 x 50 mL) sowie eine ges. wässrige NaCl-Lösung (2 x 50 mL) zugegeben und extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1 zu 1:2) gereinigt.

**AV27: Intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition zur Darstellung des racemischen Gemisches von cyclischen Spirooxindolen (Azid-Route)**



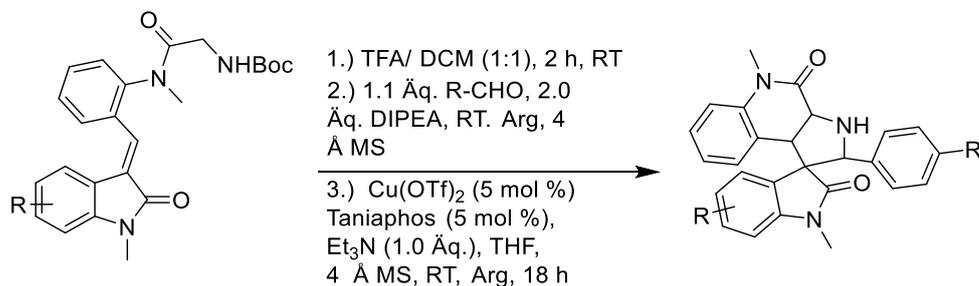
Azid (1.0 Äq.) wurde in 5 mL trockenem Dichlormethan unter Argon-Atmosphäre gelöst und DIPEA (2.0 Äq.) zugegeben. Der Aldehyd (0.9 Äq.) wurde zugegeben. Danach erfolgte die Zugabe von AgOAc (20 mol%) und Triphenylphosphin (20 mol%), gefolgt von Triethylamin (1.0 Äq.). Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Das Rohprodukt wurde im Vakuum eingeeengt und mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1 zu 1:1) gereinigt.

**AV28: Intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition zur Darstellung des racemischen Gemisches von cyclischen Spirooxindolen (Boc-Glycin-Route)**



Boc-geschütztes-*N*-Aryl-Amid (1.0 Äq) wurde mit einem Gemisch aus TFA/ Dichlormethan (1:1) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und danach im Vakuum eingeeengt. Es wurde mehrmals mit Toluol coevaporiert und danach für die nachfolgende Cycloaddition verwendet. Das freie Amin wurde in 5 mL trockenem Dichlormethan gelöst und mit Triethylamin (2.0 Äq.) behandelt. Danach erfolgte die Zugabe des Aldehyds (0.9 Äq.), des Cu(OTf)<sub>2</sub> (20 mol %) und des Triphenylphosphins (20 mol %). Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wurde im Vakuum eingeeengt und mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1 zu 1:1) gereinigt.

### AV29: Intramolekulare enantioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition zur Darstellung der cyclischen Spirooxindole (Boc-Glycin-Route)



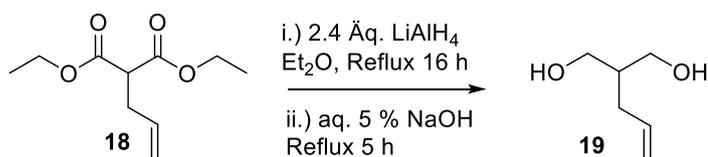
Boc-*N*-Aryl-Amid (1.0 Äq) wurde mit einem Gemisch aus TFA/ Dichlormethan (1:1) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und danach im Vakuum eingengt. Es wurde mehrmals mit Toluol coevaporiert und für die nachfolgende Cycloaddition verwendet. Das freie Amin (1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (5 mL) unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur gelöst. Trockenes DIPEA (2.0 Äq.) wurde tropfenweise zur Reaktionsmischung gegeben, gefolgt von der Zugabe des Aldehyds (1.1 Äq.) und frisch aktiviertem 4 Å Molsieb. Die Reaktionsmischung wurde für 5 min gerührt und mit Kupfer(II)-Trifluormethansulfonat (Cu(OTf)<sub>2</sub>, 5 mol %), mit ((RP)-1-[(R)-*a*-(Dimethylamin)-2-(diphenylphosphin)benzyl]-2-diphenylphosphineisen (5 mol %) und trockenem Triethylamin (1.0 Äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wurde filtriert, im Vakuum eingengt und mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1 zu 1:1) gereinigt.

## 6.3 Synthesen der Verbindungen

### 6.3.1 Experimente Cyclodepsipeptide

#### 6.3.1.1 Darstellung des Wittig-Salzes

##### Darstellung von 2-Allylpropan-1,3-diol (**19**)<sup>[36]</sup>



Zu einer Mischung aus Lithiumaluminiumhydrid (2.4 Äq., 11.37 g, 0.3 mol) in trockenem Diethylether (168 mL) wurde tropfenweise bei 0 °C und unter Argon-Atmosphäre Diethylallylmalonat (**18**) (1.0 Äq., 25 g, 24.63 mL, 0.12 mol) gelöst in trockenem Diethylether (181 mL) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei 0 °C, für weitere 30 min bei Raumtemperatur, und für 16 h unter Reflux gerührt. Danach wurde die Mischung auf 0 °C abgekühlt und eine ges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (11 mL), gefolgt von einer 5% igen wässr. NaOH-Lösung (22 mL) wurden langsam zugetropft. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 30 min, dann unter Reflux für 5 h gerührt. Das weiße Präzipitat wurde abfiltriert und mit Diethylether (5 x 50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Danach wurde eine kontinuierliche Flüssig-Flüssig-Extraktion über Nacht durchgeführt. Das Produkt (**19**) konnte als klares Öl (13.5 g, 93 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 13.5 g, 93 %, klares Öl.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.24 (Cyclohexan/ Ethylacetat 3:7).

**LC-MS:** (Methode B): t<sub>R</sub> = 1.97 min, berechnet für C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 117.08, gefunden: 116.86.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 5.87-5.73 (m, 1 H), 5.12-4.98 (m, 2 H), 3.81 (dd, J = 10.8, 4.1 Hz, 2 H), 3.73-3.66 (m, 2 H), 2.08 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.91-1.82 (m, 2 H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 1 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 136.36, 116.76, 66.07, 41.96, 32.70 ppm.

**Darstellung von 2-(2-Propenyl)-propan-1,3-diol di-*p*-tosylat (**20**)** <sup>[36]</sup>


Zu einer Mischung aus fein gepudertem KOH (8.0 Äq., 38.6 g, 0.68 mol) in trockenem THF (70 mL) wurde tropfenweise bei 0 °C und unter Argon-Atmosphäre Diol (**19**) (1.0 Äq., 10 g, 0.09 mol) und para-Toluolsulfonsäurechlorid (2.8 Äq., 45.96 g, 0.24 mol), zusammen gelöst in THF (275 mL), zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C für 2 h und für weitere 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei Raumtemperatur eingeeengt und der Rückstand wurde in einem Eis-Wasser-Gemisch (30 mL) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser (35 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit kaltem Ethanol umkristallisiert. Dabei wurde Ethylacetat in geringen Mengen zur Kristallisation zugesetzt. Tosylat **20** konnte als weiße Kristalle (29 g, 79 %) gewonnen werden.

**Ausbeute:** 29 g, 79 %, weiße Kristalle.

**DC:**  $R_f = 0.61$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 7:3).

**Schmp.:**  $T_m = 56.3$  °C.

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 10.4\text{-}10.49$  min, berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 425.10, gefunden: 424.75.

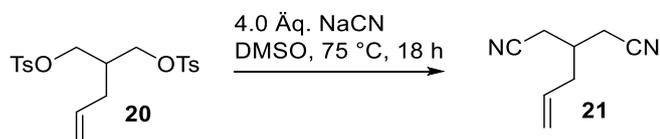
**HR-MS:** Berechnet für: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 425.10871, gefunden 425.10895; berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>NS<sub>2</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 442.13526, gefunden 442.13560; berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>6</sub>NS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 447.09065, gefunden 447.09013.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta = 7.74$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 4 H), 7.35 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4 H), 5.60-5.50 (m, 1 H), 5.01-4.91 (m, 2 H), 3.95 (ddd,  $J = 15.6, 9.9, 5.2$  Hz, 4 H), 2.46 (s, 6 H), 2.09-2.03 (m, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta = 145.20, 133.64, 132.67, 130.11, 128.08, 118.65, 68.57, 37.91, 31.62, 21.83$  ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[36]</sup>

### Darstellung von 3-(2-Propenyl)-glutarnitril (**21**)<sup>[36]</sup>



Eine Mischung aus 2-(2-Propenyl)-propan-1,3-diol di-p-tosylat (**20**) (1.0 Äq., 20 g, 0.047 mol) und DMSO (125.33 mL) wurden bei Raumtemperatur für 10 min, dann für 18 h bei 75 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Eiswasser (250 mL) und Diethylether (400 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (2 x 200 mL) extrahiert. Die wässrige Phase, welche NaCN enthält, wurde mit einem Überschuss mit 20 %iger FeSO<sub>4</sub>-Lösung behandelt, um die Toxizität zu verringern. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit eiskaltem Wasser (300 mL), mit einer ges. wässr. NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über eine kurze Silica-Filternutsche (Cyclohexan/ Ethylacetat 7: 3) gereinigt. Es konnte ein klares Öl (**21**) (5.89 g, 93 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 5.89 g, 93 %, klares Öl.

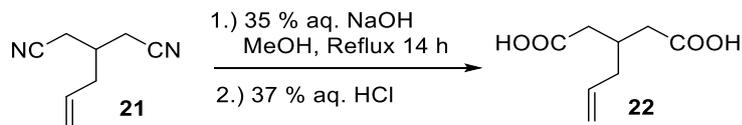
**DC:**  $R_f = 0.35$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 7:3).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 3.95$  min; berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 135.08; gefunden: 135.00.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta = 5.75$ -5.65 (m, 1 H), 5.25-5.21 (m, 2 H), 2.54 (qd,  $J = 17.1, 6.2$  Hz, 4 H), 2.32 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 2.28-2.18 (m, 1 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta = 132.77, 120.08, 117.01, 37.15, 32.58, 21.30$  ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[36]</sup>

**Darstellung von 3-(2-Propenyl)-glutarsäure (22)**

Eine Mischung vom Nitril (**21**) (1.0 Äq., 3.0 g, 22.36 mmol), MeOH (135 mL) und 35 %ige (w/w) wässrige NaOH-Lösung (56 g) wurde unter Reflux für 18 h gerührt. Das meiste des Methanols wurde durch Einengen unter Druck entfernt und die resultierende wässrige Mischung wurde unter Reflux für 6 h gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt und mit einer 37 %igen HCl-Lösung auf pH 2 gebracht. Die Disäure wurde mit Ethylacetat (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Disäure (**22**) konnte mit einer Ausbeute von 98 % (3.7 g) isoliert werden.

**Ausbeute:** 3.7 g, 98 %.

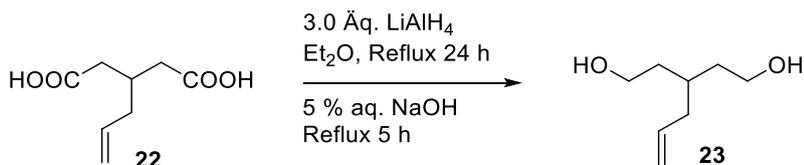
**DC:**  $R_f = 0.06$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 3:7).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 2.94$  min; berechnet für  $C_8H_{13}O_4$   $[M+H]^+$ : 172.07; gefunden: 172.81.

**$^1H$ -NMR:** (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta = 8.43$  (brs, 2 H), 5.75 (ddt,  $J = 17.2, 10.2, 7.1$  Hz, 1 H), 5.16-5.03 (m, 2 H), 2.53-2.48 (m, 2 H), 2.43-2.38 (m, 1 H), 2.31-2.25 (m, 2 H), 2.16 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2 H), 2.10 (s, 1 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta = 179.55, 135.03, 118.45, 39.74, 39.03, 32.02$  ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[36]</sup>

**Darstellung von 3-(2-Propenyl)-pentan-1,5-Diol (23)<sup>[36]</sup>**

Zu einer Mischung aus Lithiumaluminiumhydrid (3.0 Äq., 661 mg, 0.02 mol) in trockenem Diethylether (40 mL) wurde tropfenweise bei 0 °C und unter Argon-Atmosphäre die Dicarbonsäure (**22**) (1.0 Äq., 1.0 g, 0.01 mol) gelöst in trockenem

Diethylether (50 mL) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C für 30 min, bei Raumtemperatur für 30 min, und unter Reflux für 16 h gerührt. Dann wurde die Mischung auf 0 °C abgekühlt und eine ges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (1.2 mL) gefolgt von einer 5% igen wässr. NaOH-Lösung (2.4 mL) wurden langsam zugetropft. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 30 min, dann unter Reflux für 10 h gerührt. Das weiße Präzipitat wurde abfiltriert und mit Diethylether (5 x 20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingeeengt. Es konnte ein klares Öl (0.73 g, 87 %) isoliert werden

**Ausbeute:** 0.73 g, 87 %, klares Öl.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.34 (Toluol/ Ethanol 14 %).

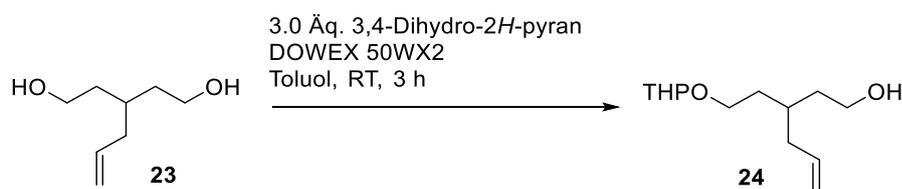
**LC-MS:** (Methode B): t<sub>R</sub> = 2.50 min; berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 145.11; gefunden 144.91.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 5.83-5.72 (m, 1 H), 5.07-5.01 (m, 2 H), 3.77-3.67 (m, 4 H), 2.50 (brs, 2 H), 2.12-2.08 (m, 2 H), 1.82-1.73 (m, 1 H), 1.66-1.51 (m, 4 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 136.71, 116.72, 60.81, 38.90, 36.19, 30.92 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[36]</sup>

### Darstellung von 3-[2-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-hex-5-en-1-ol (**24**)<sup>[37]</sup>



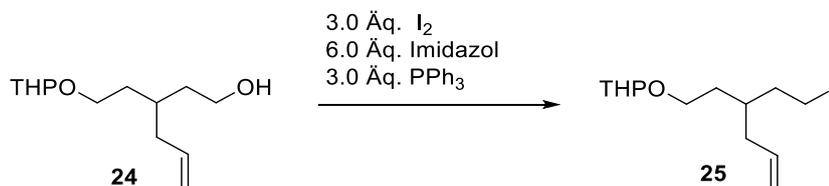
Zu einer Lösung vom Diol (**23**) (1.0 Äq., 5.19 g, 36 mmol) gelöst in trockenem Toluol (180 mL) wurde 3,4-Dihydro-2H-pyran (3.0 Äq., 9.85 mL, 0.11 mol) unter Argon-Atmosphäre hinzugegeben. Danach wurde unter Argon-Atmosphäre Dowex 50WX2 hinzugegeben und für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Toluol wurde vorsichtig am Rotationsverdampfer (30 °C, 44 mbar) eingeeengt. Nach Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat: 9:1) wurde das Produkt als klares Öl (**24**) (6.54 g, 79 %) gewonnen.

**Ausbeute:** 6.54 g, 79 %, farbloses Öl.

- DC:**  $R_f = 0.09$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.70$  min; berechnet für  $C_{13}H_{25}O_3$   $[M+H]^+$ : 228.17; gefunden: 228.76.
- $^1H$ -NMR:** (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta = 5.83$ - $5.72$  (ddt,  $J = 17.3, 10.3, 7.1$  Hz, 1 H),  $5.04$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H),  $5.01$  (d,  $J = 1.1$  Hz, 1 H),  $3.89$ - $3.76$  (m, 2 H),  $3.74$ - $3.65$  (m, 2 H),  $3.53$ - $3.48$  (m, 1 H),  $3.47$ - $3.42$  (m, 1 H),  $2.10$  (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H),  $1.84$ - $1.67$  (m, 4 H),  $1.64$ - $1.50$  (m, 9 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (101 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta = 136.79, 116.57, 99.30, 66.01, 62.72, 60.87, 38.87, 36.75, 36.41, 33.30, 31.81, 30.86, 25.61, 19.71$  ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[37]</sup>

#### Darstellung von 2-((3-(2-Iodethyl)hex-5-en-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (**25**)<sup>[9]</sup>

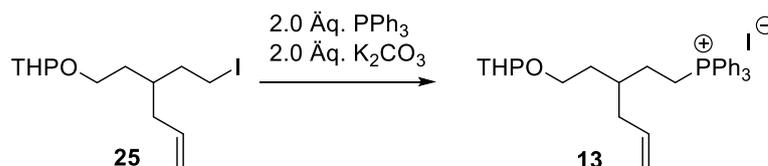


Iod (3.0 Äq., 21.78 g, 85.8 mmol) wurde zu einer Lösung aus Triphenylphosphin (3.0 Äq., 22.5 g, 85.8 mmol) und Imidazol (6.0 Äq., 11.68 g, 171.6 mmol) in trockenem Dichlormethan (179 mL) bei 0°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde im Dunklen (Alu-Folie) bei Raumtemperatur für 10 min gerührt. Eine Lösung vom Alkohol (**24**) (1.0 Äq., 6.53 g, 28.6 mmol) in trockenem Dichlormethan (65 mL) wurde tropfenweise bei 0°C zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Suspension wurde mit einer 10%igen wässr. Lösung von Natriumthiosulfat (70 mL) verdünnt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1 × 20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 3 %) konnte das Produkt als ein farbloses Öl (**25**) (9 g, 93 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 9.04 g, 93 %, farbloses Öl.

- DC:**  $R_f = 0.43$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 9.5:0.5).
- HRMS:** Berechnet für  $C_{13}H_{23}IO_2$   $[M+H]^+$ : 339.0815, gefunden 339.0819.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta = 5.80$ - $5.70$  (m, 1 H),  $5.09$ - $4.99$  (m, 2 H),  $4.57$  (dd,  $J = 7.0$ ,  $3.5$  Hz, 1 H),  $3.86$  (ddd,  $J = 10.9$ ,  $8.1$ ,  $3.0$  Hz, 1 H),  $3.79$  (ddd,  $J = 14.9$ ,  $9.7$ ,  $6.9$  Hz, 1 H),  $3.53$ - $3.48$  (m, 1 H),  $3.41$  (tt,  $J = 9.7$ ,  $6.8$  Hz, 1 H),  $3.22$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H),  $2.11$ - $2.07$  (m, 2 H),  $1.92$ - $1.82$  (m, 2 H),  $1.75$ - $1.69$  (m, 2 H),  $1.63$ - $1.53$  (m, 6 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta = 136.18$ ,  $116.95$ ,  $99.09$ ,  $65.52$ ,  $62.49$ ,  $38.02$ ,  $37.59$ ,  $36.24$ ,  $32.80$ ,  $30.91$ ,  $25.64$ ,  $19.75$ ,  $4.69$ ,  $4.63$  ppm.

### Darstellung vom Wittig-Salz (**13**)



Triphenylphosphin (2.0 Äq., 13.96 g, 53.2 mmol) and Kaliumcarbonat (2.0 Äq., 7.35 g, 53.2 mmol) wurden zu einer Lösung aus Alkyljodid (1.0 Äq., 9.0 g, 26.6 mmol) in trockenem Acetonitril (332 mL) bei Raumtemperatur gegeben. Die Mischung wurde für 20 h bei  $90^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktionsmischung wurde, während sie noch heiß war, filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (Etylacetat zu 2% MeOH in  $CH_2Cl_2$ ) gereinigt. Das Wittig-Salz (**13**) konnte als leicht gelblicher Schaum (11.2 g, 70 %) isoliert werden.

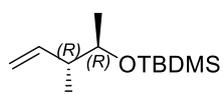
- Ausbeute:** 11.2 g, 70 %, leicht gelblicher Schaum.
- DC:**  $R_f = 0.70$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 9.5:0.5).
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 4.59$  min, berechnet für  $C_{31}H_{38}O_2P$   $[M]$ : 473.26; gefunden 473.60.
- HR-MS:** Berechnet für:  $C_{31}H_{38}O_2P$   $[M]$ : 473.26039, gefunden 473.26079.
- $^1H$ -NMR:** (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta = 7.85$ - $7.78$  (m, 9 H),  $7.74$ - $7.68$  (m, 6 H),  $5.72$ - $5.59$  (m, 1 H),  $4.97$  (dd,  $J = 27.7$ ,  $12.1$  Hz, 2 H),  $4.46$  (dd,  $J = 5.4$ ,  $2.7$  Hz, 1 H),  $3.84$ -

3.55 (m, 4 H), 3.49-3.37 (m, 2 H), 2.28-2.13 (m, 2 H), 2.05-1.99 (m, 1 H),  
1.74-1.58 (m, 5 H), 1.52-1.37 (m, 3 H), 1.36-1.31 (m, 1 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  = 140.02, 137.80, 136.14, 134.25, 133.86, 128.87,  
128.49, 120.86, 103.49, 71.25, 66.96, 52.28, 39.96, 37.95, 35.49, 33.09,  
28.56, 24.34, 22.82 ppm.

### 6.3.1.2 Darstellung der Aldehyde für die Peptidsynthese

#### Darstellung von *tert*-Butyldimethyl(((2*R*,3*R*)-3-methylpent-4-en-2-yl)oxy)silan (**27**)



Alkohol (**26**) (1.0 Äq., 0.79 g, 7.9 mmol) wurde in Dichlormethan (13 mL) mit 2,6-Lutidin (1.5 Äq., 1.4 ml, 11.9 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylether (TBDMS) (1.2 Äq., 2.04 mL, 9.56 mmol) nach **AV1** umgesetzt. Nach Silica-Filtration (Cyclohexan/ Ethylacetat: 9.95:0.05) konnte das Produkt (**27**) als klares Öl (70 %, 1.2 g) isoliert werden.

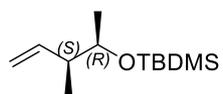
**Ausbeute:** 1.2 g, 70 %, klares Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.71 (Cyclohexan/ Ethylacetat 9.9: 0.1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  = 5.86-5.75 (m, 1 H), 5.03-4.96 (m, 2 H), 3.64 (p,  $J$  = 6.1 Hz, 1 H), 2.16 (h,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 1.07 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3 H), 0.98 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.04 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 6 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  = 141.75, 114.12, 72.19, 45.72, 26.05, 25.87, 21.13, 15.60, -4.16, -4.61 ppm.

#### Darstellung von *tert*-Butyldimethyl(((2*R*,3*S*)-3-methylpent-4-en-2-yl)oxy)silan (**29**)



Alkohol (**28**) (1.0 Äq., 0.65 g, 6.5 mmol) wurde in Dichlormethan (10 mL) mit 2,6-Lutidin (1.5 Äq., 1.1 ml, 9.73 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylether (TBDMS) (1.2 Äq., 1.8 mL, 7.79 mmol) nach **AV1** umgesetzt. Nach Silica-Filtration (Cyclohexan/ Ethylacetat: 9.95:0.05) konnte das Produkt (**29**) als klares Öl (91 %, 1.2 g) isoliert werden.

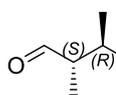
**Ausbeute:** 1.2 g, 91 %, klares Öl.

**DC:**  $R_f = 0.76$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 9.9: 0.1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 5.84\text{-}5.73$  (m, 1 H),  $5.02\text{-}4.93$  (m, 2 H),  $3.76\text{-}3.68$  (m, 1 H),  $2.21\text{-}2.12$  (m, 1 H),  $1.05$  (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H),  $0.99$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H),  $0.89$  (s, 9 H),  $0.04$  (s, 6 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 141.37, 114.34, 71.87, 45.55, 26.04, 25.87, 20.69, 15.63, -4.18, -4.64$  ppm.

#### Darstellung von (2*S*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbutanal (**12**)<sup>[14]</sup>



Das TBDMS-geschützte Olefin (**27**) (1.0 Äq., 1.2 g, 5.6 mmol) wurde mit Dimethylsulfid ( $\text{Me}_2\text{S}$ ) (11.2 mL; (2 mL/mmol) nach **AV2** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie gereinigt (Cyclohexan/ Ethylacetat: 9.95/ 0.05). Es konnte ein farbloses klares Öl (**12**) (1.1 g, 56 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 1.1 g, 56 %, klares Öl.

**DC:**  $R_f = 0.58$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 9.7: 0.3).

**Drehwert**  $[\alpha]_D = +16.64$  ( $c = 0.61$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

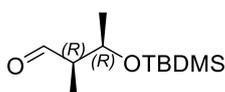
**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 3.76$  min, DB\_100\_S;  $m/z$ : 201, 173, 159, 143, 129, 115, 99, 85, 75, 59.

**HR-MS:** Berechnet für:  $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 217.16183, gefunden 217.16177.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 9.77$  (d,  $J = 1.2$  Hz, 1 H),  $4.26$  (qd,  $J = 6.3, 4.3$  Hz, 1 H),  $2.38$  (qdd,  $J = 6.9, 4.3, 1.2$  Hz, 1 H),  $1.18$  (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H),  $1.07$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H),  $0.87$  (s, 9 H),  $0.07$  (s, 3 H),  $0.05$  (s, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 205.37, 68.40, 53.59, 25.96, 25.88, 21.35, 8.35, -4.12, -4.84$  ppm.

#### Darstellung von (2*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbutanal (**14**)<sup>[14]</sup>



Das TBDMS-geschützte Olefin (**29**) (1.0 Äq., 1.1 g, 5.13 mmol) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (53 mL) mit Dimethylsulfid ( $\text{Me}_2\text{S}$ ) (11 mL; (2 mL/mmol))

nach **AV2** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie gereinigt (Cyclohexan/ Ethylacetat: 9.95/ 0.05). Es konnte ein farbloses klares Öl (**14**) (0.88 g, 79 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.88 g, 79 %, klares Öl.

**DC:**  $R_f = 0.3$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 9.7: 0.3).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -16.93$  ( $c = 0.88$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 3.77$  min, DB\_100\_S; m/z: 215, 201, 173, 159, 143, 129, 115, 99, 85, 75, 59.

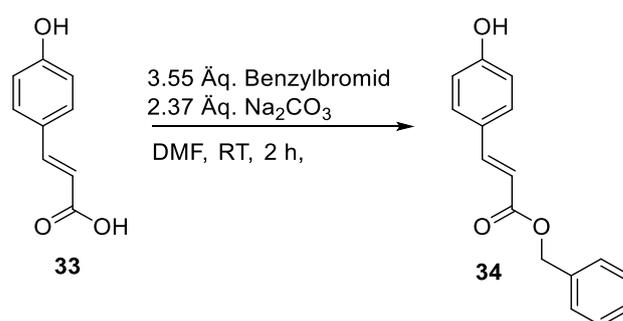
**HR-MS:** Berechnet für:  $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 217.16183, gefunden 217.16212.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 9.75$  (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H), 4.03 (9,  $J = 6.2$  Hz, 1 H), 2.37 (qdd,  $J = 7.0, 5.7, 2.6$  Hz, 1 H), 1.22 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H), 1.07 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 205.55, 69.99, 53.78, 25.85, 25.83, 25.81, 25.78, 21.95, 10.83, -2.81, -3.45$  ppm.

### 6.3.1.3 Darstellung der Aminosäuren

#### Darstellung von Benzyl-*para*-zimtsäure (**34**)<sup>[16]</sup>



*Para*-Zimtsäure (**33**) (1.0 Äq, 4.38 g, 26.68 mmol) wurde in trockenem DMF (105 mL) gelöst und  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.37 Äq, 6.75 g, 63 mmol) wurde zur Suspension bei Raumtemperatur zugegeben. Benzylbromid (3.55 Äq, 11.3 mL, 94.7 mmol) wurde zugetropft und die Reaktionsmischung wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (250 mL) wurde zugegeben und mit Ethylacetat (3 x 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert

und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10-20 %) gereinigt. Es konnte ein blasser brauner Feststoff (**34**) (5.3 g, 78 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 5.3 g, 78 %, blasser brauner Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.29$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8: 2).

**Schmp.:**  $T_m = 91-92$  °C.

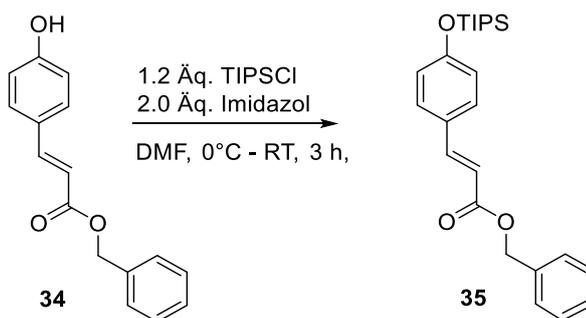
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.86$  min; berechnet für  $C_{16}H_{15}O_3$   $[M+H]^+$ : 255.09; gefunden: 254.95.

**$^1H$ -NMR:** (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta = 7.67$  (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H), 7.48-7.32 (m, 7 H), 6.84 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.35 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 5.12 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (101 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta = 167.30, 157.69, 144.93, 136.29, 130.16, 128.73, 128.40, 128.36, 127.48, 116.00, 115.56, 66.41$  ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[16]</sup>

#### Darstellung von O-TIPS-Benzyl-*para*-zimtsäure (**35**)<sup>[16]</sup>



Benzyl-*para*-Zimtsäure (**34**) (1.0 Äq., 7.7 g, 30.31 mmol) wurde in trockenem DMF (36 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst. Imidazol (2.0 Äq., 4.2 g, 60.6 mmol) wurde bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und Triisopropylsilylchlorid (TIPSCl) (1.2 Äq., 7.7 mL, 36.4 mmol) wurde tropfenweise über eine Spritze zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C für 15 min und für weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Methanol (1.94 ml) wurde bei Raumtemperatur zugegeben und für weitere 5 min gerührt. Nach Zugabe von Wasser

(100 mL) wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (3 x 50 mL) und Wasser (1 x 20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 1-5 %) gereinigt und konnte als farbloses Öl (**35**) (9.6 g, 77 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 9.6 g, 77 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.82$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

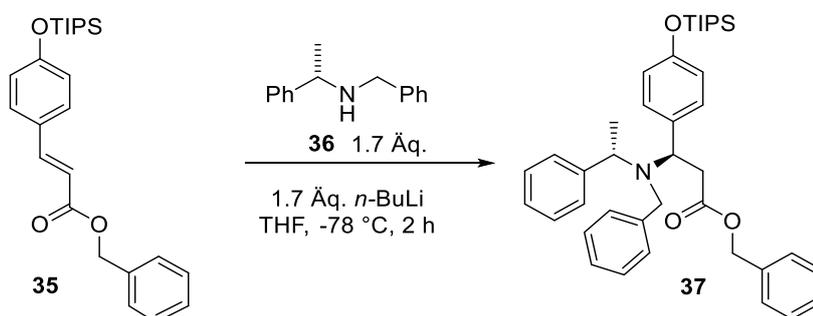
**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 14.37$  min, berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 411.23; gefunden 410.87.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta = 7.68$  (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H), 7.42-7.33 (m, 7 H), 6.84 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.35 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 1.31-1.20 (m, 3 H), 1.10 (d,  $J = 7.3$  Hz, 18 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta = 167.31, 158.49, 145.11, 136.39, 129.88, 128.71, 128.36, 128.32, 127.48, 120.47, 115.42, 66.32, 18.12, 12.81$  ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[16]</sup>

### Darstellung von Benzyl-(*R*)-3-(benzyl(*S*)-1-phenylethylamino)-3-(4-((triisopropylsilyl)-oxy)phenyl)-propanoat (**37**)<sup>[16]</sup>



*O*-TIPS-benzyl-*para*-Zimtsäure (**35**) (1.0 Äq.; 9.6 g, 23.4 mmol) wurde in trockenem THF (84 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst. In einem zweiten Reaktionsgefäß wurde eine Lösung von *n*-BuLi (1.7 Äq., 37.7 mmol) in Hexan ( $c = 2.5$  M, 15.9 mL) tropfenweise bei -78°C über einen Zeitraum von 15 Minuten zu einer Lösung (*S*)-*N*-(1-Phenylethyl)benzylamin (**36**) (1.7 Äq., 8.3 mL, 39.7 mmol) in THF (107 mL) zugegeben.

Die pinke Lösung wurde für 7 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , für 20 min bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und mittels einer Transferkanüle über einen Zeitraum von 10 min zu der gekühlten ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) Benzylzimsäure-Lösung (**35**) zugetropft. Die orangene Lösung wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  für 22 min gerührt und anschließend wurde eine ges. wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (80 mL) zugegeben. Die Mischung wurde im Vakuum konzentriert und mittels Ethylacetat (4 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr.  $\text{NaCl}$ -Lösung (1 x 50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 1-7 %) gereinigt. Das Produkt **37** konnte als gelbes Öl (7.5 g, 52 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 7.5 g, 52 %, gelbes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.74$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

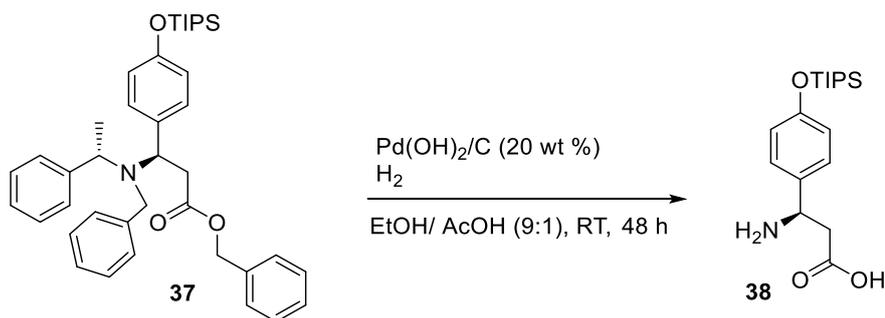
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.51$  min, berechnet für  $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{NO}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 622.36; gefunden 621.39.

**HR-MS:** Berechnet für:  $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{NO}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 622.3711, gefunden 622.3703.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 7.40$  (d,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 7.33-7.16 (m, 12 H), 7.16-7.10 (m, 3 H), 6.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 4.89 (q,  $J = 12.5$  Hz, 2 H), 4.41 (dd,  $J = 9.4, 5.5$  Hz, 1 H), 3.99 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 2.65 (ddd,  $J = 24.1, 14.6, 7.5$  Hz, 2 H), 1.31-1.23 (m, 3 H), 1.22-1.18 (m, 3 H), 1.09 (d,  $J = 7.1$  Hz, 18 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 171.83, 155.32, 144.39, 141.72, 135.96, 134.07, 129.22, 128.54, 128.23, 128.19, 127.94, 126.91, 126.66, 119.85, 66.20, 59.01, 56.97, 50.70, 37.70, 27.06, 18.06, 16.32, 12.27$  ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[16]</sup>

**Darstellung von (*R*)-3-Amino-3-(4-((triisopropylsilyl)oxy)phenyl)propansäure (**38**)<sup>[16]</sup>**


Benzyl-(*R*)-3-(benzyl(*S*)-1-phenylethyl)amino)-3-(4-(triisopropylsilyl)-oxy)phenyl)-propanoat (**37**) (1.0 Äq, 5.5 g, 8.89 mmol) wurde in einer Mischung von Ethanol/ Essigsäure (9:1, v/v, 68 ml) gelöst. Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20 % w/w, benetzt mit ~50% Wasser, 1.4 g) wurde zugegeben und Wasserstoff wurde über einen Zeitraum von 24 h eingeleitet. Die Suspension wurde über eine Filternutsche mit Celite abfiltriert. Mit Toluol wurde mehrmals coevaporiert. O-TIPS-β-Tyrosin konnte als blasser, orangener Wachs (**38**) (2.8 g, 95 %) isoliert werden und wurde für die nachfolgenden Schritte ohne Reinigung verwendet.

**Ausbeute:** 2.8 g, 95 %, blasser, orangener Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.04$  (Dichlormethan/ Methanol 9:1).

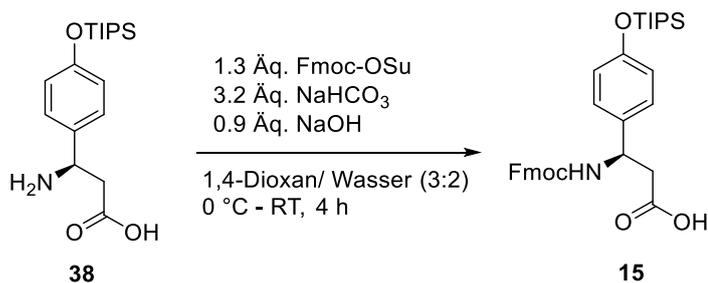
**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 7.59$  min, DB\_100\_S; m/z: 276.1, 233.0, 205.2, 177.0, 163.0, 146.8, 103.1, 88.4, 77.1.

**HR-MS:** Berechnet für: C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>NSi [M+H]<sup>+</sup>: 338.21460, gefunden 338.21475.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, MeOD),  $\delta = 7.39$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.00 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 4.53 (dd,  $J = 9.8, 4.4$  Hz, 1 H), 2.81 (dd,  $J = 16.7, 9.9$  Hz, 1 H), 2.71 (dd,  $J = 16.7, 4.5$  Hz, 1 H), 1.34 (dt,  $J = 14.9, 7.5$  Hz, 3 H), 1.17 (d,  $J = 7.4$  Hz, 18 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, MeOD),  $\delta = 177.23, 158.05, 131.01, 129.55, 121.43, 53.92, 41.11, 18.32, 13.90$  ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[16]</sup>

**Darstellung von Fmoc-*O*-TIPS- $\beta$ -Tyrosin (15)**<sup>[16]</sup>

*O*-TIPS- $\beta$ -Tyrosin (**38**) (1.0 Äq, 4.0 g, 11.87 mmol) wurde in einer Mischung aus 1,4-Dioxan/ Wasser (18 mL/ 36 mL) gelöst. Eine wässrige Lösung von NaOH (0.9 Äq, 18 mL, 10.6 mmol) wurde über einen Zeitraum von 6 min bei 0 °C zugetropft. Festes NaHCO<sub>3</sub> (3.2 Äq., 3.09 g, 37.9 mmol) wurde in einer Portion zugegeben. Eine Lösung von Fmoc-*N*-hydroxysuccinimidester (FmocOSu) (1.3 Äq., 5.28 g, 15.43 mmol) in 1,4-Dioxan (36 mL) wurde bei 0 °C zugetropft und für 30 min bei 0 °C gerührt. Für weitere 4 h wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf pH 2 mittels einer wässr. HCl-Lösung (1 M, 40 mL) gebracht und mittels Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr. NaCl-Lösung (1 x 75 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (4 % Diethylether/ Dichlormethan; 2-5 % Methanol/ Dichlormethan) gereinigt und Fmoc- $\beta$ -Tyrosin (**15**) konnte als farbloser Schaum (3.85 g, 58 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 3.85 g, 58 %, farbloser Schaum.

**DC:**  $R_f = 0.49$  (Dichlormethan/ Methanol 9:1).

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 12.47$  min, berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>NSi [M+H]<sup>+</sup>: 560.28; gefunden 559.80.

**HR-MS:** Berechnet für: C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>NSi [M+H]<sup>+</sup>: 560.28268, gefunden 560.28045; berechnet für: C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>O<sub>5</sub>NNaSi [M+Na]<sup>+</sup>: 582.26462, gefunden 582.26314; berechnet für: C<sub>33</sub>H<sub>45</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Si [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 577.30923, gefunden 577.30858.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, DMSO),  $\delta = 12.18$  (brs, 1 H), 7.87 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.83 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 7.66 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 7.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 7.30 (dt,  $J = 14.9, 7.4$  Hz, 2 H), 7.19 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 6.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 4.89 (dd,  $J = 15.1, 8.3$  Hz, 1 H), 4.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 4.19 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1 H),

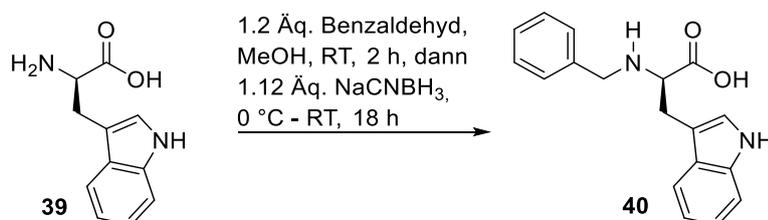
3.57 (s, 1 H), 2.65 (ddd,  $J = 21.8, 15.5, 7.3$  Hz, 2 H), 1.23 (dt,  $J = 14.8, 7.4$  Hz, 3 H), 1.05 (s, 18 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz, DMSO),  $\delta = 171.64, 155.21, 154.25, 143.86, 143.69, 140.64, 135.36, 127.64, 127.63, 127.53, 127.49, 126.97, 126.94, 125.10, 125.08, 120.01, 119.07, 66.30, 66.25, 50.96, 46.68, 17.69, 12.00$  ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[16]</sup>

## Herstellung Fmoc-D-Abrin

### Darstellung von Benzyl-*D*-Tryptophan (**40**)<sup>[16]</sup>



Zu einer Lösung von *D*-Tryptophan (**39**) (1.0 Äq., 12.5 g, 61.2 mmol) in MeOH (500 mL) wurde Benzaldehyd (1.2 Äq., 7.41 mL, 73.5 mmol) in einer Portion bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C abgekühlt und Natriumcyanoborhydrid (NaCNBH<sub>3</sub>) (1.12 Äq., 4.35 g, 68.5 mmol) wurde in einer Portion zugegeben und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde filtriert und es konnte *N*-Benzyl-*D*-Tryptophan (**40**) (13.4 g, 75 %) als farbloser Feststoff isoliert werden, welcher ohne Aufreinigung für die nachfolgende Methylierung eingesetzt wurde.

**Ausbeute:** 13.4 g, 75 %, farbloser Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.33$  (Dichlormethan/ Methanol 9:1).

**Schmp.:**  $T_m = 222.4$  °C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 3.15$  min, berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 295.14; gefunden 295.13.

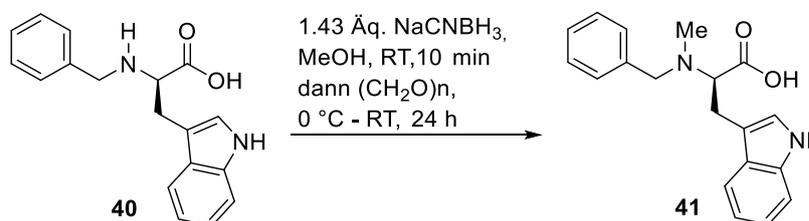
**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz, D<sub>2</sub>O/NaOH),  $\delta = 7.59$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.45 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.34-7.26 (m, 3 H), 7.20 (dd,  $J = 15.1, 7.2$  Hz, 4 H), 7.13 (s, 1 H), 7.08 (t,

$J = 7.4$  Hz, 1 H), 3.71 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1 H), 3.53 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1 H), 3.41 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 3.04 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz,  $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOH}$ ),  $\delta = 182.04, 139.28, 136.47, 128.94, 128.87, 127.61, 127.50, 124.44, 121.99, 119.34, 119.09, 112.04, 110.95, 63.83, 51.42$  ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[16]</sup>

### Darstellung von *N*- $\alpha$ -Benzyl-*N*- $\alpha$ -Methyl-*D*-Tryptophan (**41**)<sup>[16]</sup>



Eine Suspension von *N*-Benzyl-*D*-Tryptophan (**40**) (1.0 Äq., 8.0 g, 27.16 mmol) und  $\text{NaCNBH}_3$  (1.43 Äq., 2.44 g, 38.83 mmol) in MeOH (140 mL) wurde bei Raumtemperatur für 10 min gerührt. Bei 0°C wurde *para*-Formaldehyd (1.42 Äq., 1.16 g, 38.56 mmol) in einer Portion hinzugefügt, die Reaktionslösung für 40 h bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Druck eingengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und erneut unter Druck eingengt (2x), woraufhin ein Feststoff ausfiel. Nach Filtration konnte Benzylabrin als weißer Feststoff (2.0 g) isoliert werden. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat verdünnt und unter vermindertem Druck zweimal eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (1- 15 % MeOH in Dichlormethan) gereinigt und weiteres Benzylabrin (**41**) (5.2 g) konnte als weißer Feststoff isoliert werden.

**Ausbeute:** 7.1 g, 85 %, weißer Feststoff.

**Schmp.:**  $T_m = 188.8$  °C.

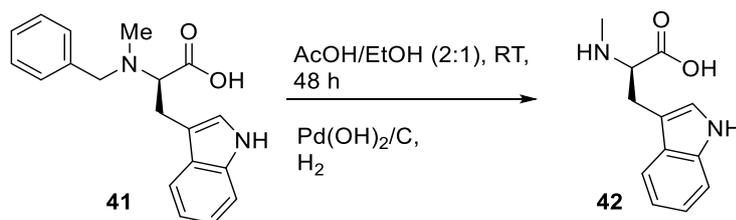
**DC:**  $R_f = 0.25$  (Dichlormethan/ Methanol 9:1).

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 5.67$  min, berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 309.15; gefunden 309.05.

- HR-MS:** Berechnet für:  $C_{19}H_{21}O_2N_2$   $[M+H]^+$ : 309.15975, gefunden 309.15977.
- $^1H$ -NMR:** (400 MHz, MeOD),  $\delta$  = 7.55 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 7.40-7.31 (m, 4 H), 7.28 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H), 7.12 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.02 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 4.37 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 4.10 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1 H), 4.01 (dd,  $J$  = 8.4, 5.4 Hz, 1 H), 3.62 (dd,  $J$  = 15.7, 5.3 Hz, 1 H), 3.42 (dd,  $J$  = 15.8, 8.4 Hz, 1 H), 2.71 (s, 3 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (101 MHz, MeOD),  $\delta$  = 172.73, 138.21, 131.68, 130.73, 130.12, 128.19, 124.99, 122.83, 120.19, 119.25, 112.57, 110.24, 69.51, 59.66, 38.42, 24.98 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[16]</sup>

#### Darstellung von Methyl-*D*-Tryptophan (**42**)<sup>[16]</sup>



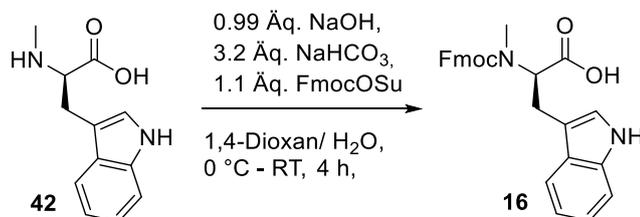
Zu einer Lösung von Benzyltryptophan (**41**) (1.0 Äq., 2.0 g, 6.48 mmol) in EtOH/AcOH (2:1 v/v; 45 mL) wurde Palladiumhydroxid (adsorbiert auf Aktivkohle; 20 % *m/m*, befeuchtet mit ~50 % Wasser; 0.51 g) gegeben. Es wurde Wasserstoff über einen Zeitraum von 18 h bei Raumtemperatur eingeleitet. Ausgefallener Feststoff wurde anschließend durch Zugabe von Essigsäure gelöst. Die Lösung wurde über eine Celite-Filternutsche filtriert, das Filtrat unter Druck eingeeengt und der Rückstand mit MeOH versetzt. Nach Filtration wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde *N*-Methyl-*D*-tryptophan (**42**) als leicht rötlicher Feststoff isoliert, welcher ohne Aufreinigung weiterverwendet wurde.

- Ausbeute:** 1.15 g, 80 %, leicht rötlicher Feststoff.
- DC:**  $R_f$  = 0.04 (Dichlormethan/ Methanol 9:1).
- LC-MS:** (Methode A):  $t_R$  = 3.31 min, berechnet für  $C_{12}H_{15}O_2N_2$   $[M+H]^+$ : 219.11; gefunden 218.98.

- HR-MS:** Berechnet für: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 219.11280, gefunden 219.11294.
- <sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, MeOD), δ = 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.82-3.76 (m, 1 H), 3.50 (dd, J = 14.7, 5.1 Hz, 1 H), 2.59 (s, 3 H) ppm.
- <sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, D<sub>2</sub>O/ NaOH), δ = 183.4, 137.5, 128.7, 125.5, 123.1, 120.4, 120.2, 113.2, 112.2, 67.5, 34.7, 30.0 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[16]</sup>

**Darstellung von *N*-α-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-*N*-α-methyl-*D*-tryptophan (**16**)<sup>[16]</sup>**



Zu einer Suspension von *D*-Abrin (**42**) (1.0 Äq., 1.47 g, 6.75 mmol) in 1,4-Dioxan/H<sub>2</sub>O (3:2 v/v, 30.3 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise eine Lösung von NaOH (0.99 Äq., 267.42 mg, 6.68 mmol) in H<sub>2</sub>O (24 mL) zugegeben. Danach wurde NaHCO<sub>3</sub> (1.5 Äq., 850.9 mg, 10.13 mmol) in einer Portion zugegeben. Anschließend wurde eine Lösung von FmocOSu (1.1 Äq., 2.5 g, 7.43 mmol) in 1,4-Dioxan (16 mL) zugetropft. Nach 1 h bei 0 °C wurde die Reaktionsmischung für weitere 3 h bei 23 °C gerührt. Es wurde Wasser hinzugegeben (10 mL) und mit Et<sub>2</sub>O (40 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit einer wässr. HCl-Lösung (6 N) auf pH 4 gebracht und mit Ethylacetat (3 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr. NaCl-Lösung (1 x 20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Silica-Säulenchromatographie (4 % Diethylether/ Dichlormethan; 1-5 % Methanol/ Dichlormethan) gereinigt und Fmoc-*D*-Abrin (**16**) konnte als leicht rötlicher Schaum (0.75 g, 25 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.75 g, 25 %, leicht rötlicher Schaum.

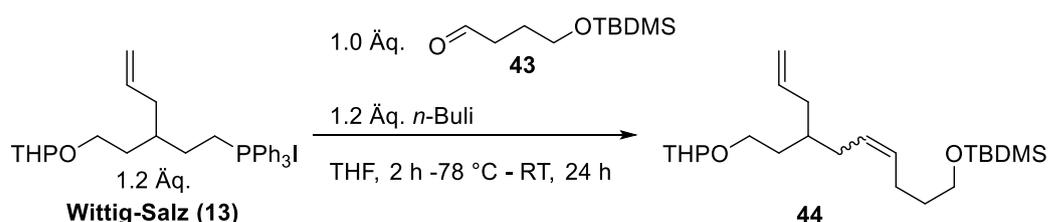
**DC:** R<sub>f</sub> = 0.44 (Dichlormethan/ Methanol 9:1).

- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.14$  min, berechnet für  $C_{27}H_{25}O_4N_2$   $[M + H]^+$ : 441.17; gefunden 441.07.
- HR-MS:** Berechnet für:  $C_{27}H_{25}O_4N_2$   $[M+H]^+$ : 441.18088, gefunden 441.18031; berechnet für:  $C_{27}H_{24}O_4N_2Na$   $[M+Na]^+$ : 463.16283, gefunden 463.16218.
- $^1H$ -NMR:** (400 MHz,  $CDCl_3$ ), Mischung aus Rotamere (1.8:1), Hauptrotamer  $\delta = 8.01$  (brs, 1 H), 7.74 (dd,  $J = 14.1, 7.5$  Hz, 2 H), 7.63 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.56 - 7.48 (m, 1 H), 7.48-7.31 (m, 6 H), 7.20 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.15-7.12 (m, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 5.04 (dd,  $J = 10.5, 5.2$  Hz, 1 H), 4.41 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 4.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.50 (dd,  $J = 15.4, 5.2$  Hz, 1 H), 3.35 (dd,  $J = 15.3, 10.8$  Hz, 1 H), 2.80 (s, 3 H) ppm. Nebenrotamer  $\delta = 8.01$  (brs, 1 H), 7.74 (dd,  $J = 14.1, 7.5$  Hz, 2 H), 7.63 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.56 - 7.48 (m, 1 H), 7.48-7.31 (m, 6 H), 7.20 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.15-7.12 (m, 1 H), 7.11-7.07 (m, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 4.85 (dd,  $J = 10.5, 4.5$  Hz, 1 H), 4.45-4.43 (m, 1 H), 4.29 (dd,  $J = 10.5, 5.7$  Hz, 1 H), 4.06 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 3.38-3.31 (m, 1 H), 3.02 (dd,  $J = 15.0, 10.8$  Hz, 1 H), 2.84 (s, 3 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (101 MHz,  $CDCl_3$ , Mischung aus Rotameren: Hauptrotamer),  $\delta = 175.31, 157.14, 143.94, 141.46, 136.22, 127.84, 127.81, 127.20, 125.18, 124.94, 122.64, 122.52, 122.35, 120.12, 119.78, 111.38, 111.17, 67.96, 60.16, 47.27, 32.44, 24.61$  ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[16]</sup>

### 6.3.1.4 Darstellung der Linker

**tert-Butyldimethyl((7-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)ethyl)deca-4,9-dien-1-yl)oxy)silan (44)**<sup>[9]</sup>



Wittig-Salz (**13**) (1.2 Äq., 4.99 g, 8.30 mmol) in trockenem THF (70 mL) wurde mit *n*-Buli (1.2 Äq., 8.3 mmol) in Hexan ( $c = 2.5$  M, 3.32 mL) und Aldehyd **43** (1.0 Äq., 1.4 g, 6.92 mmol) gelöst in THF (9 mL) nach **AV3** versetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung des Rohproduktes (Cyclohexan/ Ethylacetat 9.95:0.05 bis 9.5:0.5) wurde das gewünschte Haupt-Isomer (*E/Z*) (**44**) (1.78 g, 65 %) als farbloses Öl gewonnen.

**Ausbeute:** 1.78, 65 %.

**DC:**  $R_f = 0.83$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

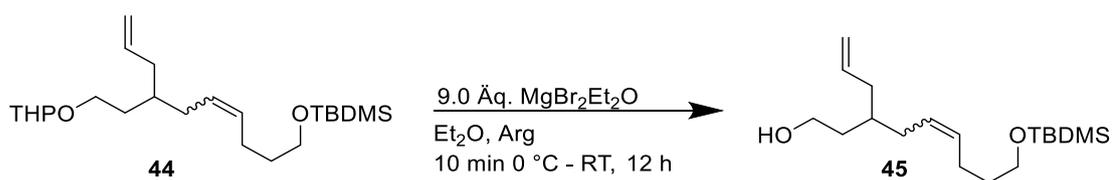
**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 8.55$  min, berechnet für  $C_{23}H_{44}O_3Si$   $[M+H]^+$ : 397.31; gefunden 397.04.

**HR-MS:** Berechnet für:  $C_{23}H_{44}O_3Si$   $[M+H]^+$ : 397.3132, gefunden 397.3137.

**$^1H$ -NMR:** (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta = 5.83$ -5.72 (m, 1 H), 5.48-5.32 (m, 2 H), 5.06-4.97 (m, 2 H), 4.60-4.54 (m, 1 H), 3.90-3.74 (m, 2 H), 3.60 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2 H), 3.53-3.47 (m, 1 H), 3.45-3.39 (m, 1 H), 2.06 (dt;  $J = 12.7, 6.4$  Hz, 6 H), 1.88-1.77 (m, 1 H), 1.73-1.63 (m, 1 H), 1.61-1.51 (m, 10 H), 0.89 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 137.19, 135.85, 126.16, 116.13, 98.76, 66.51, 65.74, 62.23, 47.55, 37.96, 35.23, 33.22, 31.48, 28.36, 25.91, 23.83, 20.93, 19.61, 18.09, -4.73$  ppm.

### 3-Allyl-9-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)non-5-en-1-ol (**45**)<sup>[9]</sup>

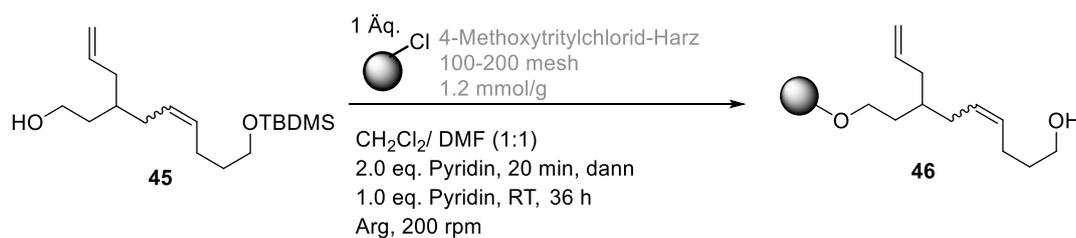


**44** (1.0 Äq., 1.6 g, 4.03 mmol) in trockenem Diethylether (157 mL) wurde mit  $MgBr_2Et_2O$  (3.0 Äq., 3.125 g, 12.10 mmol) gelöst in Diethylether (40 mL) nach **AV4** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (5-15 % Ethylacetat/ Petrolether) gereinigt. Das Produkt (**45**) konnte als farbloses Öl (0.83 g, 65 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.83 g, 65 %, farbloses Öl.

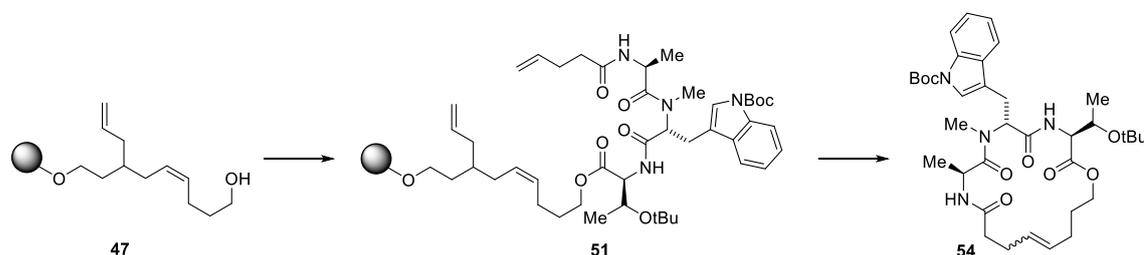
- DC:**  $R_f = 0.49$  (Petrolether/ Ethylacetat 8:2).
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 8.81$  min, berechnet für  $C_{182}H_{36}O_2Si$   $[M+H]^+$ : 313.26; gefunden 313.05.
- HR-MS:** Berechnet für:  $C_{18}H_{36}O_2Si$   $[M + H]^+$ : 313.2557, gefunden 313.2559.
- $^1H$ -NMR:** (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta = 5.82$ -5.72 (m, 1 H), 5.41 (tdd,  $J = 18.3, 11.0, 7.2$  Hz, 2 H), 5.07-4.97 (m, 2 H), 3.69 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 3.61 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.14-1.99 (m, 6 H), 1.64 (dt,  $J = 12.7, 6.4$  Hz, 2 H), 1.60-1.52 (m, 4 H), 0.89 (s, 9 H), 0.05 (s, 6 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 137.08, 130.93, 128.14, 116.44, 62.84, 61.20, 38.30, 36.53, 34.94, 32.95, 31.35, 26.12, 23.89, 18.51, 5.11$  ppm.

#### Darstellung des Metathese-Linkers für die Festphasensynthese<sup>[9]</sup>



4-Methoxytritylchlorid (Mmt-Cl Harz) (1.0 Äq., 2.2 g, 2.4 mmol, 100-200 mesh) wurde mit dem TBDMS-geschütztem Alkohol Linker (**45**) (2.64 mmol, 0.83 g) in  $DMF/CH_2Cl_2$  (1:1, 16 mL) nach **AV5** umgesetzt. Eine Lösung von TBAF (5.0 Äq, 13.2 mmol) in THF ( $c = 1$  M; 13.3 mL) wurde für die Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe verwendet. Die Beladung ergab 0.321 mmol/g.<sup>[38]</sup>

## 6.3.1.5 Darstellung der Depsipeptide

Darstellung vom Depsipeptid **54**

Ausgehend vom Metathese-Linker (**47**) (1.0 Äq., 330 mg, 0.106 mmol) wurde der polymergebundene Metathese-Vorläufer (**51**) nach **AV6** mit den Schritten 1, 2, 3a hergestellt. Dazu wurden Fmoc-*L*-Threonin(*t*Bu)-OH (4.0 Äq., 168.53 mg, 0.424 mmol), Fmoc-*D*-Tryptophan-OH (3.0 Äq., 135.5 mg, 0.318 mmol), Fmoc-*L*-Alanin-OH (3.0 Äq., 99 mg, 0.318 mmol) und 4-Pentensäure (3.0 Äq.; 31.84 mg, 0.318 mmol) verwendet. Das dargestellte gelbe Harz (0.25 g) wurde nach **AV7** cyclisiert. Das Rohprodukt wurde mittels einer Silica-Säulenchromatographie (20%- 70 % Ethylacetat in Petrolether) gereinigt. Das Produkt (**54**) konnte als leicht bräunlicher Schaum isoliert werden.

**Ausbeute:** (*E*) 11 mg, 16 %; (*Z*) 9 mg, 13 %.

**DC:**  $R_f = 0.33$  (Petrolether/ Ethylacetat 2:8).

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 12.87$  min, berechnet für  $C_{35}H_{51}O_8N_4$   $[M+H]^+$ : 655.37; gefunden 655.03.

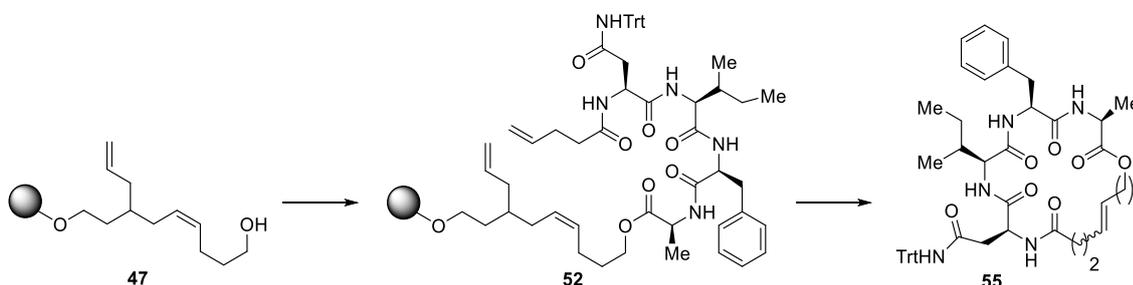
**HR-MS:** Berechnet für:  $C_{35}H_{51}O_8N_4$   $[M+H]^+$ : 655.37014, gefunden 655.37097; berechnet für:  $C_{35}H_{54}O_8N_5$   $[M+NH_4]^+$ : 672.39669, gefunden 672.39716; berechnet für:  $C_{35}H_{50}O_8N_4Na$   $[M+Na]^+$ : 677.35209, gefunden 677.35233.

**$^1H$ -NMR:** (400 MHz,  $CDCl_3$ ), *E*-Isomer  $\delta = 8.11$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.72 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.30 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2 H), 6.78 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H), 5.99 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 5.78 (ddt,  $J = 16.9, 10.3, 6.7$  Hz, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 5.03 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1 H), 4.98 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 4.81 (dd,  $J = 13.7, 6.7$  Hz, 1 H), 4.51-4.45 (m, 1 H), 4.20-4.09 (m, 2-3 H), 4.01 (dt,  $J = 11.2$  Hz, 6.9 Hz, 1 H), 3.21 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 2.54-2.45 (m, 1 H), 2.36-2.29 (m, 2 H), 2.22-2.16 (m, 2 H), 2.14-2.10 (m, 2 H), 2.04 (s, 1 H), 2.00-1.97 (m, 1 H), 1.77-1.70 (m, 3 H), 1.65 (s, 9 H), 1.35 (d,  $J = 9.7$  Hz, 3

H), 1.27-1.23 (m, 2 H), 1.06 (d,  $J = 5.6$  Hz, 3 H), 1.03 (s, 9 H) ppm. Z-Isomer  
 $\delta = 8.12$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.72 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.37-7.28 (m, 2 H), 6.91 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 6.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 6.07 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 5.45 (dd,  $J = 11.1, 6.2$  Hz, 2 H), 4.63 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1 H), 4.56-4.48 (m, 1 H), 4.33 (dd,  $J = 7.9$  Hz, 2.1 Hz, 1 H), 4.16-4.08 (m, 5 H), 3.33 (ddd,  $J = 21.3, 14.3, 6.1$  Hz, 2 H), 2.50-2.42 (m, 2 H), 2.36-2.29 (m, 2-3 H), 2.22-2.10 (m, 4 H), 1.65 (s, 9 H), 1.37 (d,  $J = 6.9$  Hz, 4 H), 1.11-1.06 (m, 4 H), 1.09 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H), 1.04 (s, 9 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *E*-Isomer),  $\delta = 172.48, 172.44, 170.94, 170.87, 131.12, 192.71, 124.94, 124.79, 122.97, 119.30, 115.64, 115.62, 83.98, 74.21, 67.07, 64.08, 60.51, 59.27, 54.90, 48.57, 36.66, 36.61, 29.83, 28.52, 28.35, 27.16, 22.82, 21.13, 17.55, 14.33$  ppm.

### Darstellung vom Depsipeptid 56



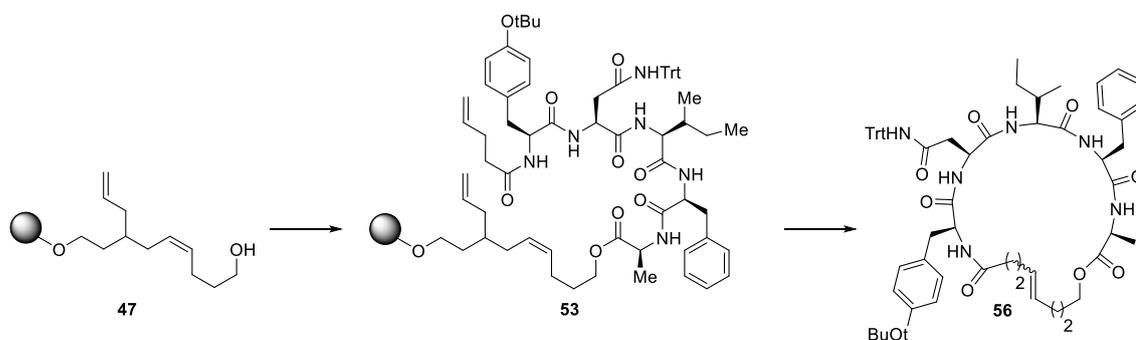
Ausgehend vom Harz-gebundenen Alkohol-Linker (**47**) (1.0 Äq., 330 mg, 0.106 mmol) wurden Fmoc-*L*-Alanin-OH (4.0 Äq., 132 mg, 0.424 mmol), Fmoc-*L*-Phenylalanin-OH (3.0 Äq., 123.2 mg, 0.318 mmol), Fmoc-*L*-Isoleucin-OH (3.0 Äq., 112.4 mg, 0.318 mmol), Fmoc-*L*-Asparagin(Trt)-OH (3.0 Äq., 189.74 mg, 0.318 mmol) und 4-Pentensäure (3.0 Äq., 31.84 mg, 0.318 mmol) für die Synthese des Harz-gebundenen Metathese-Vorläufers (**52**) nach **AV6** mit den Schritten 1, 2 und 3a eingesetzt. Mittels **AV7** konnte das cyclische Produkt (**55**) als leicht bräunlicher Schaum (20 mg, 23 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** (*E*): 20 mg, 23 %.

**DC:**  $R_f = 0.16$  (Petrolether/ Ethylacetat 2:8).

- LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 10.06$  min, berechnet für  $C_{49}H_{58}O_7N_5$   $[M+H]^+$ : 828.43; gefunden 828.02.
- HR-MS:** Berechnet für:  $C_{49}H_{58}O_7N_5$   $[M+H]^+$ : 828.43308, gefunden 828.43413; berechnet für:  $C_{49}H_{61}O_7N_6$   $[M+NH_4]^+$ : 845.45962, gefunden 845.45913; berechnet für:  $C_{49}H_{57}O_7N_5Na$   $[M+Na]^+$ : 850.41502, gefunden 850.41374.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ), *E*-Isomer  $\delta = 7.41$  (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.28-7.22 (m, 15 H), 7.18-7.15 (m, 5 H), 7.11-7.01 (m, 4 H), 7.02 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 6.94 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1-2 H), 6.43 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 5.47 (dtd,  $J = 21.1, 15.3, 6.1$  Hz, 2 H), 4.66-4.62 (m, 1 H), 4.61-4.57 (m, 1 H), 4.51-4.48 (m, 1 H), 4.45-4.43 (m, 1 H), 4.23-4.19 (m, 2 H), 4.14-4.10 (m, 2 H), 4.06-4.04 (m, 1 H), 3.11 (dd,  $J = 14.2, 4.8$  Hz, 1 H), 2.89 (dd,  $J = 15.1, 9.0$  Hz, 1 H), 2.75 (dd,  $J = 14.0, 9.3$  Hz, 1 H), 2.43-2.38 (m, 2 H), 2.35-2.32 (m, 2 H), 2.31 (s, 1 H), 2.27-2.24 (m, 1 H), 2.22-2.16 (m, 2 H), 2.13-2.06 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.74 (dt,  $J = 12.9, 6.4$  Hz, 2 H), 1.65-1.60 (m, 2 H), 1.37 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.26 (s, 12 H), 0.62 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ , *E*-Isomer),  $\delta = 174.64, 173.40, 172.05, 171.10, 171.95, 170.63, 144.20, 137.47, 131.85, 129.42, 128.79, 128.38, 128.23, 127.42, 126.53, 71.24, 64.66, 59.89, 54.72, 50.77, 49.19, 39.51, 36.89, 36.44, 36.24, 32.08, 29.83, 28.73, 28.42, 28.00, 24.36, 20.69, 18.58, 15.47, 14.23, 11.66$  ppm.

### Darstellung vom Depsipeptid 56



Ausgehend vom Harz-gebundenen Alkohol-Linker (**47**) (1.0 Äq., 330 mg, 0.106 mmol) wurden Fmoc-*L*-Alanin-OH (4.0 Äq., 132 mg, 0.424 mmol), Fmoc-*L*-Phenylalanin-OH (3.0

Äq., 123.2 mg, 0.318 mmol), Fmoc-*L*-Isoleucin-OH (3.0 Äq., 112.4 mg, 0.318 mmol), Fmoc-*L*-Asparagin(Trt)-OH (3.0 Äq., 189.74 mg, 0.318 mmol), Fmoc-*L*-Tyrosin(*t*Bu)-OH (3.0 Äq., 146.13 mg, 0.318 mmol) und 4-Pentensäure (3.0 Äq., 31.84 mg, 0.318 mmol) für die Synthese des Harz-gebundenen Metathese-Vorläufers (**53**) mittels **AV6** mit den Schritten 1, 2 und 3a eingesetzt. Das cyclische Produkt (**56**) wurde mittels **AV7** als ein leicht bräunlicher Schaum (22 mg, 20 %) isoliert.

**Ausbeute:** (*E*-Isomer) 22.2 mg, 20 %.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (Petrolether/ Ethylacetat 2:8).

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 11.22$  min, berechnet für  $C_{66}H_{75}O_9N_6$   $[M+H]^+$ : 1047.55; gefunden 1047.28.

**HR-MS:** Berechnet für:  $C_{66}H_{75}O_9N_6$   $[M+H]^+$ : 1047.55900, gefunden 1047.56343; berechnet für:  $C_{62}H_{74}O_9N_6Na$   $[M+Na]^+$ : 1069.54095, gefunden 1069.54388.

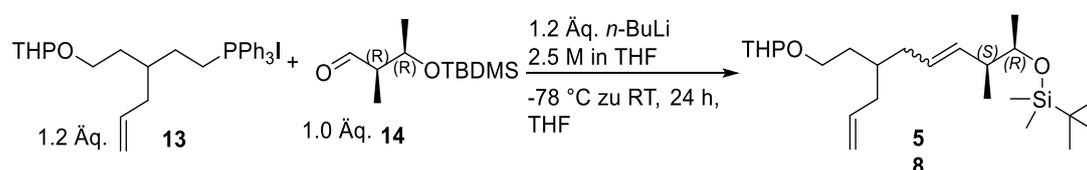
**$^1H$ -NMR:** (600 MHz,  $CDCl_3$ ), *E*-Isomer  $\delta = 7.87$  (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 7.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.29-7.22 (m, 15 H), 7.17-7.14 (m, 6 H), 7.06-7.04 (m, 5 H), 6.94-6.91 (m, 3 H), 6.85 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 5.81-5.75 (m, 1 H), 5.33 (dd,  $J = 15.2, 6.3$  Hz, 1 H), 5.27 (dd,  $J = 15.1, 6.5$  Hz, 1 H), 5.03 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1 H), 4.97 (d,  $J = 9.5$  Hz, 0.5 H), 4.88 (d,  $J = 13.4, 7.6$  Hz, 1 H), 4.68-4.62 (m, 2 H), 4.61-4.57 (m, 1 H), 4.52-4.47 (m, 2 H), 4.40 (brs, 1 H), 4.27-4.23 (m, 1 H), 4.12-4.07 (m, 2 H), 3.95-3.91 (m, 1 H), 3.90-3.88 (m, 1 H), 3.26-3.21 (m, 1 H), 3.16 (dd,  $J = 14.1, 2.8$  Hz, 2 H), 2.92 (dd,  $J = 14.2, 9.4$  Hz, 1 H), 2.83-2.74 (m, 3 H), 2.50-2.44 (m, 1 H), 2.37-2.33 (m, 2 H), 2.27-2.16 (m, 2 H), 2.14-2.09 (m, 2 H), 2.05-2.02 (m, 3 H), 1.99-1.97 (m, 1 H), 1.76-1.71 (m, 2 H), 1.62-1.62 (m, 1 H), 1.58-1.55 (m, 2 H), 1.39 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 1.36 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.33 (d,  $J = 3.3$  Hz, 9 H), 1.31-1.28 (m, 1 H), 1.25 (s, 3 H), 0.89-0.84 (m, 3 H), 0.70-0.68 (m, 2 H), 0.62 (d,  $J = 3.8$  Hz, 3 H), 0.52 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (151 MHz,  $CDCl_3$ , *E*-Isomer),  $\delta = 173.53, 172.60, 171.71, 171.64, 171.11, 170.01, 169.71, 154.89, 144.21, 144.14, 138.15, 137.63, 136.76, 131.45, 130.79, 130.58, 129.89, 129.53, 129.45, 129.36, 129.32, 129.03, 128.79,$

128.38, 128.30, 128.26, 128.19, 128.15, 127.56, 127.50, 127.32, 126.23, 124.59, 115.84, 78.76, 71.35, 64.36, 60.65, 55.80, 54.91, 50.90, 48.45, 48.16, 39.95, 38.90, 38.88, 36.56, 36.34, 36.17, 35.48, 30.05, 29.83, 28.98, 28.52, 28.00, 27.92, 27.81, 24.24, 18.53, 15.54, 11.72, 1.15 ppm.

### 6.3.1.6 Experimente zur Darstellung von Chondramid C

#### **tert-Butyldimethyl(((2*R*,3*S*)-3-methyl-7-(2-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)ethyl)-deca-4,9-dien-2-yl)oxy)silan (**58**)**



Wittig-Salz (**13**) (1.2 Äq., 2.33 g, 3.88 mmol) wurde in THF (33 mL) in einem 100 ml 2-Hals-Kolben gelöst. Die Reaktionsmischung wurde mit *n*-Buli (1.2 Äq., 3.88 mmol) in Hexan ( $c = 2.5$  M, 1.55 mL) und mit **14** (1.0 Äq., 0.7 g, 3.23 mmol), gelöst in THF (5 mL), nach **AV3** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie (0.2 -3 % Ethylacetat in Cyclohexan) lag das Produkt (**58**) mit einer Ausbeute von 60 % (0.79 g) als farbloses Öl vor.

**Ausbeute:** 0.79 g, 60 %.

**DC:**  $R_f = 0.57$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 14.93$  min; berechnet für  $C_{24}H_{47}O_3Si$   $[M+H]^+$ :

411.706, gefunden 411.11.

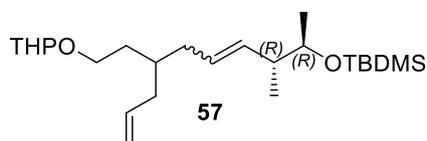
**HR-MS:** Berechnet für  $C_{24}H_{47}O_3Si$   $[M+H]^+$ : 411.32890, gefunden 411.32860;  
berechnet für  $C_{24}H_{50}O_3NSi$   $[M+NH_4]^+$ : 428.35545, gefunden 428.35501;  
berechnet für  $C_{24}H_{46}O_3NaSi$   $[M+Na]^+$ : 433.31084, gefunden 433.31008.

**$^1H$ -NMR:** (600 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta = 5.82$ -5.73 (m, 1H), 5.40-5.31 (m, 2 H), 5.05-4.98 (m, 2 H), 4.57 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 3.86 (ddd,  $J = 11.0, 8.1, 2.8$  Hz, 1 H), 3.82-3.76 (m, 1 H), 3.68 (td,  $J = 10.1, 5.9$  Hz, 1 H), 3.52-3.47 (m, 1 H), 3.44-3.39 (m, 1 H), 2.44 (dt,  $J = 8.9, 5.6$  Hz, 1 H), 2.06 (dd,  $J = 15.6, 8.0$  Hz, 2 H), 2.04-1.97 (m, 1 H), 1.86-1.79 (m, 1 H), 1.74-1.67 (m, 1 H), 1.65-1.49 (m, 6 H),

1.03 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2 H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 0.88 (s, 8 H), 0.07 (s, 1 H),  
0.03 (s, 3 H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 137.23, 133.65, 127.80, 127.75, 116.32, 116.29, 98.95,$   
71.87, 65.91, 62.41, 39.23, 38.32, 38.24, 38.09, 37.98, 35.51, 35.44, 33.37,  
33.25, 31.68, 31.66, 31.60, 30.93, 26.08, 26.04, 25.68, 20.95, 19.78, 18.26,  
16.91, 1.17, -4.19, -4.60.

***tert*-Butyldimethyl(((2*R*,3*R*)-3-methyl-7-(2-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)ethyl)deca-4,9-dien-2-yl)oxy)silan (**57**)**



Wittig-Salz (**13**) (1.2 Äq., 1.66 g, 2.77 mmol) wurde in einem 100 ml 2-Hals-Kolben in THF (23 mL) gelöst und nach **AV3** mit *n*-Buli (1.2 Äq., 2.77 mmol) in

Hexan ( $c = 2.5$  M, 1.1 mL) und mit **12** (1.0 Äq., 0.5 g, 2.31 mmol), gelöst in THF (3 mL), umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (0.2 -3 % Ethylacetat in Cyclohexan) konnte **57** mit einer Ausbeute von 66 % (0.63 g) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.63 g, 66 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.79$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

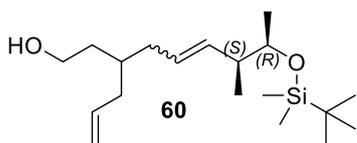
**GC-MS:** (Methode C):  $m/z = 10.09; 55.1, 73.1, 85.1, 103.0, 115.1, 159.1$ .

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 411.32890, gefunden 411.32938;  
berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{NSi}$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 428.35545, gefunden 428.35577;  
berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{NaSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 433.31084, gefunden 433.31110.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 5.77$  (td,  $J = 16.9, 7.3$  Hz, 1 H), 5.37-5.32 (m, 1 H),  
5.25 (t,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 5.04-4.97 (m, 2 H), 4.57 (s, 1 H), 3.85 (dd,  $J = 13.8,$   
5.7 Hz, 1 H), 3.78 (dd,  $J = 16.2, 7.2$  Hz, 1 H), 3.54-3.48 (m, 2 H), 3.42 (dd,  $J$   
 $= 16.1, 7.1$  Hz, 1 H), 2.38 (dq,  $J = 13.7, 6.8$  Hz, 1 H), 2.13-1.99 (m, 6 H),  
1.84-1.80 (m, 1 H), 1.74-1.66 (m, 1 H), 1.66-1.49 (m, 6 H), 1.08 (d,  $J = 6.1$   
Hz, 3 H), 0.94 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  = 137.21, 134.67, 127.43, 116.29, 98.95, 72.73, 65.90, 62.42, 40.29, 38.36, 38.27, 38.11, 38.00, 35.52, 35.44, 33.38, 33.26, 31.78, 30.93, 26.08, 25.68, 22.16, 19.78, 18.31, 17.17, -4.08, -4.58 ppm.

**(7S,8R)-3-Allyl-8-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-7-methylnon-5-en-1-ol (60)**



**58** (1.0 Äq., 0.7 g, 1.70 mmol), gelöst in einem 250 mL 3-Halskolben mit Tropftrichter in trockenem Diethylether (66 mL), wurde mit MgBr<sub>2</sub>Et<sub>2</sub>O (3.0 Äq., 1.32 g, 5.10 mmol) gelöst in Diethylether (16 mL) nach **AV4** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie (1-5 % Ethylacetat in Cyclohexan) lag das Produkt (**60**) mit einer Ausbeute von 63 % (0.35 g) als farbloses Öl vor.

**Ausbeute:** 0.35 g, 63 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.45 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

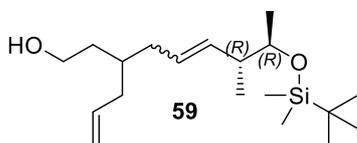
**LC-MS:** (Methode A):  $t_R$  = 14.12 min, berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 327.27; gefunden 326.72.

**HR-MS:** Berechnet für: C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 327.27138, gefunden 327.27180.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  = 5.85-5.71 (m, 1 H), 5.39-5.34 (m, 2 H), 5.06-4.99 (m, 2 H), 3.69 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H), 2.48-2.38 (m, 1 H), 2.13-1.98 (m, 3 H), 1.68-1.60 (m, 1 H), 1.56 (qd,  $J$  = 6.7, 3.3 Hz, 2 H), 1.36 (brs, 1 H), 1.04 (dd,  $J$  = 6.2, 1.9 Hz, 3 H), 0.93 (dd,  $J$  = 6.8, 0.8 Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (d,  $J$  = 0.4 Hz, 6 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  = 137.14, 133.94, 127.65, 116.57, 71.95, 61.27, 39.31, 38.45, 38.21, 36.63, 35.11, 31.74, 26.04, 20.97, 18.26, 16.92, -4.19, -4.63 ppm.

**(7R,8R)-3-Allyl-8-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-7-methylnon-5-en-1-ol (59)**



**57** (1.0 Äq., 0.6 g, 1.46 mmol), gelöst in einem 250 mL 3-Halskolben mit Tropftrichter in trockenem Diethylether (56 mL), wurde mit MgBr<sub>2</sub>Et<sub>2</sub>O (3.0 Äq., 1.13 g, 4.38 mmol)

gelöst in Diethylether (14 mL) nach **AV4** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie (1-5 % Ethylacetat in Cyclohexan) lag **59** mit einer Ausbeute von 80 % (0.38 g) als farbloses Öl vor.

**Ausbeute:** 0.38 g, 80 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.44$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 8.25$  min; 55.0, 73.1, 81.1, 93.1, 103.0, 115.1, 159.1, 269.0.

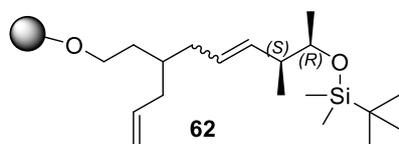
**HR-MS:** Berechnet für:  $C_{19}H_{39}O_2Si$   $[M+H]^+$ : 327.27138, gefunden 327.27160.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta = 5.85$ -5.72 (m, 1 H), 5.39-5.30 (m, 1 H), 5.26 (t,  $J = 10.5$  Hz, 1 H), 5.05-4.98 (m, 2 H), 2.43-2.32 (m, 1 H), 2.14-1.97 (m, 4 H), 1.64 (dd,  $J = 14.6, 8.9$  Hz, 1 H), 1.59-1.50 (m, 2 H), 1.36 (s, 1 H), 1.08 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3 H), 0.94 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H), 0.89 (d,  $J = 3.5$  Hz, 9 H), 0.06 (d,  $J = 11.6$  Hz, 6 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta = 137.09, 137.01, 134.80, 127.30, 127.28, 116.47, 116.44, 72.71, 61.22, 40.32, 38.46, 38.19, 36.66, 36.57, 35.02, 34.94, 31.94, 31.88, 26.08, 22.21, 18.31, 17.19, -4.09, -4.58$  ppm.

## Festphasensynthese

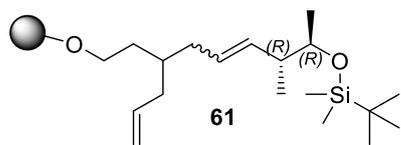
### Darstellung des Harz-gebundenen Metathese-Linkers (**62**)



4-Methoxytritylchlorid (Mmt-Cl Harz) (1.0 Äq., 0.5 g, 0.6 mmol, 100-200 mesh) wurde nach **AV5** mit **60** (1.0 Äq., 195.95 mg, 0.6 mmol) und Pyridin (2.0 Äq., 97  $\mu$ L)

versetzt. Die Beladung wurde ein weiteres Mal für 24 h wiederholt. Die TBDMS-Abspaltung erfolgte mit TBAF (5.0 Äq, 4.32 mmol) in THF ( $c = 1$  M; 4.32 mL). Der Abspaltungsschritt wurde 3-mal wiederholt, um eine vollständige TBDMS-Abspaltung sicherzustellen. Es wurde eine Beladung von 0.626 mmol/g gemessen.

### Darstellung des Harz-gebundenen Metathese-Linkers (61)

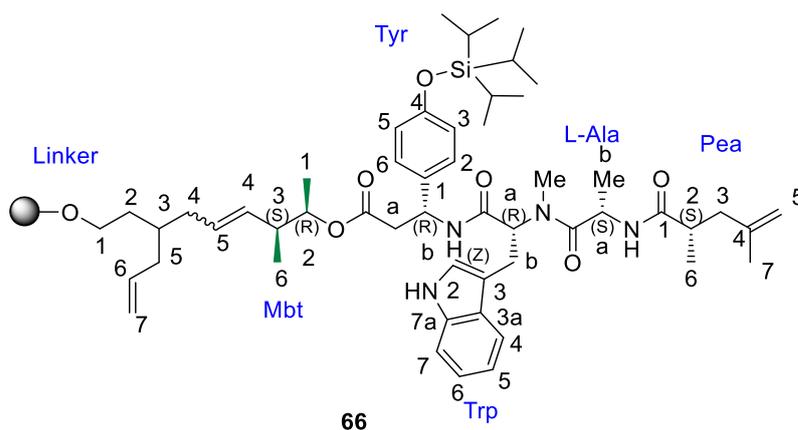


4-Methoxytritylchlorid (Mmt-Cl Harz) (1.0 Äq., 0.7 g, 0.84 mmol, 100-200 mesh) wurde nach **AV5** mit **59** (1.0 Äq., 274.33 mg, 0.84 mmol) und Pyridin (2.0 Äq., 135

µL) versetzt. Die Beladung wurde ein weiteres Mal für 24 h wiederholt. Die TBDMS-Abspaltung erfolgte mit TBAF (5.0 Äq, 5.7 mmol) in THF (c = 1 M; 5.7 mL). Der Abspaltungsschritt wurde 3-mal wiederholt, um eine vollständige TBDMS-Abspaltung sicherzustellen. Es wurde eine Beladung von 0.604 mmol/g gemessen.

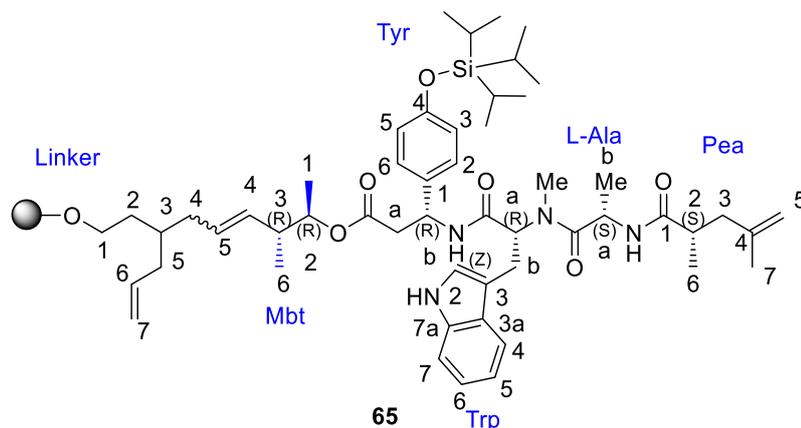
### Festphasensynthese

#### Darstellung des Metathese-Vorläufers (66)



Ausgehend von **11** (1.0 Äq., 190 mg, 0.12 mmol) wurden Fmoc-β-Tyrosin (4.0 Äq., 267.5 mg, 0.478 mmol), Fmoc-D-Abrin (3.0 Äq., 157 mg, 0.357 mmol), Fmoc-L-Alanin-OH (3.0 Äq., 111 mg, 0.36 mmol), und (S)-2,4-Dimethylpent-4-ensäure (3.0 Äq., 45.76 mg, 0.357 mmol) für die Synthese des Harz-gebundenen Metathese-Vorläufers (**66**) mittels **AV6** unter Verwendung der Schritte 1, 2 und 3b eingesetzt.

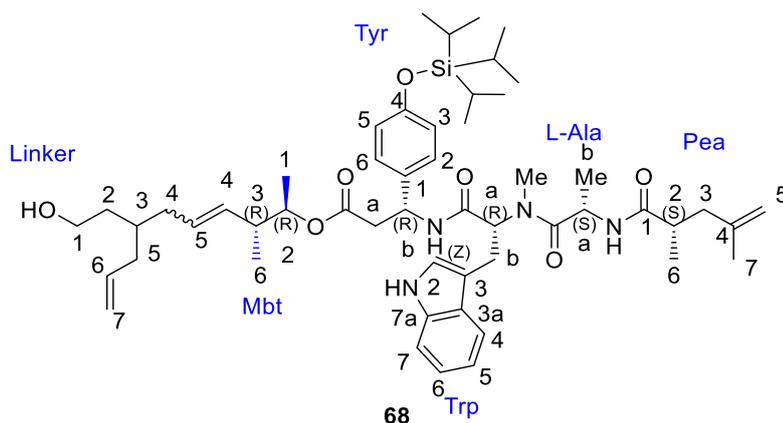
### Darstellung des Metathese-Vorläufers (65)



Ausgehend von **10** (1.0 Äq., 100 mg, 0.06 mmol) wurden Fmoc- $\beta$ -Tyrosin (4.0 Äq., 140.3 mg, 0.25 mmol), Fmoc-*D*-Abrin (3.0 Äq., 79.2 mg, 0.18 mmol), Fmoc-*L*-Alanin-OH (3.0 Äq., 56 mg, 0.18 mmol), und (*S*)-2,4-Dimethylpent-4-ensäure (3.0 Äq., 23 mg, 0.18 mmol) für die Synthese des Harz-gebundenen Metathese-Vorläufers (**65**) mittels **AV6** unter Verwendung der Schritte 1, 2 und 3b eingesetzt.

### Abspaltung der synthetisierten Peptide vom Harz

#### *L*-Pea-Ala-*D*-MeTrp- $\beta$ -Tyr(OTIPS)-O-(2*R*, 3*R*)-Mbt-Linker (**68**)



Das an die feste Phase gebundene Peptid (**65**) (0.150 g, 0.0906 mmol) wurde gemäß **AV8** vom Harz abgespalten. Nach Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1) konnte das Peptid (**68**) mit einer Ausbeute von 25.4 % (20.3 mg) als leicht brauner Wachs isoliert werden.

**Ausbeute:** 20.3 mg, 25.4 %.

**DC:**  $R_f = 0.4$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 3:7).

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 13.64$ - $14.3$  min, berechnet für  $C_{53}H_{81}N_4O_7Si$   $[M+H]^+$  913.57, gefunden 913.16.

**HPLC** (Methode E: Flussrate 1 mL/min, 0-100%, *iso*-Hexan/ Ethylacetat, 35 min):  $t_R = 24.86$  min.

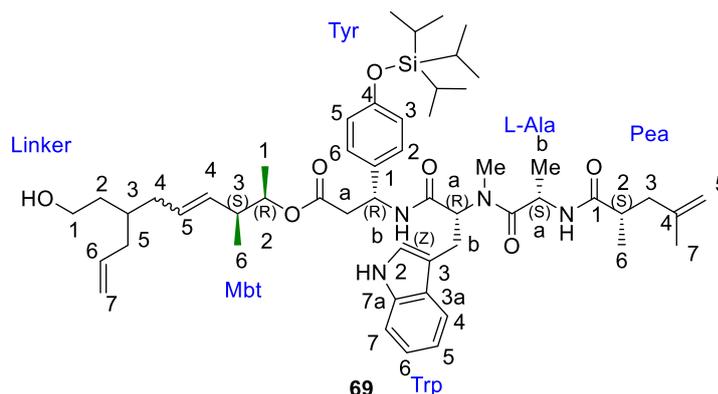
**HR-MS:** Berechnet für  $C_{53}H_{81}O_7N_4Si$   $[M+H]^+$ : 913.58690, gefunden 913.5807; berechnet für  $C_{53}H_{84}O_7N_5Si$   $[M+NH_4]^+$ : 930.61345, gefunden 930.61361; berechnet für  $C_{53}H_{80}O_7N_4NaSi$   $[M+Na]^+$ : 935.56885, gefunden 935.56944.

**$^1H$ -NMR:** (600 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta = 8.02$  (s, 1H, Trp2-NH), 7.59 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Trp4-H), 7.32 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Trp7-H), 7.17 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Trp6-H), 7.12-7.06 (m, 3H, Trp5-H,  $\beta$ -Tyr2-H,  $\beta$ -Tyr6-H), 6.94 (s, 1H, Trp2-H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $\beta$ -Tyr3-H), 6.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\beta$ -Tyr5-H), 6.45 (dd,  $J = 11.6, 8.7$  Hz, 1H,  $\beta$ -Tyr-NH), 6.38-6.33 (m, 1H, Ala- $\alpha$ -NH), 5.76 (dt,  $J = 16.6, 7.1$  Hz, 1H, Linker-6), 5.56-5.49 (m, 1H, Trp- $\alpha$ -H), 5.43-5.37 (m, 1H, Mbt-5-H), 5.35 (m, 1H,  $\beta$ -Tyr- $\beta$ -H), 5.22-5.14 (m, 1H, Mbt-4-H), 5.02 (d,  $J = 15.2$  Hz, 2H, Linker-7), 4.77 (s, 1H, Pea5-H $\alpha$ ), 4.70 (s, 1H, Pea5-H $\beta$ ), 4.68-4.60 (m, 2H, Mbt2-H, Ala- $\alpha$ -H), 3.70-3.63 (m, 2H, Linker-1), 3.45 (dd,  $J = 15.4, 5.8$  Hz, 1H, Trp- $\beta$ -Ha), 3.20 (dd,  $J = 15.6, 10.3$  Hz, 1H, Trp- $\beta$ Hb), 2.95 (s, 3H, Trp-NCH3), 2.93-2.86 (m, 1H,  $\beta$ -Tyr- $\alpha$ -Ha), 2.78-2.73 (m, 1H,  $\beta$ -Tyr- $\alpha$ -Hb), 2.61-2.53 (m, 1H, Mbt3-H), 2.42 (dt,  $J = 21.0, 6.8$  Hz, 1H, Pea2-H), 2.36 (dd,  $J = 14.0, 6.5$  Hz, 1H, Pea3-Ha), 2.07-2.02 (m, 5H, Pea3-Hb, Linker-5, Linker-4), 1.68 (s, 3H, Pea7-H3), 1.67-1.62 (m, 1H, Linker-3), 1.54 (td,  $J = 14.7, 7.7$  Hz, 2H, Linker-2), 1.26-1.20 (m, 3H, TIPS), 1.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, Pea6-H3), 1.08 (d,  $J = 7.4$  Hz, 18H, TIPS), 1.00-0.96 (m, 3H, Mbt1-H3), 0.96-0.93 (m, 3H, Ala- $\beta$ -H3), 0.86 (dd,  $J = 11.1, 6.7$  Hz, 3H, Mbt6-H3) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (151 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta = 176.13$  (Pea-1), 171.07 (Ala-C=O), 170.56 (Trp-C=O), 169.11 ( $\beta$ -Tyr-C=O), 155.58 ( $\beta$ -Tyr-4), 142.99 (Pea-4), 137.00 (Linker-6), 136.96 (Linker-6), 136.86 (Linker-6), 136.82 (Linker-6), 136.26 (Trp-7a), 133.00 ( $\beta$ -Tyr-1), 132.95 ( $\beta$ -Tyr-1), 132.85 ( $\beta$ -Tyr-1), 132.82 ( $\beta$ -Tyr-1), 132.38 (Mbt-4), 132.24 (Mbt-4), 132.13 (Mbt-4), 132.03 (Mbt-4), 129.21 (Mbt-5), 129.13 (Mbt-5), 128.88 (Mbt-5), 128.68 (Mbt-5), 127.80 ( $\beta$ -Tyr-2,  $\beta$ -Tyr-6), 127.75 ( $\beta$ -Tyr-2,  $\beta$ -Tyr-6), 127.63 ( $\beta$ -Tyr-2,  $\beta$ -Tyr-6), 127.58 (Trp-3a), 122.25 (Trp-2, Trp-6), 120.06 ( $\beta$ -Tyr-3,  $\beta$ -Tyr-5), 119.93 ( $\beta$ -Tyr-3,  $\beta$ -Tyr-5), 119.64 (Trp-5),

118.72 (Trp-4), 116.59 (Linker-7), 116.56 (Linker-7), 116.55 (Linker-7), 116.52 (Linker-7), 112.60 (Pea-5), 111.32 (Trp-3), 111.19 (Trp-7), 75.09 (Mbt-2), 75.07 (Mbt-2), 74.91 (Mbt-2), 74.87 (Mbt-2), 61.03 (Linker-1), 57.08 (Trp- $\alpha$ ), 49.68 ( $\beta$ -Tyr- $\beta$ ), 49.37 ( $\beta$ -Tyr- $\beta$ ), 45.81 (Ala- $\alpha$ ), 41.96 (Pea-3), 40.34 ( $\beta$ -Tyr- $\alpha$ ), 38.98 (Pea-2), 38.38 (Linker-4/Linker-5), 38.21 (Linker-4/Linker-5), 38.17 (Linker-4/Linker-5), 36.86 (Mbt-3), 36.82 (Mbt-3), 36.71 (Linker-2), 36.63 (Linker-2), 36.61 (Linker-2), 36.43 (Linker-2), 34.89 (Linker-3), 31.83 (Linker-4/Linker-5), 31.65 (Linker-4/Linker-5), 31.60 (Linker-4/Linker-5), 31.17 (Trp-NCH<sub>3</sub>), 23.61 (Trp- $\beta$ ), 23.57 (Linker-4/Linker-5), 22.41 (Pea-7), 18.06 (3 x TIPS), 18.05 (3 x TIPS), 17.53 (Ala- $\beta$ ), 17.43 (Pea-6/Mbt-1), 17.35 (Pea-6), 17.22 (Mbt-6/Mbt-1), 17.18 (Mbt-1), 17.09 (Mbt-6), 12.8 (3 x TIPS) ppm.

### L-Pea-Ala-D-MeTrp- $\beta$ -Tyr(OTIPS)-O-(2R, 3R)-Mbt-Linker (69)



Das an die feste Phase gebundene Peptid (**66**) (0.05 g, 0.0313 mmol) wurde nach **AV8** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) konnte das Peptid (**69**) mit einer Ausbeute von 15.4 % (4.4 mg) als leicht brauner Wachs isoliert werden.

**Ausbeute:** 4.4 mg, 15.4 %.

**DC:**  $R_f = 0.15$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 13.62$ - $14.04$  min, berechnet für C<sub>53</sub>H<sub>81</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 913.57; gefunden 913.14.

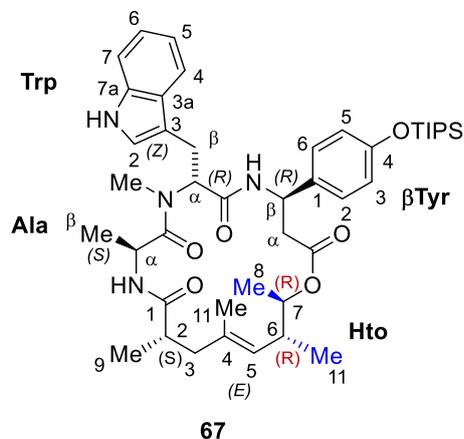
**HPLC** (Methode E: Flussrate 1 mL/min, 0-100%, *iso*-Hexan/ Ethylacetat, 35 min):  $t_R = 24.90$  min.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{53}H_{81}O_7N_4Si$   $[M+H]^+$ : 913.58690, gefunden 913.59006;  
berechnet für  $C_{53}H_{80}O_7N_4NaSi$   $[M+Na]^+$ : 935.56885, gefunden 935.57107.

**$^1H$ -NMR:** (600 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  = 8.02 (s, 1H, Trp2-NH), 7.59 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, Trp4-H), 7.32 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, Trp7-H), 7.19-7.04 (m, 4H, Trp6-H, Trp5-H,  $\beta$ -Tyr2-H,  $\beta$ -Tyr6-H), 6.94 (s, 1H, Trp2-H), 6.81 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H,  $\beta$ -Tyr3-H), 6.76 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H,  $\beta$ -Tyr5-H), 6.43 (dd,  $J$  = 18.6, 8.2 Hz, 1H,  $\beta$ -Tyr-NH), 6.39-6.34 (m, 1H, Ala- $\alpha$ -NH), 5.81-5.72 (m, 1H, Linker-6), 5.55-5.49 (m, 1H, Trp- $\alpha$ -H), 5.43-5.36 (m, 1H, Mbt-5-H), 5.35-5.31 (m, 1H,  $\beta$ -Tyr- $\beta$ -H), 5.19 (dd,  $J$  = 19.3 Hz, 9.7 Hz, 1H, Mbt-4-H), 5.05-4.99 (m, 2H, Linker-7), 4.76 (s, 1H, Pea5-H $\alpha$ ), 4.72 (dd,  $J$  = 10.7, 5.3 Hz, 1H, Ala- $\alpha$ -H), 4.69 (s, 1H, Pea5-H $\beta$ ), 4.64 (dd,  $J$  = 13.1, 6.4 Hz, 1H, Mbt2-H), 3.70-3.65 (m, 2H, Linker-1), 3.43 (dd,  $J$  = 15.6, 5.6 Hz, 1H, Trp- $\beta$ -Ha), 3.19 (dd,  $J$  = 15.2, 10.6 Hz, 1H, Trp- $\beta$ Hb), 2.94 (s, 3H, Trp-NCH<sub>3</sub>), 2.93-2.85 (m, 1H,  $\beta$ -Tyr- $\alpha$ -Ha), 2.74-2.71 (m, 1H,  $\beta$ -Tyr- $\alpha$ -Hb), 2.59-2.52 (m, 1H, Mbt3-H), 2.40 (dt,  $J$  = 13.7, 6.9 Hz, 1 H, Pea2-H), 2.34 (dd,  $J$  = 13.8, 6.2 Hz, 1H, Pea3-Ha), 2.07-1.99 (m, 5H, Pea3-Hb, Linker-5, Linker-4), 1.67 (s, 3H, Pea7-H<sub>3</sub>), 1.65-1.62 (m, 1H, Linker-3), 1.53 (dd,  $J$  = 13.4, 6.7 Hz, 2H, Linker-2), 1.24-1.19 (m, 3H, TIPS), 1.10 (m, 3H, Pea6-H<sub>3</sub>), 1.06 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 18H, TIPS), 0.97 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H, Mbt1-H<sub>3</sub>), 0.94-0.90 (m, 3H, Ala- $\beta$ -H<sub>3</sub>), 0.86 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H, Mbt6-H<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (151 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  = 176.13 (Pea-1), 171.03 (Ala-C=O), 170.53 (Trp-C=O), 169.46 ( $\beta$ -Tyr-C=O), 155.68 ( $\beta$ -Tyr-4), 137.11 (Trp-7a), 136.94 (Pea-4), 136.90 (Linker-6), 132.79 ( $\beta$ -Tyr-1), 132.45 (Mbt-4), 129.38 (Mbt-5), 128.81 (Mbt-5), 127.65 ( $\beta$ -Tyr-2/ $\beta$ -Tyr-6), 127.60 ( $\beta$ -Tyr-2/ $\beta$ -Tyr-6), 122.26 (Trp-2, Trp-6), 120.06 ( $\beta$ -Tyr-3/ $\beta$ -Tyr-5), 119.92 ( $\beta$ -Tyr-3/ $\beta$ -Tyr-5), 119.65 (Trp-5), 118.73 (Trp-4) 116.53 (Linker-7), 116.48 (Linker-7), 112.59 (Pea-5), 111.21 (Trp-7), 74.63 (Mbt-2), 74.57 (Mbt-2), 61.12 (Linker-1), 60.88 (Linker-1), 57.09 (Trp- $\alpha$ ), 49.43 ( $\beta$ -Tyr- $\beta$ ), 49.36 ( $\beta$ -Tyr- $\beta$ ), 46.14 (Ala- $\alpha$ ), 41.96 (Pea-3), 40.33 ( $\beta$ -Tyr- $\alpha$ ), 40.27 ( $\beta$ -Tyr- $\alpha$ ), 38.99 (Pea-2), 38.34 (Linker-4/Linker-5), 38.19 (Linker 4/Linker-5), 36.78 (Linker-2), 36.72 (Linker-2), 36.63 (Linker-2), 36.42 (Mbt-3), 34.97 (Linker-3), 34.87 (Linker-3), 31.63 (Linker-4/Linker-5), 31.36 (Trp-NCH<sub>3</sub>), 23.59 (Trp- $\beta$ ), 22.41 (Pea-7), 18.05 (3 x TIPS), 17.17 (Ala- $\beta$ ), 17.09 (Mbt-1/Pea-6), 16.68 (Mbt-1/Pea-6), 16.58 (Mbt-6), 12.80 (3 x TIPS) ppm.

## Ringschlussmetathese

Cyclo-[Ala-D-MeTrp-β-Tyr(OTIPS)-(2*S*, 6*R*, 7*R*)-Hto] (**67**)

**68** (1.0 Äq., 16.3 mg, 17.85 μmol) wurde mit dem Grubbs-II-Katalysator (25 mol %, 3.72 mg, 4.4 μmol,  $t = 0$ ,  $t = 15$  min) nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1 zu 1:1) konnte das Produkt **67** mit einer Ausbeute von 19.8 % (2.72 mg) isoliert werden.

**Ausbeute:** 2.72 mg, 19.8 %.

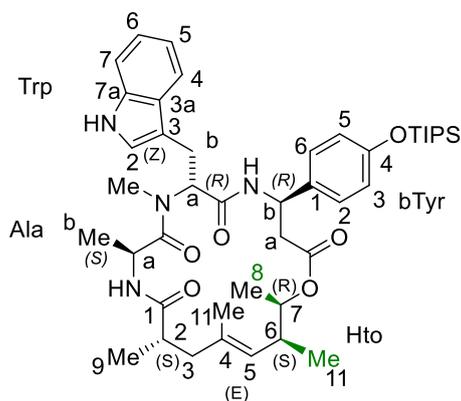
**DC:**  $R_f = 0.1$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 3:7).

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 13.13$  min, berechnet für  $C_{44}H_{65}N_4O_6Si$   $[M + H]^+$  773.46; gefunden 773.23.

**HPLC** (Methode E: Flussrate 1 mL/min, 0-100%, *iso*-Hexan/ Ethylacetat, 35 min):  $t_R = 25.62$  min.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{44}H_{65}O_6N_4Si$   $[M+H]^+$ : 773.46679, gefunden 773.46883; berechnet für  $C_{44}H_{64}O_6N_4Si$   $[M+Na]^+$ : 795.44873, gefunden 795.45065.

Die analytische Daten stimmen mit den bereits publizierten Daten von Tannert *et al.* <sup>[16]</sup> überein.

**cyclo-[Ala-D-MeTrp-β-Tyr(OTIPS)-(2S,6S,7R)-Hto (70)**

Peptid-Dien (**69**) (16 mg, 17.8 μmol) wurde nach **AV9** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan /Ethylacetat 2:1 zu 1:1) konnte das Produkt (**70**) mit einer Ausbeute von 6 % (0.74 mg) erhalten werden.

**Ausbeute:** 0.74 mg, 6 %.

**DC:**  $R_f = 0.1$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 3:7).

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 13.13$  min, berechnet für  $C_{44}H_{65}N_4O_6Si$   $[M+H]^+$  773.459, gefunden 773.23.

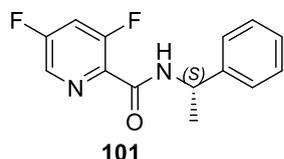
**HPLC** (Methode E: Flussrate 1 mL/min, 0-100%, *iso*-Hexan/ Ethylacetat, 35 min):  $t_R = 25.13$  min.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{44}H_{65}O_6N_4Si$   $[M+H]^+$ : 773.46679, gefunden 773.46883; berechnet für  $C_{44}H_{64}O_6N_4Si$   $[M+Na]^+$ : 795.44873, gefunden 795.45065.

Die analytische Daten stimmen mit den bereits publizierten Daten von Tannert *et al.* <sup>[16]</sup> überein.

### 6.3.2 Experimente zur Darstellung der Picolinamide und Benzamide

#### (S)-3,5-Difluor-N-(1-phenylethyl)picolinamid (101)



(S)-(-)- $\alpha$ -Methylbenzylamin (1.0 Äq, 81.03  $\mu$ L, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,5-Difluorpyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 403 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 120.8 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 481  $\mu$ L, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 0.116 g, 70 %; braunes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.76$  (Cyclohexan/EtOAc 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -8.48$  ( $c = 0.46$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

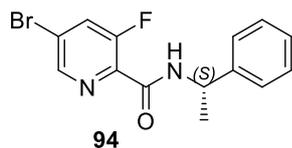
**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 11.55$  min; berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{F}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 263.09, gefunden 262.73.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{F}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 263.09905, gefunden 263.09966; berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ON}_2\text{F}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 285.08099, gefunden 285.08138.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.24$  (s, 1 H), 7.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 7.35-7.22 (m, 4 H), 5.30 (p,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 1.60 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 161.74, 160.63, 159.62, 158.21, 142.95, 134.46, 132.75, 132.56, 128.67, 127.40, 126.21, 113.97, 113.80, 113.63, 48.70, 21.78$  ppm.

#### (S)-5-Brom-3-fluor-N-(1-phenylethyl)picolinamid (94)



(S)-(-)- $\alpha$ -Methylbenzylamin (1.0 Äq, 59  $\mu$ L, 0.45 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Brom-3-fluorpyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.45 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 292 mg, 0.68 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 87.3 mg, 0.68 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 347.85  $\mu$ L, 2.05 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 82 mg, 56 %; leicht gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.76$  (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

- Drehwert:**  $[\alpha]_D = + 22.61$  ( $c = 0.32$  in  $\text{CHCl}_3$ ).
- Schmp.:**  $T_m = 129.2\text{-}129.9$  °C.
- LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 11.97$  min; berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{BrF}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 323.02, gefunden 324.73.
- HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{BrF}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 323.01898, gefunden 323.02022; berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ON}_2^{81}\text{BrF}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 325.01693, gefunden 325.01749.
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.42$  (s, 1 H), 7.95 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 7.73 (d,  $J = 9.8$  Hz, 2 H), 7.42-7.32 (m, 4 H), 7.28 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 5.30 (p,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 1.62 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 160.88, 160.83, 159.84, 157.61, 145.20, 145.16, 143.07, 136.54, 136.51, 129.43, 129.26, 128.87, 127.61, 126.42, 123.56, 123.54, 48.84, 21.95$  ppm.

### (S)-5-Nitro-N-(1-phenylethyl)picolinamid (102)

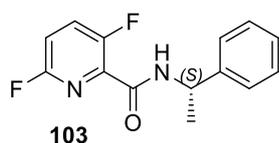


(S)-(-)- $\alpha$ -Methylbenzylamin (1.0 Äq, 76.7  $\mu\text{L}$ , 0.59 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Nitropicolinsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.59 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 382.13 mg, 0.89 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 114.29 mg, 0.89 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 455.22  $\mu\text{L}$ , 2.68 mmol) nach **AV10** versetzt.

- Ausbeute:** 124 mg, 77 %; gelb/brauner Feststoff.
- DC:**  $R_f = 0.73$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).
- Drehwert:**  $[\alpha]_D = + 36.11$  ( $c = 0.22$  in  $\text{CHCl}_3$ ).
- LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 11.27$  min; berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 272.10, gefunden 277.99.
- HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 272.10297, gefunden 272.10303.
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.32$  (s, 1 H), 8.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 8.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 8.26 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 7.41-7.30 (m, 4 H), 7.27 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 5.30 (dd,  $J = 13.9, 6.9$  Hz, 1 H), 1.63 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.28, 154.19, 145.67, 143.72, 142.71, 132.75, 128.85, 127.66, 126.25, 122.97, 49.40, 22.01 ppm.

**(S)-3,6-Difluor-N-(1-phenylethyl)picolinamid (103)**



(S)-(-)- $\alpha$ -Methylbenzylamin (1.0 Äq, 81.03  $\mu$ L, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,6-Difluorpyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 403.78 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 120.76 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 481.02  $\mu$ L, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 0.096 g, 58 %; braunes Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.67 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = + 2.25$  ( $c = 3.34$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.33$  min; berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ON<sub>2</sub>F<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 263.09, gefunden 262.93.

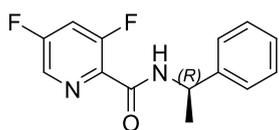
**HR-MS:** Berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ON<sub>2</sub>F<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 263.09905, gefunden 263.10022; berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>3</sub>F<sub>2</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 280.12560, gefunden 280.12584; berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub>F<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 285.08099, gefunden 285.08228.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.90 (td,  $J = 9.0, 5.8$  Hz, 1 H), 7.46-7.43 (m, 2 H), 7.39-7.34 (m, 2 H), 7.33-7.29 (m, 1 H), 7.29-7.26 (m, 1 H), 5.24 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 1.61 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta$  = 163.03, 159.69, 158.61, 157.78, 156.52, 144.68, 133.27, 133.20, 133.08, 133.01, 129.57, 128.22, 127.16, 115.81, 115.76, 115.48, 115.43, 50.44, 21.19 ppm.

**(R)-3,5-Difluor-N-(1-phenylethyl)picolinamid (105)**

(R)-(+)- $\alpha$ -Methylbenzylamin (1.0 Äq, 81.03  $\mu$ L, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,5-Difluorpyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5



Äq., 403.79 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 133.99 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 481  $\mu$ L, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 53 mg, 32 %; braunes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.72$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1)

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +16.96$  ( $c = 0.17$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

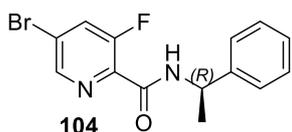
**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 11.43$  min; berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{F}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 263.09, gefunden 262.74.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{F}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 263.09905, gefunden 263.09899.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.25$  (s, 1 H), 7.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 7.34 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 7.27 (dd,  $J = 17.4, 9.9$  Hz, 2 H), 5.34-5.26 (m, 1 H), 1.61 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 161.79, 160.56, 159.66, 158.30, 143.08, 134.58, 132.67, 128.77, 127.49, 126.32, 114.07, 48.73., 21.91$  ppm.

### (R)-5-Brom-3-fluor-N-(1-phenylethyl)picolinamid (104)



(R)-(+)- $\alpha$ -Methylbenzylamin (1.0 Äq, 58.59  $\mu$ L, 0.45 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Brom-3-fluorpyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.45 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 292 mg, 0.68 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 96.9 mg, 0.68 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 348  $\mu$ L, 2.05 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 68 mg, 46 %; weißer grauer Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.72$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

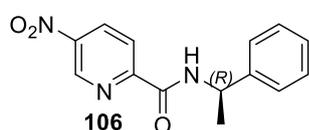
**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -18.15$  ( $c = 0.17$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Schmp.:**  $T_m = 131.1-131.3$  °C.

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 10.62$  min; berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{BrF}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 323.02, gefunden 324.70.

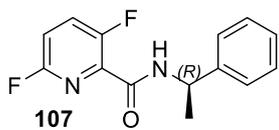
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{14}H_{13}ON_2BrF$   $[M+H]^+$ : 323.01898, gefunden 323.01948; berechnet für  $C_{14}H_{13}ON_2^{81}BrF$   $[M+H]^+$ : 325.01693, gefunden 325.01692.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8.42 (s, 1 H), 7.96 (brs, 1 H), 7.74 (dd,  $J$  = 9.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.40 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H), 7.36 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 7.28 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H), 5.34-5.27 (m, 1 H), 1.62 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 165.51, 156.34, 145.20, 145.16, 143.10, 129.44, 129.27, 128.88, 127.61, 126.43, 48.84, 21.96 ppm.

**(R)-5-Nitro-N-(1-phenylethyl)picolinamid (106)**



(R)-(+)- $\alpha$ -Methylbenzylamin (1.0 Äq, 76.7  $\mu$ L, 0.59 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 4-Nitropicolinsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.59 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 382.14 mg, 0.89 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 128.8 mg, 0.89 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 455  $\mu$ L, 2.68 mmol) nach **AV10** versetzt.

- Ausbeute:** 66 mg, 42 %; leicht brauner Feststoff.
- DC:**  $R_f$  = 0.67 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).
- Drehwert:**  $[\alpha]_D = -30.12$  ( $c = 0.15$  in  $CHCl_3$ ).
- Schmp.:**  $T_m = 75.9-76.7$  °C.
- LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 12.03$  min; berechnet für  $C_{14}H_{14}O_3N_3$   $[M+H]^+$ : 272.10, gefunden 278.03.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{14}H_{14}O_3N_3$   $[M+H]^+$ : 272.10297, gefunden 272.10341.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 9.25 (s, 1 H), 8.52 (dd,  $J$  = 8.8, 1.7 Hz, 1 H), 8.31 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 8.19 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 7.32 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2 H), 7.28 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 7.19 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H), 5.24 (p,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H), 1.57 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 161.26, 154.20, 145.67, 143.70, 142.72, 132.72, 128.83, 127.64, 126.23, 122.89, 49.39, 21.94 ppm.

**(R)-3,6-Difluor-N-(1-phenylethyl)picolinamid (107)**

(R)-(+)- $\alpha$ -Methylbenzylamin (1.0 Äq, 81.03  $\mu$ L, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,6-Difluorpyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 403.79 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 133.99 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 481  $\mu$ L, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 135 mg, 82 %; braunes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.69$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

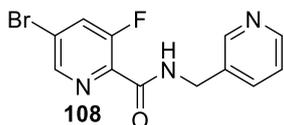
**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +6.54$  ( $c = 1.63$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.33$  min; berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{F}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 263.09, gefunden 262.89.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{F}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 263.09905, gefunden 263.09973; berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ON}_2\text{F}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 285.08099, gefunden 285.08162.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 7.89$  (td,  $J = 9.0, 5.8$  Hz, 1 H), 7.46-7.42 (m, 2 H), 7.38-7.34 (m, 2 H), 7.33-7.25 (m, 2 H), 5.24 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 1.60 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 163.03, 159.67, 158.57, 157.77, 156.49, 144.68, 133.23, 133.19, 133.07, 133.00, 129.57, 128.22, 127.16, 115.80, 115.76, 115.48, 115.43, 50.44, 22.19$  ppm.

**5-Brom-3-fluor-N-(pyridin-3-ylmethyl)picolinamid (108)**

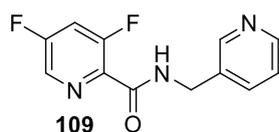
3-Picolylamin (1.0 Äq, 49.2 mg, 0.45 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Brom-3-fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.45 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 292 mg, 0.68 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 87.33 mg, 0.68 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 344  $\mu$ L, 2.02 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 35 mg, 25 %; farbloser Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.1$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

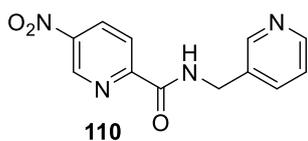
- LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 3.95\text{-}5.13$  min; berechnet für  $C_{12}H_{10}ON_3BrF$   $[M+H]^+$ : 309.99, gefunden 309.95.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{12}H_{10}ON_3BrF$   $[M+H]^+$ : 309.99858, gefunden 309.99943; berechnet für  $C_{12}H_{10}ON_3^{81}BrF$   $[M+H]^+$ : 311.99653, gefunden 311.99652.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 8.85$  (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.51 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 8.13 (dd,  $J = 10.2, 1.7$  Hz, 1 H), 7.97 (dd,  $J = 7.8, 5.8$  Hz, 1 H), 4.77 (s, 2 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 164.95, 160.71, 158.52, 147.11, 147.07, 145.07, 143.58, 143.21, 140.27, 137.69, 130.52, 130.34, 127.80, 41.14$  ppm.

### 3,5-Difluor-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)picolinamid (109)



3-Picolylamin (1.0 eq, 64.0 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,5-Difluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 403.8 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 120.8 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 481  $\mu$ L, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

- Ausbeute:** 32 mg, 20 %; Wachs.
- DC:**  $R_f = 0.34$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).
- LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 9.01$  min; berechnet für  $C_{12}H_{10}ON_3F_2$   $[M+H]^+$ : 250.07, gefunden 249.94.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{12}H_{10}ON_3F_2$   $[M+H]^+$ : 250.07864, gefunden 250.07870.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 8.82$  (s, 1 H), 8.70 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1 H), 8.45 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.91 (dd,  $J = 7.8, 5.7$  Hz, 1 H), 7.74 (ddd,  $J = 10.8, 8.6, 2.3$  Hz, 1 H), 4.74 (s, 2 H) ppm
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 164.72, 164.67, 163.62, 163.57, 161.65, 161.59, 161.51, 161.45, 159.46, 159.39, 144.58, 143.99, 143.52, 140.11, 135.73, 134.73, 134.70, 134.54, 134.50, 127.62, 115.20, 115.02, 114.84, 41.15$  ppm.

**5-Nitro-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)picolinamid (110)**

3-Picolylamin (1.0 Äq, 64.3 mg, 0.59 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Nitropicolinsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.59 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 114.29 mg, 0.89 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 114.3 mg, 0.89 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 455.2  $\mu$ L, 2.68 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 0.032 g, 21 %; Wachs.

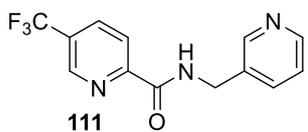
**DC:**  $R_f = 0.1$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 3.42$  min; berechnet für  $C_{12}H_{11}O_3N_4$   $[M+H]^+$ : 259.08, gefunden 258.99.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{12}H_{11}O_3N_4$   $[M+H]^+$ : 259.08257, gefunden 259.08319.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 9.47$  (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.79 (dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 1 H), 8.75 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 8.55 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 8.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.99 (dd,  $J = 7.9, 5.8$  Hz, 1 H), 4.84 (s, 2 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 165.41, 154.82, 147.53, 145.41, 145.22, 143.51, 143.03, 140.32, 134.16, 127.89, 124.08, 41.45$  ppm.

***N*-(Pyridin-3-ylmethyl)-5-(trifluormethyl)picolinamid (111)**

3-Picolylamin (1.0 Äq, 26.64 mg, 0.26 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-(Trifluormethyl)-picolinsäure (1.0 Äq, 50 mg, 0.26 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 168.1 mg, 0.39 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 50.3 mg, 0.39 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 200  $\mu$ L, 1.18 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 32 mg, 44 %; leicht gelber Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.69$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

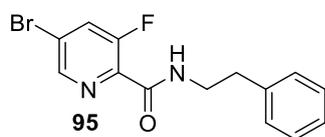
**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 4.93$  min; berechnet für  $C_{13}H_{11}ON_3F_3$   $[M+H]^+$ : 282.08, gefunden 281.99.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{13}H_{11}ON_3F_3$   $[M+H]^+$ : 282.08487, gefunden 282.08537.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.27 (brs, 1 H), 8.86 (d,  $J$  = 24.9 Hz, 2 H), 8.73 (d,  $J$  = 21.5 Hz, 2 H), 8.39 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 8.30 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 8.13 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 7.90-7.75 (m, 1 H), 4.85 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.05, 151.88, 145.68, 145.65, 143.79, 142.38, 141.70, 138.66, 135.15, 135.12, 126.54, 122.45, 40.70, 129.69, 129.42 ppm.

### 5-Brom-3-fluor-*N*-phenethylpicolinamid (95)



2-Phenylethylamin (1.0 Äq, 57.14  $\mu$ L, 0.45 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Brom-3-fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.45 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 292

mg, 0.68 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 96.2 mg, 0.68 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 344  $\mu$ L, 2.02 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 97 mg, 67 %; leicht brauner Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.78 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

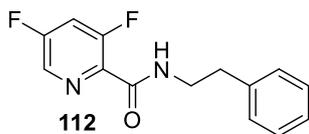
**Schmp.:**  $T_m$  = 90.0-90.7 °C.

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R$  = 11.34 min; berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ON<sub>2</sub>BrF [M+H]<sup>+</sup>: 323.02, gefunden 322.87.

**HR-MS:** Berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ON<sub>2</sub>BrF [M+H]<sup>+</sup>: 323.01898, gefunden 323.01925; berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ON<sub>2</sub><sup>81</sup>BrF [M+H]<sup>+</sup>: 325.01693, gefunden 325.01690.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.42 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.75 (dd,  $J$  = 9.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.34 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H), 7.27 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 3.73 (dd,  $J$  = 13.7, 6.8 Hz, 2 H), 2.96 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.73, 161.69, 159.60, 157.38, 145.19, 145.15, 138.85, 136.48, 136.45, 129.29, 129.12, 128.84, 128.71, 126.61, 123.44, 40.66, 35.79 ppm.

**3,5-Difluor-*N*-phenethylpicolinamid (112)**

2-Phenylethylamin (1.0 Äq, 79.01  $\mu$ L, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,5-Difluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 403.8 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 120.77 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 481.02  $\mu$ L, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 0.093 g, 56 %; Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.69$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

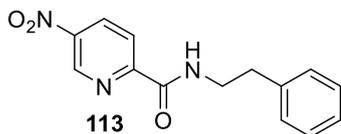
**Schmp.:**  $T_m = 78.3-79.2$  °C.

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 8.19$  min; berechnet für  $C_{14}H_{13}ON_2F_2$   $[M+H]^+$ : 263.09, gefunden 263.07.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{14}H_{13}ON_2F_2$   $[M+H]^+$ : 263.09905, gefunden 263.09905; berechnet für  $C_{14}H_{12}ON_2F_2Na$   $[M+Na]^+$ : 285.08099, gefunden 285.08090.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 8.44$  (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.73 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 7.35-7.27 (m, 4 H), 7.23 (dd,  $J = 7.5, 5.4$  Hz, 1 H), 3.65 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 164.19, 163.30, 161.24, 159.11, 140.37, 134.39, 134.50, 134.47, 134.31, 134.26, 129.82, 129.52, 127.41, 115.03, 114.86, 114.68, 41.99, 36.54$  ppm.

**5-Nitro-*N*-phenethylpicolinamid (113)**

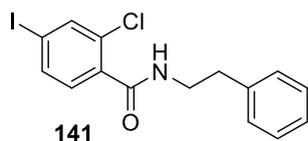
2-Phenylethylamin (1.0 Äq, 74.8  $\mu$ L, 0.59 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 4-Nitropicolinsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.59 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 382.14 mg, 0.89 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 114.29 mg, 0.89 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 455.22  $\mu$ L, 2.68 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 22 mg, 14 %; leicht gelb, brauner Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.75$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

- Schmp.:**  $T_m = 128.4\text{-}128.7\text{ }^\circ\text{C}$ .
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.81\text{ min}$ ; berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 272.10, gefunden 272.07.
- HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 272.10297, gefunden 272.10291.
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 9.43$  (d,  $J = 2.1\text{ Hz}$ , 1 H), 8.77 (dd,  $J = 8.6, 2.5\text{ Hz}$ , 1 H), 8.34 (d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 1 H), 7.33-7.28 (m, 4 H), 7.23 (dt,  $J = 8.6, 2.6\text{ Hz}$ , 1 H), 3.71 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 2 H), 2.97 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 2 H) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 164.61, 155.27, 147.32, 145.10, 140.28, 134.09, 129.82, 129.54, 127.45, 123.74, 42.32, 36.51$  ppm.

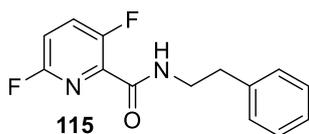
### 2-Chlor-4-iod-*N*-phenethylbenzamid (141)



2-Phenylethylamin (1.0 Äq, 42.9 mg, 0.35 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 2-Chlor-4-iodbenzoesäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.35 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 227.43 mg, 0.53 mmol),

Oxyrna (1.5 Äq., 68.02 mg, 0.53 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 270.9  $\mu\text{L}$ , 1.59 mmol) nach AV10 versetzt.

- Ausbeute:** 31 mg, 24 %; leicht gelber Feststoff.
- DC:**  $R_f = 0.78$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).
- Schmp.:**  $T_m = 140.1\text{-}140.8\text{ }^\circ\text{C}$ .
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.33\text{ min}$ ; berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClINO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 385.97, gefunden 386.05.
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 7.87$  (d,  $J = 1.6\text{ Hz}$ , 1 H), 7.75 (dd,  $J = 8.0, 1.6\text{ Hz}$ , 1 H), 7.35-7.29 (m, 4 H), 7.26-7.22 (m, 1 H), 7.12 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1 H), 3.65-3.60 (m, 2 H), 2.98-2.92 (m, 2 H) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 169.13, 140.33, 139.30, 137.36, 137.21, 131.06, 129.90, 129.50, 127.43, 96.16, 42.38, 36.29$  ppm.

**3,6-di-Fluor-N-phenethylpicolinamid (115)**

2-Phenylethylamin (1.0 Äq, 76.17 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,6-di-Fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 403.8 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 120.77 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 481  $\mu$ L, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 75 mg, 45 %; gelbes-braunes Öl.

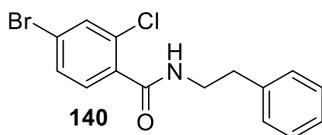
**DC:**  $R_f = 0.59$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.26$  min; berechnet für  $C_{14}H_{13}ON_2F_2$   $[M+H]^+$ : 263.09, gefunden 263.12.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{14}H_{13}ON_2F_2$   $[M+H]^+$ : 263.09905, gefunden 263.10030; berechnet für  $C_{14}H_{12}ON_2F_2Na$   $[M+Na]^+$ : 285.08099, gefunden 285.08228.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 7.89$  (td,  $J = 9.1, 5.8$  Hz, 1 H), 7.33-7.26 (m, 5 H), 7.25-7.19 (m, 1 H), 3.67-3.57 (m, 2 H), 2.98-2.88 (m, 2 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 163.69, 163-65, 159.50, 158.74, 158.71, 157.59, 156.65, 156.62, 140.27, 136.22, 133.42, 133.35, 133.23, 133.16, 129.80, 129.50, 127.40, 115.94, 115.89, 115.61, 115.56, 42.05, 36.44$  ppm.

**4-Brom-2-chlor-N-phenethylbenzamid (140)**

2-Phenylethylamin (1.0 Äq, 51.47 mg, 0.42 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 4-Brom-2-chlorbenzoesäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.42 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 272.83 mg, 0.64 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 81.6 mg, 0.64 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 325  $\mu$ L, 1.91 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 31 mg, 24 %; leicht brauner Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.76$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp:**  $T_m = 102.9-103.6$  °C.

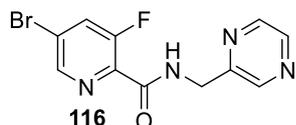
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.18$  min; berechnet für  $C_{15}H_{14}ONBrCl$   $[M+H]^+$ : 337.99, gefunden 340.03.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{15}H_{14}ONBrCl$   $[M+H]^+$ : 337.99418, gefunden 337.99543; berechnet für  $C_{15}H_{14}ON^{81}BrCl$   $[M+H]^+$ : 339.99213, gefunden 339.99251; berechnet für  $C_{15}H_{14}ON^{81}Br^{37}Cl$   $[M+H]^+$ : 341.98918, gefunden 341.98962; berechnet für  $C_{15}H_{13}ONBrClNa$   $[M+Na]^+$ : 359.97613, gefunden 359.97664; berechnet für  $C_{15}H_{13}ON^{81}BrClNa$   $[M+Na]^+$ : 361.97408, gefunden 361.97441; berechnet für  $C_{15}H_{13}ON^{81}Br^{37}ClNa$   $[M+Na]^+$ : 363.97113, gefunden 363.97111.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.68 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1 H), 7.54 (dd,  $J$  = 8.2, 1.9 Hz, 1 H), 7.35-7.29 (m, 4 H), 7.27 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 7.26-7.22 (m, 1 H), 3.65-3.60 (m, 2 H), 2.95 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta$  = 168.92, 140.29, 136.73, 133.50, 133.10, 131.31, 131.16, 129.88, 129.49, 127.42, 124.81, 42.37, 36.28 ppm.

### 5-Brom-3-fluor-*N*-(pyrazin-2-ylmethyl)picolinamid (116)



2-Aminmethylpyrazin (1.0 Äq, 49.6 mg, 0.45 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Brom-3-fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.45 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 292 mg, 0.68 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 96.2 mg, 0.68 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 344  $\mu$ L, 2.02 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 74 mg, 53 %; gelber, brauner Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.2 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m$  = 97.6-98.6 °C.

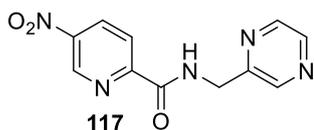
**LC-MS:** (Methode A):  $t_R$  = 6.16 min; berechnet für  $C_{11}H_9ON_4BrF$   $[M+H]^+$ : 310.99, gefunden 312.86.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{11}H_9ON_4BrF$   $[M+H]^+$ : 310.99383, gefunden 310.99508; berechnet für  $C_{11}H_9ON_4^{81}BrF$   $[M+H]^+$ : 312.99178, gefunden 312.99216.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta$  = 8.78 (s, 1 H), 8.69 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 8.61 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H), 8.20 (dd,  $J$  = 10.2, 1.7 Hz, 1 H), 4.95 (s, 2 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta$  = 164.62, 160.62, 158.42, 155.03, 147.02, 146.98, 145.34, 144.56, 144.33, 137.85, 130.44, 130.26, 124.89, 124.87, 43.54 ppm.

### 5-Nitro-*N*-(pyrazin-2-ylmethyl)picolinamid (117)



2-Aminomethylpyrazin (1.0 Äq, 64.9 mg, 0.59 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Nitropicolinsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.59 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 382 mg, 0.89 mmol),

Oxyrna (1.5 Äq., 114.29 mg, 0.89 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 455  $\mu$ L, 2.68 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 46 mg, 30 %; leicht gelblicher Wachs.

**DC:**  $R_f$  = 0.1 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

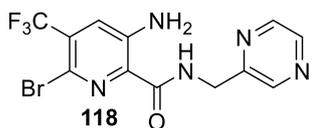
**LC-MS:** (Methode A):  $t_R$  = 5.91 min; berechnet für  $C_{11}H_{10}O_3N_5$   $[M+H]^+$ : 260.07, gefunden 259.98.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{11}H_{10}O_3N_5$   $[M+H]^+$ : 260.07782, gefunden 260.07774.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta$  = 9.49 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H), 8.81 (dd,  $J$  = 8.6, 2.5 Hz, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.39 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 4.86 (s, 2 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta$  = 165.12, 154.99, 147.47, 145.40, 145.22, 144.63, 144.40, 134.15, 123.99, 43.85 ppm.

### 3-Amin-6-brom-*N*-(pyrazin-2-ylmethyl)-5-(trifluormethyl)picolinamid (118)



2-Aminomethylpyrazin (1.0 Äq, 18.55 mg, 0.17 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3-Amin-6-brom-5-(trifluormethyl)-

picolinsäure (1.0 Äq, 50 mg, 0.17 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 111.28 mg, 0.26 mmol), Oxyrna (1.5 Äq., 36.92 mg, 0.26 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 129.85  $\mu$ L, 0.76 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 9 mg, 14 %; leicht gelber Feststoff.

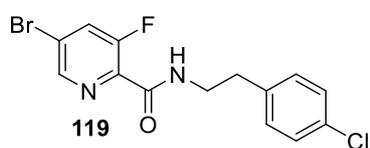
**DC:**  $R_f$  = 0.28 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 12.85$  min; berechnet für  $C_{12}H_{10}ON_5BrF_3$   $[M+H]^+$ : 376.00, gefunden 375.86.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{12}H_{10}ON_5BrF_3$   $[M+H]^+$ : 376.00153, gefunden 376.00159; berechnet für  $C_{12}H_{10}ON_5^{81}BrF_3$   $[M+H]^+$ : 377.99949, gefunden 377.99950.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 8.68$  (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 4.79 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H) ppm.

### 5-Brom-N-(4-chlorphenethyl)-3-fluorpicolinamid (119)



2-(4-Chlorphenyl)ethylamin (1.0 Äq, 63.6  $\mu$ L, 0.45 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Brom-3-fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.45 mmol) in DMF (1 mL),

COMU (1.5 Äq., 292 mg, 0.68 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 87.33 mg, 0.68 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 347.85  $\mu$ L, 2.05 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 62 mg, 39 %; weißer Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.69$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m = 125.5$ -125.8 °C.

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 9.53$  min; berechnet für  $C_{14}H_{12}ON_2BrClF$   $[M+H]^+$ : 356.98, gefunden 358.84.

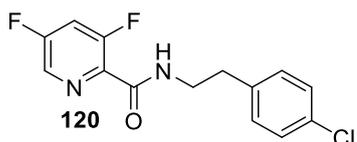
**HR-MS:** Berechnet für  $C_{14}H_{12}ON_2BrClF$   $[M+H]^+$ : 356.98001, gefunden 356.98137; berechnet für  $C_{14}H_{12}ON_2^{81}BrClF$   $[M+H]^+$ : 358.97796, gefunden 358.97836.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 8.59$  (s, 1 H), 8.09 (dd,  $J = 10.1, 1.7$  Hz, 1 H), 7.30 (q,  $J = 8.6$  Hz, 4 H), 3.64 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 2.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 164.42, 160.40, 158.21, 146.96, 139.17, 133.25, 131.47, 130.30, 130.13, 129.54, 124.50, 41.73, 35.77$  ppm.

### N-(4-Chlorphenethyl)-3,5-di-fluorpicolinamid (120)

2-(4-Chlorphenyl)ethylamin (1.0 Äq, 88  $\mu$ L, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,5-di-Fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq.,



403.79 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 133.99 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 481  $\mu$ L, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 138 mg, 75 %; weißer Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.55$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m = 67.8-68.5$  °C.

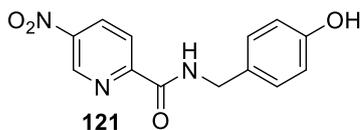
**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 5.91$  min; berechnet für  $C_{14}H_{12}ON_2ClF_2$   $[M+H]^+$ : 297.06, gefunden 297.14.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{14}H_{12}ON_2ClF_2$   $[M+H]^+$ : 297.06007, gefunden 297.06053; berechnet für  $C_{14}H_{12}ON_2^{37}ClF_2$   $[M+H]^+$ : 299.05712, gefunden 299.05720; berechnet für  $C_{14}H_{11}ON_2ClF_2Na$   $[M+Na]^+$ : 319.04202, gefunden 319.04233; berechnet für  $C_{14}H_{11}ON_2^{37}ClF_2Na$   $[M+Na]^+$ : 321.03907, gefunden 321.03936.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 8.43$  (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 7.75-7.68 (m, 1 H), 7.29 (q,  $J = 8.6$  Hz, 4 H), 3.67-3.61 (m, 2 H), 2.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 164.16, 163.26, 161.20, 159.07, 139.16, 134.38, 133.20, 131.44, 129.52, 115.02, 114.84, 114.66, 41.67, 35.79$  ppm.

#### **N-(4-Hydroxybenzyl)-5-nitropicolinamid (121)**



4-Hydroxybenzylamin (1.0 Äq, 73 mg, 0.59 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 4-Nitropicolinsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.59 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 382.14 mg, 0.89 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 114.29 mg, 0.89 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 455  $\mu$ L, 2.68 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 19 mg, 12 %; gelber Feststoff.

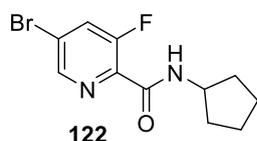
**DC:**  $R_f = 0.49$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m = 161.9-162.5$  °C.

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 6.95$  min; berechnet für  $C_{13}H_{12}O_4N_3$   $[M+H]^+$ : 274.08, gefunden 279.18.

- HR-MS:** Berechnet für  $C_{13}H_{12}O_4N_3$   $[M+H]^+$ : 274.08223, gefunden 274.08175.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta$  = 9.43 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H), 8.78 (dd,  $J$  = 8.6, 2.5 Hz, 1 H), 8.37 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 7.23 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H), 6.77 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H), 4.55 (s, 2 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta$  = 164.51, 157.91, 155.40, 147.31, 145.14, 134.09, 130.41, 130.09, 123.87, 116.31, 43.95 ppm.

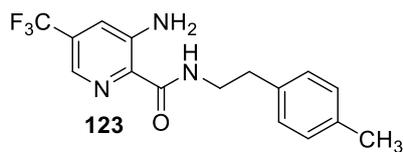
### 5-Brom-*N*-Cyclopentyl-3-Fluorpicolinamid (122)



Cyclopentylamin (1.0 Äq, 44.8  $\mu$ L, 0.45 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Brom-3-fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.45 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 292 mg, 0.68 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 87 mg, 0.68 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 264  $\mu$ L, 2.05 mmol) nach **AV10** versetzt.

- Ausbeute:** 34 mg, 27 %; brauner Feststoff.
- DC:**  $R_f$  = 0.26 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).
- Schmp.:**  $T_m$  = 124.6-125.2 °C.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8.25 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.29 (ddd,  $J$  = 17.6, 10.0, 5.9 Hz, 1 H), 4.40-4.32 (m, 1 H), 2.06 (td,  $J$  = 12.7, 7.1 Hz, 2 H), 1.78-1.69 (m, 2 H), 1.68-1.60 (m, 2 H), 1.52 (td,  $J$  = 13.4, 6.8 Hz, 2 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 161.73, 161.69, 161.12, 161.07, 160.44, 160.39, 159.61, 159.55, 158.23, 158.18, 134.94, 134.90, 132.72, 132.68, 132.53, 132.49, 114.06, 113.90, 113.88, 113.72, 51.08, 33.20, 23.94 ppm.

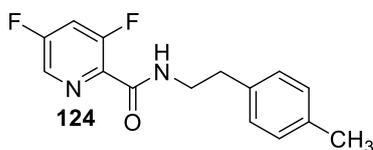
### 3-Amin-*N*-(4-methylphenethyl)-5-(trifluormethyl)picolinamid (123)



2-(*p*-Tolyl)ethylamin (1.0 Äq, 35  $\mu$ L, 0.24 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3-Amin-5-(trifluormethyl)-picolin-säure (1.0 Äq, 50 mg, 0.24 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 155.8 mg, 0.36 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 46 mg, 0.36 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 185.63  $\mu$ L, 1.09 mmol) nach **AV10** versetzt.

- Ausbeute:** 65 mg, 84 %; gelbes Öl.
- DC:**  $R_f = 0.81$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).
- Schmp.:**  $T_m = 99.7-100.2$  °C.
- LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 12.85$  min; berechnet für  $C_{16}H_{17}ON_3F_3$   $[M+H]^+$ : 324.13, gefunden 323.88.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{16}H_{17}ON_3F_3$   $[M+H]^+$ : 324.13182, gefunden 324.13189.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.29$  (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 6.18 (brs, 1 H), 3.78 (dd,  $J = 13.6, 6.8$  Hz, 2 H), 3.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 166.70, 145.03, 136.16, 135.87, 132.63, 132.60, 132.48, 129.45, 128.75, 121.58, 121.55, 40.65, 35.60, 21.14$  ppm.

### 3,5-di-Fluor-*N*-(4-ethylphenethyl)picolinamid (124)

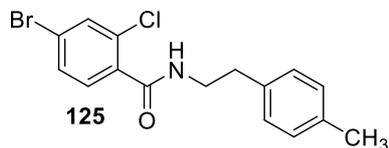


2-(*p*-Tolyl)ethylamin (1.0 Äq, 91  $\mu$ L, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,5-di-Fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 403.79 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 133.99 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 481  $\mu$ L, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

- Ausbeute:** 117 mg, 68 %; weißer Feststoff.
- DC:**  $R_f = 0.76$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).
- Schmp.:**  $T_m = 123.2-124.1$  °C.
- LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 5.85$  min; berechnet für  $C_{15}H_{15}ON_2F_2$   $[M+H]^+$ : 277.11, gefunden 277.11.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{15}H_{15}ON_2F_2$   $[M+H]^+$ : 277.11470, gefunden 277.11492, berechnet für  $C_{15}H_{14}ON_2F_2Na$   $[M+Na]^+$ : 299.09664, gefunden 299.09679.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 8.43$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 7.71 (ddd,  $J = 10.8, 8.6, 2.3$  Hz, 1 H), 7.14 (dd,  $J = 23.8, 7.9$  Hz, 4 H), 3.62 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.32 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta$  = 164.11, 163.27, 161.22, 159.09, 137.20, 136.96, 136.37, 134.36, 130.13, 129.68, 115.02, 114.84, 42.04, 36.10, 21.06 ppm.

#### 4-Brom-2-chlor-*N*-(4-Methylphenethyl)benzamid (125)



2-(*p*-Tolyl)ethylamin (1.0 Äq, 57.422 mg, 0.42 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Brom-2-chlorbenzoesäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.42 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq.,

272.83 mg, 0.64 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 81.6 mg, 0.64 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 325  $\mu$ L, 1.91 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 29 mg, 20 %; weißer Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.76 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

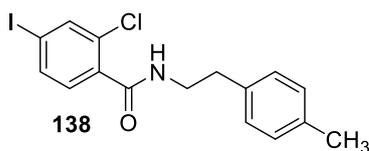
**Schmp.:**  $T_m$  = 117.3-117.7 °C.

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R$  = 6.56 min; berechnet für  $C_{16}H_{16}ONBrCl$   $[M+H]^+$ : 352.01, gefunden 354.05.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{16}H_{16}ONBrCl$   $[M+H]^+$ : 352.00983, gefunden 352.01127, berechnet für  $C_{16}H_{16}ON^{81}BrCl$   $[M+H]^+$ : 354.00778, gefunden 354.00835; berechnet für  $C_{16}H_{16}ON^{81}Br^{37}Cl$   $[M+H]^+$ : 356.00483, gefunden 356.00544; berechnet für  $C_{16}H_{15}ONBrClNa$   $[M+Na]^+$ : 373.99178, gefunden 378.99259, berechnet für  $C_{16}H_{15}ON^{81}BrClNa$   $[M+Na]^+$ : 375.98973, gefunden 375.99034; berechnet für  $C_{16}H_{15}ON^{81}Br^{37}ClNa$   $[M+Na]^+$ : 377.98678, gefunden 377.98701.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.69 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1 H), 7.55 (dd,  $J$  = 8.2, 1.9 Hz, 1 H), 7.29 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 7.17 (dd,  $J$  = 20.3, 8.0 Hz, 4 H), 3.63-3.57 (m, 2 H), 2.90 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta$  = 168.95, 137.18, 136.99, 136.78, 133.51, 133.12, 131.33, 131.18, 130.11, 129.75, 124.82, 42.49, 35.88, 21.08 ppm.

**2-Chlor-4-iod-*N*-(4-methylphenethyl)benzamid (138)**

2-(*p*-Tolyl)ethylamin (1.0 Äq, 47.87 mg, 0.35 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 2-Chlor-4-iod-benzoesäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.35 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 227.43 mg, 0.53 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 68.02 mg, 0.53 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 270.9 µL, 1.59 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 83.2 mg, 58 %; weißer, leicht brauner Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.68$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

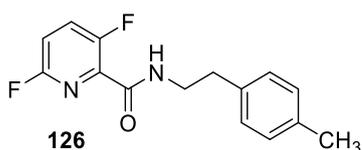
**Schmp.:**  $T_m = 139.7\text{-}140.9$  °C.

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 6.71$  min; berechnet für  $C_{16}H_{16}ONClI$   $[M+H]^+$ : 399.99, gefunden 400.05.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{16}H_{16}ONClI$   $[M+H]^+$ : 399.99596, gefunden 399.99575, berechnet für  $C_{16}H_{16}ON^{37}ClI$   $[M+H]^+$ : 401.99301, gefunden 401.99244; berechnet für  $C_{16}H_{15}ONClI$ Na  $[M+Na]^+$ : 421.97791, gefunden 421.97719; berechnet für  $C_{16}H_{15}ON^{37}ClI$ Na  $[M+Na]^+$ : 423.97496, gefunden 423.97396.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 7.87$  (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 7.74 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1 H), 7.15 (dt,  $J = 11.5, 8.1$  Hz, 5 H), 3.62-3.65 (m, 2 H), 2.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.33 (s, 3 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 169.10, 139.29, 137.36, 137.22, 137.18, 136.99, 132.78, 131.07, 130.10, 129.77, 96.15, 42.48, 35.88, 21.08$  ppm.

**3,6-di-Fluor-*N*-(4-methylphenethyl)picolinamid (126)**

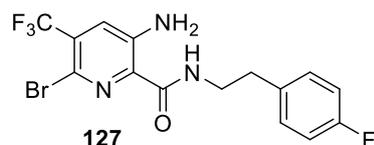
2-(*p*-Tolyl)ethylamin (1.0 Äq, 91 µL, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,6-di-Fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 403.79 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 133.99 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 481 µL, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 64 mg, 37 %; Öl.

**DC:**  $R_f = 0.67$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.72$  min; berechnet für  $C_{15}H_{15}ON_2F_2$   $[M+H]^+$ : 277.11, gefunden 277.12.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{15}H_{15}ON_2F_2$   $[M+H]^+$ : 277.11470, gefunden 277.11500, berechnet für  $C_{15}H_{18}ON_3F_2$   $[M+NH_4]^+$ : 294.14125, gefunden 294.14129; berechnet für  $C_{15}H_{14}ON_2F_2Na$   $[M+H]^+$ : 299.09664, gefunden 299.09692.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 7.90$  (td,  $J = 9.1, 5.8$  Hz, 1 H), 7.31 (ddd,  $J = 8.9, 3.5, 2.7$  Hz, 1 H), 7.14 (dt,  $J = 12.9, 6.5$  Hz, 4 H), 3.62-3.57 (m, 2 H), 2.91-2.85 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 162.90, 159.53, 158.79, 157.61, 137.15, 137.98, 133.44, 133.37, 133.25, 133.18, 130.12, 129.69, 115.95, 115.90, 115.62, 115.57, 42.15, 36.03, 21.06$  ppm.

### 3-Amin-6-brom-*N*-(4-fluorphenethyl)-5-(trifluoromethyl)picolinamid (127)

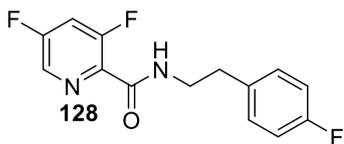


4-Fluorphenethylamin (1.0 Äq, 23  $\mu$ L, 0.175 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3-Amin-6-brom-5-(trifluormethyl)-picolinsäure (1.0 Äq, 50 mg, 0.17 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 111.28 mg, 0.26 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 36.92 mg, 0.26 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 129.85  $\mu$ L, 0.76 mmol) nach **AV10** versetzt.

- Ausbeute:** 34 mg, 49 %; gelber Feststoff.
- DC:**  $R_f = 0.78$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).
- Schmp.:**  $T_m = 129.6$ -129.9  $^{\circ}C$ .
- LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 10.23$  min; berechnet für  $C_{15}H_{13}ON_3BrF_4$   $[M+H]^+$ : 406.01, gefunden 405.99.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{15}H_{13}ON_3BrF_4$   $[M+H]^+$ : 406.01726, gefunden 406.01731, berechnet für  $C_{15}H_{13}ON_3^{81}BrF_4$   $[M+H]^+$ : 408.01522, gefunden 408.01443.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 7.59$  (s, 1 H), 7.33-7.26 (m, 2 H), 7.05 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 3.59 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta$  = 167.40, 164.04, 162.11, 146.66, 136.37, 131.76, 131.54, 131.48, 130.98, 130.72, 127.17, 127.13, 124.51, 122.35, 120.06, 116.18, 116.01, 41.70, 35.88 ppm.

### 3,5-di-Fluor-*N*-(4-fluorphenethyl)picolinamid (128)



4-Fluorphenethylamin (1.0 Äq, 82.4  $\mu$ L, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,5-di-Fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 403.79 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 133.99 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 481.02  $\mu$ L, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 129 mg, 73 %; weißer Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.61 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m$  = 110.7-111.3 °C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R$  = 5.49 min; berechnet für  $C_{14}H_{12}ON_2F_3$   $[M+H]^+$ : 281.08, gefunden 281.13.

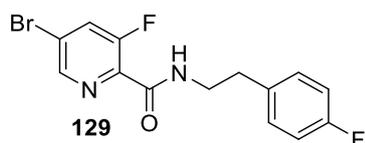
**HR-MS:** Berechnet für  $C_{14}H_{12}ON_2F_3$   $[M+H]^+$ : 281.08962, gefunden 281.09007, berechnet für  $C_{14}H_{11}ON_2F_3Na$   $[M+Na]^+$ : 303.07157, gefunden 303.07195.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta$  = 8.43 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (ddd,  $J$  = 10.7, 8.6, 2.3 Hz, 1 H), 7.29 (dd,  $J$  = 8.4, 5.6 Hz, 2 H), 7.03 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 3.63 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 2.93 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta$  = 164.18, 164.13, 164.00, 163.28, 163.23, 162.06, 161.28, 161.23, 161.17, 161.13, 159.10, 159.04, 136.30, 136.27, 134.48, 134.44, 134.29, 134.25, 131.51, 131.45, 116.14, 115.97, 115.01, 114.-84, 114.65, 41.91, 35.65 ppm.

### 5-Brom-3-fluor-*N*-(4-fluorphenethyl)picolinamid (129)

4-Fluorphenethylamin (1.0 Äq, 88.56 mg, 0.64 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Brom-3-fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 140 mg, 0.64 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5



Äq., 408.8 mg, 0.95 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 122.26 mg, 0.95 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 486.9  $\mu$ L, 2.86 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 81 mg, 52 %; leicht brauner Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.69$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m = 89.9-90.8$  °C.

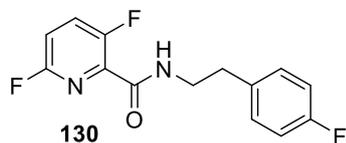
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.88$  min; berechnet für  $C_{14}H_{12}ON_2BrF_2$   $[M+H]^+$ : 341.00, gefunden 341.16.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{14}H_{12}ON_2BrF_2$   $[M+H]^+$ : 341.00956, gefunden 341.01071, berechnet für  $C_{14}H_{12}ON_2^{81}BrF_2$   $[M+H]^+$ : 343.00751, gefunden 343.00796, berechnet für  $C_{14}H_{11}ON_2BrF_2Na$   $[M+Na]^+$ : 362.99150, gefunden 362.99220, berechnet für  $C_{14}H_{11}ON_2^{81}BrF_2Na$   $[M+Na]^+$ : 364.98946, gefunden 364.99006.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 8.57$  (s, 1 H), 8.06 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1 H), 7.30 (dd,  $J = 8.5, 5.5$  Hz, 2 H), 7.03 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 3.68-3.54 (m, 2 H), 2.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 164.31, 163.98, 162.05, 160.36, 158.17, 146.91, 146.87, 138.38, 138.32, 136.26, 136.24, 131.51, 131.45, 130.28, 130.10, 124.48, 124.45, 116.15, 115.98, 41.95, 41.94, 35.62$  ppm.

### 3,6-di-Fluor-*N*-(4-Fluorphenethyl)picolinamid (130)



4-Fluorphenethylamin (1.0 Äq, 88 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,6-di-Fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq.,

406.32 mg, 0.95 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 121.52 mg, 0.95 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 484  $\mu$ L, 2.85 mmol) nach **AV10** versetzt.

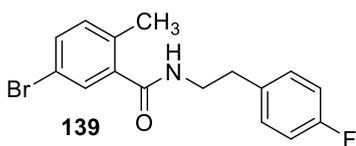
**Ausbeute:** 77 mg, 44 %; gelb, brauner Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.53$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m = 90.5-91.1$  °C.

- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.35$  min; berechnet für  $C_{14}H_{12}ON_2F_3$   $[M+H]^+$ : 281.08, gefunden 281.09.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{14}H_{12}ON_2F_3$   $[M+H]^+$ : 281.08962, gefunden 281.09079, berechnet für  $C_{14}H_{11}ON_2F_3Na$   $[M+Na]^+$ : 303.07157, gefunden 303.07288.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 7.91$  (td,  $J = 9.1, 5.8$  Hz, 1 H), 7.35-7.27 (m, 3 H), 7.04 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 3.65-3.58 (m, 2 H), 2.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 164.02, 162.08, 159.55, 158.72, 157.65, 156.66, 136.26, 136.23, 133.44, 133.37, 133.25, 133.18, 131.53, 131.47, 116.14, 115.97, 115.92, 115.64, 115.59, 42.01, 35.59$  ppm.

### 5-Brom-*N*-(4-fluorphenethyl)-2-methylbenzamid (139)

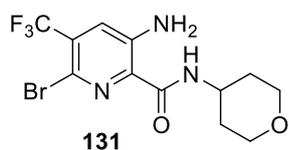


4-Fluorphenethylamin (1.0 Äq, 64.7 mg, 0.47 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Brom-2-methylbenzoesäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.47 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 298.7 mg, 0.70 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 89.34 mg, 0.70 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 355.86  $\mu$ L, 2.09 mmol) nach **AV10** versetzt.

- Ausbeute:** 89 mg, 56 %; brauner Feststoff.
- DC:**  $R_f = 0.56$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).
- Schmp.:**  $T_m = 100.9$ -101.6 °C.
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.18$  min; berechnet für  $C_{16}H_{16}ONBrF$   $[M+H]^+$ : 336.04, gefunden 336.16.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{16}H_{16}ONBrF$   $[M+H]^+$ : 336.03938, gefunden 336.04055, berechnet für  $C_{16}H_{16}ON^{81}BrF$   $[M+H]^+$ : 338.03733, gefunden 338.03783; berechnet für  $C_{16}H_{15}ONBrFNa$   $[M+Na]^+$ : 358.02133, gefunden 358.02136, berechnet für  $C_{16}H_{15}ON^{81}BrFNa$   $[M+H]^+$ : 360.01928, gefunden 360.01935.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 7.47$  (dd,  $J = 8.2, 2.2$  Hz, 1 H), 7.38 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 7.38 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 7.33-7.28 (m, 2 H), 7.16 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.09-7.03 (m, 2 H), 3.61 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 2.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta$  = 171.20, 164.02, 162.09, 139.87, 136.29, 136.27, 135.95, 133.57, 131.59, 131.53, 130.76, 119.88, 116.13, 115.96, 42.03, 35.49, 19.08 ppm.

### 3-Amin-6-brom-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-5-(trifluormethyl)-picolinamid (131)



4-Amintetrahydropyran (1.0 Äq, 18.2  $\mu$ L, 0.18 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3-Amin-6-brom-5-(trifluormethyl)-picolinsäure (1.0 Äq, 50 mg, 0.18 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 112.69 mg, 0.26 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 33.7 mg, 0.26 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 137.5  $\mu$ L, 0.81 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 33 mg, 51 %; gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.52 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m$  = 155.8-155.8 °C.

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R$  = 8.88 min; berechnet für  $C_{12}H_{14}O_2N_3BrF_3$   $[M+H]^+$ : 368.02, gefunden 367.87.

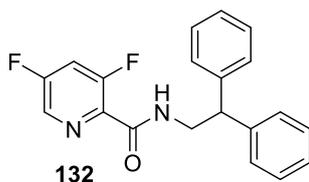
**HR-MS:** Berechnet für  $C_{12}H_{14}O_2N_3BrF_3$   $[M+H]^+$ : 368.02160, gefunden 368.02230, berechnet für  $C_{12}H_{14}O_2N_3^{81}BrF_3$   $[M+H]^+$ : 370.01955, gefunden 370.01946.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.70 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1H), 6.21 (brs, 2 H) 4.15-4.05 (m, 1 H), 4.02 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 2 H), 3.53 (td,  $J$  = 11.7, 1.9 Hz, 2 H), 1.96 (dd,  $J$  = 12.6, 2.1 Hz, 2 H), 1.66 (ddd,  $J$  = 24.1, 11.5, 4.4 Hz, 2 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 164.99, 144.36, 131.34, 126.04, 126.00, 122.96, 66.91, 45.86, 33.10 ppm.

### *N*-(2,2-Diphenylethyl)-3,5-difluorpicolinamid (132)

2,2-Diphenylethylamin (1.0 Äq, 124 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,5-difluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq.,



403.7 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 134 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 481  $\mu$ L, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 56 mg, 26 %; leicht gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.76$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m = 165.2\text{-}166.2$  °C.

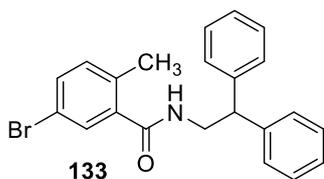
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.42$  min; berechnet für  $C_{20}H_{17}ON_2F_2$   $[M+H]^+$ : 339.13, gefunden 339.14.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{20}H_{17}ON_2F_2$   $[M+H]^+$ : 339.13035, gefunden 339.13123, berechnet für  $C_{20}H_{16}ON_2F_2Na$   $[M+Na]^+$ : 361.11229, gefunden 361.11307.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 8.34$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 7.67 (ddd,  $J = 10.8, 8.6, 2.3$  Hz, 1 H), 7.32 (dt,  $J = 15.3, 7.5$  Hz, 9 H), 7.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 4.44 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 4.05 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 164.04, 163.29, 161.32, 159.16, 143.62, 134.35, 129.60, 129.17, 127.71, 115.03, 114.85, 114.67, 51.74, 44.87$  ppm.

### 5-Brom-*N*-(2,2-diphenylethyl)-2-methylbenzamid (133)



2,2-Diphenylethylamin (1.0 Äq, 91.74 mg, 0.47 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Brom-2-methylbenzoesäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.47 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 298.73 mg, 0.70 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 89.34 mg, 0.70 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 355.86  $\mu$ L, 2.09 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 62 mg, 34 %; weißer Feststoff.

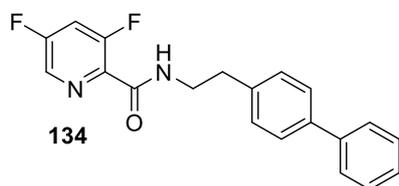
**DC:**  $R_f = 0.8$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m = 117.4\text{-}117.8$  °C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.97$  min; berechnet für  $C_{22}H_{21}ONBr$   $[M+H]^+$ : 394.08, gefunden 394.09.

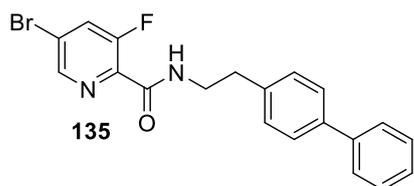
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{22}H_{21}ONBr$   $[M+H]^+$ : 394.08010, gefunden 394.07982, berechnet für  $C_{22}H_{21}ON^{81}Br$   $[M+H]^+$ : 396.07806, gefunden 396.07713.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.41 (dd,  $J$  = 8.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.39-7.32 (8 H), 7.27-7.22 (m, 2 H), 7.12 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H), 7.09 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 4.44 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 4.01 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 2.10 (s, 3 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta$  = 171.2, 143.56, 139.90, 135.86, 133.48, 133.41, 130.75, 129.61, 129.23, 127.76, 119.73, 51.80, 45.17, 18.86 ppm.

***N*-(2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)ethyl)-3,5-difluorpicolinamid (134)**



2-(4-Biphenyl)ethylamin (1.0 Äq, 124 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,5-di-Fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 403.7 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 134 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 481  $\mu$ L, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

- Ausbeute:** 67 mg, 37 %; weißer Feststoff.
- DC:**  $R_f$  = 0.55 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).
- Schmp.:**  $T_m$  = 140.3-140.8 °C.
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R$  = 6.62 min; berechnet für  $C_{20}H_{17}ON_2F_2$   $[M+H]^+$ : 339.13, gefunden 339.15.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{20}H_{17}ON_2F_2$   $[M+H]^+$ : 339.13035, gefunden 339.13109, berechnet für  $C_{20}H_{16}ON_2F_2Na$   $[M+Na]^+$ : 361.11229, gefunden 361.11294.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta$  = 8.45 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H), 7.73 (ddd,  $J$  = 10.8, 8.6, 2.3 Hz, 1 H), 7.60 (dd,  $J$  = 17.2, 8.1 Hz, 4 H), 7.44 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2 H), 7.38 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H), 7.34 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H), 3.69 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 3.00 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta$  = 164.22, 163.31, 161.33, 159.15, 142.26, 140.67, 139.53, 134.54, 134.50, 134.31, 130.35, 129.80, 128.15, 128.10, 127.83, 115.04, 114.86, 114.69, 41.94, 36.16 ppm.

**N-(2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)ethyl)-5-brom-3-fluorpicolinamid (135)**

2-(4-Biphenyl)ethylamin (1.0 Äq, 125.5 mg, 0.64 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Brom-3-fluorpyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 140 mg, 0.64 mmol) in

DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 408.8 mg, 0.95 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 122.3 mg, 0.95 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 487  $\mu$ L, 2.86 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 173 mg, 69 %; leicht brauner Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.8$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

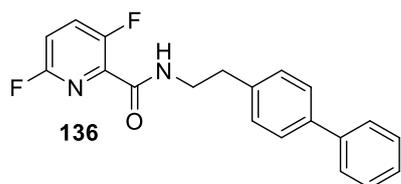
**Schmp.:**  $T_m = 163.7-164.4$  °C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.73$  min; berechnet für  $C_{20}H_{17}ON_2BrF$   $[M+H]^+$ : 399.05, gefunden 399.11.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{20}H_{17}ON_2BrF$   $[M+H]^+$ : 399.05028, gefunden 399.05077, berechnet für  $C_{20}H_{17}ON_2^{81}BrF$   $[M+H]^+$ : 401.04823, gefunden 401.04794; berechnet für  $C_{20}H_{16}ON_2BrFNa$   $[M+Na]^+$ : 421.03223, gefunden 421.03187, berechnet für  $C_{20}H_{16}ON_2^{81}BrFNa$   $[M+Na]^+$ : 423.03018, gefunden 423.02973.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 8.35$  (s, 1 H), 7.73 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.35-7.29 (m, 8 H), 7.23 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2 H), 4.32 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 4.09-4.03 (m, 2 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 161.93, 161.89, 160.04, 157.83, 145.74, 145.70, 142.73, 136.97, 136.94, 129.77, 129.59, 129.26, 128.58, 127.35, 123.84, 123.81, 51.28, 44.03$  ppm.

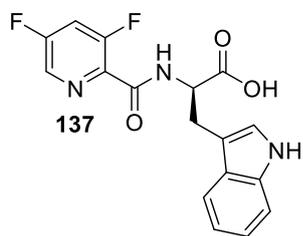
**N-(2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)ethyl)-3,6-difluorpicolinamid (136)**

2-(4-Biphenyl)ethylamin (1.0 Äq, 124 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,6-di-Fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1

mL), COMU (1.5 Äq., 403.7 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 134 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 481  $\mu$ L, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

- Ausbeute:** 75 mg, 74 %; leicht braunes Öl.
- DC:**  $R_f = 0.65$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.25$  min; berechnet für  $C_{20}H_{17}ON_2F_2$   $[M+H]^+$ : 339.13, gefunden 339.13.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{20}H_{17}ON_2F_2$   $[M+H]^+$ : 339.13035, gefunden 339.13112, berechnet für  $C_{20}H_{16}ON_2F_2Na$   $[M+Na]^+$ : 361.11229, gefunden 361.11299.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 7.87$  (td,  $J = 9.1, 5.8$  Hz, 1 H), 7.38-7.31 (m, 8 H), 7.28 (ddd,  $J = 8.9, 3.5, 2.7$  Hz, 1 H), 7.25-7.21 (m, 2 H), 4.46 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 4.05 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 159.31, 158.62, 158.59, 157.73, 156.87, 156.84, 143.59, 136.04, 135.97, 135.88, 133.46, 133.40, 133.30, 133.24, 129.61, 129.18, 127.73, 116.04, 116.00, 115.77, 115.72, 51.63, 44.94$  ppm.

**(R)-2-(3,5-Difluorpicolinamid)-3-(1H-indol-3-yl)propansäure (137)**



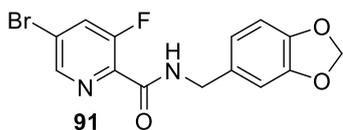
*D*-Tryptophan (1.0 Äq, 128.4 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,5-di-Fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 403.7 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 134 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5

Äq., 481  $\mu$ L, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

- Ausbeute:** 41 mg, 20 %; leicht braunes Öl.
- DC:**  $R_f = 0.53$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 4.75$  min; berechnet für  $C_{17}H_{14}O_3N_3F_2$   $[M+H]^+$ : 346.09, gefunden 346.01.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{17}H_{14}O_3N_3F_2$   $[M+H]^+$ : 346.09977, gefunden 346.10043, berechnet für  $C_{17}H_{13}O_3N_3F_2Na$   $[M+Na]^+$ : 368.08172, gefunden 368.08253.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 8.32$  (s, 1 H), 7.65 (dd,  $J = 10.6, 8.7$  Hz, 1 H), 7.56 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.11 (s, 1 H), 7.08-7.03 (m, 1 H), 6.94 (ddd,  $J = 8.0, 7.1, 1.0$  Hz, 1 H), 4.92 (dd,  $J = 6.5, 5.2$  Hz, 1 H), 3.43 (ddd,  $J = 21.2, 14.7, 5.9$  Hz, 2 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta$  = 174.67, 163.44, 138.01, 134.49, 134.45, 134.30, 134.26, 128.86, 124.54, 122.42, 119.77, 119.34, 115.12, 114.95, 114.77, 112.24, 110.44, 54.49, 28.33 ppm.

***N*-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-brom-3-fluorpicolinamid (91)**



Piperonylamin (1.0 Äq, 68.7 mg, 0.45 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Brom-3-fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.45 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 292 mg, 0.68 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 87.3 mg, 0.68 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 347.8  $\mu$ L, 2.05 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 98 mg, 62 %; braunes Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.73 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R$  = 5.42 min; berechnet für  $C_{14}H_{11}O_3N_2BrF$   $[M+H]^+$ : 352.99, gefunden 352.88.

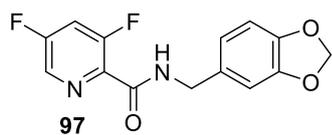
**HR-MS:** Berechnet für  $C_{14}H_{11}O_3N_2BrF$   $[M+H]^+$ : 352.99316, gefunden 352.99402, berechnet für  $C_{14}H_{11}O_3N_2^{81}BrF$   $[M+H]^+$ : 354.99111, gefunden 354.99131; berechnet für  $C_{14}H_{10}O_3N_2BrFNa$   $[M+Na]^+$ : 374.97510, gefunden 374.97547, berechnet für  $C_{14}H_{10}O_3N_2^{81}BrFNa$   $[M+Na]^+$ : 376.97306, gefunden 376.97342.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta$  = 8.56 (s, 1 H), 8.06 (dd,  $J$  = 10.1, 1.8 Hz, 1 H), 6.85 (ddd,  $J$  = 8.5, 2.2, 0.5 Hz, 2 H), 6.76 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta$  = 149.27, 148.32, 147.01, 146.97, 133.60, 130.31, 130.13, 122.06, 109.19, 109.06, 102.33, 43.78 ppm.

***N*-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-3,5-difluorpicolinamid (97)**

Piperonylamin (1.0 Äq, 95.02 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,5-di-Fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq.,



403.79 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 120.76 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 481  $\mu$ L, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 36 mg, 20 %; gelber/ brauner Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.59$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m = 129.3-130.3$  °C.

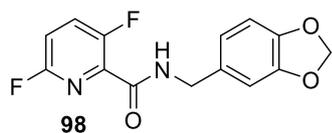
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.03$  min; berechnet für  $C_{14}H_{11}O_3N_2F_2$   $[M+H]^+$ : 293.07, gefunden 292.86.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{14}H_{11}O_3N_2F_2$   $[M+H]^+$ : 293.07323, gefunden 293.07320, berechnet für  $C_{14}H_{10}O_3N_2F_2Na$   $[M+Na]^+$ : 315.05517, gefunden 315.05515.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta = 7.92$  (td,  $J = 9.1, 5.8$  Hz, 1 H), 7.36-7.30 (m, 1 H), 6.91-6.86 (m, 2 H), 6.79 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 5.95 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta = 163.76, 159.65, 158.83, 157.75, 156.74, 149.27, 148.32, 133.57, 133.44, 133.37, 133.25, 133.18, 122.06, 116.01, 115.96, 115.68, 115.63, 115.61, 109.20, 109.07, 102.33, 43.82$  ppm.

#### N-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-3,6-difluoropyridin-2-carboxamid (98)



Piperonylamin (1.0 Äq, 95.02 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3,6-di-Fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.63 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 403.79 mg, 0.94 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 120.76 mg, 0.94 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 481  $\mu$ L, 2.83 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 47 mg, 25 %; brauner Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.58$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m = 131$  °C.

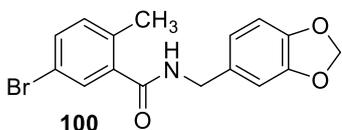
**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 4.84$  min; berechnet für  $C_{14}H_{11}O_3N_2F_2$   $[M+H]^+$ : 293.07, gefunden 292.88.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{14}H_{11}O_3N_2F_2$   $[M+H]^+$ : 293.07323, gefunden 293.07339, berechnet für  $C_{14}H_{10}O_3N_2F_2Na$   $[M+Na]^+$ : 315.05517, gefunden 315.05547.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.93-7.87 (m, 1 H), 7.31 (ddd,  $J$  = 8.9, 3.5, 2.8 Hz, 1 H), 6.88-6.83 (m, 2 H), 6.77 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, MeOD):  $\delta$  = 163.76, 159.49, 158.65, 157.89, 156.91, 149.26, 148.31, 133.57, 133.44, 133.36, 133.27, 133.22, 122.06, 116.01, 115.97, 115.73, 115.69, 109.20, 109.06, 102.33, 43.81 ppm.

***N*-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-bromo-2-methylbenzamid (100)**



Piperonylamin (1.0 Äq, 70.3 mg, 0.47 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Brom-2-methylbenzoesäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.47 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 298.73 mg, 0.70 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 89.34 mg, 0.70 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 356  $\mu$ L, 2.09 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 16 mg, 10 %; leicht braunes Öl.

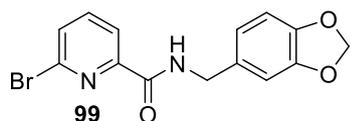
**DC:**  $R_f$  = 0.54 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R$  = 5.81 min; berechnet für  $C_{16}H_{15}O_3NBr$   $[M+H]^+$ : 348.02, gefunden 347.98.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{16}H_{15}O_3NBr$   $[M+H]^+$ : 348.02298, gefunden 348.02369, berechnet  $C_{16}H_{15}O_3N^{81}Br$   $[M+H]^+$ : 350.02094, gefunden 350.02113, berechnet für  $C_{16}H_{15}O_3NBrNa$   $[M+Na]^+$ : 370.00493, gefunden 370.00513; berechnet für  $C_{16}H_{15}O_3N^{81}BrNa$   $[M+Na]^+$ : 372.00288, gefunden 372.00307.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, MeOD):  $\delta$  = 7.51 (dd,  $J$  = 6.1, 2.2 Hz, 2 H), 7.21 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 6.92-6.86 (m, 2 H), 6.82 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, MeOD):  $\delta$  = 171.10, 149.32, 148.37, 139.84, 136.06, 133.79, 133.71, 133.68, 130.76, 122.18, 120.00, 109.26, 109.13, 102.39, 44.24, 19.15 ppm.

***N*-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-6-brompicolinamid (99)**

Piperonylamin (1.0 Äq, 61.6  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 6-Brom-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.50 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 318 mg, 0.74 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 95.11 mg, 0.74 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 378.82  $\mu\text{L}$ , 2.23 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 60 mg, 36 %; farbloses Öl.

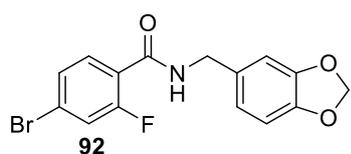
**DC:**  $R_f = 0.541$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 5.67$  min; berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 335.00, gefunden 334.75.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 335.00258, gefunden 335.00350, berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2^{81}\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 337.00053, gefunden 337.00143.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 8.14$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.74 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.63 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 6.85-6.80 (m, 2 H), 6.77 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 4.52 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 163.03, 151.53, 148.42, 147.49, 140.99, 140.41, 132.70, 131.24, 121.83, 121.52, 108.77, 108.62, 101.79, 43.65$  ppm.

***N*-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-4-brom-2-fluorbenzamid (92)**

Piperonylamin (1.0 Äq, 56.85  $\mu\text{L}$ , 0.46 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 4-Brom-2-fluorbenzoesäure (1.0 Äq, 100 mg, 0.46 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 293.32 mg, 0.68 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 87.73 mg, 0.68 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 349.4  $\mu\text{L}$ , 2.05 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 20 mg, 17 %; weißer Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.66$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

**Schmp.:**  $T_m = 137.2$  °C.

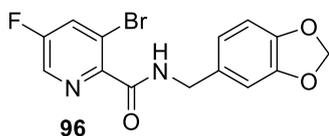
**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 5.87$  min; berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}^{81}\text{BrF}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 353.99, gefunden 353.81.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{15}H_{12}O_3NBrF$   $[M+H]^+$ : 351.99791, gefunden 351.99789, berechnet für  $C_{15}H_{12}O_3N^{81}BrF$   $[M+H]^+$ : 353.99586, gefunden 353.99585.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  = 7.95 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 7.44 (dd,  $J$  = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.34 (dd,  $J$  = 11.3, 1.7 Hz, 1 H), 6.93 (brs, 1 H), 6.86-6.75(m, 3 H), 5.95 (s, 2 H), 4.53 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  = 162.60, 162.58, 161.62, 159.62, 148.47, 147.53, 133.63, 133.61, 132.56, 128.84, 128.82, 126.71, 126.63, 121.45, 120.91, 120.81, 120.22, 120.00, 108.68, 108.67, 101.82, 44.23 ppm.

### N-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-3-brom-5-fluorpicolinamid (96)



Piperonylamin (1.0 Äq, 0.11 mL, 0.91 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 3-Brom-5-fluor-pyridin-2-carbonsäure (1.0 Äq, 200 mg, 0.91 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 584 mg, 1.36 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 175 mg, 1.36 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 696  $\mu$ L, 4.09 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 60 mg, 29 %; leicht brauner Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.51 (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

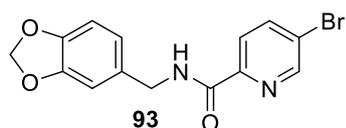
**Schmp.:**  $T_m$  = 107.9 °C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R$  = 5.17 min, berechnet für  $C_{14}H_{11}O_3N_2BrF$   $[M+H]^+$ : 352.99, gefunden 352.87.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{14}H_{11}O_3N_2BrF$   $[M+H]^+$ : 352.99316, gefunden 352.99377, berechnet für  $C_{14}H_{11}O_3N_2^{81}BrF$   $[M+H]^+$ : 354.99111, gefunden 354.99118.

**$^1H$ -NMR:** (600 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  = 8.35 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H), 7.89 (brs, 1 H), 7.80 (dd,  $J$  = 7.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.85-6.79 (m, 2 H), 6.79 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 5.93 (s, 2 H), 4.48 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (151 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  = 163.16, 160.44, 158.67, 148.38, 147.43, 144.67, 135.88, 135.72, 132.75, 130.66, 130.53, 121.46, 119.69, 119.66, 108.72, 108.60, 101.76, 43.75 ppm.

**N-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-brompicolinamid (93)**

Piperonylamin (1.0 Äq, 92.45  $\mu$ L, 0.74 mmol) in DMF (1 mL) wurde mit 5-Brom-2-pyridincarbonsäure (1.0 Äq, 150 mg, 0.74 mmol) in DMF (1 mL), COMU (1.5 Äq., 477 mg, 1.1 mmol), Oxyma (1.5 Äq., 142.66 mg, 1.1 mmol) und DIPEA (4.5 Äq., 568  $\mu$ L, 3.34 mmol) nach **AV10** versetzt.

**Ausbeute:** 74 mg, 30 %; weißer Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.61$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

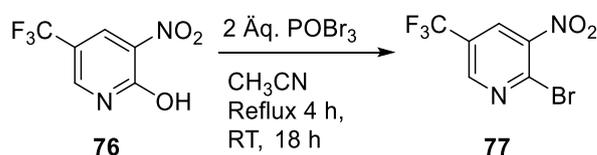
**Schmp.:**  $T_m = 97.3$  °C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.76$  min; berechnet für  $C_{14}H_{12}O_3N_2Br$   $[M+H]^+$ : 335.00, gefunden 334.76.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{14}H_{12}O_3N_2Br$   $[M+H]^+$ : 335.00258, gefunden 335.00264, berechnet für  $C_{14}H_{12}O_3N_2^{81}Br$   $[M+H]^+$ : 337.00053, gefunden 337.00058.

**$^1H$ -NMR:** (600 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 8.59$  (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.07 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 8.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.85-6.79 (m, 2 H), 6.76 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 5.93 (s, 2 H), 4.52 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (151 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 149.82, 148.99, 148.44, 147.48, 140.61, 132.81, 124.41, 124.13, 121.47, 108.74, 108.64, 101.79, 43.65$  ppm.

**Synthese der Startmaterialien für die Picolinamid-Derivate<sup>[68]</sup>****2-Brom-3-nitro-5-(trifluormethyl)pyridin (77)<sup>[68]</sup>**

3-Nitro-5-(trifluormethyl)pyridin-2-ol (**76**) (1.0 Äq., 100 mg, 0.48 mmol) wurde in trockenem Acetonitril (0.8 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst. Phosphor-(V)-oxidbromid (2.0 Äq., 275.53 mg, 0.96 mmol) wurde zugegeben, die Reaktionsmischung wurde für 4 h bei Reflux und danach für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in eine gut durchmischte Lösung aus Wasser (1.93 mL) mit

Natriumhydrogencarbonat (0.35 g) gegeben. Die dunkelbraune Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (5 mL), mit einer ges. wässr. NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Es konnte ein braunes Öl (0.11 g, 92 %) isoliert werden.

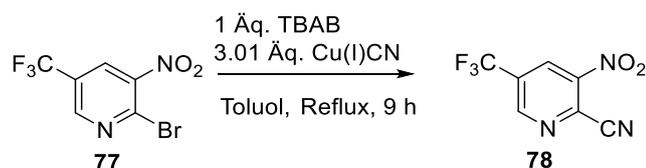
**Ausbeute:** 110 mg, 92 %; braunes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.92$  (Dichlormethan/ Methanol 9:1).

**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 3.042$  min, DB\_100, m/z: 51.0, 69.0, 95.0, 118.0, 145.0, 203.9, 213.9, 233.9, 250.9, 269.9.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.86$  (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H), 8.36 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H) ppm.

### 3-Nitro-5-(trifluormethyl)picolinnitril (**78**)<sup>[68]</sup>



2-Brom-3-nitro-5-trifluormethylpyridin (**77**) (1.0 Äq., 1.4 g, 5.166 mmol) wurde in trockenem Toluol unter Argon-Atmosphäre gelöst. Tetrabutylammoniumbromid (1.0 Äq., 1.665 g, 5.166 mmol) gefolgt von Kupfer(I)cyanid (3.01 Äq., 1.39 g, 15.54 mmol) wurden zugegeben und für 9 h bei Reflux gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (75 mL) zur Reaktionsmischung gegeben und mit Ethylacetat (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 x 25 mL) und einer ges. wässr. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt.

**Ausbeute:** 1.04 g, 93 %; braunes Öl.

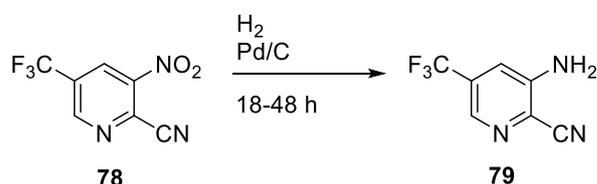
**DC:**  $R_f = 0.84$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m = 110.3$  °C.

**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 3.042$  min, DB\_100, m/z: 57.0, 69.0, 82.0, 93.0, 101.0, 113.0, 124.0, 132.0, 142.9, 151.0, 159.0, 171.0, 187.0, 198.0, 217.0

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 9.55-9.53 (m, 1 H), 9.23-9.22 (m, 1 H) ppm.

### 3-Amin-5-(trifluormethyl)picolinnitril (**79**)<sup>[68]</sup>



3-Nitro-5-trifluormethyl-pyridin-2-carbonitril (**78**) (1.0 Äq., 0.5 g, 2.3 mmol) wurde in Ethylacetat (12 mL) gelöst. Es wurde 10 % Palladium auf aktivierter Kohle (0.1 Äq., 0.245 g, 0.23 mmol) zugegeben und Wasserstoff für 18 bis 48 h eingeleitet. Die Reaktionsmischung wurde über eine mit Celite beladene Filternutsche abfiltriert, woraufhin das Filtrat im Vakuum konzentriert wurde.

**Ausbeute:** 0.42 g, 97 %.

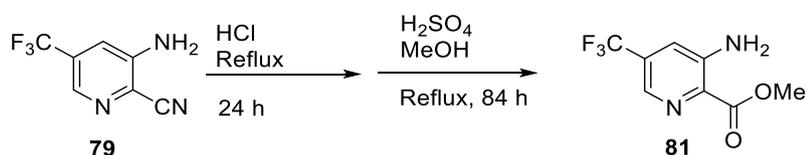
**DC:**  $R_f$  = 0.55 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**GC-MS:** (Methode C):  $t_R$  = 4.54 min, DB\_100, m/z: 57.0, 64.0, 91.0, 107.0, 114.0, 141.0, 160.0, 177.0, 188.0, 205.0.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{F}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 188.04301, gefunden 188.04341.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 8.04-8.02 (m, 1 H), 7.50 (dd,  $J$  = 2.0, 0.7 Hz, 1 H) ppm.

### Methyl 3-amin-5-(trifluormethyl)picolinat (**81**)



3-Amin-5-(trifluormethyl)picolinnitril (**79**) (1.0 Äq., 0.867 g, 4.64 mmol) wurde in konzentrierter HCl (6 mL) gelöst und für 24 h bei Reflux gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Methanol (29.2 mL) und Schwefelsäure (1.2 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 84 h bei Reflux gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit einer wässr.

10 %igen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (87.5 mL) langsam neutralisiert. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 mL), einer ges. wässr. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über eine Silica-Säulenchromatographie (40 % Ethylacetat in Cyclohexan) gereinigt.

**Ausbeute:** 0.26 g, 56 %; gelber Feststoff.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.69 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

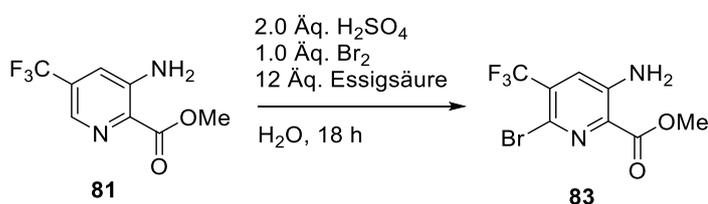
**Schmp.:** T<sub>m</sub> = 164.1 °C.

**GC-MS:** (Methode C): t<sub>R</sub> = 4.31 min, DB\_100, m/z:64.0, 97.0, 107.0, 141.0, 162.0, 188.0, 201.0, 220.0.

**HR-MS:** Berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 221.05324, gefunden 221.05419.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO): δ = 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.00 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H) ppm.

### Methyl-3-amin-6-brom-5-(trifluormethyl)picolinat (**83**)<sup>[68]</sup>



3-Amin-5-trifluormethyl-pyridin-2-carbonsäuremethylester (**81**) (0.55 g, 2.52 mmol) wurde in Wasser (17.5 mL) gelöst. Schwefelsäure (2.0 Äq., 0.26 mL, 5.03 mmol) wurde zugegeben, gefolgt von einer Lösung von Brom (1.0 Äq., 129 µL, 2.52 mmol) in Essigsäure (12.0 Äq., 1.73 mL, 30.21 mmol). Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (5.84 mL) und eine weitere Mischung aus Brom in Essigsäure (0.25 Äq., 32 µL, 0.63 mmol in 0.43 mL Essigsäure) wurden zur Reaktionsmischung gegeben und für weitere 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (29 mL) und mit NaHCO<sub>3</sub> (5 g) langsam neutralisiert. Mit Dichlormethan (3 x 20 mL) wurde extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. wässr. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (25 mL), Wasser (25 mL), einer ges. wässr. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert

und im Vakuum eingengt. Nach Silica-Säulenchromatographie (20 % Ethylacetat in Cyclohexan) konnte ein gelber Feststoff (0.514 g, 68 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.514 g, 68 %; gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.69$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

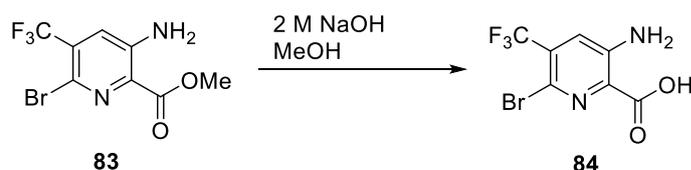
**Schmp.:**  $T_m = 158.5-161.4$  °C.

**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 6.19$  min; DB\_100, m/z:64.0, 90.0, 113.0, 132.0, 160.0, 186.9, 212.9, 239.9, 267.9, 297.9.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_8H_7O_2N_2BrF_3$   $[M+H]^+$ : 298.96375, gefunden 298.96448; berechnet für  $C_8H_7O_2N_2^{81}BrF_3$   $[M+H]^+$ : 300.96170, gefunden 300.96176.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz, DMSO):  $\delta = 7.77$  (s, 1 H), 7.16 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H) ppm

### 3-Amin-6-brom-5-(trifluormethyl)picolinsäure (**84**)



3-Amin-6-brom-5-trifluormethyl-pyridin-2-carbonsäuremethylester (**83**) (1.0 Äq., 1.324 g, 4.43 mmol) wurde in Methanol (14.2 mL) suspendiert und Natriumhydroxid (2.0 M wässr. Lösung, 13.3 mL) wurde zugegeben und bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingengt, der Rückstand in Wasser (94 ml) aufgenommen und mit einer 5.0 M wässrigen HCl-Lösung angesäuert. Es wurde mit Ethylacetat (3 x 75 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (50 mL), einer ges. wässr. NaCl-Lösung (25 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Produkt konnte als gelber Feststoff (68 %, 0.514 g) isoliert werden.

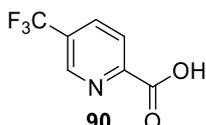
**Ausbeute:** 514 mg, 68 %; gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.06$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m = 148.9$  °C.

- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 4.70$  min; berechnet für  $C_7H_5O_2N_2BrF_3$   $[M+H]^+$ : 284.94, gefunden 285.08.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_7H_5O_2N_2BrF_3$   $[M+H]^+$ : 284.94810, gefunden 284.94812, berechnet für  $C_7H_5O_2N_2^{81}BrF_3$   $[M+Na]^+$ : 286.94605, gefunden 286.94603.
- $^1H$ -NMR:** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.43$  (s, 1 H), 6.10 (brs, 2 H), 2.11 (s, 2 H) ppm.

### 5-(Trifluormethyl)picolinsäure (90)



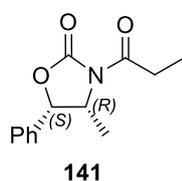
5-(Trifluormethyl)picolinsäure (**90**) wurde gemäß den Versuchsvorschriften von 3-Amin-6-brom-5-(trifluormethyl)picolinsäure ausgehend von 5-(Trifluormethyl)-pyridin-2-ol hergestellt (**85**).

- Ausbeute:** 59 mg, 53 %; gelber Feststoff.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.98$  (s, 1 H), 8.40 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 8.23 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 163.36, 149.43, 145.74, 136.10, 136.07, 136.04, 136.02, 124.25$  ppm.

### 6.3.3 Experimente zur Darstellung der Oxazolidinone

#### 6.3.3.1 Synthese der Auxiliare:

##### (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (141)<sup>[87]</sup>



(4*R*,5*S*)-(+)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidinon (1.0 Äq., 4.7 g, 26.52 mmol) in trockenem THF (46 mL) wurde mit *n*-Buli (1.0 Äq., 26.52 mmol) in Hexan (2.5 M, 10.61 mL) und Propionylchlorid (1.0 Äq., 2.32 ml, 26.52 mmol) nach **AV11** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-

Säulenchromatographie (10-15 % Ethylacetat in Cyclohexan) als ein farbloses Öl (5.7 g, 92 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 5.7 g, 92 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.41$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +47.17$  ( $c = 0.81$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

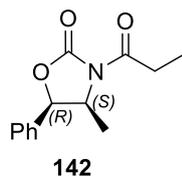
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 8.73$  min; berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 234.11, gefunden 233.98.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 234.11247, gefunden 234.11251; berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 256.09441, gefunden 256.09441.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39$  (dt,  $J = 28.2, 7.2$  Hz, 3 H), 7.30 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 5.66 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 4.76 (p,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 3.04-2.88 (m, 2 H), 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.97, 153.24, 133.51, 128.88, 128.83, 125.78, 79.15, 54.89, 29.42, 14.72, 8.45$  ppm.

##### (4*S*,5*R*)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (142)



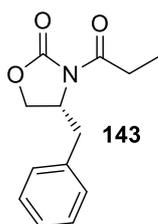
(4*S*,5*R*)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 4.5 g, 25.4 mmol) in trockenem THF (43 mL) wurde mit *n*-Buli (1.0 Äq., 25.4 mmol) in Hexan (2.5 M, 10.16 mL) und Propionylchlorid (1.0 Äq., 2.22 ml, 25.4 mmol) nach **AV11** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (10-15 % Ethylacetat in Cyclohexan) als ein farbloses Öl (5.75 g, 97 %) isoliert werden.

nach **AV11** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (10-15 % Ethylacetat in Cyclohexan) als ein farbloses Öl (5.75 g, 97 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 5.75 g, 97 %, farbloses Öl.

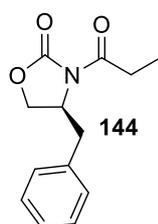
- DC:**  $R_f = 0.82$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).
- Drehwert:**  $[\alpha]_D = -49.59$  ( $c = 0.91$  in  $\text{CHCl}_3$ ).
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.80$  min; berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 234.12, gefunden 233.93.
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.46\text{-}7.34$  (m, 3H), 7.30 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 5.66 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 4.76 (p,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 3.05-2.87 (m, 2 H), 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 173.96, 153.23, 133.52, 128.88, 128.83, 125.78, 79.15, 54.89, 29.41, 14.71, 8.45$  ppm.

### (*R*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (143)



(*R*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (1.0 Äq., 1.0 g, 5.64 mmol) in trockenem THF (10 mL) wurde mit *n*-Buli (1.0 Äq., 5.7 mmol) in Hexan (2.5 M, 2.28 mL) und Propionylchlorid (1.0 Äq., 0.54 ml, 6.21 mmol) nach **AV11** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (10-15 % Ethylacetat in Cyclohexan) als ein farbloses Öl (1.2 g, 91 %) isoliert werden.

- Ausbeute:** 1.2 g, 91 %, farbloses Öl.
- DC:**  $R_f = 0.38$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).
- Drehwert:**  $[\alpha]_D = -55.36$  ( $c = 0.76$  in  $\text{CHCl}_3$ ).
- GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 7.13$  min, DB\_100;  $m/z$ : 57.0, 91.1, 142.0, 233.1.
- HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 234.11247, gefunden 234.11241; berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 256.09441, gefunden 256.09436.
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.35\text{-}7.27$  (m, 3H), 7.21 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 4.67 (ddt,  $J = 10.7, 7.4, 3.2$  Hz, 1 H), 4.22-4.15 (m, 2 H), 3.31 (dd,  $J = 13.4, 3.3$  Hz, 1 H), 3.04-2.88 (m, 2 H), 2.77 (dd,  $J = 13.4, 9.6$  Hz, 1 H), 1.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 174.22, 153.64, 135.48, 129.55, 129.09, 127.47, 66.36, 55.31, 38.09, 29.33, 8.44$  ppm.

**(S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (144)**

(S)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (1.0 Äq., 1.0 g, 5.64 mmol) in trockenem THF (10 mL) wurde mit *n*-Buli (1.0 Äq., 5.64 mmol) in Hexan (2.5 M, 2.26 mL) und Propionylchlorid (1.0 Äq., 0.49 ml, 5.64 mmol) nach **AV11** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (10-15 % Ethylacetat in Cyclohexan) als ein farbloses Öl (1.23 g, 93 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 1.23 g; 93 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.62$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

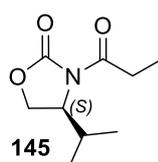
**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +54.62$  ( $c = 0.77$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 8.39$  min; berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 234.11, gefunden 233.98.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 234.11247, gefunden 234.11203; berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 256.09441, gefunden 256.09400.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.28 (s, 1 H). 4.73 (dt,  $J = 6.5, 3.0$  Hz, 1 H), 4.29-4.20 (m, 2 H), 3.37 (dd,  $J = 13.4, 3.0$  Hz, 1 H), 3.10-2.94 (m, 2 H), 2.83 (dd,  $J = 13.3, 9.7$  Hz, 1 H), 1.27 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.23, 153.65, 135.48, 129.56, 129.10, 127.48, 66.36, 55.32, 38.09, 29.34, 8.45$  ppm.

**(S)-4-Isopropyl-3-propionyloxazolidin-2-on (145)**

(S)-4-Isopropoxyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 1.5 g, 11.6 mmol) in trockenem THF (20 mL) wurde mit *n*-Buli (1.0 Äq., 11.6 mmol) in Hexan (2.5 M, 4.65 mL) und Propionylchlorid (1.0 Äq., 1.02 ml, 11.6 mmol) nach **AV11** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (10-15 % Ethylacetat in Cyclohexan) als ein farbloses Öl (1.23 g, 93 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 1.97 g, 92 %.

**DC:**  $R_f = 0.74$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

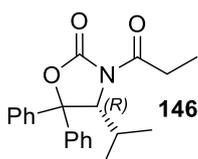
**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +76.05$  ( $c = 0.68$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 4.87$  min; berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 186.10, gefunden 185.88.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.46\text{--}4.40$  (m, 1 H), 4.27 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 4.20 (dd,  $J = 9.1, 3.1$  Hz, 1 H), 3.06–2.83 (m, 2 H), 2.38 (dtd,  $J = 14.0, 7.0, 3.9$  Hz, 1 H), 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 0.92 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.87 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.20, 154.26, 63.51, 58.55, 29.29, 28.52, 18.11, 14.79, 8.58$  ppm.

#### (*R*)-4-Isopropyl-5,5-diphenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (146)



(*R*)-4-Isopropyl-5-(*S*)-diphenyloxazolidinon (1.0 Äq., 7.0 g, 25.88 mmol) in trockenem THF (100 mL) wurde mit *n*-Buli (1.0 Äq., 25.88 mmol) in Hexan (2.5 M, 10.4 mL) und Propionylchlorid (1.0 Äq., 2.61 ml, 26.98 mmol) nach **AV11** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (10–15 % Ethylacetat in Cyclohexan) als ein farbloses Öl (1.23 g, 93 %) isoliert werden.

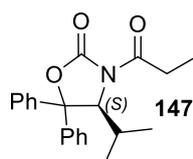
**Ausbeute:** 6.15 g, 73 %.

**DC:**  $R_f = 0.45$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 9:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.47$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.42–7.27 (m, 8 H), 5.37 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 2.93 (dq,  $J = 17.3, 7.4$  Hz, 1 H), 2.73 (dq,  $J = 17.3, 7.3$  Hz, 1 H), 1.97 (dtd,  $J = 13.8, 6.9, 3.4$  Hz, 1 H), 1.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 0.88 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.76 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) ppm.

#### (*S*)-4-Isopropyl-5,5-diphenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (147)

(*S*)-4-Isopropyl-5-(*S*)-diphenyloxazolidinon (1.0 Äq., 7.0 g, 24.88 mmol) in trockenem THF (100 mL) wurde mit *n*-Buli (1.0 Äq., 26 mmol) in Hexan (2.5 M, 10.4 mL) und Propionylchlorid (1.2 Äq., 2.62 ml, 30 mmol) nach **AV11** umgesetzt. Das Produkt konnte



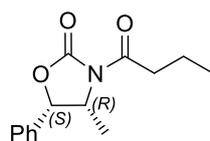
mittels Silica-Säulenchromatographie (10-15 % Ethylacetat in Cyclohexan) als ein farbloses Öl (1.23 g, 93 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 6.6 g, 79 %.

**DC:**  $R_f = 0.48$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 9:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.48$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 7.41-7.27 (m, 8 H), 5.37 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 2.93 (dq,  $J = 17.3, 7.4$  Hz, 1 H), 2.73 (dq,  $J = 17.3, 7.4$  Hz, 1 H), 1.97 (dtd,  $J = 13.7, 6.9, 3.4$  Hz, 1 H), 1.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 0.88 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.76 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) ppm.

#### (4*R*,5*S*)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (148)



(4*R*,5*S*)-(+)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidinon (1.0 Äq., 1 g, 5.64 mmol) in trockenem THF (13 mL) wurde mit *n*-Buli (1.0 Äq., 5.7 mmol) in Hexan (2.5 M, 2.28 mL) und Butyrylchlorid (1.1 Äq., 0.642 ml, 6.21

mmol) nach **AV11** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (10-15 % Ethylacetat in Cyclohexan) als ein weißer, leicht gelber Feststoff (1.32 g, 95 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 1.32 g, 95 %, weißer, leicht gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.68$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +43.91$  ( $c = 0.71$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Schmp.:**  $T_m = 56.1$  °C.

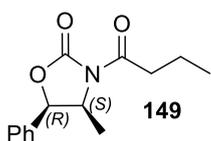
**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 7.45$  min, DB\_100;  $m/z$ : 51.0, 63.0, 71.0, 79.1, 91.1, 107.0, 118.1, 134.1, 159.1, 177.1, 219.1, 232.1, 247.1.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 248.12812, gefunden 248.12837; berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 270.11006, gefunden 270.11032.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.46$ -7.34 (m, 3 H), 7.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 5.66 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 4.77 (p,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 3.01-2.84 (m, 2 H), 1.72 (dq,  $J = 14.7, 7.4$  Hz, 2 H), 1.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.16, 153.21, 133.55, 128.89, 128.85, 125.80, 79.12, 54.89, 37.61, 17.92, 14.72, 13.80 ppm.

**(4S,5R)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (149)**



(4S,5R)-(+)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidinon (1.0 Äq., 1 g, 5.64 mmol) in trockenem THF (13 mL) wurde mit *n*-Buli (1.0 Äq., 5.7 mmol) in Hexan (2.5 M, 2.28 mL) und Butyrylchlorid (1.1 Äq., 0.642 ml, 6.21 mmol) nach **AV11** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (10-15 % Ethylacetat in Cyclohexan) als ein weißer, leicht gelber Feststoff (1.32 g, 95 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 1.32 g, 95 %, weißer, leicht gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.67 (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -46.01$  ( $c = 2.98$  in CHCl<sub>3</sub>).

**Schmp.:**  $T_m = 55.6$  °C.

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 6.31$  min; berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 248.12, gefunden 248.02.

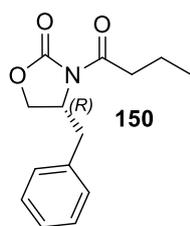
**HR-MS:** Berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 248.12812, gefunden 248.12822; berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>: 270.11006, gefunden 270.11012.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.40 (dq,  $J = 14.7, 7.1$  Hz, 3 H), 7.31, (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 5.66 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 4.77 (p,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 3.01-2.93 (m, 1 H), 2.92-2.85 (m, 1 H), 1.76-1.68 (m, 2 H), 1.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.17, 153.22, 133.55, 128.90, 128.86, 125.81, 79.13, 54.90, 37.62, 17.93, 14.73, 13.80 ppm.

**(R)-4-Benzyl-3-butyryloxazolidin-2-on (150)**

(R)-4-Benzyl-2-Oxazolidinon (1.0 Äq., 1 g, 5.64 mmol) in trockenem THF (13 mL) wurde mit *n*-Buli (1.0 Äq., 5.7 mmol) in Hexan (2.5 M, 2.28 mL) und Butyrylchlorid (1.1 Äq.,



0.642 ml, 6.21 mmol) nach **AV11** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (10-15 % Ethylacetat in Cyclohexan) als ein farbloses Öl (1.34 g, 96 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 1.34 g, 96 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.40$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -54.71$  ( $c = 1.42$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

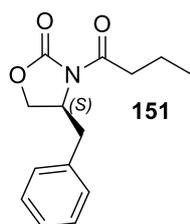
**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 7.57$ , DB\_100;  $m/z$ : 55.0, 71.0, 91.1, 156.0, 247.1.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 248.12812, gefunden 248.12825; berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 270.11006, gefunden 270.11014.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.41$ -7.29 (4 H), 7.25 (s, 1 H), 4.75-4.69 (m, 1 H), 4.26-4.19 (m, 2 H), 3.34 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1 H), 3.04-2.88 (m, 2 H), 2.84-2.78 (m, 1 H), 1.78 (dq,  $J = 14.6, 7.3$  Hz, 2 H), 1.06 (td,  $J = 7.4, 1.9$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.63, 153.86, 135.74, 129.81, 129.34, 127.72, 66.56, 55.54, 38.36, 37.78, 18.12, 14.07$  ppm.

#### (S)-4-Benzyl-3-butyriloxazolidin-2-on (151)



(S)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (1.0 Äq., 1 g, 5.64 mmol) in trockenem THF (13 mL) wurde mit *n*-Buli (1.0 Äq., 5.7 mmol) in Hexan (2.5 M, 2.28 mL) und Butyrylchlorid (1.1 Äq., 0.642 ml, 6.21 mmol) nach **AV11** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (10-15 % Ethylacetat in Cyclohexan) als ein farbloses Öl (1.30 g, 93 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 1.3 g, 93 %, farbloses Öl/ Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.68$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

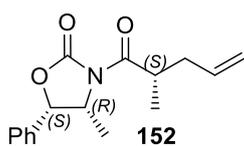
**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +53.13$  ( $c = 0.63$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 7.57$ , DB\_100;  $m/z$ : 55.0, 71.0, 91.0, 117.1, 133.0, 156.0, 247.1.

- HR-MS:** Berechnet für  $C_{14}H_{18}O_3N$   $[M+H]^+$ : 248.12812, gefunden 248.12823; berechnet für  $C_{14}H_{17}O_3NNa$   $[M+Na]^+$ : 270.11006, gefunden 270.11016.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.37-7.27 (m, 3 H), 7.21 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 4.68 (qd,  $J$  = 6.8, 2.7 Hz, 1 H), 4.22-4.14 (m, 2 H), 3.30 (dd,  $J$  = 13.4, 3.0 Hz, 1 H), 3.00-2.84 (m, 2 H), 2.77 (dd,  $J$  = 13.3, 9.6 Hz, 1 H), 1.78-1.69 (m, 2 H), 1.01 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 173.39, 153.61, 135.61, 135.47, 129.55, 129.08, 127.46, 66.31, 55.28, 38.10, 37.52, 17.86, 13.82 ppm.

### 6.3.3.2 Asymmetrische Alkylierung von Oxazolidinonen

#### (4*R*,5*S*)-4-Methyl-3-((*S*)-2-methylpent-4-enoyl)-5-phenyloxazolidin-2-on (152)

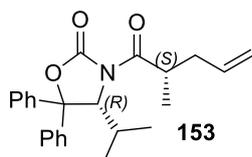


Eine 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung in THF (1.1 Äq., 26.41 mL, 26.41 mmol) wurde in THF (26 mL) mit (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 5.6 g, 24.01 mmol) in trockenem THF (13 mL) und Allyliodid (3.0 Äq., 6.59 mL, 72.02 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 83 % (5.43 g) als farblose Kristalle isoliert werden.

- Ausbeute:** 5.43 g, 83 %, farblose Kristalle.
- DC:**  $R_f$  = 0.54 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).
- Drehwert:**  $[\alpha]_D = + 58.49$  ( $c$  = 1.33 in  $CHCl_3$ ).
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R$  = 9.82 min; berechnet für  $C_{16}H_{20}O_3N$   $[M+H]^+$ : 274.14, gefunden 273.99.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{16}H_{20}O_3N$   $[M+H]^+$ : 274.14377, gefunden 274.14321; berechnet für  $C_{16}H_{19}O_3NNa$   $[M+Na]^+$ : 296.12571, gefunden 296.12529.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.39 (dq,  $J$  = 14.5, 7.1 Hz, 3 H), 7.30 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H), 5.80 (ddt,  $J$  = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1 H), 5.66 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 5.09-5.00 (m, 2 H), 4.79 (p,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H), 3.93-3.83 (m, 1 H), 2.49 (dt,  $J$  = 13.7, 6.7 Hz, 1 H), 2.22 (dt,  $J$  = 14.0, 7.1 Hz, 1 H), 1.20 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H), 0.87 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.46, 152.87, 135.36, 133.56, 128.90, 128.85, 125.80, 117.24, 78.91, 54.99, 38.08, 37.34, 16.69, 14.81 ppm.

**(R)-4-Isopropyl-3-((S)-2-methylpent-4-enoyl)-5,5-diphenyloxazolidin-2-on (153)**



Eine 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung in THF (1.1 Äq., 7.78 mL, 0.01 mol) wurde in THF (5 mL) mit (R)-4-Isopropyl-5,5-diphenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 2.5 g, 7.41 mmol) in

trockenem THF (10 mL) und Allyliodid (3.0 Äq., 2.03 mL, 22.23 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 94 % (2.62 g) als leicht gelber Feststoff isoliert werden.

**Ausbeute:** 2.62 g, 94 %, weißer, leicht gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.68 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +175.04$  (c = 1.53 in CHCl<sub>3</sub>).

**Schmp.:**  $T_m = 102.3$  °C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 8.07$  min; berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 378.21, gefunden 378.04.

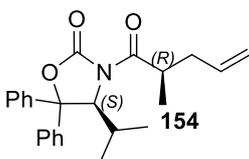
**HR-MS:** Berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 378.20637, gefunden 378.20683; berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>: 400.18831, gefunden 400.19025.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.43 (dd,  $J = 29.6, 7.9$  Hz, 4 H), 7.37-7.27 (m, 6 H), 5.81 (ddt,  $J = 17.0, 10.2, 6.9$  Hz, 1 H), 5.38 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 5.06 (dd,  $J = 24.2, 13.6$  Hz, 2 H), 3.78-3.70 (m, 1 H), 2.54 (dt,  $J = 14.5, 7.2$  Hz, 1 H), 2.16 (dd,  $J = 14.4, 6.6$  Hz, 1 H), 1.96 (dtd,  $J = 13.7, 6.7, 3.4$  Hz, 1 H), 0.85 (dd,  $J = 17.1, 6.9$  Hz, 6 H), 0.76 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.44, 153.03, 142.55, 138.34, 135.65, 128.98, 128.,71, 128.53, 128.09, 126.08, 125.82, 117.13, 89.49, 64.76, 38.00, 37.14, 29.90, 21.86, 16.52, 16.41 ppm.

**(S)-4-Isopropyl-3-((R)-2-methylpent-4-enoyl)-5,5-diphenyloxazolidin-2-on (154)**

Eine 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung in THF (1.1 Äq., 7.78 mL, 7.78 mol)



wurde in THF (5 mL) mit (S)-4-Isopropyl-5,5-diphenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 2.5 g, 7.41 mmol) in trockenem THF (10 mL) und Allyliodid (3.0 Äq., 2.03 mL, 22.23 mmol) nach

**AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 96 % (2.69 g) als weißer, leicht gelber Feststoff isoliert werden.

**Ausbeute:** 2.69 g, 96 %, weißer, leicht gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.65$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -182.24$  ( $c = 1.72$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Schmp.:**  $T_m = 104.3$  °C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 8.08$  min; berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 378.21, gefunden 378.06.

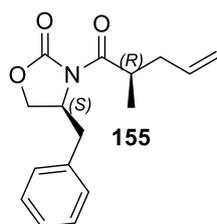
**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 378.20637, gefunden 378.20816; berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 400.18831, gefunden 400.19009.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.46$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.40 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.36-7.27 (m, 6 H), 5.81 (ddt,  $J = 17.2, 10.2, 6.9$  Hz, 1 H), 5.38 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H), 5.06 (dd,  $J = 24.7, 13.1$  Hz, 2 H), 3.78-3.69 (m, 1 H), 2.54 (dt,  $J = 13.9, 6.8$  Hz, 1 H), 2.16 (dt,  $J = 14.8, 7.4$  Hz, 1 H), 1.96 (dtd,  $J = 13.7, 6.9, 3.5$  Hz, 1 H), 0.85 (dd,  $J = 17.3, 6.9, 6$  H), 0.76 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.42, 153.01, 142.51, 138.30, 135.63, 128.97, 128.70, 128.52, 128.07, 126.04, 125.80, 117.14, 89.47, 64.72, 38.00, 37.12, 29.90, 21.88, 16.50, 16.41$  ppm.

**(S)-4-Benzyl-3-((R)-2-methylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (155)**

Eine 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung in THF (1.1 Äq., 1.42 mL, 1.40 mmol) wurde in THF (2 mL) mit (S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 0.3 g, 1.29



155

mmol) in trockenem THF (4 mL) und Allyliodid (3.0 Äq., 0.35 mL, 3.86 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 75 % (0.26 g) als weißer, leicht gelber Feststoff isoliert werden.

**Ausbeute:** 260 mg, 75 %, weißer, leicht gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.47$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +32.96$  ( $c = 0.53$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Schmp.:**  $T_m = 27.9$  °C.

**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 8.03$  min; DB\_100; m/z: 53.0, 69.1, 86.0, 97.0, 117.1, 178.1, 273.1.

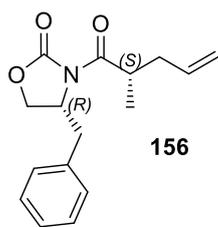
**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 274.14377, gefunden 274.14371; berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 296.12571, gefunden 296.12568.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.33$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 7.28 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.22 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 5.83 (ddt,  $J = 17.1, 10.1, 7.0$  Hz, 1 H), 5.13-5.04 (m, 2 H), 4.69 (ddd,  $J = 10.7, 7.0, 3.2$  Hz, 1 H), 4.21-4.13 (m, 2 H), 3.91-3.83 (m, 1 H), 3.29 (dd,  $J = 13.4, 3.2$  Hz, 1 H), 2.70 (dd,  $J = 13.3, 9.9$  Hz, 1 H), 2.53 (dt,  $J = 13.7, 6.8$  Hz, 1 H), 2.24 (dt,  $J = 14.0, 7.0$  Hz, 1 H), 1.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.67, 153.26, 135.52, 135.41, 129.55, 129.09, 127.47, 117.36, 66.18, 55.56, 38.28, 38.14, 37.32, 16.60$  ppm.

#### **(R)-4-Benzyl-3-((S)-2-methylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (156)**

Eine 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung in THF (1.1 Äq., 0.94 mL, 0.93 mmol) wurde in THF (0.5 mL) mit (R)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 0.2 g, 0.86 mmol) in trockenem THF (1 mL) und Allyliodid (3.0 Äq., 0.24 mL, 2.57 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/



Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 75 % (0.18 g) als weißer, leicht gelber Feststoff isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.18 g, 75 %, weißer, leicht gelblicher Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.48$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -33.52$  ( $c = 0.70$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Schmp.:**  $T_m = 25.2$  °C.

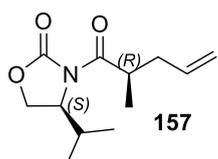
**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 8.05$  min; DB\_100; m/z: 53.1, 69.1, 86.0, 97.0, 117.1, 133.1, 178.1, 273.1.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 274.14377, gefunden 274.14371; berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 296.12571, gefunden 296.12568.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.33$  (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 7.30-7.27 (m, 1 H), 7.22 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 5.88 -5.77 (m, 1 H), 5.09 (dd,  $J = 19.9, 13.7$  Hz, 2 H), 4.69 (ddd,  $J = 10.1, 7.4, 3.0$  Hz, 1 H), 4.22-4.13 (m, 2 H), 3.91-3.83 (m, 1 H), 3.29 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1 H), 2.74-2.66 (m, 1 H), 2.53 (dt,  $J = 13.6, 6.7$  Hz, 1 H), 2.24 (dt,  $J = 13.8, 6.9$  Hz, 1 H), 1.19 (dd,  $J = 6.7, 1.4$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.68, 153.26, 135.54, 135.42, 129.56, 129.09, 127.47, 117.35, 66.17, 55.56, 38.29, 38.14, 37.33, 16.59$  ppm.

#### (S)-4-Isopropyl-3-((R)-2-methylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (157)



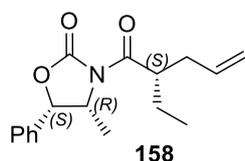
Eine 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung in THF (1.1 Äq., 1.76 mL, 1.77 mmol) wurde in THF (0.83 mL) mit (S)-4-Isopropyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 0.3 g, 1.62 mmol) in trockenem

THF (1.7 mL) und Allyliodid (3.0 Äq., 0.44 mL, 4.86 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1-10:1) mit einer Ausbeute von 74 % (0.27 g) als leicht gelbes Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.27 g, 74 %, leicht gelbes Öl.

- DC:**  $R_f = 0.48$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).
- Drehwert:**  $[\alpha]_D = + 53.38$  ( $c = 1.24$  in  $\text{CHCl}_3$ ).
- GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 5.52$  min; DB\_100;  $m/z$ : 55.0, 69.1, 86.0, 96.0, 130.1, 182.1, 225.2
- HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 226.14377, gefunden 226.14387; berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 248.12571, gefunden 248.12582.
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.78$  (ddt,  $J = 17.1, 10.2, 7.0$  Hz, 1 H), 5.05 (ddd,  $J = 13.6, 11.9, 1.3$  Hz, 2 H), 4.45 (dt,  $J = 8.3, 3.4$  Hz, 1 H), 4.25 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 4.19 (dd,  $J = 9.1, 3.0$  Hz, 1 H), 3.92-3.84 (m, 1 H), 2.50 (dt,  $J = 13.6, 6.8$  Hz, 1 H), 2.37-2.26 (m, 1 H), 2.20 (dt,  $J = 14.0, 7.0$  Hz, 1 H), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.90 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 0.86 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.60, 153.86, 135.39, 117.23, 63.27, 58.60, 38.36, 37.30, 28.55, 18.12, 16.37, 14.81$  ppm.

**(4*R*,5*S*)-3-((*S*)-2-Ethylpent-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (158)**

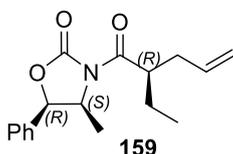


Eine 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung in THF (1.1 Äq., 0.882 mL, 0.88 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*R*,5*S*)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 0.2 g, 0.81 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und Allyliodid (3.0 Äq., 0.22 mL, 2.43 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 83 % (0.193 g) als farbloses Öl isoliert werden.

- Ausbeute:** 193 mg, 83 %, farbloses Öl.
- DC:**  $R_f = 0.59$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).
- Drehwert:**  $[\alpha]_D = + 24.90$  ( $c = 0.538$  in  $\text{CHCl}_3$ ).
- GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 8.23$  min; DB\_100;  $m/z$ : 55.1, 67.1, 83.1, 95.0, 107.0, 118.1, 134.1, 159.1, 170.1, 215.1, 230.1, 245.1, 259.1, 287.1.
- HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 288.15942, gefunden 288.15972; berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 310.14136, gefunden 310.14175.

- <sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.45-7.34 (m, 3 H), 7.31 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 5.80 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1 H), 5.65 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 5.07-4.98 (m, 2 H), 4.80 (p,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H), 3.87 (tt,  $J$  = 7.9, 5.8 Hz, 1 H), 2.48-2.40 (m, 1 H), 2.34-2.27 (m, 1 H), 1.75 (tt,  $J$  = 15.1, 7.5 Hz, 1 H), 1.63-1.53 (m, 1 H), 0.94 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H), 0.86 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H) ppm.
- <sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 175.90, 152.94, 135.40, 133.56, 128.89, 128.85, 125.80, 117.08, 78.87, 55.13, 44.00, 36.47, 24.80, 14.76, 11.78 ppm.

**(4*S*,5*R*)-3-((*R*)-2-Ethylpent-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (159)**



Eine 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung in THF (1.1 Äq., 0.882 mL, 0.88 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*S*,5*R*)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 0.2 g, 0.81 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und Allyliodid (3.0 Äq., 0.22 mL, 2.43 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 80 % (0.186 g) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 186 mg, 80 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.53 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -24.36$  ( $c$  = 0.87 in CHCl<sub>3</sub>).

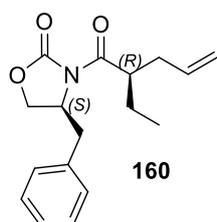
**GC-MS:** (Methode C):  $t_R$  = 8.26 min; DB<sub>100</sub>;  $m/z$ : 55.1, 67.1, 83.1, 95.0, 107.0, 118.1, 134.1, 159.0, 170.1, 214.1, 230.1, 243.2, 259.1, 287.1.

**HR-MS:** Berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 288.15942, gefunden 288.15974; berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>: 310.14136, gefunden 310.14184.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.39 (dq,  $J$  = 14.6, 7.2, 3 H), 7.31 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H), 5.80 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.1, 7.1 Hz, 1 H), 5.65 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 5.02 (ddd,  $J$  = 13.2, 11.1, 1.2 Hz, 2 H), 4.80 (p,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H), 3.87 (tt,  $J$  = 7.9, 5.8 Hz, 1 H), 2.44 (dt,  $J$  = 15.0, 7.5 Hz, 1 H), 2.31 (dt,  $J$  = 12.9, 6.3 Hz, 1 H), 1.80-1.70 (m, 1 H), 1.63-1.53 (m, 1 H), 0.94 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H), 0.86 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 175.90, 152.95, 135.41, 133.56, 128.89, 128.85, 125.80, 117.08, 78.87, 55.14, 44.00, 36.47, 24.80, 14.76, 11.78 ppm.

**(S)-4-Benzyl-3-((R)-2-ethylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (160)**



Eine 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung in THF (1.1 Äq., 0.882 mL, 0.88 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (S)-4-Benzyl-3-butyryloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 0.2 g, 0.81 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und Allyliodid (3.0 Äq., 0.22 mL, 2.43 mmol) nach **AV12**

umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1-10:1) mit einer Ausbeute von 62 % (0.14 g) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.14 g, 62 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.53 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

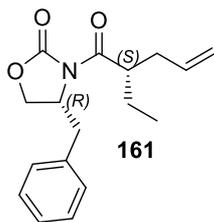
**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +52.08$  (c = 0.66 in CHCl<sub>3</sub>).

**GC-MS:** (Methode C):  $t_R$  = 8.34 min; DB<sub>100</sub>; m/z: 55.1, 67.1, 83.1, 111.1, 178.1, 259.1, 287.1.

**HR-MS:** Berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 288.15942, gefunden 288.15951; berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>: 310.14136, gefunden 310.14147.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.39-7.33 (m, 2 H), 7.30 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 5.86 (tdd,  $J$  = 17.0, 7.1, 1.6 Hz, 1 H), 5.10 (dd,  $J$  = 24.9, 13.6 Hz, 2 H), 4.72 (t,  $J$  = 9.5 Hz, 1 H), 4.22-4.14 (m, 2 H), 3.92-3.85 (m, 1 H), 3.33 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H), 2.75-2.66 (m, 1 H), 2.55-2.45 (m, 1 H), 2.40-2.31 (m, 1 H), 1.83-1.73 (m, 1 H), 1.65-1.56 (m, 1 H), 0.95 (td,  $J$  = 7.4, 1.6 Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.09, 153.32, 135.61, 135.49, 129.56, 129.08, 127.45, 117.19, 66.07, 55.66, 43.91, 38.28, 36.43, 24.73, 11.72 ppm.

**(R)-4-Benzyl-3-((S)-2-ethylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (161)**

Eine 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung in THF (1.1 Äq., 0.882 mL, 0.88 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (R)-4-Benzyl-3-butyryloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 0.2 g, 0.81 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und Allyliodid (3.0 Äq., 0.22 mL, 2.43 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 75 % (0.175 g) als leicht gelbes Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.175 g, 75 %, leicht gelbes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.51$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -52.33$  ( $c = 1.25$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 8.32$  min; DB\_100;  $m/z$ : 55.1, 67.0, 83.1, 111.1, 178.1, 259.1, 287.1

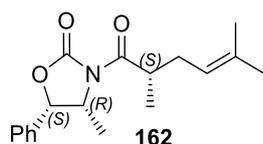
**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 288.15942, gefunden 288.15966; berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 310.14136, gefunden 310.14175.

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.33$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 7.28 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.22 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 5.83 (ddt,  $J = 17.1, 10.2, 7.1$  Hz, 1 H), 5.12-5.02 (m, 2 H), 4.70 (ddd,  $J = 13.3, 6.8, 3.2$  Hz, 1 H), 4.19-4.13 (m, 2 H), 3.86 (tt,  $J = 7.9, 5.8$  Hz, 1 H), 3.30 (dd,  $J = 13.3, 3.2$  Hz, 1 H), 2.67 (dd,  $J = 13.3, 10.0$  Hz, 1 H), 2.48 (dt,  $J = 14.2, 7.5$  Hz, 1 H), 2.33 (dt,  $J = 13.9, 6.3$  Hz, 1 H), 1.80-1.53 (m, 2 H), 0.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.09, 153.32, 135.61, 135.48, 129.56, 129.08, 127.45, 117.20, 66.08, 55.66, 43.91, 38.28, 36.44, 24.73, 11.75$  ppm.

**(4R,5S)-3-((S)-2,5-Dimethylhex-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (162)**

Eine 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung in THF (1.1 Äq., 0.738 mL, 0.74 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 0.158 g, 0.68 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und 3,3-Dimethylallylbromid (3.0 Äq., 0.24 mL, 2.03 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-



Säulenchromatographie (Cyclohexan Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 64 % (0.13 g) isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.13 g, 64 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.53$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = + 39.79$  ( $c = 0.66$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

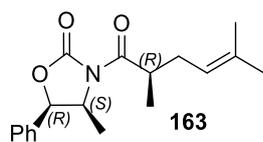
**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 8.83$  min; DB\_100;  $m/z$ : 55.1, 69.1, 81.1, 96.1, 107.1, 118.1, 134.1, 159.0, 178.1, 233.1, 301.1.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 302.17507, gefunden 302.17492; berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 324.15701, gefunden 324.15690.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.45\text{-}7.34$  (m, 3 H), 7.30 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 5.65 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 5.13 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 4.78 (p,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.86-3.78 (m, 1 H), 2.40 (dt,  $J = 13.9, 6.9$  Hz, 1 H), 2.18 (dt,  $J = 14.6, 7.4$  Hz, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.85 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177.00, 152.87, 133.97, 133.66, 128.87, 128.83, 125.81, 121.14, 78.83, 54.89, 38.02, 32.50, 25.93, 17.99, 16.64, 14.69$  ppm.

#### (4S,5R)-3-((R)-2,5-Dimethylhex-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (163)



Eine 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung in THF (1.1 Äq., 0.94 mL, 0.93 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 0.2 g, 0.86 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und 3,3-Dimethylallylbromid (3.0 Äq., 0.31 mL, 2.57 mmol) nach

**AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 71 % (0.19 g) isoliert werden.

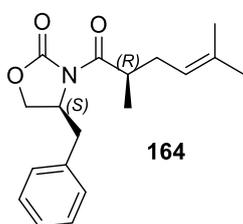
**Ausbeute:** 0.19 g, 71 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.57$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = - 40.66$  ( $c = 0.55$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

- GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 8.90$  min; DB\_100; m/z: 55.1, 69.1, 81.1, 96.1, 107.1, 118.1, 134.1, 159.0, 178.1, 233.1, 301.1.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{18}H_{24}O_3N$   $[M+H]^+$ : 302.17507, gefunden 302.17584; berechnet für  $C_{18}H_{23}O_3NNa$   $[M+Na]^+$ : 324.15701, gefunden 324.15784.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.44$  -7.34 (m, 3 H), 7.32-7.29 (m, 2 H), 5.65 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 5.13 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 4.78 (p,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 3.82 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 2.40 (dt,  $J = 13.9, 6.9$  Hz, 1 H), 2.22-2.14 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.85 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 177.02, 152.88, 133.98, 133.67, 128.88, 128.84, 125.82, 121.15, 78.85, 54.90, 38.03, 32.51, 25.93, 17.99, 16.65, 14.70$  ppm.

**(S)-4-Benzyl-3-((R)-2,5-dimethylhex-4-enoyl)oxazolidin-2-on (164)**

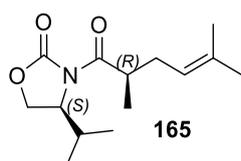


Eine 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung in THF (1.1 Äq., 1.402 mL, 1.4 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 0.3 g, 1.29 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und 3,3-Dimethylallylbromid (3.0 Äq., 0.45 mL, 3.86 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 83 % (0.32 g) isoliert werden.

- Ausbeute:** 0.32 g, 83 %, weißer Feststoff.
- DC:**  $R_f = 0.51$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).
- Drehwert:**  $[\alpha]_D = +44.24$  ( $c = 0.76$  in  $CHCl_3$ ).
- Schmp.:**  $T_m = 36.9$  °C.
- GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 8.88$  min; DB\_100; m/z: 55.0, 69.1, 81.1, 96.1, 117.1, 134.1, 178.1, 233.1, 301.1.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{18}H_{24}O_3N$   $[M+H]^+$ : 302.17507, gefunden 302.17513; berechnet für  $C_{18}H_{23}O_3NNa$   $[M+Na]^+$ : 324.15701, gefunden 324.15715.

- <sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.36-7.27 (m, 3 H), 7.21 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 5.17 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H), 4.71-4.66 (m, 1 H), 4.21-4.12 (m, 2 H), 3.84-3.76 (m, 1 H), 3.24 (dd,  $J$  = 13.4, 3.2 Hz, 1 H), 2.71 (dd,  $J$  = 13.4, 9.6 Hz, 1 H), 2.45 (dt,  $J$  = 14.0, 7.0 Hz, 1 H), 2.20 (dt,  $J$  = 14.5, 7.4 Hz, 1 H), 1.70 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 1.17 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H) ppm.
- <sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 177.18, 153.24, 135.53, 134.09, 129.55, 129.07, 127.45, 121.23, 66.07, 55.39, 38.11, 38.04, 32.53, 25.98, 18.03, 16.59 ppm.

**(S)-3-((R)-2,5-Dimethylhex-4-enoyl)-4-Isopropylloxazolidin-2-on (165)**



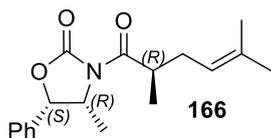
Eine 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung in THF (1.1 Äq., 1.76 mL, 1.77 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (S)-4-Isopropyl-3-propionylloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 0.3 g, 1.62 mmol) in trockenem

THF (0.5 mL) und 3,3-Dimethylallylbromid (3.0 Äq., 0.56 mL, 4.86 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 80 % (0.33 g) isoliert werden.

- Ausbeute:** 0.33 g, 80 %, weißer, leicht gelber Feststoff.
- DC:**  $R_f$  = 0.47 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).
- Drehwert:**  $[\alpha]_D = +45.09$  (c = 0.459 in CHCl<sub>3</sub>).
- Schmp.:**  $T_m = 33.8$  °C.
- GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 6.54$  min; DB\_100; m/z: 55.1, 69.1, 81.1, 96.1, 109.1, 130.1, 185.1, 253.2
- HR-MS:** Berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 254.17507, gefunden 254.17508; berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>: 276.15701, gefunden 276.15702.
- <sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.15-5.08 (m, 1 H), 4.45 (dt,  $J$  = 8.4, 3.5 Hz, 1 H), 4.25 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H), 4.18 (dd,  $J$  = 9.1, 3.2 Hz, 1 H), 3.83 (h,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H), 2.42 (dt,  $J$  = 14.2, 7.1 Hz, 1 H), 2.30 (dtd,  $J$  = 14.0, 7.0, 3.9 Hz, 1 H), 2.14 (dt,  $J$  = 14.1, 7.1 Hz, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.61 (s, 3H), 1.13 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H), 0.88 (dd,  $J$  = 19.0, 7.0 Hz, 6 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 177.21, 153.88, 134.02, 121.26, 63.23, 58.56, 37.96, 32.92, 28.58, 25.96, 18.07, 17.98, 16.49, 14.69 ppm.

**(4*R*,5*S*)-3-((*R*)-2,5-Dimethylhex-4-enoyl)-4-Methyl-5-Phenyloxazolidin-2-on (166)**



(4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 31.89 mg, 0.18 mmol) wurde in THF (1 mL) mit der voraktivierten Carbonsäure (*R*)-2,5-Dimethylhex-4-en-säure (1.1 Äq., 0.05 g, 0.2

mmol) und *n*-Buli (0.2 mmol) in Hexan (2.5 M, 79  $\mu$ L) nach **AV13** umgesetzt. Das Produkt konnte durch Silica-Säulen chromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.045 g, 83 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.63 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

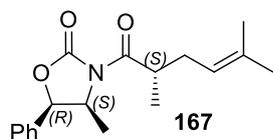
**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +6.32$  ( $c = 0.348$  in CHCl<sub>3</sub>).

**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 8.67$  min; DB\_100;  $m/z$ : 55.1, 69.1, 81.1, 96.1, 118.1, 134.1, 159.1, 178.1, 233.1, 301.1.

**HR-MS:** Berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 302.17507, gefunden 302.17513; berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>: 324.15701, gefunden 324.15712.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.39 (dq,  $J = 14.4, 7.2$  Hz, 3 H), 7.31 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 5.63 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 5.13 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 4.75 (p,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 3.80-3.71 (m, 1 H), 2.39 (dt,  $J = 14.2, 7.2$  Hz, 1 H), 2.18 (dt,  $J = 14.4, 7.4$  Hz, 1 H), 1.71 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 1.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.87, 152.85, 134.03, 133.58, 128.87, 125.78, 121.40, 78.99, 55.14, 38.33, 32.26, 25.97, 17.99, 16.92, 14.61 ppm.

**(4S,5R)-3-((S)-2,5-Dimethylhex-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (167)**

(4S,5R)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 17.72 mg, 0.10 mmol) wurde in THF (1 mL) mit der voraktivierten Carbonsäure (S)-2,5-Dimethylhex-4-en-säure (1.1 Äq., 0.03 g, 0.1

mmol) und *n*-Buli (0.1 mmol) in Hexan (2.5 M, 44  $\mu$ L) nach **AV13** umgesetzt. Das Produkt konnte durch Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) als leicht gelbes Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 23 mg, 77 %, leicht gelbes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.59$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

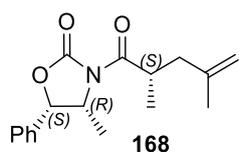
**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -6.62$  ( $c = 0.146$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 8.68$  min; DB\_100;  $m/z$ : 55.1, 69.1, 81.1, 96.1, 118.1, 134.1, 159.1, 178.1, 233.1, 301.1.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 302.17507, gefunden 302.17543; berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 324.15701, gefunden 324.15743.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.44\text{-}7.35$  (m, 3 H), 7.31 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 5.63 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 5.13 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 4.75 (p,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 3.80-3.72 (m, 1 H), 2.39 (dt,  $J = 14.1, 7.0$  Hz, 1 H), 2.18 (dt,  $J = 14.2, 7.2$  Hz, 1 H), 1.71 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 1.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.88, 152.85, 134.03, 133.58, 128.88, 128.86, 125.79, 121.40, 79.00, 55.15, 38.34, 32.27, 25.97, 17.99, 16.93, 14.62$  ppm.

**(4R,5S)-3-((S)-2,4-Dimethylpent-4-enoyl)-4-Methyl-5-Phenyloxazolidin-2-on (168)**

Eine 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung in THF (1.1 Äq., 0.94 mL, 0.93 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 200 mg, 0.86 mmol) in

trockenem THF (0.5 mL) und 3-Brom-2-methylpropen (3.0 Äq., 0.26 mL, 2.57 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan

Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 55 % (0.14 g) als weißer Feststoff isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.14 g, 55 %, weißer Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.51$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = + 34.87^\circ$  ( $c = 1.11$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Schmp.:**  $T_m = 36.8^\circ\text{C}$ .

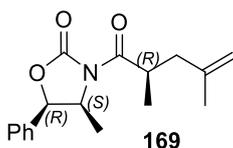
**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 8.29$  min; DB\_100;  $m/z$ : 55.1, 67.1, 83.1, 95.0, 110.1, 134.1, 159.1, 170.1, 287.1.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 288.15942, gefunden 288.15897; berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 310.14136, gefunden 310.14110.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.46\text{-}7.34$  (m, 3 H), 7.31 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 5.66 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 4.81-4.75 (m, 2 H), 4.79 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.08-3.99 (m, 1 H), 2.53 (dd,  $J = 13.9, 6.9$  Hz, 1 H), 2.07 (dd,  $J = 13.9, 7.6$  Hz, 1 H), 1.77 (s, 3 H), 1.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.86 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.90, 152.85, 142.99, 133.57, 128.89, 128.84, 125.80, 112.48, 78.82, 55.00, 41.82, 35.80, 22.48, 16.90, 14.70$  ppm.

#### (4*S*,5*R*)-3-((*R*)-2,4-Dimethylpent-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (169)



Eine 1 M Natriumbis(trimethylsilyl)amid-Lösung in THF (1.1 Äq.,

0.94 mL, 0.93 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*S*,5*R*)-4-Methyl-5-

phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 200 mg, 0.86 mmol) in

trockenem THF (0.5 mL) und 3-Brom-2-methylpropen (3.0 Äq., 0.26 mL, 2.57 mmol) nach

**AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan

Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 68 % (0.16 g) als weißer Feststoff isoliert

werden.

**Ausbeute:** 0.16 g, 68 %, weißer Feststoff.

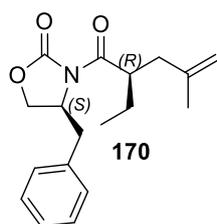
**DC:**  $R_f = 0.58$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = - 36.88$  ( $c = 0.67$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Schmp.:**  $T_m = 36.6^\circ\text{C}$ .

- GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 8.29$  min; DB\_100; m/z: 55.1, 67.1, 83.1, 95.0, 110.1, 134.1, 159.1, 170.1, 287.1.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{17}H_{22}O_3N$   $[M+H]^+$ : 288.15942, gefunden 288.15978; berechnet für  $C_{17}H_{21}O_3NNa$   $[M+Na]^+$ : 310.14136, gefunden 310.14185.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.40$  (dq,  $J = 14.5, 7.1$  Hz, 3 H), 7.31 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 5.66 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 4.80 (dd,  $J = 13.8, 6.8$  Hz, 2 H), 4.71 (s, 1 H), 4.08-3.99 (m, 1 H), 2.53 (dd,  $J = 13.9, 6.9$  Hz, 1 H), 2.07 (dd,  $J = 13.9, 7.6$  Hz, 1 H), 1.77 (s, 3 H), 1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.87 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 176.92, 152.88, 143.07, 133.58, 128.90, 128.85, 125.82, 112.49, 78.90, 55.02, 41.84, 35.82, 22.45, 16.95, 14.72$  ppm.

**(S)-4-Benzyl-3-((R)-2-ethyl-4-methylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (170)**



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 0.88 mL, 0.88 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (S)-4-Benzyl-3-butyryloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 200 mg, 0.81 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und 3-Brom-2-methylpropen (3.0 Äq., 0.25 mL, 2.43 mmol) nach **AV12** umgesetzt.

Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan Ethylacetat 20:1-10:1) mit einer Ausbeute von 64 % (0.15 g) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.15 g, 64 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.57$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +52.10$  ( $c = 0.41$  in  $CHCl_3$ ).

**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 8.63$  min; DB\_100; m/z: 55.1, 69.0, 81.1, 97.1, 109.0, 124.1, 178.1, 301.1.

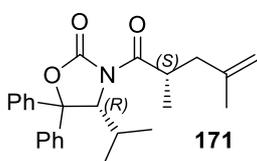
**HR-MS:** Berechnet für  $C_{18}H_{24}O_3N$   $[M+H]^+$ : 302.17507, gefunden 302.17517; berechnet für  $C_{18}H_{23}O_3NNa$   $[M+Na]^+$ : 324.15701, gefunden 324.15721.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.35$ -7.30 (m, 2 H), 7.29-7.27 (m, 1 H), 7.24-7.20 (m, 2 H), 4.77 (d,  $J = 16.0$  Hz, 2 H), 4.70 (ddd,  $J = 10.5, 6.6, 3.2$  Hz, 1 H), 4.19-4.12 (m, 2 H), 4.05 (tt,  $J = 8.3, 5.9$  Hz, 1 H), 3.29 (dd,  $J = 13.4, 3.2$  Hz, 1 H), 2.68 (dd,  $J = 13.4, 9.8$  Hz, 1 H), 2.52 (dd,  $J = 13.9, 8.5$  Hz, 1 H), 2.18 (dd,  $J$

= 13.9, 6.1 Hz, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 1.71 (tt,  $J = 15.2, 7.4$  Hz, 1 H), 1.61-1.51 (m, 1 H), 0.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.51, 153.40, 143.42, 135.60, 129.58, 129.06, 127.44, 112.43, 66.02, 55.64, 42.34, 40.43, 38.17, 25.42, 22.66, 11.74$  ppm.

**(*R*)-3-((*S*)-2,4-Dimethylpent-4-enoyl)-4-isopropyl-5,5-diphenyloxazolidin-2-on (171)<sup>[16]</sup>**



(*R*)-4-Isopropyl-5,5-diphenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 8.0 g, 23.71 mmol) in THF (80 mL) wurde mit Diisopropylamin (1.30 Äq., 4.3 mL, 30.82 mmol) in THF (62 mL), mit *n*-BuLi (1.3 Äq., 30.82 mmol) in Hexan ( $c = 2.5$  M; 12.33 mL), mit 3-Brom-2-methyl-1-propen (4.0 Äq., 9.56 mL, 94.84 mmol) und trockenem  $\text{ZnBr}_2$  (1.3 Äq., 6.94 g, 30.82 mmol) in trockenem THF (37 mL) nach **AV14** umgesetzt. Der Feststoff wurde in Diethylether (80 mL, 34 °C) suspendiert, filtriert und konzentriert. Die Umkristallisation des Rohproduktes wurde in Diethylether/ *n*-Pentan durchgeführt.

**Ausbeute:** 5.06 g, 54 %, weiße Kristalle.

**DC:**  $R_f = 0.67$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +172.61$  ( $c = 1.74$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Schmp.:**  $T_m = 118.1$  °C.

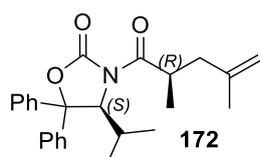
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 8.35$  min; berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 392.22, gefunden 392.01.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 392.22202, gefunden 392.22331; berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 414.20396, gefunden 414.20574.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.46$  (d,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 7.40 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.36-7.27 (m, 6 H), 5.38 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 3.96-3.87 (m, 1 H), 2.56 (dd,  $J = 14.0, 7.2$  Hz, 1 H), 2.02 (dd,  $J = 14.0, 7.5$  Hz, 1 H), 1.95 (dtd,  $J = 13.7, 6.9, 3.2$  Hz, 1 H), 1.76 (s, 3 H), 0.86 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.78 (dd,  $J = 19.2, 6.8$  Hz, 6 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.73, 153.03, 143.16, 142.52, 138.30, 128.96, 128.69, 128.52, 128.06, 126.04, 125.80, 112.36, 89.45, 64.70, 41.84, 35.63, 29.91, 22.39, 21.83, 16.50, 16.45 ppm.

**(S)-3-((R)-2,4-Dimethylpent-4-enoyl)-4-isopropyl-5,5-diphenyloxazolidin-2-on (172)**



(S)-4-Isopropyl-5,5-diphenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0

Äq., 7.0 g, 20.75 mmol) in THF (70 mL) wurde mit Diisopropylamin (1.3 Äq., 3.79 mL, 26.975 mmol) in THF (53 mL), mit *n*-BuLi (1.3 Äq., 30.82 mmol) in Hexan (*c* = 2.5 M; 10.78 mL), mit 3-Brom-2-methyl-1-propen (4.0 Äq., 8.37 mL, 83 mmol) und trockenem ZnBr<sub>2</sub> (1.3 Äq., 6.07 g, 26.97 mmol) in trockenem THF (31 mL) nach **AV14** umgesetzt. Der Feststoff wurde in Diethylether (80 mL, 34 °C) suspendiert, filtriert und konzentriert. Die Umkristallisation des Rohproduktes wurde in Diethylether/ *n*-Pentan durchgeführt

**Ausbeute:** 4.68 g, 59 %, weiße Kristalle.

**DC:**  $R_f$  = 0.74 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -160.76$  (*c* = 1.10 in CHCl<sub>3</sub>).

**Schmp.:**  $T_m = 107.6-108.6$  °C.

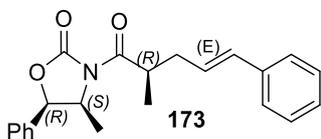
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 8.35$  min; berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 392.22, gefunden 392.01.

**HR-MS:** Berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 392.22202, gefunden 392.22322; berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>: 414.20396, gefunden 414.20565.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.42-7.27 (m, 8 H), 5.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 4.75 (d, *J* = 14.0 Hz, 2 H), 3.97-3.86 (m, 1 H), 2.56 (dd, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1 H), 2.02 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1 H), 1.98-1.92 (m, 1 H), 1.76 (s, 3 H), 0.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 0.77 (dd, *J* = 16.0, 6.8 Hz, 6 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.73, 153.03, 143.16, 142.49, 138.28, 128.96, 128.69, 128.52, 128.06, 126.01, 125.78, 112.36, 89.40, 64.64, 41.83, 35.55, 29.92, 22.39, 21.84, 16.48, 16.42 ppm.

**(4*S*,5*R*)-4-Methyl-3-((*R,E*)-2-methyl-5-phenylpent-4-enoyl)-5-phenyloxazolidin-2-on  
(173)**



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 0.94 mL, 0.93 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*S*,5*R*)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 200 mg, 0.86 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und 3-Brom-1-phenyl-1-propen (3.0 Äq., 0.38 mL, 2.57 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 87 % (0.26 g) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.26 g, 87 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.59$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -66.96$  ( $c = 0.49$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

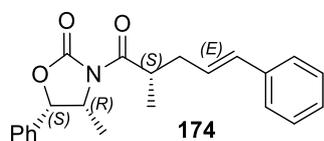
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.50$  min; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 350.18, gefunden 350.03.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 350.17507, gefunden 350.17565; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 372.15701, gefunden 372.15753.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.41\text{-}7.35$  (m, 4 H), 7.34-7.27 (m, 4 H), 7.25 (m, 1 H), 7.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 6.41 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.27-6.17 (m, 1 H), 5.65 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 4.78 (p,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 3.99 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 2.67-2.59 (m, 1 H), 2.39 (dt,  $J = 13.3, 6.7$  Hz, 1 H), 1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.81 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.51, 152.94, 137.49, 133.54, 132.52, 128.89, 128.83, 128.64, 127.28, 127.13, 126.25, 125.82, 78.92, 55.00, 37.83, 37.62, 16.82, 14.82$  ppm.

**(4*R*,5*S*)-4-Methyl-3-((*S*,*E*)-2-methyl-5-phenylpent-4-enoyl)-5-phenyloxazolidin-2-on  
(174)**



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 9.4 mL, 9.3 mmol) wurde in THF (9 mL) mit (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 2 g, 8.57 mmol) in trockenem THF (5 mL) und 3-Brom-1-phenyl-1-propen (3.0 Äq., 3.8 mL, 25.7 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 93 % (2.8 g) als leicht gelbes Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 2.8 g, 93 %, leicht gelbes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.56$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +59.38$  ( $c = 1.12$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 7.48$  min; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 350.18, gefunden 350.05.

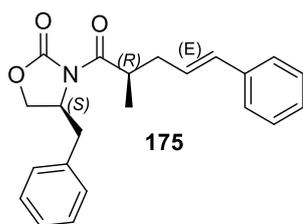
**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 350.17507, gefunden 350.17548; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 372.15701, gefunden 372.15735; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 367.20162, gefunden 367.20223.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.41\text{-}7.35$  (m, 3 H), 7.34-7.26 (m, 5 H), 7.25 (s, 1 H), 7.19 (dd,  $J = 9.5, 3.5$  Hz, 1 H), 6.41 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.27-6.19 (m, 1 H), 5.65 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 4.78 (p,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 3.99 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 2.67-2.59 (m, 1 H), 2.44-2.35 (m, 1 H), 1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.81 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.50, 152.94, 137.49, 133.54, 132.52, 128.89, 128.83, 128.64, 127.28, 127.13, 126.25, 125.82, 78.92, 54.99, 37.83, 37.62, 16.82, 14.82$  ppm.

**(*S*)-4-Benzyl-3-((*R*,*E*)-2-methyl-5-phenylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (175)**

Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 934  $\mu\text{L}$ , 0.93 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (*S*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 200 mg, 0.86 mmol) in trockenem THF



175

(0.5 mL) und 3-Brom-1-phenyl-1-propen (3.0 Äq., 506 mg, 2.57 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan Ethylacetat 20:1-10:1) mit einer Ausbeute von 68 % (0.199 g) als weißer Feststoff isoliert werden.

**Ausbeute:** 199 mg, 68 %, weißer Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.42$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = 9.357$  ( $c = 0.34$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Schmp.:**  $T_m = 206.9\text{-}208.6$  °C.

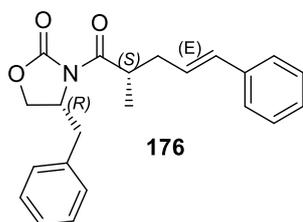
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.30$  min; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 350.18, gefunden 350.11.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 350.17507, gefunden 350.17542; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 372.15701, gefunden 372.15742.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.34$  (d,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 7.28 (t,  $J = 7.3$  Hz, 4 H), 7.24 (s, 1 H), 7.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.15 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2 H), 6.46 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.29-6.20 (m, 1 H), 4.69 (td,  $J = 11.0, 3.1$  Hz, 1 H), 4.18 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 4.12 (dd,  $J = 9.1, 2.9$  Hz, 1 H), 3.97 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 3.26 (dd,  $J = 13.4, 3.1$  Hz, 1 H), 2.65 (ddd,  $J = 23.4, 13.6, 8.5$  Hz, 2 H), 2.40 (dt,  $J = 14.0, 7.0$  Hz, 1 H), 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.75, 153.32, 137.46, 135.49, 132.64, 129.50, 129.06, 128.68, 127.44, 127.35, 127.17, 126.27, 66.17, 55.49, 38.18, 37.84, 37.66, 16.79$  ppm.

#### (R)-4-Benzyl-3-((S,E)-2-methyl-5-phenylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (176)



176

Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 934  $\mu\text{L}$ , 0.93 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (R)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 200 mg, 0.86 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und 3-Brom-1-phenyl-1-propen (3.0 Äq., 506 mg, 2.57 mmol) nach

**AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 65 % (0.19 g) als weißer Feststoff isoliert wurde.

**Ausbeute:** 192 mg, 65 %, weißer Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.41$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -9.05$  ( $c = 0.22$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Schmp.:**  $T_m = 47.3-47.9$  °C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.29$  min; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 350.18, gefunden 350.08.

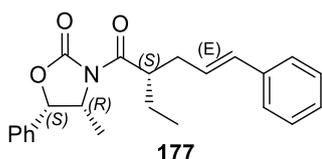
**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 350.17507, gefunden 350.17544; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 372.15701, gefunden 372.15738.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.34$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 7.28 (t,  $J = 7.3$  Hz, 4 H), 7.24 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 7.20 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.15 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 6.46 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.29-6.20 (m, 1 H), 4.69 (ddd,  $J = 7.8, 6.3, 3.1$  Hz, 1 H), 4.18 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 4.12 (dd,  $J = 9.1, 2.9$  Hz, 1 H), 3.97 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 3.26 (dd,  $J = 13.4, 3.2$  Hz, 1 H), 2.65 (ddd,  $J = 31.1, 14.1, 9.0$  Hz, 2 H), 2.44-2.35 (m, 1 H), 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.74, 153.32, 137.46, 135.49, 132.64, 129.50, 129.06, 128.68, 127.43, 127.35, 127.17, 126.27, 66.16, 55.49, 38.18, 37.83, 37.66, 16.79$  ppm.

**(4*R*,5*S*)-3-((*S*,*E*)-2-Ethyl-5-phenylpent-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on  
(177)**

Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 882  $\mu\text{L}$ , 0.88 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*R*,5*S*)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 200 mg, 0.81 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und 3-Brom-1-phenyl-1-propen (3.0 Äq., 359 mL, 2.43 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie



(Cyclohexan Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 77 % (0.23 g) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.23 g, 77 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.55$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +55.25$  ( $c = 0.52$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.76$  min; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 364.19, gefunden 364.07.

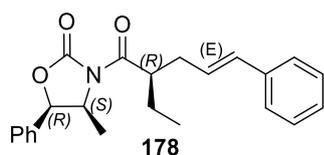
**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 364.19072, gefunden 364.19158; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 386.17266, gefunden 386.17346; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 381.21727, gefunden 381.21813.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39\text{-}7.33$  (m, 3 H),  $7.32\text{-}7.27$  (m, 4 H),  $7.25$  (dd,  $J = 6.1, 4.4$  Hz, 2 H),  $7.21\text{-}7.17$  (m, 1 H),  $6.39$  (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H),  $6.27\text{-}6.19$  (m, 1 H),  $5.63$  (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H),  $4.79$  (p,  $J = 6.6$  Hz, 1 H),  $3.97$  (dq,  $J = 8.1, 5.8$  Hz, 1 H),  $2.58$  (dt,  $J = 14.6, 4.0$  Hz, 1 H),  $2.52\text{-}2.44$  (m, 1 H),  $1.87\text{-}1.75$  (m, 1 H),  $1.68\text{-}1.58$  (m, 1 H),  $0.97$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H),  $0.78$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.98, 153.01, 137.48, 132.35, 128.85, 128.81, 128.63, 127.24, 127.16, 126.23, 125.81, 78.86, 55.05, 44.54, 36.08, 27.07, 24.93, 14.75, 11.89$  ppm.

**(4S,5R)-3-((R,E)-2-Ethyl-5-phenylpent-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (178)**

Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 882  $\mu\text{L}$ , 0.88 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4S,5R)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 200 mg, 0.81 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und 3-Brom-1-phenyl-1-propen (3.0 Äq., 359 mL, 2.43 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie



(Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 93 % (0.28 g) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.28 g, 93 %, farbloses Öl, Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.55$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -50.69$  ( $c = 0.52$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

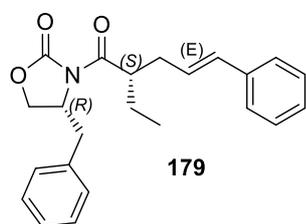
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.75$  min; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 364.19, gefunden 364.05.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 364.19072, gefunden 364.19211; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 386.17266, gefunden 386.17387.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.37$ (tt,  $J = 9.2, 4.5$  Hz, 3 H), 7.32-7.27 (m, 4 H), 7.25-7.23 (m, 2 H), 7.21-7.17 (m, 1 H), 6.39 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.28-6.17 (m, 1 H), 5.63 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 4.79 (p,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 4.02-3.93 (m, 1 H), 2.57 (dt,  $J = 15.3, 7.8$  Hz, 1 H), 2.51-2.44 (m, 1 H), 1.86-1.76 (m, 1 H), 1.67-1.58 (m, 1 H), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 0.78 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.99, 153.02, 137.50, 133.52, 132.36, 128.89, 128.82, 128.63, 127.24, 127.17, 126.24, 125.82, 78.87, 55.06, 44.55, 36.08, 24.94, 14.76, 11.89$  ppm.

#### (R)-4-Benzyl-3-((S,E)-2-ethyl-5-phenylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (179)



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 882  $\mu\text{L}$ , 0.88 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (R)-4-Benzyl-3-butyryloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 200 mg, 0.81 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und 3-Brom-1-phenyl-1-propen (3.0 Äq., 478 mg, 2.43 mmol) nach

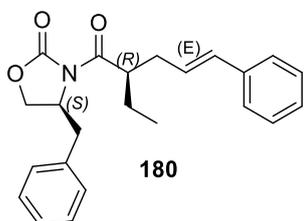
**AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 86 % (0.25 g) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 250 mg, 86 %, farbloses Öl, Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.49$  (Cyclohexan / Ethylacetat 8:2).

- Drehwert:**  $[\alpha]_D = -11.24$  ( $c = 0.53$  in  $\text{CHCl}_3$ ).
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.57$  min; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 364.19, gefunden 364.14.
- HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 364.19072, gefunden 364.19072; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 386.17266, gefunden 386.17343.
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.33$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 7.30-7.26 (m, 3 H), 7.26-7.22 (m, 2 H), 7.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.12 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2 H), 6.45 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.29-6.22 (m, 1 H), 4.74-4.66 (m, 1 H), 4.20-4.06 (m, 2 H), 4.00-3.91 (m, 1 H), 3.26 (dd,  $J = 13.4, 3.1$  Hz, 1 H), 2.66-2.46 (m, 3 H), 1.86-1.75 (m, 1 H), 1.67-1.58 (m, 1 H), 0.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.22, 153.38, 137.46, 135.55, 132.48, 129.47, 129.03, 128.68, 127.39, 127.32, 127.23, 126.26, 66.05, 55.54, 44.46, 38.14, 36.04, 24.96, 11.82$  ppm.

**(S)-4-Benzyl-3-((R,E)-2-ethyl-5-phenylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (180)**



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 882  $\mu\text{L}$ , 0.88 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (S)-4-Benzyl-3-butyryloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 200 mg, 0.81 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und 3-Brom-1-phenyl-1-propen (3.0 Äq., 478 mg, 2.43 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 82 % (0.24 g) als farbloses Öl isoliert werden.

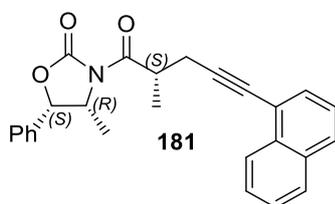
- Ausbeute:** 0.24 g, 82 %, farbloses Öl.
- DC:**  $R_f = 0.50$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).
- Drehwert:**  $[\alpha]_D = +9.57$  ( $c = 0.53$  in  $\text{CHCl}_3$ ).
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.57$  min; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 364.19, gefunden 364.09.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{23}H_{26}O_3N$   $[M+H]^+$ : 364.19072, gefunden 364.19113;  
berechnet für  $C_{23}H_{25}O_3NNa$   $[M+Na]^+$ : 386.17266, gefunden 386.17304;  
berechnet für  $C_{23}H_{29}O_3N_2$   $[M+NH_4]^+$ : 381.21727, gefunden 381.21711.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.35 (dd,  $J$  = 20.3, 7.1 Hz, 4 H), 7.29 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H), 7.20 (dd,  $J$  = 16.3, 9.0 Hz, 2 H), 7.12 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H), 6.45 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1 H), 6.29-6.21 (m, 1 H), 4.70 (ddt,  $J$  = 10.6, 7.7, 2.9 Hz, 1 H), 4.16 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 4.09 (dd,  $J$  = 9.1, 2.6 Hz, 1 H), 4.00-3.92 (m, 1 H) 3.26 (dd,  $J$  = 13.4, 3.2 Hz, 1 H), 2.65-2.45 (m, 3 H), 1.85-1.75 (m, 1 H), 1.67-1.58 (m, 1 H), 0.95 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 176.22, 153.38, 137.44, 135.54, 132.47, 129.47, 129.03, 128.68, 127.38, 127.32, 127.22, 126.25, 115.27, 66.04, 55.54, 44.45, 38.13, 36.04, 24.96, 11.83 ppm.

**(4*R*,5*S*)-4-Methyl-3-((*S*)-2-methyl-5-(naphthalen-1-yl)pent-4-ynoyl)-5-phenyloxazolidin-2-on (181)**



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 433  $\mu$ L, 0.43 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.43 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und 1-(3-Brom-1-propynyl)-naphthalen (3.0 Äq., 315 mg, 1.29 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 66 % (0.11 g) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.11 g, 66 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.40 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

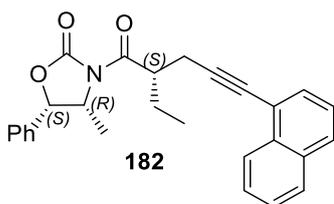
**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +28.86$  ( $c = 0.55$  in  $CHCl_3$ ).

**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 13.88$  min; DB\_100, m/z: 70.0, 89.0, 118.1, 139.1, 165.1, 192.1, 220.1, 236.1, 262.1, 279.1, 310.2, 338.1, 353.2, 382.2, 397.2.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{26}H_{24}O_3N$   $[M+H]^+$ : 398.17507, gefunden 398.17516.

- <sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.39 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 7.84 (dd,  $J$  = 22.7, 8.2 Hz, 2 H), 7.65 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H), 7.60 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.53 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.45-7.34 (m, 4 H), 7.29-7.24 (m, 2 H), 5.70 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 4.86 (p,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H), 4.33-4.24 (m, 1 H), 3.01 (dd,  $J$  = 16.8, 7.0 Hz, 1 H), 2.92 (dd,  $J$  = 16.8, 6.7 Hz, 1 H), 1.49 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H), 0.89 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H) ppm.
- <sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 175.31, 152.84, 133.53, 133.39, 133.22, 130.32, 128.80, 128.72, 128.26, 128.23, 126.69, 126.38, 126.34, 125.73, 125.25, 121.34, 91.99, 80.31, 78.95, 54.97, 37.83, 24.12, 17.09, 14.73 ppm.

**(4*R*,5*S*)-3-((*S*)-2-Ethyl-5-(naphthalen-1-yl)pent-4-ynoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (182)**



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 441  $\mu$ L, 0.44 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*R*,5*S*)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.40 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und 1-(3-Brom-1-propynyl)naphthalen (3.0 Äq., 297.4 mg, 1.21 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 76 % (0.13 g) isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.13 g, 76 %, farbloses Öl, Wachs.

**DC:**  $R_f$  = 0.49 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +16.98^\circ$  ( $c = 0.36$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 8.11$  min; berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 412.19, gefunden 412.04.

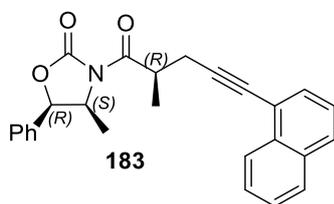
**HR-MS:** Berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 412.19072, gefunden 412.19075; berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>: 434.17266, gefunden 434.17222.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = (8.40 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 7.85 (dd,  $J$  = 23.9, 8.1 Hz, 2 H), 7.70-7.58 (m, 2 H), 7.55 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.46-7.40 (m, 1 H), 7.41-7.34 (m, 3 H), 7.25 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H), 5.71 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H), 4.92-4.85 (m, 1 H), 4.33-4.26 (m, 1 H), 2.99 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H), 2.04 (dt,  $J$  = 11.3, 7.4

Hz, 1 H), 1.91-1.81 (m, 1 H), 1.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 0.87 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.84, 152.93, 133.54, 133.38, 133.22, 130.31, 128.76, 128.69, 128.23, 128.21, 126.69, 126.41, 126.34, 125.73, 125.25, 121.37, 91.96, 80.23, 78.87, 55.02, 44.02, 24.86, 22.26, 14.65, 11.50$  ppm.

**(4*S*,5*R*)-4-Methyl-3-((*R*)-2-methyl-5-(naphthalen-1-yl)pent-4-ynoyl)-5-phenyloxazolidin-2-on (183)**



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 467  $\mu\text{L}$ , 0.47 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*S*,5*R*)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.43 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und 1-(3-Brom-1-propynyl)naphthalen (3.0 Äq., 315 mg, 1.29 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 71 % (0.12 g) isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.12 g, 71 %, leicht gelbes Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.52$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -28.42$  ( $c = 0.28$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

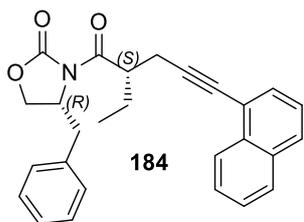
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.90$  min; berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 398.18, gefunden 398.13.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 398.17507, gefunden 398.17481; berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 420.15701, gefunden 420.15670.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.32$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.80 (dd,  $J = 26.6, 8.2$  Hz, 2 H), 7.60 (dd,  $J = 7.1, 1.0$  Hz, 1 H), 7.54 (ddd,  $J = 8.3, 6.8, 1.3$  Hz, 1 H), 7.49 (ddd,  $J = 8.1, 6.8, 1.3$  Hz, 1 H), 7.36 (ddd,  $J = 8.7, 7.4, 6.1$  Hz, 4 H), 7.25-7.22 (m, 2 H), 5.68 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 4.85-4.78 (m, 1 H), 4.26-4.18 (m, 1 H), 2.96 (dd,  $J = 16.8, 7.0$  Hz, 1 H), 2.86 (dd,  $J = 16.8, 6.7$  Hz, 1 H), 1.43 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 0.85 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 175.41, 152.90, 133.59, 133.43, 133.27, 130.38, 128.89, 128.80, 128.31, 128.27, 126.73, 126.44, 126.39, 125.80, 125.30, 121.39, 92.00, 80.35, 79.03, 55.06, 37.89, 24.17, 17.16, 14.79 ppm.

**(R)-4-Benzyl-3-((S)-2-ethyl-5-(naphthalen-1-yl)pent-4-ynoyl)oxazolidin-2-on (184)**



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 441  $\mu$ L, 0.44 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (R)-4-Benzyl-3-butyryloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.40 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und 1-(3-Brom-1-propynyl)naphthalen (2.0 Äq., 198 mg, 0.81 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 57 % (95 mg) als leicht gelber Wachs isoliert werden.

**Ausbeute:** 95 mg, 57 %, leicht gelber Wachs.

**DC:**  $R_f$  = 0.47 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

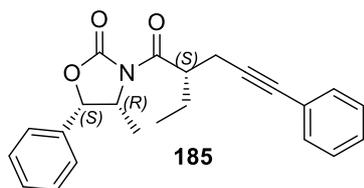
**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -43.16$  ( $c = 0.33$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.92$  min; berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 412.19, gefunden 412.27.

**HR-MS:** Berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 412.19072, gefunden 412.19091; berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 429.21727, gefunden 429.21717.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.35 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.79 (dd,  $J = 20.5, 8.2$  Hz, 2 H), 7.61 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 7.50 (dt,  $J = 14.9, 8.0$  Hz, 2 H), 7.41-7.34 (m, 1 H), 7.22 (dd,  $J = 9.9, 7.2$  Hz, 3 H), 7.10 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2 H), 4.77-4.71 (m, 1 H), 4.22-4.07 (m, 3 H), 3.33 (dd,  $J = 13.4, 3.0$  Hz, 1 H), 2.96 (qd,  $J = 17.0, 6.8$  Hz, 2 H), 2.63 (dd,  $J = 13.4, 9.7$  Hz, 1 H), 2.02-1.90 (m, 1 H), 1.85-1.75 (m, 1 H), 1.03 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 175.06, 153.38, 135.42, 133.63, 133.31, 130.42, 129.00, 128.36, 128.29, 127.36, 126.77, 126.46, 126.42, 121.39, 91.99, 80.49, 66.22, 55.51, 44.06, 38.07, 24.75, 22.31, 11.51 ppm.

**(4*R*,5*S*)-3-((*S*)-2-Ethyl-5-phenylpent-4-ynoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (185)**

Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 441  $\mu$ L, 0.44 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*R*,5*S*)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.40 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und 3-Brom-1-propynylbenzen (75 %ige-Lösung in Toluol) (3.0 Äq., 315.5  $\mu$ L, 1.21 mmol) nach **AV12** umgesetzt.

Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 85 % (0.12 g) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.12 g, 85 %, farbloses Öl, Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.56$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +30.85$  ( $c = 0.36$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.64$  min; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 362.18, gefunden 362.05.

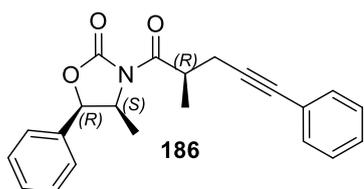
**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 362.17507, gefunden 362.17597; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 379.20162, gefunden 379.20211; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 384.15701, gefunden 384.15775.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.37$  (m, 5 H), 7.26-7.25 (m, 5 H), 5.67 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 4.83 (p,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 4.15-4.06 (m, 1 H), 2.74 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 1.94-1.84 (m, 1 H), 1.73 (dt,  $J = 20.9, 6.8$  Hz, 1 H), 1.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 0.87 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.80, 152.93, 133.50, 131.74, 128.89, 128.82, 128.32, 127.85, 125.82, 110.14, 78.94, 71.64, 55.09, 43.95, 24.74, 22.07, 14.70, 11.49$  ppm.

**(4*S*,5*R*)-4-Methyl-3-((*R*)-2-methyl-5-phenylpent-4-ynoyl)-5-phenyloxazolidin-2-on (186)**

Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 467  $\mu$ L, 0.47 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*S*,5*R*)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.43 mmol) in



trockenem THF (0.5 mL) und 3-Brom-1-propynyl-benzen (75 %ige-Lösung in Toluol) (1.27 Äq., 100  $\mu$ L, 0.54 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1-10:1) mit einer Ausbeute von 65 % (0.097 g) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.097 g, 65 %, farbloses Öl, Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.51$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -51.295$  ( $c = 0.38$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

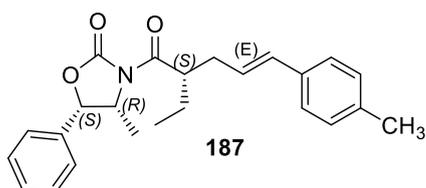
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.37$  min; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 348.16, gefunden 348.04.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 348.15942, gefunden 348.15969; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 365.18597, gefunden 365.18614.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.45\text{--}7.33$  (m, 5 H), 7.29–7.25 (m, 5 H), 5.68 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 4.81 (p,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 4.11 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 2.74 (ddd,  $J = 40.2, 16.8, 6.9$  Hz, 2 H), 1.35 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.43, 152.85, 133.50, 131.75, 128.92, 128.84, 128.32, 127.88, 125.83, 123.73, 87.04, 82.32, 79.02, 55.04, 37.75, 23.87, 17.06, 14.78$  ppm.

**(4R,5S)-3-((S,E)-2-Ethyl-5-(p-tolyl)pent-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (187)**

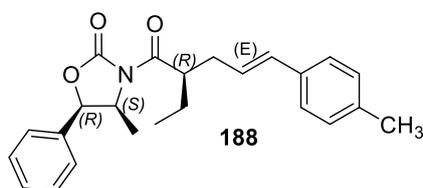


Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 441  $\mu$ L, 0.44 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4R,5S)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.40 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und

synthetisiertes (E)-1-(3-Bromprop-1-en-1-yl)-4-methylbenzen (2.0 Äq., 170.7 mg, 0.81 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 59 % (91 mg) als weißer Feststoff isoliert werden.

- Ausbeute:** 91 mg, 59 %, weißer Feststoff.
- DC:**  $R_f = 0.58$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).
- Drehwert:**  $[\alpha]_D = +50.416$  ( $c = 0.36$  in  $\text{CHCl}_3$ ).
- Schmp.:**  $T_m = 85.7\text{-}86.5$  °C.
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 8.08$  min; berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 378.21, gefunden 378.19.
- HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 378.20637, gefunden 378.20690.
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.42\text{-}7.32$  (m, 3 H), 7.25-7.24 (m, 2 H), 7.20 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 6.35 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.22-6.10 (m, 1 H), 5.63 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 4.79 (p,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 4.01-3.92 (m, 1 H), 2.55 (dt,  $J = 14.7, 7.3$  Hz, 1 H), 2.50-2.42 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.80 (tt,  $J = 15.2, 7.5$  Hz, 1 H), 1.68-1.57 (m, 1 H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 0.78 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.06, 153.02, 136.97, 134.74, 133.56, 132.22, 129.33, 128.85, 128.81, 126.15, 126.09, 125.84, 78.85, 55.04, 44.60, 36.09, 24.91, 21.28, 14.75, 11.88$  ppm.

**(4*S*,5*R*)-3-((*R*,*E*)-2-Ethyl-5-(*p*-tolyl)pent-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on  
(188)**

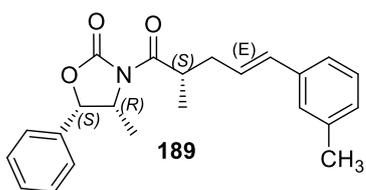


Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 441  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*S*,5*R*)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.40 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und synthetisiertes (*E*)-1-(3-Bromprop-1-en-1-yl)-4-methylbenzen (2.0 Äq., 170.7 mg, 0.81 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 75 % (0.114 g) isoliert werden.

- Ausbeute:** 0.114 g, 75 %, weißer Feststoff.
- DC:**  $R_f = 0.59$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

- Drehwert:**  $[\alpha]_D = -59.78$  ( $c = 0.276$  in  $\text{CHCl}_3$ ).
- Schmp.:**  $T_m = 93.1-95.2$  °C.
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 8.06$  min; berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 378.21, gefunden 378.17.
- HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 378.20637, gefunden 378.20729; berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 400.18831, gefunden 400.18903.
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.41-7.32$  (m, 3 H), 7.26-7.23 (m, 2 H), 7.20 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.08 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 6.35 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.21-6.12 (m, 1 H), 5.63 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 4.79 (p,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 4.00-3.92 (m, 1 H), 2.55 (dt,  $J = 14.7, 7.5$  Hz, 1 H), 2.50-2.42 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.85-1.75 (m, 1 H), 1.67-1.58 (m, 1 H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 0.78 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.04, 153.01, 136.96, 134.73, 133.55, 132.21, 129.32, 128.84, 126.14, 126.08, 125.83, 78.84, 55.04, 44.60, 36.09, 24.92, 21.28, 14.76, 11.89$  ppm.

**(4*R*,5*S*)-4-Methyl-3-((*S*,*E*)-2-methyl-5-(*m*-tolyl)pent-4-enoyl)-5-phenyloxazolidin-2-on (189)**



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 467  $\mu\text{L}$ , 0.47 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.43 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und synthetisiertes (*E*)-

1-(3-Bromprop-1-en-1-yl)-3-methylbenzen (2.0 Äq., 180.9 mg, 0.86 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 30 % (40 mg) als farbloses Öl isoliert werden.

- Ausbeute:** 40 mg, 30 %, farbloses Öl.
- DC:**  $R_f = 0.58$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).
- Drehwert:**  $[\alpha]_D = +93.053$  ( $c = 1.02$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

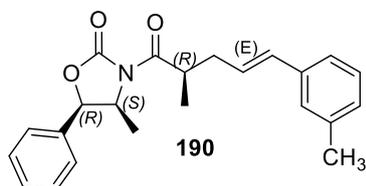
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.81$  mi; berechnet für  $C_{23}H_{26}O_3N$   $[M+H]^+$ : 364.19, gefunden 364.11.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{23}H_{26}O_3N$   $[M+H]^+$ : 364.19072, gefunden 364.19207; berechnet für  $C_{23}H_{25}O_3NNa$   $[M+Na]^+$ : 386.17266, gefunden 386.17398.

**$^1H$ -NMR:** (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.41$ -7.33 (m, 3 H), 7.27 (m, 2 H), 7.15 (dt,  $J = 16.2$ , 7.6 Hz, 3 H), 7.02 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 6.38 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.25-6.16 (m, 1 H), 5.65 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 4.83-4.72 (m, 1 H), 4.02-3.92 (m, 1 H), 2.66-2.59 (m, 1 H), 2.41-2.34 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (151 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 176.52$ , 152.94, 138.15, 137.42, 133.53, 132.60, 128.88, 128.82, 128.53, 128.07, 126.96, 126.89, 125.81, 123.41, 78.91, 54.98, 37.84, 37.59, 21.53, 16.77, 14.84 ppm.

**(4*S*,5*R*)-4-Methyl-3-((*R*,*E*)-2-methyl-5-(*m*-tolyl)pent-4-enoyl)-5-phenyloxazolidin-2-on (190)**



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 467  $\mu$ L, 0.47 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*S*,5*R*)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.43 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und synthetisiertes (*E*)-

1-(3-Bromprop-1-en-1-yl)-3-methylbenzen (2.0 Äq., 180.9 mg, 0.86 mmol) nach AV12 umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 33 % (50 mg) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 50 mg, 33 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.50$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -69.53$  ( $c = 0.28$  in  $CHCl_3$ ).

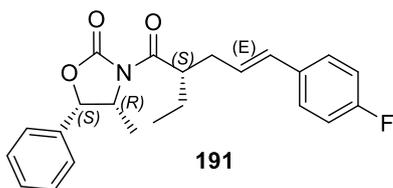
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.80$  min; berechnet für  $C_{23}H_{26}O_3N$   $[M+H]^+$ : 364.19, gefunden 364.11.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{23}H_{26}O_3N$   $[M+H]^+$ : 364.19072, gefunden 364.19229; berechnet für  $C_{23}H_{25}O_3NNa$   $[M+Na]^+$ : 386.17266, gefunden 386.17416.

**$^1H$ -NMR:** (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.42-7.33 (m, 3 H), 7.27 (m, 2 H), 7.15 (dt,  $J$  = 16.2, 7.6 Hz, 3 H), 7.02 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H), 6.38 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1 H), 6.25-6.16 (m, 1 H), 5.65 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H), 4.78 (dt,  $J$  = 13.3, 6.6 Hz, 1 H), 4.03-3.93 (m, 1 H), 2.66-2.58 (m, 1 H), 2.41-2.34 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.24 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H), 0.82 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (151 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 176.52, 152.94, 138.16, 137.42, 133.53, 132.60, 128.89, 128.53, 128.07, 126.97, 126.89, 125.82, 123.42, 78.91, 54.99, 37.84, 37.59, 21.54, 16.77, 14.84 ppm.

**(4*R*,5*S*)-3-((*S*,*E*)-2-Ethyl-5-(4-fluorphenyl)pent-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (191)**



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 441  $\mu$ L, 0.44 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*R*,5*S*)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.40 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und synthetisiertes

(*E*)-1-(3-Bromprop-1-en-1-yl)-4-fluorbenzen (2.0 Äq., 173.9 mg, 0.81 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 46 % (70 mg) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 70 mg, 46 %, farbloses Öl, Wachs.

**DC:**  $R_f$  = 0.53 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

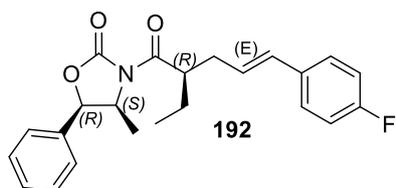
**Drehwert:**  $[\alpha]_D = + 65.741$  ( $c = 0.43$  in  $CHCl_3$ ).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.73$  min; berechnet für  $C_{23}H_{25}O_3NF$   $[M+H]^+$ : 382.18, gefunden 382.13.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{23}H_{25}O_3NF$   $[M+H]^+$ : 382.18130, gefunden 382.18206; berechnet für  $C_{23}H_{24}O_3NFNa$   $[M+Na]^+$ : 404.16324, gefunden 404.16388.

- <sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.40-7.32 (m, 3 H), 7.28-7.22 (m, 4 H), 6.96 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H), 6.34 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1 H), 6.17-6.10 (m, 1 H), 5.64 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 4.84-4.73 (m, 1 H), 3.96 (tt,  $J$  = 8.1, 5.8 Hz, 1 H), 2.61-2.50 (m, 1 H), 2.46 (dt,  $J$  = 13.8, 6.9 Hz, 1 H), 1.81 (tt,  $J$  = 15.1, 7.4 Hz, 1 H), 1.62 (dq,  $J$  = 9.1, 7.4 Hz, 1 H), 0.96 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H), 0.77 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H) ppm.
- <sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 175.94, 163.00, 161.37, 153.02, 133.63, 133.61, 133.44, 131.13, 128.89, 128.83, 127.67, 127.62, 126.92, 126.91, 125.76, 115.57, 115.43, 78.86, 55.05, 44.52, 36.03, 24.95, 14.74, 11.89 ppm.

**(4*S*,5*R*)-3-((*R*,*E*)-2-Ethyl-5-(4-fluorphenyl)pent-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (192)**



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 441  $\mu$ L, 0.44 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*S*,5*R*)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.40 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und synthetisiertes

(*E*)-1-(3-Bromprop-1-en-1-yl)-4-fluorbenzen (2.0 Äq., 173.9 mg, 0.81 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 41 % (60 mg) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 60 mg, 41 %, farbloses Öl, Wachs.

**DC:**  $R_f$  = 0.56 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -66.17$  ( $c = 0.337$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.74$  min; berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>NF [M+H]<sup>+</sup>: 382.18, gefunden 382.26.

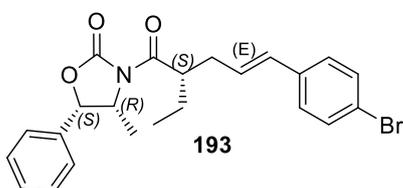
**HR-MS:** Berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>NF [M+H]<sup>+</sup>: 382.18130, gefunden 382.18172; berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>NFNa [M+Na]<sup>+</sup>: 404.16324, gefunden 404.16340.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.36 (dq,  $J$  = 14.3, 7.1 Hz, 3 H), 7.25 (m, 4 H), 6.96 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H), 6.34 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1 H), 6.18-6.09 (m, 1 H), 5.64 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 4.84-4.72 (m, 1 H), 3.96 (tt,  $J$  = 8.1, 5.8 Hz, 1 H), 2.55 (dt,  $J$

= 15.5, 8.0 Hz, 1 H), 2.47 (dt,  $J = 13.8, 6.9$  Hz, 1 H), 1.85-1.75 (m, 1 H), 1.67-1.58 (m, 1 H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 0.77 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.94, 163.00, 161.37, 153.02, 133.63, 133.61, 133.44, 131.13, 128.89, 127.67, 127.62, 126.92, 126.91, 125.76, 115.57, 115.42, 78.86, 55.05, 44.52, 36.02, 24.95, 14.73, 11.89$  ppm.

**(4*R*,5*S*)-3-((*S*,*E*)-5-(4-Bromphenyl)-2-ethylpent-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (193)**



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 353  $\mu\text{L}$ , 0.35 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*R*,5*S*)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 80 mg, 0.32 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und synthetisiertes

(*E*)-1-Brom-4-(3-bromprop-1-en-1-yl)benzen (2.0 Äq., 178.5 mg, 0.65 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 66 % (90 mg) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 90 mg, 66 %, farbloses Öl, Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.50$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -61.03$  ( $c = 0.21$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 8.24$  min; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NBr}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 442.10, gefunden 442.44.

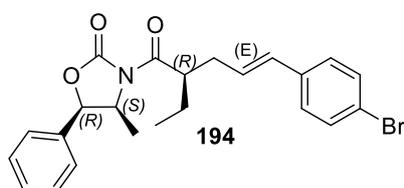
**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NBr}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 442.10123, gefunden 442.10091; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}^{81}\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 444.09919, gefunden 444.09904; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NBrNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 464.08318, gefunden 464.08292; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}^{81}\text{BrNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 466.08113, gefunden 466.08081.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.42-7.33$  (m, 5 H), 7.24 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.32 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H), 6.27-6.18 (m, 1 H), 5.63 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 4.83-4.71 (m, 1 H), 4.01-3.91 (m, 1 H), 2.60-2.51 (m, 1 H),

2.50-2.41 (m, 1 H), 1.81 (dt,  $J = 13.8, 7.6$  Hz, 1 H), 1.62 (dt,  $J = 19.2, 6.5$  Hz, 1 H), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 0.77 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.88, 153.02, 136.41, 133.43, 131.74, 131.18, 128.92, 128.85, 128.13, 127.76, 125.77, 120.96, 78.88, 55.07, 44.44, 36.05, 25.01, 14.75, 11.88$  ppm.

**(4*S*,5*R*)-3-((*R*,*E*)-5-(4-Bromphenyl)-2-ethylpent-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (194)**



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 353  $\mu\text{L}$ , 0.35 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (4*R*,5*S*)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 80 mg, 0.32 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und synthetisiertes

(*E*)-1-Brom-4-(3-bromprop-1-en-1-yl)benzen (2.0 Äq., 178.5 mg, 0.65 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 61 % (90 mg) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 90 mg, 61 %, farbloses Öl, Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.53$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +76.14$  ( $c = 0.48$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 8.23$  min; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NBr}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 442.10, gefunden 442.49.

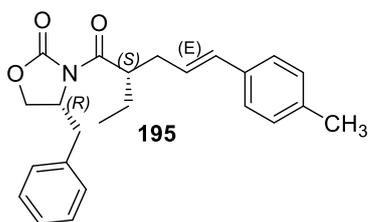
**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NBr}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 442.10123, gefunden 442.10100; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}^{81}\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 444.09919, gefunden 444.09896; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NBrNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 464.08318, gefunden 464.08299; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}^{81}\text{BrNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 466.08113, gefunden 466.08092.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.43-7.33$  (m, 5 H), 7.24 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 7.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.32 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H), 6.27-6.18 (m, 1 H), 5.63 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 4.78 (p,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 3.97 (dt,  $J = 19.6, 9.8$  Hz, 1 H), 2.61-

2.51 (m, 1 H), 2.51-2.43 (m, 1 H), 1.86-1.76 (m, 1 H), 1.67-1.58 (m, 1 H), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 0.77 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.89, 153.02, 136.42, 133.43, 131.74, 131.18, 128.95, 128.86, 128.14, 127.76, 125.78, 120.97, 78.88, 55.07, 44.44, 36.05, 25.01, 14.75, 11.88$  ppm.

**(*R*)-4-Benzyl-3-((*S,E*)-2-ethyl-5-(*p*-tolyl)pent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (195)**



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 441  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (*R*)-4-Benzyl-3-butyryloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.40 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und synthetisiertes (*E*)-1-(3-Bromprop-1-en-1-yl)-4-methylbenzen (2.5 Äq., 213.41 mg, 0.81 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 73 % (110 mg) isoliert werden.

**Ausbeute:** 110 mg, 73 %, farbloses Öl, Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.53$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -6.27$  ( $c = 0.48$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

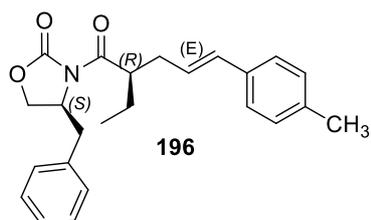
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.88$  min; berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 378.21, gefunden 378.23.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 378.20637, gefunden 378.20717; berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 400.18831, gefunden 400.18891.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.31-7.20$  (m, 5 H), 7.11 (dd,  $J = 27.4, 7.3$  Hz, 4 H), 6.41 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.22-6.14 (m, 1 H), 4.72-4.67 (m, 1 H), 4.15 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 4.09 (dd,  $J = 9.1, 2.7$  Hz, 1 H), 3.94 (tt,  $J = 8.1, 5.8$  Hz, 1 H), 3.26 (dd,  $J = 13.4, 3.3$  Hz, 1 H), 2.63-2.57 (m, 1 H), 2.54 (dd,  $J = 13.4, 10.0$  Hz, 1 H), 2.50-2.44 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 1.84-1.75 (m, 1 H), 1.67-1.58 (m, 1 H), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.27, 153.37, 137.05, 135.59, 134.67, 132.31, 129.48, 129.36, 129.02, 127.37, 126.14, 126.13, 66.04, 55.54, 44.50, 38.12, 36.06, 24.92, 21.29, 11.84 ppm.

**(S)-4-Benzyl-3-((R,E)-2-ethyl-5-(p-tolyl)pent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (196)**



Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 409  $\mu$ L, 0.41 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (S)-4-Benzyl-3-butyryloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 93 mg, 0.38 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und synthetisiertes (E)-1-(3-Bromprop-1-en-1-yl)-4-methylbenzen (2.5 Äq., 198.05 mg, 0.94 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 73 % (110 mg) isoliert werden.

**Ausbeute:** 110 mg, 73 %, farbloses Öl, Wachs.

**DC:**  $R_f$  = 0.50 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

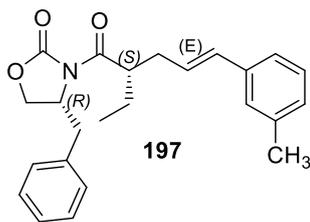
**Drehwert:**  $[\alpha]_D = + 3.783$  (c = 0.85 in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R$  = 7.89 min; berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 378.21, gefunden 378.22.

**HR-MS:** Berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 378.20637, gefunden 378.20699; berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>: 400.18831, gefunden 400.18878.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.31-7.20 (m, 5 H), 7.11 (dd,  $J$  = 27.3, 7.3 Hz, 4 H), 6.41 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1 H), 6.24-6.15 (m, 1 H), 4.69 (ddt,  $J$  = 10.5, 7.8, 3.0 Hz, 1 H), 4.15 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 4.09 (dd,  $J$  = 9.1, 2.7 Hz, 1 H), 3.95 (tt,  $J$  = 8.0, 5.8 Hz, 1 H), 3.26 (dd,  $J$  = 13.4, 3.3 Hz, 1 H), 2.64-2.57 (m, 1 H), 2.54 (dd,  $J$  = 13.4, 10.0 Hz, 1 H), 2.51-2.45 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.85-1.75 (m, 1 H), 1.67-1.58 (m, 1 H), 0.95 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.26, 153.37, 137.04, 135.58, 134.66, 132.30, 129.48, 129.36, 129.02, 127.36, 126.14, 126.12, 66.03, 55.53, 44.50, 38.12, 36.05, 24.92, 21.29, 11.84 ppm.

**(R)-4-Benzyl-3-((S,E)-2-ethyl-5-(m-tolyl)pent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (197)**

Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 441  $\mu$ L, 0.44 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (R)-4-Benzyl-3-butyriloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.40 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und synthetisiertes (E)-1-(3-Bromprop-1-en-1-yl)-3-methylbenzen (2.5 Äq., 218.41 mg, 1.01 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 57 % (90 mg) isoliert werden.

**Ausbeute:** 90 mg, 57 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.56$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

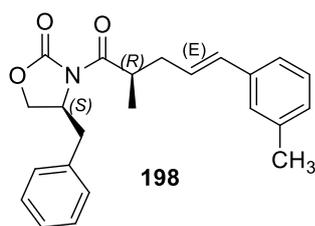
**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -15.299$  ( $c = 1.45$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 7.88$  min; berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 378.21, gefunden 378.29.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 378.20637, gefunden 378.20743; berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 400.18831, gefunden 400.18916.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.26\text{-}7.24$  (m, 3 H), 7.20-7.11 (m, 5 H), 7.02 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 6.41 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.28-6.17 (m, 1 H), 4.70 (ddt,  $J = 10.5, 7.8, 3.0$  Hz, 1 H), 4.16 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 4.09 (dd,  $J = 9.1, 2.7$  Hz, 1 H), 3.95 (tt,  $J = 8.0, 5.8$  Hz, 1 H), 3.26 (dd,  $J = 13.4, 3.3$  Hz, 1 H), 2.65-2.58 (m, 1 H), 2.55 (dd,  $J = 13.4, 10.0$  Hz, 1 H), 2.51-2.44 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 1.85-1.75 (m, 1 H), 1.63 (ddd,  $J = 13.4, 10.2, 6.6$  Hz, 1 H), 0.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.23, 153.37, 138.18, 137.35, 135.54, 132.55, 129.47, 129.02, 128.57, 128.11, 127.37, 126.98, 126.96, 123.37, 66.02, 55.50, 44.43, 38.11, 36.04, 24.87, 21.51, 11.83$  ppm.

**(S)-4-Benzyl-3-((R,E)-2-methyl-5-(*m*-tolyl)pent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (198)**

Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 467  $\mu$ L, 0.47 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.43 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und synthetisiertes (*E*)-1-(3-Bromprop-1-en-1-yl)-3-methylbenzen (2.5 Äq., 226.25 mg, 1.07 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 67 % (100 mg) isoliert werden

**Ausbeute:** 100 mg, 67 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.56$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

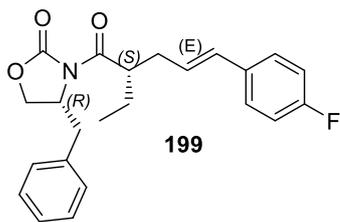
**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +10.61$  ( $c = 1.45$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.60$  min; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 364.19, gefunden 364.21.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 364.19072, gefunden 364.19162; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 386.17266, gefunden 386.17354.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.28\text{-}7.25$  (m, 3 H), 7.22-7.12 (m, 5 H), 7.02 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 6.43 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.27-6.19 (m, 1 H), 4.69 (ddt,  $J = 11.0, 7.8, 3.1$  Hz, 1 H), 4.18 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 4.12 (dd,  $J = 9.1, 2.8$  Hz, 1 H), 3.95 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 3.27 (dd,  $J = 13.4, 3.3$  Hz, 1 H), 2.67 (dd,  $J = 13.9, 6.6$  Hz, 1 H), 2.63 (dd,  $J = 13.4, 9.8$  Hz, 1 H), 2.39 (td,  $J = 14.8, 8.1$  Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.75, 153.31, 138.19, 137.34, 135.47, 132.69, 129.50, 128.57, 128.13, 127.42, 126.99, 126.92, 123.39, 66.13, 55.45, 38.14, 37.80, 37.64, 21.52, 16.73$  ppm.

**(R)-4-Benzyl-3-((S,E)-2-ethyl-5-(4-fluorphenyl)pent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (199)**

Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 441  $\mu$ L, 0.44 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (R)-4-Benzyl-3-butyryloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.40 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und synthetisiertes (E)-1-(3-Bromprop-1-en-1-yl)-4-fluorbenzen (2.5 Äq., 217.42 mg, 1.01 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 73 % (110 mg) als weißer Feststoff isoliert werden.

**Ausbeute:** 110 mg, 73 %, weißer Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.54$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -12.602$  ( $c = 0.49$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

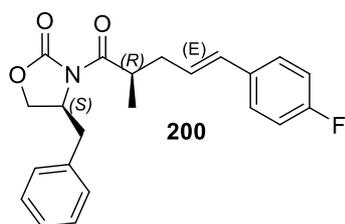
**Schmp.:**  $T_m = 95.5\text{-}96.3$  °C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.52$  min; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NF}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 382.18, gefunden 382.25.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NF}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 382.18130, gefunden 382.18182, berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NFNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 404.16324, gefunden 404.16363.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38\text{-}7.33$  (m, 1 H), 7.31-7.22 (m, 4 H), 7.13 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2 H), 7.03 (dd,  $J = 18.3, 9.6$  Hz, 1 H), 6.97 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.40 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.22-6.13(m, 1 H), 4.69 (ddd,  $J = 10.3, 6.0, 2.9$  Hz, 1 H), 4.16 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 4.10 (dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz, 1 H), 3.95 (td,  $J = 8.0, 4.0$  Hz, 1 H), 3.24 (dd,  $J = 13.4, 3.2$  Hz, 1 H), 2.64-2.56 (m, 1 H), 2.54 (dd,  $J = 13.4, 9.9$  Hz, 1 H), 2.50-2.44 (m, 1 H), 1.85-1.75 (m, 1 H), 1.65-1.58 (m, 1 H), 0.95 (t,  $J = 7.4$  HZ, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.16, 163.02, 153.37, 135.44, 131.23, 129.46, 129.05, 127.69, 127.64, 127.43, 126.98, 126.96, 115.62, 115.48, 66.02, 55.53, 44.40, 38.08, 35.96, 24.94, 11.83$  ppm.

**(S)-4-Benzyl-3-((R,E)-5-(4-fluorphenyl)-2-methylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (200)**

Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 467  $\mu$ L, 0.47 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.43 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und synthetisiertes (E)-1-(3-

Bromprop-1-en-1-yl)-4-fluorbenzen (2.5 Äq., 230.5 mg, 1.07 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 73 % (110 mg) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 110 mg, 63 %, farbloses Öl, Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.50$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = + 8.143$  ( $c = 0.31$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.28$  min, berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NF}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 368.16, gefunden 368.13.

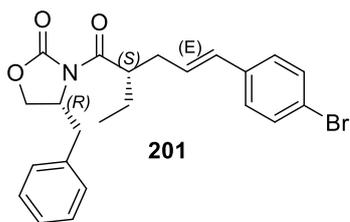
**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NF}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 368.16565, gefunden 368.16616, berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NFNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 390.14759, gefunden 390.14827.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.29\text{-}7.25$  (m, 5 H), 7.15 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 6.97 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 6.42 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.19-6.12 (m, 1 H), 4.71-4.66 (m, 1 H), 4.19 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 4.15-4.10 (m, 1 H), 3.95 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 3.25 (dd,  $J = 13.4, 3.3$  Hz, 1 H), 2.66 (dd,  $J = 13.2, 6.7$  Hz, 1 H), 2.65-2.56 (m, 1 H), 2.42-2.32 (m, 1 H), 1.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.68, 163.04, 161.41, 153.32, 135.39, 133.57, 131.40, 129.49, 129.08, 127.71, 127.66, 127.48, 126.87, 115.62, 115.48, 66.14, 55.48, 38.13, 37.78, 37.57, 16.79$  ppm.

**(R)-4-Benzyl-3-((S,E)-5-(4-bromphenyl)-2-ethylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (201)**

Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 441  $\mu$ L, 0.44 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (R)-4-Benzyl-3-butyryloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.40 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und synthetisiertes (E)-1-Brom-4-(3-bromprop-1-en-1-yl)benzen (2.5 Äq., 278.9



mg, 1.01 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1- 10:1) mit einer Ausbeute von 59 % (107 mg) als weißer Feststoff isoliert werden.

**Ausbeute:** 107 mg, 59 %, weißer Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.50$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = + 3.79$  ( $c = 0.50$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Schmp.:**  $T_m = 80.3\text{-}81.3$  °C

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 8.03$  min; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NBr}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 442.10, gefunden 443.97.

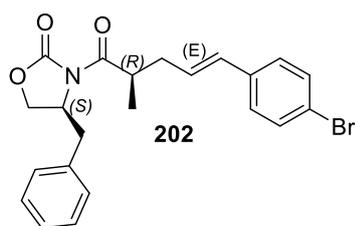
**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NBr}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 442.10123, gefunden 442.10109, berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}^{81}\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 444.09919, gefunden 444.09908.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.29-7.24 (m, 3 H), 7.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.13 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2 H), 6.37 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.25 (ddd,  $J = 15.7, 7.7, 6.8$  Hz, 1 H), 4.69 (ddt,  $J = 10.9, 7.7, 3.0$  Hz, 1 H), 4.16 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 4.10 (dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz, 1 H), 3.94 (tt,  $J = 8.1, 5.7$  Hz, 1 H), 3.24 (dd,  $J = 13.4, 3.3$  Hz, 1 H), 2.64-2.56 (m, 1 H), 2.53 (dd,  $J = 13.4, 9.9$  Hz, 1 H), 2.47 (dt,  $J = 13.8, 6.9$  Hz, 1 H), 1.82-1.76 (m, 1 H), 1.61 (ddd,  $J = 13.5, 7.4, 5.7$  Hz, 1 H), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.08, 153.38, 136.34, 135.42, 131.77, 131.27, 129.47, 129.07, 128.18, 127.77, 127.46, 121.03, 66.05, 55.48, 44.31, 38.10, 35.96, 24.96, 11.82$  ppm.

#### **(S)-4-Benzyl-3-((R,E)-5-(4-bromphenyl)-2-methylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (202)**

Eine 1 M NaHMDS-Lösung in THF (1.1 Äq., 467  $\mu\text{L}$ , 0.47 mmol) wurde in THF (1 mL) mit (S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.43 mmol) in trockenem THF (0.5 mL) und synthetisiertes (E)-1-Brom-4-(3-bromprop-1-en-1-yl)benzen (2.5 Äq., 295.8 mg, 1.07 mmol) nach **AV12** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels Silica-



Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 20:1-10:1) mit einer Ausbeute von 69 % (130 mg) als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 130 mg, 69 %, farbloses Öl, Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.51$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -4.186$  ( $c = 0.88$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.77$  min; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NBr}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 428.09, gefunden 428.47.

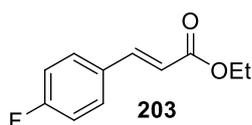
**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NBr}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 428.08558, gefunden 428.08533, berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}^{81}\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 430.08354, gefunden 430.08331.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.40$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.31-7.25 (m, 3 H), 7.20 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.18-7.13 (m, 2 H), 6.39 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.28-6.20 (m, 1 H), 4.68 (ddt,  $J = 11.0, 7.8, 3.1$  Hz, 1 H), 4.19 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 4.15-4.09 (m, 1 H), 3.95 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 3.24 (dd,  $J = 13.4, 3.3$  Hz, 1 H), 2.64 (ddd,  $J = 23.2, 13.6, 8.5$  Hz, 2 H), 2.41-2.34 (m, 1 H), 1.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.58, 153.30, 136.32, 135.36, 131.76, 131.43, 129.49, 129.08, 128.10, 127.77, 127.48, 121.04, 66.15, 55.48, 38.12, 37.69, 37.56, 16.80$  ppm.

### 6.3.3.3 Vorstufen für die substituierten aromatischen Bromide<sup>[90-91]</sup>

#### (E)-Ethyl 3-(4-fluorphenyl)acrylat (203)



4-Fluorbenzaldehyd (1.0 Äq., 1.73 mL, 16.1 mmol) in THF (40 mL) wurde mit Lithiumchlorid (1.2 Äq., 0.82 g, 19.32 mmol), mit Triethylphosphonacetat (1.2 Äq., 3.9 mL, 19.32 mmol) und DBU

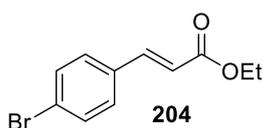
(1.1 Äq., 2.6 mL, 17.71 mmol) nach **AV15** umgesetzt.

**Ausbeute:** 3.1 g, 99 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.67$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

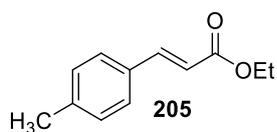
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.33$  min; berechnet für  $C_{11}H_{12}O_2F$   $[M+H]^+$ : 195.08, gefunden 194.92.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{11}H_{12}O_2F$   $[M+H]^+$ : 195.08158, gefunden 195.08214.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.64$  (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H), 7.51 (dd,  $J = 8.7, 5.4$  Hz, 2 H), 7.07 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.36 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H), 4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 166.99, 165.01, 163.01, 143.39, 130.90, 130.87, 130.06, 130.00, 118.24, 118.22, 116.25, 116.08, 60.68, 14.46$  ppm.

### (E)-Ethyl 3-(4-bromphenyl)acrylat (204)



4-Brombenzaldehyd (1.0 Äq., 2.0 g, 10.8 mmol) in THF (40 mL) wurde mit Lithiumchlorid (1.2 Äq., 0.55 g, 13 mmol), mit Triethylphosphonacetat (1.2 Äq., 2.6 mL, 13 mmol) und DBU (1.1 Äq., 1.74 mL, 11.88 mmol) nach **AV15** umgesetzt.

- Ausbeute:** 2.5 g, 93 %, farbloses Öl.
- DC:**  $R_f = 0.67$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.05$  min; berechnet für  $C_{11}H_{12}O_2Br$   $[M+H]^+$ : 255.00, gefunden 256.77.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{11}H_{12}O_2Br$   $[M+H]^+$ : 255.00152, gefunden 255.00232; berechnet für  $C_{11}H_{12}O_2^{81}Br$   $[M+H]^+$ : 256.99947, gefunden 257.00017.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.61$  (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H), 7.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.42 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H), 4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 166.84, 143.31, 133.56, 132.27, 129.55, 124.59, 119.17, 60.77, 14.45$  ppm.

**(E)-Ethyl 3-(p-tolyl)acrylat (205)**

P-Toluolbenzaldehyd (1.0 Äq., 1.98 mL, 16.6 mmol) in THF (40 mL) wurde mit Lithiumchlorid (1.2 Äq., 0.844 g, 19.99 mmol), mit Triethylphosphonacetat (1.2 Äq., 4 mL, 19.99 mmol) und DBU (1.1 Äq., 2.7 mL, 18.26 mmol) nach **AV15** umgesetzt

**Ausbeute:** 3.09 g, 97 %, farbloses Öl.

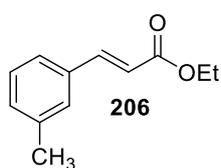
**DC:**  $R_f = 0.70$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.68$  min; berechnet für  $C_{12}H_{15}O_2$   $[M+H]^+$ : 191.11, gefunden 190.96.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{12}H_{15}O_2$   $[M+H]^+$ : 191.10666, gefunden 191.10714; berechnet für  $C_{12}H_{14}O_2Na$   $[M+Na]^+$ : 213.08860, gefunden 213.08926.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.66$  (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H), 7.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.19 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 6.39 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H), 4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 167.32, 144.71, 140.75, 131.91, 129.75, 128.18, 117.36, 60.54, 21.59, 14.49$  ppm.

**(E)-Ethyl 3-(m-tolyl)acrylat (206)**

M-Tolualbenzaldehyd (1.0 Äq., 1.96 mL, 16.6 mmol) in THF (40 mL) wurde mit Lithiumchlorid (1.2 Äq., 0.844 g, 19.99 mmol), mit Triethylphosphonacetat (1.2 Äq., 4 mL, 19.99 mmol) und DBU (1.1 Äq., 2.7 mL, 18.26 mmol) nach **AV15** umgesetzt.

**Ausbeute:** 3.17 g, 99 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.60$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

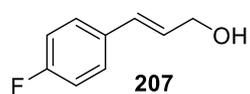
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.81$  min; berechnet für  $C_{12}H_{15}O_2$   $[M+H]^+$ : 191.11, gefunden 190.94.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.66 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1 H), 7.33 (d,  $J$  = 7.70 Hz, 2 H), 7.28 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H), 7.19 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 6.43 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1 H), 4.26 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.34 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.21, 144.90, 138.67, 134.60, 131.18, 128.90, 128.82, 125.38, 118.23, 60.59, 21.47, 14.48 ppm.

### DIBAL-H-Reduktion

#### (*E*)-3-(4-Fluorphenyl)prop-2-en-1-ol (**207**)



Ethyl-(*E*)-3-(4-fluorphenyl)acrylat (1.0 Äq., 2 g, 10.4 mmol) in trockenem Toluol (30 mL) wurde mit DIBAL-H (2.2 Äq., 22.88 mmol) in Toluol (1.0 M, 23 mL) nach **AV16** versetzt. Die Rohmischung wurde über eine Silica-Chromatographie (40-80 % Ethylacetat in Cyclohexan) gereinigt und Alkohol **207** konnte isoliert werden.

**Ausbeute:** 1.6 g, 99 %, weißer Feststoff.

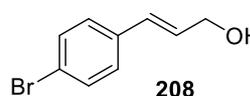
**DC:**  $R_f$  = 0.21 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Schmp.:**  $T_m$  = 60.5-61.2 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.39-7.30 (m, 2 H), 7.01 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H), 6.59 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1 H), 6.29 (dt,  $J$  = 15.9, 5.7 Hz, 1 H), 4.32 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.48, 130.16, 128.37, 128.15, 128.09, 115.74, 115.57, 71.65, 63.80 ppm.

#### (*E*)-3-(4-Bromphenyl)prop-2-en-1-ol (**208**)



Ethyl-(*E*)-3-(4-bromphenyl)acrylat (1.0 Äq., 1.5 g, 5.88 mmol) in trockenem Toluol (25 mL) wurde mit DIBAL-H (2.2 Äq., 12.9 mmol) in Toluol (1 M, 13 mL) nach **AV16** versetzt. Die Rohmischung wurde über eine Silica-

Chromatographie (40-80 % Ethylacetat in Cyclohexan) gereinigt und der Alkohol konnte isoliert werden.

**Ausbeute:** 1.04 g, 83 %, weißer Feststoff.

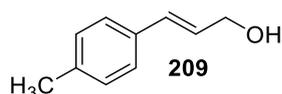
**DC:**  $R_f = 0.21$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Schmp.:**  $T_m = 146.1-146.4$  °C.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.44$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.24 (m, 2 H), 6.56 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H), 6.36 (dt,  $J = 15.9, 5.6$  Hz, 1 H), 4.32 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 135.41, 131.86, 129.96, 129.48, 128.12, 63.69$  ppm.

### (*E*)-3-(*p*-Tolyl)prop-2-en-1-ol (209)



Ethyl-(*E*)-3-(*p*-tolyl)acrylat (1.0 Äq., 1 g, 5.3 mmol) in trockenem Dichlormethan (50 mL) wurde mit DIBAL-H (2.1 Äq., 11.13 mmol) in Cyclohexan (1 M, 11.1 mL) nach **AV16** versetzt. Die Rohmischung wurde über eine Silica-Chromatographie (40 → 80 % Ethylacetat in Cyclohexan) gereinigt und der entsprechende Alkohol konnte isoliert werden.

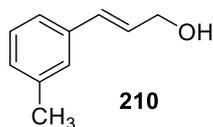
**Ausbeute:** 330 mg, 42 %, weißer Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.24$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Schmp.:**  $T_m = 44.0-44.8$  °C.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.29$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.13 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 6.59 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H), 6.32 (dt,  $J = 15.9, 5.9$  Hz, 1 H), 4.31 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 2.34 (3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 133.99, 132.84, 131.40, 129.44, 127.58, 126.53, 64.03, 21.35$  ppm.

**(E)-3-(m-Tolyl)prop-2-en-1-ol (210)**

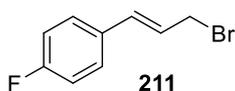
Ethyl-(E)-3-(m-tolyl)acrylat (1.0 Äq., 2 g, 10.6 mmol) in trockenem Toluol (30 mL) wurde mit DIBAL-H (2.2 Äq., 23.32 mmol) in Toluol (1 M, 23.32 mL) nach **AV16** versetzt. Die Rohmischung wurde über eine Silica-Chromatographie (40 → 80 % Ethylacetat in Cyclohexan) gereinigt und der entsprechende Alkohol konnte isoliert werden.

**Ausbeute:** 1.6 g, 99 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.17$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.29$  (d,  $J = 21.7$  Hz, 2 H),  $7.13$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 2 H),  $6.65$  (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H),  $6.41$  (dt,  $J = 15.9, 5.8$  Hz, 1 H),  $4.37$  (dd,  $J = 5.7, 1.3$  Hz, 2 H),  $2.41$  (s, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 138.27, 136.74, 131.43, 128.64, 128.62, 128.42, 123.74, 63.92, 21.52$  ppm.

**Bromierung mit  $\text{PBr}_3$** **(E)-1-(3-Bromprop-1-en-1-yl)-4-fluorobenzen (211)**

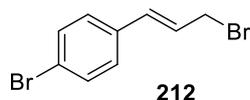
(E)-3-(4-Fluorphenyl)prop-2-en-1-ol (1.0 Äq., 356 mg, 2.34 mmol) in 2 mL Diethylether wurde mit  $\text{PBr}_3$  (1.1 Äq., 242  $\mu\text{L}$ , 2.58 mmol) nach **AV17** umgesetzt.

**Ausbeute:** 440 mg, 87 %.

**DC:**  $R_f = 0.88$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.36$  (d,  $J = 8.6, 5.5$  Hz, 2 H),  $7.02$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H),  $6.61$  (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H),  $6.31$  (dt,  $J = 15.6, 7.8$  Hz, 1 H),  $4.15$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.90, 161.92, 133.49, 132.17, 128.53, 128.47, 125.16, 125.14, 115.88, 115.71, 33.36$  ppm.

**(E)-1-Brom-4-(3-bromprop-1-en-1-yl)benzen (212)**

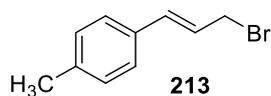
(E)-3-(4-Bromphenyl)prop-2-en-1-ol (1.0 Äq., 374 mg, 1.76 mmol) in 2 mL Diethylether wurde mit  $\text{PBr}_3$  (1.1 Äq., 182  $\mu\text{L}$ , 1.93 mmol) nach **AV17** umgesetzt.

**Ausbeute:** 382 mg, 79 %.

**DC:**  $R_f = 0.81$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.45$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.24 (s, 2 H), 6.58 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H), 6.39 (dt,  $J = 15.5, 7.7$  Hz, 1 H), 4.14 (dd,  $J = 7.7, 0.9$  Hz, 2 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 134.92, 133.44, 131.96, 128.38, 126.17, 122.41, 33.06$  ppm.

**(E)-1-(3-Bromprop-1-en-1-yl)-4-methylbenzen (213)**

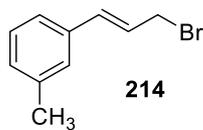
(E)-3-(p-Tolyl)prop-2-en-1-ol (1.0 Äq., 316 mg, 2.13 mmol) in 2 mL Diethylether wurde mit  $\text{PBr}_3$  (1.1 Äq., 219  $\mu\text{L}$ , 2,34 mmol) nach **AV17** umgesetzt.

**Ausbeute:** 390 mg, 86 %.

**DC:**  $R_f = 0.85$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.28$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.14 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 6.62 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H), 6.35 (dt,  $J = 15.6, 7.8$  Hz, 1 H), 4.16 (d,  $J = 7.8, 0.9$  Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 138.74, 134.94, 133.44, 129.74, 127.07, 124.59, 34.18, 21.64$ .

**(E)-1-(3-Bromprop-1-en-1-yl)-3-methylbenzen (214)**

214

(E)-3-(m-Tolyl)prop-2-en-1-ol (1.0 Äq., 320 mg, 2.16 mmol) in 2 mL Diethylether wurde mit PBr<sub>3</sub> (1.1 Äq., 223 µL, 2.37 mmol) nach **AV17** umgesetzt.

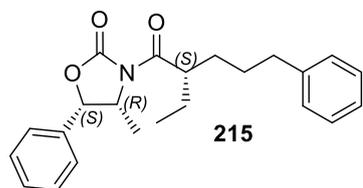
**Ausbeute:** 375 mg, 83 %.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.85 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.21 (p, J = 7.5 Hz, 3 H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 6.39 (dt, J = 15.6, 7.8 Hz, 1 H), 4.16 (d, J = 7.8, 0.8 Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 138.39, 135.92, 134.83, 129.31, 128.69, 127.58, 125.17, 124.10, 33.69, 21.51.

## 6.3.3.5 Hydrierte Verbindungen

**(4R,5S)-3-((S)-2-Ethyl-5-phenylpentanoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (215)**

215

(4R,5S)-3-((S,E)-2-Ethyl-5-phenylpent-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 192 mg, 0.53 mmol) in Ethylacetat (20 mL) wurde mit 10 mol % Pd/ C (3 mg) nach **AV18** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels einer Silica-

Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) mit einer Ausbeute von 99 % (0.19 g) isoliert werden.

**Ausbeute:** 190 mg, 99 %, farbloses Öl.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.67 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

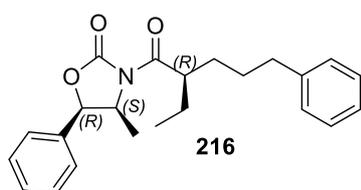
**Drehwert:** [α]<sub>D</sub> = + 33.64 (c = 0.33 in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B): t<sub>R</sub> = 7.95 min; berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 366.21, gefunden 366.07.

**HR-MS:** Berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 366.20637, gefunden 366.20736, berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>: 388.18831, gefunden 388.18923.

- <sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.74-7.34 (m, 3 H), 7.30 (dd,  $J$  = 13.1, 6.0 Hz, 3 H), 7.25 (s, 1 H), 7.17 (dd,  $J$  = 10.6, 4.6 Hz, 3 H), 5.64 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 4.80 (p,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H), 3.81 (tt,  $J$  = 7.9, 5.5 Hz, 1 H), 2.68-2.56 (m, 2 H), 1.82-1.76 (m, 1 H), 1.76-1.70 (m, 1 H), 1.65 (dt,  $J$  = 15.0, 7.5 Hz, 2 H), 1.61-1.51 (m, 2 H), 0.92 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H), 0.88 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H) ppm.
- <sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.63, 152.95, 142.34, 133.54, 128.89, 128.85, 128.51, 128.42, 125.85, 125.80, 78.85, 55.10, 44.24, 36.09, 31.80, 28.97, 25.36, 14.74, 11.83 ppm.

**(4*S*,5*R*)-3-((*R*)-2-Ethyl-5-phenylpentanoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (216)**



(4*S*,5*R*)-3-((*R*,*E*)-2-Ethyl-5-phenylpent-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 80 mg, 0.22 mmol) in Ethylacetat (20 mL) wurde mit 10 mol % Pd/ C (2.4 mg) nach **AV18** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels einer

Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) mit einer Ausbeute von 87 % (70 mg) isoliert werden.

**Ausbeute:** 70 mg, 87 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.55 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -52.42$  ( $c = 0.23$  in CHCl<sub>3</sub>).

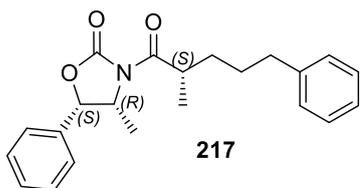
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.96$  min; berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 366.21, gefunden 366.12.

**HR-MS:** Berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 366.20637, gefunden 366.20708, berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>: 388.18831, gefunden 388.18906.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.40 (dq,  $J$  = 14.5, 7.1 Hz, 3 H), 7.31 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 7.26 (s, 1 H), 7.17 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H), 5.64 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 4.80 (p,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H), 3.81 (tt,  $J$  = 7.9, 5.5 Hz, 1 H), 2.67-2.56 (m, 2 H), 1.82-1.69 (m, 2 H), 1.65 (dt,  $J$  = 14.9, 7.6 Hz, 2 H), 1.60-1.51 (m, 2 H), 0.92 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H), 0.88 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.63, 152.99, 142.35, 133.56, 128.89, 128.86, 128.52, 128.43, 125.86, 125.81, 78.86, 55.10, 44.25, 36.09, 31.80, 28.97, 25.37, 14.74, 11.83 ppm.

**(4*R*,5*S*)-4-Methyl-3-((*S*)-2-methyl-5-phenylpentanoyl)-5-phenyloxazolidin-2-on (217)**



217

(4*R*,5*S*)-4-Methyl-3-((*S*,*E*)-2-methyl-5-phenylpent-4-enoyl)-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.29 mmol) in Ethylacetat (20 mL) wurde mit 10 mol % Pd/ C (3.2 mg) nach **AV18** umgesetzt. Das Produkt konnte

mittels eine Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) mit einer Ausbeute von 97 % (98 mg) isoliert werden.

**Ausbeute:** 98 mg, 97 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.66 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

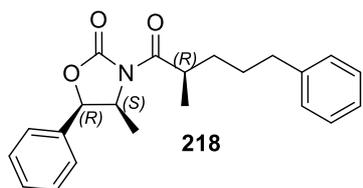
**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +70.46$  ( $c = 0.39$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.71$  min; berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 352.19, gefunden 352.14.

**HR-MS:** Berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 352.19072, gefunden 352.19115, berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>: 374.17266, gefunden 374.17332.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.40 (tt,  $J = 14.5, 7.2$  Hz, 3 H), 7.29 (dd,  $J = 13.4, 7.4$  Hz, 4 H), 7.17 (t,  $J = 6.2$  Hz, 3 H), 5.65 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 4.78 (p,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 3.82 (h,  $J = 6.85$  Hz, 1 H), 2.70-2.55 (m, 2 H), 1.87-1.75 (m, 1 H), 1.67 (dt,  $J = 15.5, 7.7$  Hz, 2 H), 1.54-1.43 (m, 1 H), 1.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.88 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 177.13, 152.86, 142.36, 133.62, 128.90, 128.85, 128.51, 128.44, 125.87, 125.81, 78.88, 55.00, 37.59, 36.02, 33.55, 28.97, 17.15, 14.78 ppm.

**(4*S*,5*R*)-4-Methyl-3-((*R*)-2-methyl-5-phenylpentanoyl)-5-phenyloxazolidin-2-on (218)**

218

(4*S*,5*R*)-4-Methyl-3-((*R*,*E*)-2-methyl-5-phenylpent-4-enoyl)-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.29 mmol) in Ethylacetat (20 mL) wurde mit 10 mol % Pd/ C (3.2 mg) nach **AV18** umgesetzt. Das Produkt konnte

mittels eine Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) mit einer Ausbeute von 86 % (87 mg) isoliert werden.

**Ausbeute:** 87 mg, 86 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.58$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -54.37$  ( $c = 0.31$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.69$  min; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 352.19, gefunden 352.11.

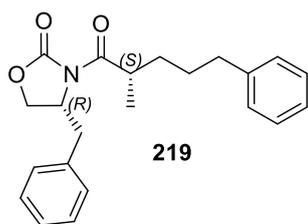
**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 352.19072, gefunden 352.19080, berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 374.17266, gefunden 374.17282; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 369.21727, gefunden 369.21755.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.40$  (dq,  $J = 14.5, 7.2$  Hz, 3 H), 7.32-7.25 (m, 4 H), 7.17 (t,  $J = 6.2$  Hz, 3 H), 5.65 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 4.78 (p,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 3.82 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 2.74-2.49 (m, 2 H), 1.87-1.77 (m, 1 H), 1.67 (dt,  $J = 15.5, 7.7$  Hz, 2 H), 1.53-1.44 (m, 1 H), 1.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.88 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177.14, 152.87, 142.36, 133.58, 128.90, 128.86, 128.52, 128.44, 125.87, 125.81, 78.89, 55.01, 37.60, 36.03, 33.55, 28.98, 17.16, 14.79$  ppm.

**(*R*)-4-Benzyl-3-((*S*)-2-methyl-5-phenylpentanoyl)oxazolidin-2-on (219)**

(*R*)-4-Benzyl-3-((*S*,*E*)-2-methyl-5-phenylpent-4-enoyl)-oxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.29 mmol) in Ethylacetat (20 mL) wurde mit 10 mol % Pd/ C (3.2 mg) nach **AV18**



219

umgesetzt. Das Produkt konnte mittels einer Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) mit einer Ausbeute von 97 % (97 mg) isoliert werden.

**Ausbeute:** 97 mg, 97 %, farbloses Öl, Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.48$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -18.95$  ( $c = 0.61$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

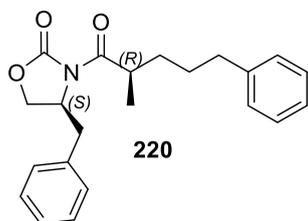
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.48$  min; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 352.19, gefunden 352.08.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 352.19072, gefunden 352.19090, berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 374.17266, gefunden 374.17298; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 369.21727, gefunden 369.21753.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.35\text{-}7.25$  (m, 5 H), 7.19 (dt,  $J = 14.4, 7.2$  Hz, 5 H), 4.71-4.64 (m, 1 H), 4.21-4.11 (m, 2 H), 3.79 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 3.29 (dd,  $J = 13.3, 3.2$  Hz, 1 H), 2.76-2.57 (m, 3 H), 1.89-1.79 (m, 1 H), 1.74-1.65 (m, 2 H), 1.53-1.44 (m, 1 H), 1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177.35, 153.26, 142.32, 135.51, 129.55, 129.10, 128.53, 128.47, 127.48, 125.91, 66.16, 55.54, 38.27, 37.55, 36.02, 33.60, 29.01, 16.95$  ppm.

#### (S)-4-Benzyl-3-((R)-2-methyl-5-phenylpentanoyl)oxazolidin-2-on (220)



220

(S)-4-Benzyl-3-((R,E)-2-methyl-5-phenylpent-4-

enoyl)oxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.29 mmol) in Ethylacetat (20 mL) wurde mit 10 mol % Pd/ C (3.2 mg) nach **AV18** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels einer Silica-

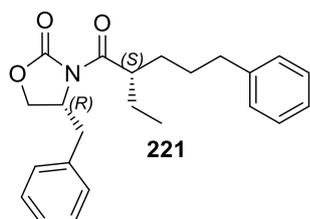
Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) mit einer Ausbeute von 98 % (99 mg) isoliert werden.

**Ausbeute:** 99 mg, 98 %, farbloses Öl, Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.44$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

- Drehwert:**  $[\alpha]_D = + 22.44$  ( $c = 0.3$  in  $\text{CHCl}_3$ ).
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.47$  min; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 352.19, gefunden 352.07.
- HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 352.19072, gefunden 352.19124, berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 374.17266, gefunden 374.17325; berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 369.21727, gefunden 369.21726.
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.34\text{-}7.26$  (m, 5 H), 7.19 (dt,  $J = 14.5, 7.2$  Hz, 5 H), 4.68 (ddd,  $J = 10.8, 7.0, 3.2$  Hz, 1 H), 4.22-4.12 (m, 2 H), 3.84-3.74 (m, 1 H), 3.29 (dd,  $J = 13.3, 3.3$  Hz, 1 H), 2.74-2.58 (m, 3 H), 1.84 (ddd,  $J = 13.0, 12.4, 7.1$  Hz, 1 H), 1.74-1.66 (m, 2 H), 1.54-1.45 (m, 1 H), 1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177.35, 155.89, 142.14, 142.33, 135.50, 129.55, 129.09, 128.53, 128.47, 127.48, 125.91, 66.16, 55.54, 38.26, 37.55, 36.02, 33.59, 29.01, 16.95$  ppm.

**(R)-4-Benzyl-3-((S)-2-ethyl-5-phenylpentanoyl)oxazolidin-2-on (221)**

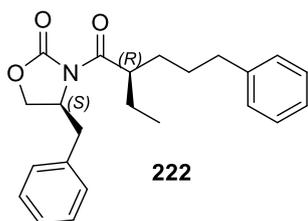


(R)-4-Benzyl-3-((S,E)-2-ethyl-5-phenylpent-4-enoyl)-oxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.28 mmol) in Ethylacetat (20 mL) wurde mit 10 mol % Pd/ C (2.9 mg) nach **AV18** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels einer Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) mit einer Ausbeute von 81 % (82 mg) isoliert werden.

- Ausbeute:** 82 mg, 81 %, farbloses Öl.
- DC:**  $R_f = 0.47$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).
- Drehwert:**  $[\alpha]_D = - 30.18$  ( $c = 0.39$  in  $\text{CHCl}_3$ ).
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.75$  min; berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 366.21, gefunden 366.08.

- HR-MS:** Berechnet für  $C_{23}H_{28}O_3N$   $[M+H]^+$ : 366.20637, gefunden 366.20699, berechnet für  $C_{23}H_{27}O_3NNa$   $[M+Na]^+$ : 388.18831, gefunden 388.18896; berechnet für  $C_{23}H_{31}O_3N_2$   $[M+NH_4]^+$ : 383.23292, gefunden 383.23280.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.34-7.26 (m, 5 H), 7.23-7.16 (m, 5 H), 4.69 (qd,  $J$  = 6.8, 3.2 Hz, 1 H), 4.20-4.12 (m, 2 H), 3.82-3.73 (m, 1 H), 3.30 (dd,  $J$  = 13.3, 3.2 Hz, 1 H), 2.65 (ddd,  $J$  = 19.7, 13.4, 8.2 Hz, 3 H), 1.85-1.76 (m, 1 H), 1.75-1.64 (m, 2 H), 1.63-1.49 (m, 3 H), 0.90 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 176.81, 153.33, 142.31, 135.56, 129.55, 129.09, 128.53, 128.46, 127.47, 125.90, 66.08, 55.61, 44.15, 38.26, 36.09, 31.75, 29.03, 25.19, 11.78 ppm.

**(S)-4-Benzyl-3-((R)-2-ethyl-5-phenylpentanoyl)oxazolidin-2-on (222)**



222

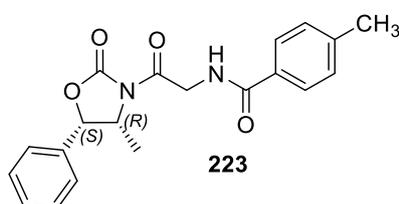
(S)-4-Benzyl-3-((R,E)-2-ethyl-5-phenylpent-4-enoyl)-oxazolidin-2-on (1.0 Äq., 100 mg, 0.28 mmol) in Ethylacetat (20 mL) wurde mit 10 mol % Pd/ C (3.0 mg) nach **AV18** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels einer Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) mit einer Ausbeute von 89 % (89 mg) isoliert werden.

- Ausbeute:** 89 mg, 89 %, farbloses Öl, Wachs.
- DC:**  $R_f$  = 0.52 (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).
- Drehwert:**  $[\alpha]_D = +20.49$  ( $c = 0.65$  in  $CHCl_3$ ).
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.77$  min; berechnet für  $C_{23}H_{28}O_3N$   $[M+H]^+$ : 366.21, gefunden 366.09.
- HR-MS:** Berechnet für  $C_{23}H_{28}O_3N$   $[M+H]^+$ : 366.20637, gefunden 366.20616.
- $^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.36-7.26 (m, 5 H), 7.23-7.15 (m, 5 H), 4.69 (ddd,  $J$  = 13.3, 6.8, 3.2 Hz, 1 H), 4.20-4.12 (m, 2 H), 3.82-3.75 (m, 1 H), 3.31 (dd,  $J$  = 13.3, 3.3 Hz, 1 H), 2.73-2.59 (m, 3 H), 1.84-1.76 (m, 1 H), 1.75-1.64 (m, 3 H), 1.62-1.51 (m, 3 H), 0.90 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.10, 166.75, 142.31, 135.73, 129.55, 129.10, 128.53, 128.46, 127.47, 125.90, 66.08, 55.65, 44.14, 38.26, 36.09, 31.75, 29.04, 25.19, 11.78 ppm.

### 6.3.3.6 Verbindungen ohne Stereozentrum an der Seitenkette

#### 4-Methyl-*N*-(2-((4*R*,5*S*)-4-methyl-2-oxo-5-phenyloxazolidin-3-yl)-2-oxoethyl)-benzamid (**223**)



(4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 200 mg, 1.13 mmol) in THF (5 mL) wurde mit *n*-BuLi (1.2 Äq., 1.35 mmol) in Hexan (2.5 M, 0.54 mL), mit 4-Methylhippusäure (1.2 Äq., 261.67 mg, 1.35 mmol), mit

Triethylamin (1.7 Äq., 0.25 mL, 1.92 mmol) und Pivaloylchlorid (1.7 Äq., 0.24 mL, 1.92 mmol) nach **AV19** versetzt. Das Produkt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) mit einer Ausbeute von 23 % (92 mg) isoliert.

**Ausbeute:** 92 mg, 23 %, leicht gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.47 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +6.47$  ( $c = 0.23$  in CHCl<sub>3</sub>).

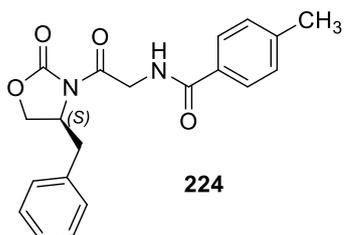
**Schmp.:**  $T_m = 230.9$ -231.9 °C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.78$  min; berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 353.14, gefunden 353.07.

**HR-MS:** Berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 353.14958, gefunden 353.15018.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.74 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.41 (dq,  $J = 14.4, 7.1$  Hz, 3 H), 7.31 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 5.76 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 4.88 (dd,  $J = 19.5, 5.4$  Hz, 1 H), 4.84-4.75 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 0.95 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.39, 166.56, 151.96, 142.38, 133.50, 133.06, 129.42, 129.14, 128.95, 127.28, 125.82, 71.65, 55.05, 44.64, 21.63, 14.71 ppm

**(S)-N-(2-(4-Benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-2-oxoethyl)-4-methylbenzamid (224)**

(S)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (1.0 Äq., 200 mg, 1.13 mmol) in THF (7 mL) wurde mit *n*-BuLi (1.2 Äq., 1.37 mmol) in Hexanes (2.5 M, 0.55 mL), mit 4-Methylhippusäure (1.2 Äq., 264.4 mg, 1.37 mmol), mit Triethylamin (1.7 Äq., 0.27 mL, 1.92 mmol) und Pivaloylchlorid (1.3 Äq., 0.18 mL, 1.47 mmol) nach **AV19** versetzt. Das Produkt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) mit einer Ausbeute von 22 % (87 mg) isoliert.

**Ausbeute:** 87 mg, 22 %, leicht gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.27$  (Cyclohexane/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +48.72$  ( $c = 0.23$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

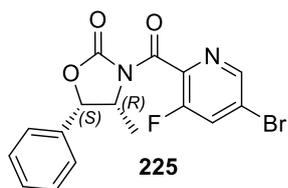
**Schmp.:**  $T_m = 58.1\text{-}59.4$  °C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.58$  min; berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 353.14, gefunden 353.10.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 353.14958, gefunden 353.15017; berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_3$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 370.17613, gefunden 370.17621; berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 375.13153, gefunden 375.13227.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.75$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.34 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.21 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 4.82 (ddd,  $J = 44.8, 19.3, 5.3$  Hz, 2 H), 4.71 (ddt,  $J = 11.1, 7.8, 3.1$  Hz, 1 H), 4.33-4.28 (m, 1 H), 4.25 (dd,  $J = 9.1, 2.9$  Hz, 1 H), 3.33 (dd,  $J = 13.5, 3.3$  Hz, 1 H), 2.84 (dd,  $J = 13.5, 9.5$  Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.58, 167.59, 153.31, 142.45, 134.95, 131.13, 129.54, 129.44, 129.23, 127.67, 127.28, 67.18, 55.25, 44.59, 37.90, 21.65$  ppm.

**(4R,5S)-3-(5-Brom-3-fluorpicolinoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (225)**

(4R,5S)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 200 mg, 1.13 mmol) in THF (5 mL) wurde mit *n*-BuLi (1.2 Äq., 1.37 mmol) in Hexan (2.5 M, 0.55 mL), mit 5-Brom-3-fluorpyridin-2-carbonsäure (1.2 Äq., 300 mg, 1.37 mmol), mit Triethylamin (1.7 Äq., 0.27 mL, 1.92 mmol) und Pivaloylchlorid (1.3 Äq., 0.18 mL, 1.47 mmol) nach **AV19** versetzt. Das Produkt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) mit einer Ausbeute von 57 % (24 mg) isoliert.

**Ausbeute:** 24 mg, 57 %, farbloser Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.33$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

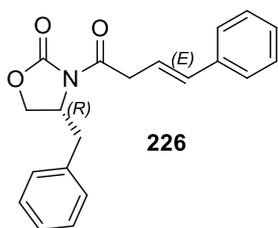
**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +56.13$  ( $c = 0.89$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.45$  min; berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_2\text{BrF}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 379.00, gefunden 379.09.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_2\text{BrF}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 379.00881 gefunden 379.01027; berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_2^{81}\text{BrF}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 381.00676, gefunden 381.00765; berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2\text{BrFNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 400.99075, gefunden 400.99149; berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2^{81}\text{BrFNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 402.98871, gefunden 402.98941.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.55$  (s, 1 H), 7.72 (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1 H), 7.43 (dq,  $J = 14.5, 7.2$  Hz, 3 H), 7.33 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 5.82 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.93 (p,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 1.09 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.08, 154.96, 152.20, 146.72, 146.69, 139.77, 133.06, 129.23, 128.99, 127.27, 127.10, 122.53, 125.95, 80.00, 55.37, 14.63$  ppm.

**(*R,E*)-4-Benzyl-3-(4-phenylbut-3-enoyl)oxazolidin-2-on (226)**

226

(*R*)-4-Benzylloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 200 mg, 1.13 mmol) in THF (5 mL) wurde mit *n*-BuLi (1.2 Äq., 1.35 mmol) in Hexan (2.5 M, 0.54 mL), mit *trans*-Stryrylessigsäure (1.2 Äq., 219 mg, 1.37 mmol), mit Triethylamin (1.7 Äq., 0.25 mL, 1.92 mmol) und Pivaloylchlorid (1.7 Äq., 0.24 mL, 1.92 mmol) nach **AV19** versetzt. Das Produkt wurde mittels Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) mit einer Ausbeute von 28 % (100 mg) isoliert.

**Ausbeute:** 100 mg, 28 %, leicht gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.45$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -69.94$  ( $c = 0.33$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

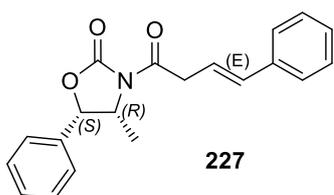
**Schmp.:**  $T_m = 87.7\text{-}89.1$  °C.

**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 6.78$  min; berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 322.14, gefunden 322.11.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 322.14377, gefunden 322.14422.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.41$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.32 (t,  $J = 7.7$  Hz, 4 H), 7.28 (m, 1 H), 7.22 (m, 3 H), 6.60 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H), 6.40 (dt,  $J = 15.9, 7.0$  Hz, 1 H), 4.74-4.66 (m, 1 H), 4.27-4.17 (m, 2 H), 3.90 (qd,  $J = 17.0, 7.0$  Hz, 2 H), 3.31 (dd,  $J = 13.4, 3.0$  Hz, 1 H), 2.81 (dd,  $J = 13.4, 9.5$  Hz, 1 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.35, 153.53, 137.03, 135.28, 134.37, 129.60, 129.13, 128.69, 126.53, 121.31, 66.42, 55.34, 39.63, 38.00$  ppm.

**(*4R,5S*)-4-Methyl-5-phenyl-3-((*E*)-4-phenylbut-3-enoyl)oxazolidin-2-on (227)**

227

(*4R,5S*)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 200 mg, 1.13 mmol) in THF (5 mL) wurde mit *n*-BuLi (1.2 Äq., 1.35 mmol) in Hexan (2.5 M, 0.54 mL), mit *trans*-Stryrylessigsäure (1.2 Äq., 219 mg, 1.37 mmol), mit Triethylamin (1.7 Äq., 0.25 mL, 1.92 mmol) und Pivaloylchlorid (1.7 Äq., 0.24 mL, 1.92 mmol) nach **AV19** versetzt.

Nach Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) lag das Produkt mit einer Ausbeute von 39 % (140 mg) vor.

**Ausbeute:** 140 mg, 39 %, leicht gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.48$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = + 5.15$  ( $c = 0.27$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**Schmp.:**  $T_m = 82.5\text{-}83.2$  °C.

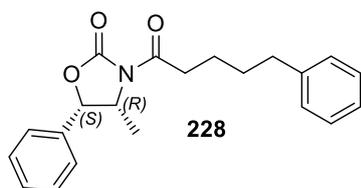
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.96$  min; berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 322.14, gefunden 322.02.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 322.14377, gefunden 322.14391; berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 344.12571, gefunden 344.12602.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38$  (dd,  $J = 4.7, 2.9$  Hz, 5 H), 7.31 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4 H), 7.25-7.20 (m, 1 H), 6.57 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H), 6.37 (dt,  $J = 15.9, 6.9$  Hz, 1 H), 5.09 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1 H), 4.49-4.38 (m, 1 H), 3.90 (dd,  $J = 6.9, 0.9$  Hz, 2 H), 1.58 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.56, 153.27, 137.41, 137.04, 134.21, 129.47, 129.29, 128.66, 127.73, 126.52, 125.43, 121.38, 82.11, 58.35, 39.89, 19.61$  ppm.

#### (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-3-(5-phenylpentanoyl)oxazolidin-2-on (228)



(4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 200 mg, 1.13 mmol) in THF (5 mL) wurde mit *n*-BuLi (1.2 Äq., 1.35 mmol) in Hexan (2.5 M, 0.54 mL), mit 5-Phenylvalersäure (1.2 Äq., 241 mg, 1.35 mmol), mit

Triethylamin (1.7 Äq., 0.25 mL, 1.92 mmol) und Pivaloylchlorid (1.7 Äq., 0.24 mL, 1.92 mmol) nach **AV19** versetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) lag das Produkt mit einer Ausbeute von 65 % (250 mg) vor.

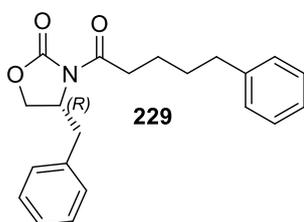
**Ausbeute:** 250 mg, 65 %, weißer Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.48$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = + 31.38$  ( $c = 0.33$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

- Schmp.:**  $T_m = 76.4\text{-}77.2\text{ }^\circ\text{C}$ .
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.44\text{ min}$ ; berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 338.17; gefunden 338.11.
- HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 338.17507, gefunden 338.17555; berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 360.15701, gefunden 360.15745.
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.40$  (dq,  $J = 14.5, 7.1\text{ Hz}$ , 3 H), 7.32-7.27 (m, 4 H), 7.21-7.15 (m, 3 H), 5.65 (d,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 1 H), 4.75 (p,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 1 H), 2.97 (qd,  $J = 16.9, 8.4\text{ Hz}$ , 2 H), 2.67 (t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 2 H), 1.78-1.67 (m, 4 H), 0.89 (d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 3 H) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.09, 153.20, 142.33, 133.51, 128.92, 128.87, 128.46, 125.90, 125.81, 79.14, 54.92, 35.81, 35.62, 30.94, 24.11, 14.73$  ppm.

**(R)-4-Benzyl-3-(5-phenylpentanoyl)oxazolidin-2-on (229)**



(R)-4-Benzyl-3-(5-phenylpentanoyl)oxazolidin-2-on (1.0 Äq., 200 mg, 1.13 mmol) in THF (5 mL) wurde mit *n*-BuLi (1.2 Äq., 1.35 mmol) in Hexan (2.5 M, 0.54 mL), mit 5-Phenylvalersäure (1.2 Äq., 243 mg, 1.37 mmol), mit Triethylamin (1.7 Äq., 0.25 mL, 1.92 mmol) und Pivaloylchlorid (1.3 Äq., 176.9 mg, 1.47 mmol) nach **AV19** versetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 10:1) lag das Produkt mit einer Ausbeute von 61 % (230 mg) vor.

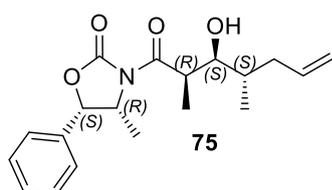
- Ausbeute:** 230 mg, 61 %, farbloses Öl.
- DC:**  $R_f = 0.39$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 8:2).
- Drehwert:**  $[\alpha]_D = -48.75$  ( $c = 0.44$  in  $\text{CHCl}_3$ ).
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.19\text{ min}$ ; berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 338.17, gefunden 338.09.
- HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 338.17507, gefunden 338.17539; berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 360.15701, gefunden 360.15712; berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 355.20162, gefunden 355.20150.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.42 – 7.29 (m, 5H), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 4.71 (qd,  $J$  = 6.9, 3.2 Hz, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 3.34 (dd,  $J$  = 13.4, 3.1 Hz, 1H), 3.13 – 2.92 (m, 2H), 2.81 (dd,  $J$  = 13.3, 9.6 Hz, 1H), 2.73 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 137.23, 153.55, 142.26, 135.42, 129.52, 129.06, 128.52, 128.42, 127.45, 125.86, 66.28, 55.25, 38.06, 35.77, 35.47, 30.91 ppm.

### 6.3.3.7 Aldol Verbindungen

#### (4*R*,5*S*)-3-((2*R*,3*S*,4*S*)-3-Hydroxy-2,4-dimethylhept-6-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (75)



(*S*)-2-Methylpent-4-en-1-ol (1.0 Äq., 200 mg, 2 mmol) in Dichlormethan (0.75 mL) wurde nach **AV20** mit Oxalylchlorid (1.5 Äq., 0.26 mL, 3.0 mmol) in Dichlormethan (4 mL) und trockenem DMSO (2.0 Äq., 0.28 mL, 3.99 mmol) umgesetzt.

(4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 475.35 mg, 2.04 mmol) in trockenem Dichlormethan (7 mL) wurde nach **AV20** mit DIPEA (1.34 Äq., 0.48 mL, 2.73 mmol), Bu<sub>2</sub>BOTf (1.2 Äq., 2.45 mL, 2.45 mmol, 1 M) und (*S*)-2-Methylpent-4-enal (1.0 Äq., 200 mg, 2.04 mmol) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit einer Silica-Säulenchromatographie (n-Pentan/ Diethylether 2:1 (v/v) → Cyclohexan/ Ethylacetat 1:2 (v/v)) gereinigt. Das Produkt (410 mg) wurde in einem Minimum an heißem Ethylacetat gelöst und mit Cyclohexan kristallisiert. Es konnten weiße Kristalle dargestellt werden.

**Ausbeute:** 370 mg, 56 %, weiße Kristalle.

**DC:**  $R_f$  = 0.41 (Cyclohexan/ Ethylacetat 3:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +33.86$  (c = 0.51 in CHCl<sub>3</sub>).

**Schmp.:**  $T_m = 114-115.1$  °C.

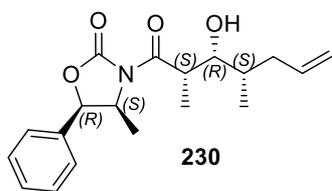
**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 7.05$  min; DB\_100; m/z: 57.0, 70.0, 79.0, 91.0, 107.0, 116.0, 132.1, 163.1, 176.1, 233.1.

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{19}H_{26}O_4N$   $[M+H]^+$ : 332.18563, gefunden 332.18560; berechnet für  $C_{19}H_{24}O_3N$   $[(M-H_2O)+H]^+$ : 314.17507, gefunden 314.17537.

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.44-7.37 (m, 3 H), 7.31 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 5.83 (dddd,  $J$  = 16.7, 10.1, 8.1, 6.4 Hz, 1 H), 5.69 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 5.10-5.02 (m, 2 H), 4.79 (p,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H), 3.97 (qd,  $J$  = 7.0, 2.1 Hz, 1 H), 3.66 (dd,  $J$  = 9.1, 2.0 Hz, 1 H), 2.57-2.48 (m, 1 H), 2.02-1.93 (m, 1 H), 1.70 (dt,  $J$  = 18.5, 8.5 Hz, 1 H), 1.23 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H), 0.90 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6 H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 177.98, 152.60, 137.18, 133.28, 129.02, 128.92, 125.78, 116.56, 79.10, 75.01, 54.91, 39.62, 37.52, 35.66, 15.39, 14.48, 9.62 ppm.

**(4*S*,5*R*)-3-((2*S*,3*R*,4*S*)-3-Hydroxy-2,4-dimethylhept-6-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (230)**



(*S*)-2-Methylpent-4-en-1-ol (1.0 Äq., 100 mg, 0.99 mmol) in Dichlormethan (0.37 mL) wurde nach **AV20** mit Oxalylchlorid (1.5 Äq., 128.4  $\mu$ L, 1.5 mmol) in Dichlormethan (1.8 mL) und trockenem DMSO (2.0 Äq., 141.77  $\mu$ L, 1.99 mmol) umgesetzt. (4*S*,5*R*)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 232.8 mg, 1.0 mmol) in trockenem Dichlormethan (3.3 mL) wurde nach **AV20** mit DIPEA (1.34 Äq., 0.23 mL, 1.34 mmol),  $Bu_2BOTf$  (1.2 Äq, 1.19 mL, 1.2 mmol, 1 M) und (*S*)-2-Methylpent-4-enal (1.0 Äq., 97.9 mg, 1.0 mmol) umgesetzt. Das Produkt lag nach Silica-Säulen chromatographie (n-Pentan/ Diethylether 2:1 (v/v)  $\rightarrow$  Cyclohexan/ Ethylacetat 1:2 (v/v)) mit einer Ausbeute von 59 % (190 mg) vor.

**Ausbeute:** 190 mg, 59 %, weißer Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.33 (Cyclohexan/ Ethylacetat 3:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -29.33$  ( $c = 0.56$  in  $CHCl_3$ ).

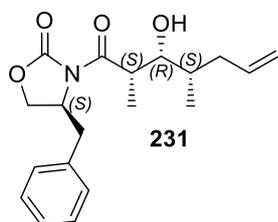
**Schmp.:**  $T_m = 75.6$ -76.4  $^{\circ}C$ .

**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 6.99$  min; DB\_100; m/z: 57.0, 70.0, 79.0, 91.0, 107.0, 116.0, 132.0, 163.0, 176.1, 233.1

**HR-MS:** Berechnet für  $C_{19}H_{26}O_4N$   $[M+H]^+$ : 332.18563, gefunden 332.18546.

- <sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.45-7.36 (m, 3 H), 7.31 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 5.85-5.75 (m, 1 H), 5.68 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 5.10-5.02 (m, 2 H), 4.79 (p,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H), 4.01 (qd,  $J$  = 6.9, 4.2 Hz, 1 H), 3.74 (dd,  $J$  = 6.8, 4.2 Hz, 1 H), 2.27-2.19 (m, 1 H), 2.00-1.92 (m, 1 H), 1.76-1.66 (m, 1 H), 1.27 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H), 1.01 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H), 0.89 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H) ppm.
- <sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 177.42, 152.61, 136.60, 133.33, 129.02, 128.93, 125.79, 116.65, 79.08, 74.95, 54.96, 40.20, 37.97, 35.67, 15.14, 14.47, 11.53 ppm.

**(S)-4-Benzyl-3-((2S,3R,4S)-3-hydroxy-2,4-dimethylhept-6-enoyl)oxazolidin-2-on (231)**



231

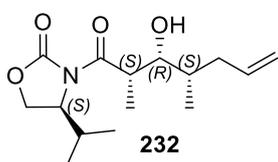
(S)-2-Methylpent-4-en-1-ol (1.0 Äq., 100 mg, 0.99 mmol) in Dichlormethan (0.37 mL) wurde nach **AV20** mit Oxalylchlorid (1.5 Äq., 0.1284 mL, 1.5 mmol) in Dichlormethan (1.8 mL) und trockenem DMSO (2.0 Äq., 0.14177 mL, 1.99 mmol) umgesetzt. (S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 237.7 mg, 1.02 mmol) in trockenem Dichlormethan (3.4 mL) wurde nach **AV20** mit DIPEA (1.34 Äq., 0.23 mL, 1.32 mmol), Bu<sub>2</sub>BOTf (1.2 Äq., 1.22 mL, 1.2 mmol, 1 M) und (S)-2-Methylpent-4-enal (1.0 Äq., 100 mg, 1.02 mmol) umgesetzt. Das Produkt lag nach Silica-Säulenchromatographie (n-Pentan/ Diethylether 2:1 (v/v) → Cyclohexan/ Ethylacetat 1:2 (v/v)) mit einer Ausbeute von 19 % (70 mg) vor.

- Ausbeute:** 70 mg, 19 %, weißer, leicht gelber Feststoff.
- DC:**  $R_f$  = 0.29 (Cyclohexan/ Ethylacetat 3:1).
- Drehwert:**  $[\alpha]_D = +35.35$  (c = 0.21 in CHCl<sub>3</sub>).
- Schmp.:**  $T_m = 73.5-74.6$  °C.
- GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 7.15$  min; DB\_100; m/z: 57.0, 77.0, 91.0, 117.0, 142.0, 233.1
- HR-MS:** Berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 332.18563, gefunden 332.18559.
- <sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.36-7.28 (m, 3 H), 7.21 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 5.83-5.74 (m, 1 H), 5.08-5.00 (m, 2 H), 4.70 (ddt,  $J$  = 10.7, 7.5, 3.2 Hz, 1 H), 4.26-4.17 (m, 2 H), 4.00 (qd,  $J$  = 7.0, 4.1 Hz, 1 H), 3.73 (dd,  $J$  = 6.9, 4.1 Hz, 1 H),

3.26 (dd,  $J = 13.4, 3.3$  Hz, 1 H), 2.79 (dd,  $J = 13.4, 9.5$  Hz, 1 H), 2.24-2.16 (m, 1 H), 1.98-1.89 (m, 1 H), 1.75-1.65 (m, 1 H), 1.29 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.99 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177.59, 152.99, 136.55, 135.18, 129.58, 129.14, 127.60, 116.66, 74.80, 66.29, 55.28, 40.06, 37.94, 37.92, 35.58, 15.16, 11.65$  ppm.

**(S)-3-((2S,3R,4S)-3-Hydroxy-2,4-dimethylhept-6-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (232)**



(S)-2-Methylpent-4-en-1-ol (1.0 Äq., 100 mg, 0.99 mmol) in Dichlormethan (0.37 mL) wurde nach **AV20** mit Oxalylchlorid (1.5 Äq., 0128.4  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) in Dichlormethan (1.8 mL) und

trockenem DMSO (2.0 Äq., 141.77  $\mu\text{L}$ , 1.99 mmol) umgesetzt. (S)-4-Isopropyl-3-propionylloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 188.7 mg, 1.02 mmol) in trockenem Dichlormethan (3.4 mL) wurde nach **AV20** mit DIPEA (1.34 Äq., 0.23 mL, 1.32 mmol),  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (1.2 Äq., 1.22 mL, 1.2 mmol, 1 M) und (S)-2-Methylpent-4-enal (1.0 Äq., 100 mg, 1.02 mmol) umgesetzt. Das Produkt lag nach Silica-Säulenchromatographie (n-Pentan/ Diethylether 2:1 (v/v)  $\rightarrow$  Cyclohexan/ Ethylacetat 1:2 (v/v)) mit einer Ausbeute von 11% (30 mg) vor.

**Ausbeute:** 30 mg, 11 %, gelbes Öl, Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.28$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +62.16$  ( $c = 0.11$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

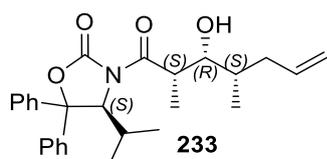
**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 4.32$  min; DB\_100; m/z: 57.0, 69.1, 85.1, 142.0, 185.1

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 284.18563, gefunden 284.18539.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.83-5.72$  (m, 1 H), 5.09-4.99 (m, 2 H), 4.49-4.43 (m, 1 H), 4.29 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 4.22 (dd,  $J = 9.1, 3.0$  Hz, 1 H), 4.02 (qd,  $J = 7.0, 4.0$  Hz, 1 H), 3.71 (dd,  $J = 7.0, 4.0$  Hz, 1 H), 2.35 (dtd,  $J = 10.8, 6.9, 4.0$  Hz, 1 H), 2.24-2.15 (m, 1 H), 1.97-1.87 (m, 1 H), 1.69 (tt,  $J = 13.6, 6.8$  Hz, 1 H), 1.27 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.99 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H), 0.90 (dd,  $J = 18.0, 7.0$  Hz, 6 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 177.86, 153.52, 136.52, 116.63, 74.58, 63.43, 58.39, 39.93, 37.90, 35.42, 28.48, 18.08, 15.19, 14.80, 12.01 ppm.

**(S)-3-((2S,3R,4S)-3-Hydroxy-2,4-dimethylhept-6-enoyl)-4-isopropyl-5,5-diphenyloxazolidin-2-on (233)**



(S)-2-Methylpent-4-en-1-ol (1.0 Äq., 100 mg, 0.99 mmol) in Dichlormethan (0.37 mL) wurde nach **AV20** mit Oxalylchlorid (1.5 Äq., 0128.4  $\mu$ L, 1.5 mmol) in Dichlormethan (1.8 mL) und trockenem DMSO (2.0 Äq., 141.77  $\mu$ L, 1.99 mmol) umgesetzt.

(S)-4-Isopropyl-5,5-diphenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 337 mg, 1.0 mmol) in trockenem Dichlormethan (3.4 mL) wurde nach **AV20** mit DIPEA (1.34 Äq., 0.21 mL, 1.32 mmol), Bu<sub>2</sub>BOTf (1.2 Äq, 1.2 mL, 1.2 mmol, 1 M) und (S)-2-Methylpent-4-enal (1.0 Äq., 100 mg, 1.02 mmol) umgesetzt. Das Produkt lag nach Silica-Säulenchromatographie (n-Pentan/ Diethylether :1 (v/v)  $\rightarrow$  Cyclohexan/ Ethylacetat 1:2 (v/v)) mit einer Ausbeute von 11% (80 mg) vor.

**Ausbeute:** 80 mg, 11 %, weißer Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.38 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -145.02$  (c = 0.29 in CHCl<sub>3</sub>).

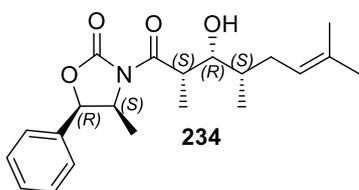
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.48$  min; berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 436.24, gefunden 436.00.

**HR-MS:** Berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 436.24824, gefunden 436.25001; berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>: 458.23018, gefunden 458.23187.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.52-7.48 (m, 2 H), 7.41 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 7.37-7.32 (m, 4 H), 7.29 (ddt,  $J$  = 9.3, 6.9, 1.6 Hz, 2 H), 5.66-5.58 (m, 1 H), 5.35 (dddd,  $J$  = 9.2, 4.0, 2.8, 1.3 Hz, 2 H), 3.78 (dt,  $J$  = 13.7, 6.9 Hz, 1 H), 3.47-3.45 (m, 1 H), 2.01 (dddd,  $J$  = 13.7, 10.5, 6.8, 2.4 Hz, 2 H), 1.77 (dt,  $J$  = 14.0, 7.6 Hz, 1 H), 1.31 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H), 1.24 (dd,  $J$  = 12.6, 5.7 Hz, 1 H), 0.86 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H), 0.78 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H), 0.55 (s, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.77, 152.77, 142.48, 137.92, 136.72, 129.07, 128.78, 128.62, 128.20, 125.94, 125.60, 116.35, 89.71, 74.90, 64.89, 40.30, 38.23, 35.22, 29.86, 21.80, 16.61, 13.74, 13.47$  ppm.

**(4*S*,5*R*)-3-((2*S*,3*R*,4*S*)-3-Hydroxy-2,4,7-trimethyloct-6-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (234)**



(*S*)-2,5-Dimethylhex-4-en-1-ol (1.0 Äq., 100 mg, 0.78 mmol) in Dichlormethan (0.37 mL) wurde nach **AV20** mit Oxalylchlorid (1.5 Äq., 100  $\mu\text{L}$ , 1.17 mmol) in Dichlormethan (1.8 mL) und trockenem DMSO (2.0 Äq., 111  $\mu\text{L}$ , 1.59 mmol) umgesetzt. (*4S*,5*R*)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 181.9 mg, 0.77 mmol) in trockenem Dichlormethan (3.4 mL) wurde nach **AV20** mit DIPEA (1.34 Äq., 0.16 mL, 0.94 mmol),  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (1.2 Äq, 0.94 mL, 0.94 mmol, 1 M) und (*S*)-2-Methylpent-4-enal (1.0 Äq., 98 mg, 0.78 mmol) umgesetzt. Das Produkt lag nach Silica-Säulenchromatographie (*n*-Pentan/ Diethylether :1 (v/v)  $\rightarrow$  Cyclohexan/ Ethylacetat 1:2 (v/v)) mit einer Ausbeute von 24% (70 mg) vor.

**Ausbeute:** 70 mg, 24 %, farbloser Wachs.

**DC:**  $R_f = 0.47$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -29.16$  ( $c = 0.34$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

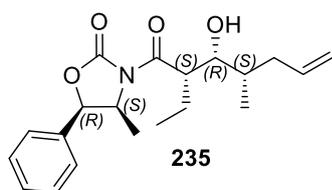
**LC-MS:** (Methode A):  $t_R = 7.07$  min; berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 360.21, gefunden: 359.98.

**HR-MS:** Berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 360.21693, gefunden 360.21799.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.40$  (m, 3 H), 7.31 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 5.68 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 5.13 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 4.82-4.76 (m, 1 H), 3.99 (qd,  $J = 7.0, 4.2$  Hz, 1 H), 3.74 (dd,  $J = 6.8, 4.2$  Hz, 1 H), 2.15-2.08 (m, 1 H), 1.93-1.86 (m, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.66 (dd,  $J = 13.4, 6.7$  Hz, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.26 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.98 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 177.46, 152.58, 133.33, 133.11, 128.99, 128.91, 125.76, 122.37, 79.04, 75.28, 54.96, 40.40, 36.53, 31.99, 25.97, 18.06, 15.24, 14.51, 11.56 ppm.

**(4*S*,5*R*)-3-((2*S*,3*R*,4*S*)-2-Ethyl-3-hydroxy-4-methylhept-6-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (235)**



(*S*)-2-Methylpent-4-en-1-ol (1.0 Äq., 100 mg, 0.99 mmol) in Dichlormethan (0.37 mL) wurde nach **AV20** mit Oxalylchlorid (1.5 Äq., 128.4  $\mu$ L, 1.5 mmol) in Dichlormethan (1.8 mL) und trockenem DMSO (2.0 Äq., 141.77  $\mu$ L, 1.99 mmol)

umgesetzt. (4*S*,5*R*)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 247.3 mg, 1.0 mmol) in trockenem Dichlormethan (3.4 mL) wurde nach **AV20** mit DIPEA (1.34 Äq., 0.21 mL, 1.2 mmol), Bu<sub>2</sub>BOTf (1.2 Äq, 1.2 mL, 1.2 mmol, 1 M) und (*S*)-2-Methylpent-4-enal (1.0 Äq., 98 mg, 1.0 mmol) umgesetzt. Das Produkt lag nach Silica-Säulenchromatographie (n-Pentan/ Diethylether :1 (v/v)  $\rightarrow$  Cyclohexan/ Ethylacetat 1:2 (v/v)) mit einer Ausbeute von 22 % (80 mg) vor.

**Ausbeute:** 80 mg, 22 %, farbloser Wachs.

**DC:**  $R_f$  = 0.54 (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -24.69$  (c = 0.46 in CHCl<sub>3</sub>).

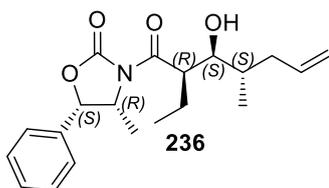
**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 7.40$  min; DB\_100; m/z: 51.0, 71.0, 91.0, 107.0, 118.0, 134.0, 159.0, 177.0, 219.1, 232.1, 247.1.

**HR-MS:** Berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 346.20128, gefunden 346.20232.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.41 (dq,  $J = 14.1, 7.2$  Hz, 3 H), 7.31 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 5.80 (ddt,  $J = 17.1, 10.0, 7.1$  Hz, 1 H), 5.67 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 5.06 (dd,  $J = 19.1, 13.6$  Hz, 2 H), 4.82 (p,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 4.18 (dd,  $J = 13.2, 6.6$  Hz, 1 H), 3.76 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 2.23 (dt,  $J = 13.1, 6.4$  Hz, 1 H), 2.04-1.97 (m, 1 H), 1.89-1.82 (m, 2 H), 1.72-1.65 (m, 2 H), 0.99-0.90 (m, 9 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.33, 152.84, 136.83, 129.00, 128.92, 125.78, 116.60, 109.75, 78.87, 75.10, 55.19, 46.69, 38.42, 36.05, 21.36, 14.61, 14.43, 11.31 ppm.

**(4*R*,5*S*)-3-((2*R*,3*S*,4*S*)-2-Ethyl-3-hydroxy-4-methylhept-6-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (236)**



(*S*)-2-Methylpent-4-en-1-ol (1.0 Äq., 100 mg, 0.99 mmol) in Dichlormethan (0.37 mL) wurde nach **AV20** mit Oxalylchlorid (1.5 Äq., 128.4  $\mu$ L, 1.5 mmol) in Dichlormethan (1.8 mL) und trockenem DMSO (2.0 Äq., 141.77  $\mu$ L, 1.99 mmol) umgesetzt. (4*R*,5*S*)-3-Butyryl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 247.3 mg, 1.0 mmol) in trockenem Dichlormethan (3.4 mL) wurde nach **AV20** mit DIPEA (1.34 Äq., 0.21 mL, 1.2 mmol), Bu<sub>2</sub>BOTf (1.2 Äq, 1.2 mL, 1.2 mmol, 1 M) und (*S*)-2-Methylpent-4-enal (1.0 Äq., 98 mg, 1.0 mmol) umgesetzt. Das Produkt lag nach Silica-Säulenchromatographie (n-Pentan/ Diethylether :1 (v/v)  $\rightarrow$  Cyclohexan/ Ethylacetat 1:2 (v/v)) mit einer Ausbeute von 17 % (60 mg) vor.

**Ausbeute:** 60 mg, 17 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.53 (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +21.88$  ( $c = 0.36$  in CHCl<sub>3</sub>).

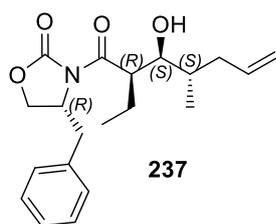
**GC-MS:** (Methode C):  $t_R = 7.40$  min; DB\_100;  $m/z$ : 51.0, 62.0, 71.0, 91.0, 107.0, 118.0, 134.0, 145.9, 159.0, 177.0, 188.1, 203.0, 219.1, 232.1, 247.1

**HR-MS:** Berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 346.20128, gefunden 346.20222.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.45-7.36 (m, 3 H), 7.31 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 5.88-5.79 (m, 1 H), 5.67 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 5.05 (dd,  $J = 20.4, 14.3$  Hz, 2 H), 4.83 (p,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 4.18 (dd,  $J = 6.8, 3.4$  Hz, 1 H), 3.60 (dd,  $J = 8.2, 3.1$  Hz, 1 H), 2.53-2.44 (m, 1 H), 2.02-1.91 (m, 1 H), 1.88 (dt,  $J = 17.6, 9.1$  Hz, 1 H), 1.79-1.70 (m, 2 H), 0.97-0.91 (m, 9 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 177.16, 152.87, 137.20, 133.29, 129.02, 128.90, 125.80, 116.50, 78.86, 75.87, 55.18, 46.07, 37.29, 36.28, 19.12, 15.72, 14.65, 11.81 ppm.

**(R)-4-Benzyl-3-((2R,3S,4S)-2-ethyl-3-hydroxy-4-methylhept-6-enoyl)oxazolidin-2-on  
(237)**



(S)-2-Methylpent-4-en-1-ol (1.0 Äq., 100 mg, 0.99 mmol) in Dichlormethan (0.37 mL) wurde nach **AV20** mit Oxalylchlorid (1.5 Äq., 128.4  $\mu$ L, 1.5 mmol) in Dichlormethan (1.8 mL) und trockenem DMSO (2.0 Äq., 141.77  $\mu$ L, 1.99 mmol) umgesetzt. (R)-4-Benzyl-3-butyryloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 247.3 mg, 1.0 mmol) in trockenem Dichlormethan (3.4 mL) wurde nach **AV20** mit DIPEA (1.34 Äq., 0.21 mL, 1.2 mmol), Bu<sub>2</sub>BOTf (1.2 Äq, 1.2 mL, 1.2 mmol, 1 M) und (S)-2-Methylpent-4-enal (1.0 Äq., 98 mg, 1.0 mmol) umgesetzt. Das Produkt lag nach Silica-Säulenchromatographie (n-Pentan/ Diethylether :1 (v/v)  $\rightarrow$  Cyclohexan/ Ethylacetat 1:2 (v/v)) mit einer Ausbeute von 16 % (54 mg) vor.

**Ausbeute:** 54 mg, 16 %, leicht gelbes Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.39 (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -29.03$  (c = 0.27 in CHCl<sub>3</sub>).

**GC-MS:** (Methode C):  $t_R$  = 7.51 min; DB\_100; m/z: 55.0, 71.0, 91.1, 103.1, 117.1, 134.1, 156.1, 178.0, 203.9, 247.1.

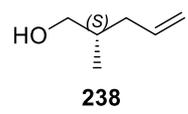
**HR-MS:** Berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 346.20128, gefunden 346.20226.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.34 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H), 7.29 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H), 7.23 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H), 5.86-5.76 (m, 1 H), 5.04 (dd,  $J$  = 18.0, 13.4 Hz, 2 H), 4.72 (ddd,  $J$  = 13.6, 6.8, 3.4 Hz, 1 H), 4.20-4.14 (m, 3 H), 3.58 (dd,  $J$  = 8.3, 3.0 Hz, 1 H), 3.38 (dd,  $J$  = 13.3, 3.3 Hz, 1 H), 2.71 (dd,  $J$  = 13.3, 10.1 Hz, 1 H), 2.48 (dd,  $J$  = 16.9, 4.9 Hz, 1 H), 1.98-1.88 (m, 2 H), 1.79-1.67 (m, 2 H), 1.00 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3 H), 0.92 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 177.13, 153.26, 137.16, 135.38, 129.50, 129.18, 127.57, 116.51, 75.75, 66.13, 55.77, 46.17, 38.18, 37.35, 36.32, 18.96, 15.67, 12.04 ppm.

### 6.3.3.8 Reduktion der Oxazolidinone zum Alkohol<sup>[154]</sup>

#### (S)-2-Methylpent-4-en-1-ol (238)

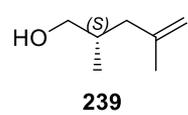
 (4*R*,5*S*)-4-Methyl-3-((*S*)-2-methylpent-4-enoyl)-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 3.0 g, 10.98 mmol) in Diethylether (110 mL) und deionisierten Wasser (1.1 Äq., 0.21 mL, 12.08 mmol) wurde mit Lithiumborhydrid (1.1 Äq., 2 M, 6.04 mL, 12.07 mmol) nach **AV21** umgesetzt. Das Produkt lag nach Silica-Säulen chromatographie (n-Pentan/ Diethylether 2:1 → Cyclohexan/ Ethylacetat 1:2) in einer Ausbeute von 65 % (720 mg) als farbloses Öl vor.

**Ausbeute:** 72 mg, 65 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.35 (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.81 (ddt,  $J$  = 17.3, 10.1, 7.1 Hz, 1 H), 5.09-4.98 (m, 2 H), 3.52 (dd,  $J$  = 10.6, 6.2 Hz, 1 H), 3.46 (dd,  $J$  = 10.6, 6.1 Hz, 1 H), 2.24-2.13 (m, 1 H), 2.02-1.88 (m, 1 H), 1.74 (dq,  $J$  = 13.4, 6.5 Hz, 1 H), 0.93 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H) ppm.

#### (S)-2,4-Dimethylpent-4-en-1-ol (239)

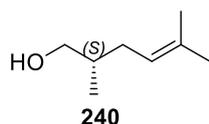
 (4*R*,5*S*)-3-((*S*)-2,4-Dimethylpent-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 990 mg, 3.45 mmol) in Diethylether (35 mL) und deionisierten Wasser (1.1 Äq., 60  $\mu$ L, 3.79 mmol) wurde mit Lithiumborhydrid (1.1 Äq., 2 M, 1.7 mL, 3.98 mmol) nach **AV21** umgesetzt. Das Produkt lag nach Silica-Säulen chromatographie (n-Pentan/ Diethylether 2:1 → Cyclohexan/ Ethylacetat 1:2) in einer Ausbeute von 59 % (233 mg) als farbloses Öl vor.

**Ausbeute:** 233 mg, 59 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.42 (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.76 (s, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 3.47-3.41 (m, 2 H), 2.13 (td,  $J$  = 10.0, 6.6 Hz, 1 H), 1.88 (ddt,  $J$  = 15.9, 14.2, 7.8 Hz, 2 H), 1.72 (s, 3 H), 0.90 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3 H) ppm.

**(S)-2,5-Dimethylhex-4-en-1-ol (240)**



(4*R*,5*S*)-3-((*S*)-2,5-Dimethylhex-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 1.7 g, 5.64 mmol) in Diethylether (55 mL) und deionisierten Wasser (1.1 Äq., 100  $\mu$ L, 6.2 mmol) wurde mit Lithiumborhydrid (1.1 Äq., 2 M, 2.8 mL, 5.64 mmol) nach **AV21** umgesetzt. Das Produkt lag nach Silica-Säulenchromatographie (n-Pentan/ Diethylether 2:1  $\rightarrow$  Cyclohexan/ Ethylacetat 1:2) in einer Ausbeute von 62 % (450 mg) als farbloses Öl vor.

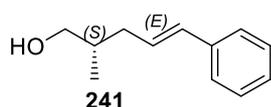
**Ausbeute:** 45 mg, 62 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.59 (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.15 (ddd,  $J$  = 7.4, 3.8, 1.3 Hz, 1 H), 3.48-3.40 (m, 2 H), 2.06 (dt,  $J$  = 14.6, 7.2 Hz, 1 H), 1.87 (dt,  $J$  = 14.4, 7.3 Hz, 1 H), 1.69 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H), 1.69-1.63 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 0.90 (dd,  $J$  = 6.8, 0.9 Hz, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 132.86, 122.69, 68.31, 36.67, 32.01, 25.94, 17.92, 16.72.

**(S,E)-2-Methyl-5-phenylpent-4-en-1-ol (241)**



(4*R*,5*S*)-4-Methyl-3-((*S*,*E*)-2-methyl-5-phenylpent-4-enoyl)-5-phenyloxazolidin-2-on (1.0 Äq., 1.5 g, 4.3 mmol) in Diethylether (43 mL) und deionisierten Wasser (1.1 Äq., 80  $\mu$ L, 4.73 mmol) wurde mit Lithiumborhydrid (1.1 Äq., 2 M, 2.15 mL, 4.3 mmol) nach **AV21** umgesetzt. Das Produkt lag nach Silica-Säulenchromatographie (n-Pentan/ Diethylether 2:1  $\rightarrow$  Cyclohexan/ Ethylacetat 1:2) in einer Ausbeute von 60 % (460 mg) als farbloses Öl vor.

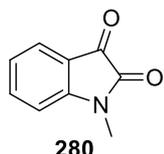
**Ausbeute:** 46 mg, 60 %, farbloses Öl.

- DC:**  $R_f = 0.48$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.40\text{-}7.28$  (m, 4 H), 7.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 6.42 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 6.27-6.19 (m, 1 H), 3.54 (ddd,  $J = 16.7, 11.1, 6.7$  Hz, 2 H), 2.35 (dt,  $J = 13.3, 6.6$  Hz, 1 H), 2.15-2.08 (m, 1 H), 1.83 (dq,  $J = 13.0, 6.6$  Hz, 1 H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 137.76, 131.56, 128.88, 128.63, 127.10, 126.11, 68.01, 37.06, 36.27, 16.63$ .

## 6.3.4 Experimente zur enantioselektiven 1,3-dipolaren Cycloaddition von Spirooxindolen

### 6.3.4.1 Synthesen der Vorstufen

#### 1-Methylindolin-2,3-dion (**280**)



Isatin (**278**) (1.0 Äq., 5 g, 34 mmol) wurde in DMF (40 mL) mit NaH (60 %, 1.2 Äq., 1.63 g, 40.8 mmol), und Methyljodid (1.05 eq., 3.3 mL, 35.7 mmol) gemäß **AV22** umgesetzt. Das Produkt wurde nach Extraktion mit Ethylacetat (3 x 100 mL) mit einer Ausbeute von 99 % (5.5 g) isoliert.

**Ausbeute:** 5.5 g, 99 %, gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.80$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

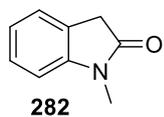
**Schmp.:**  $T_m = 121.8 - 122.1$  °C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 3.54$  min; berechnet für  $C_9H_8O_2N$   $[M+H]^+$ : 162.04, gefunden: 162.04.

**$^1H$  NMR:** (500 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 7.62$  (td,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1 H), 7.58 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 7.13 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 6.91 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 3.22 (s, 3 H) ppm.

**$^{13}C$  NMR:** (126 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 152.15, 138.91, 125.42, 124.18, 118.02, 110.58, 110.55, 26.59$  ppm.

#### 1-Methylindolin-2-on (**282**)



1-Methylindolin-2,3-dion (**280**) (1.0 Äq., 5.4 g, 33.5 mmol) wurde mit Hydrazin-Monohydrat (37.5 mL) nach **AV23** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1 zu 1:1) lag das Produkt mit einer Ausbeute von 86 % (4.2 g) als grauer Feststoff vor.

**Ausbeute:** 4.17g, 86 %, grauer Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.55$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

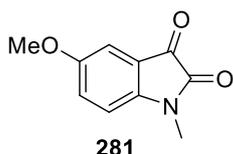
**Schmp.:**  $T_m = 87.5-87.7$  °C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 3.81$  min; berechnet für  $C_9H_{10}ON$   $[M+H]^+$ : 148.06, gefunden 148.05.

**$^1\text{H NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 7.31-7.21 (m, 2 H), 7.02 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 6.82 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 3.47 (s, 2 H), 3.17 (s, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 175.21, 146.01, 128.26, 125.23, 124.71, 122.54, 108.44, 36.19, 26.43 ppm.

### 5-Methoxy-1-methylindolin-2,3-dion (281)



Methoxyisatin (**279**) (1.0 Äq., 5 g, 28.22 mmol) wurde in DMF (80 mL) mit NaH (60 %, 1.2 Äq., 1.4 g, 33.86 mmol), und Methyljodid (1.05 Äq., 2.74 mL, 29.63 mmol) gemäß **AV22** umgesetzt. Das Produkt wurde nach Extraktion mit Ethylacetat mit einer Ausbeute von 94 % (5.0 g) isoliert.

**Ausbeute:** 5.0 g, 94 %, grauer Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.29 (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

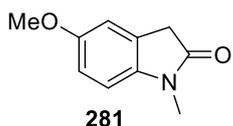
**Schmp.:**  $T_m$  = 173.7-174.1°C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R$  = 3.92 min; berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 192.05, gefunden 192.06.

**$^1\text{H NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 7.15 (dd,  $J$  = 8.5 Hz, 2.7 Hz, 1 H), 7.09 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1 H), 6.83 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 184.41, 158.70, 156.95, 145.84, 124.75, 118.31, 111.46, 109.82, 56.44, 26.50 ppm.

### 5-Methoxy-1-methylindolin-2-on (283)



5-Methoxy-1-methylindolin-2,3-dion (1.0 Äq., 4.8 g, 25.2 mmol) wurde mit Hydrazinmonohydrat (27.1 mL) nach **AV23** umgesetzt.

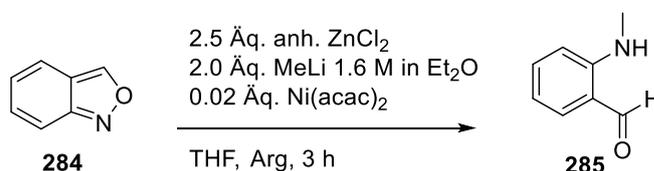
Nach Silica-Säulenchromatographie (Cyclohexan/ Ethylacetat 5:1 zu 1:1) lag das Produkt mit einer Ausbeute von 60 % (2.6 g) als grauer Feststoff vor.

**Ausbeute:** 2.6 g, 60 %, grauer Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.39 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

- Schmp.:**  $T_m = 169 - 170.2 \text{ }^\circ\text{C}$ .
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 3.71 \text{ min}$ ; berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 178.07, gefunden 178.06.
- $^1\text{H NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.88 \text{ (s, 1 H)}$ ,  $6.81 \text{ (dd, } J = 8.5, 2.3 \text{ Hz, 1 H)}$ ,  $6.72 \text{ (d, } J = 8.5 \text{ Hz, 1 H)}$ ,  $3.79 \text{ (s, 3 H)}$ ,  $3.51 \text{ (s, 2 H)}$ ,  $3.19 \text{ (s, 3 H)}$  ppm.
- $^{13}\text{C NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.86, 155.94, 138.93, 125.94, 112.19, 112.02, 108.39, 55.96, 36.30, 26.40$  ppm.

### 2-(Methylamin)benzaldehyd (285)



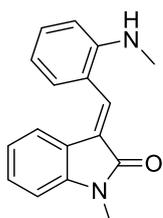
Trockenes Zinkchlorid (2.5 Äq., 6.8 g, 50 mmol) wurde in THF (75 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und auf  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Methyllithium (2.0 Äq., 1.6 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 25 mL, 40 mmol) wurde langsam zugetropft und die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Anthranil (**284**) (1.0 Äq, 2 mL, 20 mmol) in THF (10 mL) wurde zugegeben, gefolgt von Nickel(II)acetylacetonat (0.02 Äq., 102.76 mg, 0.4 mmol) in THF (10 mL). Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung durch Zugabe von 6 M HCl (10 mL) gequenscht und auf Wasser (20 mL) gegossen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr. NaCl-Lösung (1 x 20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingengt und das Rohprodukt über eine Silica-Säulenchromatographie (2 % Ethylacetat in Cyclohexan) gereinigt. Es konnte ein gelbes Öl (1.8 g, 65 %) isoliert werden.

- Ausbeute:** 1.8 g, 65 %, gelbes Öl.
- DC:**  $R_f = 0.7$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 3:1).
- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.22 \text{ min}$ ; berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ON}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 136.16, gefunden 135.93.

**<sup>1</sup>H NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.82 (s, 1 H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.70 (dd, *J* = 11.0, 8.3 Hz, 2 H), 2.94 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 194.04, 136.71, 136.00, 118.62, 114.99, 110.66, 71.63, 29.34 ppm.

**(*E*)-1-Methyl-3-(2-(methylamin)benzyliden)indolin-2-on (288)**



288

2-(Methylamin)benzaldehyd (**285**) (1.2 Äq., 1.98 g, 14.67 mmol) und Pyrrolidin (1.1 Äq., 1.1 mL, 13.4 mmol) wurden zu einer Lösung des 1-Methylindolin-2-on (**278**) (1.0 Äq., 1.8 g, 12.23 mmol) in Ethanol (25 mL) gemäß **AV24** umgesetzt. Es konnte ein gelber Feststoff (86 %, 2.78 g) isoliert werden. *E/Z* = 6:1

**Ausbeute:** 2.78 g, 86 %, gelber Feststoff.

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.60 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

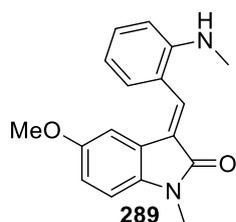
**Schmp.:** *T<sub>m</sub>* = 180.7-181.7 °C.

**LC-MS:** (Methode B): *t<sub>R</sub>* = 6.32 min; berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ON<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 265.13, gefunden 265.24.

**HRMS:** Berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ON<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 265.13354, gefunden 265.13324.

**<sup>1</sup>H NMR:** (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 7.67 (s, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 2 H), 7.37-7.31 (m, 1 H), 7.25 (td, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1 H), 6.87 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.78-6.73 (m, 2 H), 4.0, (brs, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 168.60, 148.18, 144.60, 132.94, 131.80, 130.01, 127.91, 123.58, 122.14, 121.79, 120.16, 116.69, 110.73, 108.46, 30.82, 26.44 ppm.

**(E)-5-Methoxy-1-methyl-3-(2-(methylamin)benzyliden)indolin-2-on (289)**

2-(Methylamin)benzaldehyd (**285**) (1.2 Äq., 907.2 mg, 6.72 mmol) und Pyrrolidin (1.1 Äq., 505.8  $\mu$ L, 6.16 mmol) wurden zu einer Lösung des 5-Methoxy-1-methylindolin-2-on (**279**) (1.0 Äq., 999 mg, 5.6 mmol) in Ethanol (10 mL) gemäß **AV24** umgesetzt. Es konnte ein

orangener Feststoff (75 %, 1.25 g) isoliert werden. E/Z = 6:1

**Ausbeute:** 1.25 g, 75 %, orangener Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.38 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

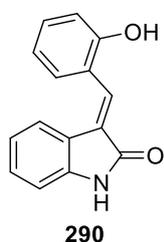
**Schmp.:**  $T_m$  = 154.1 °C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R$  = 6.15 min; berechnet für  $C_{18}H_{19}O_2N_2$  [M+H]<sup>+</sup>: 295.14, gefunden 295.28

**HRMS:** Berechnet für  $C_{18}H_{19}O_2N_2$  [M+H]<sup>+</sup>: 295.14410, gefunden 295.14386.

**<sup>1</sup>H NMR:** (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.73 (s, 1 H), 7.48 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.33 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 7.11 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 6.80 (dd,  $J$  = 8.4, 2.5 Hz, 1 H), 6.76 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H), 6.71 (dd,  $J$  = 15.8, 8.3 Hz, 2 H), 4.00 (brs, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 2.90 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (151 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 168.43, 155.34, 147.36, 137.90, 133.26, 131.60, 129.52, 127.82, 122.20, 119.48, 116.39, 114.61, 110.36, 110.16, 108.27, 55.86, 30.58, 26.30 ppm.

**(E)-3-(2-Hydroxybenzyliden)indolin-2-on (290)**

Salicylaldehyd **287** (1.2 Äq., 2.0 g, 16.39 mmol) und Pyrrolidin (1.1 Äq., 1.2 mL, 15.03 mmol) wurden zu einer Lösung des 2-Oxindols **286** (1.0 Äq., 1.82 mg, 13.66 mmol) in Ethanol (15 mL) gemäß **AV24** umgesetzt. Es konnte ein gelb, orangener Feststoff isoliert werden.

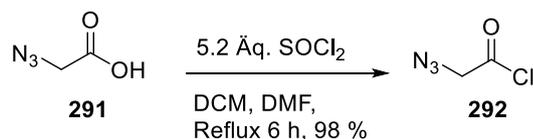
**Ausbeute:** 2.83 g, 88 %, gelb, orangener Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.244 (Cyclohexan/ Ethylacetat 2:1).

**Schmp.:**  $T_m$  = 169.6-170.2 °C.

- LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 4.76$  min; berechnet für  $C_{15}H_{12}O_2N$   $[M+H]^+$ : 238.08, gefunden 238.18.
- HRMS:** Berechnet für  $C_{15}H_{12}O_2N$   $[M+H]^+$ : 238.08626, gefunden 238.08569; berechnet für  $C_{15}H_{11}O_2NNa$   $[M+Na]^+$ : 260.06820, gefunden 260.06750.
- $^1H$  NMR:** (500 MHz, DMSO):  $\delta = 10.53$  (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.20 (td,  $J = 8.2, 0.7$  Hz, 1H), 6.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H) ppm.
- $^{13}C$  NMR:** (126 MHz, DMSO):  $\delta = 168.75, 164.67, 142.56, 136.07, 132.88, 132.47, 131.55, 129.50, 122.28, 121.27, 120.95, 118.72, 115.99$  ppm.

### 2-Azidacetylchlorid (**292**)

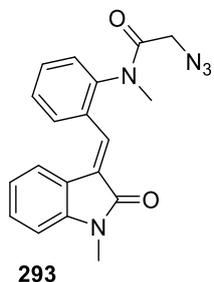


2-Azidessigsäure (**291**) (1.0 Äq., 1.0 g, 9.84 mmol) wurde in trockenem Dichlormethan (15 mL) unter Argon-Atmosphäre gelöst und trockenes DMF (14.98  $\mu$ L) wurde zugegeben. Thionylchlorid (5.2 Äq., 3.75 mL, 51.43 mmol) wurde unter Rühren zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Reflux erhitzt, wobei ein  $CaCl_2$ -Rohr am Rückflusskühler angeschlossen wurde. Nach 6 Stunden wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel und der Überschuss an Thionylchlorid wurden im Vakuum entfernt. Es konnte ein gelbliches Öl (0.9 g, 99 %) isoliert werden, welches ohne weitere Aufreinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt wurde.

**Ausbeute:** 0.9 g, 99 %, gelbliches Öl.

**$^1H$  NMR:** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 4.29$  (s, 2 H) ppm.

**(E)-2-Azid-N-methyl-N-(2-((1-methyl-2-oxoindolin-3-yliden)methyl)phenyl)acetamid (293)**



(E)-1-Methyl-3-(2-((1-methyl-2-oxoindolin-3-yliden)methyl)phenyl)indolin-2-on (**288**) (1.0 Äq., 3.8 g, 14.32 mmol) in trockenem DCM (50 mL) wurde mit 2-Azidacetylchlorid (**292**) (1.0 Äq., 1.68 g, 14.32 mmol) und Pyridin (2.8 Äq., 3.2 mL, 40 mmol) gemäß **AV25** umgesetzt. Nach 45 min wurden weitere 0.5 Äq. (7.16 mmol) des Azids zugesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie und Trocknung im Vakuum konnte ein gelber Feststoff isoliert werden.

**Ausbeute:** 3.78 g, 76 %, gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.52$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m = 113.5$  °C.

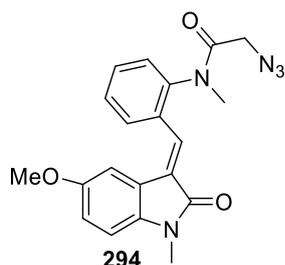
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.55$  min; berechnet für  $C_{19}H_{18}O_2N_5$   $[M+H]^+$ : 348.14, gefunden 348.08.

**HRMS:** Berechnet für  $C_{19}H_{18}O_2N_5$   $[M+H]^+$ : 348.14550, gefunden 348.14593.

**$^1H$  NMR:** (600 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 7.82$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.60-7.54 (m, 2 H), 7.51 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.38-7.26 (m, 3 H), 6.90-6.81 (m, 2 H), 3.59 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H), 3.40 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H), 3.24 (d,  $J = 7.7$  Hz, 6 H) ppm.

**$^{13}C$  NMR:** (151 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 167.75, 167.69, 145.44, 141.64, 134.08, 131.95, 131.39, 131.37, 131.16, 129.50, 129.09, 122.96, 122.29, 120.84, 109.05, 50.92, 37.28, 26.54$  ppm.

**(E)-2-Azid-N-(2-((5-methoxy-1-methyl-2-oxoindolin-3-yliden)methyl)-phenyl)-N-methylacetamid (294)**



(E)-5-Methoxy-1-methyl-3-(2-((5-methoxy-1-methyl-2-oxoindolin-3-yliden)methyl)-phenyl)-N-methylacetamid (**289**) (1.0 Äq., 500 mg, 1.7 mmol) in trockenem DCM (10 mL) wurde mit 2-Azidacetylchlorid (**292**) (1.0 Äq., 200 mg, 1.7 mmol) und Pyridin (2.8 Äq., 0.38 mL, 4.76 mmol) gemäß **AV25** umgesetzt. Nach 45 min wurden weitere 0.5 Äq. (0.85 mmol)

des Azids zugesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie und Trocknung im Vakuum konnte ein orangener Feststoff (550 mg, 86 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.55 g, 86 %, orangener Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.42$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m = 149.5-150.4$  °C.

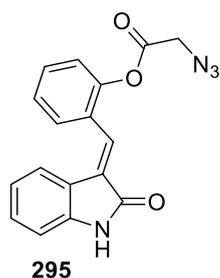
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.46$  min; berechnet für  $C_{20}H_{20}O_3N_5$   $[M+H]^+$ : 378.15, gefunden 378.02.

**HRMS:** Berechnet für  $C_{20}H_{20}O_3N_5$   $[M+H]^+$ : 378.15607, gefunden 378.15641; berechnet für  $C_{20}H_{19}O_3N_5Na$   $[M+Na]^+$ : 400.13801, gefunden 400.13817.

**$^1H$  NMR:** (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.79$  (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.54 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.49 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.31 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.89 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1 H), 6.74 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.58 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H), 3.45 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H), 3.25 (s, 6 H) ppm.

**$^{13}C$  NMR:** (151 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 167.44, 167.24, 155.31, 141.32, 138.81, 133.54, 131.68, 131.60, 130.97, 130.50, 129.10, 128.73, 121.28, 114.81, 110.23, 108.91, 55.85, 50.55, 37.15, 26.42$  ppm.

### (E)-2-((2-Oxoindolin-3-yliden)methyl)phenyl 2-azidoacetat (**295**)



**290** (1.0 Äq., 1.56 g, 6.6 mmol) in trockenem DCM (20 mL) wurde mit 2-Azidacetylchlorid (**292**) (1.0 Äq., 780 mg, 6.6 mmol) und Pyridin (2.8 Äq., 1.5 mL, 18.5 mmol) gemäß **AV25** umgesetzt. Nach Silica-Säulenchromatographie und Trocknung im Vakuum konnte ein gelber Feststoff isoliert werden.

**Ausbeute:** 1.6 g, 76 %, gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.28$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 3:1).

**Schmp.:**  $T_m = 112.3-112.7$  °C.

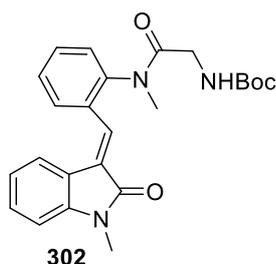
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.53$  min; berechnet für  $C_{17}H_{13}O_3N_4$   $[M+H]^+$ : 321.09, gefunden 321.10.

**HRMS:** Berechnet für  $C_{17}H_{13}O_3N_4$   $[M+H]^+$ : 321.09822, gefunden 321.09943; berechnet für  $C_{17}H_{12}O_3N_4Na$   $[M+Na]^+$ : 343.08016, gefunden 343.08147.

**$^1H$  NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.96 (s, 1 H), 7.73 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.57-7.67 (m, 1 H), 7.35 (dt,  $J$  = 17.1, 8.0 Hz, 3 H), 7.22 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 6.90-6.81 (m, 2 H), 4.06 (s, 2 H) ppm.

**$^{13}C$  NMR:** (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 169.17, 162.14, 148.41, 141.66, 131.03, 130.70, 130.57, 130.25, 127.95, 126.68, 123.72, 122.75, 122.26, 110.24, 50.46 ppm.

***tert*-Butyl-(*E*)-(2-(methyl(2-((1-methyl-2-oxoindolin-3-yliden)methyl)phenyl)amin)-2-oxoethyl)carbammat (**302**)**



(*E*)-2-Azid-*N*-methyl-*N*-(2-((1-methyl-2-oxoindolin-3-yliden)methyl)phenyl)acetamid (**288**) (1.1 Äq, 50 mg, 0.189 mmol) in Chloroform (5 mL) wurde mit Boc-Gly-OH (1.0 Äq., 30 mg, 0.171 mmol) und EEDQ (**311**) (3.0 Äq., 126.8 mg, 0.513 mmol) gemäß **AV26** umgesetzt. Nach Extraktion und Silica-Säulenchromatographie konnte das Produkt als gelber Feststoff (*E*-Isomer 63 %, *Z*-Isomer 4 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 45.5 mg, 63 %, gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.33(Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m$  = 82.1-82.5 °C.

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R$  = 5.85 min; berechnet für  $C_{24}H_{28}O_4N_3$   $[M+H]^+$ : 422.20, gefunden 421.78.

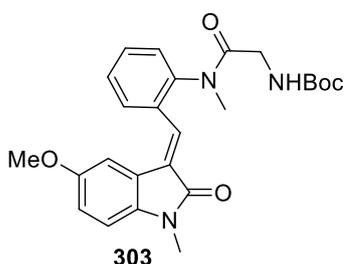
**HRMS:** Berechnet für  $C_{24}H_{28}O_4N_3$   $[M+H]^+$ : 422.20743, gefunden 422.20709; berechnet für  $C_{24}H_{27}O_4N_3Na$   $[M+Na]^+$ : 444.18938, gefunden 444.18876.

**$^1H$  NMR:** (700 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  = 7.83 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.57 (dd,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.53-7.50 (m, 1 H), 7.37 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 7.29 (td,  $J$  = 7.7, 1.0 Hz, 1 H), 6.87-6.81 (m, 2 H), 5-22 (s, 1 H), 3.73 (dd,  $J$  = 17.4, 5.1

Hz, 1 H), 3.29 (dd,  $J = 17.5, 4.0$  Hz, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 1.35 (s, 9 H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR:** (176 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 169.05, 167.85, 145.42, 141.76, 134.19, 131.98, 131.64, 131.37, 131.03, 130.48, 129.46, 123.22, 122.33, 121.02, 108.93, 79.68, 43.44, 37.17, 28.55, 26.54$  ppm.

**tert-Butyl-(E)-((2-((5-methoxy-1-methyl-2-oxoindolin-3-yliden)-methyl)phenyl)-(methyl)amin)-2-oxoethyl)carbamate (303)**



(E)-5-Methoxy-1-methyl-3-(2-(methylamino)-benzyliden)-indolin-2-on (**289**) (1.1 Äq., 50 mg, 0.169 mmol) in Chloroform (5 mL) wurde mit Boc-Gly-OH (1.0 Äq., 26.9 mg, 0.154 mmol) und EEDQ (**311**) (3.0 Äq., 114.3 mg, 0.46 mmol) gemäß **AV26** umgesetzt. Nach Extraktion und Silica-

Säulenchromatographie konnte das Produkt als orangener Feststoff (*E*-Isomer 55 %, *Z*-Isomer 9 %) isoliert werden.

**Ausbeute:** 39 mg, 55 %, orangener Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.27$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Schmp.:**  $T_m = 89.1-89.4$  °C.

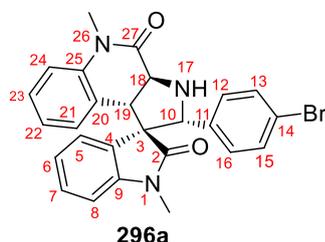
**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.75$  min; berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{N}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 452.21, gefunden 451.88.

**HRMS:** Berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{N}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 452.21800, gefunden 452.21787.

**$^1\text{H}$  NMR:** (700 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.82$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.58-7.55 (m, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.52 (td,  $J = 7.5, 0.7$  Hz, 1 H), 7.37 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.93 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 6.84 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1 H), 6.74 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 3.73 (dd,  $J = 17.1, 5.3$  Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.30 (dd,  $J = 17.4, 4.0$  Hz, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 1.36 (s, 9 H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR:** (176 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 171.37, 169.04, 167.68, 155.93, 155.74, 141.77, 139.29, 134.13, 132.09, 131.93, 131.29, 130.92, 129.51, 129.38, 125.29, 121.82, 115.57, 110.35, 109.15, 79.68, 60.79, 56.18, 43.48, 37.16, 32.50, 31.70, 30.62, 30.51, 30.25, 28.56, 26.58, 23.26, 21.34$  ppm.

## 6.3.4.2 Cycloadditionsprodukte

**(2'R,3R,3a'S,9b'S)-2'-(4-Bromphenyl)-1,5'-dimethyl-3',3a',5',9b'-tetrahydrospiro-[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-c]quinolin]-2,4'(2'H)-dion (296a)**

**302** (1.0 Äq., 72 mg, 0.224 mmol) in trockenem THF (5 mL) wurde mit 4-Brombenzaldehyd (1.1 Äq., 46 mg, 0.246 mmol), DIPEA (2.0 Äq., 60  $\mu$ L, 0.45 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol %, 4.1 mg, 0.0112 mmol), Taniaphos (**319**) (5 mol %, 7.7 mg, 0.0112 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 35  $\mu$ L, 0.224 mmol) gemäß

**AV29** umgesetzt. Mittels Silica-Säulenchromatographie konnte das Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 77.4 mg; 79 %, weißer Feststoff.

**DC:**  $R_f$  = 0.42 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -3.9$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.18$  min; berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 488.09, gefunden 488.19.

**HRMS:** Berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 488.09682, gefunden 488.09575; berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3^{81}\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 490.09477, gefunden 490.09347.

**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC Säule, ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / EtOH = 100/ 2) / Iso-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL  $\text{min}^{-1}$ , Hauptenantiomer:  $t_R = 13.28$  min; Nebenenantiomer:  $t_R = 38.17$  min.

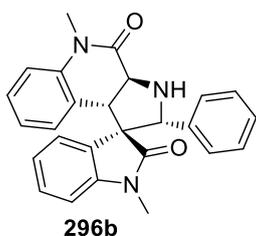
**FT-IR**  $\tilde{\nu} = 2922, 1705, 1675, 1611, 1465, 1376, 1260, 1160, 1094, 797, 750, 713, 616$   $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.20\text{-}7.13$  (m, 7 H, H-12, H-16, H-13, H-15, H-7, H-23, H-5), 7.02 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, H-24), 6.86 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, H-6), 6.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, H-8), 6.69 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, H-22), 6.12 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, H-21), 5.24 (s, 1 H, H-10), 4.30 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H, H-18), 4.11 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H, H-19), 3.40 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-}26$ ), 3.29 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-}1$ ) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 176.07$  (C-2), 171.31 (C-27), 144.12 (C-9), 141.70 (C-11), 138.74 (C-4), 131.14 (C-25), 129.02 (Ar), 128.77 (Ar), 128.19 (Ar), 126.59 (Ar), 126.45 (Ar), 125.70 (Ar), 124.19 (C-21), 123.37 (C-22), 122.84

(C-6), 121.21 (C-14), 116.30 (C-24), 108.71 (C-8), 71.05 (C-10), 62.31 (C-3), 60.59 (C-18, C-19), 51.53 (C-19, C-18), 30.34 (C-26), 27.11(C-1) ppm.

**(2'R,3R,3a'S,9b'S)-1,5'-Dimethyl-2'-phenyl-3',3a',5',9b'-tetrahydrospiro[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-c]quinolin]-2,4'(2'H)-dion (296b)**



**302** (1.0 Äq., 64 mg, 0.2 mmol) in trockenem THF (4 mL) wurde mit Benzaldehyd (1.1 Äq., 22.1  $\mu$ L, 0.22 mmol), DIPEA (2.0 Äq., 68  $\mu$ L, 0.4 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol %, 3.5 mg, 0.01 mmol), Taniaphos (**319**) (5 mol %, 7.0 mg, 0.01 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 28  $\mu$ L, 0.2 mmol) gemäß **AV29** umgesetzt. Mittels Silica-Säulenchromatographie konnte das Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 53.3 mg; 65 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.5$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -39.2$  ( $c = 0.39$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.04$  min; berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 410.18, gefunden 410.22 .

**HRMS:** Berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 410.18630, gefunden 410.18595; berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub><sup>81</sup>Br [M+ H]<sup>+</sup>: 490.09477, gefunden 490.09347.

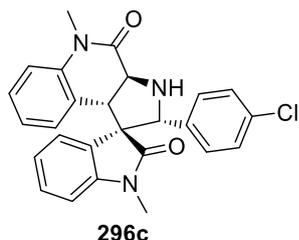
**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC column, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ EtOH = 100/ 2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>, Hauptenantiomer:  $t_R = 13.38$  min; Nebenenantiomer:  $t_R = 35.46$  min.

**FT-IR**  $\tilde{\nu} = 2954, 2922, 2360, 1703, 1608, 1493, 1459, 1377, 1348, 1261, 1160, 1087, 1025, 969, 802, 752, 701$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR:** (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 7.22$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.18-7.11 (m, 3 H), 7.06-6.97 (m, 4 H), 6.84 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.75 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.68 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.12 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 5.29 (s, 1 H), 4.32 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 4.12 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR:** (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 176.32, 171.44, 144.18, 144.74, 139.42, 128.75, 128.13, 128.07, 127.57, 126.90, 126.71, 126.59, 126.08, 124.24, 123.31, 122.66, 116.25, 108.47, 71.68, 62.37, 60.71, 51.53, 30.33, 27.06 ppm.

**(2'R,3R,3a'S,9b'S)-2'-(4-Chlorphenyl)-1,5'-dimethyl-3',3a',5',9b'-tetrahydrospiro-[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-c]quinolin]-2,4'(2'H)-dion (296c)**



**302** (1.0 Äq., 64 mg, 0.2 mmol) in trockenem THF (4 mL) wurde mit 4-Chlorbenzaldehyd (1.1 Äq., 31 mg, 0.22 mmol), DIPEA (2.0 eq., 68  $\mu\text{L}$ , 0.4 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (5 mol %, 3.5 mg, 0.01 mmol), Taniaphos (**319**) (5 mol %, 7.0 mg, 0.01 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 28  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol) gemäß **AV29**

umgesetzt. Mittels Silica-Säulenchromatographie konnte das Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 63.7 mg; 72 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.53 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -3.7$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.04$  min; berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 444.14, gefunden 444.16.

**HRMS:** Berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 444.14733, gefunden 444.14721; berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3^{37}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 446.14438, gefunden 446.14448.

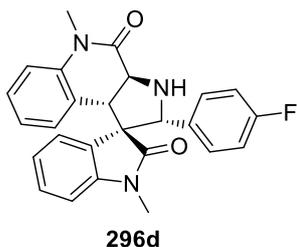
**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC Säule, ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / EtOH = 100/ 2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL  $\text{min}^{-1}$ , Hauptenantiomer:  $t_R = 13.29$  min; Nebenenantiomer:  $t_R = 36.90$  min.

**FT-IR**  $\tilde{\nu}$  = 2954, 2922, 2360, 1708, 1459, 1377, 1261, 1159, 1082, 969, 804, 752  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR:** (700 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 7.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.16 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3 H), 7.03-7.02 (m, 3H), 6.86 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.69 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.12 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 5.25 (s, 1 H), 4.30 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 4.11 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (176 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  = 176.12, 171.35, 144.17, 141.75, 138.25, 133.03, 129.02, 128.42, 128.20, 128.19, 126.64, 126.51, 125.77, 124.24, 123.39, 122.84, 116.31, 108.70, 71.07, 62.36, 60.70, 51.55, 30.36, 27.11 ppm.

**(2'R,3R,3a'S,9b'S)-2'-(4-Fluorphenyl)-1,5'-dimethyl-3',3a',5',9b'-tetrahydrospiro-[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-c]quinolin]-2,4'(2'H)-dion (296d)**



**302** (1.0 Äq., 64 mg, 0.2 mmol) in trockenem THF (4 mL) wurde mit Benzaldehyd (1.1 Äq., 24  $\mu$ L, 0.22 mmol), DIPEA (2.0 eq., 68  $\mu$ L, 0.4 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol %, 3.5 mg, 0.01 mmol), Taniaphos (**319**) (5 mol %, 7.0 mg, 0.01 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 28  $\mu$ L, 0.2 mmol) gemäß **AV29** umgesetzt. Mittels

Silica-Säulenchromatographie konnte das Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 48.7 mg; 57 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.49 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -20.5$  ( $c = 0.75$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.52$  min; berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>F [M+H]<sup>+</sup>: 428.17, gefunden 428.16.

**HRMS:** Berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>F [M+H]<sup>+</sup>: 428.17688, gefunden 428.17669.

**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC Säule, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ EtOH = 100/ 2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>, Hauptenantiomer:  $t_R = 12.46$  min; Nebenenantiomer:  $t_R = 36.65$  min.

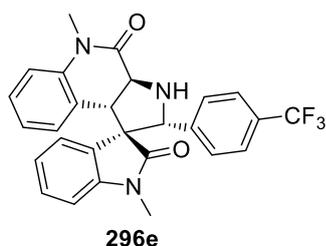
**FT-IR**  $\tilde{\nu} = 2923, 1682, 1610, 1468, 1348, 1262, 1120, 1094, 748, 706$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR:** (700 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  = 7.22-7.20 (m, 2 H), 7.17-7.15 (m, 3 H), 7.03 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.86 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.77 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 6.74 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.69 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.12 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 4.31 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 4.11 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 3.13 (brs, 1 H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (176 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  = 176.19, 171.41, 162.39 (d,  $J = 244.3$  Hz), 144.17, 141.77, 135.25 (d,  $J = 2.9$  Hz), 128.94, 128.57 (d,  $J = 8.0$  Hz), 128.19,

126.67, 126.59, 125.89, 124.27, 123.37, 122.79, 116.30, 114.77 (d,  $J = 21.3$  Hz), 108.63, 71.18, 62.38, 60.77, 51.46, 30.35, 27.08 ppm.

**(2'R,3R,3a'S,9b'S)-1,5'-Dimethyl-2'-(4-(trifluormethyl)phenyl)-3',3a',5',9b'-tetrahydrospiro[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-c]quinolin]-2,4'(2'H)-dion (296e)**



**302** (1.0 Äq., 64 mg, 0.2 mmol) in trockenem THF (4 mL) wurde mit 4-Trifluorbenzaldehyd (1.1 Äq., 30  $\mu$ L, 0.22 mmol), DIPEA (2.0 Äq., 68  $\mu$ L, 0.4 mmol),  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (5 mol %, 3.5 mg, 0.01 mmol), Taniaphos (**319**) (5 mol %, 7.0 mg, 0.01 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 28  $\mu$ L, 0.2 mmol) gemäß **AV29**

umgesetzt. Mittels Silica-Säulenchromatographie konnte das Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 74.3 mg; 78 %, gelbes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.43$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -22.9$  ( $c = 0.39$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.38$  min; berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3\text{F}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 478.17, gefunden 478.20.

**HRMS:** Berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3\text{F}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 478.17369, gefunden 478.17286.

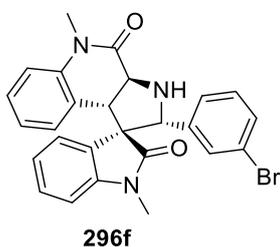
**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC Säule, ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 100/2$ ) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL  $\text{min}^{-1}$ , Hauptenantiomer:  $t_R = 11.38$  min; Nebenenantiomer:  $t_R = 33.54$  min.

**FT-IR**  $\tilde{\nu} = 2954, 2922, 1459, 1377, 1261, 1082, 969, 803$   $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.38$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 7.31 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.19 – 7.12 (m, 3 H), 7.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 6.84 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.77 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 6.69 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.12 (t,  $J = 9.5$  Hz, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 4.33 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 4.13 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 176.07, 171.27, 144.11, 144.04, 141.75, 129.10, 128.25, 127.37, 126.58, 126.36, 125.90$  (q,  $J = 303.5$  Hz), 125.56, 125.01 (q,  $J = 3.8$  Hz), 124.24, 123.43, 122.91, 116.41, 108.75, 71.14, 62.43, 60.70, 51.68, 30.32, 27.16 ppm.

**(2'R,3R,3a'S,9b'S)-2'-(3-Bromphenyl)-1,5'-dimethyl-3',3a',5',9b'-tetrahydrospiro-[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-c]quinolin]-2,4'(2'H)-dion (296f)**



**302** (1.0 Äq., 76.6 mg, 0.238 mmol) in trockenem THF (4 mL) wurde mit 3-Brombenzaldehyd (1.1 Äq., 32  $\mu$ L, 0.28 mmol), DIPEA (2.0 eq., 80.1  $\mu$ L, 0.476 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol %, 4.4 mg, 0.0119 mmol), Taniaphos (**319**) (5 mol %, 8.2 mg, 0.0119 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 37  $\mu$ L, 0.238 mmol) gemäß **AV29**

umgesetzt. Mittels Silica-Säulenchromatographie konnte das Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 83 mg; 72 %, gelbes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.5$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -103.9$  ( $c = 0.9$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.19$  min; berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 488.09, gefunden 488.39.

**HRMS:** Berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 488.09682, gefunden 488.09661; berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3^{81}\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 490.09477, gefunden 490.09416.

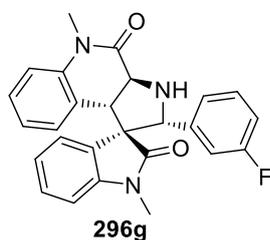
**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC Säule, ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / EtOH = 100/ 2) / Iso-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5  $\text{mL min}^{-1}$ , Hauptenantiomer:  $t_R = 13.00$  min; Nebenenantiomer:  $t_R = 36.80$  min.

**FT-IR:**  $\tilde{\nu} = 2922, 1683, 1609, 1459, 1349, 1260, 1092, 749, 698 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$ :** (700 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.47$  (s, 1 H), 7.17 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 7.13 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2 H), 7.10 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.03 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 6.92 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.69 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.13 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 4.30 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 4.10 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 3.14 (brs, 1 H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ :** (176 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 176.13, 171.27, 144.18, 142.23, 141.77, 130.59, 130.09, 129.74, 129.04, 128.23, 126.65, 126.42, 125.73, 125.44, 124.30, 123.40, 122.83, 122.33, 116.33, 108.68, 71.08, 62.43, 60.76, 51.52, 30.37, 27.13$  ppm.

**(2'*R*,3*R*,3*a*'*S*,9*b*'*S*)-2'-(3-Fluorphenyl)-1,5'-dimethyl-3',3*a*',5',9*b*'-tetrahydrospiro-[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-*c*]quinolin]-2,4'(2'*H*)-dion (296g)**



**302** (1.0 Äq., 76.6 mg, 0.238 mmol) in trockenem THF (4 mL) wurde mit 3-Fluorbenzaldehyd (1.1 Äq., 41  $\mu$ L, 0.28 mmol), DIPEA (2.0 eq., 80.1  $\mu$ L, 0.476 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol %, 4.4 mg, 0.0119 mmol), Taniaphos (**319**) (5 mol %, 8.2 mg, 0.0119 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 37  $\mu$ L, 0.238 mmol) gemäß **AV29** umgesetzt. Mittels Silica-Säulenchromatographie konnte das Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 52 mg; 51 %, gelbes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.5$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -84.7$  ( $c = 0.7$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.69$  min; berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>F [M+H]<sup>+</sup>: 428.17, gefunden 428.26.

**HRMS:** Berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>F [M+H]<sup>+</sup>: 428.17688, gefunden 428.17659; berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>FNa [M+Na]<sup>+</sup>: 450.15883, gefunden 450.15834.

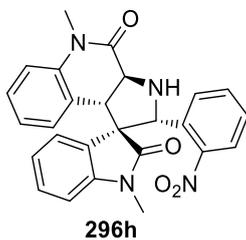
**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC Säule, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ EtOH = 100/ 2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>, Hauptenantiomer:  $t_R = 12.65$  min; Nebenenantiomer:  $t_R = 37.23$  min.

**FT-IR:**  $\tilde{\nu} = 2923, 1682, 1610, 1467, 1348, 1262, 1120, 1094, 748, 706$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR:** (700 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 7.17$ -7.14 (m, 3 H), 7.07 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1 H), 7.03 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 7.00 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 6.93 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 6.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.71-6.68 (m, 2 H), 6.12 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 4.30 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1 H), 4.10 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 3.15 (brs, 1 H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (176 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 176.20, 171.31, 163.02$  (d,  $J = 244.3$  Hz), 144.20, 142.71 (d,  $J = 7.1$  Hz), 141.77, 129.65 (d,  $J = 8.2$  Hz), 128.99, 128.21, 126.67, 126.44, 125.80, 124.26, 123.39, 122.84, 122.37 (d,  $J = 2.6$  Hz), 116.33, 114.29 (d,  $J = 21.4$  Hz), 113.94 (d,  $J = 22.6$  Hz), 108.64, 71.00, 62.38, 60.70, 51.64, 30.36, 27.13 ppm.

**(2'R,3R,3a'S,9b'S)-1,5'-Dimethyl-2'-(2-nitrophenyl)-3',3a',5',9b'-tetrahydrospiro-[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-c]quinolin]-2,4'(2'H)-dion (296h)**



**302** (1.0 Äq., 72 mg, 0.224 mmol) in trockenem THF (5 mL) wurde mit 2-Nitrobenzaldehyd (1.1 Äq., 38 mg, 0.246 mmol), DIPEA (2.0 Äq., 80.1  $\mu$ L, 0.45 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol %, 4.1 mg, 0.0112 mmol), Taniaphos (**319**) (5 mol %, 7.7 mg, 0.0112 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 35  $\mu$ L, 0.224 mmol) gemäß **AV29** umgesetzt. Mittels Silica-

Säulenchromatographie konnte das Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 55 mg; 61 %, gelbes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.44$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -3.6$  ( $c = 0.55$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.51$  min; berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 455.17, gefunden 455.23 .

**HRMS:** Berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 455.17138, gefunden 455.17015.

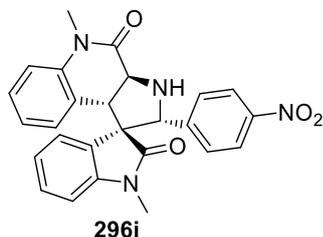
**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC Säule, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ EtOH = 100/ 2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>, Hauptenantiomer:  $t_R = 25.17$  min; Nebenenantiomer:  $t_R = 32.88$  min.

**FT-IR:**  $\tilde{\nu} = 2921, 1459, 1377, 1260, 1082, 1025, 969, 803$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR:** (700 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 8.31$  (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 7.95 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.77-7.74 (m, 1 H), 7.48-7.44 (m, 1 H), 7.44-7.41 (m, 1 H), 7.28 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.15 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.09 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.01 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 6.69 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.22 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 4.40 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1 H), 3.88 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (176 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 174.97, 170.78, 148.04, 144.57, 141.63, 138.79, 133.97, 132.32, 131.07, 129.38, 128.74, 128.23, 125.48, 124.66, 124.18, 124.15, 123.45, 123.31, 116.05, 109.03, 67.95, 61.37, 59.32, 47.72, 30.34, 26.92$  ppm.

**(2'*R*,3*R*,3*a*'*S*,9*b*'*S*)-1,5'-Dimethyl-2'-(4-nitrophenyl)-3',3*a*',5',9*b*'-tetrahydrospiro-[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-*c*]quinolin]-2,4'(2'*H*)-dion (296i)**



**302** (1.0 Äq., 77.3 mg, 0.24 mmol) in trockenem THF (5 mL) wurde mit 4-Nitrobenzaldehyd (1.1 Äq., 40 mg, 0.26 mmol), DIPEA (2.0 Äq., 82.1  $\mu$ L, 0.48 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol %, 4.4 mg, 0.012 mmol), Taniaphos (**319**) (5 mol %, 8.3 mg, 0.012 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 38  $\mu$ L, 0.24 mmol) gemäß

**AV29** umgesetzt. Mittels Silica-Säulenchromatographie konnte das Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 61.4 mg; 67 %, gelbes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.55$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -29.8$  ( $c = 1.33$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.90$  min; berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 455.17, gefunden 455.14.

**HRMS:** Berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 455.17138, gefunden 455.17049.

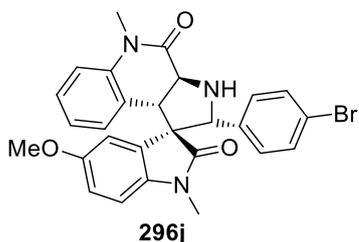
**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC Säule, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ EtOH = 100/ 2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>, Hauptenantiomer:  $t_R = 12.46$  min; Nebenenantiomer:  $t_R = 41.70$  min.

**FT-IR:**  $\tilde{\nu} = 2922, 1685, 1607, 1517, 1459, 1376, 1344, 1259, 1125, 1084, 751$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR:** (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 7.89$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.43 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.17 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 7.13 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.83 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.77 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.70 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.12 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 4.33 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 4.13 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 175.88, 171.08, 147.58, 144.01, 141.70, 129.27, 128.31, 127.72, 126.50, 126.14, 125.27, 123.32, 123.02, 116.40, 108.87, 70.96, 62.50, 60.85, 51.67, 30.38, 30.23, 27.21$  ppm.

**(2'R,3R,3a'S,9b'S)-2'-(4-Bromphenyl)-5-methoxy-1,5'-dimethyl-3',3a',5',9b'-tetrahydrospiro[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-c]quinolin]-2,4'(2'H)-dion (296j)**



**303** (1.0 Äq., 42.3 mg, 0.12 mmol) in trockenem THF (4 mL) wurde mit 4-Brombenzaldehyd (1.1 Äq., 25 mg, 0.132 mmol), DIPEA (2.0 Äq., 41  $\mu$ L, 0.24 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol %, 2.1 mg, 0.006 mmol), Taniaphos (**319**) (5 mol %, 4.1 mg, 0.006 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 18  $\mu$ L, 0.12 mmol)

gemäß **AV29** umgesetzt. Mittels Silica-Säulenchromatographie konnte das Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 33.7 mg; 54 %, braunes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.43$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -25.7$  ( $c = 0.5$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.94$  min; berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Br [M+H]<sup>+</sup>: 518.10, gefunden 518.35.

**HRMS:** Berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Br [M+H]<sup>+</sup>: 518.10738, gefunden 518.10690; berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub><sup>81</sup>Br [M+H]<sup>+</sup>: 520.10533, gefunden 520.10465.

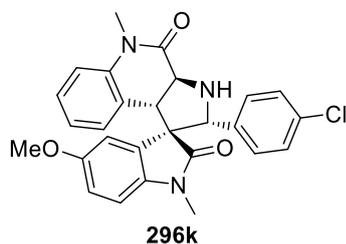
**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC Säule, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ EtOH = 100/ 2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>, Hauptenantomer:  $t_R = 14.05$  min; Nebenantomer:  $t_R = 38.89$  min.

**FT-IR:**  $\tilde{\nu} = 2954, 2922, 1712, 1460, 1377, 1260, 1082, 1027, 970, 803$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR:** (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 7.22$ -7.13 (m, 5 H), 7.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.72 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.70 (m, 2 H), 6.15 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 4.27 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 4.09 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 175.64, 171.31, 156.14, 141.69, 138.80, 137.75, 131.19, 128.74, 128.19, 127.03, 126.40, 124.16, 123.44, 121.22, 116.29, 114.42, 112.79, 108.84, 70.71, 62.11, 60.90, 56.17, 51.53, 30.33, 27.18$  ppm.

**(2'*R*,3*R*,3*a*'*S*,9*b*'*S*)-2'-(4-Chlorphenyl)-5-methoxy-1,5'-dimethyl-3',3*a*',5',9*b*'-tetrahydrospiro[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-*c*]quinolin]-2,4'(2'*H*)-dion (296k)**



**303** (1.0 Äq., 42.3 mg, 0.12 mmol) in trockenem THF (4 mL) wurde mit 4-Chlorbenzaldehyd (1.1 Äq., 19 mg, 0.132 mmol), DIPEA (2.0 Äq., 41  $\mu$ L, 0.24 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol %, 2.1 mg, 0.006 mmol), Taniaphos (**319**) (5 mol %, 4.1 mg, 0.006 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 18  $\mu$ L, 0.12 mmol)

gemäß **AV29** umgesetzt. Mittels Silica-Säulenchromatographie konnte das Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 21.6 mg; 38 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.41 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -26.7$  ( $c = 0.43$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.90$  min; berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup>: 474.15, gefunden 474.32.

**HRMS:** Berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup>: 474.15790, gefunden 474.15754; berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub><sup>37</sup>Cl [M+H]<sup>+</sup>: 476.15495, gefunden 476.15505.

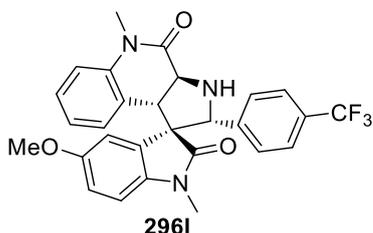
**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC Säule, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ EtOH = 100/ 2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>, Hauptenantiomer:  $t_R = 13.98$  min; Nebenenantiomer:  $t_R = 39.59$  min.

**FT-IR:**  $\tilde{\nu} = 2954, 2922, 1707, 1460, 1377, 1260, 1082, 1028, 970, 803, 754$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR:** (700 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 7.21$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.17 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.03 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.71 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.69 (s, 2 H), 6.15 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 5.25 (s, 1 H), 4.27 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 4.09 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (176 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 175.70, 171.35, 156.19, 141.74, 138.31, 137.78, 133.04, 128.40, 128.25, 128.21, 127.10, 126.46, 124.21, 123.46, 116.31, 114.49, 112.86, 108.84, 70.76, 62.19, 61.01, 56.21, 51.55, 30.35, 27.19$  ppm.

**(2'R,3R,3a'S,9b'S)-5-Methoxy-1,5'-dimethyl-2'-(4-(trifluormethyl)-phenyl)-3',3a',5',9b'-tetrahydrospiro[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-c]quinolin]-2,4'(2'H)-dion (296I)**



**303** (1.0 Äq., 42.3 mg, 0.12 mmol) in trockenem THF (4 mL) wurde mit 4-Trifluorbenzaldehyd (1.1 Äq., 15 µL mg, 0.132 mmol), DIPEA (2.0 Äq., 41 µL, 0.24 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol %, 2.1 mg, 0.006 mmol), Taniaphos (**319**) (5 mol %, 4.1 mg, 0.006 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 18 µL,

0.12 mmol) gemäß **AV29** umgesetzt. Mittels Silica-Säulenchromatographie konnte das Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 48 mg; 79 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.3$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -23.6$  ( $c = 0.29$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.16$  min; berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>F<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 508.18, gefunden 508.02.

**HRMS:** Berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>F<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 508.18425, gefunden 508.18363.

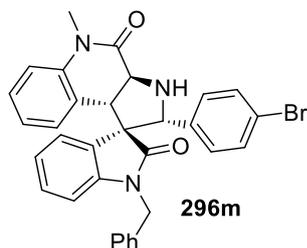
**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC Säule, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ EtOH = 100/ 2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>, Hauptenantiomer:  $t_R = 12.29$  min; Nebenenantiomer:  $t_R = 36.52$  min.

**FT-IR:**  $\tilde{\nu} = 1724, 1628, 1601, 1485, 1438, 1343, 1288, 1257, 1226, 1197, 1158, 1110, 1044, 913, 843, 774$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR:** (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 7.40$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.34 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.18 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.71 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.68-6.67 (m, 2 H), 6.16 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 4.30 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 4.12 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (151 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 175.64, 171.28, 156.23, 144.04, 141.72, 137.73, 128.26, 127.36, 126.87, 126.41$  (q,  $J = 262.4$  Hz), 126.31, 125.07 (q,  $J = 3.7$  Hz), 124.22, 123.51, 116.35, 114.42, 112.98, 108.94, 70.84, 62.25, 61.05, 56.22, 51.68, 30.38, 27.23 ppm.

**(2'*R*,3*R*,3*a*'*S*,9*b*'*S*)-1-Benzyl-2'-(4-bromphenyl)-5'-methyl-3',3*a*',5',9*b*'-tetrahydrospiro[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-*c*]quinolin]-2,4'(2'*H*)-dion (296m)**



(*E*)-2-Amin-*N*-(2-((1-benzyl-2-oxoindolin-3-ylidene)methyl)phenyl)-*N*-methylacetamid (1.0 Äq., 200 mg, 0.4 mmol) in trockenem THF (10 mL) wurde mit 4-Brombenzaldehyd (1.1 Äq., 82 mg, 0.44 mmol), DIPEA (2.0 Äq., 0.134 mL, 0.8

mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol %, 7.4 mg, 0.02 mmol), Taniaphos (**319**) (5 mol %, 14.0 mg, 0.02 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 62.6 µL, 0.4 mmol) gemäß **AV29** umgesetzt. Mittels Silica-Säulen chromatographie konnte das Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 20.4 mg, 18 %, gelbes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.62$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -10.6$  ( $c = 1$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 7.76$  min; berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>Br [M+H]<sup>+</sup>: 564.12, gefunden 564.46.

**HRMS:** Berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>Br [M+H]<sup>+</sup>: 564.12812, gefunden 564.12784; berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub><sup>81</sup>Br [M+H]<sup>+</sup>: 566.12607, gefunden 566.12588.

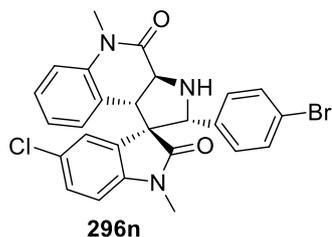
**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC Säule, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ EtOH = 100/ 2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>, Hauptenantiomer:  $t_R = 14.00$  min; Nebenenantiomer:  $t_R = 31.66$  min.

**FT-IR:**  $\tilde{\nu} = 2922, 1459, 1377, 1082, 803, 751$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR:** (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 7.33$ -7.31 (m, 3 H), 7.27-7.25 (m, 2 H), 7.20 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 7.15 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.13 (m, 4 H), 7.12 – 7.08 (m, 1 H), 7.02 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 6.85 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.77 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.58 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.03 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 5.27 (s, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 4.30 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1 H), 4.15 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.15 (brs, 1 H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 143.26, 136.22, 131.18, 129.18$  (d,  $J = 7.2$  Hz), 128.94, 128.40, 128.18, 126.82, 126.37, 124.29, 123.29, 122.91, 121.37, 116.28, 109.62, 44.70, 34.67 ppm.

**(2'R,3R,3a'S,9b'S)-2'-(4-Bromphenyl)-5-chlor-1,5'-dimethyl-3',3a',5',9b'-tetrahydrospiro[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-c]quinolin]-2,4'(2'H)-dion (296n)**



*tert*-Butyl-(*E*)-(2-((2-((5-chlor-1-methyl-2-oxoindolin-3-  
liden)methyl)phenyl)(methyl)amin)-2-oxoethyl)carbamat  
(1.0 Äq., 200 mg, 0.56 mmol) in trockenem THF (10 mL)  
wurde mit 4-Brombenzaldehyd (1.1 Äq., 115 mg, 0.62

mmol), DIPEA (2.0 Äq., 0.2 mL, 1.13 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol %, 10 mg, 0.03 mmol),  
Taniaphos (**319**) (5 mol %, 19.0 mg, 0.03 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 0.1 mL, 0.56  
mmol) gemäß **AV29** umgesetzt. Mittels Silica-Säulenchromatographie konnte das  
Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 41 mg, 14 %; gelber Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.62$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -3.9^\circ$  ( $c = 0.8$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.62$  min; berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub><sup>81</sup>BrCl [M+H]<sup>+</sup>:  
524.06, gefunden 524.19.

**HRMS:** Berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>BrCl [M+H]<sup>+</sup>: 522.05784, gefunden 522.05761;  
berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub><sup>81</sup>BrCl [M+H]<sup>+</sup>: 524.05580, gefunden 524.05540.

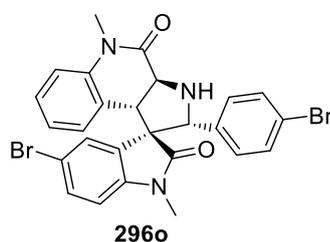
**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC Säule, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ EtOH = 100/ 2) / *iso*-Hexan =  
40/60, Flussrate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>, Hauptenantiomere:  $t_R = 12.78$  min;  
Nebenantiomere:  $t_R = 37.00$  min.

**FT-IR:**  $\tilde{\nu} = 2924, 1725, 1606, 1446, 1352, 1324, 1260, 1174, 1107, 825, 752, 727,$   
696 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR:** (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 7.24$  (m, 1 H), 7.22 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.16-7.15  
(m, 2 H), 7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.73-6.69 (m, 1  
H), 6.12 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 4.25 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 4.12 (d,  
 $J = 15.0$  Hz, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 174.09, 169.63, 139.04, 131.37, 135.43, 129.61,$   
128.63, 126.83, 123.98, 123.68, 123.52, 116.42, 110.08, 71.11, 60.89,  
50.63, 30.36, 27.23 ppm.

**(2'*R*,3*R*,3*a*'*S*,9*b*'*S*)-5-Brom-2'-(4-bromphenyl)-1,5'-dimethyl-3',3*a*',5',9*b*'-tetrahydrospiro[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-*c*]quinolin]-2,4'(2'*H*)-dion (296o)**



(*E*)-2-Amin-*N*-(2-((5-brom-1-methyl-2-oxoindolin-3-yliden)-methyl)phenyl)-*N*-methylacetamid (1.0 Äq., 100 mg, 0.2 mmol) in trockenem THF (5 mL) wurde mit 4-Brombenzaldehyd (1.1 Äq., 41 mg, 0.22 mmol), DIPEA (2.0 Äq., 67  $\mu$ L, 0.4 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol %, 3.7 mg, 0.01 mmol), Taniaphos

(**319**) (5 mol %, 6.4 mg, 0.01 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 31.3  $\mu$ L, 0.2 mmol) gemäß **AV29** umgesetzt. Mittels Silica-Säulenchromatographie konnte das Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 18.2 mg, 16 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.54 (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -1.2$  ( $c = 0.6$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.84$  min; berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>Br<sup>81</sup>Br [M+H]<sup>+</sup>: 568.00, gefunden 568.08.

**HRMS:** Berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>Br<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 566.00733, gefunden 566.00718; berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>Br<sup>81</sup>Br [M+H]<sup>+</sup>: 568.00528, gefunden 568.00504; berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub><sup>81</sup>Br<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 570.00324, gefunden 570.00289.

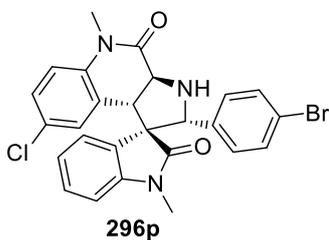
**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC Säule, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ EtOH = 100/ 2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>, Hauptenantiomer:  $t_R = 16.02$  min; Nebenenantiomer:  $t_R = 31.07$  min.

**FT-IR:**  $\tilde{\nu} = 2923, 1705, 1606, 1486, 1341, 1259, 1095, 1010, 807, 750$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR:** (700 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 7.31$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H) 7.22 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.20 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.05 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H), 6.75 – 6.72 (m, 1 H), 6.67 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 6.13 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 4.24 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 4.12 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (176 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 175.52, 171.12, 143.27, 141.72, 138.24, 131.94, 131.33, 130.25, 129.60, 128.68, 128.42, 127.91, 126.41, 124.01, 122.28, 116.45, 115.99, 115.58, 110.15, 60.74, 51.48, 30.38, 27.22$  ppm.

**(2'R,3R,3a'S,9b'S)-2'-(4-Bromphenyl)-8'-chlor-1,5'-dimethyl-3',3a',5',9b'-tetrahydrospiro[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-c]quinolin]-2,4'(2'H)-dion (296p)**



*tert*-Butyl-(*E*)-(2-((4-chlor-2-((1-methyl-2-oxoindolin-3-yliden)methyl)phenyl)(methyl)amin)-2-oxoethyl)carbamat

(1.0 Äq., 100 mg, 0.22 mmol) in trockenem THF (5 mL) wurde mit 4-Brombenzaldehyd (1.1 Äq., 32 mg, 0.24 mmol), DIPEA (2.0 Äq., 41  $\mu$ L, 0.24 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol %, 3.9 mg, 0.011 mmol), Taniaphos (**319**) (5 mol %, 7.5 mg, 0.011 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 33  $\mu$ L, 0.2 mmol) gemäß **AV29** umgesetzt. Mittels Silica-Säulenchromatographie konnte das Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 35.6 mg, 31 %, farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.58$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -1.6$  ( $c = 0.5$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 6.91$  min; berechnet C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>BrCl [M+H]<sup>+</sup>: 523.83, gefunden 524.04.

**HRMS:** Berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>BrCl [M+H]<sup>+</sup>: 522.05784, gefunden 522.05666; berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>Br<sup>37</sup>Cl [M+H]<sup>+</sup>: 524.05489, gefunden 524.05485; berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub><sup>81</sup>Br<sup>37</sup>Cl [M+H]<sup>+</sup>: 526.05285, gefunden 526.05230.

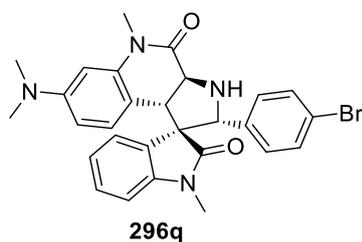
**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC Säule, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ EtOH = 100/ 2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>, Hauptenantiomer:  $t_R = 13.52$  min; Nebenenantiomer:  $t_R = 28.88$  min.

**FT-IR:**  $\tilde{\nu} = 2924, 1705, 1607, 1462, 1341, 1259, 1094, 805, 756, 666$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR:** (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 7.21$  (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.18 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 7.13 (t,  $J = 7.8$  Hz, 4 H), 6.95 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 6.82 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.03 (m, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 4.28 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H), 4.07 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 3.12 (brs, 1 H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 175.76, 170.99, 144.06, 140.38, 138.50, 131.19, 129.32, 128.73, 128.37, 128.19, 128.02, 126.58, 125.15, 124.48, 123.04, 121.31, 117.53, 108.78, 100.54, 71.00, 60.40, 51.14, 30.46, 27.18$  ppm.

**(2'R,3R,3a'S,9b'S)-2'-(4-Bromphenyl)-7'-(dimethylamin)-1,5'-dimethyl-3',3a',5',9b'-tetrahydrospiro[indolin-3,1'-pyrrol[2,3-c]quinolin]-2,4'(2'H)-dion (296q)**



*tert*-Butyl-(*E*)-(2-((5-(dimethylamin)-2-((1-methyl-2-oxoindolin-3-yliden)methyl)phenyl)(methylamin)-2-oxoethyl)carbammat (1.0 Äq., 100 mg, 0.215 mmol) in trockenem THF (5 mL) wurde mit 4-Brombenzaldehyd (1.1 Äq., 32 mg, 0.24 mmol), DIPEA (2.0 Äq., 41 µL, 0.24

mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (5 mol %, 3.9 mg, 0.011 mmol), Taniaphos (5 mol %, 7.5 mg, 0.011 mmol) und Triethylamin (1.0 Äq., 33 µL, 0.21 mmol) gemäß **AV29** umgesetzt. Mittels Silica-Säulenchromatographie konnte das Produkt isoliert werden.

**Ausbeute:** 41 mg, 36 %, braunes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.41$  (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -11$  ( $c = 1$  in CHCl<sub>3</sub>).

**LC-MS:** (Methode B):  $t_R = 5.98$  min; berechnet C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Br [M+H]<sup>+</sup>: 531.13, gefunden 531.13.

**HRMS:** Berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Br [M+H]<sup>+</sup>: 531.13902, gefunden 531.13848; berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub><sup>81</sup>Br [M+H]<sup>+</sup>: 533.13697, gefunden 533.13645.

**HPLC:** Bedingungen: CHIRAPAK IC Säule, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ EtOH = 100/ 2) / *iso*-Hexan = 40/60, Flussrate = 0.5 mL min<sup>-1</sup>, Hauptenantiomer:  $t_R = 13.07$  min; Nebenenantiomer:  $t_R = 19.96$  min.

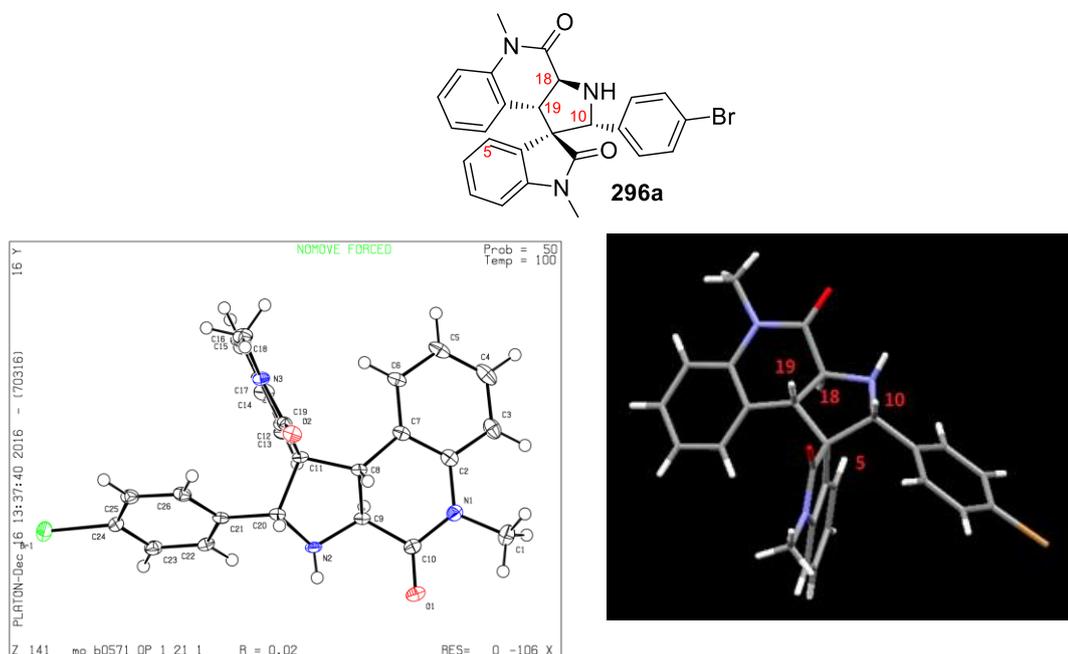
**FT-IR:**  $\tilde{\nu} = 2925, 1615, 1457, 1376, 1215, 1094, 752, 667$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR:** (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 7.21$ -7.10 (m, 6 H), 6.85 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.35 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 6.01 (dd,  $J = 8.4, 2.3$  Hz, 1 H), 5.94 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1 H), 5.22 (s, 1 H), 4.25 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1 H), 3.98 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 2.85 (s, 6 H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 171.63, 151.82, 142.52, 131.11, 128.84, 128.74, 126.61, 126.07, 124.43, 122.71, 108.57, 101.59, 70.88, 63.13, 60.96, 51.23, 50.27, 42.44, 40.84, 30.34, 27.08$  ppm.

## 6.4 Röntgenstrukturanalysen

### 6.4.1 Kristallographische Daten der Verbindung 296a



**Abbildung 63:** Röntgenstruktur des Cycloadducts **296a**. Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Christopher Golz, Lena Kneuer und Prof. Dr. Carsten Strohmann (TU Dortmund) durchgeführt.

**Tabelle 17:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für Verbindung **296a**.

Verbindung	296a
Summenformel	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Formalgewicht [g/mol]	488.37
Temperatur [K]	100
Wellenlänge [Å]	0.71073
Kristallsystem	Monoklinisch
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub>
Gitter Konstanten	a = 10.9672 (8) Å      α = 90 ° b = 8.7320 (5) Å      β = 101.828 (2) ° c = 11.6872 (8) Å      γ = 90 °
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	1095.47 (13)
Z	2
Berechnete Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.481
Absorptionskoeffizient μ [mm <sup>-1</sup> ]	1.905
F(000)	500.0
Kristallgröße [mm <sup>3</sup> ]	0.328 x 0.169 x 0.138
Bestrahlung	MoKα (λ = 0.71073)
⊖ (max) [°]	59.99
⊖ (min) [°]	4.642
Indexbereich	-15 ≤ h ≤ 15 -12 ≤ k ≤ 12 -16 ≤ l ≤ 16
Reflexe (gesammelte)	22312

Verbindung	296a
Unabhängige Reflexe	6370 [ $R_{\text{int}} = 0.0210$ ; $R_{\text{sigma}} = 0.0216$ ]
Daten/ Einschränkungen/Parameter	6370/ 1/ 296
Goodness-of-fit auf $F^2$	1.196
Entgeltige R-Werte [ $ I  > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0236$ , $wR_2 = 0.0626$
R-Werte (alle Daten)	$R_1 = 0.0264$ , $wR_2 = 0.0692$
Largest diff. Peak and hole [ $e\text{\AA}^{-3}$ ]	0.60/ -0.64
Flack parameter	-0.0084 (17)

**Tabelle 18:** Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente, isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für Verbindung **296a**.  $U_{\text{eq}}$  ist als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten  $U_{ij}$  Tensors definiert.

Atom	x	y	z	U (eq)
Br1	9305.7 (2)	2424.2 (3)	9562.0 (2)	30.50 (9)
O1	2537.2 (16)	3295.9 (18)	2813.5 (13)	19.2 (3)
O2	3927.1 (15)	7834.3 (16)	6488.1 (14)	17.8 (3)
N1	844.7 (19)	4093 (2)	3521.6 (17)	17.7 (4)
N2	4078.5 (17)	3353 (2)	5132.6 (15)	15.0 (3)
N3	3654.0 (17)	6689.5 (19)	8191.8 (16)	15.1 (3)
C1	56 (2)	4144 (3)	2353 (2)	24.0 (4)
C2	320 (2)	4453 (2)	4508.2 (19)	17.2 (4)
C3	-965 (2)	4333 (3)	4436 (2)	22.3 (4)
C4	-1457 (2)	4708 (3)	5412 (2)	25.3 (5)
C5	-697 (2)	5226 (3)	6428 (2)	22.9 (5)
C6	590 (2)	5355 (2)	6490 (2)	18.9 (4)
C7	1102 (2)	4969 (2)	5540.9 (19)	15.5 (4)
C8	2457.6 (19)	5010 (2)	5492.3 (17)	12.9 (3)
C9	2732.4 (19)	3527 (2)	4902.1 (17)	13.6 (3)
C10	2057 (2)	3608 (2)	3640.6 (18)	15.5 (4)
C11	3528.5 (19)	5060 (2)	6569.1 (16)	12.6 (3)
C12	3342.0 (18)	4176 (2)	7627.5 (17)	13.1 (3)
C13	3107.7 (19)	2646 (2)	7807.0 (17)	17.1 (4)
C14	2912 (2)	2190 (2)	8905.1 (18)	20.1 (4)
C15	2971 (2)	3238 (3)	9809.6 (19)	20.2 (4)
C16	3239 (2)	4778 (2)	9650.7 (18)	18.6 (4)
C17	6416 (2)	5205 (2)	8557.5 (18)	14.4 (4)
C18	3751 (2)	8042 (2)	8923 (2)	21.1 (4)
C19	3739.2 (19)	6708 (2)	7040.5 (18)	13.7 (3)
C20	4632.9 (19)	4524 (2)	5995.7 (17)	13.0 (3)
C21	5747.7 (19)	3963 (2)	6879.5 (17)	13.5 (4)
C22	6100.8 (17)	2426 (3)	6963.4 (15)	15.5 (3)
C23	7152 (2)	1960 (2)	7770.6 (18)	18.4 (4)
C24	7836 (2)	3033 (3)	8501.7 (18)	18.5 (4)
C25	7488 (2)	4562 (3)	8459.7 (19)	18.9 (4)
C26	6449 (2)	5018 (2)	7637.1 (19)	16.8 (4)

**Tabelle 19:** Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für Verbindung **296a**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor-Exponent hat die Formel:  $-2\pi^2[h^2a^*U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ .

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
Br1	24.69 (12)	38.68 (14)	23.78 (12)	-9.38 (10)	-5.23 (8)	8.30 (11)
O1	26.9 (8)	17.2 (7)	14.8 (7)	-1.4 (5)	7.1 (6)	1.1 (6)
O2	20.3 (7)	12.3 (6)	22.4 (7)	1.9 (5)	8.1 (6)	-0.8 (5)
N1	19.4 (9)	17.2 (8)	16.2 (8)	-1.0 (6)	2.9 (7)	0.2 (7)
N2	17.1 (8)	16.3 (7)	13.0 (7)	-4.1 (6)	6.8 (6)	1.4 (6)
N3	18.8 (9)	12.0 (7)	15.4 (8)	-2.9 (6)	5.7 (6)	-0.2 (6)
C1	23.6 (11)	27.1 (11)	19.1 (10)	1.9 (8)	-0.9 (8)	-2.7 (9)
C2	18.1 (10)	12.5 (8)	21.8 (10)	2.8 (7)	6.1 (8)	0.2 (7)
C3	16.9 (10)	17.6 (9)	32.2 (12)	1.1 (8)	4.1 (9)	-0.5 (8)
C4	16.9 (10)	19.6 (10)	41.6 (14)	5.8 (9)	11.1 (10)	1.5 (8)
C5	19.5 (11)	21.8 (10)	31.4 (12)	3.8 (9)	14.6 (9)	3.6 (8)
C6	19.1 (10)	18.7 (9)	21.4 (10)	1.2 (7)	10.0 (8)	3.8 (8)
C7	16.9 (9)	12.3 (8)	19.1 (10)	1.7 (7)	7.6 (7)	1.2 (7)
C8	15.7 (9)	11.9 (7)	12.4 (8)	-0.4 (6)	6.1 (7)	1.2 (7)
C9	16.2 (9)	12.2 (8)	13.8 (8)	-1.2 (6)	6.3 (7)	0.6 (7)
C10	21 (1)	9.9 (8)	15.9 (9)	-1.0 (7)	4.7 (7)	-1.2 (7)
C11	16.6 (9)	10.7 (7)	11.9 (8)	-1.4 (6)	6.5 (7)	0.4 (7)
C12	14.0 (9)	12.2 (8)	14.4 (9)	-0.3 (7)	6.0 (7)	0.5 (7)
C13	22.0 (9)	12.7 (9)	18.5 (9)	-0.2 (7)	8.4 (7)	0.2 (7)
C14	26.7 (10)	14.3 (9)	21.6 (9)	4.1 (7)	10.1 (8)	1.1 (8)
C15	24.4 (11)	21.6 (10)	16.3 (9)	5.0 (8)	8.3 (8)	3.1 (8)
C16	23.2 (10)	19.7 (9)	13.5 (9)	-0.6 (7)	5.6 (8)	3.9 (8)
C17	15.5 (9)	13.1 (8)	15.5 (9)	-0.1 (7)	5.1 (7)	1.7 (7)
C18	25.7 (11)	15.0 (8)	23.4 (11)	-7.7 (8)	7.2 (9)	-1.3 (8)
C19	13.4 (9)	11.5 (8)	16.8 (9)	-1.9 (7)	4.3 (7)	1.4 (7)
C20	15.8 (9)	11.4 (7)	13.5 (8)	-0.1 (6)	7.0 (7)	1.0 (7)
C21	15.4 (9)	13.8 (8)	13.6 (8)	-0.6 (6)	8.0 (7)	0.2 (7)
C22	19.7 (8)	14.1 (7)	13.4 (7)	-2.8 (8)	5.1 (6)	-0.4 (9)
C23	23 (1)	16.7 (9)	16.3 (9)	-1.4 (7)	5.9 (8)	3.6 (7)
C24	17.3 (10)	25.3 (9)	12.9 (9)	-1.2 (7)	3.2 (7)	1.8 (8)
C25	17.2 (10)	20.8 (9)	20.4 (10)	-6.1 (8)	7.8 (8)	-4.9 (8)
C26	16.8 (9)	14.9 (8)	20.9 (10)	-2.4 (7)	8.6 (8)	-2.2 (7)

**Tabelle 20:** Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ] für Verbindung **296a**.

Atom	Atom	Länge [ $\text{\AA}$ ]
Br1	C24	1.897 (2)
O1	C10	1.222 (2)
O2	C19	1.217 (2)
N1	C1	1.460 (3)
N1	C2	1.425 (3)
N1	C10	1.375 (3)
N2	C9	1.453 (3)
N2	C20	1.477 (3)

Atom	Atom	Länge [Å]
N3	C17	1.406 (3)
N3	C18	1.449 (3)
N3	C19	1.368 (3)
C2	C3	1.399 (3)
C2	C7	1.403 (3)
C3	C4	1.397 (3)
C4	C5	1.380 (4)
C5	C6	1.402 (3)
C6	C7	1.383 (3)
C7	C8	1.500 (3)
C8	C9	1.526 (3)
C8	C11	1.536 (3)
C9	C10	1.510 (3)
C11	C12	1.507 (3)
C11	C19	1.542 (3)
C11	C20	1.571 (3)
C12	C13	1.385 (3)
C12	C17	1.400 (3)
C13	C14	1.402 (3)
C14	C15	1.390 (3)
C15	C16	1.397 (3)
C16	C17	1.383 (3)
C20	C21	1.511 (3)
C21	C22	1.394 (3)
C21	C26	1.395 (3)
C22	C23	1.393 (3)
C23	C24	1.381 (3)
C24	C25	1.387 (3)
C25	C26	1.390 (3)

Tabelle 21: Bindungswinkel [°] für Verbindung 296a.

Atom	Atom	Atom	Winkel [°]
C2	N1	C1	119.35 (19)
C10	N1	C1	118.65 (18)
C10	N1	C2	121.88 (19)
C9	N2	C20	108.36 (15)
C17	N3	C18	124.62 (18)
C19	N3	C17	111.38 (16)
C19	N3	C18	123.97 (17)
C3	C2	N1	120.2 (2)
C3	C2	C7	120.4 (2)
C7	C2	N1	119.35 (19)
C4	C3	C2	119.1 (2)
C5	C4	C3	120.9 (2)
C4	C5	C6	119.7 (2)
C7	C6	C5	120.6 (2)
C2	C7	C8	114.22 (18)
C6	C7	C2	119.4 (2)
C6	C7	C8	126.4 (2)
C7	C8	C9	106.62 (16)

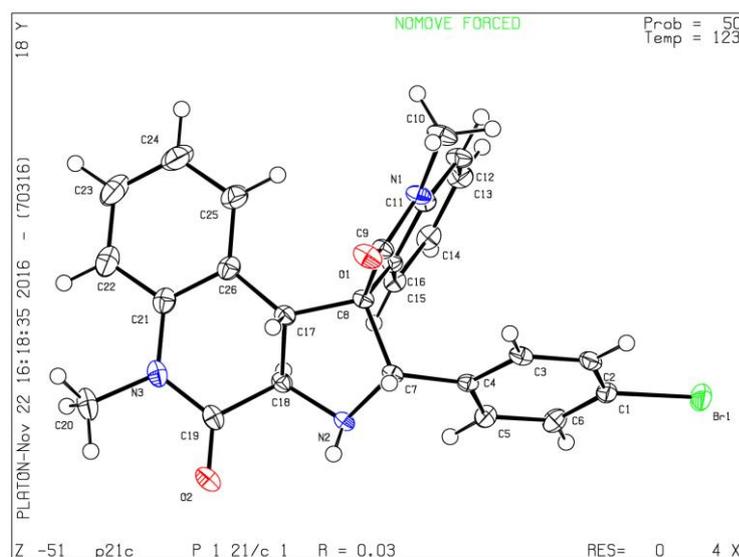
Atom	Atom	Atom	Winkel [°]
C7	C8	C11	124.55 (16)
C9	C8	C11	101.88 (15)
N2	C9	C8	106.96 (16)
N2	C9	C10	117.52 (17)
C10	C9	C8	107.37 (16)
O1	C10	N1	123.6 (2)
O1	C10	C9	123.9 (2)
N1	C10	C9	112.57 (17)
C8	C11	C19	110.66 (16)
C8	C11	C20	99.72 (14)
C12	C11	C8	116.63 (16)
C12	C11	C19	102.73 (15)
C12	C11	C20	116.34 (16)
C19	C11	C20	111.00 (16)
C13	C12	C11	132.77 (18)
C13	C12	C17	119.00 (18)
C17	C12	C11	108.21 (16)
C12	C13	C14	118.76 (18)
C15	C14	C13	121.15 (19)
C14	C15	C16	120.75 (19)
C17	C16	C15	117.12 (19)
C12	C17	N3	109.92 (17)
C16	C17	N3	126.86 (18)
C16	C17	C12	123.19 (19)
O2	C19	N3	125.79 (18)
O2	C19	C11	126.45 (18)
N3	C19	C11	107.75 (16)
N2	C20	C11	104.61 (16)
N2	C20	C21	113.87 (16)
C21	C20	C11	113.05 (15)
C22	C21	C20	122.28 (18)
C22	C21	C26	118.82 (19)
C26	C21	C20	118.90 (18)
C23	C22	C21	120.56 (19)
C24	C23	C22	119.3 (2)
C23	C24	Br1	119.67 (17)
C23	C24	C25	121.4 (2)
C25	C24	Br1	118.91 (17)
C24	C25	C26	118.7 (2)
C25	C26	C21	121.1 (2)

**Tabelle 22:** Wasserstoffkoordinaten ( $\text{\AA} \times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für Verbindung **296a**.

Atom	x	y	z	U (eq)
H2	4390 (30)	3360 (40)	4530 (20)	25 (8)
H1A	577	4081	1767	36
H1B	-414	5106	2254	36
H1C	-526	3278	2254	36
H3	-1496	4001	3732	27

Atom	x	y	z	U (eq)
H4	-2327	4605	5376	30
H5	-1043	5494	7082	27
H6	1114	5710	7189	23
H8	2582	5877	4969	15
H9	2376	2656	5283	16
H13	3080	1919	7197	21
H14	2736	1146	9033	24
H15	2829	2903	10544	24
H16	3296	5501	10267	22
H18A	2940	8260	9117	32
H18B	4009	8916	8503	32
H18C	4370	7866	9644	32
H20	4901	5411	5565	16
H22	5620	1691	6466	19
H23	7397	914	7818	22
H25	7952	5284	8983	23
H26	6212	6067	7590	20

### 6.4.2 Kristallographische Daten der Verbindung *rac*-296a



**Abbildung 64:** Röntgenstruktur des Cycloadducts *rac*-296a. Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Christopher Golz und Prof. Dr. Carsten Strohmann (TU Dortmund) durchgeführt.

**Tabelle 23:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für Verbindung *rac*-296a.

Verbindung	<i>Rac</i> -296a
Summenformel	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Formalgewicht [g/mol]	488.37
Temperatur [K]	122.87
Wellenlänge [Å]	0.71073

Verbindung	<i>Rac-296a</i>
Kristallsystem	Monoklinisch
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> /c
Gitter Konstanten	a = 11.713 (2) Å      α = 90° b = 20.736 (5) Å      β = 101.719 (6)° c = 9.283 (8) Å      γ = 90°
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	2207.7 (9)
Z	4
Berechnete Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.469
Absorptionskoeffizient μ [mm <sup>-1</sup> ]	1.891
F(000)	1000.0
Kristallgröße [mm <sup>3</sup> ]	0.767 x 0.464 x 0.198
Bestrahlung	MoKα (λ = 0.71073)
⊖ (max) [°]	57.5
⊖ (min) [°]	4.892
Indexbereich	-14 ≤ h ≤ 15 -28 ≤ k ≤ 28 -12 ≤ l ≤ 12
Reflexe (gesammelte)	55416
Unabhängige Reflexe	5715 [R <sub>int</sub> = 0.0427; R <sub>sigma</sub> = 0.0250]
Daten/ Einschränkungen/Parameter	5715/ 0/ 295
Goodness-of-fit auf F <sup>2</sup>	1.069
Entgültige R-Werte [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0340, wR <sub>2</sub> = 0.0886
R-Werte (alle Daten)	R <sub>1</sub> = 0.0380, wR <sub>2</sub> = 0.0908
Largest diff. Peak and hole [eÅ <sup>-3</sup> ]	0.78/ -0.81

**Tabelle 24:** Atomkoordinaten (x 10<sup>4</sup>) und äquivalente, isotrope Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) für Verbindung *rac-296a*. U<sub>eq</sub> ist als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U<sub>ij</sub> Tensors definiert.

Atom	x	y	z	U (eq)
Br1	8735.4 (2)	2574.3 (2)	4722.1 (2)	30.83 (7)
O1	9072.8 (10)	5655.1 (7)	9879.9 (12)	22.3 (2)
O2	3973.4 (10)	5528.5 (6)	9026.0 (13)	23.4 (3)
N1	9487.9 (11)	5717.5 (7)	7556.5 (14)	17.5 (3)
N2	5764.1 (11)	4918.0 (7)	7842.3 (16)	17.0 (3)
N3	4596.5 (12)	6529.6 (7)	8498.8 (15)	21.1 (3)
C1	8203.7 (15)	3250.6 (8)	5804.8 (18)	19.8 (3)
C2	8951.6 (14)	3516.8 (8)	7009.0 (18)	19.1 (3)
C3	8564.2 (13)	4026.4 (8)	7758.4 (17)	16.7 (3)
C4	7430.4 (12)	4266.2 (7)	7326.4 (16)	14.1 (3)
C5	6686.1 (13)	3976.6 (8)	6138.7 (17)	18.0 (3)
C6	7070.4 (15)	3475.9 (8)	5358.3 (18)	20.8 (3)
C7	7052.7 (12)	4838.0 (7)	8122.8 (16)	14.0 (3)
C8	7533.2 (12)	5502.0 (7)	7671.7 (15)	13.7 (3)
C9	8781.3 (13)	5628.7 (8)	8540.2 (16)	15.7 (3)
C10	10718.6 (14)	5884 (1)	7966.5 (19)	24.6 (4)
C11	8851.8 (13)	5670.3 (7)	6098.8 (16)	16.1 (3)
C12	9285.4 (15)	5721.1 (8)	4820.9 (18)	21.2 (3)
C13	8489.7 (16)	5646.7 (8)	3485.7 (18)	22.3 (3)
C14	7320.3 (15)	5516.2 (8)	3454.3 (17)	20.0 (3)
C15	6902.4 (13)	5464.0 (8)	4761.1 (16)	16.9 (3)
C16	7675.2 (13)	5548.5 (7)	6093.6 (16)	14.0 (3)

Atom	x	y	z	U (eq)
C17	6657.5 (13)	5957.8 (8)	8180.6 (16)	15.8 (3)
C18	5514.2 (13)	5603.5 (8)	7657.8 (17)	16.0 (3)
C19	4619.2 (13)	5869.5 (8)	8463.9 (17)	18.0 (3)
C20	3656.5 (16)	6838.3 (10)	9082 (2)	29.7 (4)
C21	5417.9 (15)	6921.7 (8)	7949.2 (18)	21.0 (3)
C22	5190.4 (18)	7573.0 (9)	7660 (2)	29.8 (4)
C23	6012.5 (19)	7954.2 (10)	7168 (3)	37.2 (5)
C24	7052 (2)	7696.8 (10)	6953 (3)	37.8 (5)
C25	7288.1 (16)	7044.0 (9)	7253 (2)	28.3 (4)
C26	6485.9 (14)	6653.7 (8)	7751.8 (17)	19.6 (3)

**Tabelle 25:** Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für Verbindung *rac-296a*. Der anisotrope Auslenkungsfaktor-Exponent hat die Formel:  $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ .

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
Br1	41.34 (13)	19.21 (10)	37.96 (12)	-3.45 (7)	22.27 (9)	2.47 (7)
O1	16.5 (5)	35.7 (7)	13.6 (5)	-2.6 (5)	0.3 (4)	-4.2 (5)
O2	17.9 (5)	31.4 (7)	22.6 (6)	0.6 (5)	8.3 (4)	1.1 (5)
N1	13.1 (6)	23.8 (7)	15.5 (6)	0.4 (5)	2.1 (5)	-4.5 (5)
N2	11.6 (6)	18.7 (6)	21.9 (6)	-0.1 (5)	5.7 (5)	-0.5 (5)
N3	18.8 (6)	24.2 (7)	20.3 (6)	-4.5 (5)	4.2 (5)	4.6 (5)
C1	25.3 (8)	15.1 (7)	22.2 (7)	1.2 (6)	12.6 (6)	-0.3 (6)
C2	15.1 (7)	20.0 (7)	23.9 (8)	7.1 (6)	7.7 (6)	1.6 (6)
C3	13.3 (6)	20.9 (7)	15.4 (7)	3.6 (6)	2.1 (5)	-1.5 (5)
C4	13.9 (6)	15.9 (7)	12.7 (6)	2.9 (5)	3.2 (5)	-1.2 (5)
C5	16.1 (7)	17.5 (7)	18.6 (7)	0.3 (6)	-0.9 (6)	0.5 (5)
C6	25.1 (8)	17.3 (7)	18.7 (7)	-2.0 (6)	1.3 (6)	-2.0 (6)
C7	11.3 (6)	18.3 (7)	12.2 (6)	0.1 (5)	2.5 (5)	-1.9 (5)
C8	12.2 (6)	17.2 (7)	11.4 (6)	-0.7 (5)	1.3 (5)	-1.9 (5)
C9	12.6 (6)	18.8 (7)	15.5 (7)	-1.0 (5)	2.0 (5)	-1.9 (5)
C10	13.4 (7)	36.6 (10)	23.3 (8)	-1.3 (7)	2.5 (6)	-8.5 (6)
C11	17.0 (7)	16.0 (7)	15.0 (7)	1.0 (5)	2.8 (5)	-2.2 (5)
C12	21.4 (8)	24.2 (8)	19.6 (7)	1.9 (6)	8.1 (6)	-4.9 (6)
C13	30.1 (8)	23.9 (8)	14.3 (7)	1.7 (6)	8.2 (6)	-2.5 (6)
C14	26.2 (8)	19.4 (7)	13.0 (7)	0.3 (6)	0.7 (6)	-0.3 (6)
C15	17.2 (7)	17.3 (7)	15.1 (7)	0.0 (5)	0.8 (5)	-0.6 (5)
C16	15.5 (7)	14.2 (6)	12.5 (6)	0.4 (5)	3.4 (5)	-1.3 (5)
C17	14.3 (7)	18.4 (7)	14.7 (7)	-2.6 (5)	2.6 (5)	-1.8 (5)
C18	13.2 (6)	18.6 (7)	16.2 (7)	-1.4 (5)	2.9 (5)	-0.3 (5)
C19	13.9 (7)	25.3 (8)	13.7 (7)	-2.2 (6)	0.5 (5)	3.1 (6)
C20	26.4 (9)	33.2 (10)	30.4 (9)	-7.3 (8)	7.7 (7)	9.7 (7)
C21	21.5 (7)	20.6 (8)	18.8 (7)	-4.8 (6)	-0.8 (6)	0.4 (6)
C22	30.0 (9)	21.6 (9)	34.7 (10)	-5.0 (7)	-0.6 (8)	4.3 (7)
C23	40.1 (11)	18.1 (8)	49.2 (12)	-1.7 (8)	-0.8 (9)	-0.5 (8)
C24	36.6 (11)	21.7 (9)	53.2 (13)	2.3 (9)	5.0 (9)	-7.9 (8)
C25	25.1 (8)	21.5 (8)	37.6 (10)	-1.8 (7)	5.0 (7)	-4.4 (7)
C26	20.2 (7)	18.4 (7)	18.4 (7)	-3.9 (6)	-0.5 (6)	-1.7 (6)

**Tabelle 26:** Bindungslängen [Å] für Verbindung *rac-296a*.

Atom	Atom	Länge [Å]
Br1	C1	1.9023 (16)
C1	C2	1.387 (2)
C1	C6	1.389 (2)
C2	C3	1.391 (2)
C3	C4	1.398 (2)
C4	C5	1.395 (2)
C4	C7	1.510 (2)
C5	C6	1.392 (2)
C7	C8	1.576 (2)
C7	N2	1.4878 (19)
C8	C9	1.542 (2)
C8	C16	1.511 (2)
C8	C17	1.538 (2)
C9	N1	1.3638 (19)
C9	O1	1.2223 (19)
C10	N1	1.456 (2)
C11	C12	1.386 (2)
C11	C16	1.400 (2)
C11	N1	1.4094 (19)
C12	C13	1.400 (2)
C13	C14	1.391 (2)
C14	C15	1.402 (2)
C15	C16	1.388 (2)
C17	C18	1.518 (2)
C17	C26	1.500 (2)
C18	C19	1.511 (2)
C18	N2	1.454 (2)
C19	N3	1.370 (2)
C19	O2	1.227 (2)
C20	N3	1.469 (2)
C21	C22	1.392 (2)
C21	C26	1.414 (2)
C21	N3	1.430 (2)
C22	C23	1.392 (3)
C23	C24	1.381 (3)
C24	C25	1.398 (3)
C25	C26	1.389 (2)

**Tabelle 27:** Bindungswinkel [°] für Verbindung *rac-296a*.

Atom	Atom	Atom	Winkel [°]
C2	C1	Br1	119.89 (12)
C2	C1	C6	121.03 (15)
C6	C1	Br1	119.07 (13)
C1	C2	C3	119.26 (14)
C2	C3	C4	120.93 (14)
C3	C4	C7	119.63 (13)
C5	C4	C3	118.57 (14)

Atom	Atom	Atom	Winkel [°]
C5	C4	C7	121.79 (13)
C6	C5	C4	121.08 (14)
C1	C6	C5	119.09 (15)
C4	C7	C8	113.57 (12)
N2	C7	C4	112.92 (12)
N2	C7	C8	105.09 (12)
C9	C8	C7	111.21 (12)
C16	C8	C7	115.41 (12)
C16	C8	C9	1022.52 (11)
C16	C8	C17	118.05 (12)
C17	C8	C7	99.14 (11)
C17	C8	C9	110.81 (12)
N1	C9	C8	108.23 (12)
O1	C9	C8	125.38 (14)
O1	C9	N1	126.38 (14)
C12	C11	C16	122.84 (14)
C12	C11	N1	127.04 (14)
C16	C11	N1	110.11 (13)
C11	C12	C13	117.11 (15)
C14	C13	C12	121.05 (15)
C13	C14	C15	120.83 (14)
C16	C15	C14	118.86 (14)
C11	C16	C8	108.08 (12)
C15	C16	C8	132.54 (13)
C15	C16	C11	119.29 (14)
C18	C17	C8	101.79 (12)
C26	C17	C8	124.86 (13)
C26	C17	C18	108.59 (13)
C19	C18	C17	108.71 (13)
N2	C18	C17	106.97 (12)
N2	C18	C19	116.23 (13)
N3	C19	C18	113.29 (14)
O2	C19	C18	123.38 (15)
O2	C19	N3	123.33 (15)
C22	C21	C26	119.72 (17)
C22	C21	N3	120.27 (16)
C26	C21	N3	119.96 (15)
C21	C22	C23	119.74 (19)
C24	C23	C22	121.12 (19)
C23	C24	C25	119.3 (2)
C26	C25	C24	120.72 (18)
C21	C26	C17	114.72 (14)
C25	C26	C17	125.87 (16)
C25	C26	C21	119.36 (16)
C9	N1	C10	124.08 (13)
C9	N1	C11	111.05 (12)
C11	N1	C10	124.74 (13)
C18	N2	C7	107.60 (12)
C19	N3	C20	117.63 (15)
C19	N3	C21	122.81 (14)
C21	N3	C20	119.51 (15)

**Tabelle 28:** Wasserstoffkoordinaten ( $\text{\AA} \times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für Verbindung *rac-296a*.

Atom	x	y	z	U (eq)
H2	9720	3353	7318	23
H3	9077	4214	8575	20
H5	5904	4123	5858	22
H6	6564	3291	4532	25
H7	7342	4775	9203	17
H10A	11178	5571	7534	37
H10B	10965	5876	9040	37
H10C	10841	6317	7602	37
H12	10088	5803	4850	25
H13	8753	5686	2587	27
H14	6798	5462	2535	24
H15	6104	5372	4735	20
H17	6826	5943	9280	19
H18	5241	5692	6584	19
H20A	3062	7001	8265	45
H20B	3976	7197	9726	45
H20C	3304	6522	9644	45
H22	4477	7757	7797	36
H23	5856	8399	6978	45
H24	7601	7961	6604	45
H25	8005	6866	7115	34
H2A	5530 (20)	4782 (11)	8610 (30)	27 (6)

### 6.4.3 Allgemeine Hinweise zu den Biologischen Ergebnissen

Die biologischen Untersuchungen der Substanzbibliotheken (Picolinamide, Benzamide, Oxazolidinone) wurden bzgl. der genetischen Experimente, von Dr. Verena Pries, Dr. Ireos Filipuzzi, Thomas Aust und Ralph Riedl unter der Leitung von Dr. Dominic Hoepfner (*Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel*) und von Philipp Johnen unter der Leitung von Dr. Gabriel Schaaf (*Universität Tübingen*) durchgeführt.

Die biochemischen Experimente (*in vitro* Lipidtransfer-Experimente) wurden von Danish Khan unter der Leitung von Prof. Dr. Vytas Bankaitis (*Texas A & M University, Health Science Center, USA*) durchgeführt.

Die Kristallstruktur von Sec14p in Komplex mit Verbindung **91** wurden von Philipp Johnen, Anna-Lena Keller und Michael Fitz unter der Leitung von Dr. Gabriel Schaaf (*Universität Tübingen*) durchgeführt. Die Strukturen wurden von Dr. Fulvia Bono und Dr. Zebin Hong (*Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen*) analysiert. Die

Molekulardynamik-Simulationen wurden von Dr. Ashutosh Tripathi (*Texas A & M University, Health Science Center, USA*) und Dr. Francesca Perruccio (*Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel*) durchgeführt.

Die Experimente zur antimykotischen Aktivität wurden vom *Labor L + S AG* und von Dr. Verena Pries und Dr. Dominic Hoepfner (*Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel*) durchgeführt.

Die Löslichkeits- und Permeabilitätsmessungen wurden von Dr. Matthias Baumann (*Lead Discovery Center, Dortmund*) durchgeführt.

Die Hochdurchsatz-Screenings hinsichtlich der Aktivitätsbestimmung der Oxazolidinone im Autophagie-Signalweg wurden vom *Compound Management and Screening Center (COMAS)* in Dortmund durchgeführt.

Die Kinaseprofilierungen der Verbindung **192** wurden von der Firma *Life Technologies/Invitrogen* durchgeführt. Die Inhibition der Kinasen wurden bei einer Substanzkonzentration von 30  $\mu\text{M}$  anhand einer Zweipunktbestimmung bestimmt.

Der *Cell-painting Assay* wurde vom *Compound Management and Screening Center (COMAS)* in Dortmund durchgeführt.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

$[\alpha]_D$	Drehwert
ACN	Acetonitril
Ac <sub>2</sub> O	Essigsäureanhydrid
AcOH	Essigsäure
ADP	Adenosindiphosphat
AgOAc	Silberacetat
Ala	Alanin
Äq.	Äquivalent
aq.	Wässrige
Ar	Aryl
Arg	Argon
ATP	Adenosintriphosphat
BIOS	Biologie-orientierte Synthese
BOP-Cl	Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphine-chlorid
Bu <sub>2</sub> BOTf	Dibutylboryltriflat
CDP	Cytidindiphosphat
COMU	(1-Cyan-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethylamin-morpholin-carbenium hexafluorophosphat
d	Dublett
1D	eindimensional
2D	zweidimensional
$\delta$	<i>delta</i> , chemische Verschiebung
DAG	Diacylglycerol
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	<i>N, N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	<i>N, N</i> -Diisopropylethylamin

---

DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.e.	<i>diastereomeric excess</i> (Diastereomerenüberschuss)
d.r.	<i>diastereomeric ratio</i> (Diastereomeren-Verhältnis)
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminpropyl)carbodiimid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
e.e.	<i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
EEDQ	<i>N</i> -Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinolin
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
Et <sub>3</sub> N	Triethylamin
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
Fmoc-Cl	Fluorenylmethoxycarbonylchlorid
FmocOSu	9-Fluorenylmethyl- <i>N</i> -succinimidylcarbonat
FT-IR	Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie
g	Gramm
GC-MS	<i>Gas Chromatography-Mass Spectrometry</i> (Gaschromatographie mit Massenspektroskopie-Kopplung)
ges.	gesättigte
h	Stunden
HCTU	2-(6-Chlor-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium-hexafluorophosphat
HIP	Haploinsuffizienzprofilierung
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> (Höchstes unbesetztes Molekülorbital)
HOP	homozygote Deletionsprofilierung
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i> (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)

---

HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i> (Hochauflösende Massenspektroskopie)
HWE	<i>Horner-Wadsworth-Emmons</i>
Hz	Hertz
H <sub>2</sub>	molekularer Wasserstoff
IBCF	Isobutylchlorformiat
IC <sub>50</sub>	<i>half maximal inhibitory concentration</i> (Halbmaximale Inhibierungskonzentration)
IFI	<i>invasive fungal infections</i> (invasive Pilzinfektion)
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Ins	Inositol
LC-MS	<i>Liquid Chromatography-Mass Spectrometry</i>
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> (Niedrigstes unbesetztes Molekülorbital)
LC3	<i>light chain 3</i>
<i>m</i>	<i>meta</i>
m	Multipllett
M	Molar
<i>m/z</i>	Masse/Ladung
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MHK	Minimale Hemm-Konzentration (MIC: <i>minimal inhibitory concentration</i> )
min	Minuten
mL	Milliliter
mol	Mol
mmol	Millimol
MS	Molekularsieb
MW	Molekulargewicht
μM	Mikromolar

---

NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NaOH	Natriumhydroxid
n.a.	nicht anwendbar
n.b.	nicht bestimmt
n.d.	nicht detektiert
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy</i> (Kernspinresonanzspektroskopie)
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i> (Kern-Overhauser-Effekt)
NPPM	Nitrophenyl(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)methanon
Oxyma	Ethyl 2-cyan-2-(hydroxyimin)acetat
PCA	<i>Principal Component Analysis</i> (Hauptkomponentenanalyse)
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (Polymerase-Kettenreaktion)
PITP	Phosphatidylinositol-Transfer-Protein
PL	Phospholipid
PPh <sub>3</sub>	Triphenylphosphin
ppm	<i>parts per million</i>
PtdCho	Phosphatidylcholin
PtdIns	Phosphatidylinositol
PtdSer	Phosphatidylserin
PyBrop	Bromtripyrrolidinphosphoniumhexafluorosphat
q	Quartett
R	Rest
RLM	<i>rat liver microsome</i> (Rattenlebermikrosom)
RCM	<i>ring closing metathesis</i> (Ringschluss-Metathese)
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
rpm	<i>revolutions per minute</i> (Umdrehungen pro Minute)
RRCM	<i>relay ring closing metathesis</i> (gerichtete Ringschluss-Metathese)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett

<i>S. cerevisiae</i>	<i>Sachharomyces cerevisiae</i>
SAR	<i>structure-activity relationship</i> (Struktur-Wirkungsbeziehung)
Schmp.	Schmelzpunkt
SE	Südost-Polyketid-Fragment
SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i> (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
SSPS	<i>Solid-supported-peptide synthesis</i>
SW	Südwest-Polyketid-Fragment
t	Triplett
T	Temperatur
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDMSOTf	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
TGN	<i>trans</i> -Golgi-Netzwerk
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropylsilyl
TIPSCI	Triisopropylsilylchlorid
<i>t<sub>R</sub></i>	Retentionszeit
TR-FRET	<i>time-resolved fluorescence energy transfer</i> (Fluoreszenz-Resonanzenergietransfer)
Ts	Tosyl
TsCl	Tosylchlorid
UV	Ultraviolettstrahlung
YPD	<i>yeast extract peptone dextrose</i>
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
wässr.	wässrige
	Relative Konfiguration
	Absolute Konfiguration

## 8. Literaturverzeichnis

- [1] L. Katz, R. H. Baltz, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, *43*, 155-176.
- [2] S. Wetzel, R. S. Bon, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10990-11018; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10800-10826.
- [3] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194-5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072-5129.
- [4] H. A. Pawar, *Nat. Prod. Chem. Res.* **2014**, *2*, 156-158.
- [5] G. M. Cragg, D. J. Newman, *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, *1830*, 3670-3695.
- [6] A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226-236.
- [7] J. G. McGivern, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2007**, *3*, 69-85.
- [8] E. Erba, D. Bergamaschi, L. Bassano, G. Damia, S. Ronzoni, G.T. Faircloth, M. D'Incalci, *Eur. J. Cancer* **2001**, *37*, 97-105.
- [9] H.-D. Arndt, S. Rizzo, C. Nöcker, V. N. Wakchaure, L.-G. Milroy, V. Bieker, A. Calderon, T. T. N. Tran, S. Brand, L. Dehmelt, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5311-5316.
- [10] M. Kaiser, S. Wetzel, K. Kumar, H. Waldmann, *Cell. Mol. Life Sci.* **2008**, *65*, 1186-1201.
- [11] L. A. Marcaurelle, E. Comer, S. Dandapani, J. R. Duvall, B. Gerard, S. Kesavan, M. D. Lee, H. Liu, J. T. Lowe, J.-C. Marie, C. A. Mulrooney, B. A. Pandya, A. Rowley, T. D. Ryba, B.-C. Suh, J. Wei, D. W. Young, L. B. Akella, N. T. Ross, Y.-L. Zhang, D. M. Fass, S. A. Reis, W.-N. Zhao, S. J. Haggarty, M. Palmer, M. A. Foley, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16962-16976.
- [12] E. M. Driggers, S. P. Hale, J. Lee, N. K. Terrett, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, *7*, 608-624.
- [13] A. Isidro-Llobet, T. Murillo, P. Bello, A. Cilibrizzi, J. T. Hodgkinson, W. R. J. D. Galloway, A. Bender, M. Welch, D. R. Spring, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, *108*, 6793-6798.
- [14] S. Wattanasereekul, M. E. Maier, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 855-861.
- [15] P. Crews, L. V. Manes, M. Boehler, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 2797-2800.
- [16] R. Tannert, L.-G. Milroy, B. Ellinger, T. Hu, H.-D. Arndt, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3063-3077.
- [17] T. M. Zabriskie, J. A. Klocke, C. M. Ireland, A. H. Marcus, T. F. Molinski, D. J. Faulkner, C. Xu, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3123-3124.
- [18] G. Kustermans, J. Piette, S. Legrand-Poels, *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *76*, 1310-1322.
- [19] A. M. Lengsfeld, I. Low, T. Wieland, P. Dancker, W. Hasselbach, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1974**, *71*, 2803-2807.
- [20] M. R. Bubb, A. M. J. Senderowicz, E. A. Sausville, K. L. K. Duncan, E. D. Kern, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 14869-14871.

- [21] A. M. J. Senderowicz, G. Kaur, E. Sainz, C. Laing, W. D. Inman, J. Rodriguez, P. Crews, L. Malspeis, M. R. Grever, E. A. Sausville, K. L. K. Duncan, *Natl. Cancer I.* **1995**, *87*, 46-51.
- [22] Y. Mizuno, A. Makioka, S.-I. Kawazu, S. Kano, S. Kawai, M. Akaki, M. Aikawa, H. Ohtomo, *Parasitol. Res.* **2002**, *88*, 844-848.
- [23] J. Peng, X. Shen, K. A. EL Sayed, D. C. Dunbar, T. L. Perry, S. P. Wilkins, M. T. Hamann, *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 2246-2252.
- [24] V. R. Scott, R. Boheme, T. R. Matthews, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32*, 1154-1157.
- [25] P. Crews, L. M. Hunter, *Mar. Biotechnol.* **1993**, *1*, 343-389.
- [26] B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1262-1266.
- [27] H. Waldmann, T.-S. Hu, S. Renner, S. Menninger, R. Tannert, T. Oda, H.-D. Arndt, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6573-6577; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6473-6477.
- [28] U. Eggert, R. Diestel, F. Sasse, R. Jansen, B. Kunze, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6578-6582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6478-6482.
- [29] F. Sasse, B. Kunze, T. M. A. Gronewold, H. Reichenbach, *J. Natl. Cancer Inst.* **1998**, *90*, 1559-1563.
- [30] a) S. Monfette, D. E. Fogg, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3783-3816; b) A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.
- [31] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, M. A. Tennakoon, J. Wang, H. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210-10211.
- [32] D. J. Wallace, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1946-1949; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1912-1915.
- [33] P. A. Roethle, I. T. Chen, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8960-8961.
- [34] J. C. Conrad, M. D. Eelman, J. A. D. Silva, S. Monfette, H. H. Parnas, J. L. Snelgrove, D. E. Fogg, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1024-1025.
- [35] R. Kadyrov, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1002-1012.
- [36] E. Samu, P. Huszthy, L. Somogyi, M. Hollósi *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2775-2795.
- [37] D. Brohm, N. Philippe, S. Metzger, A. Bhargava, O. Müller, F. Lieb, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13171-13178.
- [38] M. Gude, J. Ryf, P. D. White, *Letters in Peptide Science* **2002**, *9*, 203-206.
- [39] A. Grabon, D. Khan, V. A. Bankaitis, *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, *1851*, 724-735.
- [40] R. Ghosh, V. A. Bankaitis, *Biofactors* **2011**, *37*, 290-308.
- [41] A. H. Nile, A. Tripathi, P. Yuan, C. J. Mousley, S. Suresh, I. M. Wallace, S. D. Shah, D. T. Pohlhaus, B. Temple, C. Nislow, G. Giaever, A. Tropsha, R. W. Davis, R. P. St. Onge, V. A. Bankaitis, *Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 76-84.

- [42] X. Li, S. M. Routt, Z. Xie, X. Cui, M. Fang, M. A. Kearns, M. Bard, D. R. Kirsch, V. A. Bankaitis, *Mol. Biol. Cell.* **2000**, *11*, 1989-2005.
- [43] a) V. A. Bankaitis, C. J. Mousley, G. Schaaf, *Trends Biochem Sci.* **2010**, *35*, 150-160; b) G. Schaaf, E. A. Ortlund, K. R. Tyeryar, C. J. Mousley, K. E. Ile, T. A. Garrett, J. Ren, M. J. Woolls, C. R. H. Raetz, M. R. Redinbo, V. A. Bankaitis, *Mol. Cell.* **2008**, *29*, 191-206; c) Y. Ju Kim, M.-L. Guzman, T. Balla, *Trends Cell Biol.* **2013**, *23*, 270-278; d) C. J. Mousley, J. M. Davison, V. A. Bankaitis, *Subcell. Biochem.* **2012**, *59*, 271-287; e) T. Strahl, J. Thorner, *Biochim. Biophys. Acta* **2007**, *1771*, 353-404.
- [44] S. A. Rudge, V. A. Sciorra, M. Iwamoto, C. Zhou, T. Strahl, A. J. Morris, J. Thorner, J. Engebrecht, *Mol. Biol. Cell.* **2004**, *15*, 207-218.
- [45] a) S. E. Phillips, P. Vincent, K. E. Rizzieri, G. Schaaf, V. A. Bankaitis, E. A. Gaucher, *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* **2006**, *41*, 21-49; b) L. Monteoliva, J. Pla, C. Gil, C. Nombfla, *Yeast* **1996**, *12*, 1097-1105.
- [46] M. Chayakulkeeree, S. A. Johnston, J. B. Oei, S. Lev, P. R. Williamson, C. Frewen Wilson, X. Zuo, A. L. Leal, M. H. Vainstein, W. Meyer, T. C. Sorrell, R. C. May, J. T. Djordjevic, *Mol. Microbiol.* **2011**, *80*, 1088-1101.
- [47] a) V. A. Bankaitis, K. E. Ile, A. H. Nile, J. Ren, R. Ghosh, G. Schaaf, *Adv. Biol. Reg.* **2012**, *52*, 115-121; b) V. A. Bankaitis, S. Philipps, L. Yanagisawa, X. Li, S. Routt, Z. Xie, *Advanc. Enzyme Regul.* **2005**, *45*, 155-170.
- [48] a) J. G. Alb, J. J. D. Cortese, S. E. Phillips, R. L. Albin, T. R. Nagy, B. A. Hamilton, V. A. Bankaitis, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 33501-33518; b) A. H. Nile, V. A. Bankaitis, A. Grabon, *Clin Lipidol.* **2010**, *5*, 867-897.
- [49] V. A. Bankaitis, D. E. Malehorn, S. D. Emr, R. Greene, *J Cell Biol.* **1989**, *108*, 1271-1281.
- [50] W.-I Wu, S. Routt, V. A. Bankaitis, D. R. Voelker, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 14446-14456.
- [51] T. Desdougères, T. Ferreira, T. Bergès, M. Régnacq, *Biochem. J.* **2008**, *409*, 299-309.
- [52] P. Vincent, M. Chua, F. Nogue, A. Fairbrother, H. Mekeel, Y. Xu, N. Allen, T. N. Bibikova, S. Gilroy, V. A. Bankaitis *J. Cell Biol.* **2005**, *168*, 801-812.
- [53] M. C. Lopez, J.-M. Nicaud, H. B. Skinner, C. Vergnolle, J. C. Kader, V. A. Bankaitis, C. Gaillardin, *J. Cell Biol.* **1994**, *125*, 113-127.
- [54] B. Sha, S. E. Phillips, V. A. Bankaitis, M. Luo, *Nature* **1998**, *391*, 506-510.
- [55] K. Saito, L. Tautz, T. Mustelin, *Biochim. Biophys. Acta* **2007**, *1771*, 719-726.
- [56] S. E. Phillips, B. Sha, L. Topalof, Z. Xie, J. G. Alb, V. A. Klenchin, P. Swigart, S. Cockcroft, T. F. J. Martin, M. Luo, V. A. Bankaitis, *Mol. Cell.* **1999**, *4*, 187-197.
- [57] S. Ziegler, V. Pries, C. Hedberg, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2808-2859; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2744-2792.
- [58] D. Hoepfner, S. B. Helliwell, H. Sadlish, S. Schuierer, I. Filipuzzi, S. Brachat, B. Bhullar, U. Plikat, Y. Abraham, M. Altorfer, T. Aust, L. Baeriswyl, R. Cerino, L. Chang, D. Estoppeya, J. Eichenberger, M. Frederiksen, N. Hartmann, A. Hohendahl, B. Knapp, P. Krastel, N. Melin, F. Nigsch, E. J. Oakeley, V. Petitjean, F.

- Petersen, R. Riedl, E. K. Schmitt, F. Staedtler, C. Studer, J. A. Tallarico, S. Wetzel, M. C. Fishman, J. A. Porter, N. Rao Movv, *Microbiological Research* **2014**, *169*, 107-120.
- [59] T. Roemer, D. Xu, S. B. Singh, C. A. Parish, G. Harris, H. Wang, J. E. Davies, G. F. Bills, *Chem. Biol.* **2011**, *25*, 148-164.
- [60] D. Hoepfner, S. Karkare, S. B. Helliwell, M. Pfeifer, M. Trunzer, S. De Bonnechose, A. Zimmerlin, J. Tao, D. Richie, A. Hofmann, S. Reinker, M. Frederiksen, N. Rao Movva, J. A. Porter, N. S. Ryder, C. N. Parke, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 4233-4240.
- [61] G. Giaever, D. D. Schoemaker, T. W. Jones, H. Liang, E. A. Winzeler, A. Astromoff, R. W. Davis, *Nat. Genet.* **1999**, *21*, 278-283.
- [62] Y. Schmiedel, S. Zimmerli, *Swiss Med Wkly* **2016**, *146*.
- [63] G. D. Brown, D. W. Denning, N. A. R. Gow, S. M. Levitz, M. G. Netea, T. C. White, *Science Translational Medicine* **2012**, *4*, 165-165rv113.
- [64] M. A. Pfaller, P. G. Pappas, J. R. Wingard, *Clin Infect Dis.* **2006**, *43*, S3-S14.
- [65] T. Roemer, D. J. Krysan, *Cold Spring Harb Perspect Med.* **2014**, *4*.
- [66] R. Prasad, A. H. Shah, M. Kaur Rawal, *Adv Exp Med Biol.* **2016**, *892*, 327-349.
- [67] D. L. Richie, K. V. Thompson, C. Studer, V. C. Prindle, T. Aust, R. Riedl, D. Estoppey, J. Tao, J. A. Sexton, T. Zabawa, J. Drumm, S. Cotesta, J. Eichenberger, S. Schuierer, N. Hartmann, N. Rao Movva, J. A. Tallarico, N. S. Ryder, D. Hoepfner, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 2272-2280.
- [68] K. J. Bala, E. Budd, L. Edwards, C. Howsham, D. M. Legrand, R. J. Taylor, *Patent WO2013038390 A1* **2013**.
- [69] C.-H. Lee, *Patent Application Publication* **2005**, *US 2005/0113576 A1*.
- [70] C.-H. Lee, E. K. Bayburt, S. DiDomenico JR., I. Drizin, A. R. Gomtsyan, J. R. Koenig, R. J. Perner, R. G. Schmidt JR., S. C. Turner, T. K. Jinkerson, G. Z. Zheng, L. Bluff, *Patent US2005/0113576 A1* **2005**.
- [71] a) A. El-Faham, R. Subir, Funosas, R. Prohens, F. Albericio, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9494-9416; b) A. El-Faham, F. Albericio, *J. Pept. Sci.* **2010**, *16*, 6-9.
- [72] S. E. Pierce, R. W. Davis, C. Nislow, G. Giaever, *Nat. Protocols* **2007**, *2*, 2958-2974.
- [73] J.-ichi Nikawa, Y. Tsukagoshi, S. Yamashita, *J Biomol Screen.* **1991**, *266*, 11184-11191.
- [74] M. Benli, F. Doring, D. G. Robinson, X. Yang, D. Gallwitz, *The EMBO Journal* **1996**, *15*, 6460-6475.
- [75] F.-J. S. Lee, C.-F. Huang, W.-L. Yu, L.-M. Buu, C.-Y. Lin, M.-C. Huang, J. Moss, M. Vaughan, *Journal of Biological Chemistry* **1997**, *272*, 30998-31005.
- [76] C.-F. Huang, L.-M. Buu, W.-L. Yu, F.-J. S. Lee, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 3819-3827.
- [77] G. D. Fairn, A. J. Curwin, C. J. Stefan, C. R. McMaster, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 15352-15357.

- [78] G. L. Amidon, H. Lennernäs, V. P. Shah, J. R. Crison, *Pharmaceutical Research* **1995**, *12*, 413-420.
- [79] A. Frick, H. Möller, E. Wirbitzki, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **1998**, *46*, 305-311.
- [80] A. E. Cleves, T. P. McGee, E. A. Whitters, K. M. Champion, J. R. Aitken, W. Dowhan, M. Goebel, V. A. Bankaitis, *Cell* **1991**, *64*, 789-800.
- [81] M. Fang, B. G. Kearns, A. Gedvilaite, S. Kagiwada, M. Kearns, M. K.Y. Fung, V. A. Bankaitis, *The EMBO Journal* **1996**, *15*, 6447-6459.
- [82] G. Schaaf, M. Dnynowski, C. J. Mousley, S. D. Shah, P. Yuan, E. M. Winklbauer, M. K. F. de Campos, K. Trettin, M.-C. Quinones, T. I. Smirnova, L. L. Yanagisawa, E. A. Ortlund, V. A. Bankaitis, *Molecular Biology of the Cell* **2011**, *22*, 892-905.
- [83] Z. Huang, K. Chen, J. Zhang, Y. Li, H. Wang, D. Cui, J. Tang, Y. Liu, X. Shi, W. Li, D. Liu, R. Chen, R. S. Sugang, X. Pan, *Cell Reports* **2013**, *3*, 577-585.
- [84] V. Pries, S. Cotesta, R. Riedl, T. Aust, S. Schuierer, J. Tao, I. Filipuzzi, D. Hoepfner, *Journal of Biomolecular Screening* **2016**, *21*, 306-315.
- [85] D. Khan, K. R. McGrath, O. Dorosheva, V. A. Bankaitis, A. Tripathi, *Journal of Lipid Research* **2016**, *57*, 650-662.
- [86] I. Filipuzzi, S. Cotesta, F. Perruccio, B. Knapp, Y. Fu, C. Studer, V. Pries, R. Riedl, S. B. Helliwell, K. T. Petrovic, N. R. Movva, D. Sanglard, J. Tao, D. Hoepfner, *PLoS Genet* **2016**, *12*, e1006374.
- [87] L. Bialy, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1819-1822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1748-1751.
- [88] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129.
- [89] T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. chim. acta* **1998**, *81*, 2093-2126.
- [90] D. J. Vyas, M. Oestreich, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 568-570.
- [91] G. Rai, A. A. Sayed, W. A. Lea, H. F. Luecke, H. Chakrapani, S. Prast-Nielsen, A. Jadhav, W. Leister, M. Shen, J. Inglese, C. P. Austin, L. Keefer, E. S. J. Arner, A. Simeonov, D. J. Maloney, D. L. Williams, C. J. Thomas, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6474-6483.
- [92] V. Guerlavais, P. J. Carroll, M. M. Joullie, *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 675-680.
- [93] T. Mukaiyama, T. Onoue, *Chem. Lett.* **1976**, *6*, 559-562.
- [94] D. A. Evans, S. L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506-2526.
- [95] T. D. Penning, S. W. Djuric, R. A. Haack, V. J. Kalish, J. M. Miyashiro, B. W. Rowell, S. S. Yu, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 307-312.
- [96] A. Fleming, T. Noda, T. Yoshimori, D. C. Rubinsztein, *Nat. Chem. Biol.* **2011**, *7*, 9-17.
- [97] H. Nakatogawa, K. Suzuki, Y. Kamada, Y. Ohsumi, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2009**, *10*, 458-467.
- [98] Y. Ohsumi, *Cell Research* **2014**, *24*, 9-23.

- [99] E. Delorme-Axford, R. S. Guimaraes, F. Reggiori, D. J. Klionsky, *Methods* **2015**, *75*, 3-12.
- [100] D. C. Rubinsztein, G. Marino, G. Kroemer, *Cell* **2011**, 682-695.
- [101] H. Waldmann, P. Janning, *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA* **2014**.
- [102] L. Technologies, *SelectScreen® Biochemical Kinase Profiling Service* **04.02.2016**.
- [103] M. Kaiser, S. Wetzel, K. Kumar, H. Waldmann, *Cell. Mol. Life Sci.* **2008**, *65*, 1186-1201.
- [104] H. van Hattum, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11853-11859.
- [105] K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909.
- [106] C. Nájera, J. M. Sansano, M. Yus, *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 377-412.
- [107] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235-3285.
- [108] S. R. Vidadala, C. Golz, C. Strohmam, C.-G. Daniliuc, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 661-665; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 651-655.
- [109] T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2230-2231.
- [110] E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 2637-2647.
- [111] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *13*, 604-637; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565-632.
- [112] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395-397.
- [113] I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765-2809.
- [114] Q. Cheng, W. Zhang, Y. Tagamia, T. Oritania, *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **2001**, *1*, 452-456.
- [115] R. Stohler, F. Wahl, A. Pfaltz, *Synthesis* **2005**, *9*, 1431-1436.
- [116] N. Li, J. Song, X.-F. Tu, B. Liu, X.-H. Chenc, L.-Z. Gong, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2016-2019.
- [117] S. Kobayashi, H. Shimizu, Y. Yamashita, H. Ishitani, J. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13678-13679.
- [118] A. P. Antonchick, C. Gerding-Reimers, M. Catarinella, M. Schürmann, H. Preut, S. Ziegler, D. Rauh, H. Waldmann, *Nature Chemistry* **2010**, *2*, 735-740.
- [119] C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8902-8912; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748-8758.
- [120] C. B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 832-835.
- [121] O. Dideberg, J. Lamotte-Brasseur, L. Dupont, H. Campsteyn, M. Vermeire, L. Angenot, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1977**, *33*, 1796-1801.
- [122] S. Sakai, N. Aimi, K. Yemaguchi, H. Ohhira, K. Hori, J. Haginiwa, *Tetrahedron Letters* **1975**, *16*, 715-718.
- [123] N. Aimi, K. Yamaguchi, S.-I. Sakai, J. Haginiwa, A. Kubo, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3444-3449.

- [124] S.-i. Sakai, N. Aimi, K. Yameguchi, E. Yamanaka, J. Haginiwa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **1982**, 1257-1262.
- [125] A. Ashimori, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4571-4572.
- [126] B. M. Trost, M. K. Brennan, *Synthesis* **2009**, 3003-3025.
- [127] X.-H. Chen, Q. Wie, S.-W. Luo, H. Xiao, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819-13825.
- [128] R. Narayan, M. Potowski, Z.-J. Jia, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1296-1310.
- [129] M. Potowski, M. Schürmann, H. Preut, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 428-430.
- [130] C. Chen, X. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174-10175.
- [131] S. Ghosh, S. Chaudhuri, A. Bisai, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1373-1376.
- [132] M. Castaing, S. L. Wason, B. Estepa, J. F. Hooper, M. C. Willis, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13522-13525; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13280-13283.
- [133] T. Shiraishi, T. Saito, H. Kagechika, T. Hirano, *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 6784-6786.
- [134] P. B. Tsitovich, A. Pushechnikov, J. M. French, M. D. Disney, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1656-1660.
- [135] a) S.-Y. Han, Y.-A. Kim, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447-2467; b) G. Balboni, S. Fiorini, A. Baldisserotto, C. Trapella, Y. Sasaki, A. Ambo, E. D. Marczak, L. H. Lazarus, S. Salvadori, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5109-5117.
- [136] J. Scherkenbeck, A. Plant, A. Harder, N. Mencke, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8459-8470.
- [137] J. Coste, E. Frerot, P. Jouin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2437-2446.
- [138] R. A. W. Neves Filho, S. Stark, B. Westermann, L. A. Wessjohann, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2085-2090.
- [139] R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286-5291.
- [140] J. Ou, W.-T. Wong, P. Chiu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5971-5978.
- [141] F. Caprioli, M. Lutz, A. Meetsma, A. J. Minnaara, S. R. Harutyunyan, *Synlett.* **2013**, *24*, 2419-2422.
- [142] A. Cayuelas, O. Larranaga, C. Nájera, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6043-6051.
- [143] A. Ponce, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4952-4959.
- [144] R. Narayan, J. O. Bauer, C. Strohmman, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13130-13134; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12892-12896.
- [145] T. Arai, H. Ogawa, A. Awata, M. Sato, M. Watabe, M. Yamanaka, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1615-1619; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1595-1599.

- [146] A. Awata, T. Arai, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10630-10633; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10462-10465.
- [147] A. Awata, T. Arai, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8278-8282.
- [148] T. Arai, N. Yokoyama, A. Mishiro, H. Sato, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8067-8070; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7895-7898.
- [149] M.-A. Bray, S. Singh, H. Han, C. T Davis, B. Borgeson, C. Hartland, M. Kost-Alimova, S. M Gustafsdottir, C. C Gibson, A. E Carpenter, *Nat Protoc.* **2016**, *11*, 1757-1774.
- [150] S. M. Gustafsdottir, V. Ljosa, K. L. Sokolnicki, J. A. Wilson, D. Walpita, M. M. Kemp, K. P. Seiler, H. A. Carrel, T. R. Golub, S. L. Schreiber, P. A. Clemons, A. E. Carpenter, A. F. Shamji, *PLOS One* **2013**, *8*, e80999.
- [151] M. Tanaka, R. Bateman, D. Rauh, E. Vaisberg, S. Ramachandani, C. Zhang, K. C. Hansen, A. L. Burlingame, J. K. Trautman, K. M. Shokat, C. L. Adams, *PLoS Biol.* **2005**, *3*, e128.
- [152] M. J. Wawer, K. Li, S. M. Gustafsdottir, V. Ljosa, N. E. Bodycombe, M. A. Marton, K. L. Sokolnicki, M.-A. Bray, M. M. Kemp, E. Winchester, B. Taylor, G. B. Grant, C. S.-Y. Hon, J. R. Duvall, J. A. Wilson, J. A. Bittker, V. Dancik, R. Narayan, A. Subramanian, W. Winckler, T. R. Golub, A. E. Carpenter, A. F. Shamji, S. L. Schreiber, P. A. Clemons, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2014**, *111*, 10911-10916.
- [153] N. Al Shaye, S. Chavda, E. Coulbeck, J. Eames, Y. Yohannes, *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 439-463.
- [154] a) L. Bialy, *Dissertation*; b) D. Schinzer, A. Bauer, J. Schieber, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2492-2500.



## Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. Herbert Waldmann möchte ich mich für die interessante und vielseitige Aufgabenstellung und die Hilfestellungen während der Durchführung dieser Arbeit bedanken. Vielen Dank für die hervorragenden wissenschaftlichen Arbeitsbedingungen in der Abteilung.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Daniel Summerer bedanken.

Desweiteren möchte ich meinen Sec14-Kooperationspartnern Dr. Verena Pries, Dr. Ireos Filipuzzi und Dr. Dominic Hoepfner (*Novartis Institute for Biomedical Research, Basel*) für die gute und effektive Zusammenarbeit danken. Weiterhin möchte ich mich bei Danish Khan, Dr. Ashutosh Tripathi und Prof. Dr. Vytas Bankaitis (*Texas A & M University, Health Science Center, USA*) für die gute Zusammenarbeit und die Durchführung der Lipidtransferassays und *in silico* Untersuchungen bedanken. Auch bei Philipp Johnen und Dr. Gabriel Schaaf (*Universität Tübingen*) möchte ich mich für die Kooperation und die Anfertigung der Kristallstruktur bedanken. Bei Dr. Matthias Baumann (*Lead Discovery Center, Dortmund*) möchte ich mich für die Durchführung der Löslichkeits- und Permeabilitätsmessungen bedanken.

Bei Herrn Dr. Andrey P. Antonchick möchte ich mich für seine Hilfsbereitschaft und Anregungen während des Cycloadditions-Projektes bedanken. Auch bei Dr. Chinta Nagaraju möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Besonders möchte ich mich bei Sasikala Thavam für die praktische Unterstützung und großartige Zusammenarbeit bedanken. Danke für die angenehme Atmosphäre im Labor. Weiterhin möchte ich Ilka Hinzer für die tolle Zusammenarbeit danken. Auch der Auszubildenden Susanne Schierz danke ich.

Auch bei Dr. Stefano Rizzo möchte ich mich für die Unterstützung und Hilfe im Rahmen des Depsipeptid-Projektes bedanken.

Ein großer Dank geht auch an das Analytik-Team für zahlreiche massenspektroskopische Messungen: Dr. Petra Janning, Jens Warmers, Chantale Martin, Katharina Kuhr und

Christiane Heitbrink. Für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren möchte ich Bernhard Griewel, Dr. Wolf Hiller und seinem Team danken.

Für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen möchte ich Christopher Golz, Lena Knauer und Prof. Dr. Carsten Strohmann (*TU Dortmund*) danken.

Für die Durchführung und Auswertung der zellbasierten Assays und dem *Cell-painting Assay* möchte ich mich bei Dr. Sonja Sievers und dem Team des *Compound Management and Screening Center* (COMAS) in Dortmund bedanken.

Dem gesamten Arbeitskreis von Prof. Dr. Herbert Waldmann, insbesondere meinen Büro- und Laborkollegen, möchte ich für das angenehme Arbeitsklima danken.

Janine Schulte-Zweckel, meiner Studienkollegin und Freundin, danke ich für die gemeinsame Studien- und Promotionszeit und Unterstützung. Auch Rebecca Strunk (geb. Meiß) möchte ich für die gemeinsame Zeit am Institut danken.

Vor allem gilt mein Dank meinen Eltern und meiner Schwester Andrea für ihre großartige Unterstützung während meines gesamten Studiums und meiner Promotion. Ohne euch wäre all das nicht möglich gewesen. Meinem Freund Marko danke ich für sein Verständnis, Geduld und Unterstützung. Danke, dass es Euch gibt!

*Gewidmet meinem Opa, Erich Sagner, \*15.01.1930, †01.08.2010*

*Meiner Oma, Maria Sagner, \*11.09.1932, †07.04.2003*

*Und meiner Großtante, Elisabeth Obst, \*21.09.1927, †26.06.2010*

## Curriculum Vitae

### Persönliche Daten

Name: Nöcker, Christina  
Geburtsdatum: 12.11.1987  
Geburtsort: Wickede-Wimbern  
Staatsangehörigkeit: Deutsch

### Schul-und Hochschulausbildung

11/2012 – 02/2017 **Doktorarbeit**, Thema: Synthese von Naturstoff-basierten Substanzbibliotheken  
*Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund*  
Arbeitskreis: Prof. Dr. H. Waldmann

03/2012 – 09/2012 **Masterarbeit**, Titel: Synthetische Hilfsmittel für biosynthetische Untersuchungen  
*Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund und TU Dortmund, Fakultät für Chemie*  
Arbeitskreis: Prof. Dr. F. Schulz

10/2010 – 09/2012 Studium der Chemischen Biologie, *Technische Universität Dortmund*  
Abschluss: Master of Science

04/2010 – 09/2010 **Bachelorarbeit**, Titel: Synthese und Wirkungsuntersuchungen von Thiopeptidderivaten  
*Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund*  
Arbeitskreis: Prof. Dr. H.-D. Arndt

10/2007 – 09/2010 Studium der Chemischen Biologie, *Technische Universität Dortmund*  
Abschluss: Bachelor of Science

08/1998 – 06/2007 *Walburgisgymnasium*, Staatlich anerkanntes privates Gymnasium, Menden  
Abschluss: „Allgemeine Hochschulreife“

### Auszeichnungen

2010 Fakultätspreis der Fakultät Chemie für "hervorragende" Leistungen im Studiengang Bachelor Chemische Biologie, *Technische Universität Dortmund*

## Eidesstattliche Erklärung

Nöcker, Christina

116896

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

\_\_\_\_\_  
Matrikel-Nr.

Belehrung:

Wer vorsätzlich gegen eine die Täuschung über Prüfungsleistungen betreffende Regelung einer Hochschulprüfungsordnung verstößt, handelt ordnungswidrig. Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße von bis zu 50.000,00 € geahndet werden. Zuständige Verwaltungsbehörde für die Verfolgung und Ahndung von Ordnungswidrigkeiten ist der Kanzler/die Kanzlerin der Technischen Universität Dortmund. Im Falle eines mehrfachen oder sonstigen schwerwiegenden Täuschungsversuches kann der Prüfling zudem exmatrikuliert werden, § 63 Abs. 5 Hochschulgesetz NRW.

Die Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt ist strafbar.

Wer vorsätzlich eine falsche Versicherung an Eides statt abgibt, kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft werden, § 156 StGB. Die fahrlässige Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe bestraft werden, § 161 StGB.

Die oben stehende Belehrung habe ich zur Kenntnis genommen:

Menden, 28.02.2017

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Synthese von Naturstoff-basierten Substanzbibliotheken“ 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.

Menden, 28.02.2017

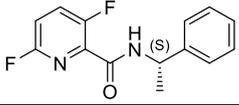
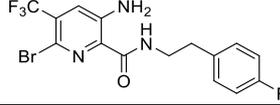
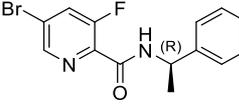
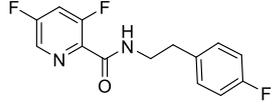
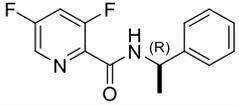
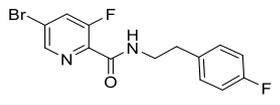
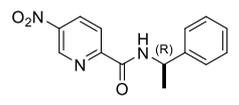
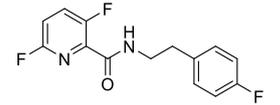
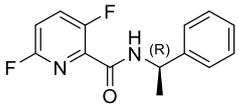
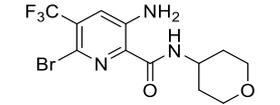
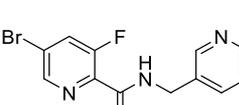
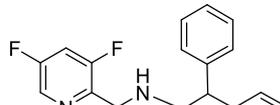
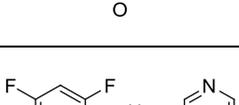
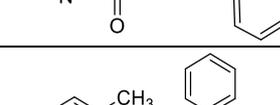
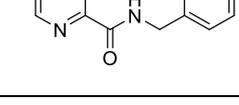
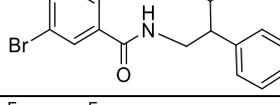
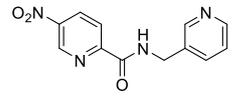
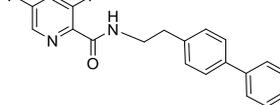
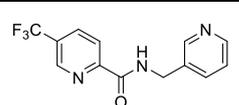
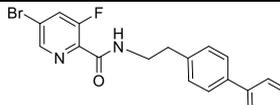
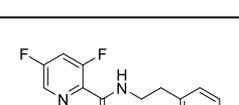
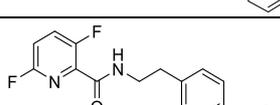
\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## 9. Anhang

**Tabelle A. 1:** Strukturen und IC<sub>50</sub>-Werte für Picolinamide und Benzamide. IC<sub>50</sub>-Werte wurden in einem zellbasierten Wachstumsexperiment gegen den *SEC14*-Wildtyp bestimmt, sowie in einem Lipidtransfer-Experiment.

	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] WT	IC <sub>50</sub> [μM] Lipidtra nsfer		Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] WT	IC <sub>50</sub> [μM] Lipidtr ansfer
74		13.5	nd	114		>200	nd
91		18.5	8.5	115		>200	nd
92		6.6	2.3	116		>200	nd
93		134.9	29.4	117		>200	nd
94		42.9	30.7	118		>200	nd
95		>200	129	119		>200	nd
96		>200	nd	120		>200	nd
97		>200	nd	121		>200	nd
98		>200	nd	122		>200	nd
99		>200	nd	123		>200	nd
100		>200	nd	124		>200	nd
101		>200	nd	125		>200	nd
102		>200	nd	126		>200	nd

<b>103</b>		>200	nd	<b>127</b>		>200	nd
<b>104</b>		>200	nd	<b>128</b>		>200	nd
<b>105</b>		>200	nd	<b>129</b>		>200	nd
<b>106</b>		>200	nd	<b>130</b>		>200	nd
<b>107</b>		>200	nd	<b>131</b>		>200	nd
<b>108</b>		>200	nd	<b>132</b>		>200	nd
<b>109</b>		>200	nd	<b>133</b>		>200	nd
<b>110</b>		>200	nd	<b>134</b>		>200	nd
<b>111</b>		>200	nd	<b>135</b>		>200	nd
<b>112</b>		>200	nd	<b>136</b>		>200	nd
<b>113</b>		>200	nd	<b>137</b>		>200	nd

**Tabelle A. 2:** Strukturen und IC<sub>50</sub>-Werte für Oxazolidinone. IC<sub>50</sub>-Werte wurden in einem zell-basierten Wachstumsexperiment gegen den *SEC14*-Wildtyp, den  $\Delta 8$  Deletionsstamm, sowie dem  $\Delta 8$  *sec14/SEC14* Stamm bestimmt.

Verbindung	Stamm		
	WT	$\Delta 8$	$\Delta 8$ <i>sec14/SEC14</i>
75	95.7	14.2	7.9
215	>200	>200	>200
178	>200	>200	>200
179	>200	13.4	22.6
225	>200	79.3	80.1
229	>200	>200	>200
216	>200	>200	>200
221	>200	>200	>200
217	>200	>200	>200
224	>200	96.4	>200
171	>200	>200	>200
172	>200	76.5	>200
230	>200	39.6	32.1
231	>200	>200	>200
153	>200	>200	>200
154	>200	>200	>200
233	>200	>200	>200
162	>200	12.4	15.6
168	>200	20.5	25.4
148	>200	86.1	>200
149	>200	80.8	90.8
234	>200	10.2	11.5
236	>200	10.8	9.4
159	>200	18.3	29.6
163	>200	12.6	20.4
169	>200	25.3	33.6
155	>200	76.6	84.5
157	>200	>200	>200
165	>200	98.7	88.7
151	>200	>200	>200
150	>200	>200	>200
160	>200	80.1	82.1
170	>200	34.5	41.2
156	>200	84.3	80.0
161	>200	66.3	69.3
174	>200	9.3	30.1
173	>200	4.1	5.2
237	>200	40.8	57.3
177	>200	>200	>200
179	>200	6.9	8.1
180	>200	4.9	5.3
167	>200	20.3	31.6
166	>200	29.5	34.4
181	>200	>200	>200
182	>200	>200	>200
222	>200	>200	>200
175	>200	>200	>200

Verbindung	Stamm WT	$\Delta 8$	$\Delta 8$ <i>sec14/SEC14</i>
176	>200	>200	>200
223	>200	>200	>200
228	>200	>200	>200
219	>200	>200	>200
220	>200	13.4	11.9
218	>200	>200	>200
227	>200	59.7	54.2
226	>200	19.7	26.0
185	>200	>200	>200
186	>200	>200	>200
183	>200	>200	>200
184	>200	>200	>200
187	>200	>200	>200
188	>200	>200	>200
189	>200	>200	>200
190	>200	>200	>200
191	>200	>200	>200
192	>200	>200	>200
193	>200	>200	>200
194	>200	>200	>200
195	>200	>200	>200
196	>200	>200	>200
197	>200	>200	>200
198	>200	32.3	24.5
199	>200	32.3	53.1
200	>200	17.3	12.1
201	>200	>200	>200
202	>200	>200	>200

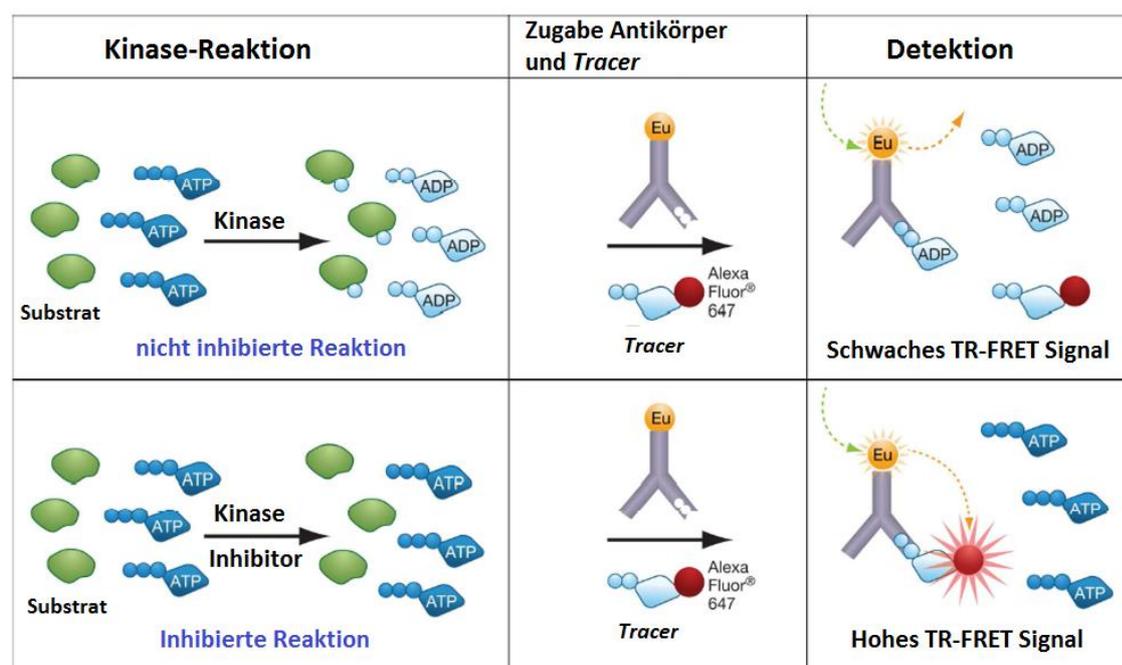
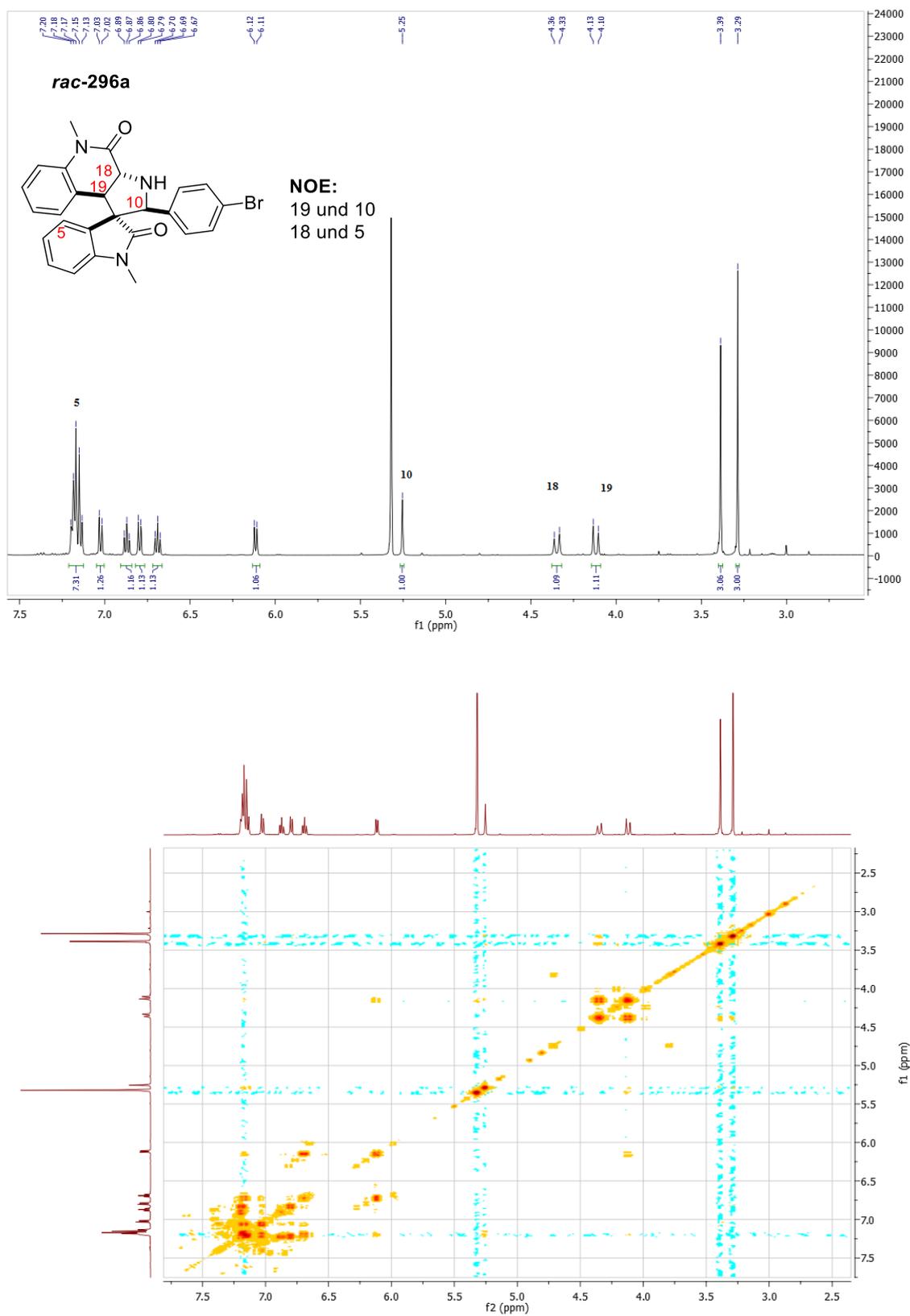


Abbildung A. 1: Schematische Darstellung der Adapta<sup>®</sup> Universalen-Kinase-Testung.<sup>[102]</sup>

Bestimmung der relativen Konfiguration für die Cycloadditionsprodukte **296a**/ **297a**/  
**298**/ **299a**.Abbildung A. 2: <sup>1</sup>H- (oben) und gCOSY-NMR (unten) des Reaktionsproduktes **rac-296a**.

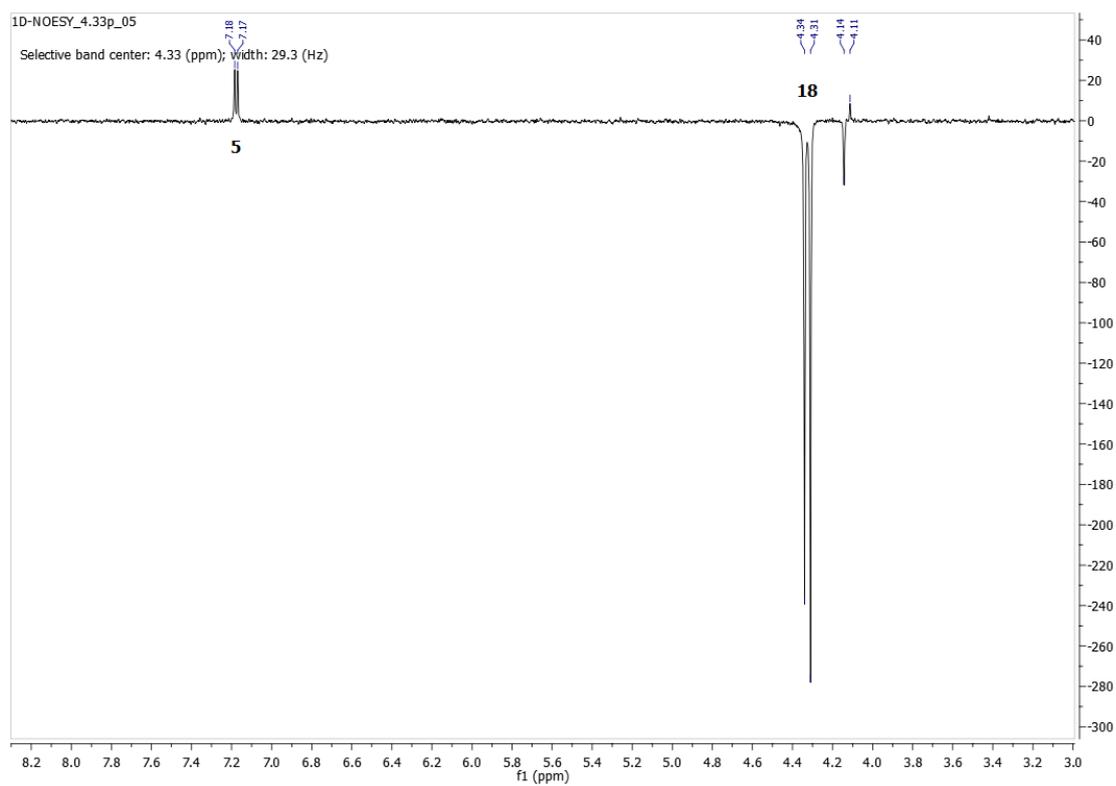
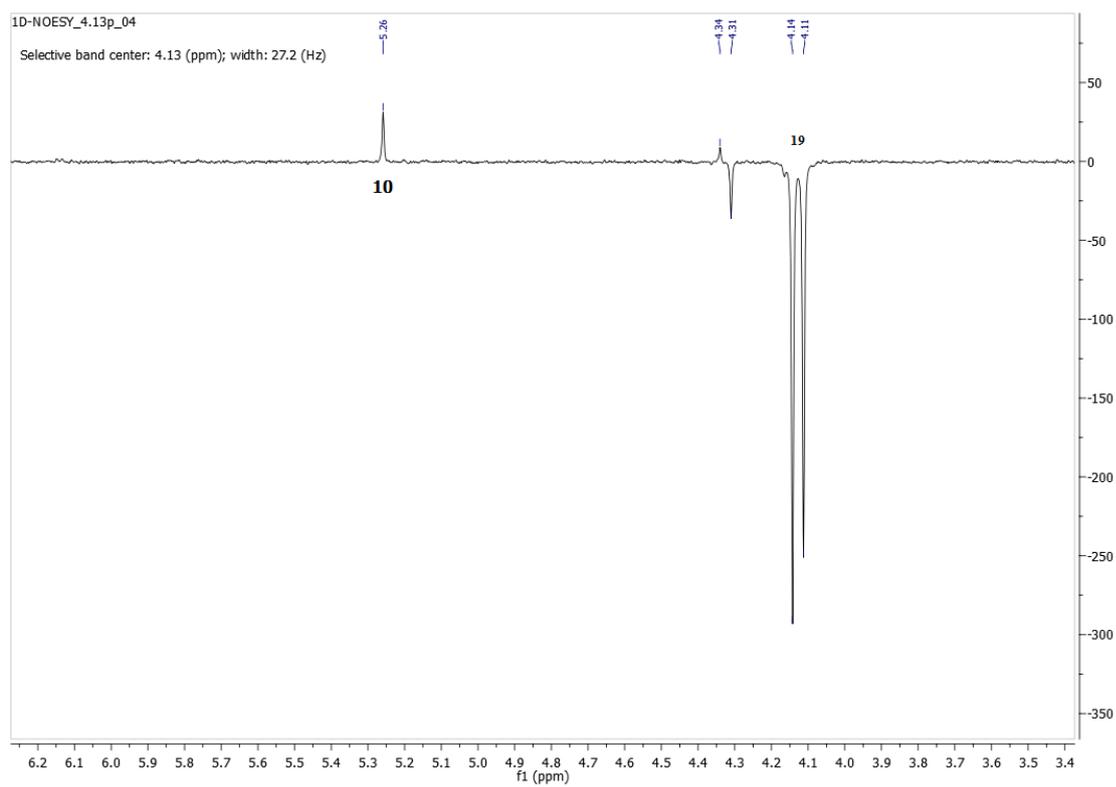
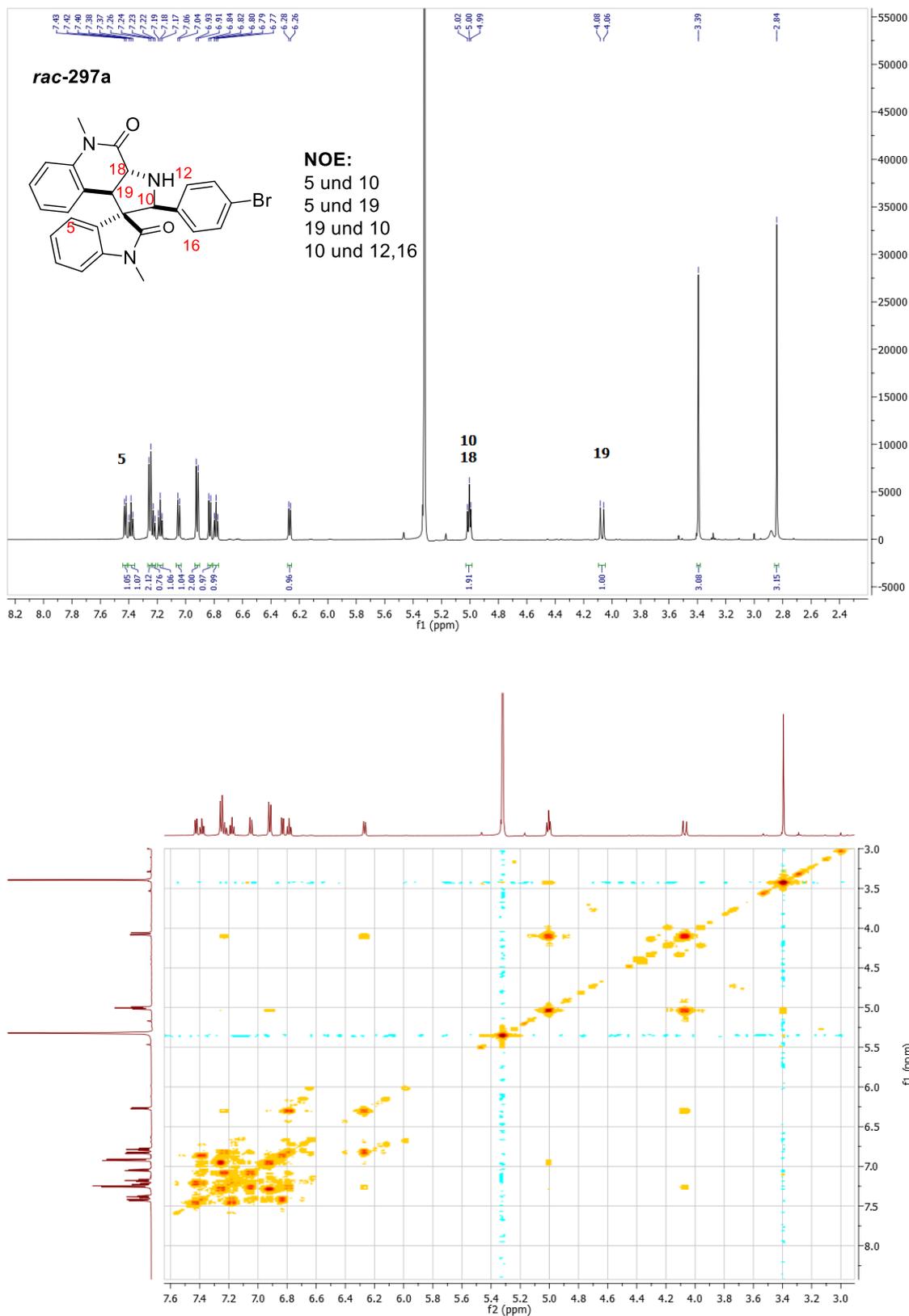


Abbildung A. 3: NOE-Messungen für *rac*-296a bei 4.13 (oben) und 4.33 (unten) ppm.



**Abbildung A. 4:**  $^1\text{H}$ - (oben) und gCOSY-NMR (unten) des Reaktionsproduktes **rac-297a**.

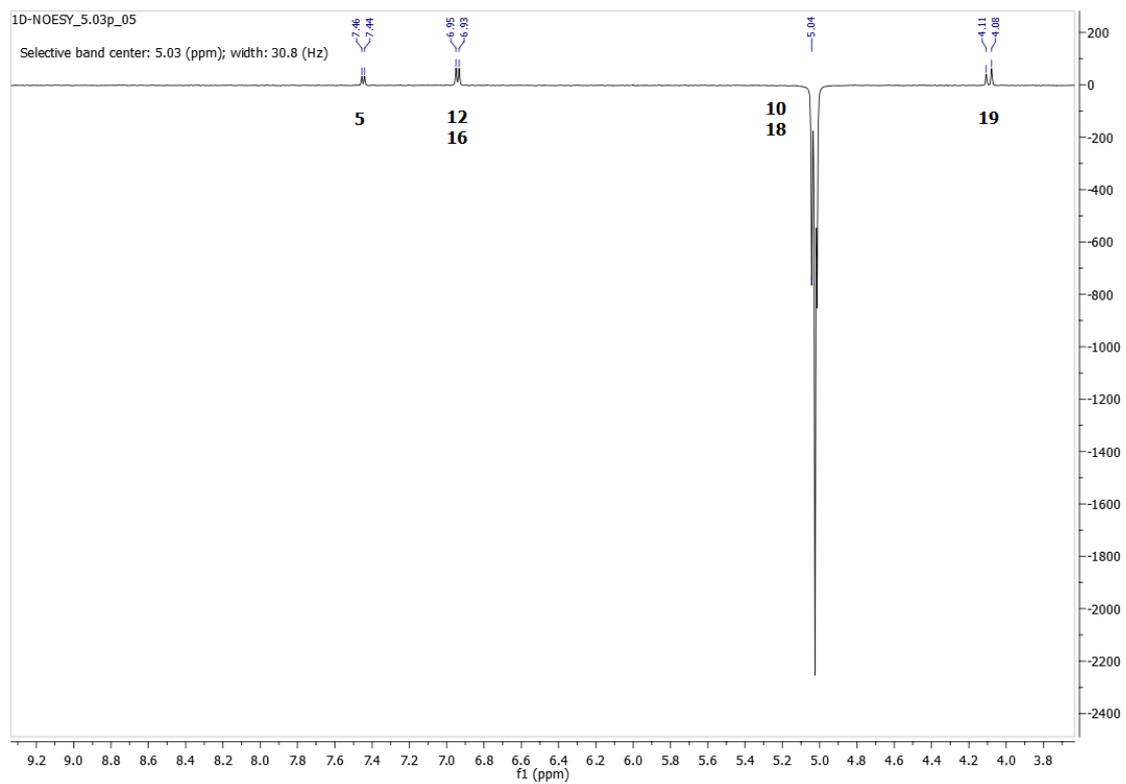
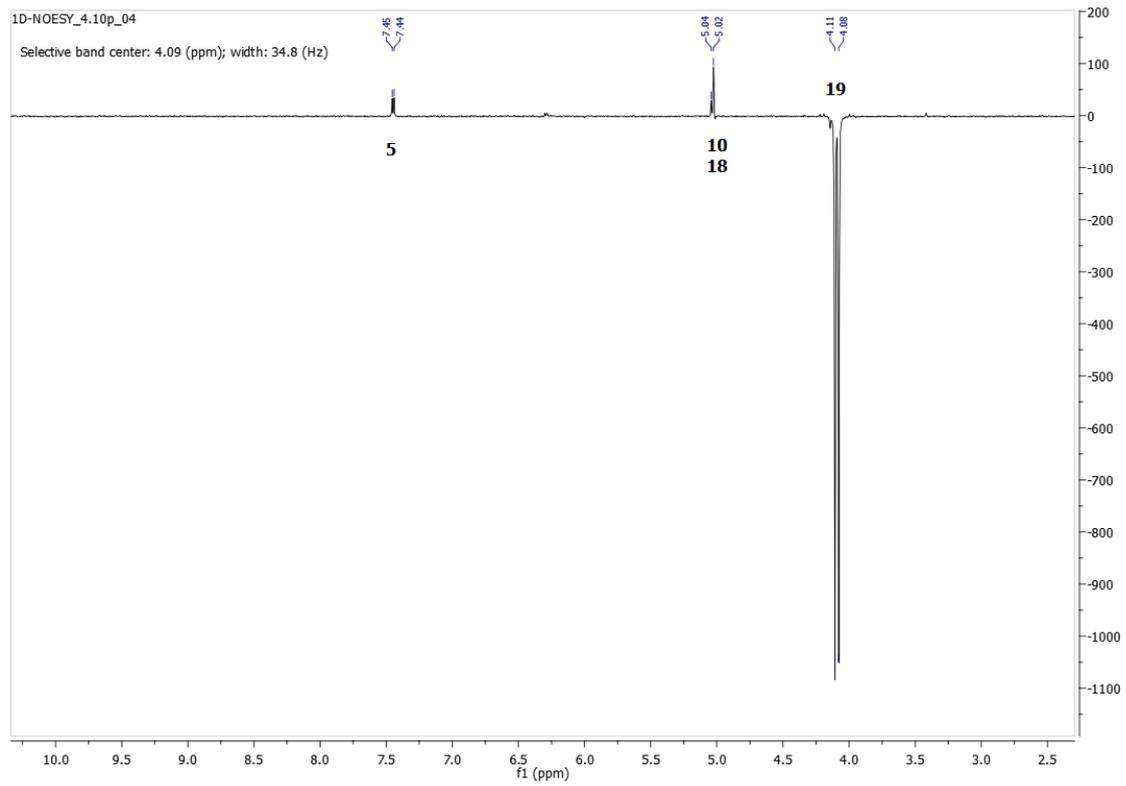


Abbildung A. 5: NOE-Messungen für *rac*-297a bei 4.10 (oben) und 5.03 (unten) ppm.

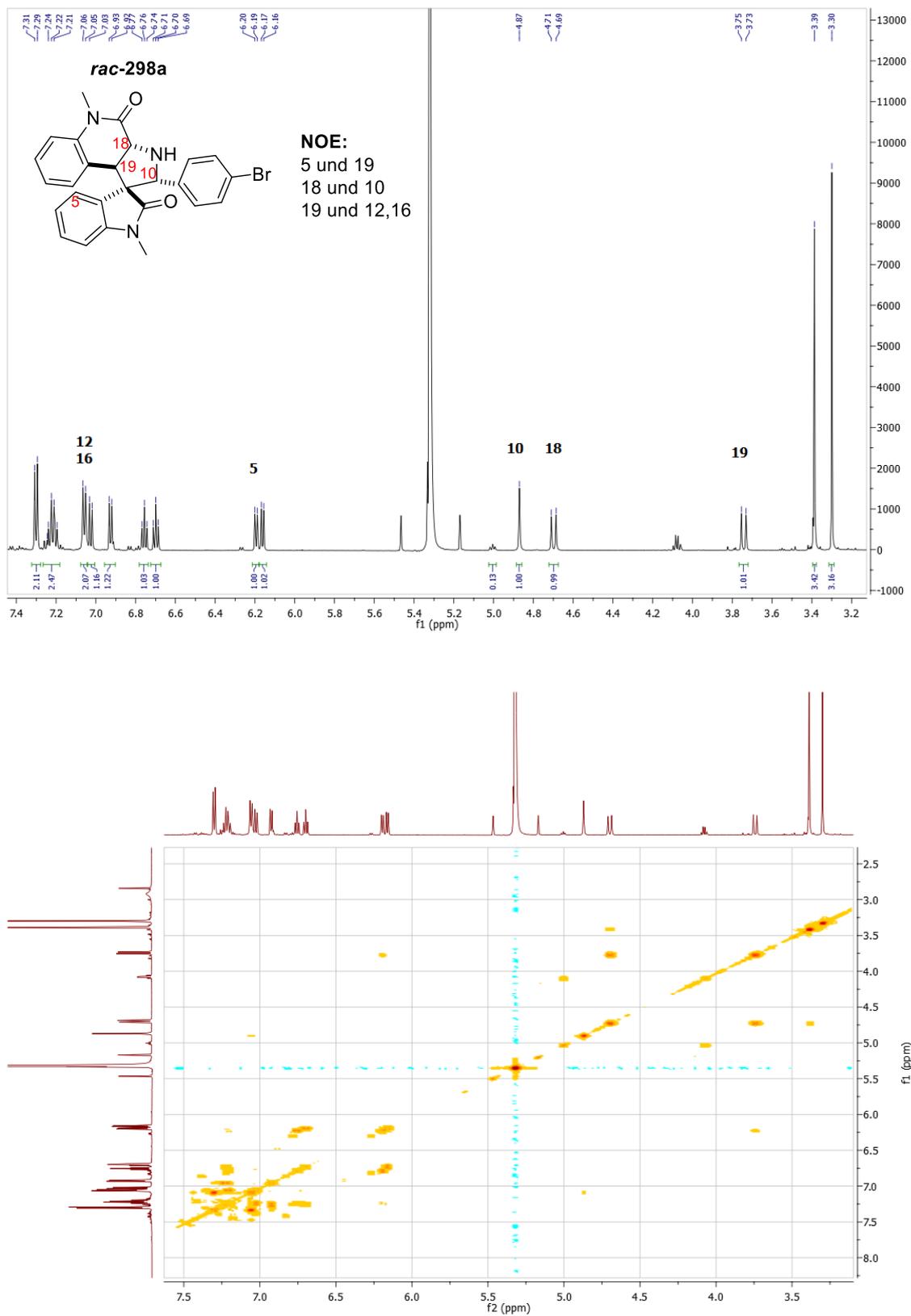


Abbildung A. 6: <sup>1</sup>H- (oben) und gCOSY-NMR (unten) des Reaktionsproduktes *rac-298a*.

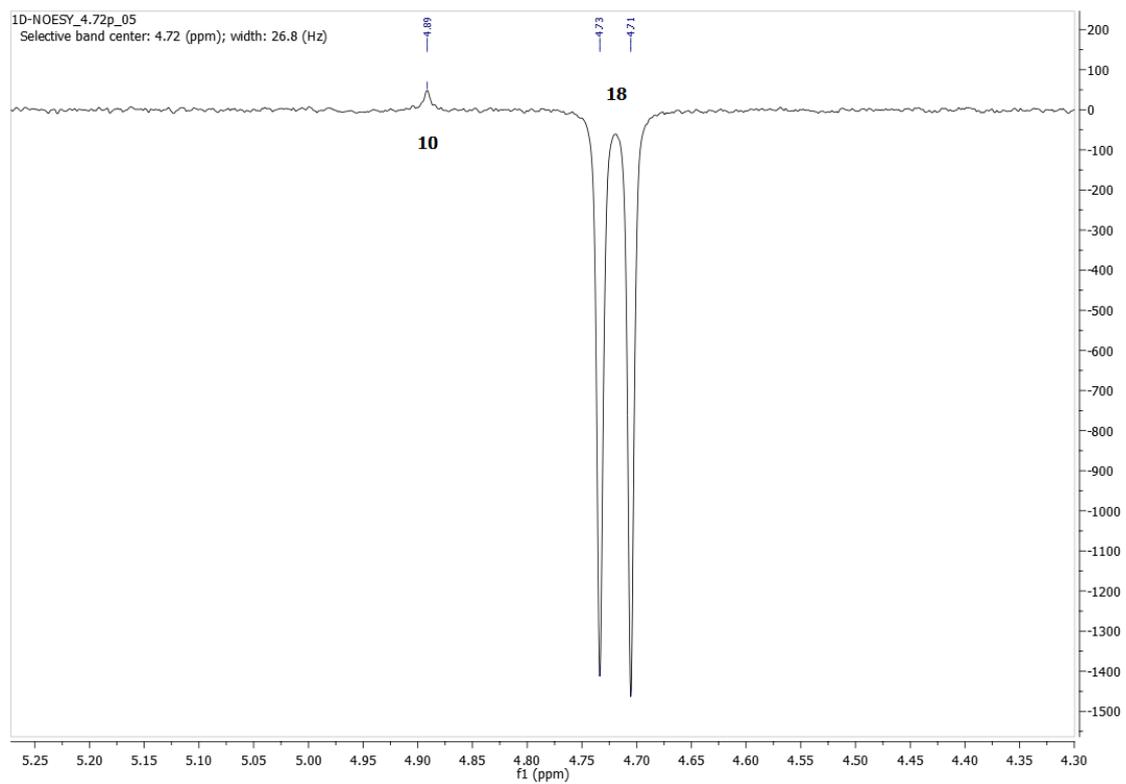
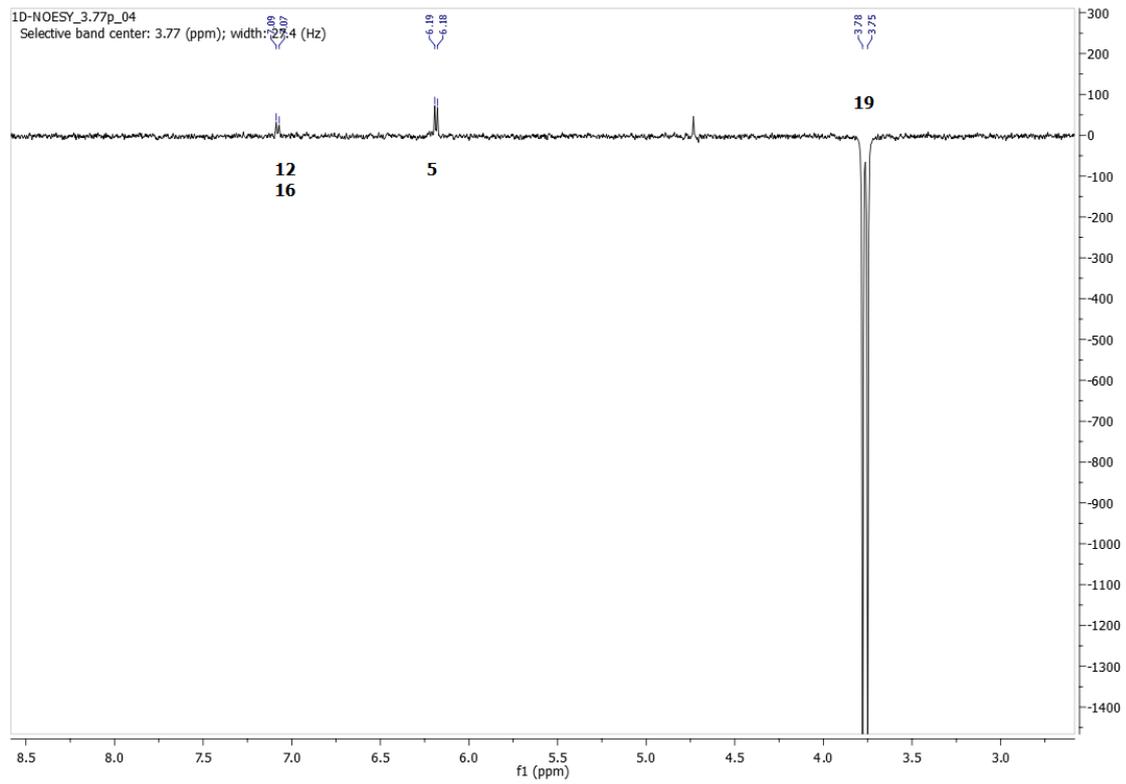


Abbildung A. 7: NOE-Messungen für *rac*-298a bei 3.77 (oben) und 4.72 (unten) ppm.

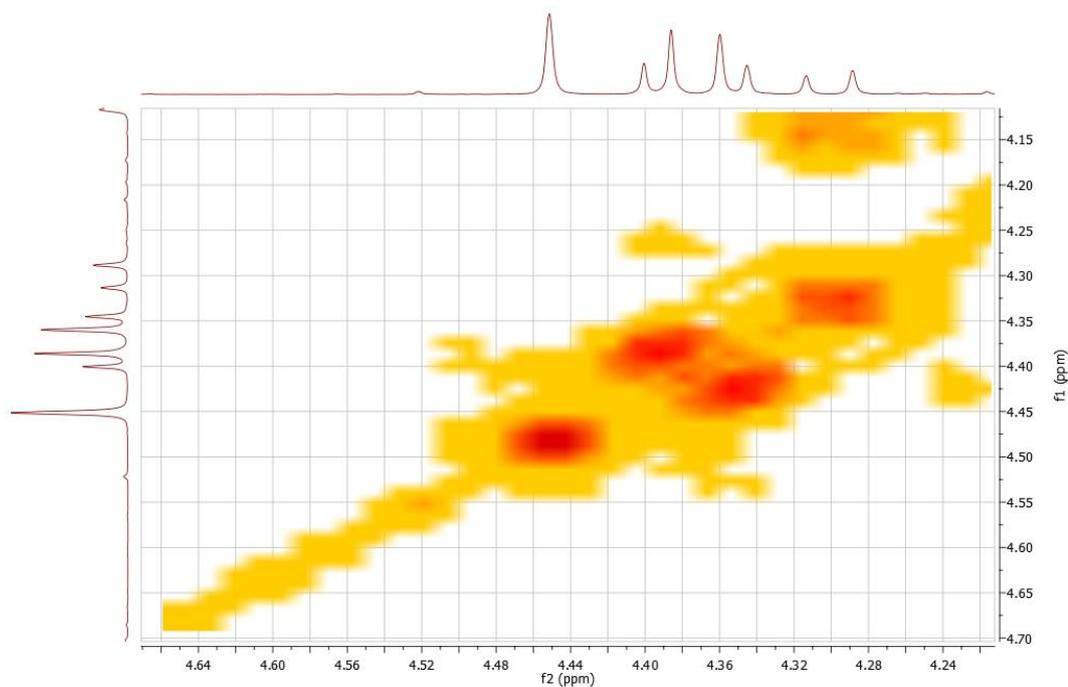
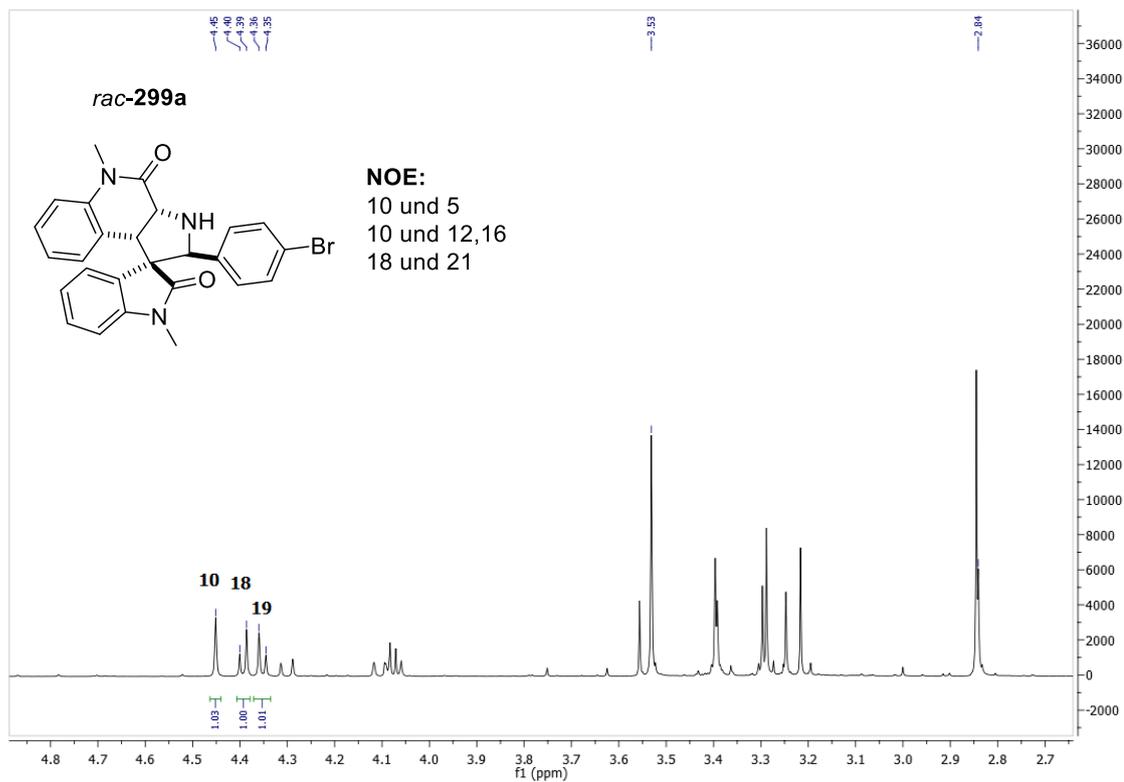


Abbildung A. 8:  $^1\text{H}$ - (oben) und gCOSY-NMR (unten) des Reaktionsproduktes *rac-299a*.

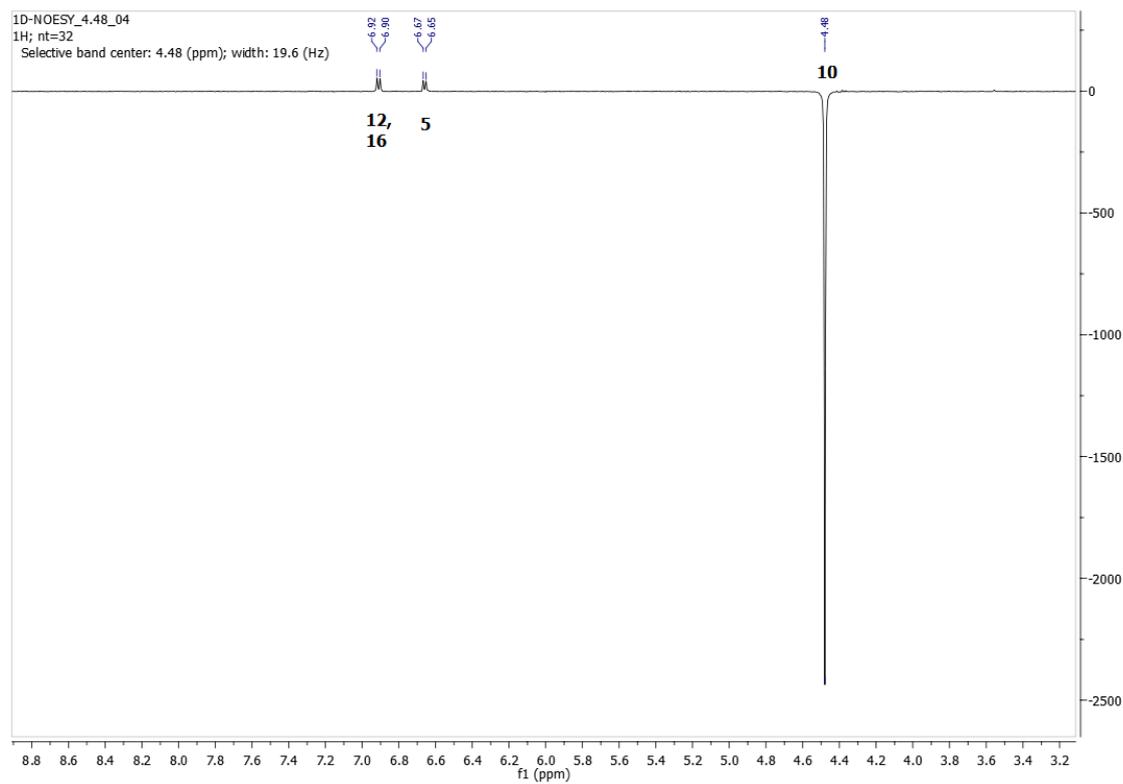
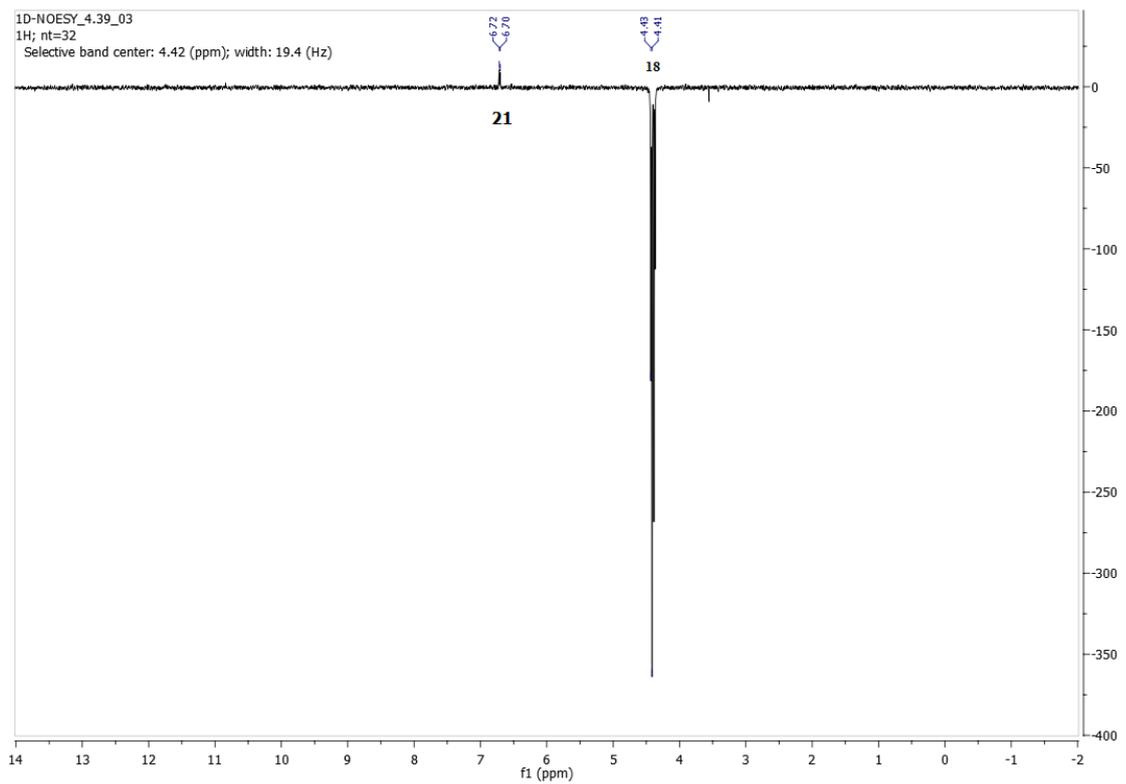


Abbildung A. 9: NOE-Messungen für *rac*-299a bei 4.39 (oben) und 4.48 (unten) ppm.