

**Aryl- λ^3 -iodane in oxidativen
Zyklisierungsreaktionen – Von neuen Zugängen zu
Spiro- und Heterozyklen zur Entwicklung
C₁-symmetrischer chiraler Iodarene**

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Dipl.-Chem. Christian Martin Hempel
aus Gießen

Tübingen
2017

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Eberhard Karls Universität Tübingen.

| | |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| Tag der mündlichen Qualifikation: | 11.01.2018 |
| Dekan: | Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel |
| 1. Berichterstatter: | Prof. Dr. Boris J. Nachtsheim |
| 2. Berichterstatter: | Prof. Dr. Martin E. Maier |

Die vorliegende Arbeit wurde in den Laboratorien am Institut für Organische Chemie der Eberhard Karls Universität Tübingen und am Institut Català d'Investigació Química, Tarragona, Spanien unter der Anleitung von Frau Prof. Dr. Stephanie Grond und Herrn Prof. Dr. Boris J. Nachtsheim in der Zeit von März 2011 bis Dezember 2015 durchgeführt.

Dank

Bei Frau Prof. Dr. Stephanie Grond möchte ich mich für die Aufnahme als Doktorand in Ihren Arbeitskreis, die Freiheiten in der wissenschaftlichen Arbeit sowie die hilfreichen Diskussionen bedanken.

Mein besonderer und aufrichtigster Dank gilt Herrn Prof. Boris J. Nachtsheim. Danke für die – zunächst nur temporär angedachte – Aufnahme in den Arbeitskreis, die exzellente fachliche und inhaltliche Betreuung der Promotion, die Freiheiten eigene Ideen auszuprobieren und die Unterstützung bei der Beantragung des DAAD-Stipendiums. Darüber hinaus danke ich ihm für seine Hilfsbereitschaft und das stets offene Ohr bei Problemen und Fragen sowie die Zeit diese zu diskutieren. Ebenso danke ich ihm für die Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter in Bremen und die damit verbundene Unterstützung während der Stellensuche. Danke Boris.

Ich danke Herrn Prof. Miquel A. Pericàs für die Möglichkeit als Gastwissenschaftler und wissenschaftlicher Mitarbeiter für fast ein Jahr am ICIQ tätig zu sein sowie die zeitweise finanzielle Unterstützung. Es war eine wunderbare Erfahrung.

Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier danke ich für die Übernahme des Amtes des Zweitberichterstatters sowie die hilfreichen Diskussionen und Anregungen.

Frau Cäcilia Maichle-Mössmer danke ich für die Durchführung zahlreicher Röntgenstrukturanalysen.

Mein Dank gilt Nicole Weckenmann und John Bauer für ihre unterstützenden praktischen Arbeiten im Rahmen ihrer Diplom- bzw. Bachelorarbeiten.

So many thanks to Andrey Konovalov for hours of discussions and a beautiful time in Tarragona.

Besonders danken möchte ich zudem Alexander Kleinsmann für die unvergessliche gemeinsame Zeit im und außerhalb des Labors. Ich freue mich, dass sich unsere

Wege in Tübingen getroffen und nach einigen Abzweigungen nun in Basel wieder zusammengefunden haben. Auf viele ereignisreiche, gemeinsame Jahre.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern für die Liebe, die Unterstützung und den Rückhalt auf diesem langen Weg zum Erwachsenwerden.

In Worten nicht zu fassen ist mein Dank an meine Freundin Katharina. Danke für deine Geduld und dein Verständnis. Danke für die unvergesslichen gemeinsamen Jahre und Erfahrungen. Danke für das größte Geschenk, das es gibt. Ich liebe dich.

Für Moritz Elija.

Folgende Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

A hypervalent iodine-mediated spirocyclization of 2-(4-hydroxybenzamido) acrylates – Unexpected formation of δ -spirolactones

C. Hempel, N. M. Weckenmann, C. Maichle-Moessmer, B. J. Nachtsheim, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, 10, 9325-9329.

Iodine(III)-promoted synthesis of oxazoles through an oxidative cyclization of N-styrylbenzamides

C. Hempel, B. J. Nachtsheim, *Synlett* **2013**, 24, 2119-2123.

Modular Synthesis of Triazole-based Chiral Iodoarenes for Enantioselective Spirocyclizations

C. Hempel, C. Maichle-Moessmer, M. A. Pericás, B. J. Nachtsheim, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2017**, 359, 2931-2941.

Weitere Veröffentlichungen:

Naturstoffsynthese: Sequenzielle C-H-Funktionalisierung

C. Hempel, B. J. Nachtsheim, *Nachrichten aus der Chemie* **2015**, 63, 906-910.

Ohne Umwege – Direkte Aminierung von Aliphaten

C. Hempel, B. J. Nachtsheim, *Nachrichten aus der Chemie* **2015**, 63, 544-548.

Folgende Teile dieser Arbeit wurden als Posterpräsentationen auf internationalen Konferenzen vorgetragen:

A Novel Triazol-Based Chiral Iodoarene for Asymmetric Dearomatizations of Naphthols

5th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry (ICHIC), Les Diablerets (Schweiz), Juli 2016.

Versatile Reactivity of Iodanes in the Oxidative Spirocyclisation of Enamides

GDCh Wissenschaftsforum Chemie, Darmstadt, September 2013.

Hypervalent Iodine Mediated Oxidative Spirocyclisation of Highly Substituted Enamides

Christian Hempel, Boris J. Nachtsheim, The Twelfth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), Kyoto (Japan), November 2012.

Hypervalent Iodine Mediated Oxidative Spirocyclisation of Highly Substituted Enamides

Christian Hempel, Nicole Weckenmann, Boris J. Nachtsheim, 18. Vortragstagung der GDCh-Fachgruppe Liebig-Vereinigung für Organische Chemie (ORCHEM), Weimar, September 2012.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------|---|----|
| A | Einleitung | 1 |
| 1. | Hypervalente Iodverbindungen | 1 |
| 1.1. | Allgemeine Reaktionsmuster von Aryl- λ^3 -iodanen | 4 |
| 1.2. | Aryl- λ^3 -iodane in der organischen Synthese | 6 |
| 1.3. | Chirale Aryl- λ^3 -iodane und deren Anwendung | 23 |
| 1.4. | Polymergebundene Aryl- λ^3 -iodane | 30 |
| 2. | Das Arogenat | 34 |
| 2.1. | Isolierung und Strukturbestimmung des Arogenats | 37 |
| 2.2. | Totalsynthese nach Danishefsky | 37 |
| 2.3. | Totalsynthese nach Crossley | 39 |
| B | Aufgabenstellung | 41 |
| C | Allgemeiner Teil | 45 |
| 1. | Untersuchungen zur Totalsynthese des Arogenats | 45 |
| 1.1. | Alternative Schutzgruppenstrategien | 55 |
| 1.2. | Überarbeitete Synthesestrategie | 57 |
| 1.3. | Fazit | 61 |
| 2. | Aryl- λ^3 -iodan-vermittelte oxidative 6-Ring Spirolactonisierung von Benzamidoacrylaten – Synthese von δ -Spirolactonen | 62 |
| 2.1. | Fazit | 66 |
| 3. | Aryl- λ^3 -iodan-vermittelte Synthese von Oxazolen durch oxidative Zyklisierung von <i>N</i> -Styrolbenzamidinen | 67 |
| 3.1. | Fazit | 72 |
| 4. | Ein neuartiges, Triazol-basiertes chirales Iodaren | 74 |
| 4.1. | Darstellung und erste synthetische Anwendung | 74 |
| 4.2. | Anwendung in der asymmetrischen <i>Kita</i> -Spirolactonisierung | 77 |
| 4.3. | Untersuchungen zur weiteren Optimierung des chiralen Iodarens | 85 |
| 4.4. | Fazit | 88 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 5. | Neue Strategien für die Immobilisierung von Derivaten des Iodbenzols..... | 90 |
| 5.1. | Immobilisierung am <i>Merrifield</i> -Harz und erste synthetische Anwendung. | 90 |
| 5.2. | Alternative Immobilisierungsstrategien | 95 |
| 5.3. | Fazit..... | 97 |
| D | Zusammenfassung..... | 100 |
| E | Summary..... | 103 |
| F | Experimenteller Teil | 107 |
| 1. | Allgemeine Arbeitstechniken, Materialien und Methoden | 107 |
| 2. | Experimentelle Durchführung | 110 |
| 2.1. | Synthese von 4-((Trimethylsilyl)oxy)benzoylchlorid (88b)..... | 110 |
| 2.2. | Synthese von Serinethylesterhydrochlorid (87b) | 110 |
| 2.3. | Synthese von Serin- <i>iso</i> -propylesterhydrochlorid (87c) | 111 |
| 2.4. | Synthese von Serin- <i>tert</i> -butylester (87d) | 111 |
| 2.5. | Synthese von <i>O-tert</i> -Butyl-serin- <i>tert</i> -butylester (162) | 112 |
| 2.6. | Synthese von <i>O</i> -Benzyl-serin- <i>tert</i> -butylester (163)..... | 112 |
| 2.7. | Synthese von <i>N</i> -Benzylserinaten..... | 113 |
| 2.8. | Synthese von <i>N</i> -(4-Hydroxybenzyl)-serinmethylester (105) | 116 |
| 2.9. | Synthese von Methyl-2-(4-methoxybenzamido)acrylat (86a)..... | 117 |
| 2.10. | Synthese von Methyl-2-(4-hydroxybenzamido)acrylat (86b) | 118 |
| 2.11. | Synthese von 2-(<i>N</i> -Benzyl-4-hydroxybenzamido)acrylaten 99 | 119 |
| 2.12. | Synthese von Methyl-2-(4-hydroxy- <i>N</i> -(4-methoxybenzyl)benzamido)- acrylat (106)..... | 122 |
| 2.13. | Synthese von <i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -(2-(3- <i>tert</i> -butoxy)propionsäure- <i>tert</i> -butylester)- <i>p</i> -hydroxybenzoesäureamid (118) | 122 |
| 2.14. | Synthese von Methyl 2-(4-((triisopropylsilyl)oxy)benzamido)acrylat (86g) | 123 |
| 2.15. | Synthese von Methyl 2-(<i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)- benzamido)acrylat (115b) | 123 |
| 2.16. | Synthese der Spirolactame 100..... | 124 |

| | |
|--|-----|
| 2.17. Synthese von <i>N</i> -Benzyl-3-(hydroxy)-3-(methoxycarbonyl)-2-azaspiro-[4.5]-dec-6,9-dien-1,8-dion (101) | 127 |
| 2.18. Synthese von Methyl-2-(4-methoxybenzyl)-1,8-dioxo-2-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-trien-3-carboxylat (107)..... | 127 |
| 2.19. Synthese von Methyl 2-(4-methoxyphenyl)oxazol-4-carboxylat (94) | 129 |
| 2.20. Synthese von Methyl-2/3-ethoxy-1-(4-hydroxybenzoyl)aziridin-2-carboxylat (97) | 129 |
| 2.21. Synthese von <i>N</i> -Benzyl-1-oxa-3-methylen-4-azaspiro[5.5]undec-7,10-dien-2,5,9-trion (102) | 130 |
| 2.22. Synthese von <i>N</i> -2-((3- <i>tert</i> -Butoxy)propansäure- <i>tert</i> -butylester)-2-azadispiro[5.1.5.2]pentadec-5,8,11,14-tetraen-1,7,13-trion (120) | 132 |
| 2.23. Synthese von <i>N</i> -Styrylbenzamidin..... | 132 |
| 2.24. Synthese von 2,5-Disubstituierten Oxazolen 126 | 141 |
| 2.25. Synthese von 2,5-Diphenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl-acetat (127) | 148 |
| 2.26. Lewis-Säure vermittelte Umsetzung von 127 zum 2,5-Diphenyl-oxazol (126a) | 149 |
| 2.27. Synthese der chiralen Iodarene (<i>R</i>)-128 und (<i>S</i>)-91 | 149 |
| 2.28. Synthese von (<i>R</i>)-1-(2-Iodphenyl)prop-2-yn-1-ol ((<i>R</i>)-91)..... | 151 |
| 2.29. Synthese der 1,4-Triazole (<i>R</i>)-90..... | 152 |
| 2.30. Synthese von (<i>R</i>)-(1-(2,6-Diisopropylphenyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)(2-iodphenyl)methanol ((<i>R</i>)-90b)..... | 155 |
| 2.31. Synthese von (<i>R</i>)-(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-yl)(2-iodphenyl)methanol ((<i>R</i>)-90f) | 156 |
| 2.32. Synthese der <i>O</i> -Alkyl Iodarene (<i>R</i>)-89a/b..... | 157 |
| 2.33. Synthese von (<i>R</i>)-1-Benzyl-4-(((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)oxy)(2-iodphenyl)methyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol ((<i>R</i>)-89c)..... | 158 |
| 2.34. Synthese der <i>O</i> -trialkylsilyl geschützten Iodarene (<i>R</i>)-89d-j..... | 159 |
| 2.35. Synthese von (4-Hydroxynaphthalen-1-yl)(phenyl)methanon (133d)..... | 164 |
| 2.36. Synthese von 4-Bromnaphthalen-1-ol (133c) | 164 |

| | |
|---|-----|
| 2.37. Synthese von 1-(Benzyloxy)-4-bromnaphthalen (167)..... | 165 |
| 2.38. Synthese von 1-(Benzyloxy)-4-phenylnaphthalen (168) | 166 |
| 2.39. Synthese von 4-Phenylnaphthalen-1-ol (133f)..... | 166 |
| 2.40. Synthese von 4-(Benzyloxy)-1-naphthaldehyd (169) | 167 |
| 2.41. Synthese von 4-Methylnaphthalen-1-ol (133g) | 168 |
| 2.42. Synthese der 4-Alkylnaphthalen-1-ole 133h und 133i | 168 |
| 2.43. Synthese der Naphthalenpropionsäuren 64a-i..... | 171 |
| 2.44. Synthese der Spirolactone 65a-i..... | 176 |
| 2.45. Synthese von 3-Methyl-2-Iodbenzaldehyd..... | 183 |
| 2.46. Synthese der chiralen Iodarene (S)-91b und (R)-128b | 186 |
| 2.47. Synthese von (R)-(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)(2-iod-3-methylphenyl)- methanol ((R)-90g) | 187 |
| 2.48. Synthese von (R)-1-Benzyl-4-((2-iod-3-methylphenyl)((triisopropylsilyl)- oxy)methyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol ((R)-89k) | 187 |
| 2.49. Synthese von (4-Iodphenyl)methanol (146)..... | 188 |
| 2.50. Synthese von 1-Iod-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzol (149) | 189 |
| 2.51. Synthese von 1-Iod-4-((prop-2-in-1-yloxy)methyl)benzol (150)..... | 189 |
| 2.52. Synthese von Azidomethylpolystyrol (PS-N ₃) | 190 |
| 2.53. Synthese von Polystyrol-immobilisiertem (4-Iodphenyl)methanol (PS-143) | 190 |
| 2.54. Synthese von Polystyrol-immobilisiertem 4-Hydroxyiodbenzol (PS-144)..... | 191 |
| 2.55. Synthese von Polystyrol-immobilisiertem 4-((4-iodophenoxy)methyl)-1 <i>H</i> - 1,2,3-triazol (PS-147) mittels CuAAC | 191 |
| 2.56. Synthese von Polystyrol-immobilisiertem 4-(((4-iodobenzyl)oxy)methyl)- 1 <i>H</i> -1,2,3-triazole (PS-148) via CuAAC | 192 |
| 2.57. Synthese von 2-Oxo-2-phenylethyl 4-methylbenzenesulfonat (152)..... | 192 |
| 2.58. Synthese von 1-(Benzyloxy)-4-iodobenzol (153) | 193 |
| 2.59. Synthese von 1-((Benzyloxy)methyl)-4-iodobenzol (154) | 193 |

| | |
|--|-----|
| 2.60. Synthese von 1-Benzyl-4-((4-iodphenoxy)methyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (155) | 194 |
| 2.61. Synthese von 1-Benzyl-4-(((4-iodbenzyl)oxy)methyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (156) | 194 |
| 2.62. Synthese von 1-Benzyl-4-phenyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (158) | 195 |
| 2.63. Synthese von immobilisiertem Triphenylphosphoniumchlorid PS-PPh ₃ Cl ... | 195 |
| 2.64. Synthese von Polystyrol-gebundenem Iodbenzol PS-PhI via Wittig-Reaktion | 196 |
| G Chromatographischer Anhang | 197 |
| H Kristallographischer Anhang | 201 |
| 1. <i>N</i> -Benzyl-1-oxa-3-methylen-4-azasiro[5.5]undec-7,10-dien-2,5,9-trion (102) | 201 |
| 2. <i>N</i> -2-((3- <i>tert</i> -butoxy)propansäure- <i>tert</i> -butylester)-2-azadispiro[5.1.5.2]pentadec-5,8,11,14-tetraen-1,7,13-trion 120×DCM | 203 |
| 3. (<i>R</i>)-1-Benzyl-4-((2-iodphenyl)((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol ((<i>R</i>)-89e) | 206 |
| 4. (<i>S</i>)-4'-Phenyl-3,4-dihydro-1' <i>H</i> ,5 <i>H</i> -spiro[furan-2,2'-naphthalen]-1',5-dion ((<i>S</i>)-65f) | 208 |
| I Literaturverzeichnis | 212 |

Abkürzungen & Symbole

| | |
|--------------|---|
| Å | Angström |
| AAS | Aromatische Aminosäuren |
| Ac | Acetyl |
| ACN | Acetonitril |
| Äquiv. | Äquivalent |
| Ar | Aryl |
| Bn | Benzyl |
| Boc | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-Rest |
| Bu | Butyl |
| bzw. | beziehungsweise |
| CAN | Cerammoniumnitrat |
| d | day (englisch: Tag) |
| δ | chemische Verschiebung in der NMR-Spektroskopie |
| DIB | Diacetoxiodbenzol |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en |
| DCM | Dichlormethan |
| DDQ | 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon |
| <i>d. r.</i> | diastereomeric ratio (englisch: Diastereomerenverhältnis) |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| <i>ee</i> | enantiomeric excess (englisch: Enantiomerenüberschuss) |
| Et | Ethyl |
| GC | gas chromatography (englisch: Gaschromatographie) |
| h | hour (englisch: Stunde) |
| HFIP | Hexafluorisopropanol |
| HOMO | highest occupied molecular orbital (englisch: Höchstes besetztes Molekülorbital) |
| HPLC | high performance liquid chromatography (englisch: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie) |
| HRMS | high resolution mass spectrometry (englisch: Hochauflösende Massenspektrometrie) |
| HTIB | [Hydroxy(tosyloxy)iod]benzol |

| | |
|----------------|---|
| <i>i.e.</i> | id est (lateinisch: das heißt) |
| IUPAC | <i>international union of pure and applied chemistry</i> |
| <i>J</i> | skalare Kopplungskonstante in der NMR-Spektroskopie in Hertz |
| konz. | konzentriert |
| L | Ligand |
| LUMO | <i>lowest unoccupied molecular orbital</i> (englisch: Niedrigstes unbesetztes Molekülorbital) |
| M | Molarität |
| <i>mCPBA</i> | <i>meta-Chloroperbenzoic acid</i> (englisch: <i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure) |
| Me | Methyl |
| Min. | Minute |
| MS | Molsieb |
| MS | Massenspektrometrie |
| n.b. | nicht bestimmt |
| NBS | <i>N</i> -Bromsuccinimid |
| Ns | 4-Nitrobenzolsulfonyl-Rest |
| Nu | Nukleophil |
| Ph | Phenyl |
| Phth | Phthalimid-Rest |
| PIDA | Phenyliodiddiacetat |
| PIFA | Phenyliodidbistrifluoracetat |
| ppm | parts per million |
| Pr | Propyl |
| quant. | quantitativ |
| RP | reversed phase (englisch: Umkehrphase) |
| RT | Raumtemperatur |
| SET | <i>single electron transfer</i> (englisch: Einelektronentransfer) |
| S _N | nukleophile Substitution |
| TBAF | Tetrabutylammoniumfluorid |
| Tf | Trifluormethansulfonsäure-Rest |
| TFA | Englisch für <i>Trifluoroacetic acid</i> |

| | |
|-------------|---|
| TFE | Trifluorethanol |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TBS/TBDMS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-Rest |
| TBDPS | <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-Rest |
| TIPS | Triisopropylsilyl-Rest |
| TMS | Trimethylsilyl-Rest |
| t_R / t_S | Retentionszeit des (<i>R</i>)- bzw. (<i>S</i>)-Enantiomers in der Chromatographie |
| Ts | Tosyl, [(4-Methylphenyl)sulfonyl]-Rest |
| TTM | <i>1H</i> -1,2,3-Triazol-4-yl(di- <i>1H</i> -1,2,3-triazol-5-yl)methanol |
| z. B. | zum Beispiel |

A Einleitung

1. Hypervalente Iodverbindungen

Iod ist das schwerste nicht radioaktive Element im Periodensystem welches als Nichtmetall klassifiziert wird, als auch das größte, am wenigsten elektronegative und am stärksten polarisierbare der Halogenide und nimmt somit eine Sonderrolle unter diesen ein.

Neben den klassischen Organoiodverbindungen, in denen das Iod in der Oxidationsstufe +1 vorliegt und welche breite Anwendung als z. B. Elektrophile in S_N -Reaktionen oder Kreuzkupplungspartner finden, kann Iod in Verbindung mit anderen Elementen auch in den Oxidationsstufen +3, +5 oder +7 vorkommen, wobei bisher nur anorganische Iodverbindungen mit der Oxidationsstufe +7 bekannt sind. Iodverbindungen mit diesen höheren Oxidationsstufen werden – entsprechend der IUPAC Nomenklatur - auch als hypervalent bezeichnet, da die Anzahl ihrer Valenzelektronen die üblicherweise geltende Lewis-Oktettregel überschreitet. Der Begriff „Hypervalenz“ wurde 1969 von *J. I. Musher* für Moleküle oder Ionen der Elemente der Gruppen 15-18 eingeführt.^[1]

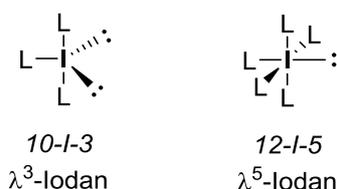


Abbildung 1. Klassifizierung hypervalenter Iodverbindungen nach der *Martin-Arduengo* und der Lambda Konvention.

Die Klassifizierung hypervalenter (Iod)verbindungen erfolgt entweder nach der *Martin-Arduengo* $N-X-L$ Nomenklatur oder gebräuchlicher, nach der Lambda-Konvention (Abbildung 1). Entsprechend der *Martin-Arduengo* Nomenklatur gibt N die Anzahl der Valenzelektronen an, die der Valenzschale des Zentralen Atoms X entweder als freie Elektronenpaare oder als bindende Elektronenpaare in Sigma-Bindungen zu den Liganden L , zugeordnet werden können.^[2] In der Lambda-Konvention wird das Symbol λ^n dazu verwendet jedes Heteroatom in einer formal ungeladenen Verbindung in einem nichtstandard Valenzzustand - sprich

Hypervalenz - zu kennzeichnen.^[3] Der Exponent n gibt dabei die Anzahl der Gerüstbindungen des Heteroatoms an.

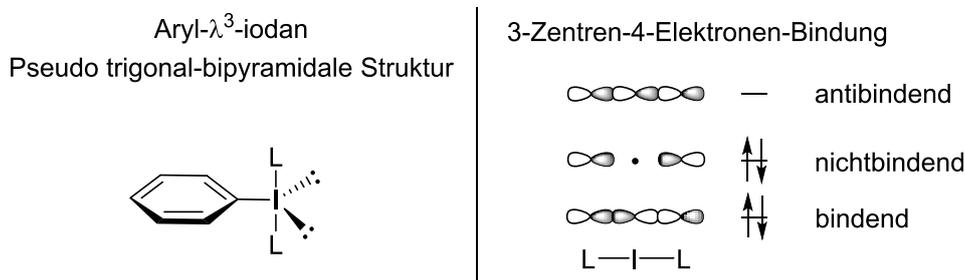


Abbildung 2. Räumliche Anordnung der Substituenten und freien Elektronenpaare eines Aryl- λ^3 -iodans sowie Molekülorbitalbetrachtung der Mehrzentrenbindung in hypervalenten Iod-Verbindungen.

Prinzipiell gibt es zwei Möglichkeiten das Überschreiten der Oktettregel bei Hauptgruppenelementen zu erklären: 1) die Beteiligung höherliegender d-Orbitale unter Ausbildung von dsp^3 oder d^2sp^3 Hybridorbitalen oder 2) durch die Bildung eines neuartigen stark ionischen Orbitals ohne Beteiligung der d-Orbitale. In der Literatur ist es allgemein anerkannt, dass d-Orbitale keine relevante Rolle in der Bildung hypervalenter Verbindungen spielen, sondern, dass sich Hypervalenz am besten anhand von Molekülorbitalen unter Einbeziehung einer 3-Zentren-4-Elektronen Bindung (3c-4e) erklären lässt (Abbildung 2).^[4] Dieses Prinzip wurde 1951 unabhängig voneinander von *G. C. Pimentel* und *R. E. Rundle* auf Grundlage der Molekülorbitaltheorie entwickelt.^[5] In organischen λ^3 -Iodanen RIL_2 führt die Wechselwirkung des voll besetzten 5p Orbitals des Iodatoms und der halbbesetzten Orbitale der beiden *trans* zueinander stehenden Liganden zur Ausbildung von drei Molekülorbitalen: bindend, nichtbindend und antibindend. Da das höchste besetzte Molekülorbital (HOMO) eine Knotenebene am zentralen Iodatome besitzt hat dieses einen nichtbindenden Charakter, woraus wiederum eine starke Polarisierung der hypervalenten Mehrzentrenbindung resultiert. Elektronegativere Atome besetzen bevorzugt die, durch die Wechselwirkung der Orbitale der drei co-linearen Atome entstandenen, axialen Positionen. Der Kohlenstoffsubstituent ist durch eine kovalente σ -Bindung gebunden. Aus dieser Anordnung ergibt sich eine pseudo trigonal-bipyramidale Struktur mit den beiden Heteroatomliganden in apicaler Position sowie dem am wenigsten elektronegativen Kohlenstoffsubstituenten und den beiden freien Elektronenpaaren in äquatorialer Position.

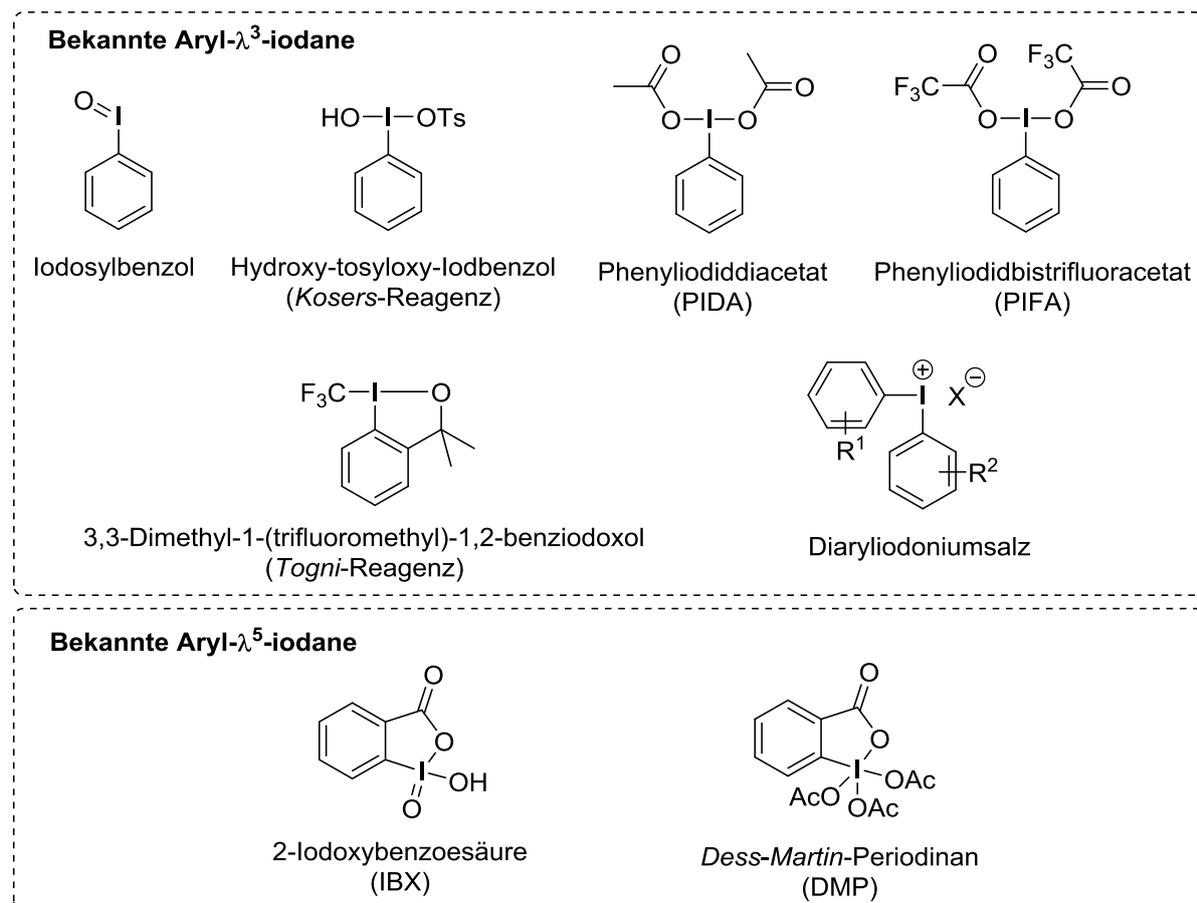


Abbildung 3. Typische Vertreter hypervalenter Iodverbindungen. Gezeigt sind sowohl Aryl- λ^3 - als auch Aryl- λ^5 -iodane.

Die erste organische, hypervalente Iodverbindung RIL_2 wurde 1886 von *C. Willgerodt* beschrieben, welchem die Darstellung von Dichloriodbenzol ($R = Ph, L = Cl$) durch Einleiten von elementarem Chlor in Iodbenzol gelang.^[6] Zugleich beschrieb er damit die Synthese des ersten Aryl- λ^3 -iodans, von denen mittlerweile eine Vielzahl von Vertretern bekannt sind, die sich vor allem in den Heteroatomliganden unterscheiden (Abbildung 3). Zu den bekanntesten und auch kommerziell erhältlichen Verbindungen zählen Hydroxy-tosyloxy-Iodbenzol (HTIB, *Kosers-Reagenz*), Diacetoxyiodbenzol (DIB), zumeist jedoch als Phenyliodiddiacetat (PIDA) bezeichnet sowie Bis(trifluoroacetoxy)iodbenzol (BTI), auch als Phenyliodidbistrifluoracetat (PIFA) bekannt. Ebenso weit verbreitet sind Iodosylbenzol, Benziodoxole wie beispielsweise das 3,3-Dimethyl-1-(trifluormethyl)-1,2-benziodoxol (*Togni-Reagenz*) und Diaryliodoniumsalze. Prominente Vertreter der Aryl- λ^5 -iodane sind 2-Iodoxybenzoessäure (IBX) und das *Dess-Martin-Periodinan*, die auf Grund ihrer Fähigkeit zur milden und selektiven Oxidation von Alkoholen vor allem in der Naturstoffsynthese breite Anwendung finden.^[7]

1.1. Allgemeine Reaktionsmuster von Aryl- λ^3 -iodanen

Die Reaktivität von Aryl- λ^3 -iodanen wird zumeist im Sinne von Liganden-Austausch, reduktiver Eliminierung oder Ligandenkupplung diskutiert – Begriffe, welche typisch für die Chemie der Übergangsmetalle sind. Ebenso konnten radikalische Reaktionspfade oder Einelektronentransferprozesse (SET) unter bestimmten Bedingungen beobachtet werden.^[4a]

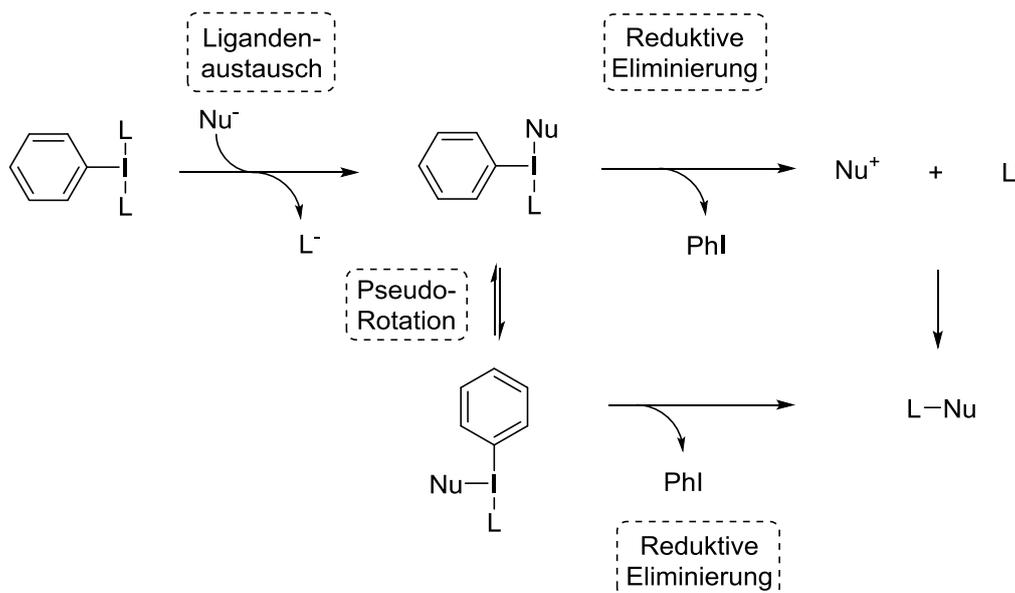


Abbildung 4. Vereinfachte Darstellung der allgemeinen Reaktivität von Aryl- λ^3 -iodanen.

Am häufigsten finden jedoch Reaktionen Anwendung, die auf einer Sequenz von Ligandenaustausch und nachfolgender reduktiven Eliminierung von PhI beruhen. Dieses wird auf Grund seiner außerordentlichen Fähigkeit als Abgangsgruppe zu agieren auch als hypernukleofug bezeichnet und seine Freisetzung stellt die thermodynamische Triebkraft der Reaktion dar (Abbildung 4).^[8, 9, 10] Der Ligandenaustausch erfolgt durch den Angriff eines Nucleophils, zumeist ein elektronenreiches Substrat, und kann entweder nach einem dissoziativen oder assoziativen Mechanismus formuliert werden (Abbildung 5). Ersterer erscheint auf Grund der geringen Stabilität des intermediär gebildeten zweifach substituierten Iodoniumions jedoch wenig wahrscheinlich. Der assoziative Weg startet mit dem nukleophilen Angriff unter Ausbildung der vierfach substituierten, quadratisch planaren und negativ geladenen *trans*-Spezies, welche durch Isomerisierung in die *cis*-Spezies übergeht, gefolgt von der Eliminierung eines der Liganden.

Die finale Eliminierung von PhI kann potentiell über einen dissoziativen oder assoziativen Mechanismus erfolgen. Ersterer erfolgt durch direkte reduktive Eliminierung von PhI unter Freisetzung der beiden Liganden Nu^+ und L^- , die zum gewünschten Produkt weiterreagieren. Der dissoziative Mechanismus hingegen setzt eine *pseudo*-Rotation des Nukleophils und des Liganden voraus, um diese in eine für die Kupplung günstige apicale (L) und equatoriale Position (Nu) zu bringen. Dieser Mechanismus dominiert bei Reaktionen von Diaryliodoniumsalzen.^[11] Die reduktive Eliminierung hingegen führt zur formalen Umpolung des Nukleophils ($\text{Nu}^- \rightarrow \text{Nu}^+$) und zur weiteren Reaktion des freigesetzten Nu^+ mit dem Liganden oder einem weiteren Nukleophil. Dieser Mechanismus ist am häufigsten in Reaktionen von Aryl- λ^3 -iodanen zu beobachten

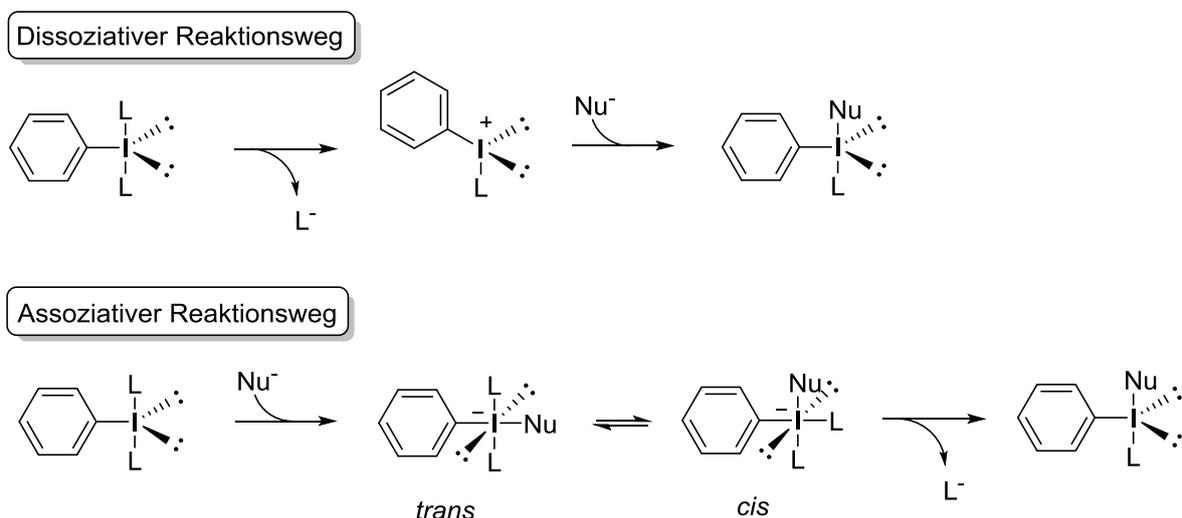


Abbildung 5. Dissoziativer und Assoziativer Mechanismus des Ligandenaustausches am Aryl- λ^3 -iodan.

Reaktionen, die einem radikalischen Mechanismus folgen, liegen vor allem bei der Verwendung von Iodanen vor die einen Halogen-, Sauerstoff- oder Stickstoffliganden tragen.^[12, 13] Diese Reaktionen können leicht durch die homolytische Spaltung der relativ schwachen Iod(III)-Ligand-Bindung unter thermischen oder photolytischen Bedingungen initiiert werden. Prozesse, die einem SET-Mechanismus folgen, treten bevorzugt bei der Reaktion von hypervalenten Iodverbindungen und elektronenreichen organischen Substraten auf. Als Lösungsmittel hierfür eignen sich besonders perfluorierte, polare und nicht-nukleophile Lösungsmittel wie etwa Hexafluorisopropanol (HFIP) oder Trifluoerthanol (TFE).^[14] So konnte von *Kita* und

Mitarbeitern in der Reaktion von Phenolen mit PIFA ein solcher, durch einen charge-transfer Komplex der beiden aromatischen Einheiten initiiertes SET-Mechanismus und die damit verbundene Bildung eines Radikal-Kations anhand intensiver UV- und ESR-Spektrometrischer Messungen nachgewiesen werden.^[15]

1.2. Aryl- λ^3 -iodane in der organischen Synthese

Das allgemeine Reaktivitätsmuster von Aryl- λ^3 -iodanen ist durch die hypervalente und schwache Natur der Iod-Heteroatom-Bindung, der ausgeprägten positiven Partialladung am Iodzentrum sowie der hohen Nukleofugizität des bei der Reaktion freigesetzten Iodarens gekennzeichnet.^[4] Aus diesen strukturellen Eigenschaften ergibt sich die vielfach beobachtete, hohe Elektrophilie der Aryl- λ^3 -iodane und die daraus resultierende Reaktivität in der Umsetzung mit organischen Substraten. Zudem zeichnen sich hypervalente Iodverbindungen durch ihre einfache Handhabung, kommerzielle Verfügbarkeit und gute Umweltverträglichkeit als hervorragende Alternative zu toxischen und teuren Schwermetallreagenzien aus. Diese Eigenschaften zusammen haben zu einem stetig wachsenden Interesse an Aryl- λ^3 -iodanen und zur Entwicklung einer großen Vielzahl von oxidativen Transformationen geführt.^[4, 7, 16]

Die am häufigsten auftretenden synthetischen Anwendungen lassen sich dabei in vier Klassen von Reaktion unterteilen: 1) Phenolische Dearomatisierungen, 2) α -Funktionalisierungen von Carbonylen, 3) Funktionalisierungen von C-C-Mehrfachbindungen sowie 4) Biarylkupplungen (Abbildung 6). Bei dem in den Reaktionen 1) - 3) neu eingeführten Nukleophil handelt es sich in vielen Fällen um einen der Liganden des Iodans, jedoch können auch andere externe bzw. interne Nukleophile verwendet werden. Da es sich hierbei sowohl um Heteroatom- als auch um Kohlenstoffnukleophile handeln kann, ergibt sich ein breites Spektrum an potenziellen oxidativen C-X- (X = O, S, N, P, Halogen) und C-C-Bindungsknüpfungen, welche durch hypervalente Iodeverbindungen ermöglicht werden.

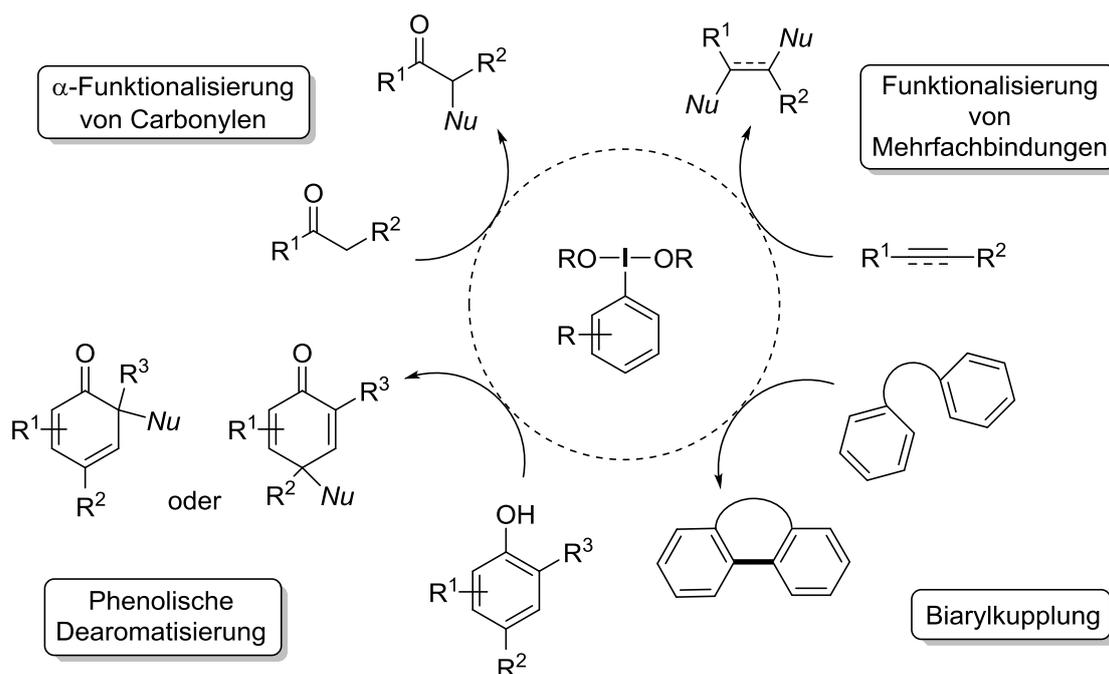


Abbildung 6. Typische Anwendungen von Aryl- λ^3 -iodanen in oxidativen Transformationen.

Große Aufmerksamkeit erfuhr vor allem die phenolische Dearomatisierung, welche die Überführung eines relativ einfachen aromatischen in ein polysubstituiertes und für Folgereaktionen interessantes Dienonsystem ermöglicht. Zudem gelingt bei intramolekularer Reaktionsführung der Aufbau des in Naturstoffen häufig anzutreffenden Spirodienon-Strukturelements.^[7, 17] Eine ausführliche Betrachtung dieser Reaktionen erfolgt in den nachfolgenden Abschnitten.

Die Bedeutung der Iodan-vermittelten oxidativen α -Funktionalisierung von Carbonylen ergibt sich aus der Tatsache, dass sie Zugang zu Verbindungen mit einem synthetisch sehr interessanten und in Naturstoffen allgegenwärtigen 1,2-Substitutionsmuster bietet.^[18] Neben der Einführung von Halogensubstituenten^[19] gibt es zahlreiche Beispiele für die oxidative C-O-Bindungsknüpfung durch direkte Hydroxylierung,^[20] Oxytosylierung^[21] oder Oxyacetylierung.^[22] Chirale Aryl- λ^3 -iodane bzw. Katalysatoren ermöglichen zudem die asymmetrische Reaktionsführung.^[23] In den meisten Fällen wird ein Reaktionsmechanismus diskutiert, der auf einem nukleophilen Angriff des in seiner Enolform vorliegenden Carbonyls auf das electrophile Iodan, gefolgt von einer weiteren nukleophilen Substitution des Iodanyl-Substituenten unter Freisetzung des Iodarens beruht (Abbildung 7 - a).^[18, 23]

Einleitung

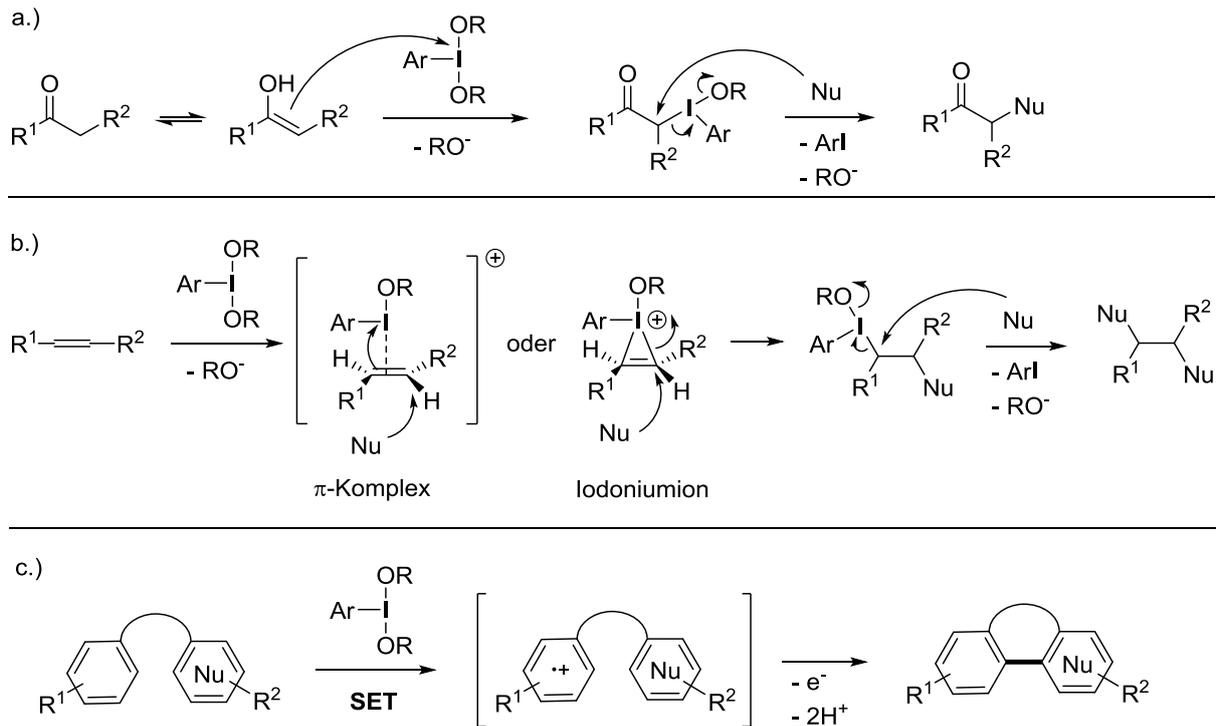


Abbildung 7. Allgemein anerkannte Mechanismen Iodan-vermittelter Oxidationsreaktionen: a.) α -Funktionalisierung von Ketonen, b.) Funktionalisierung von C-C-Mehrfachbindungen und c.) Biarylkupplungen.

Ebenso können Alkene als auch Alkine mit Hilfe von Aryl- λ^3 -iodanen oxidativen Transformationen unterzogen werden. Wie auch die α -Funktionalisierung von Carbonylen, kann so durch die Oxidation von Alkenen auf direktem Weg ein 1,2-Substitutionsmuster generiert werden. Beispielhaft seien hierbei Halogenierungen,^[19, 24] die Bisoxytosylierung,^[25] die Bisoxyacetylierung^[26] oder die Bisaminierung^[27] zu nennen. Daneben gibt es Beispiele für Iodan-vermittelte oxidative Funktionalisierungen von Olefinen durch Umalgerungsreaktionen,^[28] Epoxidierungen^[29] oder Aziridinierungen.^[30] In Anlehnung an klassische, ionische Halogenierungsreaktionen von Olefinen wird für diese Reaktionen zumeist ein über ein Iodoniumion verlaufender Aktivierungsmechanismus oder alternativ ein π -Komplex des Olefins und des elektrophilen Iodatoms postuliert (Abbildung 7 - b).^[25c, 27a, 31] Es folgt die *anti*-Addition des ersten Nucleophils an die Doppelbindung und abschließender nukleophiler Substitution des Iodoniumfragments. Von besonderem Interesse sind wiederum solche Reaktionen, welche zur Darstellung von optisch aktiven Produkten führen. Auch in der Darstellung von Heterozyklen durch zumeist intramolekulare Zyklisierungen von sowohl Alkenen

als auch Alkinen fanden hypervalente Iodverbindungen ihre Anwendung.^[31, 32] Einige wenige Beispiele befassten sich zudem mit der terminalen Funktionalisierung von Alkinen.^[33]

Eine Vielzahl der Arbeiten zu oxidativen Biarylkupplungen stammen von *Kita* und Mitarbeitern.^[34] Die größte Herausforderung bei diesen Reaktionen ist neben der Regioselektivität der Bindungsknüpfung auch die Chemoselektivität. Während in intramolekularen Reaktionen erstere noch relativ einfach zu realisieren ist, spielen in intermolekularen Reaktionen beide Faktoren eine wesentliche Rolle und es bedarf einer gezielten Wahl der Substrate, um ungewollte Homokupplungsprodukte zu vermeiden.

Trotz der zweifellos vielseitigen Reaktivität und ihrer zahlreichen positiven Eigenschaften, birgt die Verwendung von Aryl- λ^3 -iodanen auch einige Nachteile. So fallen insbesondere bei der Verwendung stöchiometrischer Mengen des Iodans entsprechende Mengen des Iodarens an. Dieses muss zusätzlich zu anderen möglichen Reaktionsprodukten in einem Reinigungsschritt abgetrennt werden und verursacht zugleich eine nicht zu vernachlässigende Menge an Abfallstoffe, die insbesondere einen Einsatz im kommerziellen Maßstab wenig attraktiv macht. Um diesen Problem Abhilfe zu schaffen, wurden katalytische Methoden entwickelt, welche eine aus ökologischer und ökonomischer Sicht effizientere Anwendung versprechen.^[16c] Bei einem solchen Prozess wird das in katalytischen Mengen vorliegende Iodaren mit Hilfe eines terminalen Oxidationsmittels *in situ* in die reaktive hypervalente Iod-Spezies überführt, gefolgt von der eigentlichen oxidativen Transformation eines Substrats in das gewünschte Produkt (Abbildung 8). Das dabei freigesetzte Iodaren kann erneut oxidiert und der Katalysezyklus somit geschlossen werden.

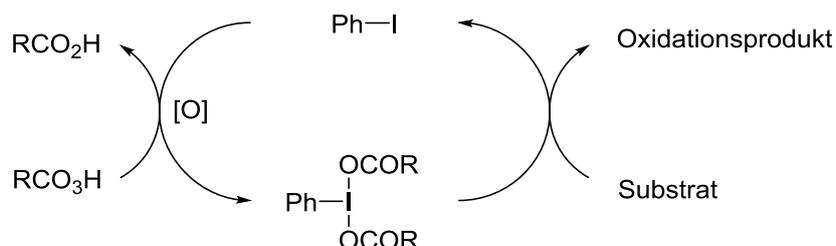


Abbildung 8. Katalysezyklus der oxidativen Transformation durch *in situ* Generierung der hypervalenten Iodverbindung in Gegenwart einer Persäure als terminales Oxidationsmittel.

Die größte Herausforderung einer katalytischen Reaktionsführung ergibt sich dabei aus der Notwendigkeit einer selektiven Oxidation des Iodarens. Dies bedeutet, dass ein Oxidationsmittel gewählt werden muss, dessen Oxidationspotential zwar groß genug ist, um das Iodaren durch 2-Elektronenoxidation in den hypervalenten Zustand zu überführen aber zugleich (thermodynamisch) unreaktiv gegenüber einer Oxidation des Substrats und der Reaktionsprodukte ist. Zumindest muss für eine erfolgreiche katalytische Reaktionsführung die Regenerierung des Iodans (kinetisch) wesentlich schneller erfolgen als mögliche Nebenreaktionen.

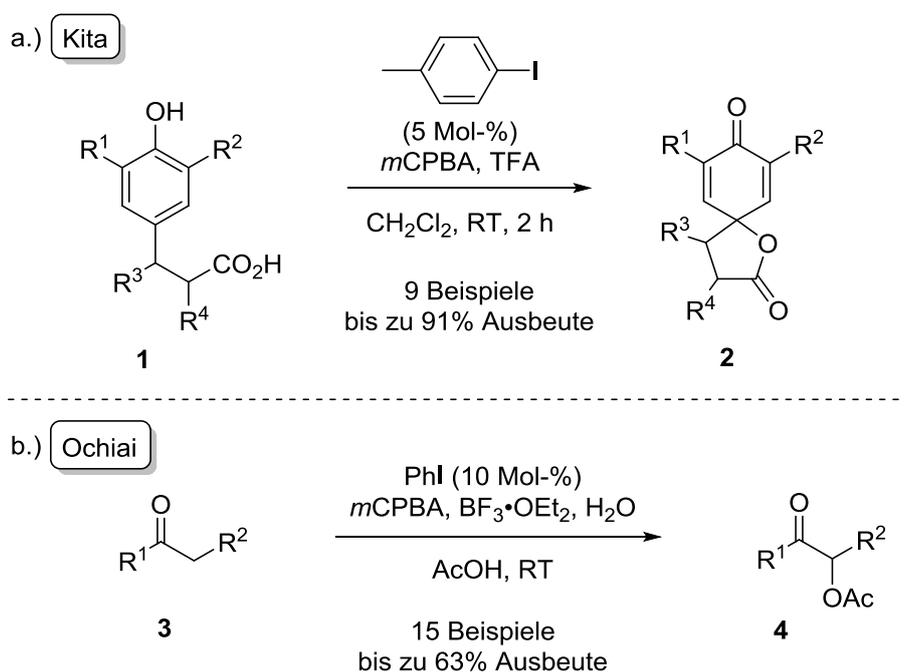


Abbildung 9. Erste erfolgreiche dearomatisierende Spirolactonisierung und α -Oxyacylierung in Gegenwart von katalytischen Mengen eines Iodarens und *m*CPBA als Oxidationsmittel.

Als besonders effektiv hat sich hierbei *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) erwiesen, dessen erfolgreiche Anwendung erstmals und unabhängig voneinander von den Gruppen von *Kita* und *Ochiai* berichtet wurde. *Kita* und Mitarbeiter beschrieben mit der oxidativen Spirozyklisierung von 4-Hydroxybenzoesäurederivaten **1** die erste phenolische Dearomatisierung unter katalytischen Bedingungen (Abbildung 9 - a).^[35] In Gegenwart von nur fünf Mol-% 4-Iodtoluol und einem Überschuss an *m*CPBA erfolgte die oxidative C-O-Bindungsknüpfung äußerst effektiv und die Spirolactone **2** konnten in bis zu 91% Ausbeute isoliert werden. *Ochiai* und Mitarbeiter berichteten zudem über die erfolgreiche katalytische Anwendung von Iodbenzol in der α -Oxyacylierung einer

Reihe von aromatischen und aliphatischen Ketonen **3** in moderaten Ausbeuten (Abbildung 9 - b).^[36] Die besten Werte für die α -Acetoxyketone **4** erzielten die Autoren durch Zugabe von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und Wasser sowie einer Katalysatorbeladung von 10 Mol-%. In Abwesenheit des Iodarens kam es zu keiner Bildung von **4** jedoch konnte Phenylacetat (wenn $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$) als Produkt einer *Baeyer-Villiger* Oxidation isoliert werden.

Seit diesen wegweisenden Arbeiten wurden eine Vielzahl weiterer katalytischer Anwendungen von Iodarenen in oxidativen Transformationen entwickelt. Dabei erwies sich *m*CPBA in den meisten Fällen als Reagenz der Wahl,^[37] jedoch konnten auch andere Oxidationsmittel wie etwa (Trifluor)Peressigsäure,^[38] Selectfluor^[24a] oder Natriumperborat^[27d] erfolgreich eingesetzt werden.

1.2.1. Phenolische Dearomatisierung

Phenole sind vielseitige Substrate, die in Folge ihrer hohen Reaktivität sowohl am nukleophilen Sauerstoffatom als auch einem der formal nukleophilen *ortho*- oder *para*-Kohlenstoffe, breite Anwendung in der organischen Synthese finden.^[39] Andererseits ist es möglich, Phenole durch oxidative SET-Prozesse in die entsprechenden Phenoxonium-Kation-Intermediate (PhO^+) zu überführen, welche nukleophil und mit hoher Regioselektivität an substituierten *ortho/papra*-Kohlenstoffen, unter Ausbildung von Cyclohexa-2,4- oder 2,5-Dienoen, abgefangen werden können.^[40] Der Prozess dieser oxidativen Umkehr der Reaktivität von Phenolen wird auch als „Phenolische Umpolung“ bezeichnet. Neben der anodischen Oxidation und der Verwendung von schwermetallbasierten Zwei-Elektronen Oxidanzien, wie etwa Thallium(III), Blei(IV) oder Bismuth(V) basierten Reagenzien,^[41] haben hypervalente Iodverbindungen (z.B. Aryl- λ^3 -iodane) ihr Potenzial in diesen Dearomatisierungsprozessen unter Beweis gestellt.^[16c, 17, 42] Die Fähigkeit von Aryl- λ^3 -iodanen, als Zwei-Elektronen Oxidanzien zu agieren, beruht dabei auf der Kombination ihrer hohen Elektrophilie am zentralen Iodatome und ihrer außerordentlichen Nukleofugizität, welche wiederum mit der thermodynamisch begünstigten Reduktion des Aryl- λ^3 -iodans in Gestalt der Eliminierung von monovalentem Iodbenzol zu erklären ist.

Im ersten Schritt der Iodan-vermittelten Dearomatisierung erfolgt ein Ligandenaustausch am electrophilen Iod-Zentrum unter Abspaltung eines Carboxylatliganden (Abbildung 10).^[17b,c] Für den weiteren Verlauf der Reaktion sind zwei Reaktionspfade denkbar. Beim dissoziativen Reaktionsweg erfolgt die Bildung eines Phenoxoniumion Intermediats **B** durch die Eliminierung von Iodbenzol und eines zweiten Carboxylatliganden, gefolgt von einem intra- oder intermolekularen Angriff eines Nucleophils entweder in *ortho*- oder *para*-Position. Alternativ kann ein bimolekularer assoziativer Mechanismus formuliert werden, bei dem der Eintritt des Nucleophils und der Austritt der Phenyl- λ^3 -iodanyl Gruppe konzertiert ablaufen. Beide Mechanismen beruhen dabei auf der Fähigkeit der Phenyl- λ^3 -iodanyl Einheit als Hypernucleofug zu agieren.^[4b, 17b, 43] Das Potential dieses Konzepts basiert auf der Tatsache, dass ein einfach funktionalisiertes aromatisches Ringsystem in ein mehrfach funktionalisiertes und potentiell prochirales Ringsystem überführt wird, das für weitere Transformationen zugänglich ist. In diesem Zusammenhang wurden während der letzten zwei Dekaden eine Vielzahl von Methoden für oxidative Prozesse zur C-X- und C-C-Bindungsknüpfung entwickelt.

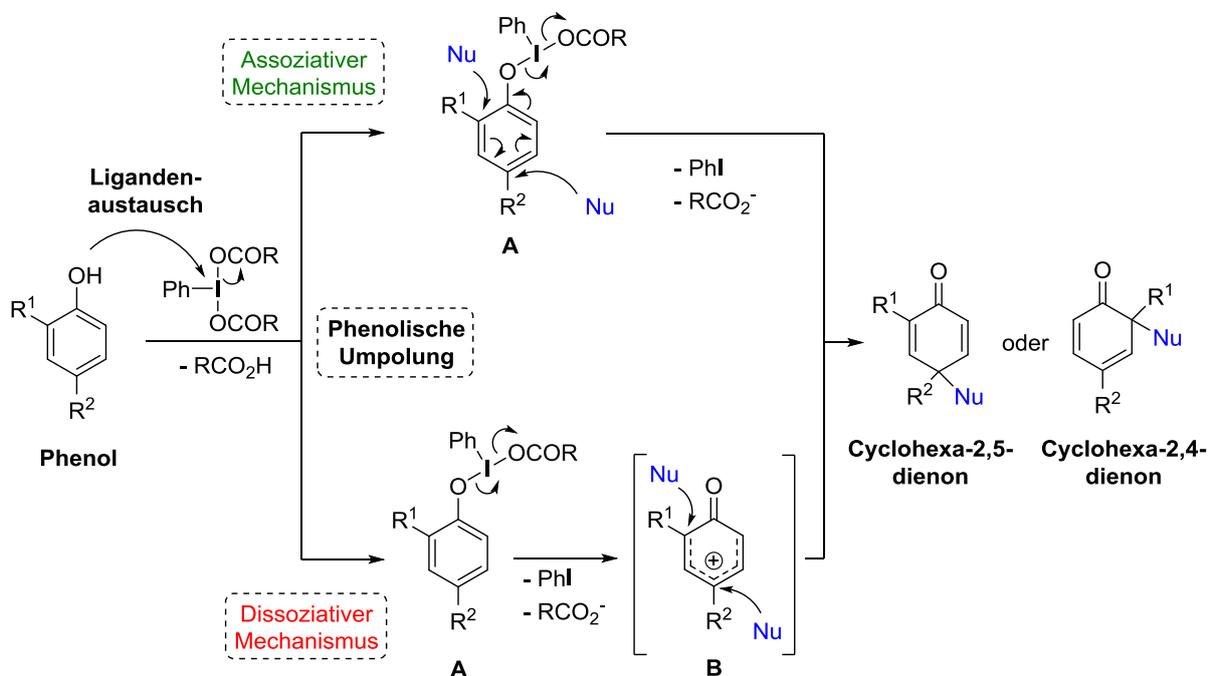


Abbildung 10. Allgemein akzeptierte Reaktionsmechanismen für die Iodan-vermittelte Oxidation von Phenolen zu Cyclohexadienonen.^[17b,c]

Phenolische Dearomatisierungen können wie erwähnt sowohl inter- als auch intramolekular und mit einer breiten Variation von Nucleophilen durchgeführt werden.

Eine der formal einfachsten Transformationen ist dabei sicherlich die Oxidation von Phenolen unter Einführung einer Hydroxy- oder Alkoxyfunktionalität.^[44] Die externen Nukleophile Wasser bzw. Alkohol dienen hierbei zugleich als (Co-)Solvens und die entsprechenden Dienone können zumeist in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden.^[45, 46] Sowohl Dearomatisierungen unter Ausbildung von 2,4- als auch 2,5-Dienonen - je nach Substitutionsmuster des Phenols - wurden für diese Prozesse beschrieben. Ebenso konnten Tandemreaktionen realisiert werden, bei denen das intermediär gebildete Dienon mit einem geeigneten Dienophil in einer [4+2]-Zykloadditionsreaktion abgefangen wird und so hoch-komplexe, molekulare Strukturen ermöglicht werden.^[46d, 47]

Trägt das phenolische System eine Seitenkette mit einer nukleophilen funktionellen Gruppe, kann der Angriff auch intramolekular erfolgen und es werden strukturell interessante Spirodienone als Produkte erhalten. Frühe Arbeiten auf diesem Gebiet stammen von *Kita* und Mitarbeitern. Diese beschrieben die Aryl- λ^3 -iodan-vermittelte intramolekulare Spirozyklisierung einiger Phenole mit Carbonsäure- und Alkoholfunktionalitäten in *para*-Position unter Ausbildung einer C-O-Bindung.^[46a] Von der gleichen Gruppe stammt auch die erste katalytische dearomatisierende Spirolactonisierung von 4-Hydroxyzimtsäurederivaten **1** mit 4-Iodtoluol als Katalysator und *m*CPBA als terminales Oxidationsmittel (Abbildung 9, Seite 10).^[35] Einen sehr interessanten Ansatz zur Synthese optisch aktiver Spiroketale **6** wählten Quideau und Mitarbeiter (Abbildung 11 - a).^[48] Diese setzten Phenole **5** mit einer chiralen Alkoholeinheit in *ortho*-Position in Gegenwart stöchiometrischer Mengen PIDA bei niedrigen Temperaturen um und erhielten **6** nach wasserfreier Aufarbeitung in quantitativer Ausbeute. In Abhängigkeit von dem Substituenten R² am chiralen Zentrum konnten für sterisch anspruchsvolle *tert*-Butylreste Diastereomerenverhältnisse von bis zu *d. r.* > 95:5 beobachtet werden.

Auch oxidative C-N-Bindungsknüpfungen waren Gegenstand synthetischer Untersuchungen, die sich jedoch als größere Herausforderung erwiesen. So konnten bereits *Kita* und Mitarbeiter im Rahmen ihrer Arbeiten zu Aryl- λ^3 -iodan-vermittelten Oxazyklisierungen zeigen, dass bei der Umsetzung von entsprechenden Säureamiden nicht die erwarteten Spirolactame, sondern wiederum Spirolactone gebildet werden.^[46a] Die Autoren begründeten diese Beobachtung mit der ambivalenten Reaktivität der Amidgruppe, aufgrund derer der nukleophile Angriff an

das aktivierte Phenol durch den Amidsauerstoff erfolgt, das intermediär gebildete Iminolacton während der Aufarbeitung hydrolysiert und ein Ester aus dieser Reaktion resultiert. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch *Ciufolini* und Mitarbeiter bei ihren Bemühungen eine Iodan-vermittelte C-N-Bindungsknüpfung ausgehend von einem Iminoether zu realisieren.^[49] Die Lösung dieses Problems lag letztlich in der Verwendung eines als Oxazolin geschützten Amids **8** (Abbildung 11 - b).^[49b,c] Dieses reagiert bevorzugt über den Iminstickstoff und nach Aufarbeitung unter wässrigen Bedingungen konnte das Spirolactam **9** in 73% Ausbeute isoliert werden. Das Potential dieser Methode konnten *Ciufolini* und Mitarbeiter zudem anhand der Synthese der Azaspirozyklischen Kernstruktur der Naturstoffe FR901483 und TAN1251C demonstrieren.

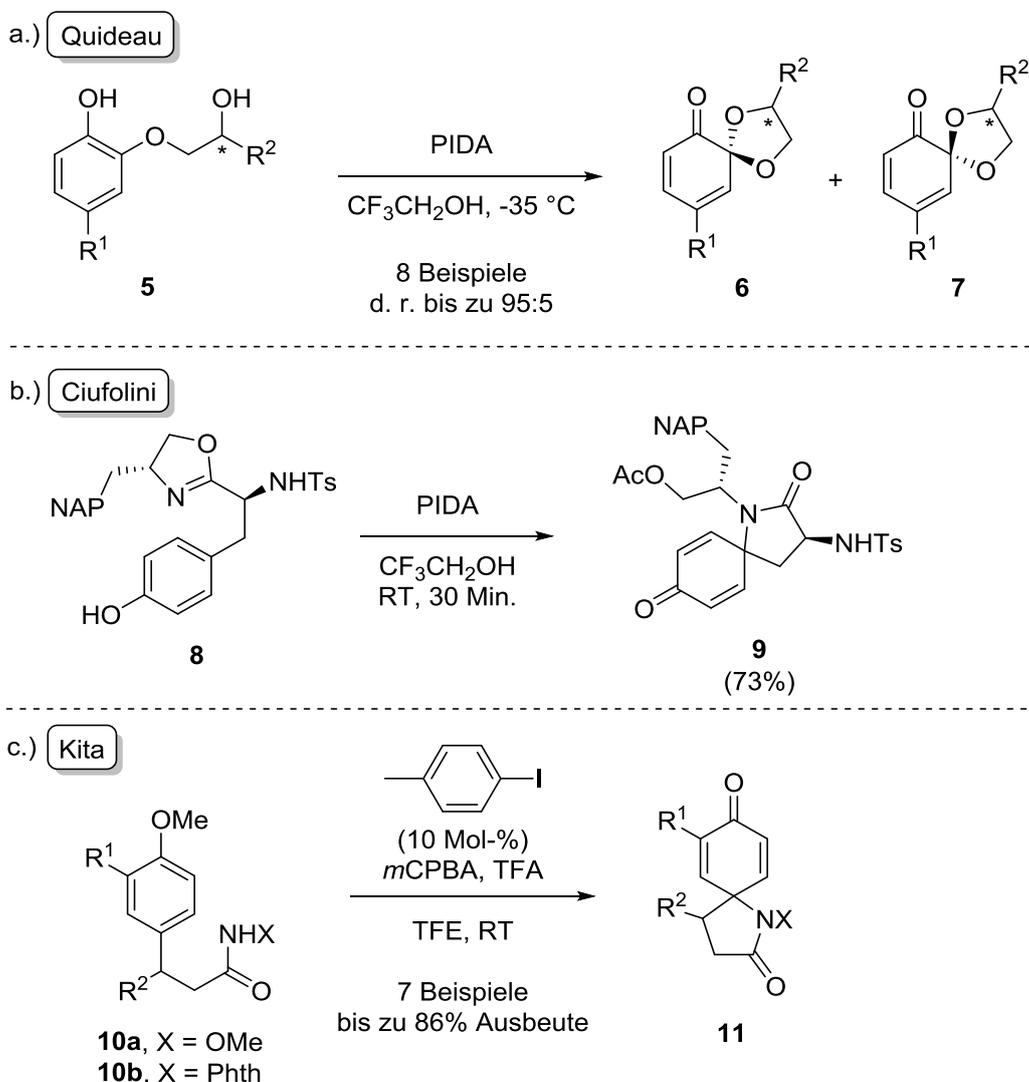


Abbildung 11. Darstellung von 5-Ring Spiroketalen, Spirolactonen und Spirolactamen durch phenolische Dearomatisierung unter stöchiometrischen sowie katalytischen Bedingungen.

Wiederum *Kita* und Mitarbeiter berichteten die erste erfolgreiche Aryl- λ^3 -iodan-katalysierte C-N-Bindungsknüpfung.^[50] Unter fast identischen Bedingungen der Spirolactonisierung - lediglich eine höhere Katalysatorbeladung und ein Wechsel zu Trifluoethanol als Lösungsmittel waren nötig – gelang die Darstellung von Spirolactamen **11** in sehr guten Ausbeuten von bis zu 86% (Abbildung 11 - c). Entscheidend für die beobachtete Reaktivität war hierbei die elektronenziehende und somit stabilisierende Gruppe am Stickstoffatom des Amids **10**, welche die Bildung eines elektrophilen Nitreniumions ermöglichte. Hieraus resultierte zugleich eine klassische Reaktivität im Sinne einer *Friedel-Crafts*-artigen elektrophilen Substitution am Aromaten unter Ausbildung des Dieononsystems nach Hydrolyse eines intermediär gebildeten Oxoniumions. Diese Annahme konnten die Autoren durch Kontrollexperimente mit Derivaten, bei denen das gesuchte Spirodienon auch dann gebildet wurde, wenn die Methoxygruppe durch einen Fluorsubstituenten ersetzt wurde, bestätigen. Die gezeigten Beispiele beschränken sich jedoch ausnahmslos auf die Synthese von 5-Ring Spirozyklen. Vergleichbare oxidative 6-Ring Spirozyklisierungen waren zu diesem Zeitpunkt unbekannt.

Neben den beschriebenen Dearomatisierungen unter Ausbildung einer Kohlenstoff-Heteroatom Bindung sind in den letzten Jahren auch eine Vielzahl von Methoden zur oxidativen C-C Bindungsknüpfung entwickelt worden. Dabei handelt es sich sowohl um intra- als auch intermolekulare Reaktionen. Das Spektrum der Kohlenstoffnukleophile erstreckt sich vor allem aus nukleophilen (Hetero)arenen und C-C-Mehrfachbindungen. Prinzipiell kann, wie bei allen phenolischen Dearomatisierungen, der nukleophile Angriff in *ortho*- oder *para*-Position erfolgen. Ein Problem, welches sich durch einen Angriff in *ortho*-Position ergibt, ist die Tatsache, dass die gebildeten Cyclohexa-2,4-dienone relativ leicht in *Diels-Alder* Reaktionen dimerisieren oder unter der thermodynamisch begünstigten Rearomatisierung Umlagerungsreaktionen eingehen können. Umso bemerkenswerter ist die Tatsache, dass die erste Aryl- λ^3 -iodan induzierte oxidative C-C-Bindungsknüpfung zugleich auch die erste *ortho*-selektive Dearomatisierung darstellte. *Quideau* und Mitarbeitern gelang eben diese Reaktion in der intermolekularen *ortho*-selektiven Allylierung von 1-Naphtholen **12** mit Trimethylallylsilan als Kohlenstoffnukleophil und PIFA als Aryl- λ^3 -iodan-Quelle (Abbildung 12 a).^[51] Die entsprechende *para*-selektive Variante dieser oxidativen *Hosomi-Sakurai* Reaktion präsentierten *Canesi* und Mitarbeiter

(Abbildung 12 - b).^[52] Unter Verwendung von PIDA konnten die gewünschten Dienone **15** in moderaten Ausbeuten erhalten werden, wobei zu beachten ist, dass sterisch anspruchsvolle bzw. elektronenziehende Substituenten in *ortho*-Position des Phenols **14** nötig waren, um einen Angriff in dieser Position zu blockieren und eine hohe *para*-Selektivität zu erzielen.

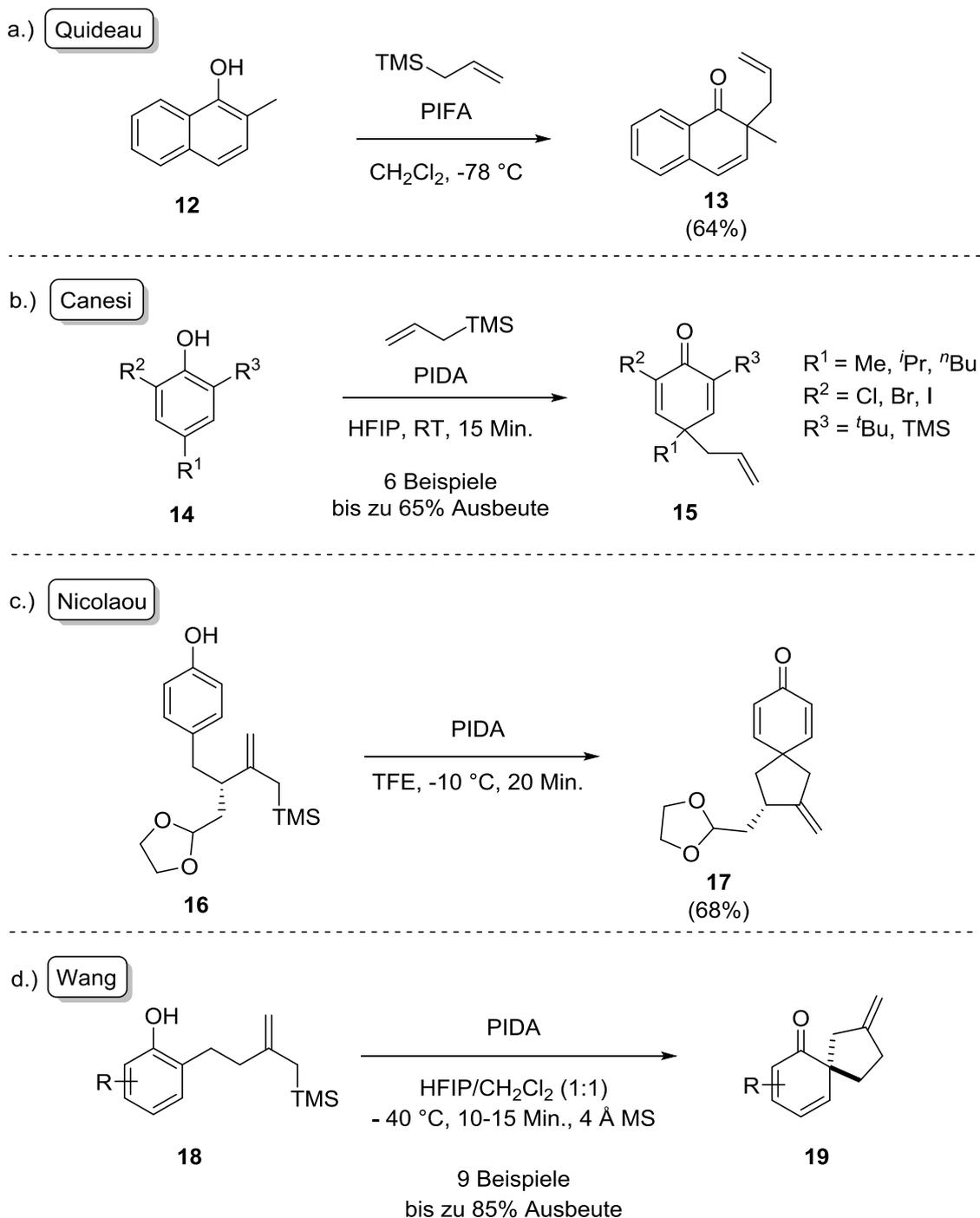


Abbildung 12. Beispiele für intra- und intermolekulare Aryl- λ^3 -iodan-vermittelte oxidative C-C-Bindungsknüpfungen.

Auch *Nicolaou* und Mitarbeiter setzten auf eine solche Strategie in ihrer Synthese von (-)-Platensymicin (Abbildung 12 - c). Durch intramolekulare oxidative Allylierung gelang ihnen so ausgehend von **16** der Aufbau des Kohlenstoff-Spirozyklus **17** welcher in elf weiteren Schritten in den Naturstoff überführt werden konnte.^[53] Obwohl somit sowohl intermolekulare *ortho*-selektive als auch intramolekulare *para*-selektive oxidative Spirozyklisierungen bekannt waren, blieb eine Kombination von Beiden lange unrealisiert. Erst *Wang* und Mitarbeitern gelang eine solche intramolekulare, *ortho*-selektive, oxidative Dearomatisierung zur Darstellung von Kohlenstoff-Spirozyklen (Abbildung 12 - d).^[54] In Anlehnung an die von *Nicolaou* und Mitarbeitern beschriebenen Bedingungen erwies sich die Kombination von PIDA und einem Gemisch aus Trifluorethanol und Dichlormethan bei niedrigen Temperaturen als ideal in der Dearomatisierung von **18** und die gewünschten carbozyklischen 2,4-Dieneone **19** konnten in bis zu 85% Ausbeute isoliert werden.

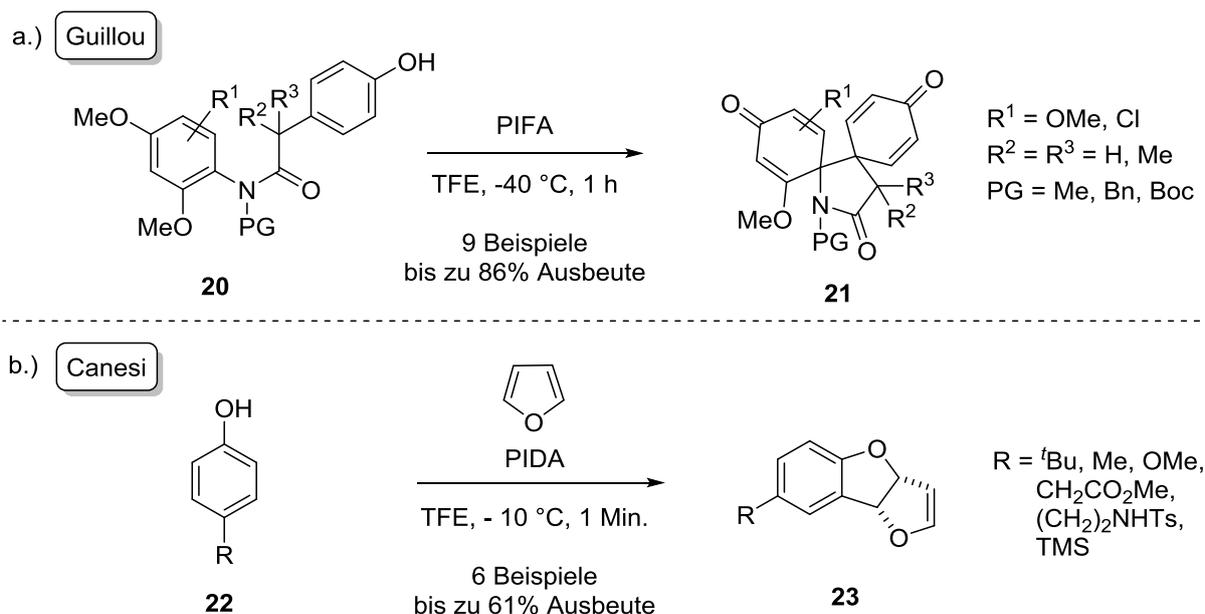


Abbildung 13. Dearomatisierung in Gegenwart von (Hetero)Aren Nucleophilen.

Neben den häufig verwendeten Allylsilanen konnten auch (Hetero)Arene erfolgreich als Kohlenstoffnucleophil in der phenolischen Dearomatisierung eingesetzt werden. So berichteten *Guillou* und Mitarbeiter eine intramolekulare oxidative Phenolkupplung zur Darstellung der Spirobisdienone **21** (Abbildung 13 - a).^[55] Der Iodan-induzierten Aktivierung des Phenols **20** folgt der nucleophile Angriff in *para*-Position durch den *ipso*-Kohlenstoff der Dimethoxybenzoleinheit unter Ausbildung eines Oxonium-Intermediats, welches im letzten Schritt dieser Reaktion durch Demethylierung zum

trizyklischen **21** weiterreagiert. In einer weiteren Arbeit der Gruppe von *Canesi* demonstrierten diese die Verwendung von Furan als Kohlenstoffnukleophil in einer *Friedel-Crafts*-artigen Reaktion (Abbildung 13 - b). Der nukleophile Angriff des Heteroarens in *ortho*-Position des einfach substituierten Phenols **22** nach erfolgter phenolischer Umpolung generiert wiederum ein Oxoniumion, welches selbst ein gutes Elektrophil darstellt und intramolekular unter Rearomatisierung vom Sauerstoff des intermediär gebildeten Dienons abgefangen wird. Die trizyklischen Produkte **23** dieser formalen [3+2]-Cycloaddition wurden in moderaten Ausbeuten von bis zu 61% erhalten.

1.2.2. Die phenolische Dearomatisierung als Schlüsselschritt in der Synthese komplexer Naturstoffe

Die Möglichkeit, ein relativ einfaches, planares Ausgangssystem in eine komplexe, dreidiimensionale Zielstruktur zu überführen, hat Aryl- λ^3 -iodane auch in den Fokus der Naturstoffsynthese gerückt. Zudem sind Dienone und daraus abgeleitete funktionelle Gruppen sowie Spirozyklen ein in Naturstoffen weit verbreitetes Strukturmotiv. Es verwundert daher nicht, dass eine Vielzahl von Strategien sich der Taktik der phenolischen Dearomatisierung zum Aufbau des Naturstoff-Grundgerüsts im Schlüsselschritt der Synthese bedienen.

Gegenstand einer Reihe von Untersuchungen unterschiedlicher Gruppen bildete etwa der Naturstoff (+)-Cortistatin (Abbildung 14). Erste Bemühungen hinsichtlich der Synthese des sauerstoffverbrückten Spirozyklus stammen von *Danishefsky* und Mitarbeitern (Abbildung 14 - a).^[56] Die Gruppe beschränkte sich jedoch zunächst auf grundlegende Untersuchungen zur Aryl- λ^3 -iodan-vermittelten Darstellung des Oxabicyclo[3.2.1]octens **25**, wandten diese Methoden jedoch nicht in ihrer eigentlichen Totalsynthese an. *Sarpong* und Mitarbeiter hingegen setzten die dearomatisierende Oxazyklisierung zur Darstellung des Trienons **27** ein, welches bereits ein dem Naturstoff sehr ähnliches Substitutionsmuster aufweist (Abbildung 14 - b).^[57] Ausgehend von dem geschützten Phenol **26** gelang die oxidative C-O-Bindungsknüpfung in 60% Ausbeute über zwei Schritte. Auch *Sørensen* und Mitarbeiter beschäftigten sich mit der Synthese der Cortistatin-Grundstruktur auf Basis einer Iodan-vermittelten phenolischen Dearomatisierung (Abbildung 14 - c). Die

Autoren wählten hierzu eine sehr elegante Tandemreaktion ausgehend von dem phenolischen Oxim **28**.^[58] Der Aufbau der tetrazyklischen Struktur des Isozalins **28** erfolgte in einer dreistufigen Kaskade bestehend aus dearomatisierender Oxazyklisierung, Oxidation des Oxims in ein Nitriloxid und finaler intramolekularer [3+2]-Zykloaddition des Enons und des Nitriloxids in einer Ausbeute von 80%.

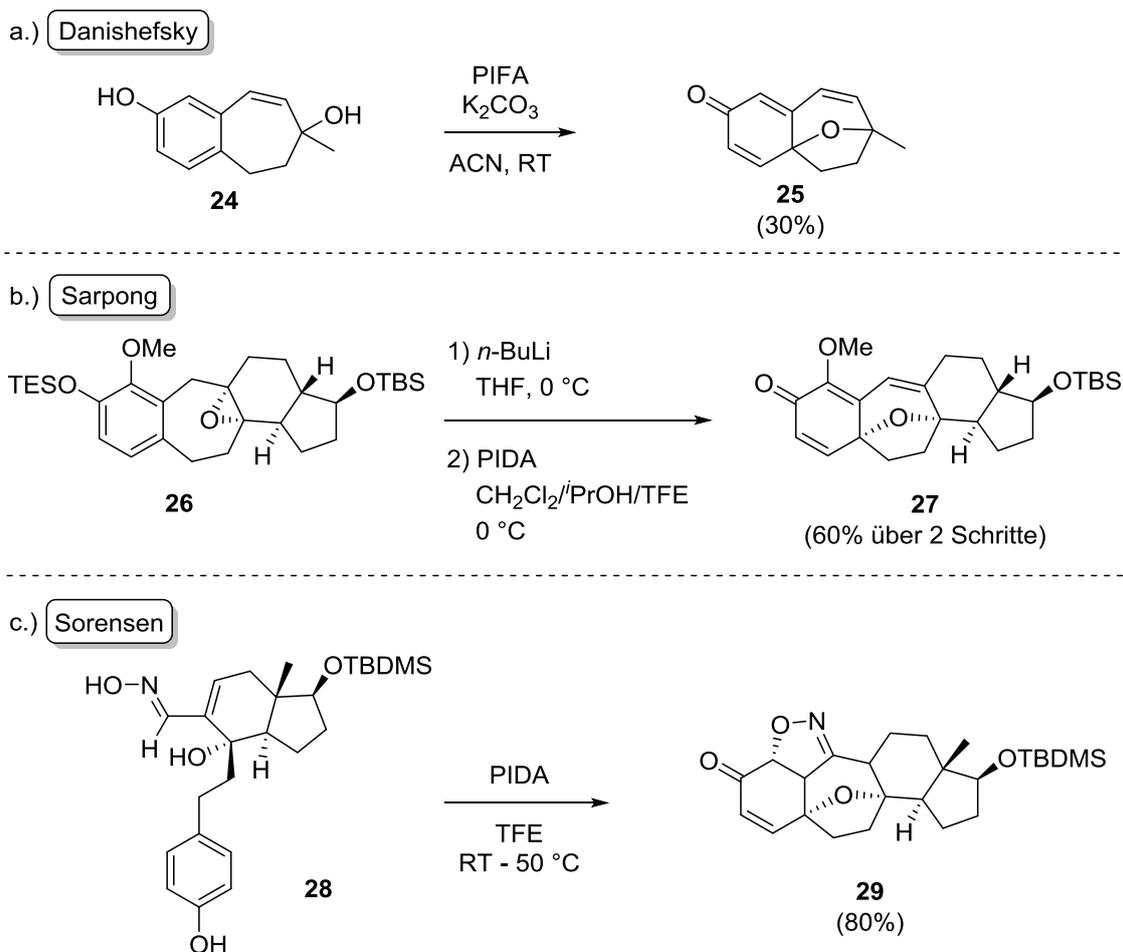


Abbildung 14. Phenolische Dearomatisierung durch oxidative intramolekulare C-O Bindungsknüpfung in der Synthese des Grundgerüsts von (+)-Cortistatin A.

Die gezeigten Beispiele bieten bereits einen eleganten und einfachen Zugang zu komplexen molekularen Strukturen. Nicht minder bedeutsam sind Reaktionen zur C-C-Bindungsknüpfung, da diese den Aufbau des eigentlichen Kohlenstoff-Grundgerüsts des Naturstoffs ermöglichen. Neben der Etablierung hypervalenter Iodreagenzien in phenolischen Dearomatisierungen und ihrer vielseitigen Anwendung gehörten *Kita* und Mitarbeiter auch zu den ersten Gruppen, welche erfolgreich eine solche Aryl- λ^3 -iodan-vermittelte oxidative C-C-Bindungsknüpfung realisieren konnten.^[59]

Im Zuge ihrer Untersuchungen zur Totalsynthese der Discorhabdine, einer Serie von aus marinen Schwämmen isolierter Alkaloide, entwickelten sie eine intramolekulare oxidative Spirozyklisierung zum Aufbau des in den Naturstoffen vorkommenden Cyclohexa-2,5-dienon Motivs (Abbildung 15). Überführung des Aminoindolchinons **30** in den Silylether, gefolgt von der PIFA induzierten Dearomatisierung durch nukleophilen Angriff der Enamineinheit lieferte so Discorhabdin C (**31a**) in 42% Ausbeute.^[59a] Eine ähnliche Taktik benutzen *Kita* und Mitarbeiter in der Synthese von (+)-Discorhabdin A (**31b**) und demonstrierten so einen einfachen und eleganten Zugang zu dem einzigartigen schwefelverbrücktem, spirozyklischen System.^[59b,c] Die Iodan-vermittelte phenolische Umpolung von **30** ermöglichte den intramolekularen nukleophilen Angriff der Enamin-Einheit in *para*-Position unter Ausbildung des Spirocyclohexa-2,5-dienons **32** in guten 45% Ausbeute. Die Diastereoselektivität war jedoch gering (*d. r.* = 1.5:1). In weiteren 4 Schritten gelang schließlich die Darstellung von **31b**.

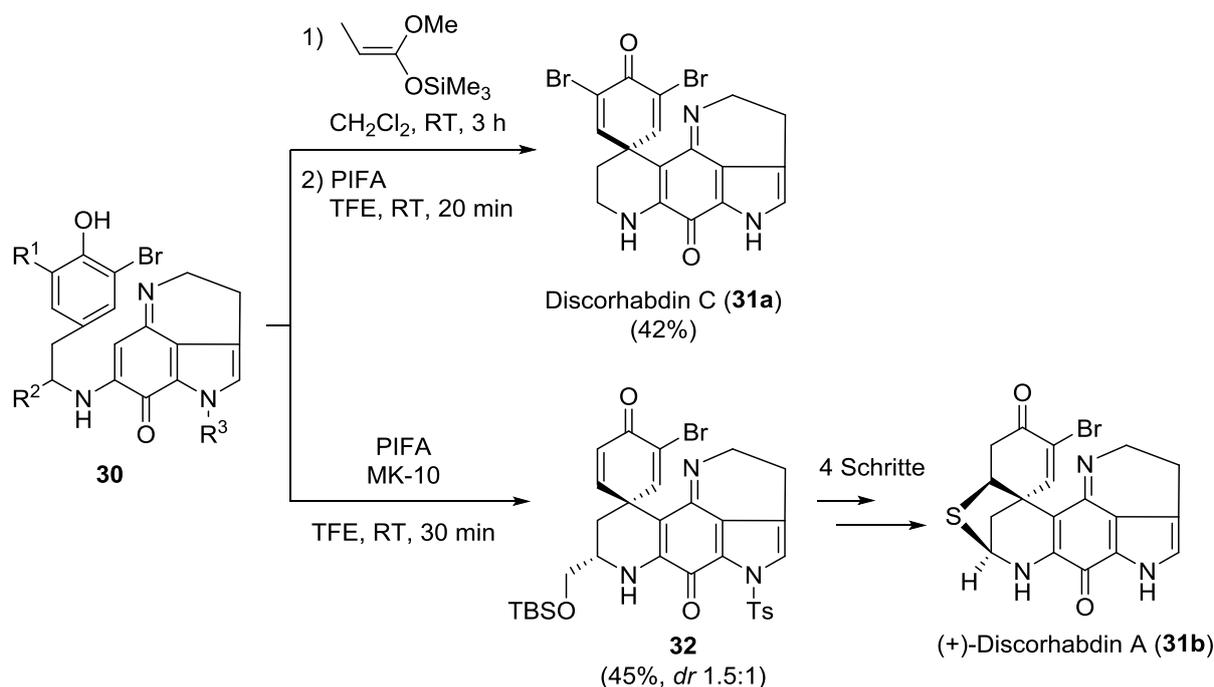


Abbildung 15. Aryl- λ^3 -iodan-vermittelte oxidative C-C-Bindungsknüpfung als Schlüsselschritt der Synthese der Discorhabdine A und C.

Eine vergleichbare, wenn auch zu diesem Zeitpunkt neuartige, Aryl- λ^3 -iodan-vermittelte C-C-Bindungsknüpfung zwischen einem terminalen Enamid-Kohlenstoff und dem *para*-Kohlenstoff eines Phenols beschrieben *Honda* und Mitarbeiter in ihrer

Synthese des aus *Nelumbo nucifera* isolierten Proaporphin Alkaloids (\pm)-Stepharin (**35**) (Abbildung 16).^[60] Die PIDA-induzierte oxidative Spirozyklisierung des Tetrahydroisochinolin Derivats **33** in Trifluorethanol bei 0 °C, gefolgt von der Reduktion des intermediär gebildeten *N*-Acyliminiumions **34** lieferte bei gleichzeitiger Abspaltung der Trifluoracetyl Schutzgruppe, den Naturstoff **35** in 90% Ausbeute als einziges Produkt.

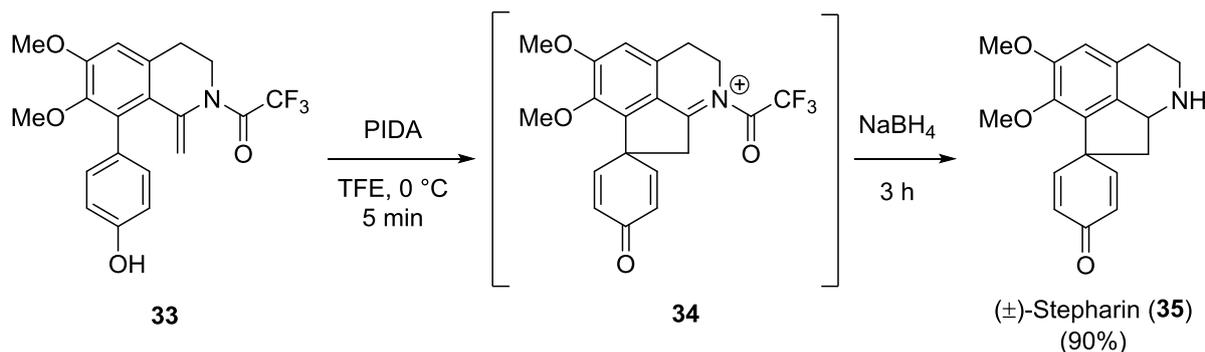


Abbildung 16. Intramolekulare oxidative C-C-Bindungsknüpfung und Reduktion des intermediär gebildeten Iminiumions **34** in der Synthese von Stepharin (**35**).

Eine weitere Pionierleistung war die Verwendung von Aryl- λ^3 -iodanen in der dearomatisierenden Phenolkupplung unter intramolekularer Ausbildung einer C-C-Bindung zwischen einer phenolischen und einer Phenylalkylether Einheit (Abbildung 17).^[34a, 38b, 61] *Kita* und Mitarbeiter nutzten eben diese Strategie zur Darstellung des Spirodienons **37** womit ihnen schließlich die Synthese des Alkaloids (+)-Maritidin (**38**) gelang. Umsetzung des Norbelladin Derivats **36** in Gegenwart von PIFA in Trifluorethanol bei -40 °C hatte die oxidative C-C-Verknüpfung des *ipso*-Kohlenstoffs der Veratroleinheit und dem *para*-Kohlenstoff der Phenoleinheit zur Folge und lieferte **37** in 64% Ausbeute (Methode A).^[34a] Dieselbe Gruppe berichtete auch die erste katalytische C-C-Bindungsknüpfung in dearomatisierenden Phenolkupplungen.^[38b] Dabei stellte sich 4-Fluoriodbenzol sowohl bezüglich der Ausbeute als auch der TON als bester Katalysator in der zuvor beschriebenen Reaktion heraus (Methode B). Die Verwendung von 10 Mol-% 4-Fluoriodbenzol und Harnstoff-Wasserstoffperoxid-Komplex als terminales Oxidationsmittel ermöglichte die Darstellung des Spirodienons **37** mit einer im Vergleich zum Einsatz von stöchiometrischen Mengen PIFA sogar höheren Ausbeute.

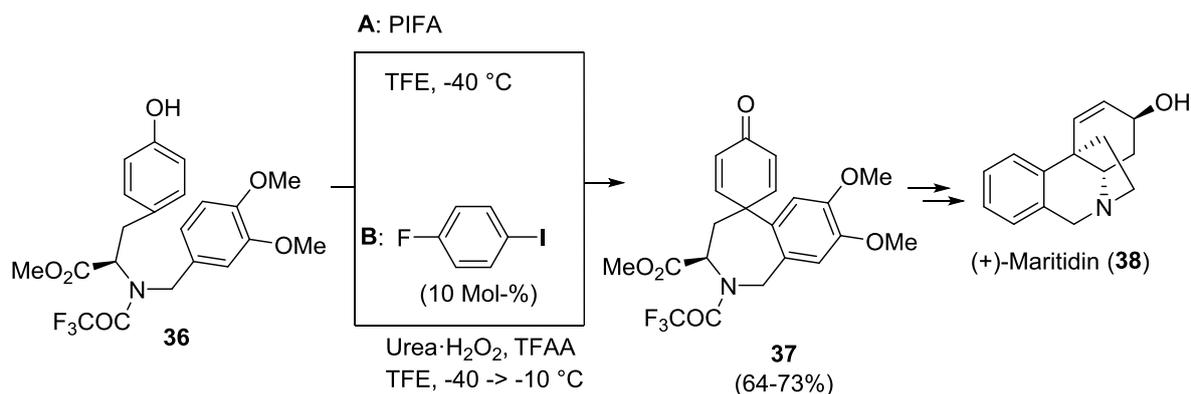


Abbildung 17. Synthese der trizyklischen Struktur **37** *via* intramolekularer Phenolkupplung sowohl unter Verwendung von PIFA (Methode A) als auch unter katalytischen Bedingungen (Methode B).

Die oxidative C-C-Bindungsknüpfung *via* phenolischer Kupplung ist nicht nur auf intramolekulare Prozesse beschränkt, jedoch ist zu dem jetzigen Zeitpunkt erst ein Beispiel für eine intermolekulare Reaktion bekannt. So berichteten *Canesi* und Mitarbeiter eine Aryl- λ^3 -iodan-vermittelte *Friedel-Crafts*-artige Reaktion zwischen einem 2,4,6-substituierten Phenol und einem Anisol als Kohlenstoffnucleophil als Möglichkeit zur Darstellung von Dienonen mit einem quartären Kohlenstoffzentrum.^[62] Sterisch anspruchsvolle oder elektronenziehende Gruppen in 2- und 6-Position waren jedoch essentiell, um die gewünschte *para*-Selektivität des nucleophilen Angriffs zu gewährleisten. *Canesi* und Mitarbeiter nutzten diese Strategie in der Synthese der Amaryllidacea Alkaloide (\pm)-Mesembrin (**41**) und (\pm)-4,5-Dihydro-4'-O-methylskeleton (**42**). Die PIDA induzierte oxidative Aktivierung des Phenols **39** in Gegenwart von Veratrol oder Anisol ermöglichte so den Zugang zu den Kupplungsprodukten **40a** und **40b**, wenn auch in sehr niedrigen bis moderaten Ausbeuten (Abbildung 18).

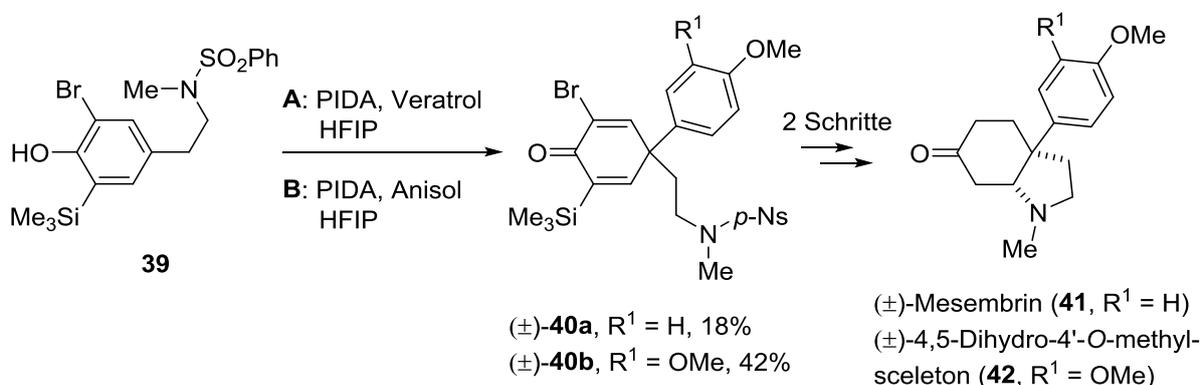


Abbildung 18. Intermolekulare oxidative Phenolkupplung in der Naturstoffsynthese.

1.3. Chirale Aryl- λ^3 -iodane und deren Anwendung

Wie bereits beschrieben, weisen hypervalente Iodverbindungen eine große Bandbreite unterschiedlicher Reaktivitäten auf. In einer Vielzahl von Reaktionen entsteht dabei durch Bildung einer neuen C-C- oder C-X-Bindung ein quartäres und somit potentiell chirales Kohlenstoffzentrum. Neben den zuvor erwähnten positiven Eigenschaften der Iodane ist ein weiterer Vorteil die Möglichkeit ein kovalent gebundenes, chirales Rückgrat in das Iodaren einzuführen. Es verwundert daher nicht, dass Iodan-vermittelte asymmetrische, oxidative Transformationen schon lange im Fokus der Forschungsbemühungen verschiedener Gruppen stehen. So wurde insbesondere seit Beginn dieses Jahrtausends eine Vielzahl unterschiedlichster chiraler Aryl- λ^3 -iodane, Iodanvorläufer und Katalysatoren sowie deren Anwendungen beschrieben.^[17c, 63]

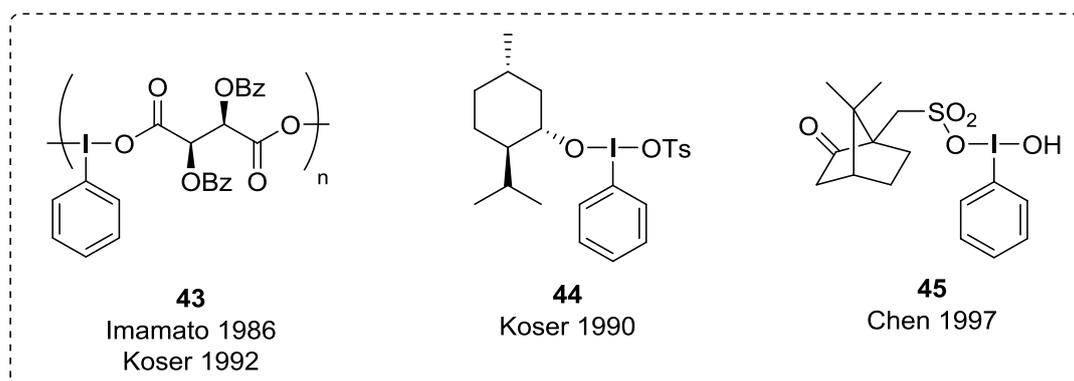


Abbildung 19. Chirale Aryl- λ^3 -iodane basierend auf optisch aktiven Liganden aus dem Chiral Pool.

Dabei berichteten *Pribram* und Mitarbeitern bereits 1907 von der Darstellung der ersten chiralen hypervalenten Iodverbindung.^[64] Die erste synthetische Anwendung gelang jedoch erst 1986 *Imamoto* und Mitarbeitern (Abbildung 19).^[65] Diese erzeugten *in situ* die chirale hypervalente Iodverbindung **43** durch Kombination von Iodosylbenzol mit Weinsäureanhydriden und setzten diese in der asymmetrischen Oxidation von Sulfiden ein. Die entsprechenden Sulfoxide wurden in moderaten bis guten Ausbeuten und vielversprechenden Enantiomerenüberschüssen von bis zu 53% erhalten. Die von den Autoren zunächst postulierte Struktur eines siebengliedrigen Ringsystems, bei dem die Säurefunktionalitäten der Weinsäure das zentrale Iodatome koordinieren, wurde jedoch von *Koser* und Mitarbeitern widerlegt und durch NMR-Experimente eine polymere Struktur nachgewiesen.^[66]

Ebenfalls von *Koser* und Mitarbeitern stammt ein weiteres chirales Iodan **44**, welches die Autoren durch eine Ligandenaustauschreaktion von (+)-Menthol und einem Analogon des *Kosers* Reagenzes darstellen konnten.^[67] Die Anwendung erfolgte erneut in der asymmetrischen Oxidation von Sulfiden. Einige Jahre später berichteten zudem *Chen* und Mitarbeiter die Verwendung des (+)-Camphersulfonsäure-basierten Aryl- λ^3 -iodans **45** in derselben Oxidationsreaktion.^[68] Bei guten bis sehr guten Ausbeuten konnten jedoch nur sehr niedrige Enantiomerenüberschüsse beobachtet werden.

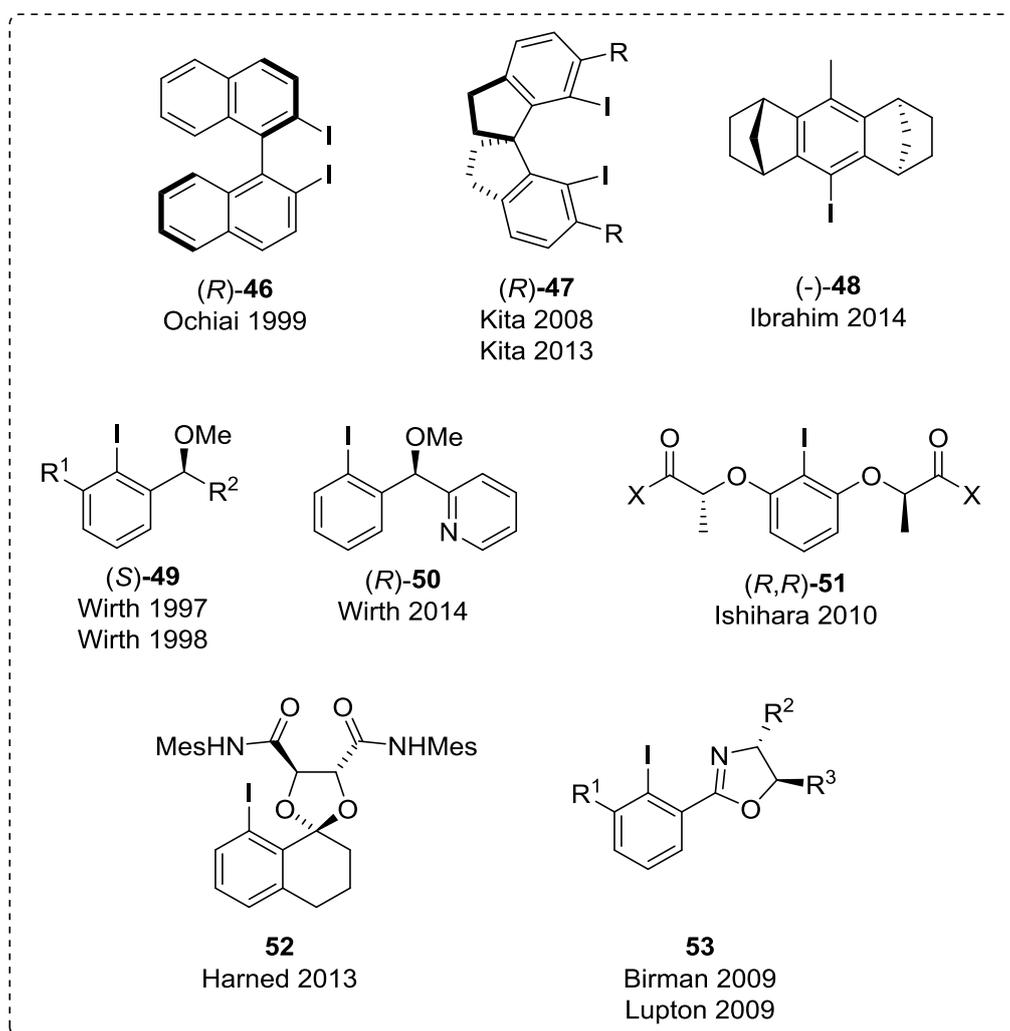


Abbildung 20. Auswahl literaturbekannter chiraler Katalysatoren und Vorläufer hypervalenter Iodverbindungen.

Die hier beschriebenen Iodane haben alle gemein, dass ihre Anwendung zum einen auf die Oxidation von Sulfiden beschränkt blieb, zum anderen, dass der dem „Chiral Pool“ entstammende optisch aktive Ligand die chirale Information trägt,^[69] dieser

jedoch nicht kovalent an das Iodatom gebunden ist. Entsprechend den allgemein postulierten Reaktionsmechanismen besteht allerdings der erste Schritt vieler Reaktion in einer Koordination des Substrats an das zentrale Iodatomben gepaart mit der Verdrängung eines der beiden Liganden. Ebenso kann der zweite Ligand im Laufe der Reaktion substituiert werden und somit geht auch die für die asymmetrische Induktion notwendige chirale Umgebung des aktiven Iodkerns vollständig verloren. Die Folge sind die zumeist beobachteten niedrigen Enantiomerenüberschüsse.

Eine alternative Strategie sieht daher vor, dass das chirale Zentrum Teil des Iodaren-Grundgerüsts ist. Hierbei haben sich zwei Vorgehensweisen für die chirale Induktion etabliert, die auf recht unterschiedlichen Prinzipien basieren (Abbildung 20). Zum einen sind dies Iodverbindungen, die auf ein chirales und relativ starres Kohlenstoffrückgrat aufbauen (**46-48**), zum anderen Verbindungen, bei denen das chirale Zentrum Teil einer in *ortho*-Position befestigten Seitenkette ist (**49-53**). Durch die vorhandenen Heteroatome können diese Seitenketten als Liganden agieren oder durch sekundäre Wechselwirkungen an das zentrale Iodatomben koordinieren und so eine chirale Umgebung generieren.

Die ersten Beispiele aus dieser Reihe chiraler Aryl- λ^3 -iodane wurden unabhängig voneinander von *Koser* und Mitarbeitern sowie der Gruppe von *Wirth* berichtet.^[25b, 70] Die erste synthetische Anwendung stammt jedoch von *Wirth* und Mitarbeitern, welche chirale Iodarene vom Typ (S)-**49** ($R^1 = H$, $R^2 = Et$) in der asymmetrischen α -Oxytosylierung von Propiophenon (**58**) sowie der asymmetrischen Bisoxytosylierung von Styrol (**60**) einsetzten (Abbildung 21).^[25b] Ausgehend von enantiomerenreinem 1-Phenylpropan-1-ol ((S)-**54**) erfolgte die Darstellung des chiralen Iodans (S)-**55** durch Iodierung des aromatischen Systems von (S)-**54**, Veretherung der Hydroxyfunktionalität und abschließende Oxidation des so gewonnenen Iodarens (S)-**49a**. Bei moderaten bis guten Ausbeuten waren die Enantiomerenüberschüsse mit diesem System jedoch gering. Eine Verbesserung der *ee*-Werte, insbesondere in der oxidativen Bisoxytosylierung, konnte die selbe Gruppe jedoch nur ein Jahr später durch den Einsatz eines überarbeiteten Iodarens (S)-**57** erreichen.^[25c] Diese Struktur konnte in Analogie zu (S)-**55** in einer Sequenz aus enantioselektiver Reduktion, Iodierung, Veretherung und finaler Oxidation des gebildeten Aryliodids (S)-**49b** aus dem Acetylanisol **56** gewonnen werden. Weitere praktische Arbeiten sowie DFT

Berechnungen unterstützten dabei den beobachteten positiven Effekt des *ortho*-Ethers.^[25d] Kürzlich berichteten *Wirth* und Mitarbeiter zudem über die Anwendung des Pyridyl-substituierten Iodarens **50** in der katalytischen Bisaminierung von Alkenen mit zum Teil sehr hohen Enantiomerenüberschüssen von bis zu 94%.^[27d]

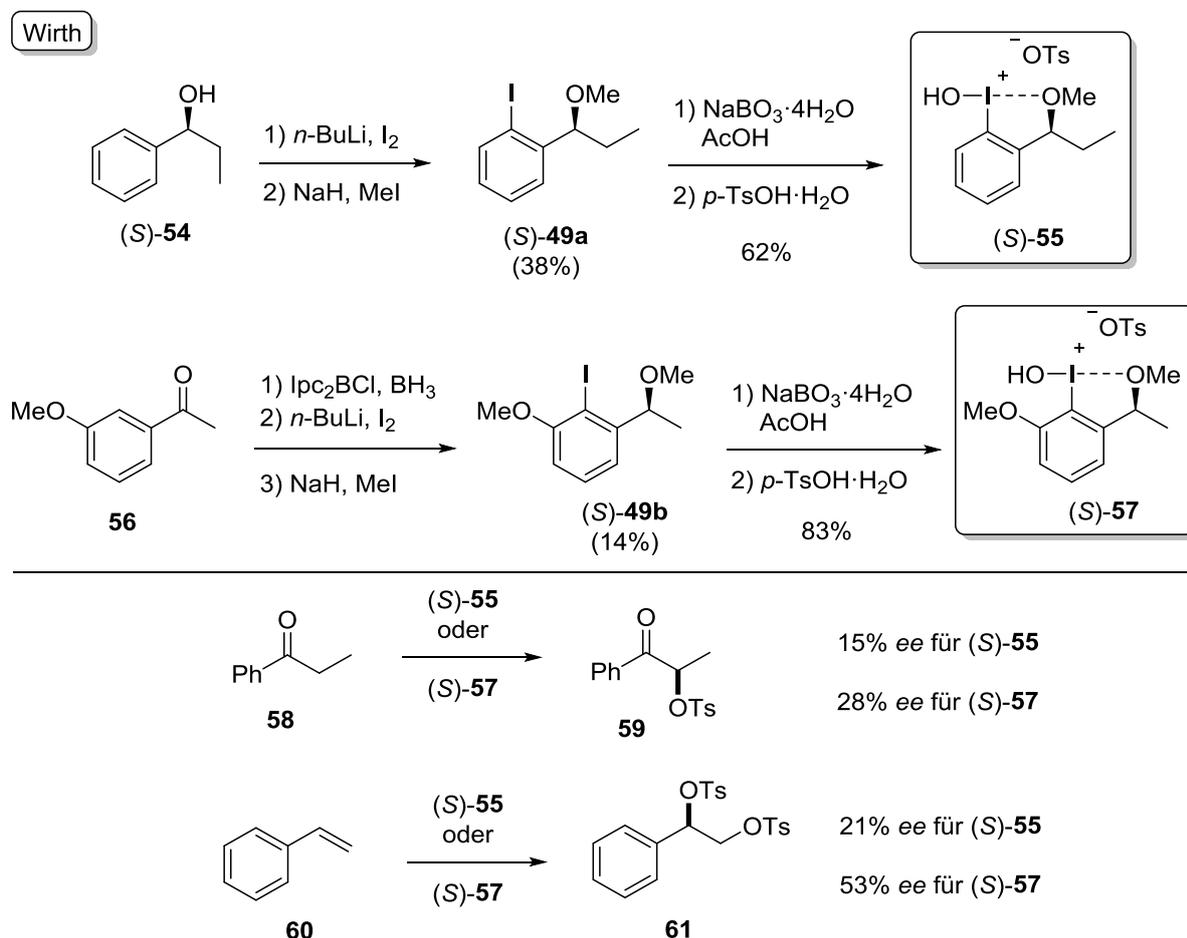


Abbildung 21. Oben: Darstellung der chiralen, hypervalenten Iodverbindungen (S)-**55** und (S)-**57**. Unten: Anwendung der chiralen Iodane nach *Wirth* in der asymmetrischen α -Oxytosylierung von Propiophenon (**58**) und der asymmetrischen Bisoxytosylierung von Styrol (**60**).

Ein weiteres frühes Beispiel eines chiralen Iodanvorläufers stellt das vom axial chiralen Binaphthol abgeleitete Diiodid **46** dar (Abbildung 20).^[71] *Ochiai* und Mitarbeiter synthetisierten zwar das entsprechende chirale Aryl- λ^3 -iodan, setzten dieses jedoch zu einem Diaryliodoniumsalz für die asymmetrische Arylierung von Ketonen um. Mehrere Anwendungen von **46** und Derivaten von diesem wurden im Laufe der Jahre unter anderem von den Gruppen von *Quideau*, *Muñiz* oder *Ishihara* berichtet.^[27b, 30c, 30d, 45c, 72]

Trotz der erfolgreichen Anwendung von (S)-**49** in der asymmetrischen α -Oxytosylierung und Bisoxytosylierung, berichteten *Kita* und Mitarbeiter, dass sowohl dieses System, als auch die Verbindungen **43** oder **46** keinerlei asymmetrische Induktion in der von Ihnen untersuchten oxidativen Spirozyklisierung von Naphtholpropionsäuren **64** zeigten.^[73] Mit Blick auf den Reaktionsmechanismus spekulierten die Autoren, dass ein starres Kohlenstoffgerüst wie das von 1,1'-Bisindan sich positiv auf den Reaktionsverlauf auswirkt, da es seine Konformation und somit das chirale Umfeld um das reaktive Iodzentrum während der Reaktion aufrecht erhalten sollte. Die Synthese des entsprechenden chiralen Iodarens (*R*)-**47** erfolgte ausgehend von dem Bisindanderivat (*R*)-**62** durch eine Pd-katalysierte Aminierung und Debenzylierung, gefolgt von einer *Sandmeyer*-artigen Iodierung in 42% Ausbeute (Abbildung 22). Die Überführung in die entsprechende hypervalente Iodverbindung (*R*)-**63** gelang in Gegenwart von Selectfluor bei Raumtemperatur in 90% Ausbeute.

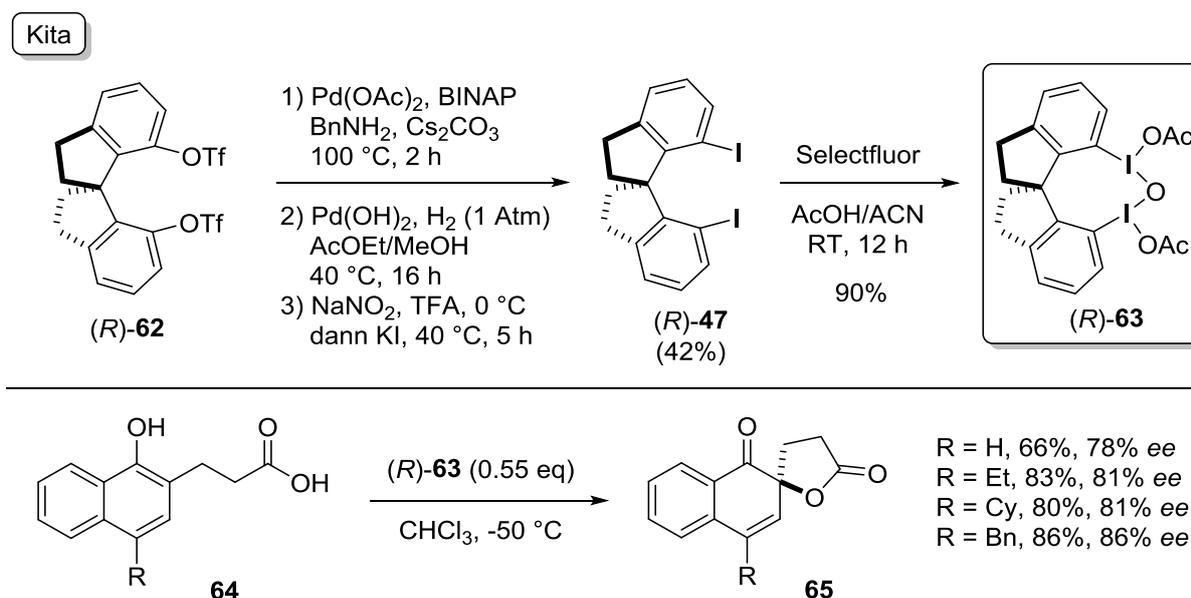


Abbildung 22. Oben: Synthese des Biindan-basierten chiralen Iodarens (*R*)-**47** und dessen Überführung in die hypervalente Spezies (*R*)-**63**. Unten: Anwendung von (*R*)-**63** in der asymmetrischen, oxidativen *ortho*-Dearomatisierung von Naphtholpropionsäuren **64**.

Bei der anschließenden Anwendung von (*R*)-**63** in der - auch als *Kita* Zyklisierung bezeichneten - asymmetrischen oxidativen Spirozyklisierung von 4-substituierten Naphtholpropionsäuren **64** konnten die gewünschten Spirolactone in guten bis sehr guten Ausbeuten sowie hohen Enantiomerenüberschüssen von bis zu 86% erhalten

werden. *Kita* und Mitarbeitern gelang damit die erste asymmetrische phenolische Dearomatisierung, mit bis zu diesem Zeitpunkt beispiellosen *ee* Werten für eine solche Reaktion. Kürzlich konnte die gleiche Gruppe zudem zeigen, dass Alkylsubstituenten in *ortho*-Position zu den Iodatomen einen signifikanten Einfluss auf die Enantioselektivität haben und eine deutliche Steigerung der *ee* Werte erzielen.^[74] Zudem konnte die Reaktion nun unter katalytischen Bedingungen durchgeführt werden, ohne den noch zuvor beobachteten Rückgang des Enantiomerenüberschusses.

Eine andere Strategie verfolgten *Ishihara* und Mitarbeiter bei der Entwicklung ihres chiralen C₂-symmetrischen Iodarens (*R,R*)-**51**.^[75] Dieses besteht formal aus drei Einheiten: dem Iodaren **A**, der chiralen Seitenkette **B** sowie der funktionellen Gruppe **C**, wobei alle drei Einheiten potentiell die Möglichkeit zur Variation des Designs bieten (Abbildung 23). Die Autoren legten bei der Optimierung jedoch besonderes Augenmerk auf der Carbonylfunktionalität **C**. Dem zugrunde lag die Annahme von *Ishihara* und Mitarbeitern, dass die chirale Umgebung um das zentrale Iodatom durch zwei n-σ* Wechselwirkungen des elektronenarmen Iodan-Kerns und zwei Carbonylgruppen oder durch Wasserstoffbrückenbindungen der Iodan-Liganden und den sauren Wasserstoffatomen zustande kommt. Letztere konnten sowohl von *Ishihara* und Mitarbeitern sowie kürzlich von der Gruppe von *Muñiz* durch Röntgenstrukturanalysen der kristallinen Iodane bestätigt werden.^[26e, 76]

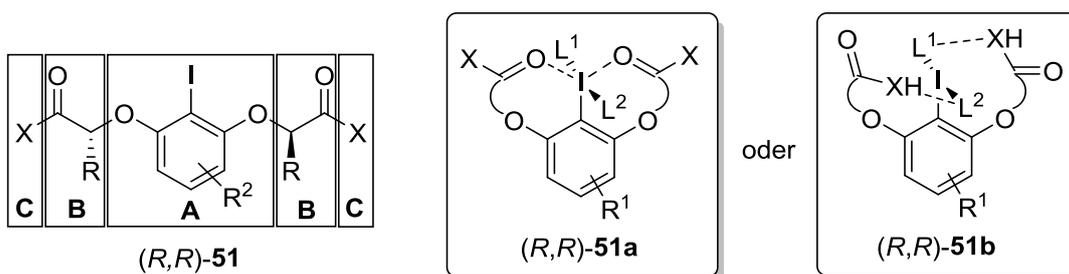


Abbildung 23. Modulares Design des flexiblen Katalysators nach *Ishihara* und Wechselwirkungen der chiralen Seitengruppe mit dem zentralen Iodan-Kern.

Die Synthese des chiralen Katalysators erwies sich als relativ einfach (Abbildung 24). Die Reaktion von 2-Iodresorcinol (**66**) mit (*S*)-Ethyllactat als Träger der chiralen Information unter *Mitsunobu*-Bedingungen und anschließender Verseifung lieferte die C₂-symmetrische Säure (*R,R*)-**67** in 90% Ausbeute und enantiomerenreiner Form.

Die Modifikation der Säurefunktionalität erfolgte durch Überführung von (R,R) -**67** in das Säurechlorid und direkte Umsetzung mit einer Vielzahl von sterisch unterschiedlich anspruchsvollen Aminen.

Als Testreaktion der so dargestellten Katalysatoren diente *Ishihara* und Mitarbeitern die oxidative *Kita*-Zyklisierung. Dabei stellte sich das Mesitylen-substituierte Iodaren (R,R) -**51d** als der potenteste Katalysator heraus. Bei Verwendung von nur 10 Mol-% von (R,R) -**51d** und *m*CPBA als Oxidationsmittel zur Generierung der hypervalenten Iodspezies konnten die gewünschten Spirolactone (R) -**65** in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Im Vergleich zu der von *Kita* und Mitarbeitern ursprünglich entwickelten Methode verlief die Reaktion nicht nur unter katalytischen Bedingungen, sondern tolerierte einen größeren Substratbereich und lieferte höhere Enantiomerenüberschüsse von bis zu 92% für das 4-*H*-Spirolacton (R) -**65** ($R = H$).

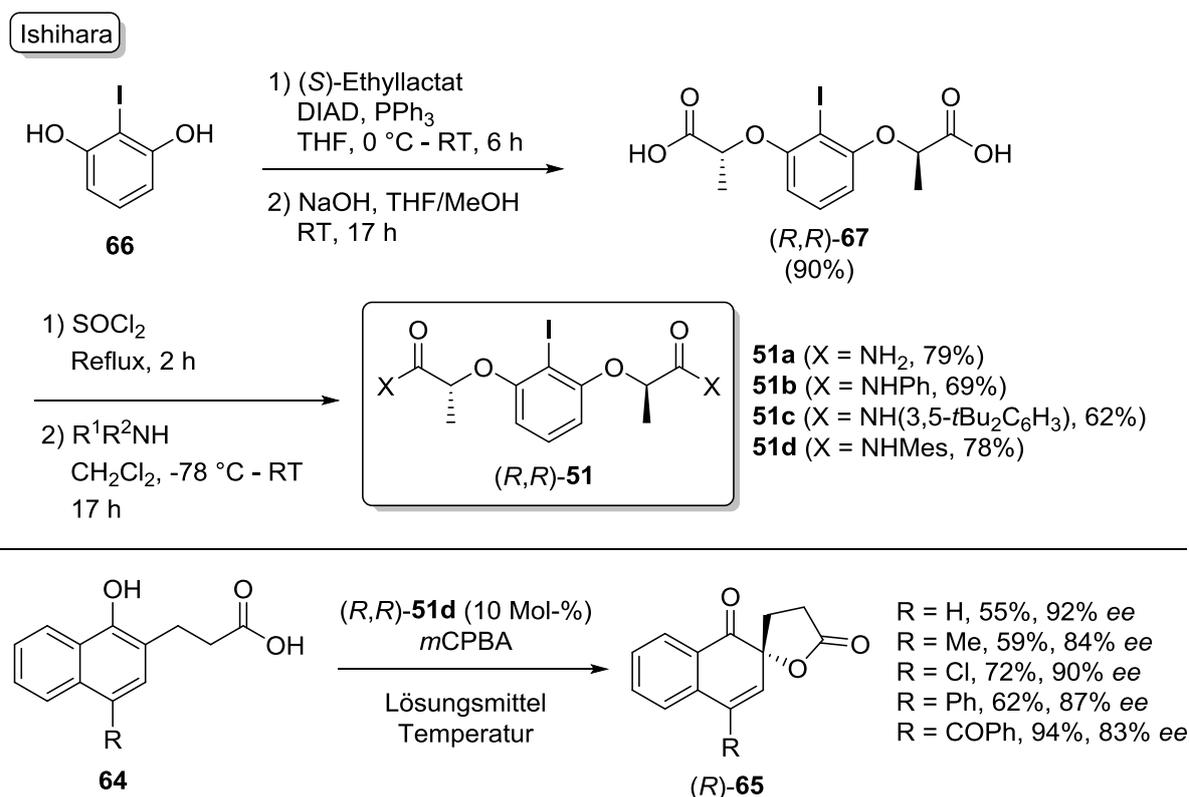


Abbildung 24. Oben: Darstellung der C₂-symmetrischen Iodarene (R,R) -**51** ausgehend von Iodresorcinol (**66**) und verschiedenen Aminen. Unten: Katalytische Anwendung von (R,R) -**51d** in der asymmetrischen *Kita*-Spirozyklisierung.

Interessanterweise lieferte eine von *Fujita* und Mitarbeitern bereits 2007 beschreibende entsprechende C₁-symmetrische chirale Iodverbindung wesentlich geringere ee Werte (bis zu 32%),^[77] was noch einmal die Bedeutung der

vorliegenden C_2 -Symmetrie sowie die, dem Design zugrundeliegenden, theoretischen Überlegungen verdeutlicht.

Nach Veröffentlichung dieser Arbeit folgten eine Vielzahl weiterer Anwendungen des chiralen Iodarens (*R,R*)-**51**, die das Potential dieses robusten Systems verdeutlichten. So fand (*R,R*)-**51** oder Derivate von diesem z. B. Anwendung in der oxidativen Funktionalisierung von Alkenen,^[26e, 27a, 28c, 32f, 72a, 78] der α -Funktionalisierung von Ketonen^[79] sowie Tandem-De-aromatisierungsreaktionen.^[75b, 76]

Daneben gab es zahlreiche Bemühungen zur Entwicklung weiterer chiraler Aryl- λ^3 -iodane bzw. von Iodanvorläufern und Katalysatoren (**48**, **52** und **53**) entsprechend der oben genannten Systematik und durchaus unterschiedlichen Herangehensweisen.^[45f, 80] Keine dieser Verbindungen erzielte in den untersuchten Reaktionen jedoch vergleichbar hohe Enantiomerenüberschüsse und eine weitergehende Anwendung blieb zumeist aus.

1.4. Polymergebundene Aryl- λ^3 -iodane

Heterogene Katalysatoren haben in den letzten 20 Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen und insbesondere an stationäre Phasen gebundene chirale Katalysatoren für asymmetrische C-C-Bindungsknüpfungen sind hierbei von großem Interesse.^[81, 82] Der größte Vorteil heterogener Katalysatoren im Vergleich zu ihren homogenen Pendanten ist ihre einfache Abtrennbarkeit zum Beispiel durch Filtration und die Wiederverwendbarkeit ohne eine signifikante Einbuße der Reaktivität und Selektivität. Da die entsprechenden Organokatalysatoren zumeist eine relativ aufwendige, mehrstufige Synthese benötigen, ist dieser Ansatz ökologisch und ökonomisch sehr vorteilhaft.

Sowohl hypervalente Iodverbindungen als auch immobilisierte Organokatalysatoren sind also bereits in der organischen Synthese etabliert und tatsächlich wurde Poly[4-(diacetoxyiod)styrol] (**PS-DIB**) bereits 1972 von *Yamada* und *Okawara* als eine Kombination von Beiden beschrieben.^[83] Die Zahl der berichteten Anwendungen ist bis heute jedoch überschaubar und beschränkt sich zumeist auf phenolische

Dearomatisierungen, α -Funktionalisierung von Ketonen oder die Oxidation von Alkoholen.^[84] Die Darstellung des verwendeten **PS-DIB** erfolgte dabei fast ausschließlich nach der von *Yamada* und *Okawara* beschriebenen Methode durch Iodierung von kommerziell erhältlichem Polystyrol (PS) mittels elektrophiler, aromatischer Substitution und anschließender Oxidation (Abbildung 25). Zumeist wurde hierfür nicht quervernetztes Polystyrol verwendet und folglich waren auch das erhaltene polymergebundene Iodbenzol (**PS-PhI**) sowie das Oxidationsprodukt **PS-DIB** in verschiedenen organischen Lösungsmitteln löslich und musste durch Fällungsreaktionen zurückgewonnen werden. Wesentlich bedeutsamer ist jedoch die Limitierung dieser Methode auf die Darstellung von einfachem **PS-PhI** und den entsprechenden Oxidationsprodukten. Modifikationen, wie sie heute in einer Vielzahl komplexer Aryl- λ^3 -iodane vorkommen, sind nämlich nur schwer durch nachfolgende Funktionalisierungen der Iodbenzoleinheit von **PS-PhI** zu realisieren.

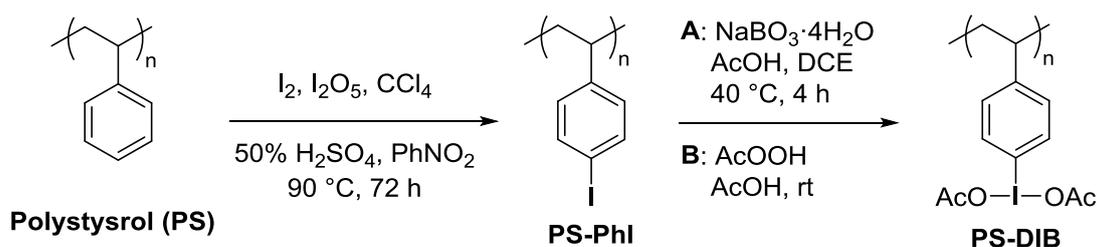


Abbildung 25. Darstellung von PSDIB durch die Iodierung von Polystyrol und anschließender Oxidation.

Erste Bemühungen zur Überwindung dieser Problematik stammen von *Giannis* und Mitarbeitern.^[85] Umsetzung von kommerziell erhältlichem Aminmethylpolystyrol und den ebenfalls kommerziell erhältlichen Carbonsäuren **68** unter klassischen Bedingungen der Peptidkupplung lieferte das über eine Amidbrücke polymergebundene Iodbenzol **PS-69** in nahezu quantitativen Ausbeuten (Abbildung 26). Auch die anschließende Überführung in die hypervalente Iodverbindung **PS-70** mit Peressigsäure gelang ohne Probleme und **PS-70** konnte durch einfache Filtration abgetrennt werden. Die Aktivität der immobilisierten Aryl- λ^3 -iodane wurde schließlich anhand einer Reihe phenolischer Dearomatisierungen ebenso bestätigt, wie die Möglichkeit der Wiederverwendung des reisolierten **PS-69** nach erneuter Oxidation.

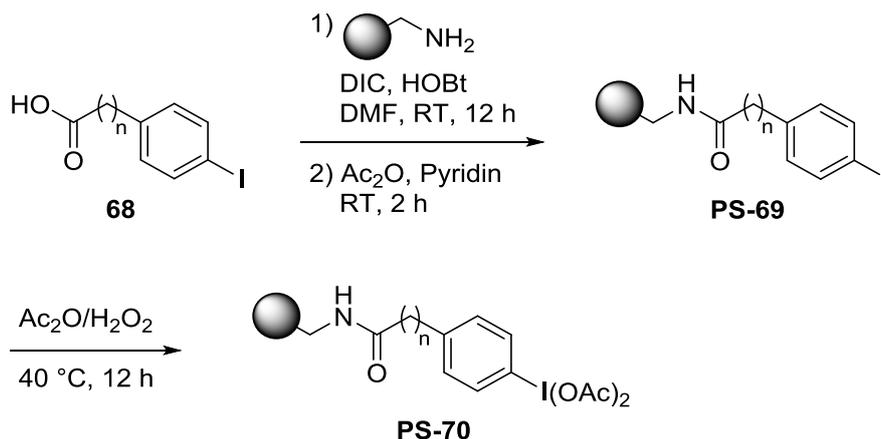


Abbildung 26. Darstellung von polymergebundenem Iodbenzol über eine Amidbrücke.

Eine weitere, neuartige Methode zur Darstellung von polymergebundenem Iodbenzol, welche prinzipiell auch die Immobilisierung komplexer hypervalenter Iodverbindungen zulässt, wurde kürzlich von Togo und Mitarbeitern präsentiert.^[84e] Ausgehend von kommerziell erhältlichem Poly(*para*-chloromethyl)styrol (*Merrifield-Harz*)^[86] und 3-Iodbenzylalkohol (**71**) führt eine simple Substitutionsreaktion unter basischen Bedingungen in nur einem Schritt zu dem polymergebundenen Iodbenzol **PS-72** (Abbildung 27 - a). Um den Einfluss der verwendeten Etherbrücke und der Kettenlänge zu bestimmen, wurden zudem die Derivate **PS-74** durch Veretherung von **73** und anschließender Umsetzung mit dem *Merrifield-Harz* synthetisiert (Abbildung 27 - b). Die Anwendung der so dargestellten heterogenen Iodbenzole erfolgte in der katalytischen α -Oxytosylierung von aromatischen und aliphatischen Ketonen. Dabei zeigte sich, dass das kurzkettige **PS-72** nur in 3 von 14 Beispielen zur Bildung des gewünschten Produktes führte und dies auch nur in sehr geringen Ausbeuten. Mit den Derivaten **PS-74** konnten hingegen gute Ausbeuten erzielt und die Wiederverwendbarkeit ohne eine signifikante Abnahme der Reaktivität in bis zu vier (**PS-74a**) respektive drei (**PS-74b**) Recyclingschritten bestätigt werden.

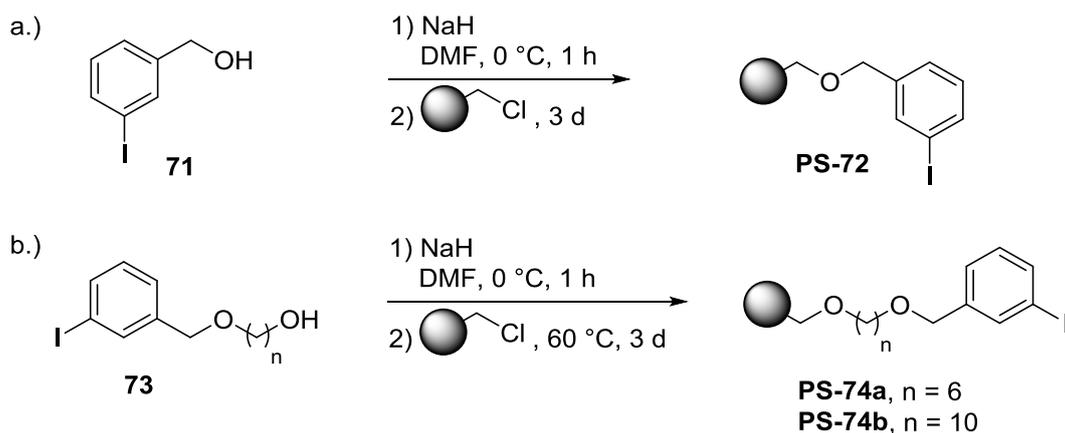


Abbildung 27. Synthese von polystyrolgebundenen Iodbenzolderivaten unter Verwendung des Merrifield-Harzes.

Auch magnetische Eisenoxid Nanopartikel wurden als Träger zur Immobilisierung von Iodbenzol verwendet, da diese eine sehr einfache Abtrennung mit Hilfe eines Magneten ermöglichen.^[87] Die Anbindung von Iodbenzol an die Oxidoberfläche erfolgte dabei durch Reaktion von 3-Aminpropyltriethoxysilan mit 4-Iodbenzoesäure und anschließender Umsetzung mit frisch dargestellten Eisennanopartikeln. Eine weitere Möglichkeit zur Rückgewinnung besteht in der Überführung des Iodbenzols in ein in organischen Lösungsmitteln nur schwer oder gar unlösliches Derivat. *Zhang* und Mitarbeitern etwa gelang die Einführung einer, aus ionischen Flüssigkeiten bekannten, positiv geladenen Imidazoliumeinheit und die erfolgreiche Anwendung dieser Derivate in der Oxidation verschiedener Alkohole. Allerdings war dieses System auf die gleichzeitige Verwendung einer ionischen Flüssigkeit als Lösungsmittel beschränkt.^[88] Einen ähnlichen Ansatz verwendeten auch *Togo* und Mitarbeiter.^[89] Durch Substitution der Imidazolium- durch eine Pyrrolidiumeinheit war jedoch eine Löslichkeit in Dichlormethan gewährleistet und nach erfolgter Reaktion konnte das Iodbenzolderivat durch wässrig-organische Extraktion abgetrennt und erneut eingesetzt werden. Des Weiteren beschrieben *Kita* und Mitarbeiter ein auf einem Adamantangerüst basierendes tetrahedrales Iodan, welches durch Fällung mit einem apolaren Lösungsmittel und Filtration von dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden kann.^[90] Die hohe Reaktivität und Anwendbarkeit in einer Vielzahl von Lösungsmitteln sowie die Stabilität dieses Reagenzes wurde von den Autoren in verschiedenen oxidativen Transformationen nachgewiesen.

2. Das Arogenat

Die aromatischen Aminosäuren (AAS) Phenylalanin (Phe), Tyrosin (Tyr) und Tryptophan (Trp) stellen zentrale Verbindungen im Metabolismus von Pflanzen dar. Sie spielen zudem eine entscheidende Rolle in der Ernährung von Menschen und anderen monogastrischen Lebewesen, da diese wiederum nicht in der Lage sind die AAS biochemisch im eigenen Organismus darzustellen. Auch in der Industrie finden die AAS Anwendung, etwa in der Produktion des Süßstoffes Aspartam oder dem Parkinsonmedikament L-Dopa.

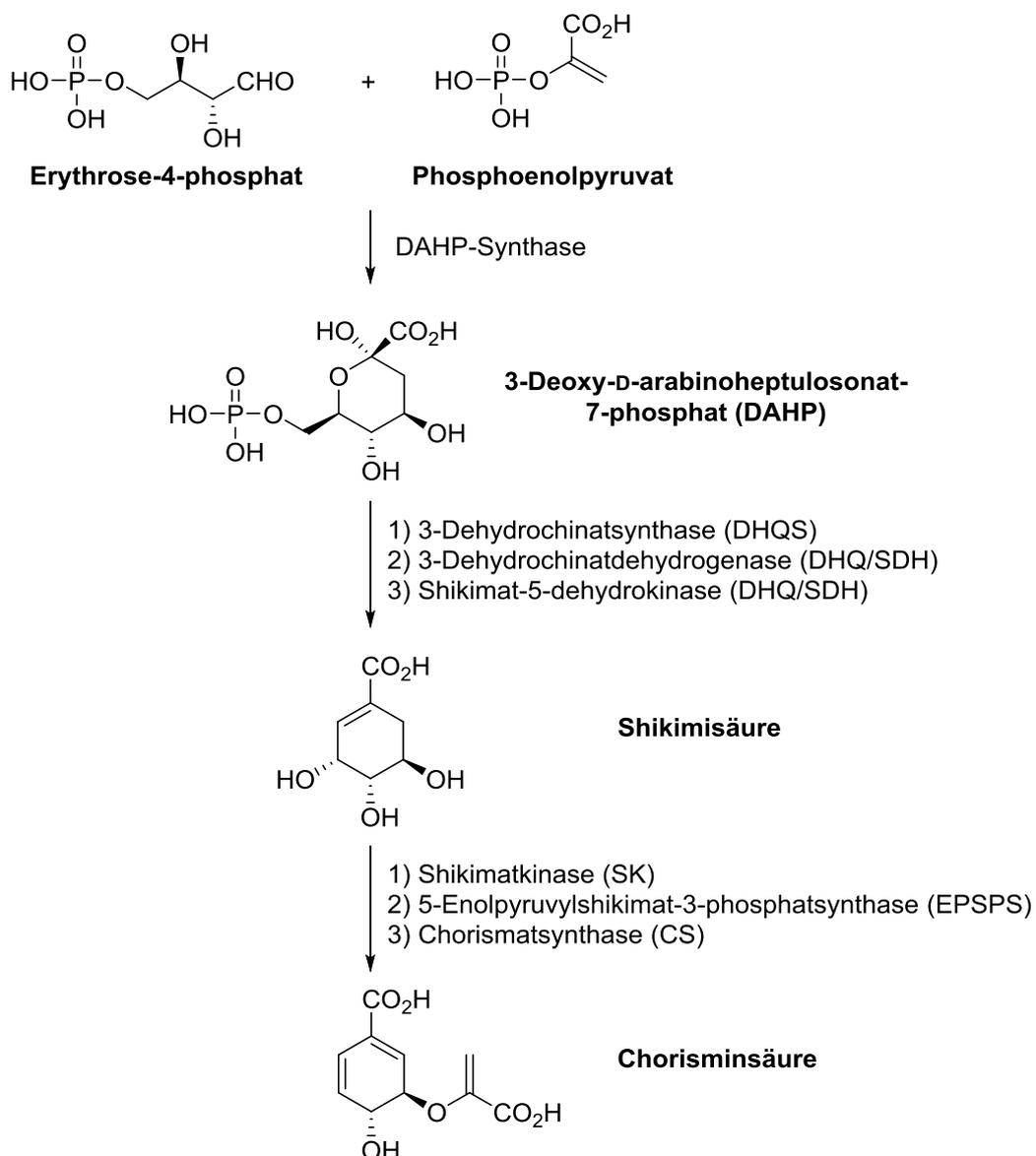


Abbildung 28. Der Shikimisäure-Weg: Enzymatische Umwandlung von Erythrose-4-phosphat und Phosphoenolpyruvat zur Chorisminsäure.

Der Biosyntheseweg der AAS ist sehr gut untersucht und so konnte gezeigt werden, dass nicht nur in Pflanzen, sondern auch in Bakterien und Pilzen die Synthese nach demselben Prinzip erfolgt, dem sogenannten Shikimisäure Weg (Abbildung 28).^[91] Während in Bakterien dieser AAS-Syntheseweg fast ausschließlich zur Darstellung von Proteinen dient, nutzen Pflanzen ihn zudem zur Synthese einer Vielzahl von weiteren Verbindungen wie etwa Hormonen, Abwehrstoffen und insbesondere Lignin. Gleichzeitig ist dieser Biosyntheseweg eine Verknüpfung zwischen dem Kohlenhydrat- und dem Sekundärmetabolismus.^[92] Unter normalen Wachstumsbedingungen sind somit bis zu 20% des in der Pflanze gebundenen Kohlenstoffs in diesem Prozess gebunden. Ausgehend von Phosphoenolpyruvat und Erythrose-4-phosphat, jeweils Produkte des Kohlenhydratmetabolismus, wird durch eine Reihe von insgesamt 4 enzymatischen Reaktionen zunächst die Shikimisäure gebildet, welche anschließend durch drei weitere Enzyme zur Chorisminsäure umgewandelt wird. Besonders interessant ist hierbei das Enzym 5-Enolpyruvylshikimat-3-phosphatsynthase (EPSPS), da dieses von *N*-Phosphonomethylglycin, auch als Glyphosat bezeichnet, inhibiert und somit auch das Wachstum der Pflanze unterbrochen wird.

Die Chorisminsäure stellt nicht nur das Endprodukt des Shikimisäure Weges, sondern auch eine zentrale Zwischenstufe auf dem weiteren Weg zu den AAS dar. Hierbei trennen sich die Synthesewege für Tryptophan einerseits und Phenylalanin und Tyrosin andererseits (Abbildung 29). Die Chorisminsäure wird hierbei in einer fünfstufigen enzymatischen Sequenz zu Tryptophan umgesetzt während Phenylalanin und Tyrosin zunächst noch einem gemeinsamen Syntheseweg folgen und Chorisminsäure in einer *Claisen*-Umlagerung in das Prephenat überführt wird. Die letzten beiden enzymatischen Schritte auf dem Weg vom Prephenat zum Phenylalanin bzw. Tyrosin sind noch nicht vollständig geklärt, jedoch erfolgt auf der Haupttroute zunächst eine Aminierung des Prephenats durch die Prephenataminotransferase (PAT) zum Arogenat. Während eine decarboxylative Dehydrierung in Gegenwart der Arogenatdehydrogenase (TyrA) zum Tyrosin führt, ergibt sich Phenylalanin aus einer entsprechenden decarboxylativen Dehydratisierung.

Einleitung

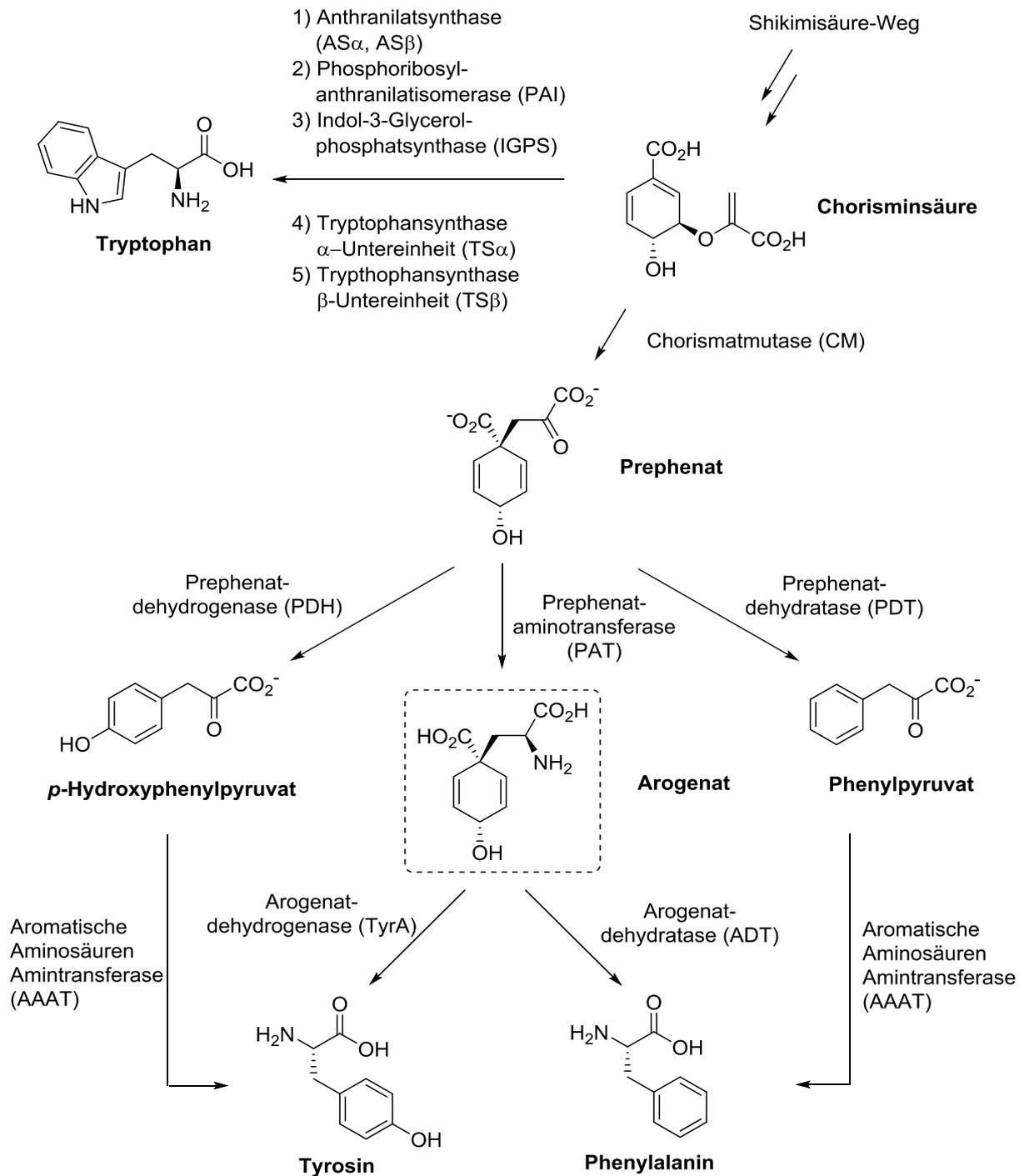


Abbildung 29. Biosyntheseweg der AAS mit dem Arogenat als zentrales Intermediat der Aminosäuren Tyrosin (Tyr) und Phenylalanin (Phe).

Alternativ kann ein Weg diskutiert werden bei dem, ähnlich wie bei *Escherichia Coli* und anderen Mikroorganismen, ein gewisser Anteil an Prephenat über die Zwischenstufen *p*-Hydroxyphenylpyruvat bzw. Phenylpyruvat zu Tyrosin und Phenylalanin umgesetzt wird. Ein solch potentieller Syntheseweg konnte bisher allerdings nur durch gentechnisch hervorgerufene überexpression des

entsprechenden Enzyms PDT und folglich erhöhte Phenylalaninproduktion nachgewiesen werden.^[93] Umgekehrt verhält es sich bei den bereits erwähnten Mikroorganismen; hier überwiegt der Pyruvatweg. Jedoch gibt es einige Ausnahmen und so konnte der Arogenatweg etwa in Bakterien und Hefepilzen nachgewiesen werden.^[94]

2.1. Isolierung und Strukturbestimmung des Arogenats

Der erstmalige Nachweis des Arogenats, zunächst auch als Pretyrosin bezeichnet, erfolgte durch *Jensen* und Mitarbeitern im Jahre 1974.^[95] Der Gruppe gelang die Isolierung aus dem Cyanobakterium *Agmenellum quadruplicatum* und in diesem Kontext auch erste erfolgreiche Test auf dessen Zusammenhang mit der Biosynthese von Tyrosin. Die gleiche Gruppe entwickelte zudem ein Protokoll für die biochemische Produktion des Arogenats durch die Verwendung des mehrfach auxothrophen Schimmelpilzes *Neurospora crassa* mit einer Ausbeute von bis zu 10.3 mg je Liter Kulturlösung unter Zufütterung von L-Tyrosin, L-Phenylalanin und L-Tryptophan.^[96] Als besondere Herausforderung bei der Isolierung stellte sich in allen Fällen die Tatsache heraus, dass das Arogenat bei niedrigen pH-Werten zu Phenylalanin bzw. Tyrosin weiterreagiert. Das entsprechende Di-Natriumsalz hingegen erwies sich bei 4 °C als äußerst stabil und konnte auf unbestimmte Zeit gelagert werden.

Da die Struktur des Arogenats für längere Zeit nur eine durch enzymatische Reaktionen gestützte Hypothese darstellte, ergab sich durch die Tatsache, dass nun größere Mengen der Verbindung vorlagen die Möglichkeit zur genauen Bestimmung mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie. So gelang erneut *Jansen* und Mitarbeitern nicht nur die Aufklärung anhand der stabilen Di-Natrium- und Ammoniumsalze, sondern auch die Bestätigung der zuvor postulierten Struktur.^[96b]

2.2. Totalsynthese nach Danishefsky

Die erste chemische Totalsynthese des Arogenats stammt von Danishefsky und Mitarbeitern (Abbildung 30. Totalsynthese des Arogenats nach *Danishefsky*).^[97] Als chirale Quelle bedienten sich die Autoren dabei eines Pyroglutamatderivats **75** der kommerziell erhältlichen Aminosäure L-Glutaminsäure. **75** wurde durch eine

Mannich-artige Alkylierung mit dem *Bredereck* Reagenz (Bis(dimethylamino)-*tert*-butoxymethan), gefolgt von der Hydrolyse des entstandenen Enamins und Umsetzung des resultierenden Alkohols mit Diphenyldisulfid und Tri-*n*-butylphosphan in das Vinylsulfid **76** überführt und dieses abschließend zum Sulfoxid **77** oxidiert.

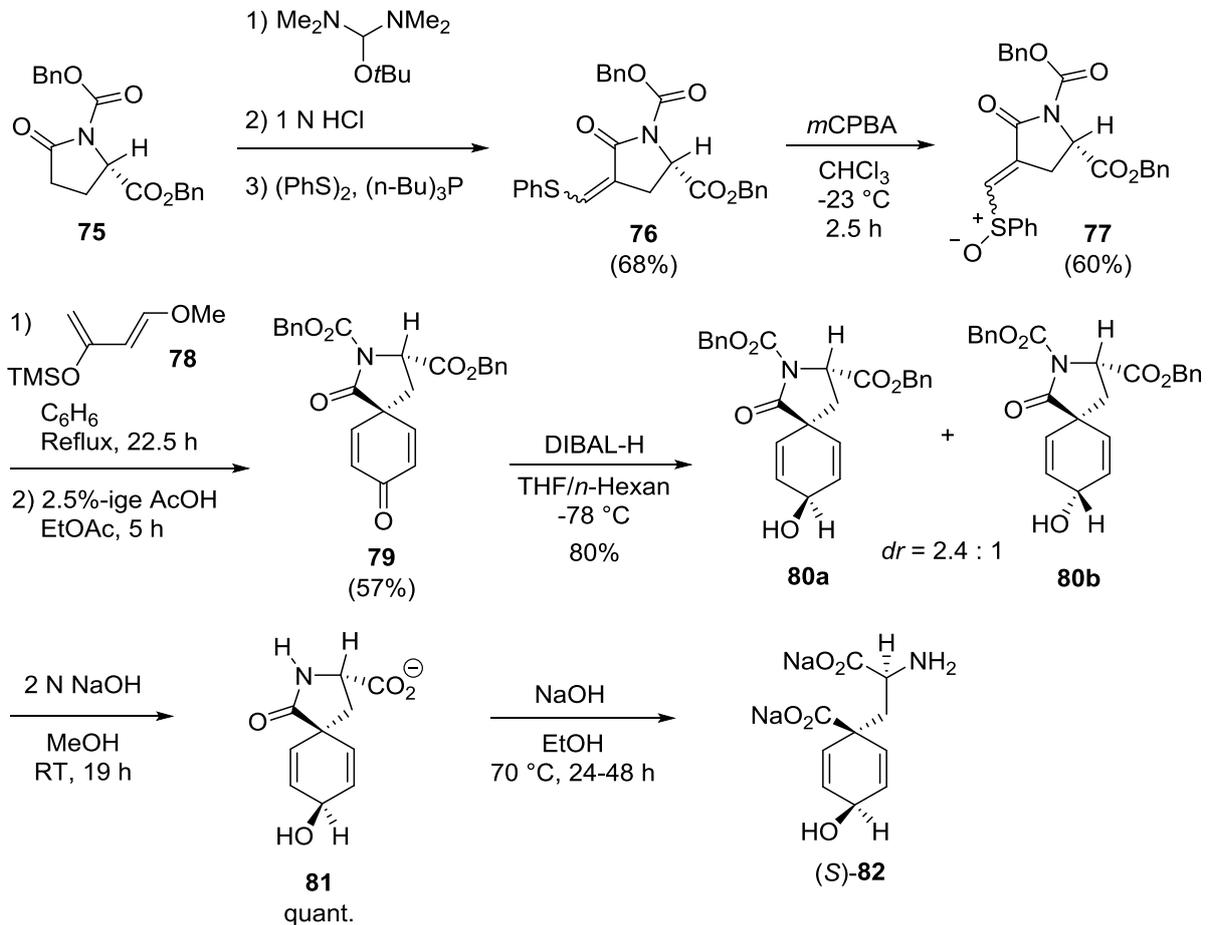


Abbildung 30. Totalsynthese des Arogenats nach *Danishesky*.

Den Schlüsselschritt der Synthese stellte die nachfolgende *Diels-Alder* Reaktion von **77** mit dem Dienon **78** unter Ausbildung des spirozyklischen Grundgerüsts des Arogenats dar. Hydrolyse des *Diels-Alder* Produktes lieferte so das Spirolactam **79** in 57% Ausbeute über zwei Schritte. Anschließende Reduktion des Dienons mit DIBAL-H lieferte ein Diastereomengemisch des entsprechenden Allylalkohols **80** in einem Verhältnis von 2.4:1. Reaktion des Hauptdiastereomers **80a** mit 2N NaOH in Methanol bei Raumtemperatur resultierte in der Hydrolyse des Benzylesters als auch der Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe und lieferte das Carboxylat **81** in nahezu quantitativer Ausbeute. Die finale Ringöffnung des Spirolactams **81** gelang mit NaOH in Ethanol bei 70°C . Neben dem gewünschten Di-Natriumsalz des

Arogenats (*S*)-**82** konnten *Danishefski* und Mitarbeiter auch kleine Mengen der Natriumsalze von Phenylalanin und Tyrosin nachweisen, welche sich jedoch säulenchromatographisch über einen Ionentauscher abtrennen ließen. Das Arogenat konnte somit in neun Schritten und einer Gesamtausbeute von 19% ausgehend von **75** erhalten werden.

2.3. Totalsynthese nach Crossley

Eine weitere Totalsynthese des Arogenats berichteten *Crossley* und Mitarbeiter im Jahr 1995 (Abbildung 31).^[98] Die Darstellung von 1,4-Dihydromethylbenzoat (**84**) aus Benzoesäure (**83**) erfolgte durch *Birch* Reduktion und Veresterung mit MeOH in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Das durch Deprotonierung von **84** mit LDA bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ entstandene Anion wurde mit dem 2-Acetamidacrylat **85** abgefangen und so in einem kombinierten Prozess aus konjugierter Addition und Amidbildung das spirozyklische Grundgerüst des Arogenats aufgebaut.

Zur Trennung des racemischen Gemischs von **86** wurde dieses in einer dreistufigen Synthese in den entsprechenden Mentholester überführt und die resultierenden Diastereomer durch fraktionierte Kristallisation getrennt. In der anschließenden allylischen Oxidation mittels Cr(VI)-Oxid zeigte sich, dass eine Schützung des Lactam-Stickstoffs von **87** essentiell war. Die dabei verwendete Methoxycarbonylgruppe verhinderte nicht nur die Zersetzung von **87** unter den oxidativen Bedingungen, sondern auch eine Reduktion des Amid-Carbonyls in der darauffolgenden Umsetzung mit DIBAL-H zum Dienol **89**. Das in einem Verhältnis von 4:1 gebildete Epimerengemisch konnte durch einfache Säulenchromatographie über Kieselgel getrennt und das gewünschte Isomer **89a** in 62% Ausbeute erhalten werden. Reaktion von **89a** mit NaOH in MeOH/H₂O bei $70\text{ }^\circ\text{C}$ für 36 h lieferte nach Ionenaustauschchromatographie das Diammoniumsalz des Arogenats (*S*)-**82** in 66% Ausbeute. Die von *Crossley* und Mitarbeitern entwickelte Synthese lieferte somit das Arogenat in ca. 4% Gesamtausbeute über zehn Stufen ausgehend von 1,4-Dihydromethylbenzoat (**84**).

B Aufgabenstellung

Das Arogenat stellt einen wichtigen Baustein in der Biosynthese der Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin dar und somit auch von Naturstoffen, die aus diesen Aminosäuren aufgebaut sind. Als Substrat in Bioassays bildet das Arogenat einen wichtigen Baustein in der Aufklärung biochemischer Synthesewege und es bedarf eines verlässlichen Zugangs zu dieser Struktur. Biochemische Verfahren sind dazu bisher nur bedingt geeignet, was eine effiziente Totalsynthese zur Deckung des Bedarfs notwendig macht. Obwohl die bekannten Routen einen synthetischen Zugang ermöglichen, weisen diese einige Nachteile hinsichtlich der Anzahl der benötigten Schritte, der verwendeten Reagenzien sowie der Komplexität der Reaktionen und der Gesamtausbeute auf.

Ziel dieser Arbeit war es daher eine neue Syntheseroute zum Arogenat zu entwickeln, die einen schnellen und synthetisch unkomplizierten Zugang aus günstigen und kommerziell erhältlichen Ausgangsmaterialien ermöglicht (Abbildung **32**). Ferner sollte diese Route auf den Einsatz von Übergangs- oder Schwermetallen verzichten und durch eine asymmetrische Reaktionsführung die Trennung eventueller Enantiomere über bisher praktizierte Racematspaltungen überflüssig machen. Die retrosynthetische Analyse des Arogenats (**82**) ergab, dass das spirozyklische Kohlenstoff-Grundgerüst durch eine Iodan-vermittelte, oxidative C-C-Bindungsknüpfung zu realisieren wäre. Dieser Schlüsselschritt der Synthese würde aus dem Enamid **86** erfolgen, welches in einer zweistufigen Synthese aus Serinmethylesterhydrochlorid (**87**) und einem Benzoesäurechlorid (**88**) dargestellt werden sollte. Das aus der oxidativen Spirozyklisierung erhaltene Spirolactam **85** kann schließlich durch eine asymmetrische Hydrierung unter organokatalytischen Bedingungen in die gesättigte Spezies **84** überführt werden. Reduktion zum Dienol **83** sowie Ringöffnung und Hydrolyse unter basischen Bedingungen bilden die finalen Schritte dieser Totalsynthese. Das Arogenat wäre somit in nur sechs Syntheseschritten in enantiomerenreiner Form zugänglich.

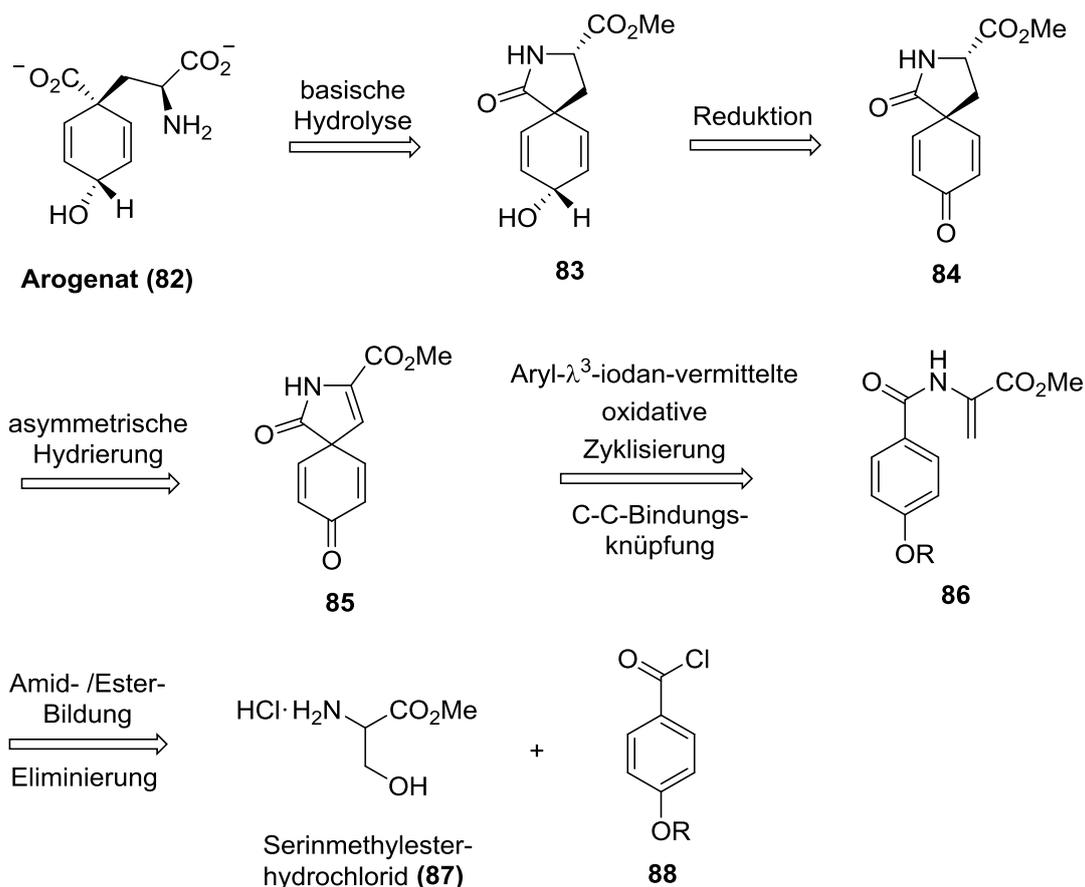


Abbildung 32. Retrosynthetische Analyse des Arogenats.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung und Anwendung eines neuartigen C_1 -symmetrischen, triazol-basierten chiralen Iodarens **89** (Abbildung 33). Auch hierbei galt besonderes Augenmerk auf einer einfachen und schnellen Synthese der Zielstruktur aus möglichst kommerziell erhältlichen Ausgangsmaterialien. Ausgehend von Derivaten des 2-Iodbenzaldehyds (**92**) und einer Alkynyl-Magnesium-Verbindung kann durch eine 1,2-Addition der Propargylalkohol **91** dargestellt werden, welcher in einer kupferkatalysierten Azid-Alkin-Zykloaddition in das 1,4-Triazol **90** überführt wird. Abschließende Schützung des sekundären Alkohols sollte das gewünschte Iodaren **89** liefern. Dabei ermöglicht die gewählte Synthesestrategie durch Austausch der verwendeten *o*-Iodbenzaldehyde, Alkine, Azide und Schutzgruppen einen modularen Aufbau und somit die Darstellung einer Vielzahl an Derivaten von **89**. Des Weiteren sollten durch die Verwendung einer enzymatischen kinetischen Racematspaltung des Propargylalkohols **91** beide Enantiomere des Iodarens **89** in enantiomerenreiner Form zugänglich gemacht werden.

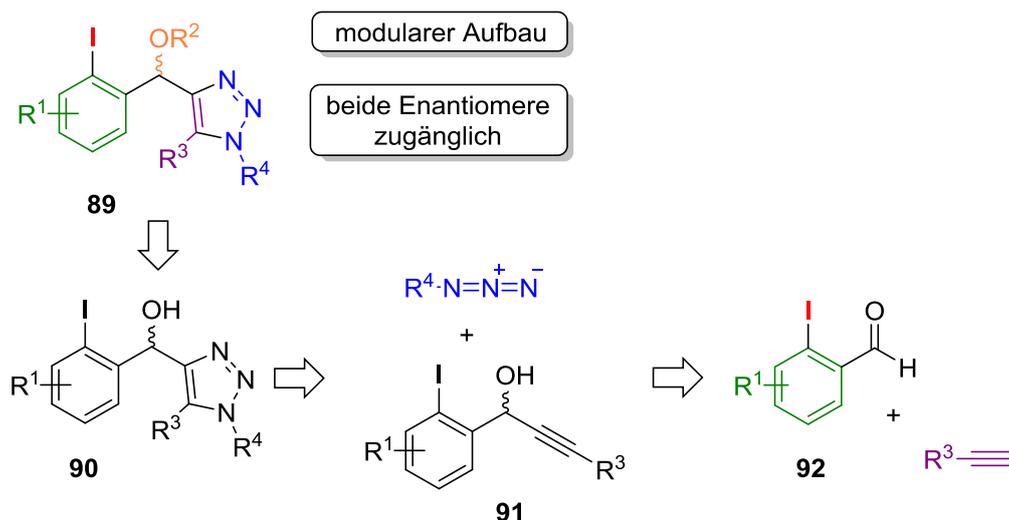


Abbildung 33. Retrosynthetische Analyse des C_1 -symmetrischen, triazol-basierten, chiralen Iodarens 89.

Im letzten Teil dieser Arbeit sollten neue Methoden für die Immobilisierung von Derivaten des Iodbenzols entwickelt werden. Bisherige Methoden zur Darstellung von Polystyrol-gebundenem Iodbenzol setzten vor allem auf die Iodierung von kommerziell erhältlichem Polystyrol und nur einige wenige Strategien beinhalten die Verwendung von funktionellen Gruppen zur Anbindung an die feste Phase. Erstere ermöglicht somit lediglich die Darstellung von sogenanntem Polystyrol-Phenylidid (PS-PhI), jedoch nicht der Immobilisierung der mittlerweile sehr vielfältigen Reagenzien auf dem Gebiet der Aryl- λ^3 -iodane.

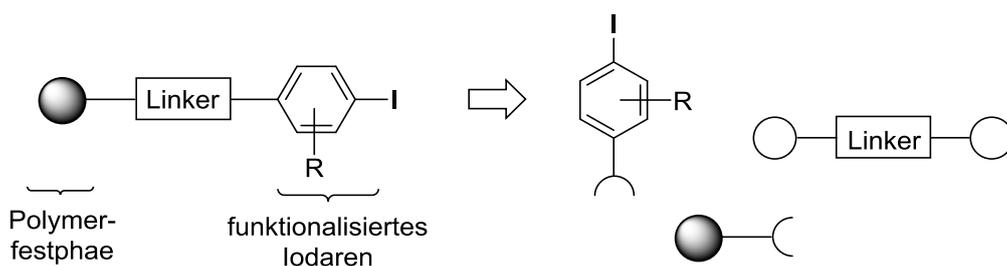


Abbildung 34. Modulare Strategie zur Immobilisierung von substituierten Iodbenzolen.

Es sollte eine allgemein gültige Strategie entwickelt werden, welche die Immobilisierung auch von weitaus komplexeren Derivaten des Iodbenzols und somit ihre einfache Wiedergewinnung ermöglicht. Auch in diesem Fall soll ein modularer Ansatz verfolgt werden, der sich aus Festphase, einem Linker sowie dem Iodbenzolderivat zusammensetzt (Abbildung 34). Basierend auf Methoden, die eine

selektive Anbindung an die feste Phase gewährleisten sowie ausgehend von möglichst kommerziell erhältlichen Komponenten würde so ein schneller und unkomplizierter Zugang zu den entsprechenden Festphasen-gebundenen Aryl- λ^3 -iodanen ermöglicht werden.

C Allgemeiner Teil

1. Untersuchungen zur Totalsynthese des Arogenats

Um einen möglichst schnellen Zugang zu dem Naturstoff zu gewährleisten, sollte entsprechend der Retrosynthese die Darstellung der zentralen Enamidstruktur aus kommerziell erhältlichen Startmaterialien erfolgen (Abbildung 32, Seite 42). Daher wurde für erste Untersuchungen der oxidativen Spirozyklisierung das 4-Methoxy-substituierte Enamid **86a** in einer zweistufigen Synthese ausgehend von *DL*-Serinmethylesterhydrochlorid (**87a**) und 4-Methoxybenzoylchlorid (**88a**) dargestellt (Abbildung 35).^[99] Simultane Amidbildung und Veresterung am Serin zum Intermediat **93**, gefolgt von einer DBU-induzierten Eliminierungsreaktion lieferte so das gewünschte Enamid **86a** in 65% Ausbeute.

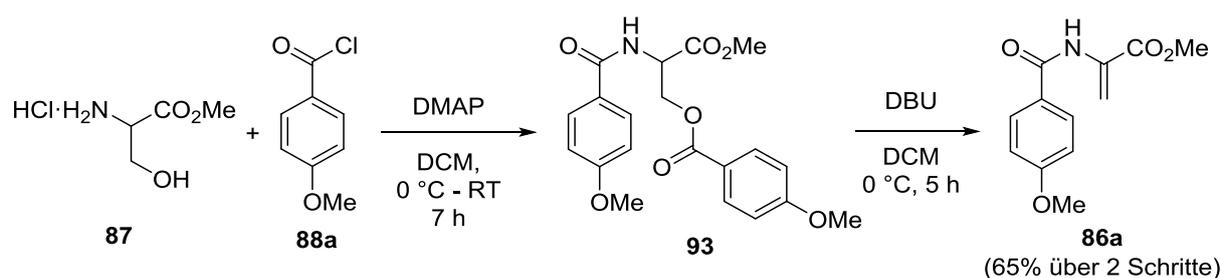


Abbildung 35. Zweistufige Synthese des Enamids **86a** ausgehend von *DL*-Serinmethylester.

Nachfolgende Versuche der geplanten Iodan-vermittelten oxidativen Spirozyklisierung verliefen jedoch erfolglos.^[59b, 59c, 60, 100] Trotz einer vielfältigen Variation und Kombination des eingesetzten Iodans, des Lösungsmittels und der Temperatur sowie dem Zusatz von Additiven konnte das gewünschte Produkt **85** nicht nachgewiesen oder gar isoliert werden (Abbildung 36). Neben der häufig beobachteten Degradierung des Enamids **86a** unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen konnte bei Verwendung von PIFA in Kombination mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in DCM das 2,4-disubstituierte Oxazol **94** in 22% Ausbeute isoliert werden. **94** resultierte dabei aus der oxidativen C-O-Bindungsknüpfung des Amid-Carbonyl-Sauerstoffs und der durch das Iodan aktivierten Enamid-Doppelbindung.

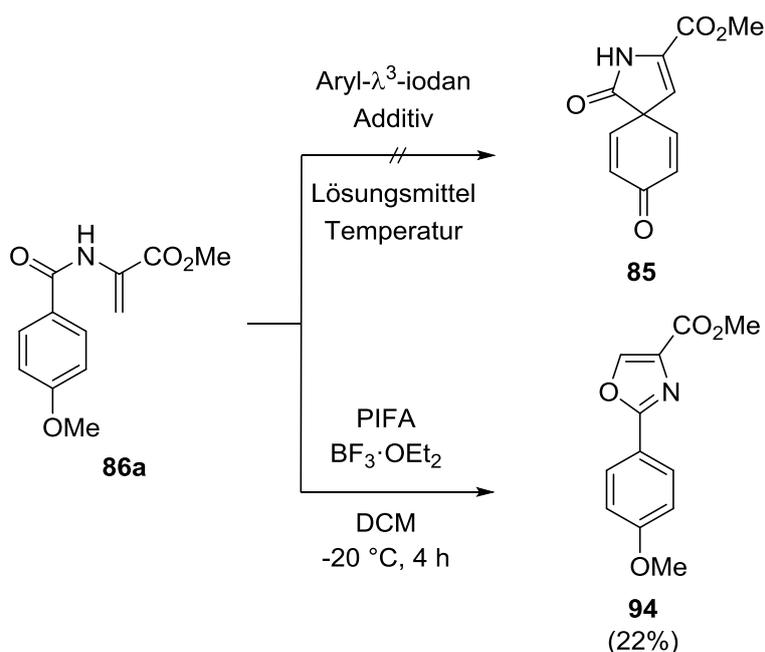


Abbildung 36. Untersuchungen zur oxidativen Spirozyklisierung von **86a** unter Variation der Reaktionsbedingungen und Bildung des unerwarteten Oxazols **94** durch oxidative C-O-Bindungsknüpfung.

Die beobachtete Oxazolbildung indizierte, dass der für die Dearomatisierung erforderliche Schritt des Ligandenaustausches gehindert bzw. die entsprechende Aktivierung der Doppelbindung und der nukleophile Angriff des Carbonyl-Sauerstoffs kinetisch begünstigt waren. Es ist daher davon auszugehen, dass die Methylgruppe den entscheidenden Ligandenaustausch am Iodzentrum und somit die phenolische Umpolung verhindert, obwohl Dearomatisierungsprozesse aus entsprechenden Methylethern bereits beschrieben wurden.^[50]

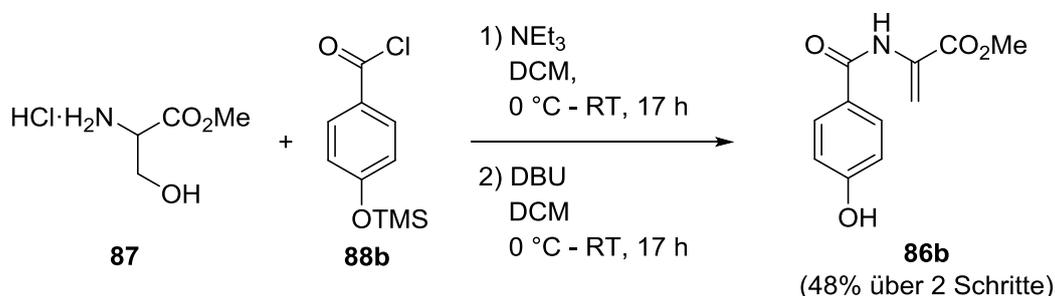


Abbildung 37. Synthese des Enamids **86b** mit freier *para*-Hydroxyfunktion.

Folglich wurde das Enamid **86b** synthetisiert, welches eine freie Hydroxygruppe in *para*-Position trägt (Abbildung 37). Die Synthese von **86b** erfolgte simultan zu der

von **86a** und bedurfte lediglich des Austauschs des 4-Methoxybenzoylchlorids (**88a**) durch das TMS-geschützte Derivat **88b**. Im Zuge der zweistufigen Synthese kam es unter den gegebenen Reaktionsbedingungen auch zur Abspaltung der Silylgruppe und das gewünschte 4-Hydroxyenamid **86b** konnte ohne weiteren Entschützungsschritt in 48% Ausbeute erhalten werden.

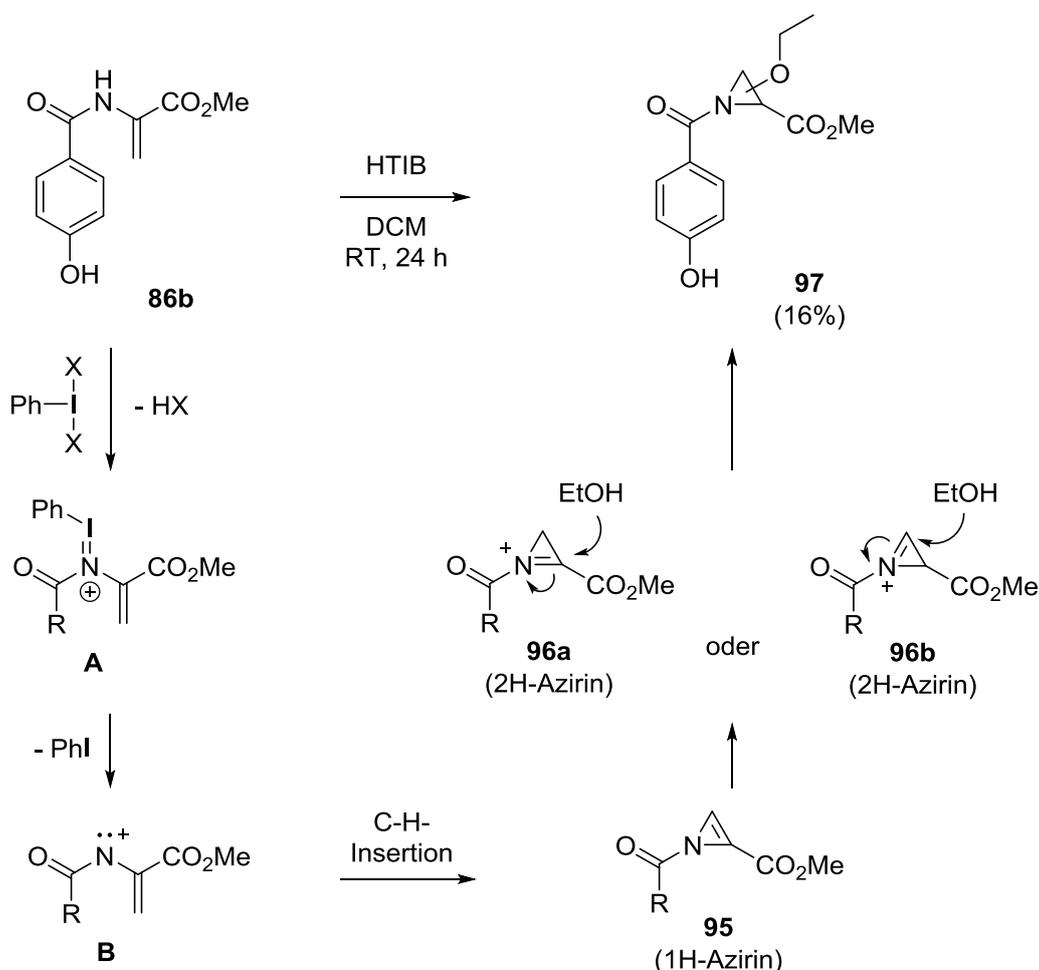


Abbildung 38. Postulierter Mechanismus der Bildung des Aziridins **97** durch eine Iodan-vermittelte C-H-Insertion.

Wie bereits im Falle des Enamids **86a** wurde eine Vielzahl unterschiedlicher Reaktionsbedingungen und Kombinationen getestet, allerdings konnte die gewünschte Reaktivität auch für dieses Substrat nicht realisiert und das entsprechende Zyklisierungsprodukt nicht nachgewiesen werden. Wie zuvor konnte unter den meisten Reaktionsbedingungen lediglich eine Degradierung des Enamids **86b** beobachtet werden, ohne die Bildung eines definierten Reaktionsprodukts. Ursache hierfür könnte die Aryl- λ^3 -iodan-induzierte Bildung eines Nitreniumions aus

dem sekundären Stickstoffatom darstellen, was zu einer Vielzahl von Folgereaktionen führen kann. Hierzu gehören unter anderem der *Hofmann*-Abbau oder C-H-Insertionen.^[101] Aus einer solchen C-H-Insertion resultierte höchstwahrscheinlich auch das Aziridin **97** welches durch Umsetzung von **86b** in Gegenwart des *Kosers* Reagenzes in 16% Ausbeute isoliert werden konnte (Abbildung 38). Ausgehend von **86b** sollte durch die Oxidation des Amid-Stickstoffs zunächst das Nitreniumion **B** generiert werden, welches dann durch C-H-Insertion in die C-C-Doppelbindung zum 1H-Azirin **95** weiterreagiert. **95** wiederum kann zum 2H-Azirin **96** umlagern, aus dem sich schließlich das Aziridin **97** bildet. Der Ursprung der Ethoxyfunktionalität blieb unklar, jedoch liegt eine Verunreinigung des Lösungsmittels oder der Reagenzien nahe. Ebenso konnte trotz intensiver NMR-spektroskopischer Untersuchungen nicht gesichert festgestellt werden, um welches der beiden möglichen Regioisomere es sich bei **97** handelte.

Um eine potentielle Oxidation des Stickstoffs zu verhindern, wurde die zuvor gewählte Synthesestrategie folglich dahingehend modifiziert, dass durch Einführung einer Schutzgruppe am Stickstoff eben dieses gewährleistet wird. Die Wahl der Benzylschutzgruppe ergab sich durch den synthetisch unkomplizierten Zugang zu dem entsprechenden *N*-Benzylamid **99** (Abbildung 39). Die reduktive Aminierung von *DL*-Serinmethylesterhydrochlorid (**87a**) mit Benzaldehyd, gefolgt von der bereits bekannten zweistufigen Veresterungs-Eliminierungs-Sequenz, lieferte so das gewünschte Produkt **99** in 56% Gesamtausbeute.

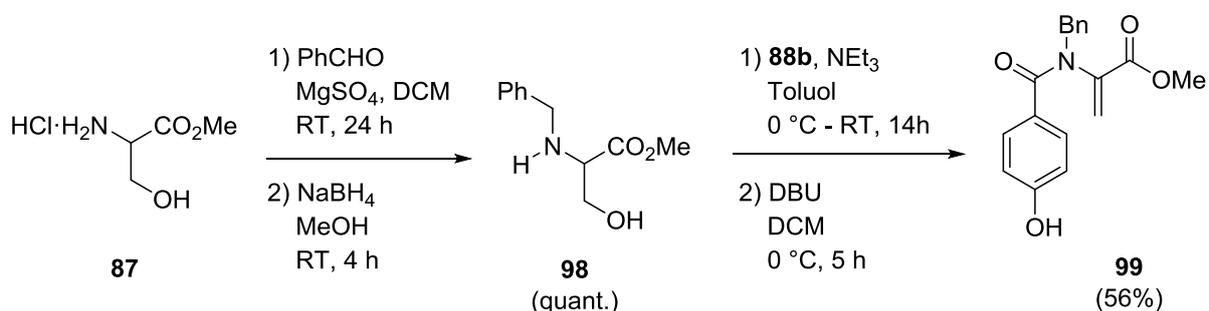


Abbildung 39. Darstellung des *N*-benzylierten Enamids **99**.

Entsprechend der üblichen Vorgehensweise wurden auch für dieses Substrat verschiedene Reaktionsbedingungen unter Variation der Reagenzien, des Lösungsmittels oder der Temperatur getestet. Hierbei zeigte sich, dass bei

Verwendung von PIFA in Acetonitril bei Raumtemperatur das gewünschte Spirozyklisierungsprodukt **100** zumindest in Spuren isoliert werden konnte (Abbildung 40). Hauptprodukt unter diesen Reaktionsbedingungen war jedoch das ebenfalls durch oxidative C-C-Bindungsknüpfung entstandene Halbaminal **101**. Die Bildung beider Produkte lässt sich relativ einfach über den potentiellen Mechanismus der oxidativen Spirozyklisierung erklären. Dem Ligandenaustausch bzw. der phenolischen Umpolung folgt der nukleophile Angriff der C-C-Doppelbindung unter Ausbildung eines Iminiumions **B**, welches durch in der Reaktion vorhandenes Wasser abgefangen wird und so das Additionsprodukt **101** bildet. Alternativ erfolgt durch Eliminierung eines Protons die Ausbildung einer C-C-Doppelbindung zum gewünschten ungesättigten Spirolactam **100**.

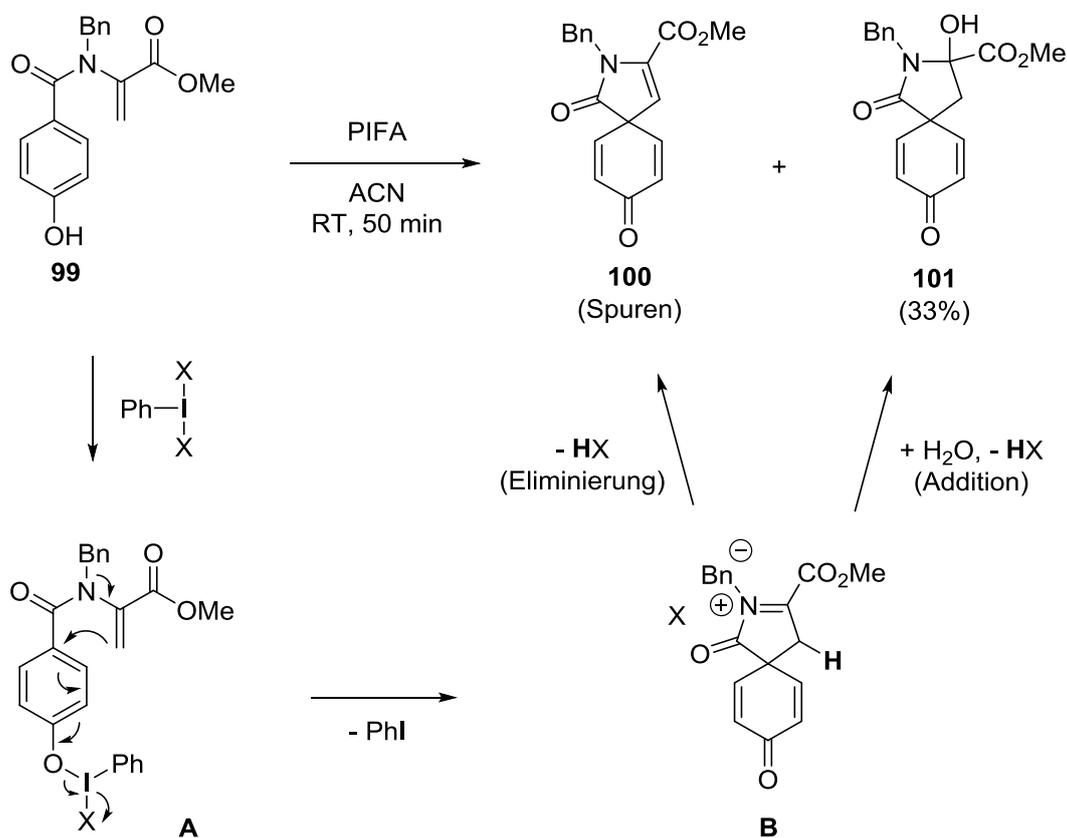


Abbildung 40. Postulierter Reaktionsmechanismus der oxidativen Spirozyklisierung unter Berücksichtigung der beobachteten Produktverteilung.

Wurde die Reaktion jedoch unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt konnte die Bildung von **101** unterbunden werden. Auch eine erhöhte Reaktions Temperatur von 60 °C erwies sich diesbezüglich als Vorteilhaft (Abbildung 41). Allerdings konnte auch unter diesen Bedingungen erneut die Entstehung eines unerwarteten

Nebenproduktes beobachtet werden, dessen Struktur durch NMR-Experimente und eine spätere Röntgenstrukturanalyse als das Spirolacton **102** identifiziert wurde.

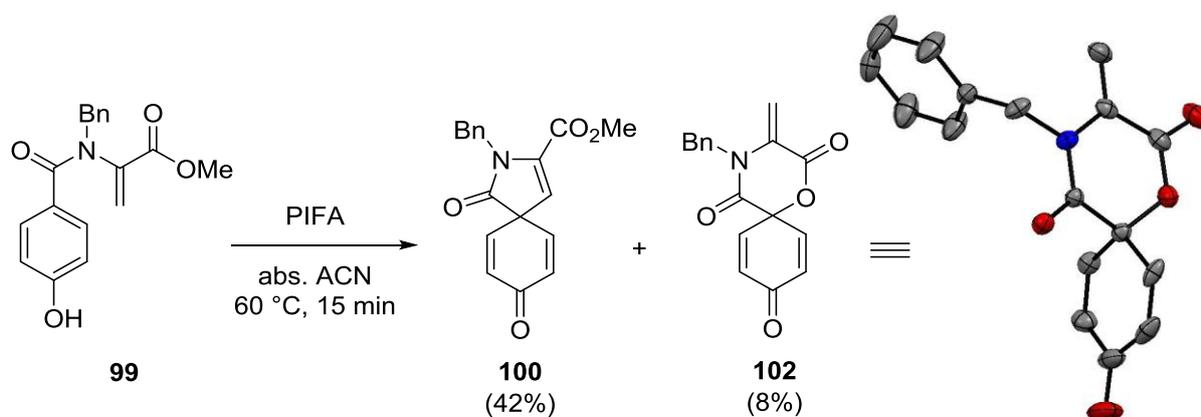
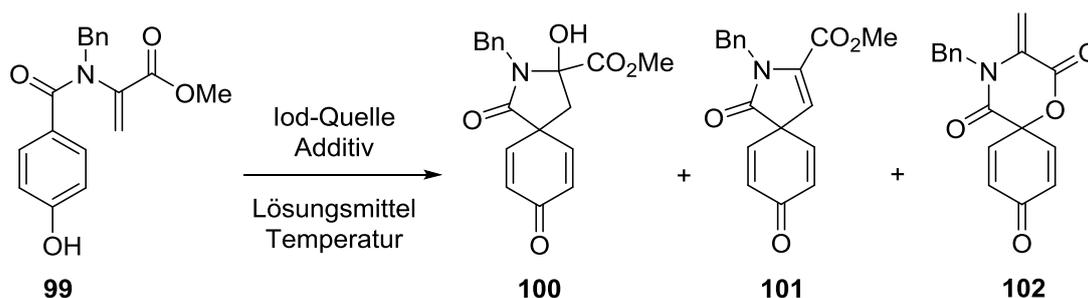


Abbildung 41. Isolierte Produkte in der oxidativen Spirozyklisierung unter wasserfreien Bedingungen und ORTEP-Zeichnung des Spirolactons **102** (N = blau, O = rot, C = grau und Schwingungsellipsoiden auf 50% Wahrscheinlichkeitslevel. Die Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber entfernt).

Ausgehend von dem benzylierten Enamid **99** konnten somit durch leichte Variation der Reaktionsbedingungen drei Produkte isoliert werden, welche entweder durch oxidative C-C- (**100** und **101**) oder C-O-Bindungsknüpfung (**102**) zustande kommen. Im Folgenden sollte daher eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgen, um eine selektive Darstellung des gewünschten Spirolactams **100** zu ermöglichen (Tabelle 1). Die Wahl des Lösungsmittels zeigte sich dabei als besonders kritischer Punkt. Während in Ethylacetat oder Chloroform keines der gesuchten Produkte gebildet wurde, konnte bei Verwendung von Dichlormethan das Spirolactam **100** und das Spirolacton **102** in 18% respektive 35% Ausbeute isoliert werden (Einträge 1-3). In diesem Zusammenhang zeigte sich auch, dass die Zugabe von TFA einen positiven Effekt auf die Bildung von **100** hatte (Eintrag 4). Bei der Verwendung von TFE hingegen wurde unabhängig von dem verwendeten Iodan exklusiv das Spirolacton **102** in bis zu 32% Ausbeute gebildet (Einträge 6 und 7). Auch die Reaktionstemperatur hatte einen deutlichen Einfluss auf die Bildung des Spirolactams **102**. Während bei 60 °C in Acetonitril bis zu 49% Ausbeute an **100** erhalten werden konnten, sank dieser Wert bei 0 °C auf 5% und bei Raumtemperatur auf 28% Ausbeute ab (Einträge 7-9). Die Ausbeute von **102** blieb mit etwa 20% hingegen nahezu unverändert. Im Gegensatz zu der Reaktion in DCM erwies sich die

Zugabe von TFA nicht als förderlich und auch eine katalytische Reaktionsführung brachte keine Verbesserung (Einträge 11 und 12). Eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur durch einen Wechsel zu Propionitril als Lösungsmittel ermöglichte nochmals eine leichte Steigerung der Ausbeute auf einen Maximalwert von 52% (Eintrag 13).

Tabelle 1. Optimierung der Reaktionsbedingungen.



| Eintrag ^[a] | Iod-Quelle | Lösungs- mittel | Additiv (Äquiv.) | Temp. / °C | t / min | Ausbeute [%] ^[b] | | |
|------------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|---------------|------------|-----------------------------|-----------|-----------|
| | | | | | | 100 | 101 | 102 |
| 1 | PIFA | EtOAc | - | 50 | 60 | - | - | - |
| 2 | PIFA | CHCl ₃ | - | 50 | 60 | - | - | - |
| 3 | PIFA | DCM | - | 40 | 20 | n.b. | 18 | 35 |
| 4 | PIFA | DCM | TFA (1) | 40 | 30 | n.b. | 37 | 20 |
| 5 | HTIB | DCM | - | 40 | 20 | n.b. | 32 | 20 |
| 6 | HTIB | TFE | - | 70 | 15 | - | - | 23 |
| 7 | PIFA | TFE | - | 70 | 15 | - | - | 32 |
| 8 | PIFA | MeCN | - | 0 | 90 | 30 | 5 | 21 |
| 9 | PIFA | MeCN | - | RT | 20 | 26 | 28 | 22 |
| 10 | PIFA | MeCN | - | 60 | 30 | n.b. | 49 | 19 |
| 11 | PIFA | MeCN | TFA (1) | 60 | 10 | 15 | 17 | 21 |
| 12 | PhI (20 Mol-%) | MeCN | TFA (2.1) <i>m</i> CPBA | 60 | 60 | 25 | 18 | 24 |
| 13 | PIFA | EtCN | - | 90 | 15 | - | 52 | 23 |
| 14 | PIFA ^[c] | EtCN | - | 90 | 15 | n.b. | 38 | 20 |
| 15 | PIFA | EtCN | TFA (1) | 90 | 10 | - | 21 | 16 |

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 0.1 mmol **99** in 2.0 mL wasserfreiem Lösungsmittel und 0.12 mmol des Iodans. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. [c] Es wurden 2.0 Äquiv. PIFA verwendet.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen sollte nun auch ein potentieller Einfluss der Esterfunktionalität untersucht werden (Abbildung 42). Hierzu wurden die Enamide

99a-d mit unterschiedlichen Alkylresten synthetisiert und in Gegenwart von PIFA in Propionitril bei 90 °C umgesetzt. Dabei stellte sich heraus, dass von dem ursprünglich verwendeten Methylester abweichende Alkylreste einen negativen Einfluss auf den Ausgang der Reaktion hatten und die Ausbeuten der jeweiligen Enamide **99a-d** deutlich geringer ausfielen. Die isolierten Mengen des Spirolactons **102** hingegen blieben unverändert und konnten im Falle des *iso*-Propylesters **102c** sogar leicht gesteigert werden.

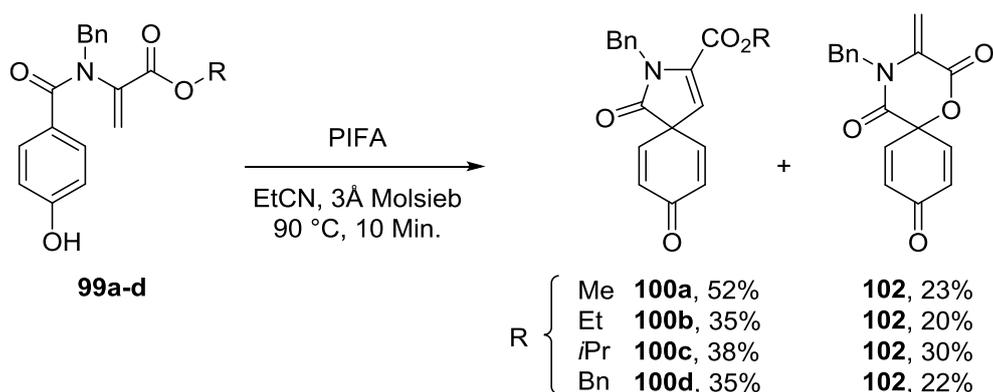


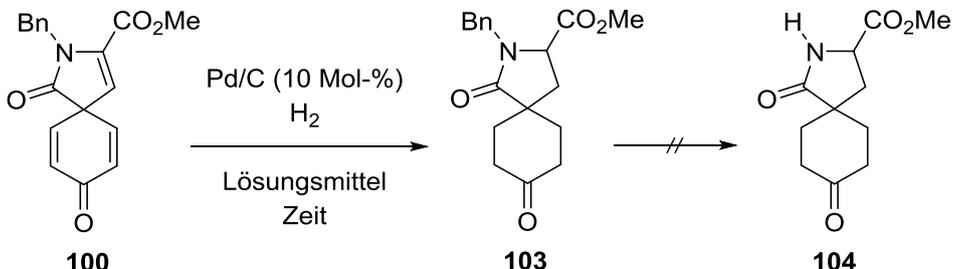
Abbildung 42. Einfluss des Esters auf die Ausbeute der beiden Reaktionsprodukte **100** und **102** der oxidativen Spirozyklisierung.

Entsprechend der Retrosynthese sollte nach erfolgreicher Spirozyklisierung die Reduktion des α,β -ungesättigten Esters möglichst unter organokatalytischen Bedingungen und in einer asymmetrischen Reaktionsführung erfolgen. Dieser Schritt kann prinzipiell sowohl aus dem geschützten Spirolactam **100**, als auch aus dem entschützten Spirolactam **85** erfolgen.

Erste strategische Überlegungen sahen vor, zunächst eine Entschützung vorzunehmen, um so zu zeigen, dass die Abspaltung der Benzylgruppe grundsätzlich möglich ist. Versuche einer hydrogenolytischen Abspaltung mittels Palladium auf Aktivkohle unter einer Atmosphäre von elementarem Wasserstoff schlugen jedoch fehl (Tabelle 2). Unter den gegebenen Bedingungen kam es zwar durch Hydrierung sowohl des Fünfrings, als auch des Dienensystems zur Bildung der vollständig gesättigten Verbindung **103**, jedoch nicht zur reduktiven Spaltung der N-C-Bindung. Selbst unter drastischen Bedingungen von bis zu 80 bar Wasserstoff in reiner Essigsäure konnte keine Entschützung unter Bildung der Verbindung **104** nachgewiesen werden (Eintrag 5). Weitere Versuche der reduktiven Abspaltung,

etwa der Verwendung von elementarem Lithium in Kombination mit Naphthalin, schlugen ebenfalls fehl und führten in den meisten Fällen lediglich zur Zersetzung des Startmaterials.

Tabelle 2. Hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe.



| Eintrag | Lösungsmittel | t /h | p(H ₂) /bar | Ergebnis |
|---------|---------------|------|-------------------------|-------------------------------|
| 1 | MeOH | | 1 | Dimethylacetal von 103 |
| 2 | MeOH | | 1 | Dimethylacetal von 103 |
| 3 | AcOH | 20 | 1 | 103 |
| 4 | AcOH | 17.5 | 50 | 103 |
| 5 | AcOH | 24 | 80 | 103 |

Da eine Abspaltung der Benzylgruppe als nicht realisierbar anzunehmen war, sich eine Schutzgruppe jedoch als essentiell für die gewünschte oxidative Spirozyklisierung herausstellte, musste eine alternative, unter anderen Bedingungen abspaltbare, Schutzgruppe gewählt werden. Naheliegend war daher die Verwendung der *para*-Methoxybenzylgruppe, da diese, auf Grund der erhöhten Elektronendichte im aromatischen System, auch die Möglichkeit einer oxidativen Entschützung eröffnete.^[102]

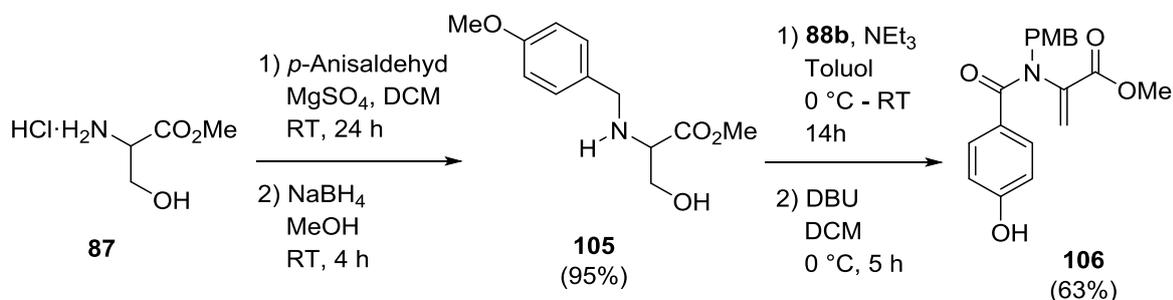


Abbildung 43. Darstellung des PMB-geschützten Enamids **106**.

Entsprechend der Synthese des benzylierten Enamids **99** erfolgte auch die Darstellung des PMB-geschützten Enamids **106** durch Reduktive Aminierung von *DL*-Serinmethylesterhydrochlorid (**87**) mit *para*-Anisaldehyd, anschließender Umsetzung mit dem Säurechlorid **88b** und DBU-initiiertes Eliminierung (Abbildung 43). Unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen gelang die oxidative Spirozyklisierung zum PMB-geschützten Spirolactam **107** in 38% Ausbeute einhergehend mit der bereits bekannten Spirolactonisierung in weiteren 17% Ausbeute (Abbildung 44. Produktverteilung der Umsetzung des PMB-geschützten Enamids **106** unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen.). Zusätzlich wurde die Bildung eines dritten Produktes **109** in 22% Ausbeute beobachtet, welches aus der Reaktion des Amid-Carbonyl-Sauerstoffs und der PMB-Schutzgruppe resultierte. Hierbei erfolgt sehr wahrscheinlich eine Aktivierung des Methoxy-substituierten Phenols, gefolgt von einem intramolekularen Angriff in *para*-Position unter C-O-Bindungsknüpfung. Deprotonierung des Phenols führt letztlich zur Bildung des zweiten Dienonsystems.

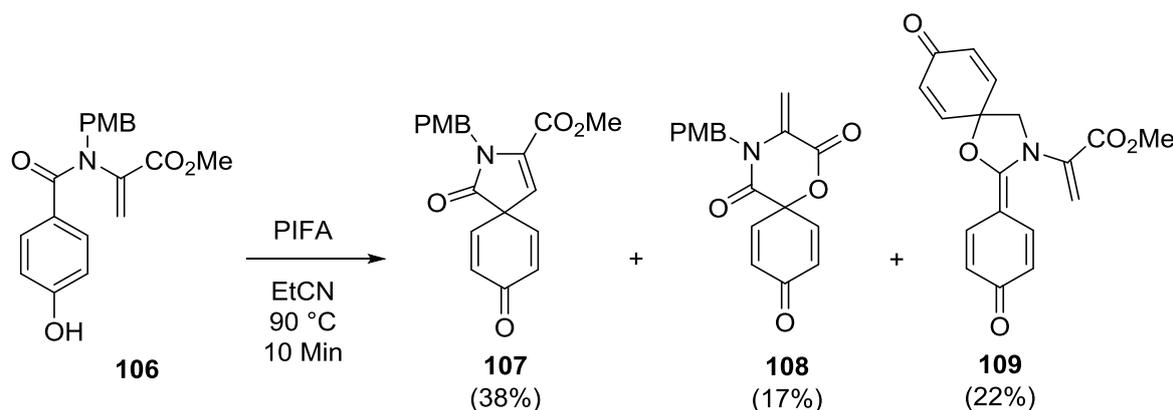


Abbildung 44. Produktverteilung der Umsetzung des PMB-geschützten Enamids **106** unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen.

Bemühungen einer reduktiven Entschützung von **107** schlugen ebenso fehl wie schon zuvor für **100** und auch die Abspaltung unter hydrogenolytischen Bedingungen lieferte lediglich die Hydrierungsprodukte **111** und **112** (Abbildung 45). Wie bereits erwähnt, bietet die PMB-Schutzgruppe zusätzlich die Möglichkeit einer Abspaltung unter oxidativen oder stark sauren Bedingungen. Gängige Protokolle, etwa die Hydrolyse in Gegenwart von TFA/TfOH oder die Umsetzung mit DDQ führten jedoch nicht zu einer Freisetzung des sekundären Amids, wo hingegen die Reaktion mit CAN in einer oxidativen Addition von Wasser und eines Nitrations an die Doppelbindung in der Bildung von **110** mündete.

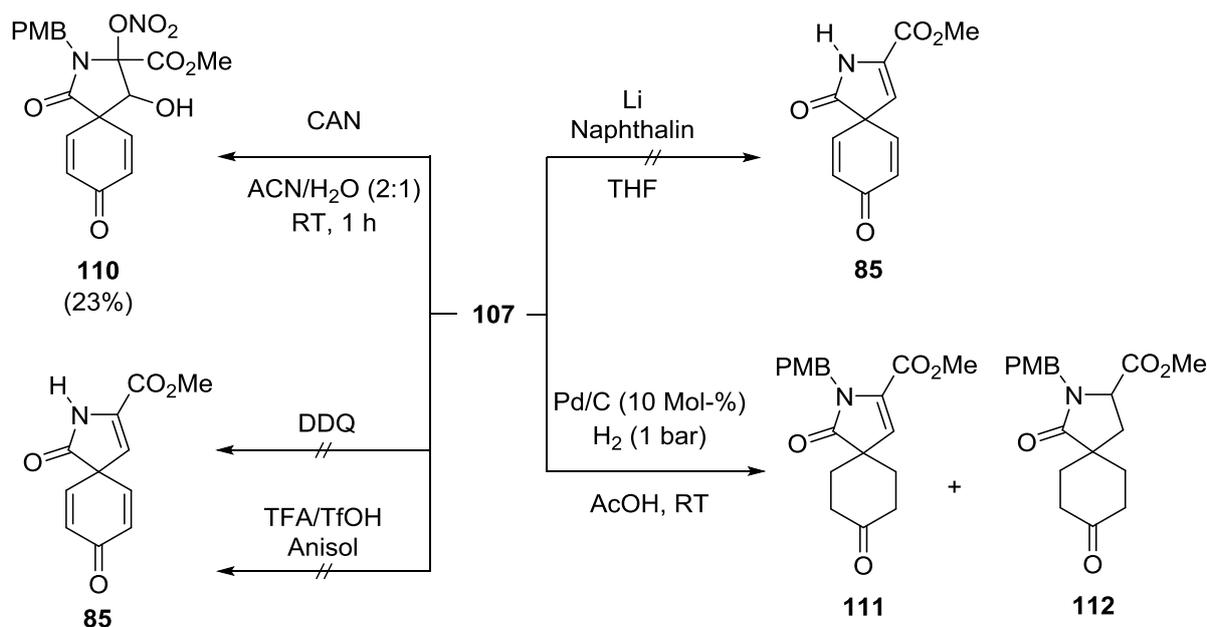


Abbildung 45. Versuch der Spaltung der PMB-Schutzgruppe unter oxidativen oder reduktiven Bedingungen.

Die Einführung einer Schutzgruppe stellt für den Schritt der Aryl- λ^3 -iodan-vermittelten Spirozyklisierung zwar einen unverzichtbaren Schritt dar, jedoch erwies sich die Wahl einer Benzyl- bzw. PMB-Schutzgruppe im Sinne der weiteren Totalsynthese als nicht praktikabel, da eine Abspaltung auf der Stufe der Spirolactame **100** bzw. **107** nicht realisierbar war. Aus diesem Grund bedurfte es einer vollständig neuen Schutzgruppenstrategie.

1.1. Alternative Schutzgruppenstrategien

Wie sich gezeigt hatte, erwiesen sich sowohl die Benzyl- als auch PMB-Schutzgruppe als äußerst inert gegenüber einer Vielzahl von Abspaltungsbedingungen. Daher sollte in einem neuen Ansatz eine Schutzgruppe gewählt werden, die eine wesentlich einfachere Abspaltung unter mildereren Bedingungen verspricht. Eine solche Schutzgruppe wäre etwa die leicht zu installierende und unter sauren Bedingungen wieder spaltbare Boc-Gruppe.^[102] Umsetzung von *DL*-Serinmethylesterhydrochlorid (**87a**) mit Boc₂O lieferte Boc-Ser-Me **113** in quantitativer Ausbeute (Abbildung 46). Allerdings konnte bei dem Versuch der Darstellung des entsprechenden Enamids lediglich das Eliminierungsprodukt **114** isoliert werden. Offensichtlich verringert die Boc-Gruppe die Nucleophilie des

Stickstoffatoms soweit, dass keine Reaktion mehr mit dem Säurechlorid erfolgt und die Bildung des Amids vollständig unterdrückt wird.

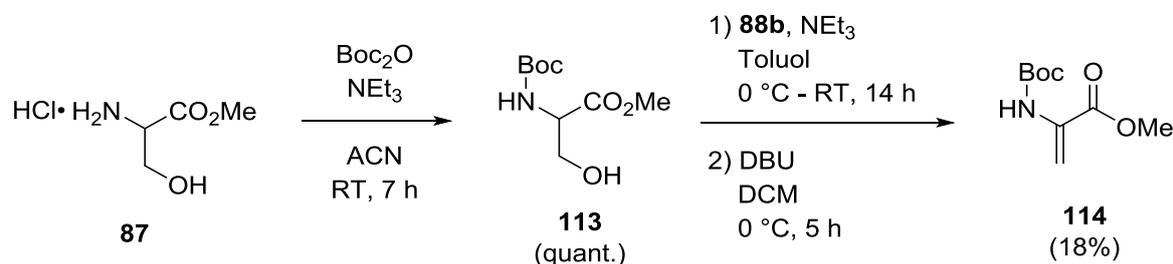


Abbildung 46. Versuch der Darstellung eines Boc-geschützten Enamids.

Alternativ sollte die Boc-Schützung daher auf der Stufe des Enamids **86a** erfolgen. Hierzu wurde die Hydroxyfunktionalität von **86a** zunächst in den *tert*-Butyl-dimethylsilylether überführt und **86c** dann mit Boc₂O in Gegenwart von Triethylamin und DMAP zum *N*-Boc-OTBDMS-Enamid **115a** umgesetzt (Abbildung 47 - a). Unter diesen Reaktionsbedingungen kam es allerdings teilweise zur Spaltung des Silylethers und die freigesetzte Hydroxygruppe reagierte ebenfalls mit dem Anhydrid zum *N*-Boc-O-Boc-Enamid **116**. Eine solche Reaktion wurde auch für das entsprechende *Tri*-isopropylsilyl-geschützte Enamid **86d** beobachtet, konnte jedoch durch sorgfältige Optimierung der Reaktionsbedingungen unterbunden und das gewünschte *N*-Boc-O-TIPS-Enamid **115b** in bis zu 57% Ausbeute erhalten werden (Abbildung 47 - b).

Erste Versuche einer direkten Umsetzung von **115b** in der oxidativen Spirozyklisierung führten nicht zu dem gewünschten Spirolactam, sondern ließen vielmehr eine Zyklisierung unter Beteiligung der Boc-Gruppe und der C-C-Doppelbindung vermuten. Folglich ist auch hier davon auszugehen, dass für die gewünschte Reaktivität eine freie Hydroxygruppe nötig ist, was zunächst die Spaltung des Silylethers erforderte. Allerdings erfolgte beim Versuch der Entschützung mit TBAF auch die Abspaltung der Boc-Gruppe. Weitere Versuche, zum Beispiel einer basischen Hydrolyse in Methanol, wurden zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht unternommen.

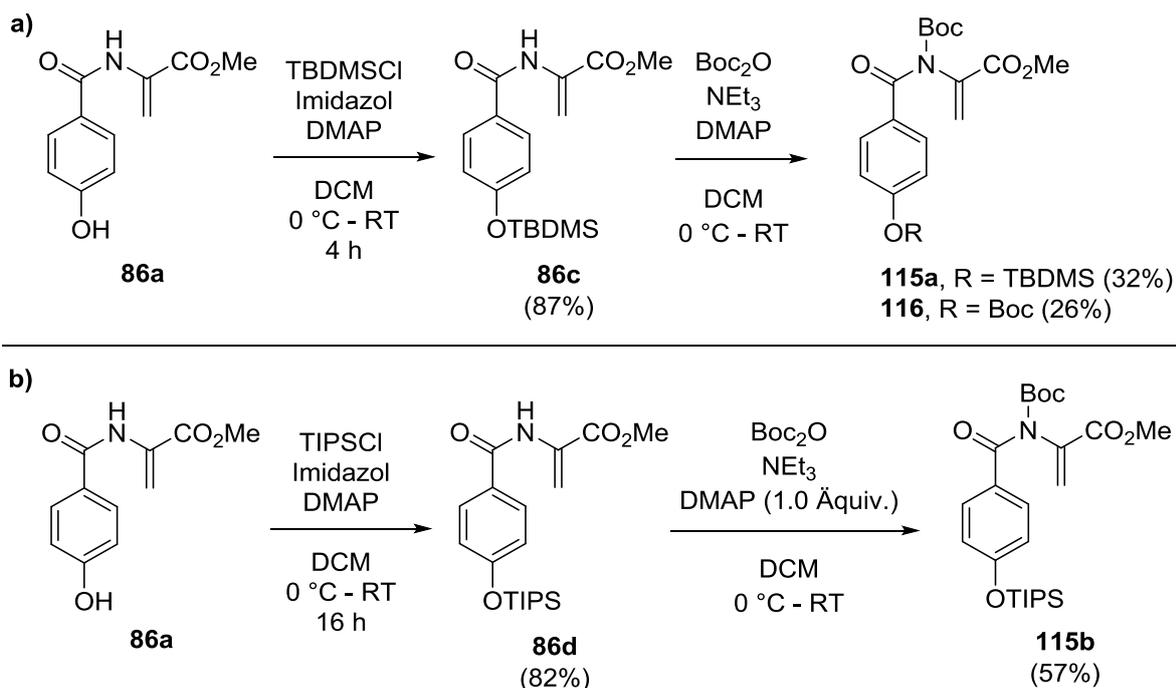


Abbildung 47. a) Synthese des *N*-Boc-*O*-TBDMS-geschützten Enamids **115a** und beobachtetes „Schutzgruppen-scrambling“; b) Synthese des *N*-Boc-*O*-TIPS-geschützten Enamids **115b**.

1.2. Überarbeitete Synthesestrategie

Da die gewählten Schutzgruppenstrategien sich aus vielerlei Hinsicht als problematisch erwiesen haben, wurde eine alternative Retrosynthese erdacht (Abbildung 48). Entsprechend der ursprünglichen Synthesepaltung, sollten nun nach erfolgreicher oxidativer Spirozyklisierung die Hydrierung des ungesättigten Fünfrings und anschließend die Ringöffnung erfolgen. Vorteil dieser Route wäre die Freisetzung eines sekundärenamins **118**, da davon auszugehen ist, dass das Fehlschlagen der Entschützung auf die geringe Reaktivität des Amid-Motivs zurückzuführen ist.

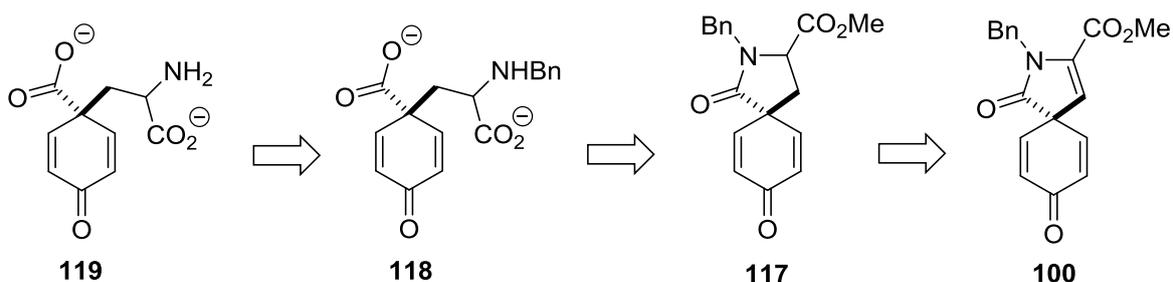
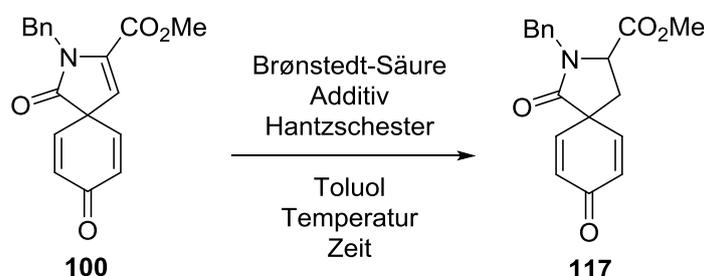


Abbildung 48. Überarbeitete Retrosynthese des Arogenats.

Mit Hinblick auf eine potentielle asymmetrische Reaktionsführung wurde daher die Möglichkeit einer Hydrierung des benzylierten Spirolactams **100** mit Hantzschester in Gegenwart einer Brønstedt-Säure untersucht.^[103] Zur Überprüfung dieses Ansatzes wurden zunächst die achiralen Säuren Diphenylphosphat (DPP) und Phenylphosphinsäure (PPS) gewählt (Tabelle 3). Weder unter katalytischen Bedingungen noch bei Verwendung stöchiometrischer Mengen der Brønstedtsäure konnte jedoch ein Umsatz des Startmaterials beobachtet werden. Auch das verwendete Additiv oder die Reaktionstemperatur schienen keinen Einfluss auf den Ausgang der Reaktion zu haben und somit erwies sich das Spirolactam **100** auch in dieser Umsetzung als äußerst inert.

Tabelle 3. Untersuchungen zur konjugierten Reduktion.



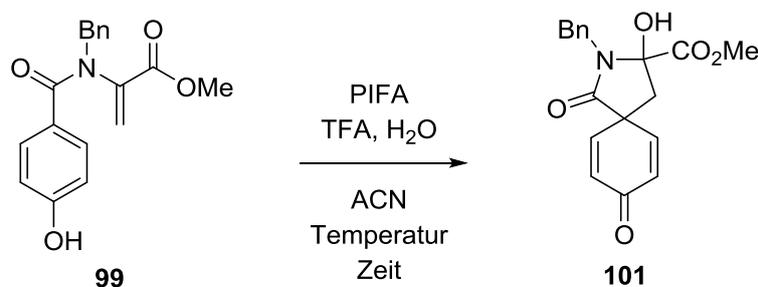
| Eintrag ^[a] | Brønstedt-Säure (Äquiv.) | Additiv (Äquiv.) | T /°C | t /h | Ergebnis |
|------------------------|--------------------------|------------------|---------|------|-------------|
| 1 | DPP (0.1) | AcOH (1.1) | 50 | 24 | kein Umsatz |
| 2 | DPP (1.0) | AcOH (1.1) | 50 | 30 | kein Umsatz |
| 3 | DPP (1.0) | TFA (1.0) | 50 - 80 | 30 | kein Umsatz |
| 4 | DPP (1.0) | TFA (1.0) | Reflux | 20 | kein Umsatz |
| 5 | PPS (0.1) | AcOH (1.1) | 50 | 24 | kein Umsatz |
| 6 | PPS (1.0) | AcOH (1.1) | 50 | 30 | kein Umsatz |
| 7 | PPS (1.0) | TFA (1.0) | 50 - 80 | 30 | kein Umsatz |
| 8 | PPS (1.0) | TFA (1.0) | Reflux | 20 | kein Umsatz |

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 0.08 mmol **100** in 1.0 mL Lösungsmittel.

Den entscheidenden Schritt dieser Reaktion stellt die Protonierung der C-C-Doppelbindung unter Ausbildung eines Iminiumions dar. Alternativ und wesentlich einfacher sollte ein solches Iminiumion auch durch Eliminierung von Wasser aus dem Spirolactam **101** entstehen. Um größere Mengen von **101** für darauffolgende Hydrierexperimente zu generieren, galt es daher zunächst die Reaktionsbedingungen für dessen Synthese zu optimieren (Tabelle 4). Ausgehend

von den optimierten Reaktionsbedingungen für die Darstellung des ungesättigten Spirolactams **100** konnte durch Verringerung der Reaktionstemperatur eine Steigerung der Ausbeute von **101** auf 26% beobachtet werden (Eintrag 2). Wie bereits gezeigt, spielt das Vorhandensein von Wasser eine entscheidende Rolle in der Bildung von **101** und folglich führte die Zugabe von 1.1 oder 2.1 Äquivalenten Wasser zu einer deutlichen Zunahme der Ausbeute auf 40% respektive 44% (Einträge 3 und 4). Im Gegensatz zur Darstellung von **100** erwies sich auch die Zugabe von TFA als positiv (Eintrag 5) sowie eine Reaktion bei niedrigen Temperaturen, so dass **101** unter optimierten Bedingungen in bis zu 65% Ausbeute isoliert werden konnte (Eintrag 8).

Tabelle 4. Optimierung der Reaktionsbedingungen.



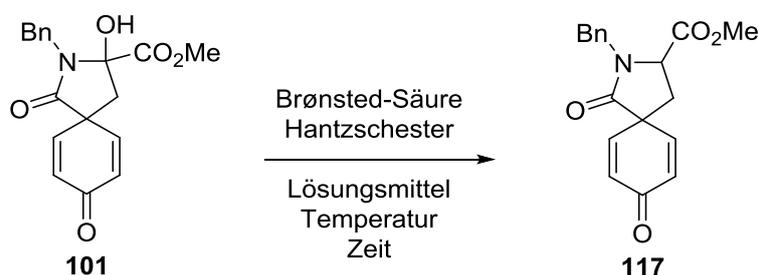
| Eintrag ^[a] | T /°C | t /Min | TFA /Äquiv. | H ₂ O /Äquiv. | Ausbeute /% |
|------------------------|----------|-----------|----------------|-----------------------------|----------------|
| 1 | 60 | 10 | - | - | 11 |
| 2 | RT | 20 | - | - | 26 |
| 3 | RT | 20 | - | 1.1 | 40 |
| 4 | RT | 20 | - | 2.1 | 44 |
| 5 | RT | 20 | 1.1 | 1.1 | 51 |
| 6 | 0 | 90 | - | - | 30 |
| 7 | 0 | 120 | 1.0 | - | 44 |
| 8 | 0 | 90 | 1.1 | 1.1 | 65 |

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 0.1 mmol **99**, 1.2 Äquiv. PIFA in 1.0 mL Lösungsmittel. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

In den darauffolgenden Untersuchungen zur Reduktion des Hemiaminals **101** mit Hantzschester als Hydridquelle wurde zunächst erneut Diphenylphosphat als Brønstedtsäure verwendet (Tabelle 5). Sowohl ohne, als auch mit der Zugabe von TFA konnte bei 60 °C in Toluol zwar ein Umsatz des Startmaterials beobachtet, jedoch kein definiertes Reaktionsprodukt isoliert werden (Einträge 1 und 2). Auch der Wechsel zu dem deutlich azideren *N*-(Diphenylphosphoryl)-1,1,1-

trifluormethansulfonamid (DPP-NHTf) führte nicht zu dem gewünschten Ergebnis und der Bildung von **117**. So konnte bei der Reaktion von **101** in Toluol bei Raumtemperatur oder unter Reflux zwar anteilig Startmaterial reisoliert werden, jedoch keine weitere Verbindung, die unter Umständen Aufschlüsse auf mögliche Nebenreaktionen liefern könnte (Einträge 3 und 4). Auch eine verringerte Reaktionstemperatur, bei der die Reaktion entropisch begünstigt sein sollte, oder der Wechsel des Lösungsmittels führten nicht zur Bildung von **117** (Einträge 5-7).

Tabelle 5. Untersuchungen zur Reduktion des Spirolactams **101**.



| Eintrag ^[a] | Brønstedt-Säure (Äquiv.) | Lösungsmittel | T [°C] | t [h] | Ergebnis |
|------------------------|--------------------------|---------------|--------|-------|---------------------------|
| 1 | DPP | Toluol | 60 | 40 | 70% 101 reisoliert |
| 2 ^[b] | DPP | Toluol | 60 | 40 | 52% 101 reisoliert |
| 3 | DPP-NHTf | Toluol | RT | 90 | 75% 101 reisoliert |
| 4 | DPP-NHTf | Toluol | Reflux | 17.5 | 70% 101 reisoliert |
| 5 | DPP-NHTf | Toluol | -20 | 72 | kein Umsatz |
| 6 | DPP-NHTf | DCM | -20 | 72 | kein Umsatz |
| 7 | DPP-NHTf | DCM | 40 | 24 | kein Umsatz |

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 0.061 mmol **101** in 2.0 mL Lösungsmittel. [b] 0.2 Äquiv. TFA wurden zugesetzt.

Zuletzt wurde auch die Verwendung von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ als lewissaures Aktivierungsreagenz zur Generierung des Iminiumions sowie Triethylsilan als Hydridquelle untersucht. Erste Kontrollexperimente im Kleinstmaßstab zeigten, dass sowohl in der Kombination von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ mit Hantzschester als auch Triethylsilan ein vollständiger Umsatz von **101** erfolgte, die bei Ersterem jedoch zur Bildung einer Vielzahl von Produkten führte.

1.3. Fazit

Zwar konnte die vollständige Totalsynthese des Arogenats (**82**) nicht realisiert werden, jedoch gelang mit der Darstellung des Enamids **100** mittels einer Aryl- λ^3 -iodan-vermittelten oxidativen Spirozyklisierung zumindest der Schlüsselschritt der Synthese. Durch gezielte Variierung der Struktur des Enamids **86** konnte unter optimierten Bedingungen das gewünschte Spirolactam **100** in 56% Ausbeute erhalten werden. Die Verwendung einer Schutzgruppe am amidischen Stickstoff stellte sich dabei als essentiell heraus. Im Fall der hier verwendeten Benzylschutzgruppen schlugen die Bemühungen zur Abspaltung der Schutzgruppe nach erfolgter Zyklisierung jedoch ebenso fehl, wie die Reduktion des 5-Rings oder die reduktive Dehydroxylierung des Halbaminals **101**. Auch alternative Schutzgruppenstrategien stellten sich als synthetisch sehr problematisch heraus.

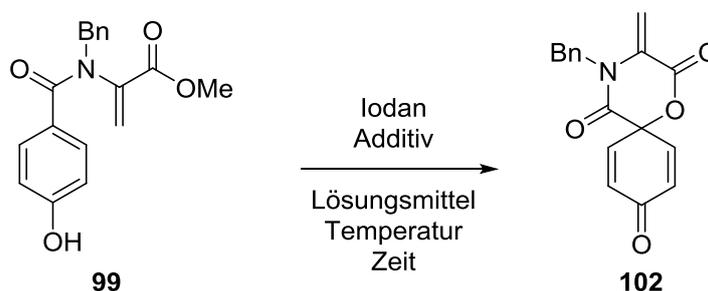
Weitere Untersuchungen zu dieser an sich vielversprechenden Route sind also zwingend notwendig, eine klare Aussage hinsichtlich der zu verfolgenden Strategie kann jedoch nicht gemacht werden. Allerdings scheint die reduktive Dehydroxylierung momentan als die am vielversprechendste Option.

Neben der gewünschten Bildung des Spirolactams **100** konnte eine Vielzahl unerwarteter und zum Teil unbekannter Reaktionen bei der Umsetzung der jeweiligen Enamide beobachtet werden. So stellten etwa die Bildung des δ -Spirolactons **102** als auch des Oxazols **94** eine in der Chemie der hypervalenten Iodverbindungen noch nicht beschriebene Reaktivität dar.

2. Aryl- λ^3 -iodan-vermittelte oxidative 6-Ring Spirolactonisierung von Benzamidoacrylaten – Synthese von δ -Spirolactonen

Als Nebenprodukt der oxidativen Spirozyklisierung des benzylierten Enamids **99** konnte bei der Reaktion in Acetonitril bei 60 °C neben dem gesuchten Spirolactam **100** auch das δ -Spirolacton **102** in 8% isoliert werden (Abbildung 41, Seite 50). Des Weiteren konnte bei den Optimierungsstudien zur Darstellung von **100** gezeigt werden, dass bei Verwendung von TFE als Lösungsmittel exklusiv das Spirolacton **102** gebildet wird (Tabelle 1, Seite 51). Während 5-Ring-Spirolactonisierungen weithin bekannt sind, wurde eine solche 6-Ring-Spirozyklisierung aus einem Carbonsäurederivat zu diesem Zeitpunkt noch nicht beschrieben.^[104] Daher sollte im Folgenden überprüft werden, ob die Reaktionsbedingungen weiter optimiert und so gezielt das δ -Spirolacton **102** dargestellt werden kann (Tabelle 6).

Tabelle 6. Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Darstellung des Spirolactons **102**.



| Eintrag | Iodan | Lösungs- mittel | Additiv (Äquiv.) | T /°C | t /Min | Ausbeute ^[b] /% |
|------------------|-------------|--------------------|---------------------|----------|-----------|-------------------------------|
| 1 | PIFA | TFE | - | 70 | 20 | 32 |
| 2 | HTIB | TFE | - | 70 | 15 | 23 |
| 3 | PIFA | TFE | TFA (1.0) | 70 | 60 | 38 |
| 4 ^[c] | PIFA | TFE | TFA (1.0) | 70 | 60 | 44 |
| 5 ^[c] | PIFA | TFE | TFA (2.0) | 0 | 60 | 48 |
| 6 ^[c] | PIFA | HFIP | TFA (1.0) | 0 | 180 | 35 |
| 7 | PIDA | TFE | - | 0 - 70 | 180 | - |

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 0.1 mmol **99**, 1.2 Äquiv. Iodan in 2 mL Lösungsmittel [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. [c] Es wurden 2.0 Äquiv. der Iodan verwendet.

Ausgehend von den bereits voroptimierten Bedingungen konnte gezeigt werden, dass bei der Reaktion in TFE mit PIFA bei 70 °C durch Zugabe von TFA eine leichte Steigerung der Ausbeute erfolgte (Eintrag 3). Ein zweifacher Überschuss an TFA

sowie die Absenkung der Reaktionstemperatur auf 0 °C führten jeweils zu einer weiteren Zunahme auf bis zu 48% (Einträge 4 und 5). Auch in HFIP konnte die exklusive Bildung von **102** beobachtet werden, allerdings in geringeren Ausbeuten (Eintrag 6). Andere Iodane, wie etwa das *Kosers* Reagenz (HTIB) oder PIDA erwiesen sich in der beobachteten Reaktion als weniger effizient oder als gänzlich unreaktiv (Einträge 2 und 7).

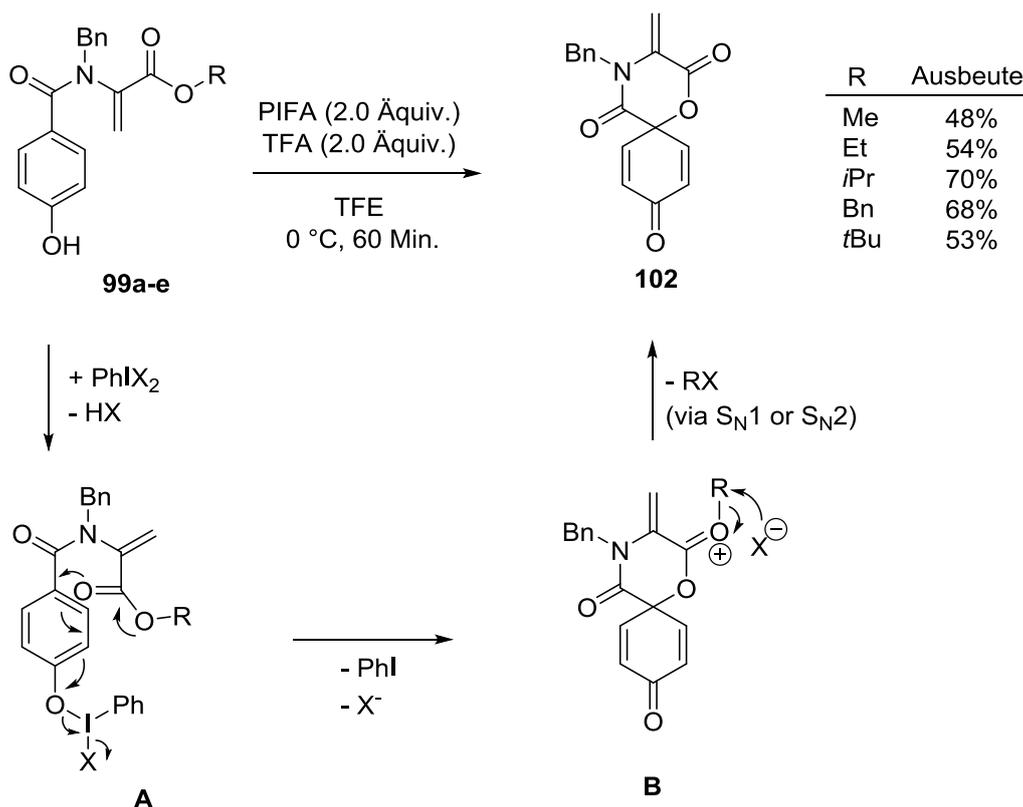


Abbildung 49. Postulierter Mechanismus der Aryl- λ^3 -iodan-vermittelten oxidativen Spirolactonisierung und Einfluss des Esters auf die Ausbeute.

Da es bei der Bildung des δ -Spirolactons zu einer Spaltung der Esterfunktionalität kommt, war davon auszugehen, dass der Alkylsubstituent am Ester einen Einfluss auf den Ausgang der Reaktion hat. Ein solcher Einfluss sollte daher anhand der Spirolactonisierung der Enamide **99a-e** mit sterisch unterschiedlich anspruchsvollen Alkylresten R untersucht werden (Abbildung 49). Dabei zeigte sich eine deutliche Zunahme der Ausbeute von **102** in der Reihenfolge $\text{Me} < \text{Et} < \textit{iPr} \approx \text{Bn}$ entsprechend dem zunehmenden sterischen Anspruch dieser Alkylreste. Basierend auf dieser Beobachtung wurde ein Mechanismus postuliert, bei dem durch phenolische Umpolung die Bildung des Intermediats **A** erfolgt, welches intramolekular nukleophil

vom Ester-Carbonyl-Sauerstoff unter Ausbildung des Oxoniumions **B** angegriffen wird. Aus diesem erfolgt dann *via* eines S_N1- oder S_N2-Mechanismus die Bildung des Spirolactons **102**. Entsprechend des Maximums der isolierten Ausbeute in der Umsetzung des *iso*-Propyl- bzw Benzylesters **102c** bzw. **102d** scheint ein S_N1-artiger Mechanismus am wahrscheinlichsten, da beide Funktionalitäten eine relativ stabile carbokationische Abgangsgruppe bilden können. Dieser Annahme folgend sollte ein Maximum daher eigentlich bei der Verwendung des *tert*-Butylesters beobachtet werden. Dass dies nicht der Fall war, kann unter Umständen dadurch erklärt werden, dass die *tert*-Butylgruppe wegen ihres sterischen Anspruchs den nukleophilen Angriff des Carbonyl-Sauerstoffs behindert. Die Möglichkeit eines radikalischen Prozesses konnte auf Grund ESR-Spektroskopischer Messungen und Radikalabfangreaktionen mit TEMPO ausgeschlossen werden.

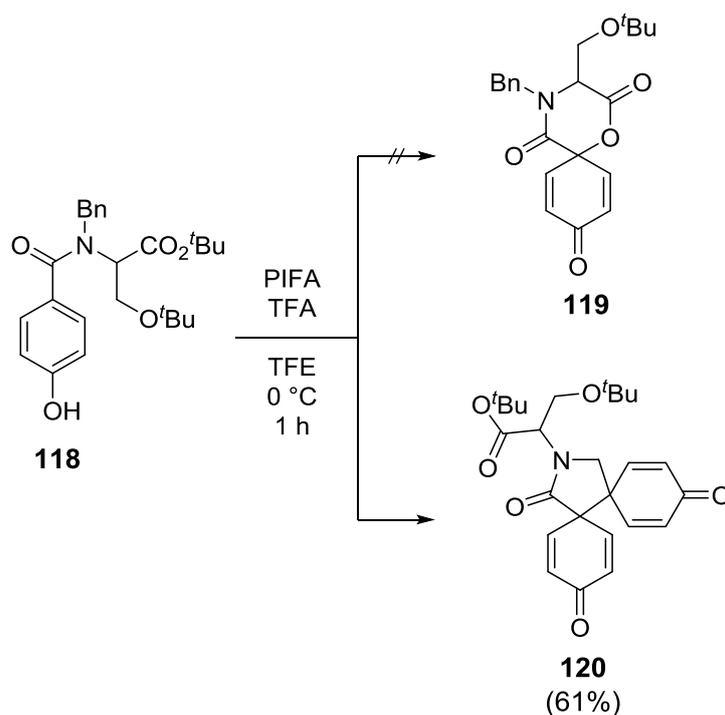


Abbildung 50. Unerwartete Bildung des trizyklischen Dienons **120** bei der Umsetzung des Serinderivats **118**.

Des Weiteren sollte untersucht werden, ob es sich bei der sechsring Spirolactonisierung um eine allgemeine Reaktivität handelt, die sich auch auf andere Systeme übertragen lässt. Hierzu wurde das Serinderivat **118**, ein Nebenprodukt aus der Darstellung des Enamids **99e**, welches zwar die Esterfunktionalität jedoch keine Doppelbindung aufweist, unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt

(Abbildung 50). Erneut zeigte sich dabei die variable und zum Teil unvorhersehbare Reaktivität der untersuchten Systeme in Gegenwart eines Aryl- λ^3 -iodans, diesmal anhand der Bildung des trizyklischen Dienons **120**. Die Bildung des zweiten Dienonsystems und der Einbau eines weiteren Sauerstoffatoms lässt sich mit dem Vorhandensein von Wasser in der Reaktion erklären (Abbildung 51). Das durch PIFA aktivierte Intermediat **A** erfährt einen intramolekularen nukleophilen Angriff durch das aromatische System der Benzylgruppe unter C-C-Bindungsknüpfung, wobei sich ein relativ stabiles Diallylkation **B** ausbilden kann, welches dann durch Addition von Wasser zur Verbindung **120** weiter reagiert. Alternativ lässt sich ein konzertierter Mechanismus beschreiben, bei dem der nukleophile Angriff des aromatischen Systems mit einem nukleophilen Angriff von Wasser in *para*-Position einhergeht und so zur Bildung von **120** führt.

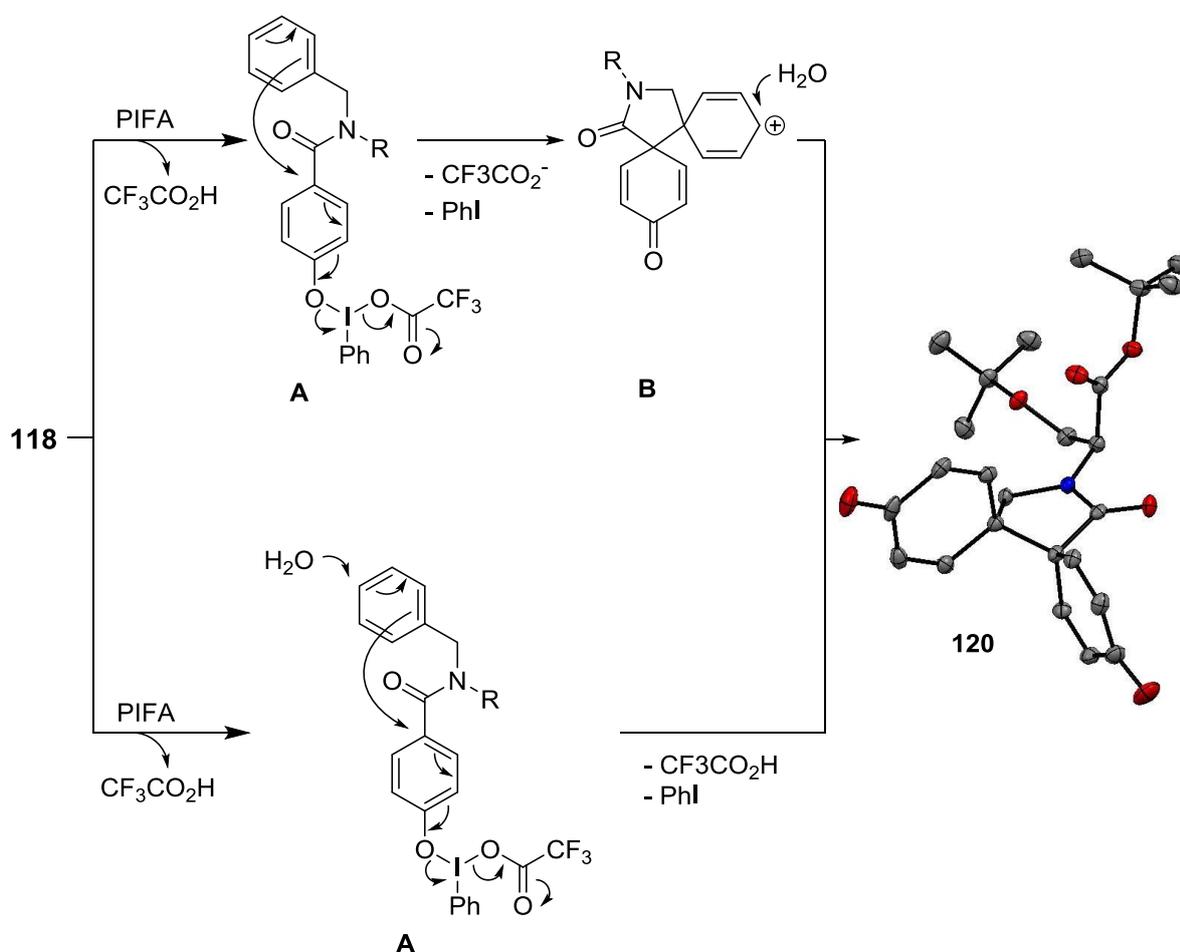


Abbildung 51. Postulierte Mechanismen der Bildung von **120** und ORTEP-Zeichnung des Trizykluses (*S*-Enantiomer; N = blau, O = rot, C = grau und Schwingungsellipsoiden auf 50% Wahrscheinlichkeitslevel. Die Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber entfernt).

Versuche die beobachtete Reaktion z. B. durch die Zugabe von Wasser weiter zu optimieren schlugen jedoch ebenso fehl wie Untersuchungen, die eine mögliche Beteiligung von elementarem Sauerstoff berücksichtigten.

Weitergehende Bemühungen zur Verallgemeinerung dieser Reaktivität wie etwa der Substratbreite wurden nicht unternommen. *Guillou* und Mitarbeiter beschrieben kürzlich allerdings eine fast identische Reaktion ausgehend von *para*-Methoxy-substituierten Acetaniliden.^[55]

2.1. Fazit

Mit der Darstellung des δ -Spirolactons **120** durch die oxidative Spirolactonisierung eines 2-(4-Hydroxybenzamid)-acrylats **99** gelang erstmals eine Aryl- λ^3 -iodan-vermittelte 6-Ring Spirozyklisierung ausgehend von einem Carbonsäurederivat. In diesem Zusammenhang wurden eindeutig der positive Effekt von Trifluorethanol als Lösungsmittels sowie der Einfluss der Esterfunktionalität nachgewiesen. So konnte ausgehend von dem *iso*-Propylester **99c** das gewünschte Spirolacton **102** durch Reaktion in Trifluorethanol bei 0 °C in 70% Ausbeute erhalten werden.

3. Aryl- λ^3 -iodan-vermittelte Synthese von Oxazolen durch oxidative Zyklisierung von *N*-Styrolbenzamid

Obwohl schon einige Methoden zur metallfreien als auch im Speziellen zur Iodan-vermittelten Synthese von Oxazolen in der Literatur beschrieben wurden,^[105, 31, 32g] stellte die Bildung des Oxazols **94** aus der Umsetzung des Enamids **86a** eine zu diesem Zeitpunkt unbekannte Reaktivität dar.^[32h] Es sollte daher die Möglichkeit einer Iodan-vermittelten Darstellung von Oxazolen durch die intramolekulare oxidative Zyklisierung von Enamiden weiter untersucht werden.

Als Modellverbindung hierfür diente *N*-Styrolbenzamid **125**, welches in einer simplen zweistufigen Synthese dargestellt werden kann.^[106] Ausgehend von Benzamid **121**, Phenylethanal (**122**) und Benzotriazol (**123**) wird in einer Kondensationsreaktion das Aminoaldehyd **124** gebildet welches durch eine Eliminierung von Benzotriazol in das Enamid **125** überführt wird (Abbildung 52). Mittels dieses einfachen Prozesses konnte aus kommerziell erhältlichen Benzamiden **121** eine Reihe substituierter Enamide **125** in Ausbeuten von 8-42% erhalten werden.

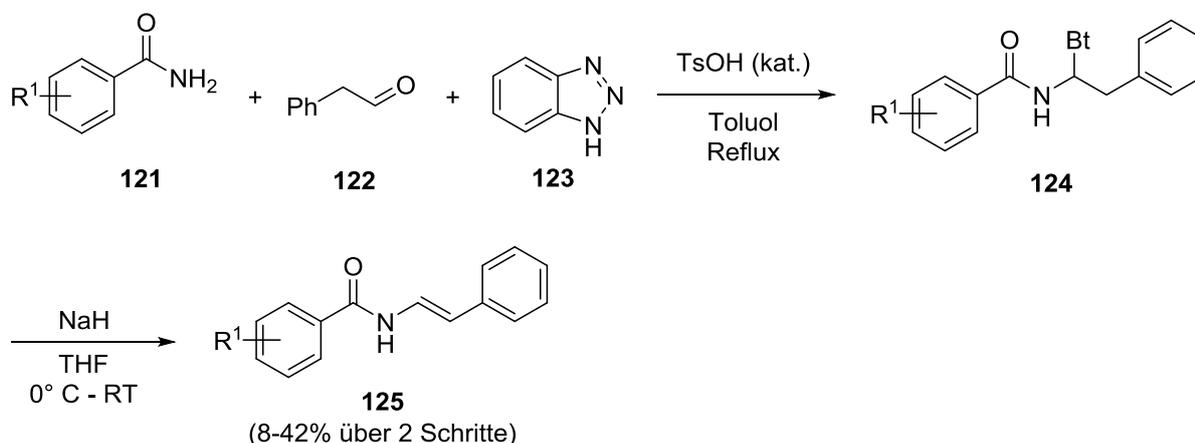


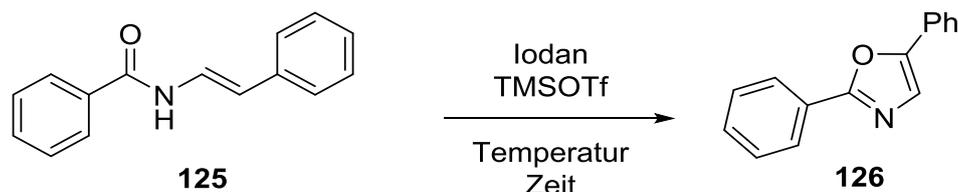
Abbildung 52. Zweistufige Synthese von substituierten *N*-Styrolbenzamid.

Erste Untersuchungen zur oxidativen Zyklisierung in Gegenwart eines Aryl- λ^3 -iodans wurden mit dem unsubstituierten Enamid **125** durchgeführt. Dabei wurden bei Verwendung von PIDA oder PIFA als Iodan-Quelle allerdings nur Spuren des gesuchten 2,5-Diphenyloxazols (**126**) beobachtet. Kürzlich konnten jedoch *Wirth* und Mitarbeiter zeigen, dass die hypervalente Iodverbindung $\text{PhI}(\text{OTf})_2$, welche *in situ* aus PIDA und TMSOTf generiert werden kann,^[107] ein sehr reaktives Reagenz in der

Oxaminierung von Alkenen darstellt.^[108] Eine solche Kombination sollte daher auch in der hier untersuchten Oxazolbildung getestet werden (Tabelle 7).

Bereits in einem ersten Versuch konnte das gewünschte Produkt in vielversprechenden 48% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 1). Weitere Versuche zur Optimierung der Reaktionsbedingungen konzentrierten sich auf das verwendete Lösungsmittel. Während ein Wechsel von DCM nach Diethylether nur eine leichte Steigerung der Ausbeute bewirkte, erhöhte sich diese durch Verwendung eines Gemisches dieser beiden Lösungsmittel deutlich (Einträge 1-5). Ein Verhältnis von 1:1 erwies sich dabei als ideal und das gewünschte Oxazol **126** konnte in 72% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 6). Ein Überschuss an Additiv führte zu keiner Verbesserung der Ausbeute, während ein zweifacher Überschuss des Oxidationsmittels und Additives eine Verringerung bewirkte (Einträge 7 und 8).

Tabelle 7. Optimierung der Reaktionsbedingungen der Umsetzung von **125** zu **126**.



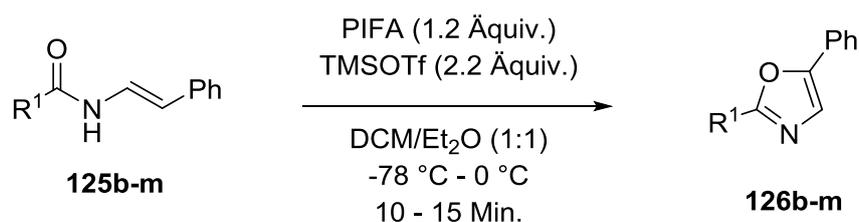
| Eintrag ^[a] | Iodan | Lösungsmittel | T / °C | t / h | Ausbeute ^[b] / % |
|-------------------------|-------------|----------------------------------|----------------|-------------|--------------------------------|
| 1 | PIDA | DCM | -78 - RT | 24 | 48 |
| 2 | PIDA | Et ₂ O | -78 - RT | 20 | 51 |
| 3 ^{[c][d]} | PIDA | Et ₂ O | -78 - RT | 16.5 | 55 |
| 4 | PIDA | DCM/Et ₂ O (1:2) | -78 - RT | 16.5 | 57 |
| 5 | PIDA | DCM/Et ₂ O (2:1) | -78 - RT | 22 | 58 |
| 6 | PIDA | DCM/Et ₂ O (1:1) | -78 - RT | 20 | 72 |
| 7 ^[d] | PIDA | DCM/Et ₂ O (1:1) | -78 - RT | 20 | 68 |
| 8 ^{[c][d]} | PIDA | DCM/Et ₂ O (1:1) | -78 - RT | 20 | 65 |
| 9 | PIDA | DCM/Et ₂ O (1:1) | -78 - RT | 5.5 | 44 |
| 10 | PIFA | DCM/Et ₂ O (1:1) | -78 - RT | 0.25 | 62 |
| 11 | PIFA | DCM/Et ₂ O (1:1) | -78 - 0 | 0.25 | 67 |
| 12^[e] | PIFA | DCM/Et₂O (1:1) | -78 - 0 | 0.25 | 75 |
| 13 ^[f] | PIDA | DCE | Reflux | 1 | 30 |

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 0.15 mmol **125**, 1.2 Äquiv. Iodan, 1.2 Äquiv. TMSOTf in 3 mL Lösungsmittel. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. [c] Es wurden 2.0 Äquiv. PIDA verwendet. [d] Es wurden 2.0 Äquiv. TMSOTf verwendet. [e] Es wurden 2.2 Äquiv. TMSOTf verwendet. [f] Es wurden 1.2 Äquiv. BF₃·OEt₂ verwendet.

Durch Verwendung von PIFA sank die Ausbeute zwar auf 62%, jedoch verringerte sich die Reaktionszeit von 20 h auf nur noch 15 min (Eintrag 10). Wurde die Reaktion nach Zugabe von TMSOTf weiter bei 0 °C anstatt wie bisher bei Raumtemperatur gerührt, war bei immer noch sehr kurzen Reaktionszeiten erneut eine leichte Zunahme der Ausbeute zu beobachten, die durch Verwendung eines zweifachen Überschusses an Additiv auf ein Maximum von 75% gesteigert werden konnte (Einträge 11 und 12). Die Verwendung der von *Zhao* und Mitarbeitern beschriebenen Kombination von PIDA und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in siedendem Dichlorethan, lieferte hingegen nur eine sehr geringe Menge von **126** (Eintrag 13).^[32h] Dieses Ergebnis verdeutlicht das Potenzial dieser milden und selektiven Reaktionsbedingungen in der oxidativen Enamid-Zyklisierung.

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen sollte im Folgenden der Einfluss der Arylgruppe R^1 in der oxidativen Zyklisierung untersucht werden (Tabelle 8). Sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Substituenten am aromatischen System wurden von den Reaktionsbedingungen toleriert und die entsprechenden 2,5-Diaryloxazole **126b-m** wurden in bis zu 77% Ausbeute erhalten (Einträge 1, 2, 4, 6 und 7). Lediglich Substrate mit Substituenten in 3-Position führten zu geringeren Ausbeuten (Einträge 3, 5 und 8). Eine Ausnahme bildete hierbei das 3-Nitro-Derivat, welches das entsprechende Oxazol **126j** in 72% Ausbeute lieferte (Eintrag 9). Das *N*-Styrolnicotinamid **125m** konnte zwar in das Oxazol **126m** überführt werden, jedoch in nur sehr geringen Ausbeuten (Eintrag 12). Des Weiteren ist anzumerken, dass die Geometrie der Doppelbindung keinen Einfluss auf den Ausgang dieser Transformation hatte, da (*Z*)-**125a** das Oxazol **126a** in vergleichbaren Ausbeuten (72%) lieferte.

Tabelle 8. Substratbreite der Reaktion.



| Eintrag ^[a] | R ¹ | Oxazol | Ausbeute / % ^[b] | Eintrag | R ¹ | Oxazol | Ausbeute / % ^[b] |
|------------------------|----------------|-------------|--------------------------------|---------|----------------|-------------|--------------------------------|
| 1 | | 126b | 68 | 7 | | 126h | 72 |
| 2 | | 126c | 70 | 8 | | 126i | 55 |
| 3 | | 126d | 65 | 9 | | 126j | 72 |
| 4 | | 126e | 77 | 10 | | 126k | 77 |
| 5 | | 126f | 59 | 11 | | 126l | 54 |
| 6 | | 126g | 77 | 12 | | 126m | 27 |

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 0.15 mmol **125** in 3 mL L\u00f6sungsmittel. [b] Isolierte Ausbeute nach S\u00e4ulenchromatographie.

Abschlie\u00dfend sollte der zugrundeliegende Reaktionsmechanismus weiter untersucht werden. Wie in den Optimisierungsstudien gezeigt, konnten bei Verwendung von PIDA hohe Ausbeuten erst nach sehr langen Reaktionszeiten beobachtet werden. Eine detaillierte Reaktionskontrolle mittels D\u00fcnschichtchromatographie zeigte, dass das Startmaterial innerhalb weniger Minuten bei Raumtemperatur umgesetzt war, jedoch nur Spuren des gesuchten Produkts gebildet wurden. Gleichzeitig schien ein Nebenprodukt mit fast identischem R_f-Wert gebildet worden zu sein, welches nach R\u00fchren \u00fcber Nacht wieder vollst\u00e4ndig verschwunden war und nun lediglich das Oxazol nachgewiesen werden konnte. Wurde die Reaktion hingegen nach wenigen

Minuten gestoppt, konnte das Oxazolinacetat **127** in bis zu 54% Ausbeute als einzelnes *cis*-Diastereomer isoliert werden. **127** entsprach dabei dem anfänglich in der Reaktion gebildeten Nebenprodukt.

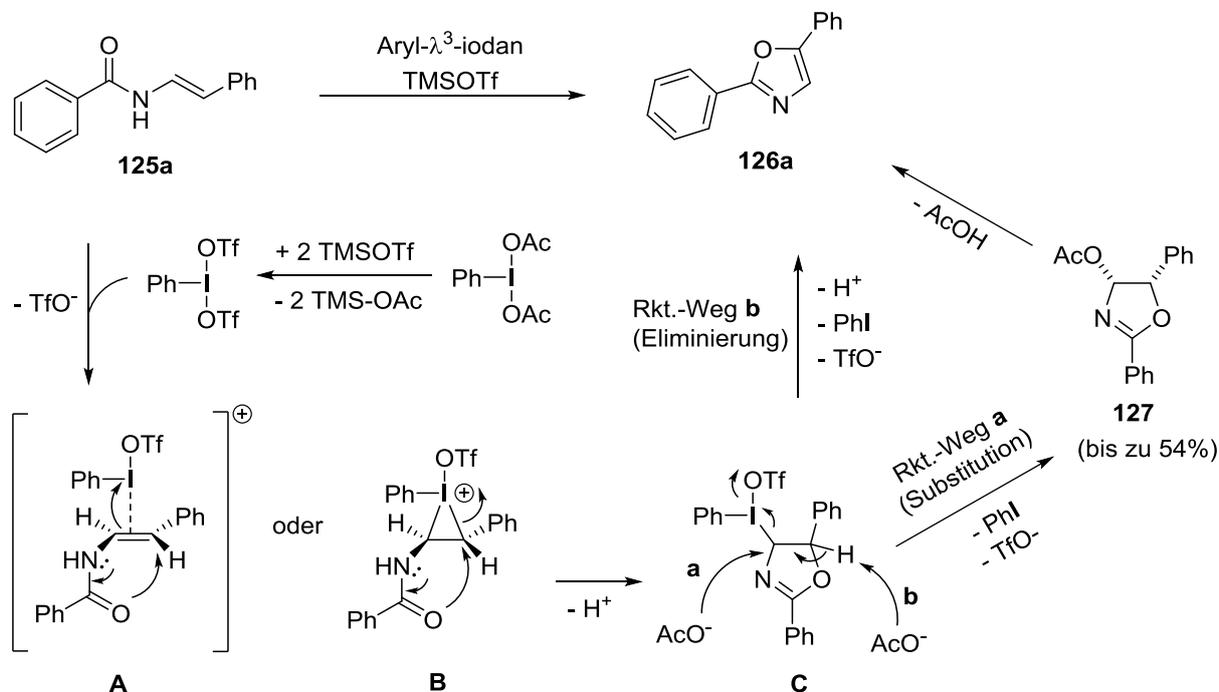
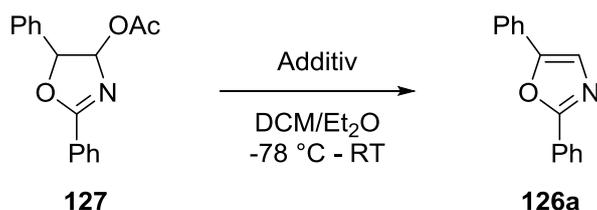


Abbildung 53. Postulierter Mechanismus der Aryl- λ^3 -iodan-vermittelten Oxazolbildung.

Entsprechend dieser Beobachtungen wurde ein Reaktionsmechanismus für die oxidative Zyklisierung entsprechend Abbildung 53 postuliert. Aus PIDA und TMSOTf *in situ* gebildetes $\text{PhI}(\text{OTf})_2$ interagiert mit der C-C-Doppelbindung des Enamids unter Ausbildung des Olefin-Komplexes **A** (π -Komplex) oder des Iodoniumions **B**, gefolgt von einem nukleophilen Angriff des Amid-Sauerstoff (5-*endo-trig* Zyklisierung) unter Bildung des Alkyliodans **C**. Die Fähigkeit des Phenylidids als Hypernukleofug zu agieren begünstigt einen weiteren nukleophilen Angriff eines Acetats und Bildung des Oxazolins **127** (Reaktionsweg **a**). Das Oxazol **126a** entsteht bei diesem Reaktionsverlauf schließlich durch die Eliminierung von Essigsäure. In einem konkurrierenden Mechanismus wird **126** durch einen Eliminierungsprozess unter Freisetzung von Iodbenzol direkt aus dem Alkyliodan **C** gebildet (Reaktionsweg **b**).

Tabelle 9. Lewissäure-vermittelte Umsetzung des Oxazolinacetats **127** zum Oxazol **126a**.

| Eintrag ^[a] | Additiv (Äquiv.) | Ausbeute |
|------------------------|-----------------------------|---------------|
| 1 | NaOAc (2.0) | kein Umsatz |
| 2 | NaOAc (2.0) TMSOTf (1.2) | kein Umsatz |
| 3 | TMSOTf (1.2) | quant. |

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 0.15 mmol **127** in 3 mL Lösungsmittel

Um zu bestätigen, dass das Oxazolin **127** tatsächlich ein Intermediat der Oxazolbildung darstellt, wurde versucht unter Reaktionsbedingungen, welche die der oxidativen Zyklisierung nachahmen, **127** in **126** zu überführen (Tabelle 9). Es wurde jedoch keine Reaktion von **127** in Gegenwart von schwach basischem NaOAc oder einer Kombination von NaOAc und TMSOTf beobachtet (Einträge 1 und 2). Bei Verwendung von TMSOTf ohne NaOAc erfolgte hingegen ein vollständiger und glatter Umsatz von **127** und das Oxazol **126a** konnte in quantitativer Ausbeute erhalten werden (Eintrag 3). Diese Ergebnisse lassen eine Lewissäure-vermittelte (TMS^+) Abstraktion des Acetats in der Bildung des Oxazols gegenüber einer baseninduzierten Eliminierung plausibler erscheinen. Weitere Anzeichen für diese Annahme liefert die deutlich verkürzte Reaktionsdauer, die bei Verwendung von PIFA in der oxidativen Zyklisierung beobachtet werden konnte. Da Trifluoracetat ein wesentlich schwächeres Nukleophil als Acetat darstellt, kann für diesen Fall der Reaktionsweg **a** vernachlässigt und eine direkte Eliminierung als vorteilhafter betrachtet werden.

3.1. Fazit

Die beschriebene Aryl- λ^3 -iodan-vermittelte Oxazolsynthese ausgehend von *N*-Styrolbenzamidin **125** durch *in situ* generiertes $\text{PhI}(\text{OTf})_2$ stellt eine sehr milde Methode zur Synthese von 2,5-Diaryloxazolen **126** dar. Damit einhergehend besteht hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, so dass eine Vielzahl von

Oxazolen **126a-m** mit elektronenreichen und elektronenarmen Substituenten am aromatischen System in 5-Position in hohen Ausbeuten und besonders kurzen Reaktionszeiten erhalten werden konnte.

Allerdings steht die Reaktion in Konkurrenz zu einer Vielzahl weiterer Methoden zur Synthese von Oxazolen, besonders zu der von *Zhao* und Mitarbeitern berichteten Variante. Trotz alledem bietet die Methode hinsichtlich des hochinteressanten Aryl- λ^3 -iodans $\text{PhI}(\text{OTf})_2$ einen wichtigen Beitrag zu der vielfältigen Chemie hypervalenter Iodverbindungen.

4. Ein neuartiges, Triazol-basiertes chirales Iodaren

4.1. Darstellung und erste synthetische Anwendung

Seit dem ersten durch *Pribram* und Mitarbeitern beschriebenen chiralen Aryl- λ^3 -iodan im Jahre 1907 wurden eine Vielzahl weiterer Verbindungen und deren Anwendung in asymmetrischen Oxidationsreaktionen beschrieben.^[17c, 23, 63, 64, 109] Trotz vielseitiger Beiträge zu dieser Variation unterschiedlichster chiraler Iodane und Iodanvorläufer hat zum jetzigen Zeitpunkt nur das von *Ishihara* und Mitarbeitern beschriebene, Lactat-basierte chirale Iodaren (*R,R*)-**51** eine breite synthetische Anwendung gefunden. Die Entwicklung weiterer chiraler Systeme ist daher von großem Interesse und bietet weitreichendes Potential.

Entsprechend der in der Aufgabenstellung beschriebenen retrosynthetischen Analyse sollte das chirale Iodaren **89** aus bevorzugt kommerziell erhältlichen Startmaterialien dargestellt werden, um einen möglichst schnellen und einfachen Zugang zu diesem zu gewährleisten (Abbildung 33, Seite 43). Ausgehend von 2-Iodbenzaldehyd (**92**) erfolgte die Darstellung des racemischen Propargylalkohols *rac*-**91** durch eine Additionsreaktion von Ethynylmagnesiumbromid in nahezu quantitativer Ausbeute (Abbildung 54). Die im Anschluss geplante enzymatische kinetische Racematspaltung (EKR) mit *candia antarctica lipase B* (CALB) und Isopropenylacetat als Acylierungsreagenz kann als Schlüsselschritt der Synthese betrachtet werden, da die EKR eines iodierten Substrats vom Typ **91** zum jetzigen Zeitpunkt nicht beschrieben wurde und somit nicht absehbar war, ob dieses von dem Enzym toleriert wird. Erfreulicherweise zeigte sich, dass, wenn auch mit deutlich längeren Reaktionszeiten, in Gegenwart von CALB selektiv die Umsetzung des *R*-Eantiomers in 49% Ausbeute zum Propargylacetat (*R*)-**128** erfolgte, während das *S*-Enantiomer unreaktiv blieb und in 47% Ausbeute sowie enantiomerenreiner Form (>99.99% *ee*) isoliert werden konnte. (*S*)-**91** wurde dann in einer kupferkatalysierten Azid-Alkin-Zykloaddition mit ebenfalls kommerziell erhältlichem Benzylazid und in Gegenwart von nur 0.5 Mol-% TTMCuCl in das Triazol (*R*)-**90** überführt.^[110]

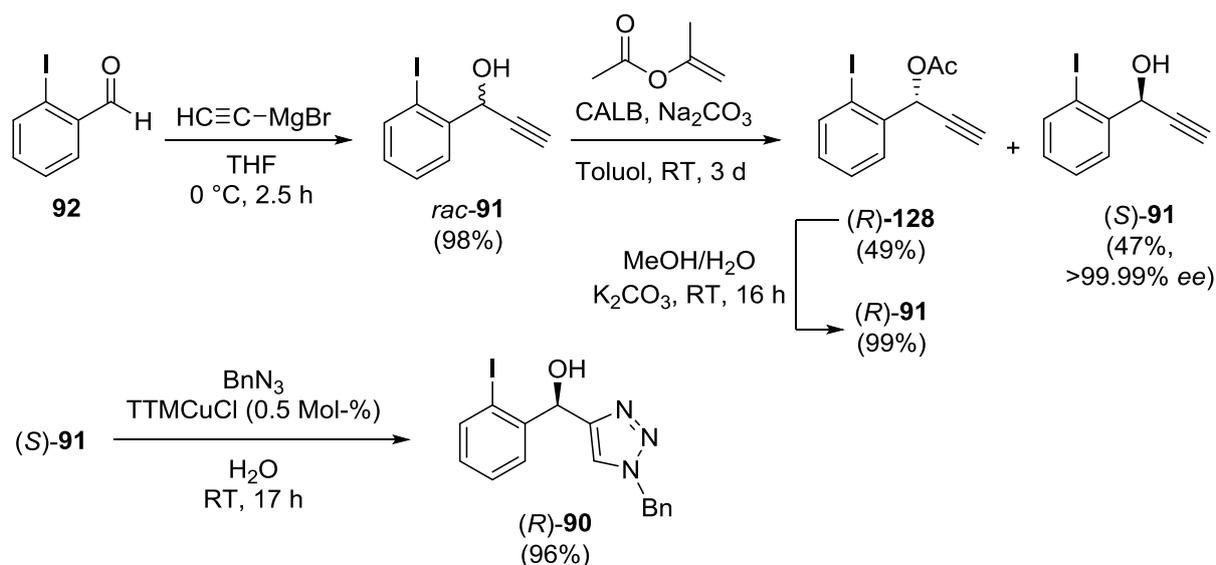


Abbildung 54. Darstellung des chiralen Iodarens (*R*)-90.

Um die Oxidation des Alkohols während der Umsetzung von **90** in die entsprechende hypervalente Spezies zu verhindern, sollte im Folgenden eine Schutzgruppe eingeführt werden. Für die ersten, vorläufigen Versuche wurde hierzu der racemische Alkohol *rac*-90 in die jeweiligen Alkyl- oder Silylether überführt und so eine kleine Bibliothek dieser Verbindungen erstellt (Abbildung 55).

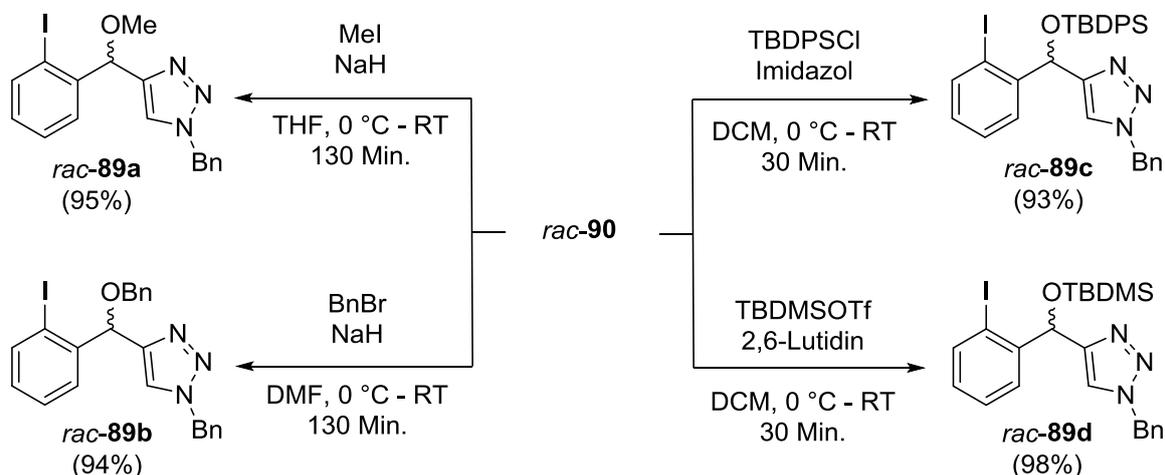


Abbildung 55. Überführung des sekundären Alkohols *rac*-90 in verschiedene Alkyl- und Silylether.

Unterschiedliche Oxidationsmittel wie Natriumperborat, Peressigsäure oder Selectfluor wurden unter verschiedenen Reaktionsbedingungen in der Oxidation der chiralen Iodarene *rac*-89 zum Iodan *rac*-130 untersucht. In den meisten Fällen konnte mittels NMR-Spektroskopie jedoch nur ein teilweiser Umsatz des Startmaterials

beobachtet werden, was auf ein relativ hohes Oxidationspotential dieser Verbindungen hindeutet. Leidglich die Oxidation des benzylgeschützten Iodarens *rac-89b* mit Selectfluor in Acetonitril bei 40 °C ermöglichte vollständigen Umsatz nach 24 h Reaktionsdauer (Abbildung 56). Neben der unvollständigen Oxidation wurde, unter den zum Teil recht harschen Reaktionsbedingungen, im Falle der als Silylether geschützten Iodarene *rac-89c* und *rac-89d* auch die Bildung des Ketons **129** beobachtet, welches vermutlich durch die Bildung einer hypervalenten Iod-Spezies und anschließende (intramolekulare) Selbstoxidation entsteht und die Notwendigkeit einer stabilen Alkoholschutzgruppe verdeutlicht.^[111]

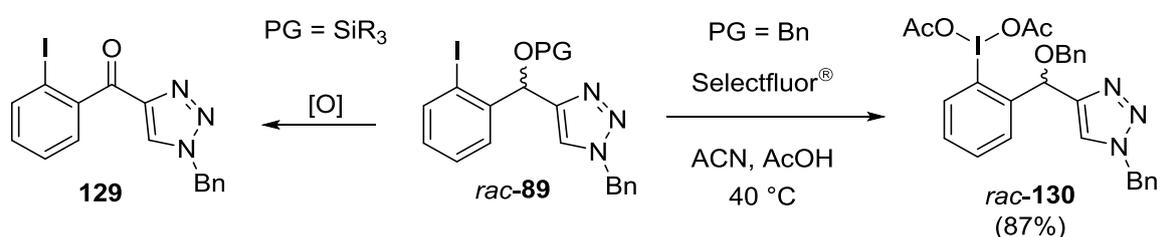


Abbildung 56. Darstellung der hypervalenten Iodverbindung *rac-130* und Oxidation der Trialkylsilylgeschützten Iodarene zum Keton **129**.

Da sich die Oxidation der Iodarene *rac-89* als relativ schwierig erwies, wurde im Folgenden die Möglichkeit einer katalytischen Verwendung untersucht. Ausgehend von dem enantiomerenreinen Alkohol (*R*)-**90** wurden entsprechend der bereits gezeigten Methode hierzu die methyl- bzw. benzylgeschützten Iodarene (*R*)-**90a** und (*R*)-**89b** dargestellt (Abbildung 57 a). Ausgehend von Benzaldehyd (**92**) ergibt sich so eine Synthese der chiralen Katalysatoren (*R*)-**89** in nur vier Schritten und einer Gesamtausbeute von 42%.

Als Testsysteme wurden die α -Oxytosylierung von Propiophenon (**58**) und die von *Harned* und Mitarbeitern beschriebene asymmetrische Dearomatisierung von 2,4-Dimethylphenol (**131**) zum Hydroxydienon **132** gewählt.^[25c, 45f, 112] Erstere lieferte bei Verwendung von 10 Mol-% (*R*)-**89** das gesuchte Produkt **59** zwar in bis zu 71% Ausbeute jedoch in racemischer Form (Abbildung 57 b). Auch das Produkt der Dearomatisierung **132** konnte in guten Ausbeuten (bis zu 66%) erhalten werden, allerdings mit einem nur minimalen Enantiomerenüberschuss (Abbildung 57 c). Die durch den chiralen Katalysator erzeugte asymmetrische Induktion ist in den vorliegenden Reaktionen folglich marginal. Da nicht jeder chirale Katalysator eine

asymmetrische Induktion in einer Reaktion hervorruft, für welche zuvor Enantiomerenüberschüsse berichtet wurden – und umgekehrt – stellt dies zugleich die Triebkraft für die Entwicklung immer neuer Katalysatoren dar. Folglich musste eine Reaktion gezielt für dieses chirale System gefunden werden.

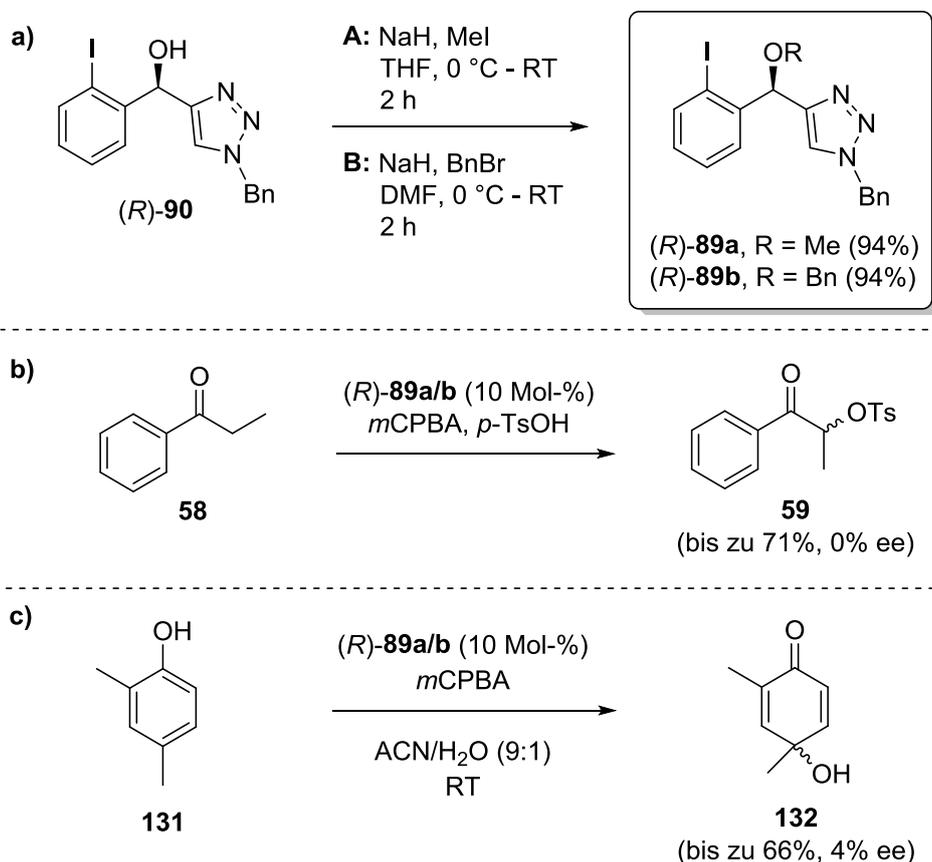


Abbildung 57. a) Darstellung der alkylierten Iodarene (*R*)-**89** sowie erste Versuche zur katalytischen Anwendung der chiralen Iodarene in b) der asymmetrischen Oxytosylierung von Propiophenon (**58**) und c) der asymmetrischen Dearomatisierung von 2,4-Dimethylphenol (**131**).

4.2. Anwendung in der asymmetrischen *Kita*-Spirolactonisierung

Eine ebenfalls gut untersuchte und unter katalytischen Bedingungen durchgeführte Reaktion stellt die, auch als *Kita*-Zyklisierung bezeichnete, asymmetrische oxidative Spirozyklisierung von 1-Naphtholpropionsäure (**64a**) dar.^[73-75, 80b] Ausgehend von 1-Naphthol (**133**) und Triethylorthopropionat (**134**) erfolgte in einer Eintopf *Friedel-Crafts*-Alkylierung-Veresterungsreaktion die Darstellung des trizyklischen Intermediats **135** (Abbildung 58). Die darauffolgende Hydrolyse-Verseifungs-

Sequenz lieferte schließlich die gewünschte Propionsäure **64a** als Vorläufer der anschließenden Untersuchungen zur asymmetrischen Spirozyklisierung.

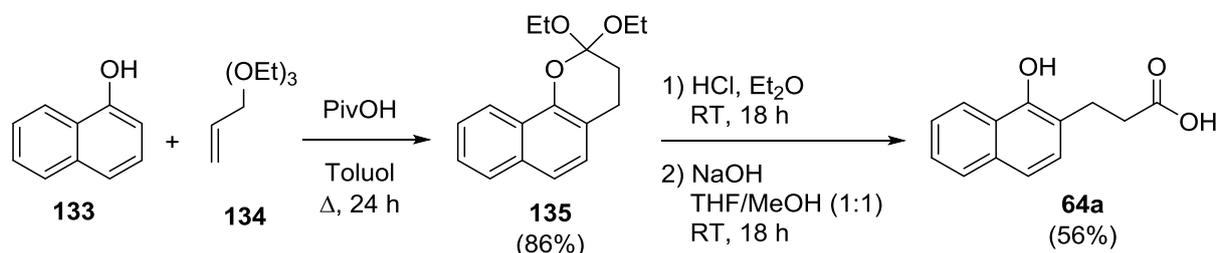
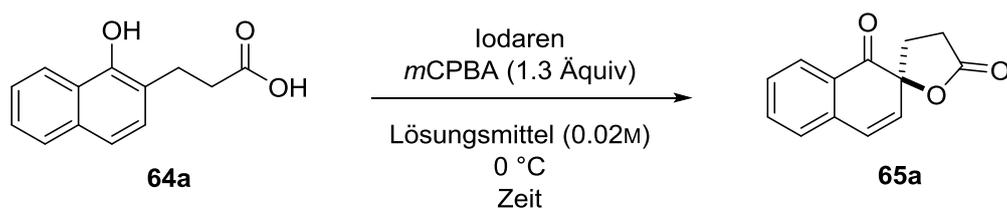


Abbildung 58. Darstellung der Naphthalinpropionsäure **64a**.

Erste Versuche zur asymmetrischen Spirolactonisierung erfolgten entsprechend der von *Kita* und Mitarbeitern berichteten Bedingungen. Unter Verwendung von 15 Mol-% des chiralen Iodarens (*R*)-**89b**, 1.3 Äquivalenten *m*CPBA als Oxidationsmittel, in DCM und geringer Substratkonzentration (0.02M) bei 0 °C konnte das gesuchte Spirolacton **65a** in 29% Ausbeute und einem recht vielversprechendem Enantiomerenüberschuss von 38% isoliert werden (Tabelle 10, Eintrag 2). Unter ansonsten identischen Bedingungen konnte hingegen bei Verwendung des methylierten Iodarens (*R*)-**89a**, auch nach 72 h Reaktionsdauer keinerlei Produkt isoliert werden.

Tabelle 10. Optimierung der Reaktionsbedingungen der asymmetrischen Spirolactonisierung.



| Eintrag ^[a] | Iodaren (Mol-%) | Lösungs-mittel | t /h | Ausbeute ^[b] /% | ee ^[c] /% |
|------------------------|--------------------------------|-------------------|------|----------------------------|----------------------|
| 1 | (<i>R</i>)- 89a (15) | DCM | 72 | - | - |
| 2 | (<i>R</i>)- 89b (15) | DCM | 36 | 29 | 38 |
| 3 | (<i>R</i>)- 89b (15) | CHCl ₃ | 48 | 16 | 10 |
| 4 | (<i>R</i>)- 89b (15) | Toluol | 72 | 12 | 14 |
| 5 | (<i>R</i>)- 89b (15) | MeNO ₂ | 48 | n.b. | - |
| 6 | (<i>R</i>)- 89b (15) | ACN | 24 | n.b. | - |
| 7 | (<i>R</i>)- 89b (25) | DCM | 24 | 34 | 40 |
| 8 | (<i>R</i>)- 89b (50) | DCM | 16 | 46 | 42 |
| 9 | (<i>R</i>)- 89b (100) | DCM | 8 | 62 | 52 |
| 10 ^[d] | (<i>R</i>)- 89b (100) | DCM | 10 | 51 | 40 |

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 0.1 mmol **64a** in 5 mL DCM. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. [c] Bestimmt mittels chiraler HPLC. [d] Die Reaktion wurde bei einer Konzentration von 0.04M durchgeführt.

Andere Lösungsmittel erwiesen sich als nur bedingt nutzbar bzw. gänzlich ungeeignet für die Reaktion. Während das Produkt in unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform oder Toluol, wenn auch in schlechten Ausbeuten und sehr niedrigen *ee* Werten, gebildet wurde (Einträge 3 und 4), konnten für die polaren Lösungsmittel Nitromethan und Acetonitril nur Spuren von **65a** nachgewiesen werden (Einträge 5 und 6). Da bei der gegebenen Katalysatorbeladung von 15 Mol-% nur eine recht geringe Ausbeute erzielt werden konnte, sollte der Einfluss dieses Parameters unter ansonsten gleichbleibenden Bedingungen weiter untersucht werden. Hierzu wurde die Katalysatorbeladung von (*R*)-**89b** sukzessive von 25 Mol-% über 50 Mol-% bis auf einen äquimolaren Wert gesteigert (Einträge 7-9). Einhergehend mit dieser Steigerung erfolgte eine stetige Zunahme der Ausbeute, die bei Verwendung von 100 Mol-% (*R*)-**89b** mit 62% mehr als das doppelte des ursprünglichen Wertes betrug (Eintrag 9). Auch der Enantiomerenüberschuss erfuhr eine, wenn auch nicht ganz so ausgeprägte, Zunahme auf 52%. Abschließend konnte gezeigt werden, dass eine höhere Konzentration sowohl hinsichtlich der Ausbeute als auch des *ee* Wertes einen negativen Einfluss hatte (Eintrag 10).

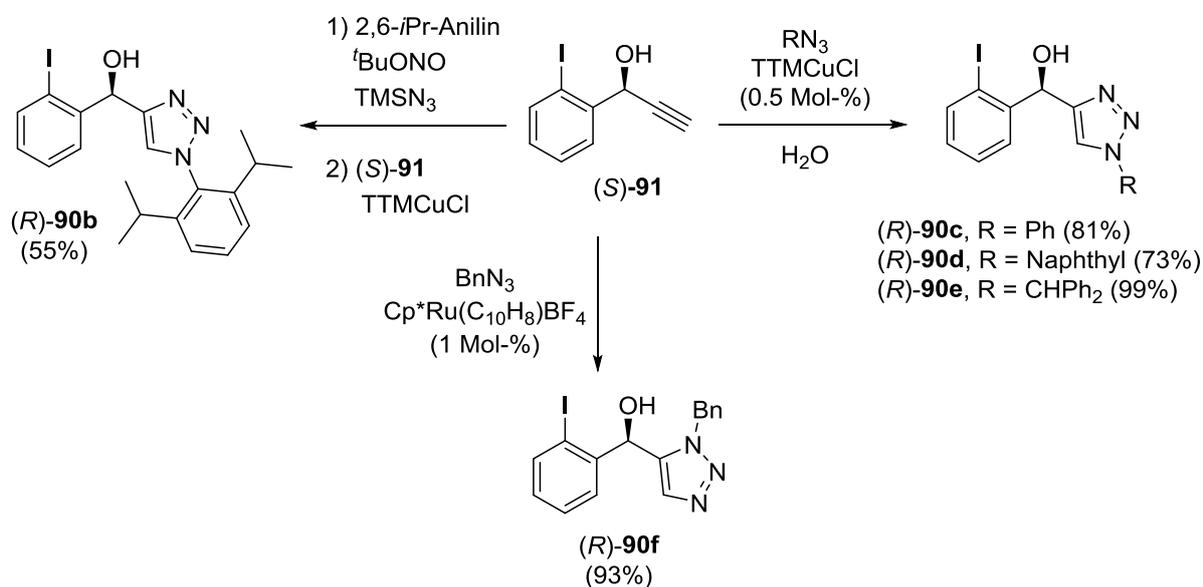


Abbildung 59. Darstellung verschieden substituierter Iodarene *via* Azid-Alkin Zykloaddition durch Variation des Azids.

Da nicht von einer weiteren Verbesserung der erzielten *ee* Werte durch einfaches Optimieren der Reaktionsbedingungen ausgegangen werden konnte, galt das Augenmerk im Folgenden der Struktur des Iodarens. Entsprechend der Synthesepaltung wurde durch simplen Austausch des Azids in der Click-Reaktion

eine Reihe von Iodarenen (**(R)-90b-f**) synthetisiert (Abbildung 59). Neben dem sterisch weniger anspruchsvollen Phenylrest konnte so eine Reihe sterisch gehinderter Substituenten in die Triazoleinheit eingeführt werden. Durch den Wechsel des katalytischen Systems zu Ruthenium konnte auch das 1,5-Isomer (**(R)-90f**) des *N*-Benzylderivats dargestellt werden.

Vorläufige Untersuchungen mit den benzylgeschützten Derivaten der so erhaltenen Iodarene ließen allerdings darauf schließen, dass der Substituent der Triazoleinheit nur einen geringen Einfluss auf den Ausgang der Reaktion hat, womit als letzter Parameter nur die Alkoholschutzgruppe übrigblieb. Trotz der während der Oxidation von *rac*-**89c** und *rac*-**89d** beobachteten Bildung des Ketons **129** fiel die Wahl auf Grund ihrer einfachen Zugänglichkeit auf die Verwendung von Silylschutzgruppen. Zusätzlich weisen diese einen potentiell positiven, höheren sterischen Anspruch auf. Dementsprechend wurden ausgehend vom *N*-Benzyltriazol (**(R)-90**) drei silylgeschützte Verbindungen (**(R)-89c-e**) dargestellt (Abbildung 60).

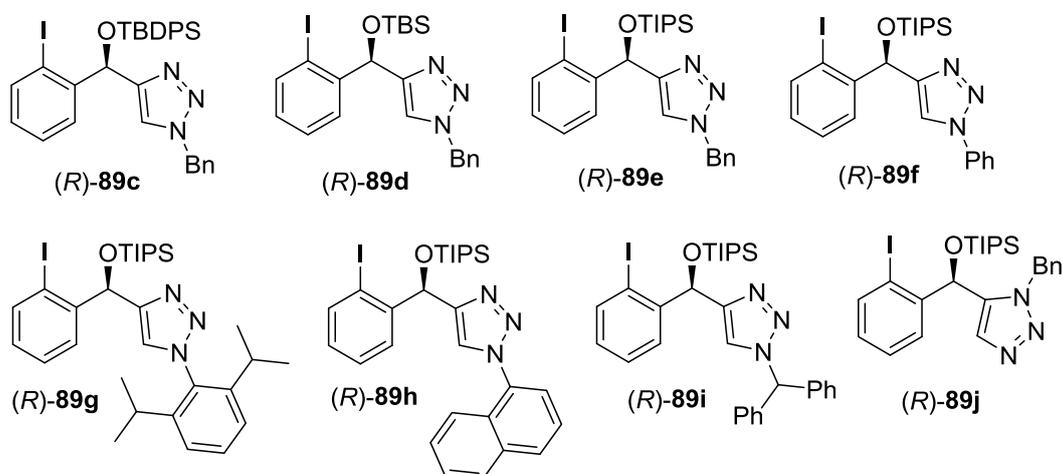
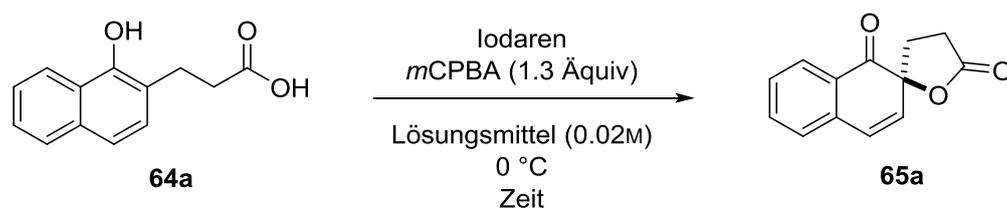


Abbildung 60. Serie der synthetisierten chiralen Iodarene mit unterschiedlichen Schutzgruppen und Alkylsubstituenten am Triazolstickstoff.

Zunächst wurden diese erneut unter katalytischen Bedingungen in der oxidativen Spirozyklisierung von **64a** getestet (Tabelle 11). Wiederum zeigte sich, dass bei Einsatz von 15 Mol-% des chiralen Katalysators nur geringe Ausbeuten des gewünschten Spirolactons **65a** isoliert werden konnten (Einträge 1-3). Ein ganz anderes Bild ergab sich für die Enantiomerenüberschüsse. Diese nahmen signifikant zu, wobei die Trialkylsilylether (**(R)-89d** und **(R)-89e**) höhere *ee* Werte lieferten, als der

tert-Butyldiphenylsilylether (*R*)-**89c**. Das Maximum von 80% ee erzielte dabei das Triisopropyl-geschützte Iodaren (*R*)-**89e** (Eintrag 3, Abbildung 61). Grund für diesen deutlichen Unterschied in den Enantiomerenüberschüssen könnte auf den bereits erwähnten sterischen Anspruch der TIPS-Gruppe und eine damit einhergehende Veränderung in der chiralen Umgebung um das zentrale Iodatome zurückzuführen sein. Während für die methyl- bzw. benzylsubstituierten Derivate (*R*)-**89a** und (*R*)-**89b** eine Wechselwirkung des Sauerstoffs mit dem Iodatome sehr wahrscheinlich ist, sollte diese auf Grund der Sterik der *iso*-Propylreste für (*R*)-**89e** nicht möglich sein. Vielmehr ist für (*R*)-**89e** eine Koordination über das Stickstoffatom in 3-Position der Triazoleinheit anzunehmen, was offensichtlich einen positiven Effekt auf die Enantioselektivität zur Folge hat.

Tabelle 11. Optimierung der Reaktionsbedingungen.



| Eintrag ^[a] | Iodaren (Mol-%) | t /h | Ausbeute ^[b] /% | ee ^[c] /% |
|-------------------------|------------------------------------|-----------|-------------------------------|----------------------------------|
| 1 | (<i>R</i>)- 89c (15) | 36 | 26 | 64 |
| 2 | (<i>R</i>)- 89d (15) | 24 | 24 | 78 |
| 3 | (<i>R</i>)- 89e (15) | 24 | 25 | 80 |
| 4 | (<i>R</i>)- 89f (15) | 36 | 28 | 80 |
| 5 | (<i>R</i>)- 89g (15) | 60 | 21 | 74 |
| 6 | (<i>R</i>)- 89h (15) | 48 | 28 | 72 |
| 7 | (<i>R</i>)- 89i (15) | 60 | 28 | 76 |
| 8 | (<i>R</i>)- 89j (15) | 72 | - | - |
| 9 | (<i>R</i>)- 89e (25) | 18 | 32 | 80 |
| 10 | (<i>R</i>)- 89e (50) | 12 | 45 | 80 |
| 11 | (<i>R</i>)- 89e (100) | 6 | 64 | 80 |
| 12^[d] | (<i>R</i>)-89e (100) | 24 | 61 | 86 (>99)^[e] |
| 13 ^[d] | (<i>S</i>)- 89e (100) | 30 | 62 | 84 |

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 0.1 mmol **64** in 5 mL DCM. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. [c] Bestimmt mittels chiraler HPLC. [d] Die Reaktion wurde bei -20 °C durchgeführt. [e] Nach einmaligem Umkristallisieren.

Nachdem der Einfluss der Schutzgruppe eindeutig nachgewiesen wurde, erfolgte nochmals die Überprüfung des Triazolsubstituenten durch Darstellung der entsprechenden Triisopropylgeschützten Iodarene (*R*)-**89f-j** (Abbildung 60). Entgegen der beobachteten Tendenz innerhalb der Schutzgruppen, ergab sich für

die Triazoleinheit keine Zunahme der asymmetrischen Induktion mit zunehmendem sterischen Einfluss. Vielmehr kam es zu einer geringfügigen Verringerung und zugleich zu einer deutlichen Zunahme der Reaktionsdauer (Einträge 5-7). Lediglich das phenylsubstituierte Iodaren (*R*)-**89f** lieferte mit 80% ee einen ebenso hohen Wert wie (*R*)-**89e** (Eintrag 4). Im Falle des 1,5-Triazols (*R*)-**89j** erfolgte sogar gar kein Umsatz des Startmaterials (Eintrag 8). In dem Derivat (*R*)-**89j** wird sowohl eine Wechselwirkung des Sauerstoffs durch die Schutzgruppe, als auch eine Wechselwirkung des Triazol-Stickstoffs in 3-Position durch dessen Anordnung unterbunden. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung einer Wechselwirkung einer dieser beiden Gruppen mit dem zentralen Iodatome, sowohl auf die Reaktivität als auch auf die Selektivität.

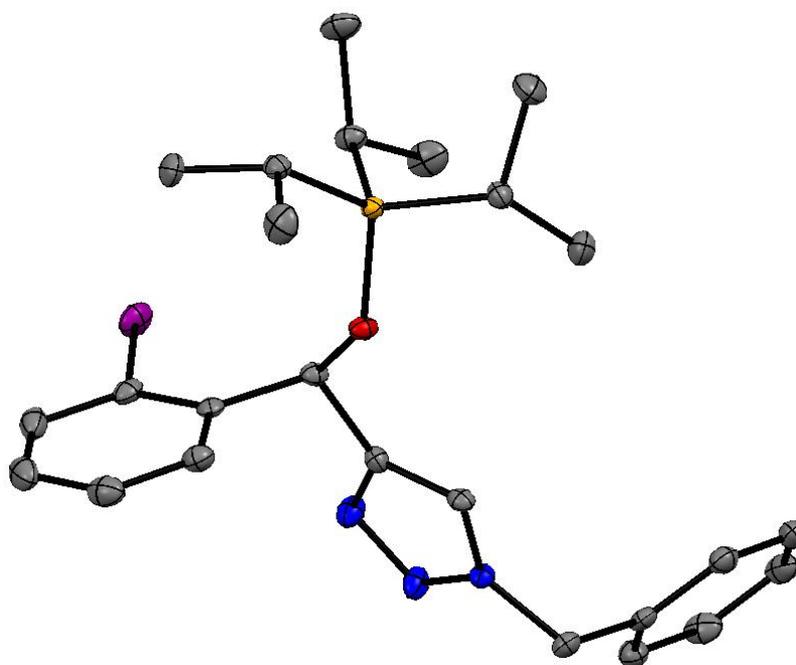


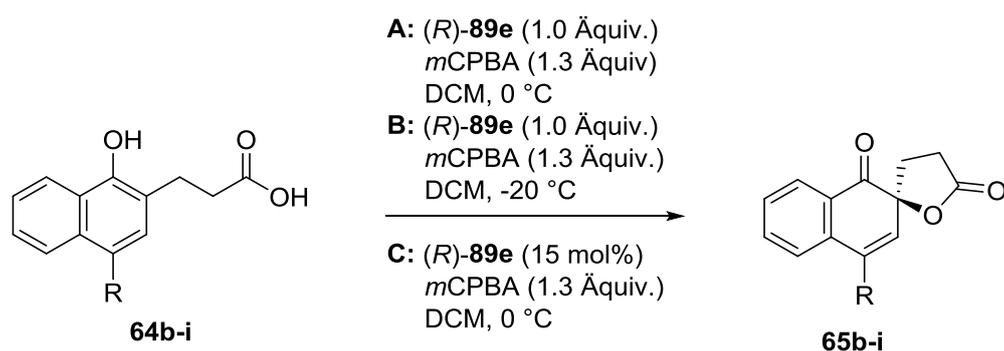
Abbildung 61. ORTEP-Zeichnung von (*R*)-**89e** (N = blau, O = rot, Si = gelb, I = violett, C = grau und Schwingungsellipsoiden auf 50% Wahrscheinlichkeitslevel. Die Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber entfernt).

Eine Steigerung der Ausbeute von **65a** konnte wiederum durch stufenweise Erhöhung der Katalysatorbeladung erreicht werden, allerdings ohne die zuvor beschriebene Zunahme des Enantiomerenüberschusses (Einträge 9-11). Zu erwähnen ist hierbei, dass das chirale Iodaren durch einfache Säulenchromatographie des Reaktionsgemisches in >95% Aubeute und ohne Epimerisierung des stereogenen Zentrums reisoliert wurde. Weiterhin gelang durch

Absenken der Reaktionstemperatur auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, bei nur geringer Abnahme der Ausbeute, eine nochmalige Steigerung des *ee* Wertes auf 86% (Eintrag 12). Abschließend ergab die Verwendung des Enantiomers (*S*)-**89e** eine vollständige Umkehr der Selektivität in der Bildung von **65a** bei zugleich fast identischen Absolutwerten bezüglich des Enantiomerenüberschuss und der Ausbeute (Eintrag 13).

Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen und der Struktur des Iodarens folgte die Überprüfung der Substratbreite. Hierzu wurden Propionsäuren **64b-i** synthetisiert, die sowohl stark und schwach elektronenziehende als auch leicht elektronendonierende Substituenten in 4-Position tragen (Tabelle 12). Für die Chlor-, Brom- und Benzoylsubstituierten Substrate **64b-d** wurde dabei eine drastische Zunahme der Ausbeute in der Reaktion bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Methode **A**) festgestellt, mit einem Maximum von 89% für das Spirolacton **65** (Einträge 1-3). Einhergehend war dies allerdings mit einer Abnahme des Enantiomerenüberschusses besonders für die halogenierten Verbindungen **65b** und **65c**. Wurde die Reaktion hingegen bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Methode **B**) durchgeführt erreichten die Enantiomerenüberschüsse Werte entsprechend der Umsetzung von **64a** (Einträge 1-3). Auch die unter diesen Bedingungen erzielten Ausbeuten der Spirolactone **65b-d** lagen, bis auf die Reaktion von **64d**, deutlich über denen der Reaktion des unsubstituierten Naphthols **64a**. Die Ergebnisse der betrachteten Substrate verdeutlichen den positiven Einfluss eines Substituenten in 4-Position bezüglich der Chemoselektivität und eröffneten somit die Möglichkeit einer katalytischen Reaktionsführung. Tatsächlich konnte für die untersuchten Derivate auch bei Einsatz von 15 Mol-% (*R*)-**89e** und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Methode **C**) eine signifikant höhere Ausbeute als in der katalytischen Spirozyklisierung von **64a** nachgewiesen werden, bei zugleich nur geringfügiger Abnahme der *ee* Werte (Einträge 1-3). Auch für das 4-Acetylnaphthol **64e** konnten mit den Methoden **A** und **C** höhere Ausbeuten beobachtet werden, jedoch kam es zu einer deutlichen Abnahme des Enantiomerenüberschusses, auch im Vergleich zum benzoylsubstituierten **64d** (Eintrag 4).

Tabelle 12. Substratbreite der oxidativen Spirozyklisierung.



| Eintrag ^[a] | R | Methode | t /h | Ausbeute ^[b] /% | ee ^[c] /% |
|------------------------|------------------------|---------|---------|-------------------------------|-------------------------|
| 1 | Cl (65b) | A | 11 | 82 | 64 |
| | | B | 72 | 77 | 80 |
| | | C | 48 | 72 | 58 |
| 2 | Br (65c) | A | 9 | 85 | 62 |
| | | B | 48 | 72 | 78 (94) ^[d] |
| | | C | 24 | 73 | 64 |
| 3 | COPh (65d) | A | 24 | 89 | 76 |
| | | B | 55 | 60 | 80 |
| | | C | 72 | 76 | 72 |
| 4 | COMe (65e) | A | 35 | 76 | 68 |
| | | B | 96 | 40 | 70 |
| | | C | 80 | 77 | 64 |
| 5 | Ph (65f) | A | 13 | 72 | 80 (>99) ^[d] |
| | | B | 50 | 63 | 82 (>99) ^[d] |
| | | C | 72 | 39 | 70 |
| 6 | Me (65g) | A | 10 | 62 | 74 |
| | | B | 24 | 67 | 76 |
| | | C | 40 | 26 | n.d. |
| 7 | Et (65h) | A | 10 | 66 | 76 |
| | | B | 24 | 62 | 76 |
| 8 | Pr (65i) | A | 12 | 65 | 72 |
| | | B | 24 | 60 | 72 |

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 0.1 mmol **64** in 5 mL DCM. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. [c] Bestimmt mittels chiraler HPLC. [d] Nach einmaligen Umkristallisieren.

Der Nachweis eines positiven Einflusses des Substituenten in 4-Position auf die Spirozyklisierung gelang für die alkylsubstituierten Naphthole **64f-i** lediglich für das 4-Phenyl Derivat **64f** (Eintrag 5). Sowohl unter katalytischen Bedingungen als auch dem stöchiometrischen Einsatz von (*R*)-**89e** konnten bei 0 °C leicht erhöhte Ausbeuten des Spirolactons **65f** isoliert werden. Zudem lagen die ee Werte bei den Methoden **A** und **B** ebenfalls bei guten 80-82%. Im Falle des 4-Methylnaphthols **64g**

kam es hingegen vor allem unter katalytischen Bedingungen zu einer signifikanten Abnahme der Ausbeute auf nur noch 26% und auch unter den weiteren Bedingungen konnte kein positiver Einfluss des Substituenten auf die Ausbeute ausgemacht werden (Eintrag 6). Zusätzlich kam es zu einer Abnahme des Enantiomerenüberschusses von bis zu 10% (Methode **B**). Ein fast identisches Bild zeigte sich in der Spirozyklisierung der 4-Ethyl- und 4-Propylnaphthole **64h** und **64i** (Einträge 7 und 8). Interessanterweise konnte dabei in der Reihe dieser an sich sterisch anspruchsvoller werdenden Reste (Me < Et < Pr) kein Zusammenhang zwischen der Größe des aliphatischen Restes und der Enantioselektivität ausgemacht werden.

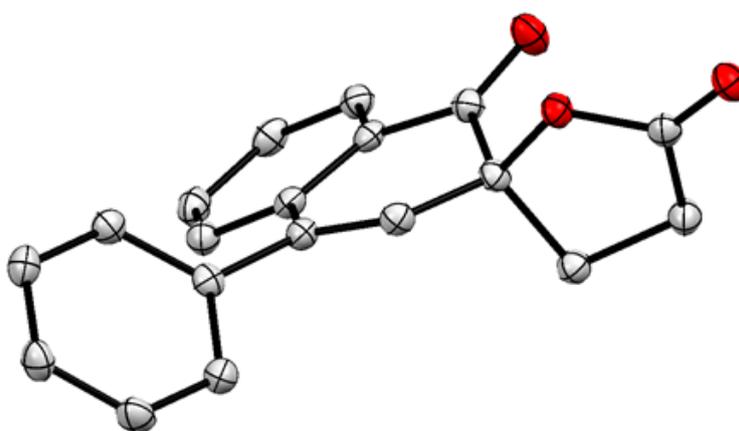


Abbildung 62. ORTEP-Zeichnung von (*S*)-**65f** (O = rot, C = grau und Schwingungsellipsoiden auf 50% Wahrscheinlichkeitslevel. Die Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber entfernt).

Abschließend gelang anhand einer Röntgenstrukturanalyse des 4-Phenyl-Spirolactons **65f** (>99.9% *ee*) die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Spirozyklisierungsprodukte als *S* Enantiomer (Abbildung 62).

4.3. Untersuchungen zur weiteren Optimierung des chiralen Iodarens

Wie aus der retrosynthetischen Analyse des chiralen Iodarens zu entnehmen, ist neben dem Substituenten des Triazols und der Alkoholschutzgruppe die Areinheit selbst ein weiterer Ansatzpunkt zur Reaktionsoptimierung. Den größten Einfluss auf die Eigenschaften ist dabei einem Substituenten in *ortho*-Position zum Iodatome zuzurechnen, da dieser in direkter Nachbarschaft zu einer möglichen Koordinationstelle von diesem liegt, was *Kita* und Mitarbeiter bereits eindrucksvoll

durch entsprechende *ortho*-Substituierung ihres chiralen Iodarens (*R*)-**47** beweisen konnten.^[74] Da höher substituierte Derivate des Iodbenzaldehyds jedoch kommerziell nicht erhältlich sind, bedarf es einer *de novo* Synthese der entsprechenden Verbindungen.

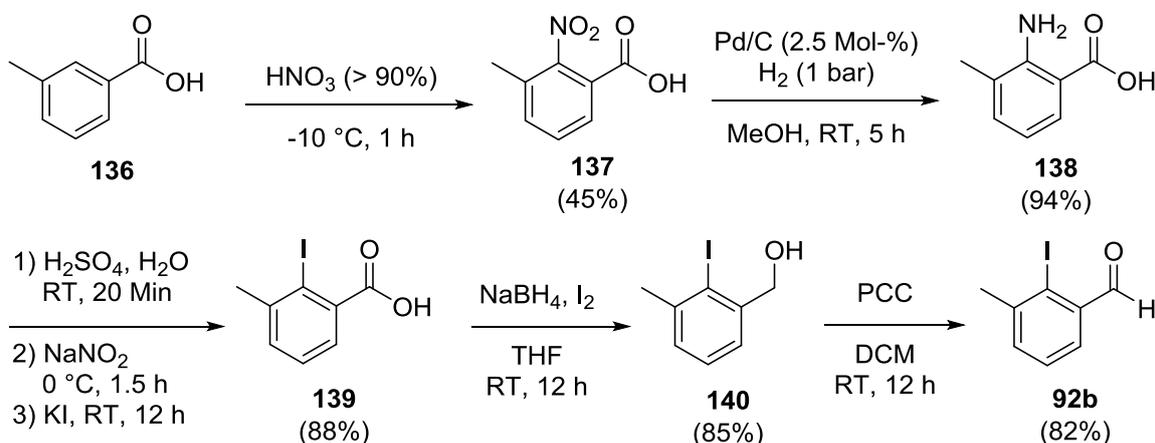


Abbildung 63. *De novo* Synthese von 3-Methyl-2-Iodbenzaldehyd (**92b**).

So konnte 3-Methyl-2-iodobenzaldehyd (**92b**) in fünf Schritten und einer Gesamtausbeute von 26% ausgehend von 3-Methylbenzoesäure (**136**) dargestellt werden (Abbildung 63). Den ersten Schritt der Synthese bildete eine Nitrierung an C2 mit rauchender Salpetersäure zur 2-Nitrosäure **137** in 45% Ausbeute, gefolgt von der Reduktion zur 3-Methylantranilsäure (**138**) mit Pd/C unter einer Wasserstoffatmosphäre. In einer *Sandmeyer*-artigen Eintopfreaktion wurde **138** anschließend in die 2-Iodbenzoesäure **139** überführt, welche in sehr guten 88% Ausbeute isoliert werden konnte. Die abschließende Sequenz aus Reduktion der Carbonsäure mit aus Natriumborhydrid und elementarem Iod *in situ* generierten Diboran und Oxidation des entstandenen primären Alkohols mittels PCC lieferte schließlich **92b** in 70% Ausbeute über zwei Schritte.

Auch die anschließende Umsetzung mit Ethynylmagnesiumbromid zum racemischen Propargylalkohol verlief problemlos und *rac*-**91** konnte in quantitativer Ausbeute isoliert werden (Abbildung 64). Erfreulicherweise erwies sich der Methylsubstituent an C3 als unproblematisch bezüglich Reaktivität als auch der Selektivität in der enzymatischen kinetischen Racematspaltung, so dass enantiomerenreines (*S*)-**91b** neben dem acetylierten R-Enantiomer (*R*)-**128b** in jeweils 44% Ausbeute isoliert werden konnte. Abschließend erfolgte die kupferkatalysierte Azid-Alkin-Zykloaddition

mit Benzylazid und Schützung der Alkoholfunktion als Triisopropylsilylether in 77% Ausbeute über zwei Schritte.

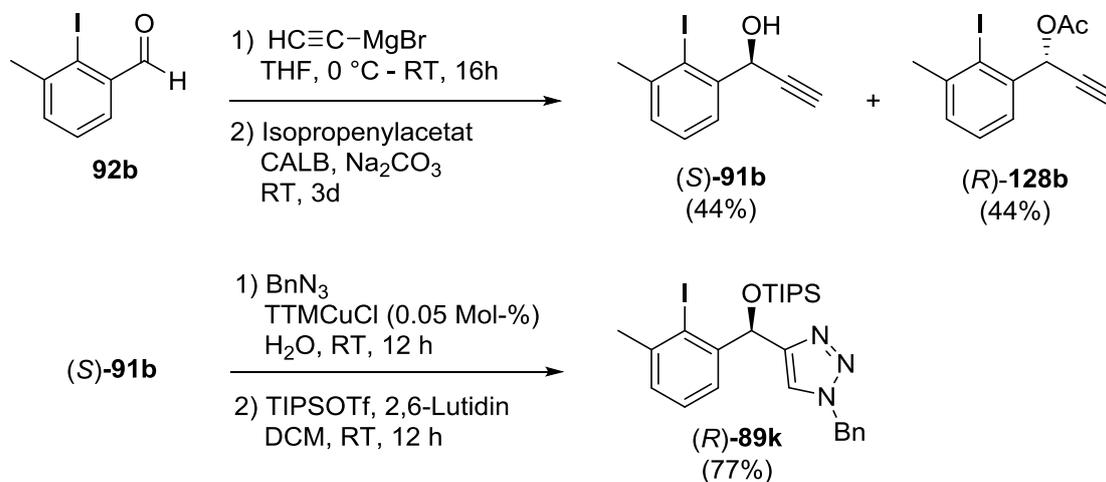


Abbildung 64. Darstellung des chiralen Iodarens (*R*)-89k.

Erste Untersuchungen mit diesem chiralen Iodaren (*R*)-89k in der asymmetrischen oxidativen Spirozyklisierung der Naphtholpropionsäure **64a** lassen auf einen positiven sowie recht ausgeprägten Einfluss der Methylgruppe schließen. Unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen konnte so bereits bei 0 °C ein Enantiomerenüberschuss von 86% für das Spirolacton **85a** nachgewiesen werden.

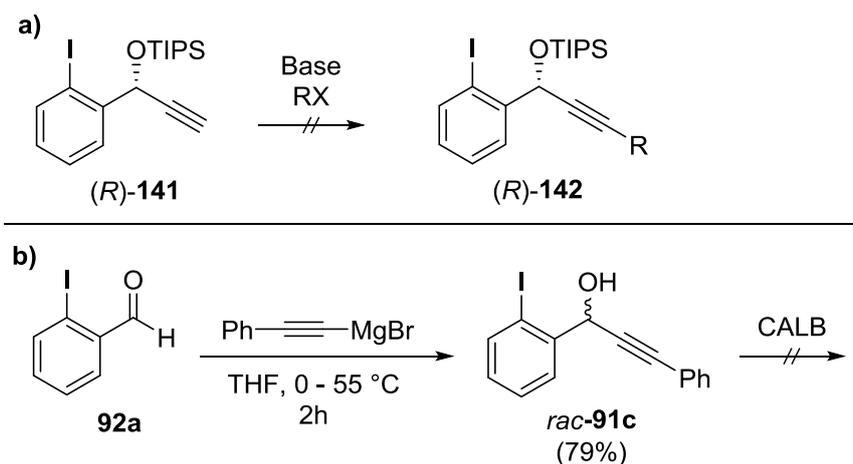


Abbildung 65. a) Versuch der terminalen Funktionalisierung der Alkyneinheit. b) Limitierung der enzymatischen kinetischen Racematspaltung.

Neben der Variation des Stickstoffsubstituenten der 1,4-Triazoleinheit durch Wahl des entsprechenden Azids ist auch die Einführung eines weiteren Substituenten an

C5 möglich. Potentiell bieten sich hierfür zwei Wege an. Zum einen durch terminale C-H-Funktionalisierung des enantiomerenreinen Propargylalkohols (*R*)-**141** und zum anderen die Verwendung eines entsprechenden Alkynyl-Grignard Reagenz in der Additionsreaktion mit 2-Iodbenzaldehyd (**92a**, Abbildung 65).

Da die Synthese des enantiomerenreinen Propargylalkohols (*R*)-**91a** bereits etabliert war erfolgten erste Versuche der terminalen Funktionalisierung ausgehend von dem TIPS-geschützten Derivat (*R*)-**141**. Eine Vielzahl unterschiedlicher Reaktionsbedingungen hinsichtlich der Base und des verwendeten Alkylierungsreagenzes wurden getestet, allerdings führte keine dieser Reaktionen zur Bildung des gewünschten Produkts (*R*)-**142** (Abbildung 65 a). In der Mehrheit der Reaktionen kam es allerdings zur Zersetzung des Startmaterials. Ein möglicher Reaktionspfad stellt hierbei die baseninduzierte Allenbildung dar, welche eine Vielzahl von Nebenreaktionen zur Folge hätte.^[113] Bei Verwendung von Lithiumbasen konnte außerdem ein diiodiniertes Produkt isoliert werden, das infolge eines Lithium-Halogen austausches und anschließender wässriger Aufarbeitung entsteht.

In einem alternativen Ansatz wurde, dem bisherigen Syntheseweg folgend, zunächst durch Addition von Phenylethynylmagnesiumbromid an 2-Iodbenzaldehyd (**92a**) der racemische Propargylalkohol *rac*-**91c** dargestellt (Abbildung 65 b). In der anschließenden enzymatischen kinetischen Racematspaltung zeigte sich erstmals die Limitierung dieser Methode. Der im Vergleich zu den bisherigen Systemen sterisch deutlich anspruchsvollere Phenylrest hatte ein vollkommenes Erliegen der Reaktion zur Folge, so dass auch nach über einer Woche kein Umsatz festzustellen war.

4.4. Fazit

Das chirale, Triazol-basierte Iodaren (*R*)-**89** wurde in nur vier Schritten, einer Gesamtausbeute von 42% und enantiomerenreiner Form (>99.9% ee) ausgehend von kommerziell erhältlichen Startmaterialien dargestellt. Auch dessen Enantiomer (*S*)-**89** war in ebenso hoher Ausbeute und Enantiomerenüberschüssen zugänglich.

Der Vorteil des modularen Konzeptes wurde anhand der Optimierung des Designs von (*R*)-**89** im Zuge der Untersuchungen zur asymmetrischen oxidativen Spirozyklisierung der Naphtholpropionsäure **64** demonstriert. Durch gezielte Variation

des Azids und der Schutzgruppe wurde das chirale Iodaren (*R*)-**89e** als optimale Struktur identifiziert. Unter katalytischen Bedingungen wurde das Zyklisierungsprodukt **64** in 25% Ausbeute und 80% ee isoliert. Durch stöchiometrischen Einsatz von (*R*)-**89e** stieg die Ausbeute auf 64% und durch Absenken der Reaktionstemperatur auf -20 °C der Enantiomerenüberschuss auf 86%. Die beobachteten Enantiomerenüberschüsse stellen somit die bis dato in dieser Reaktion höchsten für ein chirales C₁-symmetrisches Iodaren erzielten Werte dar.

Die Vorläufigen Ergebnisse bezüglich des Einflusses eines Substituenten in *ortho*-Position des Iodatoms lassen zugleich darauf schließen, dass sogar noch eine weitere Steigerung der ee Werte möglich ist. Es sind daher zeitnah, intensive Bemühungen diesbezüglich zu unternehmen.

Auch die Möglichkeit eines weiteren Substituenten in 5-Position der Triazoleinheit muss weiter untersucht werden. Entscheidender Schritt hierbei wird die enzymatische kinetische Racematspaltung sein, so dass durch Variation des Rests am Alkin geeignete Substrate identifiziert werden müssen.

5. Neue Strategien für die Immobilisierung von Derivaten des Iodbenzols

5.1. Immobilisierung am Merrifield-Harz und erste synthetische Anwendung

Wie bereits von Togo und Mitarbeitern gezeigt, stellt die Verwendung des Merrifield-Harzes in Kombination mit 3-Iodbenzylalkohol einen bequemen und schnellen Zugang für polymergebundenes Iodbenzol dar. Mit Hinblick auf das Ziel höher funktionalisierte Iodarene zu immobilisieren, stellt die vorliegende 1,3-Substitution des Aromaten ein nicht ideales Substitutionsmuster dar, weil dieses in bereits funktionalisierten aromatischen Systemen durch Iodierung nur schwer zu realisieren ist. Aus diesem Grund wurde für erste Untersuchungen kommerziell erhältliches 4-Iodphenol (**145**) sowie zur Überprüfung eines potentiellen Einflusses der *para*-Hydroxyfunktion 4-Iodbenzylalkohol (**146**) gewählt (Abbildung 66). Des Weiteren lassen bisherige Ergebnisse vermuten, dass der Abstand der Iodareneinheit von der festen Phase und folglich die Länge des gewählten Linkers einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktivität des immobilisierten Iodbenzols ausübt. Aus diesem Grund wurde auch die einfach zu realisierende Immobilisierung mittels eines Triazollinkers *via* kupferkatalysierter Azid-Alkin-Zykloaddition untersucht. Ein weiterer Vorteil dieses Ansatzes ist die Tatsache, dass die erhaltenen Festphasen unlöslich in organischen Lösungsmitteln und somit leicht durch Filtration abzutrennen sind.

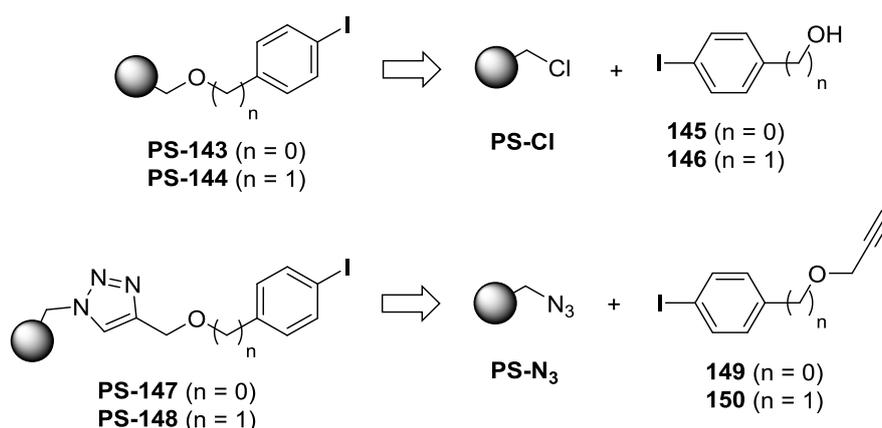


Abbildung 66. Retrosynthetische Analyse zur Darstellung immobilisierter Iodbenzole.

Die Darstellung der polymergebundenen Iodbenzole unter Verwendung von 4-Iodphenol (**145**) und 4-Iodbenzylalkohol (**146**) erfolgte unkompliziert durch direkten

Umsatz von **145** und **146** mit dem *Merrifield*-Harz (**PS-Cl**) unter basischen Bedingungen (Abbildung 67). Die polystyrolgebundenen Iodbenzole **PS-143** und **PS-144** wurden so in nur einem Schritt und mit einem mittels Elementaranalyse bestimmten hohen Iod-Funktionalisierungsgrad f_I erhalten.

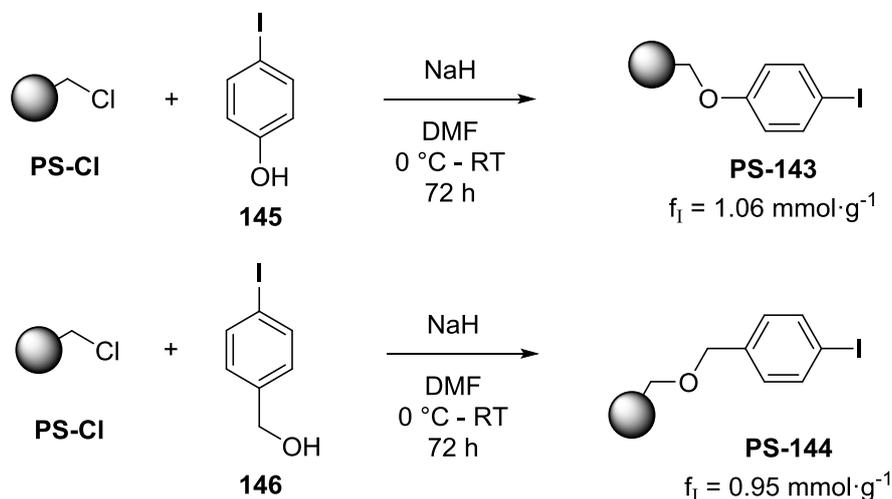


Abbildung 67. Darstellung immobilisierter Iodbenzole durch Reaktion mit dem *Merrifield*-Harz.

Für die Immobilisierung durch die kupferkatalysierte Azid-Alkin-Zykloaddition musste zunächst die Alkineinheit in das jeweilige Iodderivat eingeführt werden. Dies erfolgte durch Umsetzung von **145** bzw. **146** mit Propargylbromid unter basischen Bedingungen (Abbildung 68). Die Propargylether **149** und **150** wurden so in 86% und 80% Ausbeute erhalten. Die anschließende Click-Reaktion mit Azidomethylpolystyrol (**PS-N₃**), welches durch eine einfache Substitutionsreaktion aus dem *Merrifield*-Harz und Natriumazid zugänglich ist, erfolgte unter Mikrowellenbedingungen in Gegenwart von TTM-CuCl als Katalysator und lieferte die triazolverbrückten Festphasen **PS-147** und **PS-148** mit einem ebenfalls hohen Grad an Funktionalisierung.

Auf diese Weise konnte in kurzer Zeit und mit geringem synthetischem Aufwand bereits eine kleine Bibliothek an immobilisierten Iodbenzolen generiert werden. Im Folgenden sollte nun die Reaktivität dieser Festphasen durch Anwendung in katalytischen Reaktionen getestet werden.

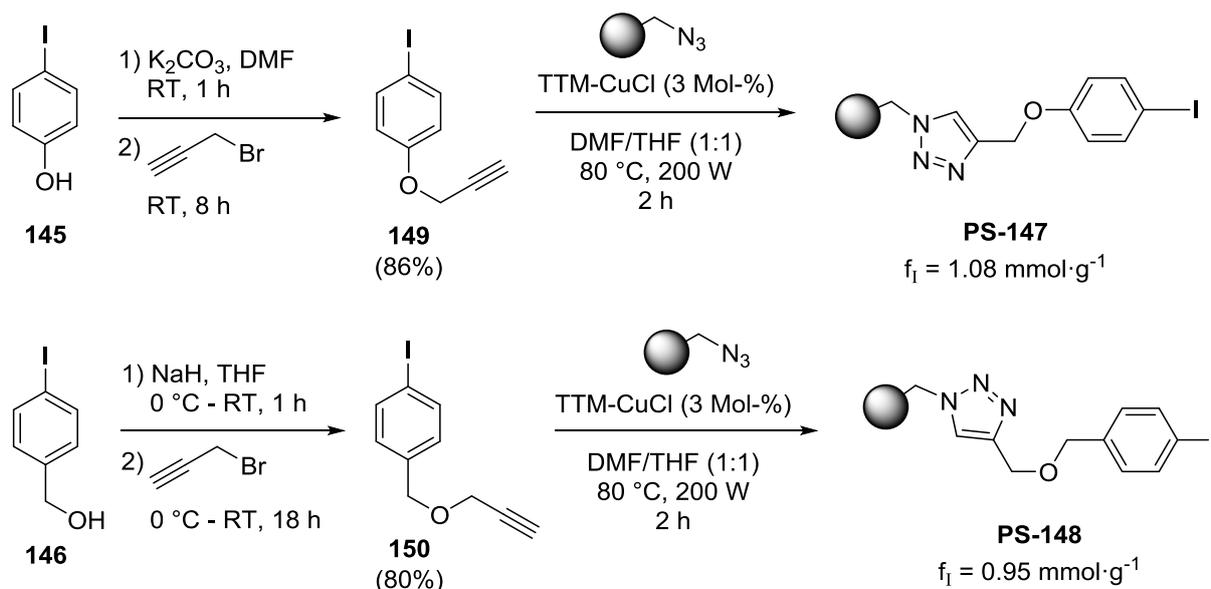
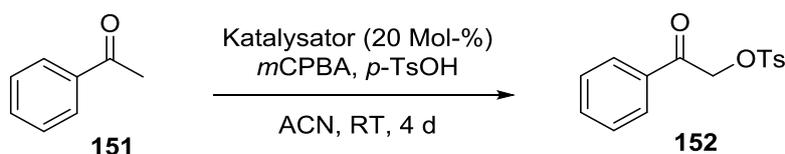


Abbildung 68. Synthese von triazolverbrückten Derivaten via CuAAC der Propargylether **145** und **146** mit einem azidsubstituierten *Merrifield*-Harz.

Als Modellreaktion wurde die bekannte katalytische α -Oxytosylierung von Acetophenon (**151**) gewählt. Die Reaktion wurde in Gegenwart von 20 Mol-% Katalysator, *m*CPBA als Oxidationsmittel und *p*-Toluolsulfonsäure bei Raumtemperatur in Acetonitril durchgeführt und der Verlauf mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt (Tabelle 13).

Tabelle 13. Katalytische Anwendung in der α -Oxytosylierung von Acetophenon.



| Eintrag ^[a] | Katalysator | Ausbeute / % ^[b] | | f_I ^[c] / $\text{mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ | Δf_I / % |
|------------------------|---------------|-----------------------------|------------------|---|---------------------|
| | | 1 ^{ter} | 2 ^{ter} | | |
| Durchgang | | | | | |
| 1 | PS-143 | 57 | 36 | 0.48 | -55 |
| 2 | PS-144 | 56 | 47 | 0.25 | -74 |
| 3 | PS-147 | 62 | 49 | 0.37 | -66 |
| 4 | PS-148 | 71 | 74 | 0.59 | -38 |

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 0.025 mmol **151** in 500 μL Acetonitril. [b] Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. [c] Funktionalisierung nach dem 2ten Durchlauf.

Auch nach einer Reaktionsdauer von mehreren Tagen konnte kein vollständiger Umsatz des Startmaterials beobachtet werden. Entgegen der von *Togo* und Mitarbeitern berichteten Ergebnisse konnte für alle Festphasen einschließlich **PS-143** und **PS-144** das gesuchte Produkt **152** in moderaten bis guten Ausbeuten isoliert werden.^[84e] Die höchste Ausbeute wurde dabei für das triazolverbrückte Benzylalkoholderivat **PS-148** erhalten (Eintrag 4). Einhergehend mit der Reaktion war eine signifikante Änderung der Farbe der Festphasen und in einem zweiten Durchgang mit den wiedergewonnenen Katalysatoren auch eine deutliche Abnahme der Ausbeute (Einträge 1-3, zweiter Durchgang). Auf Grund dieser Beobachtungen wurde der Funktionalisierungsgrad nach dem zweiten Durchgang bestimmt. Dabei wurde festgestellt, dass dieser zum Teil drastisch gesunken war, mit der größten Differenz im Falle der Festphasen **PS-144** und **PS-147**. Eine Tendenz bezüglich des verwendeten Iodbenzols oder des Linkers konnte jedoch nicht ausgemacht werden.

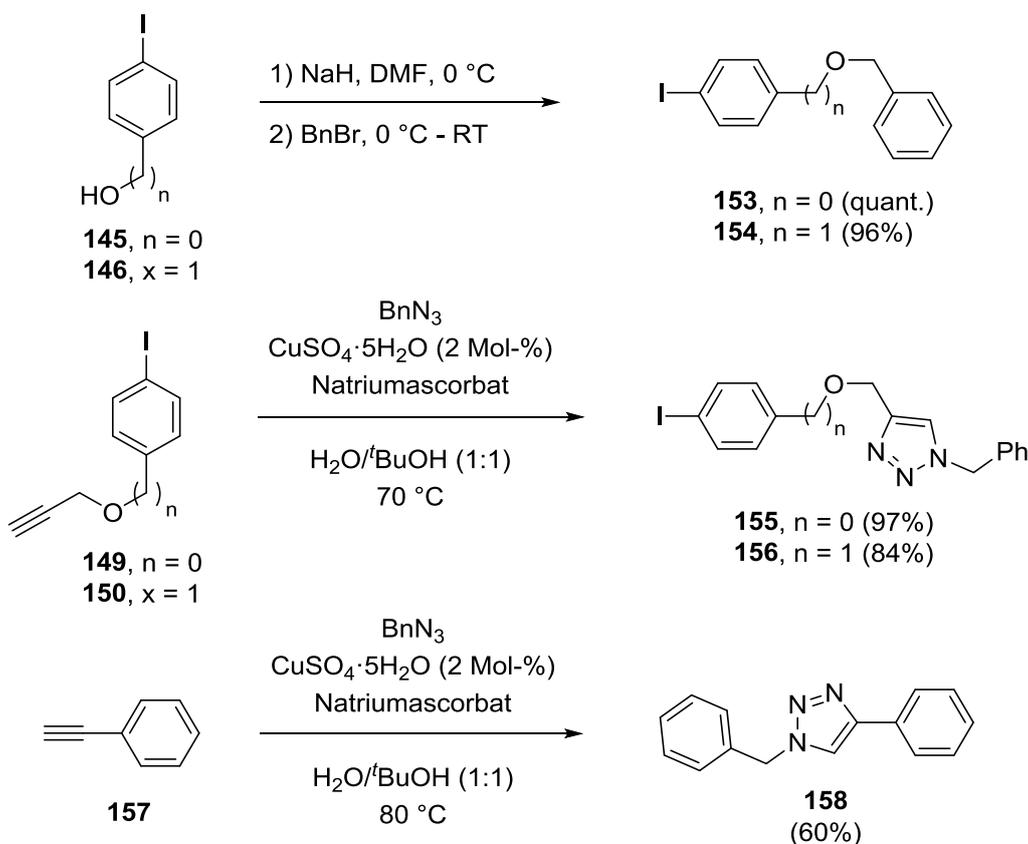


Abbildung 69. Darstellung der Modellverbindungen zur Überprüfung der Stabilität der zur Anbindung verwendeten Brücken.

Nach bestem Wissen sind zum jetzigen Zeitpunkt keine Inkompatibilitäten des Polystyrolgerüsts hinsichtlich einer Degradierung unter oxidativen Bedingungen bekannt. In allen vier Festphasen liegt jedoch mindestens eine benzyliche Position neben einem Heteroatom vor, die eine potentielle oxidative Spaltung unter den Reaktionsbedingungen, besonders hinsichtlich der langen Reaktionsdauer, erlaubt. Daher wurden verschiedene Modellverbindungen **153-156** und **158** synthetisiert, welche die in den Festphasen vorliegenden Struktur motive nachahmen sollten (Abbildung 69). Die Reaktionen von 4-Iodphenol (**145**) und 4-Iodbenzylalkohol (**146**) mit Benzylbromid unter basischen Bedingungen lieferten die Benzylether **153** und **154** in Anlehnung an **PS-143** und **PS-144**. Die Triazole **155** und **156**, als Modellverbindungen der Festphasen **PS-147** und **PS-148**, wurden durch Click-Reaktion der Propargylether **149** und **150** mit Benzylazid erhalten. Außerdem sollte anhand der Verbindung **158** die Stabilität der Triazoleinheit im Speziellen überprüft werden.

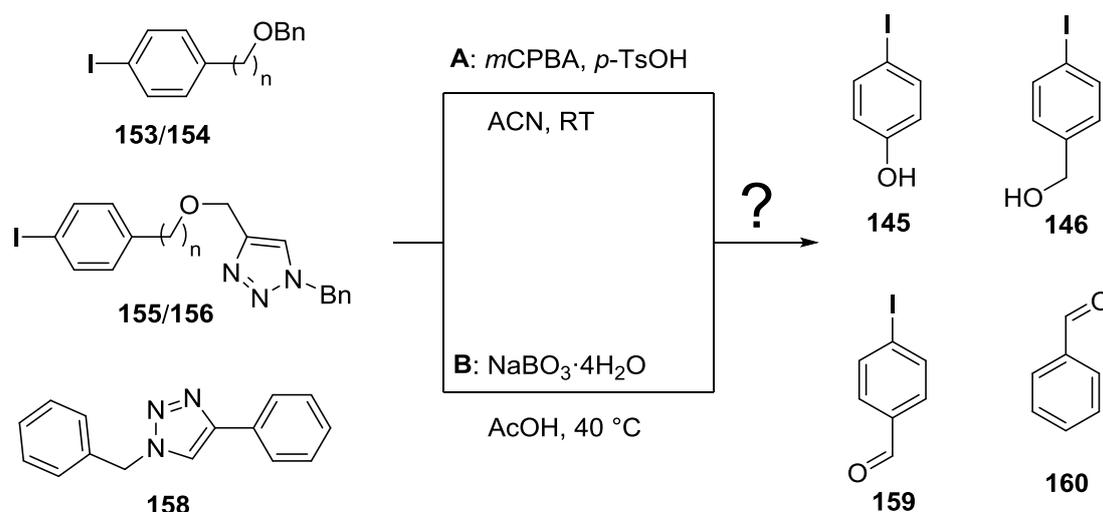


Abbildung 70. Umsetzung der Modellverbindungen unter oxidativen Bedingungen und mögliche Reaktionsprodukte.

Die Stabilität der so dargestellten Modellverbindungen wurde zum Einen unter den Bedingungen der oxidativen Oxytosylierung (Methode **A**) und zum anderen durch Verwendung der Kombination von Natriumperborat und Essigsäure auch unter Bedingungen getestet, die üblicherweise für die Überführung eines Iodarens in sein entsprechendes Aryl- λ^3 -iodan verwendet werden (Methode **B**, Abbildung 70). Der Verlauf der Reaktionen wurde mittels Gaschromatographie verfolgt und sowohl auf die Menge des noch vorhandenen Startmaterials als auch auf die Bildung der

potentiellen Reaktionsprodukte hin überprüft. Für die Verbindungen **154-156** konnte allerdings auch nach mehreren Tagen Reaktionsdauer für keine der beiden Methoden ein Umsatz oder die Bildung von Reaktionsprodukten festgestellt werden. Auch Verbindung **153** wies in Gegenwart von Natriumperborat keine Reaktivität auf, jedoch kam es unter den Bedingungen der Methode **A** bereits innerhalb der ersten 60 Minuten zu einer deutlichen Abnahme der Konzentration von **153**, einhergehend mit der Bildung von Nebenprodukten und einem vollständigen Umsatz nach sieben Stunden. Bei diesen Reaktionsprodukten handelte es sich jedoch nicht um die zu erwartenden Produkte einer Debenzylierung. Diesen Ergebnissen zufolge kann davon ausgegangen werden, dass das Vorhandensein von benzyliischen Positionen kein Problem für die Stabilität darstellt. Zugleich kann anhand der Ergebnisse für das 4-Iodphenolderivat **155** ein potentiell stabilisierender Effekt der Triazoleinheit abgelesen werden.

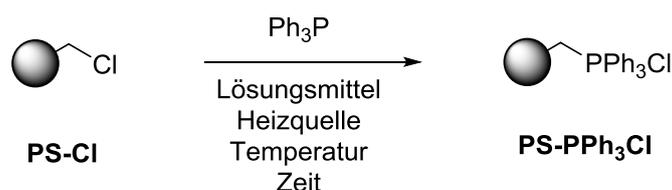
5.2. Alternative Immobilisierungsstrategien

Da ein Einfluss der Funktionellen Gruppen des Linkers, besonders der benzyliischen Kohlenstoffe in Nachbarschaft zu einem Heteroatom oder auch der Ether in *para*-Position der Areneinheit nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte, wurden weitere Möglichkeiten für eine selektive Immobilisierung funktionalisierter Iodbenzole gesucht. Eine auf Grund ihrer hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen in der organischen Synthese weit verbreitete Methode zur Zusammenführung zweier zum Teil komplexer Bausteine stellt dabei die *Wittig*-Olefinierung dar. Andererseits handelt es sich bei dem Produkt der *Wittig*-Reaktion um ein Olefin, welches unter den oxidativen Bedingungen weiterreagieren kann und folglich musste auch die Transformation in die gesättigte aliphatische Verbindung untersucht werden.

Die Verwendung der *Wittig*-Reaktion zur Immobilisierung eines homogenen Katalysators an eine feste Phase war zu diesem Zeitpunkt noch nicht in der Literatur beschrieben, so dass das erste Ziel die Synthese des entsprechenden polymergebundenen Phosphoniumsalzes **PS-PPh₃Cl** darstellte. Dieses sollte allerdings relativ einfach, entsprechend der Darstellung von Azidomethylpolystyrol **PS-N₃** bzw. der generellen Darstellung von *Wittig*-Reagenzien, durch Umsetzung von Triphenylphosphin mit dem *Merrifield*-Harz zugänglich sein. Entsprechend wurde die

Reaktion von Triphenylphosphin mit dem *Merrifield*-Harz unter verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 14). Unter Mikrowellenbedingungen konnte sowohl in DMF als auch in Toluol das gesuchte polymergebundene Triphenylphosphoniumsalz **PS-PPh₃Cl** mit moderaten Funktionalisierungen f_P erhalten werden (Einträge 1 und 2). Die Elementaranalyse der in DMF synthetisierten Festphase zeigte jedoch einen erhöhten Stickstoffwert, so dass von einer Nebenreaktion des Harzes mit dem Lösungsmittel ausgegangen werden musste und weitere Reaktionen in Toluol durchgeführt wurden. Eine verlängerte Reaktionsdauer von 12 Stunden führte zu einer deutlichen Zunahme der Funktionalisierung auf $0.72 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ (Eintrag 3). Der durch die Synthese unter Mikrowellenbedingungen erzielte positive Effekt wurde durch die Abnahme der Funktionalisierung bei konventionellen Erhitzen im Ölbad verdeutlicht (Eintrag 4).

Tabelle 14. Optimierung der Reaktionsbedingungen.



| Eintrag ^[a] | Lösungs- mittel | Heizquelle | T / °C | t / h | f_P / $\text{mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ |
|------------------------|--------------------|------------|-----------|----------|--|
| 1 | DMF | Mikrowelle | 100 | 4 | 0.45 |
| 2 | Toluol | Mikrowelle | 100 | 4 | 0.43 |
| 3 | Toluol | Mikrowelle | 100 | 12 | 0.72 |
| 4 | Toluol | Ölbad | 100 | 12 | 0.18 |

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 0.775 mmol *Merrifield*-Harz, 1.2 Äquivalente PPh₃ in 3 mL Toluol.

Im nächsten Schritt wurde die so dargestellte Festphase in der *Wittig*-Reaktion mit variierenden Verhältnissen von 4-Iodbenzaldehyd (**159**) umgesetzt (Abbildung 71. Immobilisierung von Iodbenzol mittels einer *Wittig*-Reaktion von immobilisierten Triphenylphosphoniumchlorid mit 4-Iodbenzaldehyd und anschließender organokatalytischer Reduktion.). Es folgte die Reduktion des so erhaltenen Intermediats **161** unter organokatalytischen Bedingungen mit Guanidinhydrochlorid, Hydrazinhydrat als Wasserstoffdonor unter einer Sauerstoffatmosphäre bei 80 °C. Die so erhaltenen Festphasen wurden mittels Elementaranalyse auf ihren Grad der Funktionalisierung überprüft. Es zeigte sich, dass die höchste Funktionalisierung bei

der Verwendung eines 1:1 Verhältnisses des Phosphoniumharzes und **159** erhalten wurde und diese mit $0.92 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ sehr gut ausfiel.

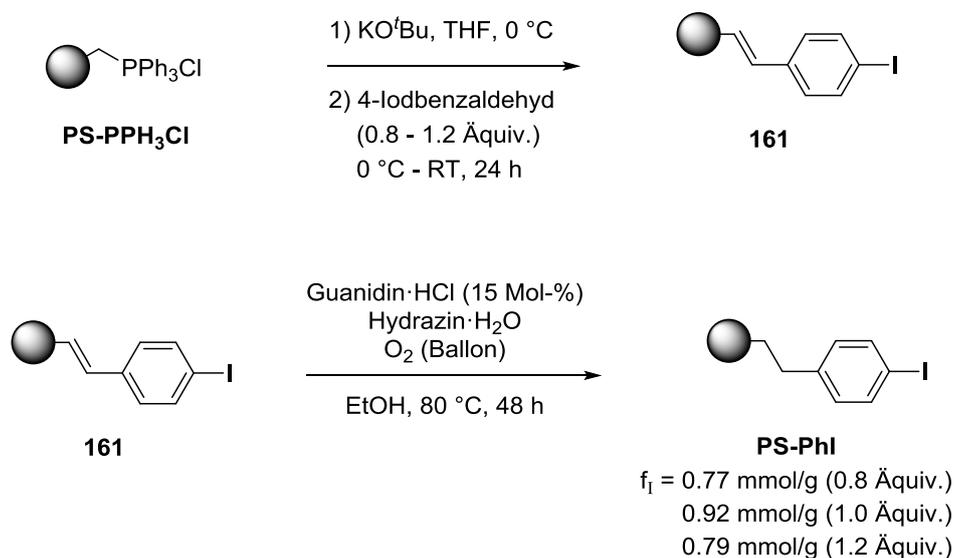


Abbildung 71. Immobilisierung von Iodbenzol mittels einer *Wittig*-Reaktion von immobilisierten Triphenylphosphoniumchlorid mit 4-Iodbenzaldehyd und anschließender organokatalytischer Reduktion.

Eine katalytische Anwendung von **PS-PhI** etwa in der α -Oxytosylierung oder die Überprüfung der Stabilität erfolgte zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht. Da es sich bei der hier dargestellten Festphase jedoch um ein unlösliches Äquivalent des durch Iodierung von Polystyrol erhaltenen PS-PhI handelt, ist zumindest hinsichtlich der Stabilität keine Einschränkung zu erwarten.

5.3. Fazit

Ausgehend von dem *Merrifield*-Harz und kommerziell erhältlichen 4-Iodphenol **145** und 4-Iodbenzylalkohol **146** konnten in nur einem Schritt die immobilisierten Iodarene **PS-143** und **PS-144** mit hoher Funktionalisierung erhalten werden. Die dargestellten Festphasen zeigten Aktivität in der katalytischen α -Oxytosylierung von Acetophenon, jedoch mit verringerten Ausbeuten in Recyclingexperimenten. Diese ging einher mit einer Abnahme der Funktionalisierung um bis zu 74%. Untersuchungen zur Stabilität dieser Festphasen anhand der Modellverbindungen **153-156** und **158** ließen jedoch nicht auf eine Degradierung unter den oxidativen Bedingungen schließen.

Mit der Darstellung von **PS-147** und **PS-148** gelang zudem die erste erfolgreiche Immobilisierung an eine Polystyrolphase von Iodbenzol-Derivaten unter Verwendung eines Triazol-Linkers. In der katalytischen α -Oxytosylierung von Acetophenon konnte mit beiden Verbindungen eine Steigerung der Ausbeute beobachtet werden, mit einem Maximum von 71% für **PS-148**. Allerdings zeigte sich auch für diese eine deutlich verringerte Funktionalisierung und im Fall von **PS-143** und **PS-147** auch eine deutliche Abnahme der Ausbeute bei wiederholter Anwendung. Wie zuvor konnte auch für diese Festphasen keine Inkompatibilität zu den Reaktionsbedingungen nachgewiesen werden.

Weitere Untersuchungen insbesondere zur Wiederverwendbarkeit dieser polystyrolgebundenen Iodarene sowie deren Anwendung in anderen katalytischen Prozessen stehen jedoch noch aus.

Zudem wurde mit der Synthese von PS-PhI erstmals die Verwendung der *Wittig*-Reaktion zur Anbindung eines homogenen Katalysators erfolgreich beschrieben.

Weiterhin bedarf es dem Nachweis, dass die beschriebenen Methoden sich auch auf die Immobilisierung komplexer Iodarene übertragen lassen.

D Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden Untersuchungen zu einer neuen Totalsynthese des Natustoffs Arogenat **82** durchgeführt. Den Schlüsselschritt dieser Synthesestrategie stellte die Aryl- λ^3 -iodan-vermittelte oxidative Spirozyklisierung der Enamide **86** und **99** dar (Abbildung 72). Abhängig vom Substitutionsmuster des Enamids konnten unterschiedlichste Reaktivitäten beobachtet werden. Es wurde insbesondere gefunden, dass die Schutzgruppen des Amidstickstoffs und des phenolischen Sauerstoffs entscheidend für die Reaktivität dieser Verbindungsklasse in Aryl- λ^3 -iodan-vermittelten Reaktionen sind. Die oxidative Umsetzung des 4-Methoxy-geschützten Derivats **86a** führte zur Bildung eines hochsubstituierten Oxazols **94**. Diese bis dahin unbekannte Reaktivität wurde näher untersucht und mündete schließlich in einer neuartigen oxidativen Methode zum Aufbau verschiedenster 2,4-disubstituierter Oxazole **126** (Abbildung 73 b). Das vollständig ungeschützte Enamid **86b** lieferte hingegen über eine Nitrenoide Spezies das hochsubstituierte Aziridin **97**.

Die gewünschte Spirozyklisierung zu **100** gelang schließlich durch Verwendung des *N*-benzyl-geschützten Enamids **99**. Abhängig von den Reaktionsbedingungen konnte zudem das äußerst ungewöhnliche δ -Spirolacton **102** beobachtet werden. Hierbei handelt es sich um die erste Iodan-vermittelte oxidative 6-Ring-Spirolactonisierung.

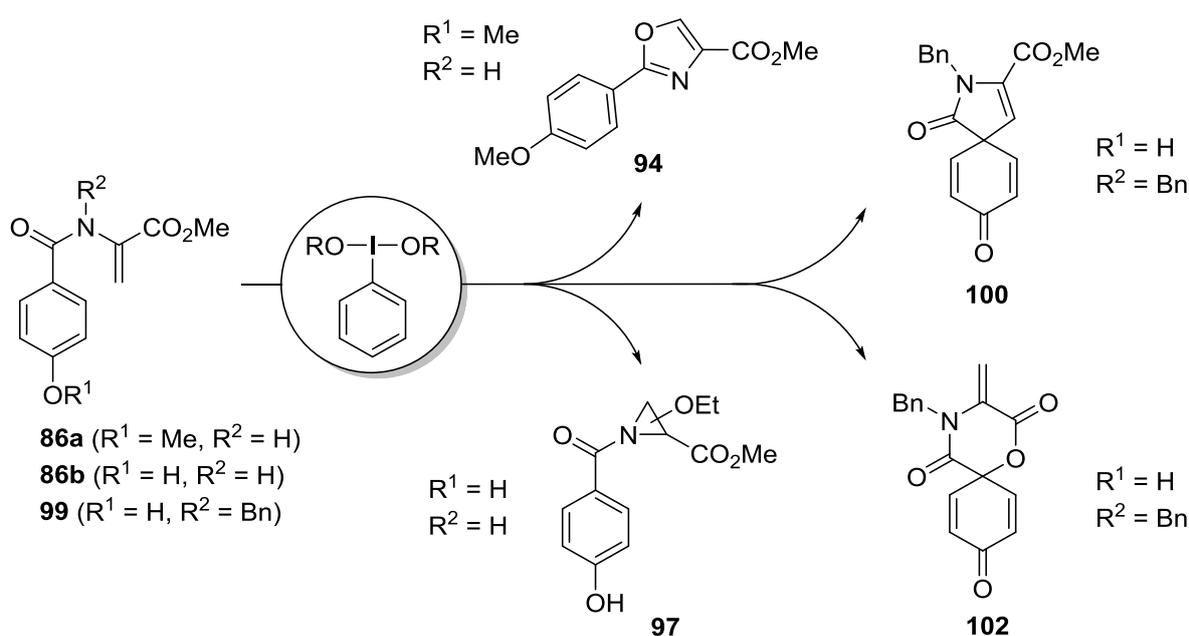


Abbildung 72. Produkte der Umsetzung der Enamide **86** und **99** in Gegenwart von Aryl- λ^3 -iodanen.

Zusammenfassung

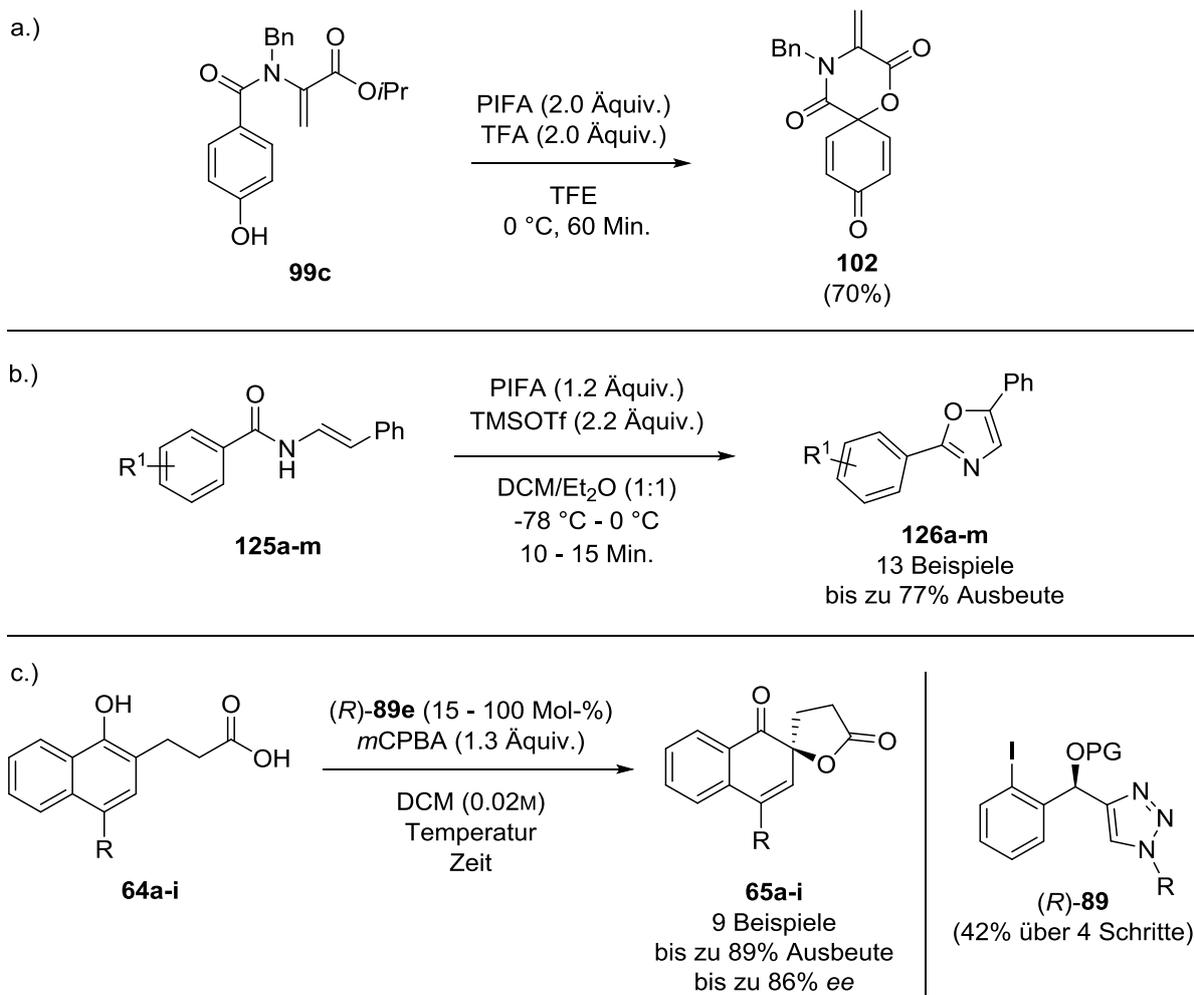


Abbildung 73. A.) Ungew\u00f6hnliche δ -Spirolactonbildung unter optimierten Reaktionsbedingungen; b.) oxidative Zyklisierung von *N*-Styrylbenzamidinen zu 2,5-Diaryloxazolen **126**; c.) Struktur des chiralen Triazol-basierten Iodarens (*R*)-**89** und dessen Anwendung in der asymmetrischen oxidativen Spirolactonisierung von Naphtolpropions\u00e4uren **64**.

Im letzten Teil dieser Arbeit wurden neue Strategien zur Immobilisierung von Derivaten des Iodbenzols an Polystyrolphasen untersucht (Abbildung 74). Initiale Untersuchungen konzentrierten sich auf das *Merrifield*-Harz als immobile Phase. Es konnte eine direkte Anbindung von 4-Iodphenol (**145**) und 4-Iodbenzylalkohol (**146**) durch nukleophile Substitution realisiert werden. Ferner konnten die Alkin-substituierten Iodarene **149** und **150** f\u00fcr eine Immobilisierung durch Azid-Alkin-Zykloaddition genutzt werden. Die so synthetisierten Polystyrolphasen **PS-145**, **PS-146**, **PS-147** und **PS-148** wurden mit hohen Funktionalisierungswerten f_1 erhalten und erfolgreich in der katalytischen α -Oxytosylierung von Acetophenon eingesetzt.

Zusammenfassung

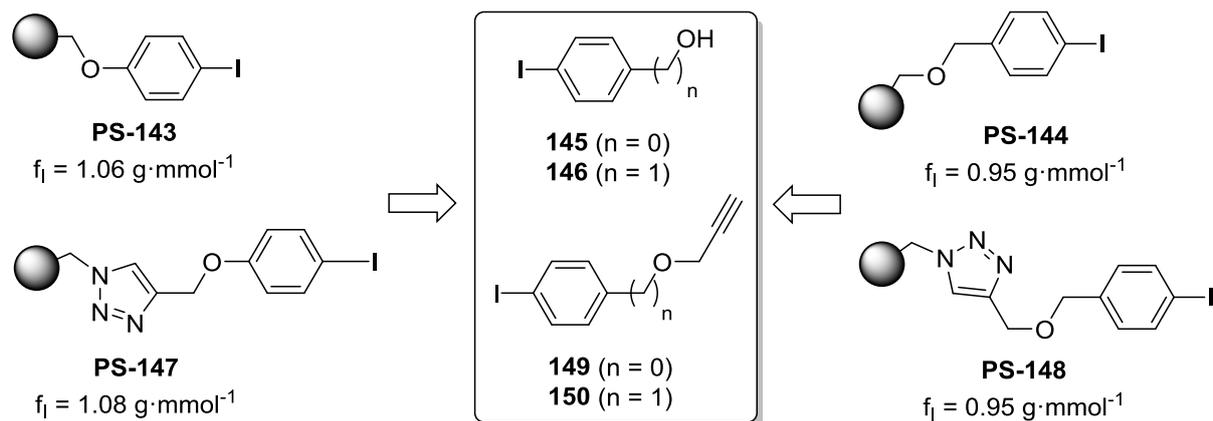
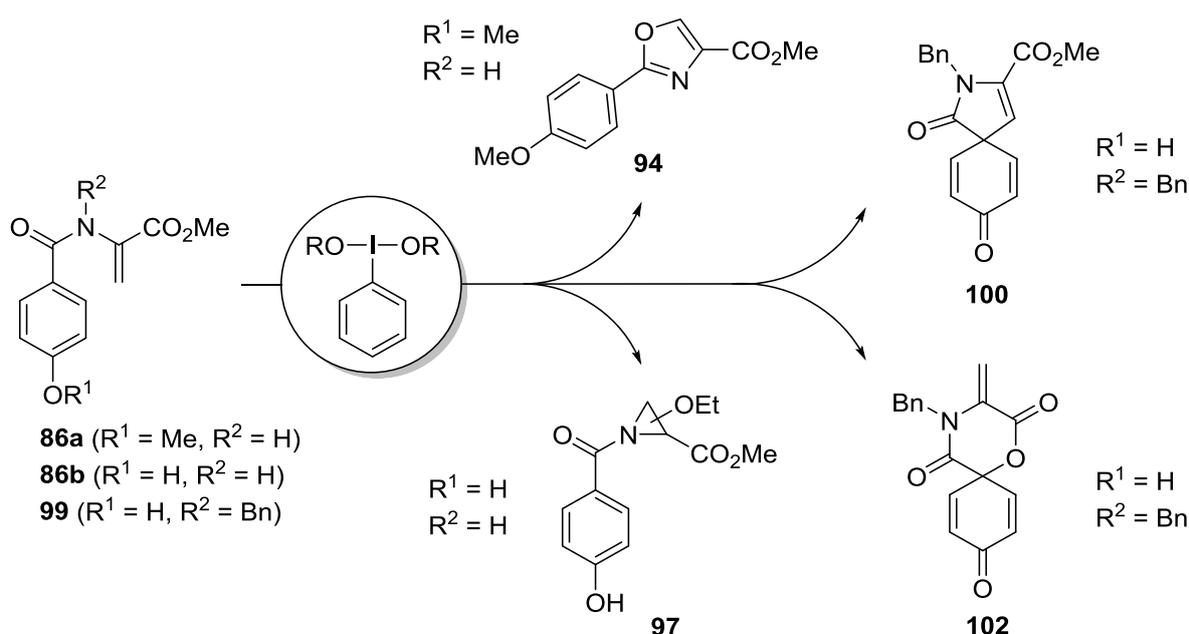


Abbildung 74. Übersicht der dargestellten polystyrolgebundenen Iodbenzole **PS-143**, **PS-144**, **PS-147** und **PS-148** durch direkte oder triazolverbrückte Immobilisierung an das Merrifield-Harz.

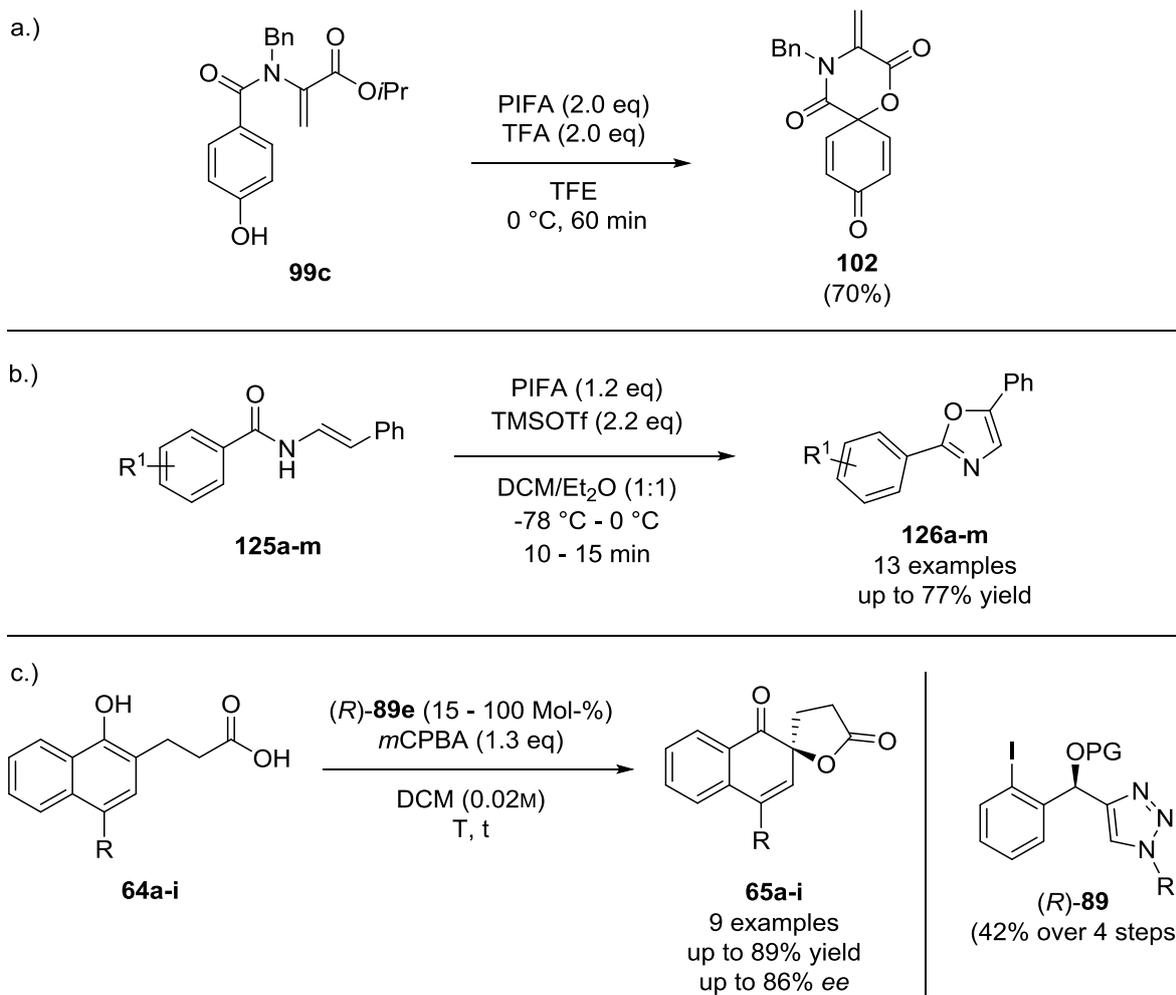
E Summary

In the first part of this thesis studies towards a new strategy for the total synthesis of the natural product Arogenate **82** were made. The key step of this synthetic strategy was the aryl- λ^3 -iodane mediated oxidative spirocyclisation of the enamides **86** and **99** (Scheme 1). Depending on the substitution pattern of the enamide highly diverse reactivities could be observed. In particular, it was found that the protecting groups on the amide nitrogen and the phenolic oxygen are vital for this class of compounds in aryl- λ^3 -iodane mediated reactions. For instance, the oxidative transformation of the 4-methoxy protected derivative **86a** led to formation of the highly substituted oxazole **94**. Further investigations on this unprecedented reactivity resulted in a newly method for the construction of differently bis-substituted oxazoles **126** (Scheme 2 b). The completely unprotected enamide **86b** on the other hand provided the highly substituted aziridine **97** via a nitrene intermediate. The desired spirocyclisation to give **100** finally was achieved by using the N-benzyl protected enamide **99**. Moreover, depending on the reaction conditions the exceptional δ -spiro lactone **102** was observed which represents the first iodane-mediated oxidative spiro lactonisation of 6-membered rings.



Scheme 1. Observed products for the aryl- λ^3 -iodane mediated transformation of the enamides **86** and **99**.

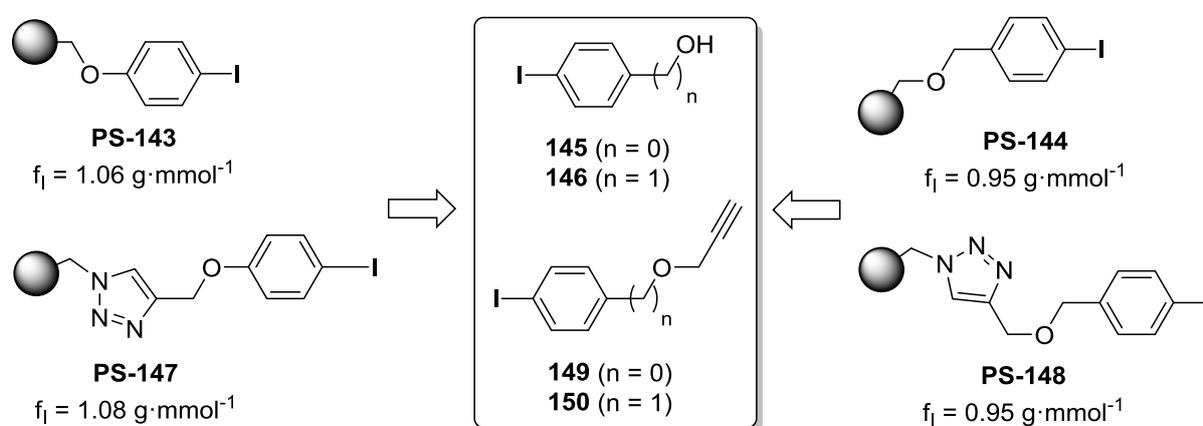
Summary



Scheme 2. a.) Unprecedented δ -spiro-lactone formation under optimized conditions; b.) oxidative cyclization of *N*-styrene benzamides **125** to 2,5-diaryl oxazoles **126** mediated by *in situ* generated $\text{PhI}(\text{OTf})_2$; c.) structure of the chiral triazol-based iodoarene (*R*)-**89** and its application in the asymmetric oxidative spiro-lactonisation of naphtholpropionic acids **64**.

Besides the synthetic application of aryl- λ^3 -iodanes the development of a novel chiral triazol based iodoarene was in the focus of this thesis. Based on commercially available starting-materials the synthesis of the C_1 -symmetrical iodoarene (*R*)-**89** was accomplished in only 4 steps and an overall yield of up to 42%. By variation of the substituent on the triazol moiety and the protecting group of the secondary alcohol a small library of differently substituted iodoarenes (*R*)-**89** was synthesized. As model reaction for this novel chiral system the asymmetric oxidative spiro-lactonisation of naphtholpropionic acids **64** was investigated and iodoarene (*R*)-**89e** ($R = \text{Bn}$, $\text{PG} = \text{TIPS}$) was identified as the most potent structure. Applying (*R*)-**89e**, ee values up to 86% were observed which mark the highest value ever observed for a C_1 -symmetric chiral iodoarene in this particular reaction.

Finally, new strategies for the selective immobilization of iodobenzenes to polystyrene resins were investigated. Initial efforts were made to the application of the *Merrifield* resin as the solid phase. Iodobenzenes such as 4-iodophenol (**145**) and 4-iodobenzyl alcohol (**146**) could be easily immobilized on the resin directly by means of a nucleophilic substitution. Furthermore, the alkyne-substituted iodoarenes **149** and **150** could be immobilized by azide-alkyne-cycloaddition. By this the resins **PS-145**, **PS-146**, **PS-147** and **PS-148** could be obtained with high degrees of functionalization f_i and were successfully applied in the catalytic α -Oxytosylation of acetophenone.



Scheme 3. Summary of synthesized polymer supported iodoarenes **PS-143**, **PS-144**, **PS-147** and **PS-148** by direct or triazole bridged anchoring of 4-iodophenole and 4-iodobenzyl alcohol to the *Merrifield* resin.

F Experimenteller Teil

1. Allgemeine Arbeitstechniken, Materialien und Methoden

Synthesen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter einer Atmosphäre von getrocknetem Argon durchgeführt. Die bei diesen Reaktionen eingesetzten Lösungsmittel wurden von einem Braun Solvent Purification System (SPS) bezogen. Andere Lösungsmittel, die für Reaktionen und chromatographische Trennung eingesetzt wurden, wurden vor Gebrauch durch Destillation gereinigt. Soweit nicht anders angegeben, waren die eingesetzten Reagenzien kommerziell erhältlich und wurden von der Chemikalienversorgung der Universität Tübingen bzw. von den Firmen Sigma Aldrich, Acros, ABCR und Alfa Aesar bezogen und wie erhalten eingesetzt.

¹H-NMR-Spektren: ¹H-NMR-Spektren wurden auf einem Bruker *Avance* II 400 (400 MHz) vermessen. Die jeweiligen chemischen Verschiebungen δ sind in ppm relativ zu TMS = 0 ppm angegeben. Als Referenzsignal zur Kalibrierung diente das Restprotonensignal der verwendeten Lösungsmittel (CDCl₃ = 7.26 ppm, CD₃OD = 3.21 ppm, Aceton-d₆ = 2.05 ppm, DMSO-d₆ = 2.50 ppm). Die Signalaufspaltungen werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, sep = septett, dd = Dublett vom Dublett, ddd = Dublett vom Dublett vom Dublett, dt = Dublett vom Triplett, tt = Triplett vom Triplett, tq = Triplett vom Quartett, m = Multipllett, br = breit. In Fällen, in denen Signale nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, sind diese mit * gekennzeichnet. Die gemessenen Kopplungskonstanten werden in Hertz [Hz] angegeben.

¹³C-NMR-Spektren: ¹³C-NMR-Spektren wurden auf einem Bruker *Avance* 400 (100 MHz) vermessen. Die Spektren wurden unter ¹H-Breitbandentkopplung aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm relativ zu TMS = 0 ppm angegeben. Als Referenzsignal zur Kalibrierung diente das Signal des jeweils verwendeten Lösungsmittels (CDCl₃ = 77.16 ppm, CD₃OD = 49.00 ppm, Aceton-d₆ = 29.84 und 206.3 ppm, DMSO-d₆ = 39.52 ppm). Wenn APT-Experimente (attached proton test) zur Bestimmung der Multiplizitäten durchgeführt wurden, so bezeichnet (-) primäre oder tertiäre und (+) sekundäre oder quartäre Kohlenstoffatome. In Fällen,

in denen Peaks nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, sind diese mit * gekennzeichnet.

Zweidimensionale NMR-Spektren: Zweidimensionale NMR-Spektren wurden auf einem Bruker *Avance II 400* (400 MHz bzw. 100 MHz) vermessen. Wenn nötig wurden zur Strukturaufklärung die folgenden Experimente durchgeführt: COSY (1H, 1H-Correlated Spectroscopy), NOESY (Nuclear Overhauser effect spectroscopy), HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) sowie HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation).

Massenspektrometrie (MS): Massenspektren wurden auf einem Finnigan MAT95 oder einem Agilent 5977 MSD aufgenommen. Als Ionisierungsmethode wurde ESI, FAB oder EI benutzt. Hochauflösende Massenspektren wurden auf einem Bruker Daltonics APEXII mit einem FT-ICR Massenanalysator oder einem Bruker maXis 4G mit TOF Massenanalysator aufgenommen. Die Ionisierung erfolgte mittels ESI.

Dünnschichtchromatographie (DC): Zur Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigfolien ALUGRAM[®] Xtra SIL G/UV254 (0.20 mm Kieselgel 60 mit Fluoreszenz-Indikator UV254) der Firma Macherey-Nagel eingesetzt. Alle Substanzen wurden mit einer UV-Lampe der Firma Camag bei einer Wellenlänge von 254 nm oder 366 nm detektiert. Wenn nötig, wurden folgende Färbereagenzien verwendet: 2,4-Dinitrophenylhydrazin, Bromkresolgrün, Molybdophosphorsäure oder Cerammoniumnitrat.

Präparative Säulenchromatographie: Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel S der Korngröße 0.032-0.063 nm von der Firma Macherey & Nagel verwendet.

Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie (FT-IR): Zur Aufnahme der IR-Spektren wurde ein JASCO FT/IR-4100 benutzt. Die Absorptionsbanden werden in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben.

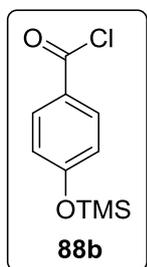
Elementaranalyse (EA): Die Messungen erfolgten durch die Firma MEDAC Ltd, Manchester, Großbritannien oder wurden mit dem CHNS-Analysator varioMICRO V1.9.2 der Fima Elementar Analysensysteme GmbH durchgeführt.

High Performance Liquid Chromatography (HPLC): Hewlett Packard Series 1100 mit Dioden Array Detektor. Für die Messungen wurden die chiralen Säulen OM (4.6 mm x 25 cm), AM (4.6 mm x 25 cm) und ZM (2.3 mm x 25 cm) der Firma Dr. Maisch verwendet.

GC-FID: Gaschromatogramme wurden auf einem Shimadzu GC-2010 Plus mit Flammenionisationsdetektor aufgenommen. Als chirale stationäre Phase diente eine β -dex 120 30 m x 250 μ m x 0.25 μ m. Es wurde folgendes Programm verwendet: Injektortemperatur 220 °C, 150 °C isotherm, Gesamtlaufzeit 60 min. Als Trägergas diente Helium mit einer Lineargeschwindigkeit von 350 mL/min.

2. Experimentelle Durchführung

2.1. Synthese von 4-((Trimethylsilyl)oxy)benzoylchlorid (88b)



Die Darstellung erfolgte entsprechend einer Literaturvorschrift.^[114] Zu einer Lösung von *p*-Hydroxybenzoesäure (6.00 g, 43.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in wasserfreiem Toluol (80 mL) wurden Trimethylsilylchlorid (12.0 mL, 91.0 mmol, 2.1 Äquiv.) und Triethylamin (13.0 mL, 95.5 mmol, 2.2 Äquiv.) langsam hinzugegeben und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Der ausgefallene weiße Niederschlag wurde abfiltriert, mit *n*-Hexan (200 mL)

gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Kugelrohrdestillation (135 °C, 10⁻³ mbar) gereinigt. Das erhaltene Destillat wurde in wasserfreiem DCM (40 mL) gelöst, Thionylchlorid (4.00 mL, 52.0 mmol, 1.2 Äquiv.) hinzugegeben und für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand mittels einer Kugelrohrdestillation (120 °C, 10⁻³ mbar) gereinigt. Es wurden 7.00 g (31.9 mmol, 71%) der Titelverbindung als klare Flüssigkeit erhalten.

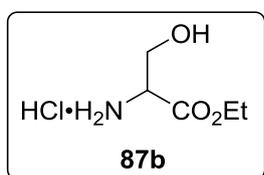
C₁₀H₁₃ClO₂Si (228.75 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.05-8.03 (m, 2H), 6.92-6.90 (m, 2H), 0.32 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 167.2, 162.0, 134.0, 126.1, 120.2, 0.2.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[114]

2.2. Synthese von Serinethylesterhydrochlorid (87b)



Durch eine Suspension von *DL*-Serin (1.00 g, 9.50 mmol, 1.0 Äquiv.) in Ethanol (50 mL) wurde solange trockenes HCl-Gas geleitet, bis der vorhandene Feststoff vollständig aufgelöst war. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer katalytischen

Menge konz. Schwefelsäure versetzt und 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Diethylether (16 mL) aufgenommen. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde abfiltriert und mit Diethylether (3 x 5 mL) gewaschen. Es wurden 1.52 g (9.00 mmol, 95%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₅H₁₂ClNO₃ (169.61 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ = 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.26-4.24 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.16 Hz, 3H).

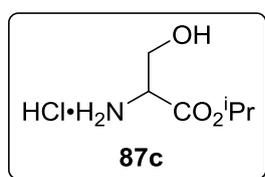
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O) δ = 168.8, 64.1, 59.6, 55.1, 13.5.

MS (FAB): m/z = 134.1 [M-Cl]⁺.

IR: 3370, 2979, 2858, 1741, 1510, 1239, 1087, 1039, 999, 863 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist Literaturbekannt.^[115]

2.3. Synthese von Serin-*iso*-propylesterhydrochlorid (87c)



Durch eine Suspension von *DL*-Serin (1.00 g, 9.50 mmol, 1.0 Äquiv.) in *iso*-Propanol (60 mL) wurde solange trockenes HCl-Gas geleitet, bis der vorhandene Feststoff vollständig aufgelöst war. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer

katalytischen Menge konz. Schwefelsäure versetzt und 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Diethylether (16 mL) aufgenommen. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde abfiltriert und mit Diethylether (3 x 5 mL) gewaschen. Es wurden 1.58 g (8.60 mmol, 91%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₆H₁₄ClNO₃ (183.63 g/mol).

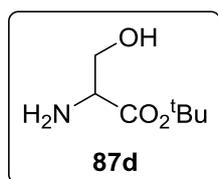
¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ = 5.14 (sep, J = 6.3 Hz, 1H), 4.22-4.21 (m, 1H), 4.12-3.99 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 6H)

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O) δ = 168.3, 72.8, 59.6, 55.2, 21.1.

MS (FAB): m/z = 148.1 [M-Cl]⁺.

IR: 3377, 3010, 2931, 2883, 1734, 1510, 1230, 1079, 1015, 816 (cm⁻¹).

2.4. Synthese von Serin-*tert*-butylester (87d)



Zu einer Lösung von *O*-Benzyl-serin-*tert*-butylester (200 mg, 0.80 mmol, 1.0 Äquiv.) in Methanol (8 mL) wurden Pd/C (10 Mol-% Pd, 426 mg, 0.40 mmol, 0.5 Äquiv.) und Ammoniumformiat (250 mg, 4.00 mmol, 5.0 Äquiv.) gegeben und das

Reaktionsgemisch für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde über Celite filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Es wurden 97.0 mg (0.602 mmol, 75%) der Titelverbindung als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

C₇H₁₅NO₃ (161.20 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.95-3.70 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

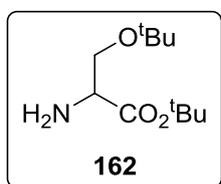
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 173.5, 82.2, 64.7, 56.6, 28.5.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₇H₁₅NNaO₃ [M+Na]⁺: 184.094414, gemessen: 184.094473.

IR: 3358, 2982, 2935, 1725, 1369, 1240, 1169, 1029, 853, 596 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist Literaturbekannt.^[116]

2.5. Synthese von *O*-*tert*-Butyl-serin-*tert*-butylester (162)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von *DL*-Serin (1.50 g, 14.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in *tert*-Butylacetat (35 mL) wurde langsam HClO₄ (1.30 mL, 23.0 mmol, 1.6 Äquiv.) getropft und anschließend für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (80 mL) gewaschen und die organische Phase mit HCl (1M, 40 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 10 %-iger K₂CO₃-Lösung neutralisiert und mit DCM (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 60:1 + 1% NEt₃) über Kieselgel lieferte 1.50 g (9.30 mmol, 65%) der Titelverbindung als gelbe Flüssigkeit.

C₁₁H₂₃NO₃ (217.31 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.54-3.36 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.09 (s, 9H).

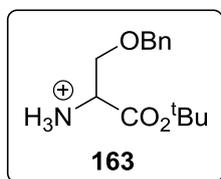
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 173.2, 80.5, 72.5, 63.7, 55.4, 27.8, 27.2.

MS (FAB): m/z = 162.2 [M+H]⁺.

IR: 2979, 1741, 1510, 1358, 1247, 1151, 1095, 1023, 911, 839 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist Literaturbekannt.^[117]

2.6. Synthese von *O*-Benzyl-serin-*tert*-butylester (163)



O-Benzyl *DL*-Serin (500 mg, 2.60 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in *tert*-Butylacetat (6 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und anschließend langsam HClO₄ (290 µL, 5.20 mmol, 2.0 Äquiv.) zugetropft. Nach

3 Tagen bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (25 mL) gewaschen und die organische Phase mit HCl (1M, 15 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 10 %-iger K₂CO₃-Lösung neutralisiert und mit DCM (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 280 mg (1.10 mmol, 60%) der Titelverbindung als gelbe Flüssigkeit erhalten.

C₁₄H₂₁NO₃ (251.33 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.28-7.19 (m, 5H), 4.52-4.43 (m, 2H), 3.65-3.43 (m, 3H), 1.37 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 172.9, 137.9, 128.3, 127.6, 127.5, 81.2, 73.3, 72.3, 55.4, 28.0.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₄H₂₂NO₃ [M+H]⁺: 252.159420, gemessen: 252.159239.

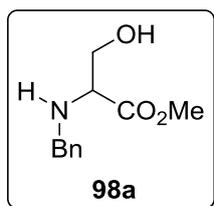
IR: 2987, 1725, 1452, 1374, 1235, 1147, 1101, 843, 689, 735 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist Literaturbekannt.^[116]

2.7. Synthese von *N*-Benzylserinaten

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV1**: Die Darstellung erfolgte entsprechend einer Vorschrift von *Cohen* und Mitarbeitern:^[118] Zu einer Suspension des entsprechenden Serinesters **87** (1.0 Äquiv.), Benzaldehyd (1.2 Äquiv.) und Magnesiumsulfat (80 Gew.-%) in wasserfreiem DCM (0.6M) wurde langsam Triethylamin (1.2 Äquiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, vakuumfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde in Methanol (0.4M) aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde portionsweise Natriumborhydrid (1.2 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser und EtOAc versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (fünfmal) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde erneut in Chloroform aufgenommen, vakuumfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet.

N-Benzylserin-methylester (98a): Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV1**



aus Serinmethylesterhydrochlorid **87a** (4.60 g, 30.0 mmol). Es wurden 5.10 g (24.0 mmol, 82%) der Titelverbindung als bräunliches Öl erhalten.

C₁₁H₁₅NO₃ (209.25 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.27-7.16 (m, 5H), 3.78 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.35-3.33 (m, 1H), 2.49 (br s, 2H).

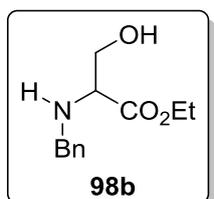
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 172.9, 138.7, 128.0, 127.7, 126.8, 61.9, 61.3, 51.7, 51.6.

MS (FAB): *m/z* = 210.3 [M+H]⁺.

IR: 1741, 1462, 1430, 1207, 1167, 1135, 1055, 1015, 744, 695 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist Literaturbekannt.^[118]

N-Benzylserin-ethylester (98b): Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV1**



aus Serinethylesterhydrochlorid **87b** (1.00 g, 6.10 mmol). Es wurden 908 mg (4.10 mmol, 67%) der Titelverbindung als bräunliches Öl erhalten.

C₁₂H₁₇NO₃ (223.27 g/mol).

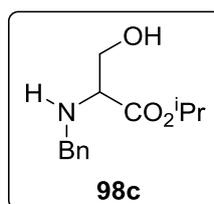
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.27-7.16 (m, 5H), 4.10 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.61 (br s, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 172.7, 139.0, 128.3, 128.1, 127.1, 62.2, 61.6, 61.1, 51.9, 14.0.

MS (FAB): *m/z* = 224.2 [M+H]⁺.

IR: 1709, 1230, 1207, 1127, 1055, 1023, 855, 752, 695, 600 (cm⁻¹).

N-Benzylserin-iso-propylester (98c): Die Darstellung erfolgte entsprechend der



AAV1 aus Serin-iso-propylesterhydrochlorid **87c** (1.00 g, 5.40 mmol). Es wurden 1.00 g (4.20 mmol, 77%) der Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten.

C₁₃H₁₉NO₃ (237.30 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.34-7.27 (m, 5H), 5.07 (sep, 1H, *J*_{HH} = 6.3 Hz), 3.89 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 2.50 (br s, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

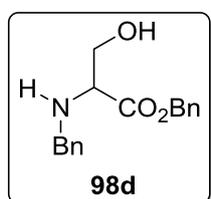
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 171.9, 138.7, 128.1, 127.9, 126.9, 68.6, 62.0, 61.5, 51.7, 21.5, 21.4.

MS (FAB): *m/z* = 238.3 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₃H₂₀NO₃ [M+H]⁺: 238.143770, gemessen: 238.143697.

IR: 1709, 1454, 1374, 1254, 1207, 1151, 1143, 1047, 735, 680 (cm⁻¹).

***N*-Benzylserin-benzylester (98d):** Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV1**



aus Serinbenzylesterbenzolsulfonat (495 mg, 1.40 mmol). Es wurden 365 g (1.28 mmol, 90%) der Titelverbindung als bräunliches Öl erhalten.

C₁₇H₁₉NO₃ (285.34 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.30-7.18 (m, 10H), 5.11 (s, 2H), 3.80 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.66 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 2.59 (br s, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 172.5, 138.8, 135.2, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.2, 66.8, 62.2, 61.6, 51.8.

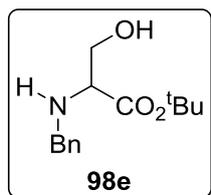
MS (FAB): *m/z* = 286.3 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₇H₂₀NO₃ [M+H]⁺: 286.143770, gemessen: 286.143771.

IR: 3026, 1717, 1510, 1454, 1167, 1127, 1023, 727, 695, 568 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist Literaturbekannt.^[119]

***N*-Benzylserin-*tert*-butylester (98e):** Die Darstellung erfolgte entsprechend der



AAV1 aus Serin-*tert*-butylester (80.0 mg, 0.500 mmol). Es wurden 82.6 mg (0.330 mmol, 66%) der Titelverbindung als hellgelbes Öl erhalten.

C₁₄H₂₁NO₃ (251.33 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.30-7.20 (m, 5H), 3.80 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.65 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.26-3.24 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

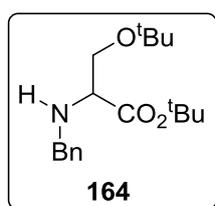
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.5, 128.9, 128.6, 127.7, 127.4, 82.4, 65.7, 63.0, 52.6, 28.5$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 252.159420, gemessen: 252.159292.

IR: 1725, 1663, 1503, 1452, 1359, 1230, 1147, 1018, 740, 689 (cm^{-1}).

Die Verbindung ist Literaturbekannt.^[120]

***N*-Benzyl-*O*-*tert*-butylserin-*tert*-butylester (164):** Die Darstellung erfolgte



entsprechend der **AAV1** aus *O*-*tert*-butyl-Serin-*tert*-butylester (**162**) (270 mg, 1.24 mmol). Es wurden 271 mg (0.88 mmol, 71%) der Titelverbindung als bräunliches Öl erhalten.

$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (307.43 g/mol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.28\text{--}7.13$ (m, 5H), 3.82 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.53–3.41 (m, 2H), 3.23–3.21 (m, 1H), 2.16 (br s, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.07 (s, 9H).

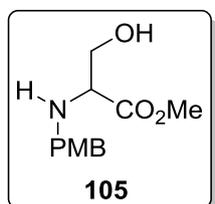
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.1, 128.0, 127.8, 127.1, 126.5, 80.5, 72.4, 64.8, 60.8, 51.4, 27.7, 26.9$.

MS (FAB): $m/z = 308.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 308.222020, gemessen: 308.222230.

IR: 2977, 1735, 1462, 1359, 1184, 1137, 1085, 1018, 740, 689 (cm^{-1}).

2.8. Synthese von *N*-(4-Hydroxybenzyl)-serinmethylester (105)



Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV1** aus Serinmethylesterhydrochlorid (**87a**) (1.87 g, 12.0 mmol) und Anisaldehyd (1.75 mL, 14.4 mmol). Es wurden 2.72 g (11.4 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

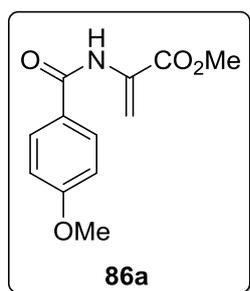
$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (239.27 g/mol).

R_f: 0.21 (Cyclohexan/EtOAc 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.24$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.89–6.84 (m, 1H), 3.83–3.75 (m, 8H), 3.67 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.62–3.57 (m, 1H), 3.44–3.41 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 173.6, 159.0, 131.6, 129.6, 114.1, 62.5, 61.8, 55.4, 52.3, 51.7$.

2.9. Synthese von Methyl-2-(4-methoxybenzamido)acrylat (86a)



Die Synthese erfolgte entsprechend einer Vorschrift von *Rodríguez* und Mitarbeitern:^[99] Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von *DL*-Serinmethylesterhydrochlorid (77.8 mg, 0.500 mmol, 1.0 Äquiv.) und wasserfreiem DCM (5 mL) wurde DMAP (153 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äquiv.) zugegeben und *p*-Methoxybenzoylchlorid (160 µL, 1.15 mmol, 2.3 Äquiv.)

zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 x 3 mL) gewaschen. Die Phasen wurden getrennt, die vereinigten wässrigen Phasen mit DCM (3 x 3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand erneut in wasserfreiem DCM (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurde DBU (89.5 µL, 0.600 mmol, 1.2 Äquiv.) zugetropft und das Reaktionsgemisch für 4 h bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Et₂O (15 mL) aufgenommen. Es wurde mit 1M KHSO₄-Lösung (2 x 10 mL), 1M NaHCO₃-Lösung (10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 6:1) über Kieselgel gereinigt. Es wurden 76.8 mg (0.326 mmol, 65%) der Titelverbindung erhalten.

C₁₂H₁₃NO₄ (235.24 g/mol).

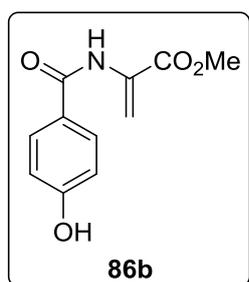
R_f: 0.57 (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.46, 7.86–7.71 (m, 2H), 6.98–6.94 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 165.7, 165.4, 163.1, 131.5, 129.3, 126.9, 114.4, 108.9, 55.9, 53.5.

MS (EI): *m/z* = 235 [M]⁺.

2.10. Synthese von Methyl-2-(4-hydroxybenzamido)acrylat (86b)



Die Darstellung erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Rodríguez und Mitarbeitern:^[99] *DL*-Serinmethylester Hydrochlorid (156 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in wasserfreiem DCM (10 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Es wurden gleichzeitig 4-((Trimethylsilyl)oxy)benzoylchlorid (**88b**) (915 mg, 4.00 mmol, 4.0 Äquiv.) und wasserfreies Triethylamin (693 µL, 5.00 mmol, 5.0 Äquiv.) zugetropft und das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (5 mL) und Wasser (5 mL) gewaschen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde erneut in wasserfreiem DCM (10 mL) aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Es wurde DBU (448 µL, 3.00 mmol, 3.0 Äquiv.) zugetropft, das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde mit 1M KHSO₄-Lösung (2 x 5 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH 90:1) über Kieselgel gereinigt. Es wurden 106 mg (0.480 mmol, 48%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

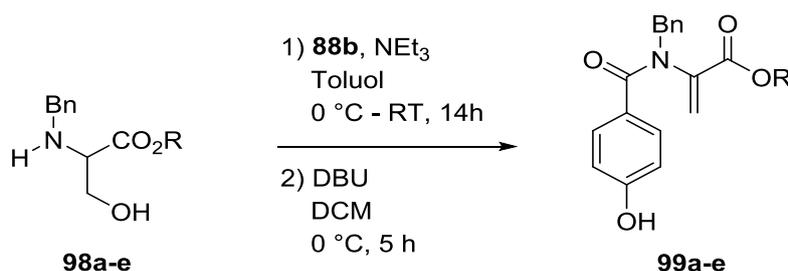
C₁₁**H**₁₁**NO**₄ (221.21 g/mol).

R_f: 0.32 (DCM/MeOH 90:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.16 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.79–7.74 (m, 2H), 6.87–6.82 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.72 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 165.0, 164.6, 160.9, 134.6, 129.7, 123.9, 115.1, 111.0, 52.3.

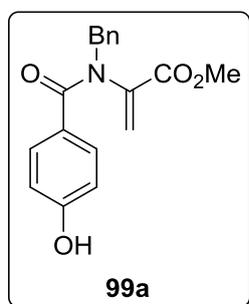
MS (ESI): m/z = 244 [M+Na]⁺.

2.11. Synthese von 2-(*N*-Benzyl-4-hydroxybenzamido)acrylaten **99**


AAV2 entsprechend einer modifizierten Methode von *Rodríguez* und Mitarbeitern.^[99]

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des entsprechenden *N*-Benzylserinesters **99** (1.0 Äquiv.) in wasserfreiem Toluol (0.15M) wurden gleichzeitig wasserfreies Triethylamin (2.2 Äquiv.) und 4-((Trimethylsilyl)oxy)benzoylchlorid (**88b**, 3.0 Äquiv.) zugegeben. Nach 17 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit KHSO₄-Lösung (1M, zweimal) gewaschen und die wässrige Phase mit EtOAc (dreimal) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in wasserfreiem DCM (0.15M) aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde tropfenweise DBU (2.2 Äquiv.) zugegeben und für 5 h bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit KHSO₄-Lösung (1M, zweimal) gewaschen und die wässrige Phase mit DCM (viermal) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch (DCM/MeOH 200:1 → 50:1) über Kieselgel.

***N*-Benzyl-*N*-(2-acrylsäuremethylester)-*p*-hydroxybenzoesäureamid (**99a**):** Die



Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV2** aus *N*-Benzyl-serin-methylesterhydrochlorid (**98a**) (300 mg, 1.40 mmol, 1.0 Äquiv.). Es wurden 243 mg (0.80 mmol, 55%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₈H₁₇NO₄ (311.34 g/mol).

R_f: 0.45 (Cyclohexan/EtOAc 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.28-7.17 (m, 7H), 6.59-6.57 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).

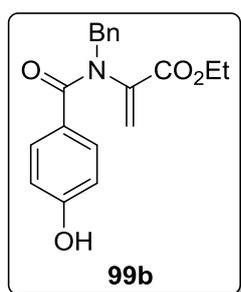
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 172.0, 164.5, 158.9, 140.4, 136.7, 130.1, 128.5, 128.3, 128.1, 127.5, 126.3, 115.2, 52.7, 52.5$.

MS (FAB): $m/z = 312.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 334.104979, gemessen: 334.104783.

IR: 1735, 1601, 1580, 1266, 1194, 1152, 848, 761, 725, 648 (cm^{-1}).

***N*-Benzyl-*N*-(2-acrylsäureethylester)-*p*-hydroxybenzoesäureamid (99b):** Die



Darstellung erfolgte entsprechend **AAV2** aus *N*-Benzyl-serin-ethylesterhydrochlorid (**98b**) (150 mg, 0.680 mmol, 1.0 Äquiv.). Es wurden 118 mg (0.360 mmol, 54%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (325.36 g/mol).

R_f : 0.60 (Cyclohexan/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.44\text{-}7.42$ (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 5H), 6.70-6.68 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

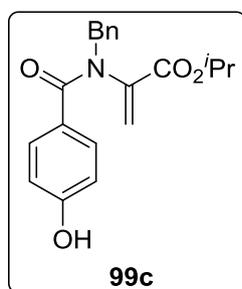
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 171.6, 164.0, 158.6, 140.9, 136.9, 130.3, 128.5, 128.4, 128.3, 127.5, 126.9, 115.1, 61.8, 52.8, 13.9$.

MS (FAB): $m/z = 326.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 348.120629, gemessen: 348.120610.

IR: 1717, 1589, 1446, 1366, 1342, 1254, 1158, 839, 744, 704 (cm^{-1}).

***N*-Benzyl-*N*-(2-acrylsäure-*iso*-propylester)-*p*-hydroxybenzoesäureamid (99c):**



Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV2** aus *N*-Benzyl-serin-*iso*-propylester (**98c**) (220 mg, 0.900 mmol, 1.0 Äquiv.). Es wurden 197 mg (0.60 mmol, 63%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (339.39 g/mol).

R_f : 0.60 (Cyclohexan/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.44\text{-}7.42$ (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 5H), 6.72-6.70 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.84 (sep, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

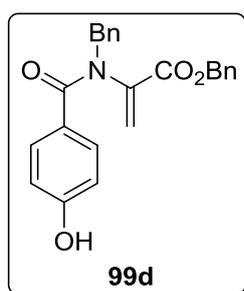
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 171.3, 163.1, 158.6, 140.8, 136.5, 130.1, 128.2, 128.0, 127.1, 126.2, 115.2, 114.8, 69.4, 52.7, 21.1$.

MS (FAB): $m/z = 340.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 362.136279, gemessen: 362.136299.

IR: 1606, 1382, 1350, 1289, 1207, 1167, 799, 735, 695, 608 (cm^{-1}).

***N*-Benzyl-*N*-(2-acrylsäurebenzylester)-*p*-hydroxybenzoesäureamid (99d):** Die



Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV2** aus *N*-Benzylserinbenzylester (**98d**) (271 mg, 0.950 mmol, 1.0 Äquiv.). Es wurden 115 mg (0.300 mmol, 31%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (387.44 g/mol).

R_f : 0.55 (Cyclohexan/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.37\text{-}7.19$ (m, 12H), 6.66-6.64 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.94 (s, 2H).

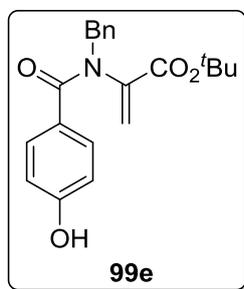
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 164.2, 163.2, 151.2, 152.4, 136.0, 134.5, 132.2, 129.1, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.4, 121.4, 120.3, 115.3, 67.6, 67.3$.

MS (FAB): $m/z = 388.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 410.136279, gemessen: 410.136040.

IR: 1725, 1606, 1574, 1374, 1262, 1190, 848, 759, 695, 600 (cm^{-1}).

***N*-Benzyl-*N*-(2-acrylsäure-*tert*-butylester)-*p*-hydroxybenzoesäureamid (99e):** Die



Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV2** aus *N*-Benzylserin-*tert*-butylester (**98e**) (100 mg, 0.400 mmol, 1.0 Äquiv.). Es wurden 23.0 mg (0.070 mmol, 20%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (353.42 g/mol).

R_f : 0.70 (Cyclohexan/EtOAc 1:1).

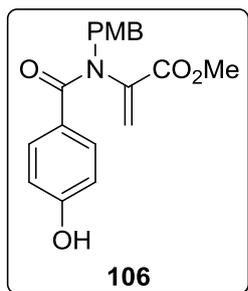
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.42\text{-}7.40$ (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 5H), 6.68-6.65 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 1.19 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 162.8, 158.7, 142.1, 136.9, 132.3, 130.5, 128.4, 128.3, 127.4, 120.9, 115.3, 115.0, 82.4, 53.3, 27.4$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{21}H_{23}NNaO_4$ $[M+Na]^+$: 376.151929, gemessen: 376.151978.

IR: 2364, 2338, 1745, 1606, 1565, 1282, 1235, 1142, 843, 719 (cm⁻¹).

2.12. Synthese von Methyl-2-(4-hydroxy-*N*-(4-methoxybenzyl)benzamido)-acrylat (106)



Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV2** aus *N*-(4-Methoxybenzyl)-serinmethylester (**105**) (300 mg, 1.25 mmol, 1.0 Äquiv.). Es wurden 267 mg (0.780 mmol, 63%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₉H₁₉NO₅ (341.36 g/mol).

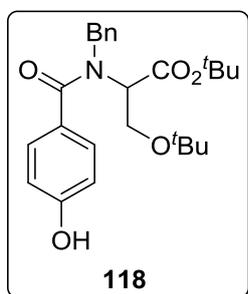
R_f: 0.48 (Cyclohexan/EtOAc 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.41 (br s, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 164.7, 159.2, 158.7, 140.4, 130.3, 129.9, 129.2, 129.0, 128.4, 127.0, 115.3, 114.0, 55.4, 52.7, 52.1.

MS (FAB): 364.3 $[M+Na]^+$.

2.13. Synthese von *N*-Benzyl-*N*-(2-(3-*tert*-butoxy)propionsäure-*tert*-butylester)-*p*-hydroxybenzoesäureamid (118)



Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV2** aus *N*-Benzyl-*O*-*tert*-butyl-serin-*tert*-butylester (**164**) (355 mg, 1.40 mmol, 1.0 Äquiv.). Es wurden 213 mg (0.500 mmol, 44%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₂₅H₃₃NO₅ (427.54 g/mol).

R_f: 0.43 (DCM/MeOH 20:1).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.84 (s, 1H), 7.33-7.22 (m, 7H), 6.76 (m, 2H), 4.76-3.56 (m, 3H), 3.32 (s, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.98 (s, 9H).

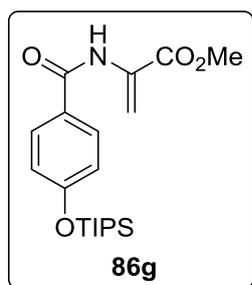
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 173.7, 168.5, 158.9, 137.6, 132.8, 129.4, 128.8, 127.8, 126.8, 115.9, 82.2, 73.8, 61.1, 55.7, 52.3, 58.4, 27.8.

MS (FAB): m/z = 428.2 $[M+H]^+$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{25}H_{33}NNaO_5$ $[M+Na]^+$: 450.225094, gemessen: 450.224677.

IR: 1749, 1613, 1566, 1414, 1279, 1239, 1143, 1111, 848, 727 (cm^{-1}).

2.14. Synthese von Methyl 2-(4-((triisopropylsilyl)oxy)benzamido)acrylat (86g)



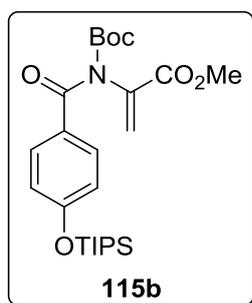
2-(4-Hydroxybenzamido)acrylat (**86a**) (50.0 mg, 226 μ mol, 1.0 Äquiv.) wurde in wasserfreiem DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Imidazol (30.7 mg, 452 μ mol, 2.0 Äquiv.) und Triisopropylsilylchlorid (74.1 μ L, 339 μ mol, 1.5 Äquiv.) wurden zugegeben, das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde EtOAc (3 mL) zugegeben, mit 1M $KHSO_4$ -Lösung (2 x 2 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc 10:1) des Rückstands über Kieselgel lieferte 71.5 mg (0.190 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Wachs.

$C_{20}H_{31}NO_4Si$ (377.56 g/mol).

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8.45 (s, 1H), 7.80–7.70 (m, 2H), 6.97–6.90 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.35–1.22 (m, 3H), 1.11-1.10 (m, 18H).

MS (FAB): m/z = 378.5 $[M+H]^+$.

2.15. Synthese von Methyl 2-(*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)-benzamido)acrylat (115b)



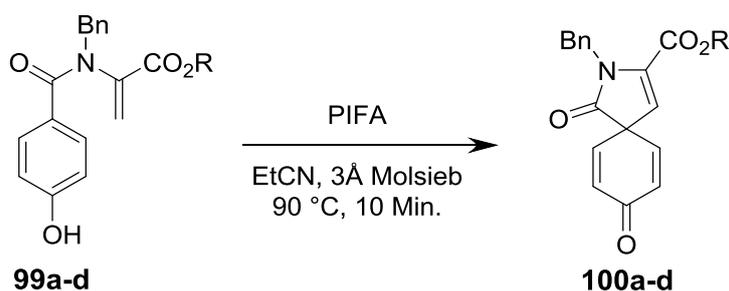
Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von Methyl 2-(4-((triisopropylsilyl)oxy)benzamido)acrylat (**86d**) (30.0 mg, 79.5 μ mol, 1.0 Äquiv.) in wasserfreiem DCM (3 mL) wurden nacheinander DMAP (9.71 mg, 7.95 μ mol, 1.0 Äquiv.), Triethylamin (12.1 μ L, 87.5 μ mol, 1.1 Äquiv.) und Boc_2O

(34.0 μL , 159 μmol , 2.0 Äquiv.) gegeben und für 20 h bei 0 °C gerührt. Methanol (1 mL) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde mit KHSO_4 -Lösung (1M, 2 x 3 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (4 x 3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 300:1) über Kieselgel gereinigt. Es wurden 21.7 mg (45.5 μmol , 57%) der Titelverbindung als farbloses Wachs erhalten.

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Si}$ (477.67 g/mol).

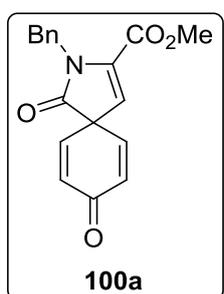
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.69–7.61 (m, 2H), 6.93–6.83 (m, 2H), 6.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.32-1.23 (m, 12H), 1.12-1.10 (m, 18H).

2.16. Synthese der Spirolactame 100



AAV3: Zu einer Lösung des entsprechenden 2-(4-Hydroxybenzamido)acrylats **99** (1.0 Äquiv.) in EtCN (2 mL) über 3 Å Molsieb wurde portionsweise PIFA (1.2 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 10 min bei 90 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

***N*-Benzyl-3-(methoxycarbonyl)-2-azaspiro[4.5]dec-3,6,9-trien-1,8-dion (100a):**



Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV3** ausgehend von *N*-Benzyl-*N*-(2-acrylsäuremethylester)-*p*-hydroxybenzoesäureamid (**99a**) (31.0 mg, 0.100 mmol). Säulenchromatographie (*n*-Hexan/EtOAc 3:1) lieferte 16.0 mg (520 μmol , 52%) der Titelverbindung als bräunlichen Feststoff.

C₁₈H₁₅NO₄ (309.32 g/mol).

R_f: 0.63 (Cyclohexan/ EtOAc 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.31-7.25 (m, 5H), 6.56-6.47 (m, 4H), 5.97 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

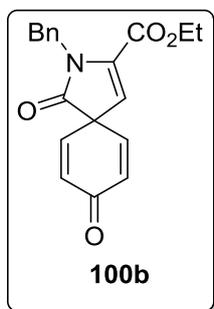
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 184.7, 172.8, 159.5, 140.9, 137.5, 137.0, 132.5, 128.7, 127.8, 127.7, 117.3, 56.7, 52.6, 45.5.

MS (FAB): m/z = 310.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₈H₁₅NNaO₄ [M+Na]⁺: 332.089329, gemessen: 332.089236.

IR: 1720, 1647, 1436, 1328, 1266, 1194, 1147, 1049, 859, 704 (cm⁻¹).

***N*-Benzyl-3-(ethoxycarbonyl)-2-azaspiro[4.5]dec-3,6,9-trien-1,8-dion (100b)**: Die



Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV3** ausgehend von *N*-Benzyl-*N*-(2-acrylsäureethylester)-*p*-hydroxybenzoesäureamid (**99b**) (33.0 mg, 0.100 mmol). Säulenchromatographie (DCM/MeOH 200:1) lieferte 12.0 mg (350 μmol, 35%) der Titelverbindung als bräunlichen Feststoff.

C₁₉H₁₇NO₄ (323.35 g/mol).

R_f: 0.67 (Cyclohexan/ EtOAc 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.30-7.24 (m, 5H), 6.55-6.47 (m, 4H), 5.96 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

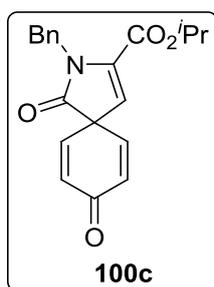
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 184.6, 172.8, 159.1, 140.9, 137.9, 137.0, 132.5, 128.7, 127.7, 127.6, 116.9, 62.0, 56.6, 45.5, 13.9.

MS (FAB): m/z = 324.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₉H₁₇NNaO₄ [M+Na]⁺: 346.104979, gemessen: 346.105199.

IR: 1720, 1653, 1328, 1261, 1189, 1137, 1054, 853, 740, 694 (cm⁻¹).

***N*-Benzyl-3-(*iso*-propoxycarbonyl)-2-azaspiro[4.5]dec-3,6,9-trien-1,8-dion (100c)**:



Die Darstellung erfolgte entsprechend **AAV3** ausgehend von *N*-Benzyl-*N*-(2-acrylsäure-*iso*-propylester)-*p*-hydroxybenzoesäureamid (**99c**) (34.0 mg, 0.100 mmol). Säulenchromatographie (DCM/MeOH 200:1) lieferte 13.0 mg (380 μmol, 38%) der Titelverbindung als bräunlichen Feststoff.

C₂₀H₁₉NO₄ (337.38 g/mol).

R_f: 0.77 (Cyclohexan/ EtOAc 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.32-7.23 (m, 5H), 6.55-6.48 (m, 4H), 5.92 (s, 1H), 5.10 (sep, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

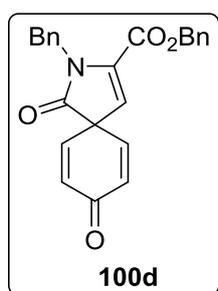
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 184.6, 172.8, 158.7, 141.1, 138.3, 137.0, 132.4, 128.7, 127.7, 127.6, 116.4, 70.1, 56.6, 45.4, 21.5.

MS (FAB): *m/z* = 338.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₁₉NNaO₄ [M+Na]⁺: 360.120629, gemessen: 360.120596.

IR: 1740, 1720, 1663, 1261, 1179, 1147, 1101, 1049, 859, 694 (cm⁻¹).

***N*-Benzyl-3-(benzyloxycarbonyl)-2-azaspiro[4.5]dec-3,6,9-trien-1,8-dion (100d)**:



Die Darstellung erfolgte entsprechend **AAV3** ausgehend von *N*-Benzyl-*N*-(2-acrylsäurebenzylester)-*p*-hydroxybenzoesäureamid (**99d**) (38.0 mg, 0.10 mmol). Säulenchromatographie (DCM/MeOH 200:1) lieferte 13.5 mg (350 μmol, 35%) der Titelverbindung als bräunlichen Feststoff.

C₂₄H₁₉NO₄ (385.42 g/mol).

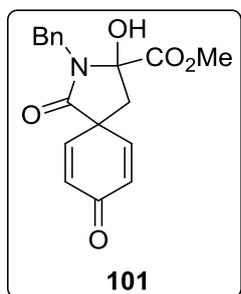
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38-7.21 (m, 10H), 6.53-6.47 (m, 4H), 5.99 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.10 (s, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 184.5, 172.7, 158.9, 140.8, 137.6, 136.9, 134.4, 132.4, 128.8, 128.7, 128.7, 128.5, 127.7, 127.7, 117.4, 67.5, 56.6, 45.4

MS (FAB): *m/z* = 386.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₄H₁₉NNaO₄ [M+Na]⁺: 408.120629, gemessen: 408.120530.

IR: 1720, 1653, 1405, 1338, 1266, 1179, 1147, 853, 730, 694 (cm⁻¹).

2.17. Synthese von *N*-Benzyl-3-(hydroxy)-3-(methoxycarbonyl)-2-azaspiro[4.5]-dec-6,9-dien-1,8-dion (101)


Verbindung **99a** (31.1 mg, 0.100 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in MeCN (3 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden nacheinander Wasser (1.98 µL, 0.110 mmol, 1.1 Äquiv.), TFA (8.47 µL, 0.110 mmol, 1.1 Äquiv.) und PIFA (51.6 mg, 0.120 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf

Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 4:1 → 1:2) über Kieselgel gereinigt. Es wurden 21.3 mg (65.0 µmol, 65%) der Titelverbindung erhalten.

C₁₈H₁₇NO₅ (327.34 g/mol).

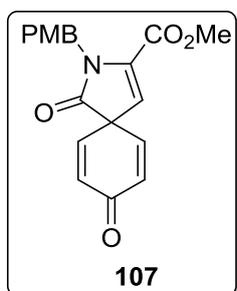
R_f: 0.18 (EtOAc/Cyclohexan 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.33-7.24 (m, 5H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.50-6.43 (m, 2H), 4.83 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.13 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.81 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 185.1, 171.8, 170.6, 147.2, 146.9, 135.4, 131.7, 130.8, 129.1, 128.7, 128.2, 86.5, 54.0, 50.8, 44.2, 42.3.

MS (EI): *m/z* = 327 [M]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₈H₁₇NNaO₅ [M+Na]⁺: 350.099894, gemessen: 350.099886.

2.18. Synthese von Methyl-2-(4-methoxybenzyl)-1,8-dioxo-2-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-trien-3-carboxylat (107)


Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV3** aus Methyl-2-(4-hydroxy-*N*-(4-methoxybenzyl)benzamido)acrylat (**106**) (184 mg, 539 µmol) in Propionitril bei 90 °C. Es wurden 70.6 mg (208 µmol, 38%) der Titelverbindung als bräunliches Öl erhalten.

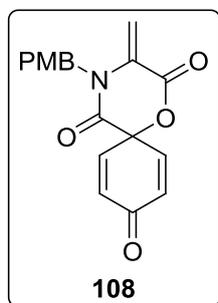
C₁₉H₁₇NO₅ (339.35 g/mol).

R_f: 0.59 (Cyclohexan/ EtOAc 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.22-7.18 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 2H), 6.54-6.44 (m, 4H), 5.94 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 184.8, 172.8, 159.7, 159.2, 141.1, 137.6, 132.5, 129.4, 129.2, 117.3, 114.1, 56.8, 55.3, 52.7, 45.0.

MS (FAB): m/z = 340.3 [M+H]⁺.



Als Nebenprodukt dieser Reaktion konnten 38.4 mg (0.118 mmol, 22%) 4-(4-Methoxybenzyl)-3-methylen-1-oxa-4-aza-spiro[5.5]undeca-7,10-dien-2,5,9-trion (**108**) als gelb-braunes Öl isoliert werden.

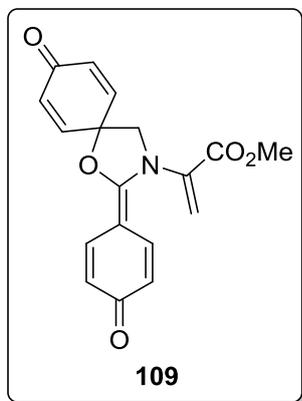
C₁₈H₁₅NO₅ (325.32 g/mol).

R_f: 0.71 (Cyclohexan/ EtOAc 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91–6.82 (m, 4H), 6.50–6.43 (m, 2H), 6.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 183.5, 161.1, 159.7, 158.2, 139.8, 132.3, 132.0, 128.5, 126.4, 114.7, 110.7, 55.5, 47.9.

MS (FAB): m/z = 326.3 [M+H]⁺.



Als weiteres Nebenprodukt dieser Reaktion konnten 30.4 mg (930 μ mol, 17%) Methyl-2-(8-oxo-2-(4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-yliden)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]deca-6,9-dien-3-yl)acrylat (**109**) als gelb-braunes Öl isoliert werden.

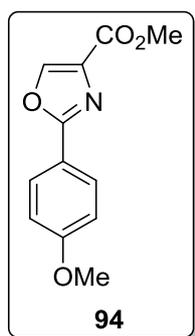
C₁₈H₁₅NO₅ (325.32 g/mol).

R_f: 0.10 (Cyclohexan/ EtOAc 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.35–7.29 (m, 2H), 7.23–7.18 (m, 2H), 6.49–6.45 (m, 2H), 6.44–6.38 (m, 2H), 6.37 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 186.2, 186.1, 169.9, 164.4, 148.4, 144.3, 135.9, 133.5, 132.0, 124.5, 60.8, 54.5, 53.3, 52.9.

2.19. Synthese von Methyl 2-(4-methoxyphenyl)oxazol-4-carboxylat (94)



Zu einer auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Suspension der Verbindung **86a** (60.0 mg, 254 μmol , 1.0 Äquiv.) und wasserfreiem DCM (15 mL) wurden nacheinander $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (125 μL , 1.00 mmol, 4.0 Äquiv.) und PIDA (97.8 mg, 0.304 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 4 h bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (DCM/MeOH 90:1) über Kieselgel gereinigt. Es wurden 14.0 mg (0.06 mmol, 24%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (233.22 g/mol).

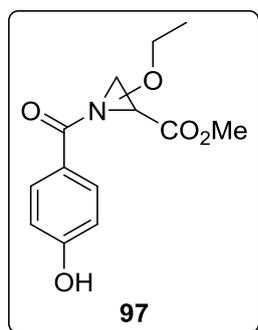
R_f : 0.39 (DCM/MeOH 90:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.88 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 3.84-3.84 (m, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 161.6, 161.5, 161.2, 145.2, 133.3, 128.1, 118.5, 114.7, 55.5, 51.8.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 256.05803, gemessen: 256.057833.

2.20. Synthese von Methyl-2/3-ethoxy-1-(4-hydroxybenzoyl)aziridin-2-carboxylat (97)



Zu einer Lösung von *N*-Benzyl-*N*-(2-acrylsäuremethylester)-*p*-hydroxybenzoesäureamid (**86b**) (50.0 mg, 225 μmol , 1.0 Äquiv.) wurde Hydroxy(tosyloxy)iodbenzol (106 mg, 0.250 mmol, 1.2 Äquiv.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde gesättigte NaHCO_3 -Lösung (5 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit DCM (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH 100:1 \rightarrow 10:1) über Kieselgel lieferte 9.4 mg (35 μmol , 16%) der Titelverbindung.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (265.26 g/mol).

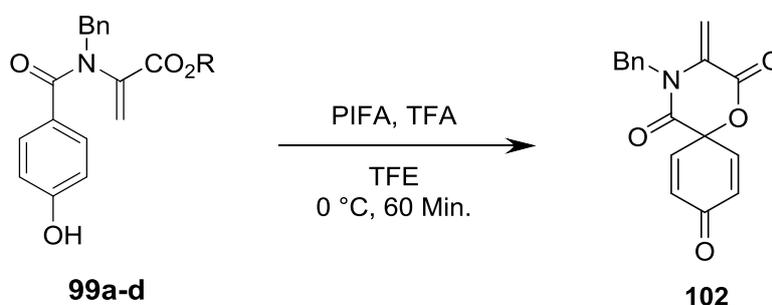
R_f : 0.39 (DCM/MeOH 90:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.86–7.80 (m, 2H), 6.82–6.75 (m, 2H), 4.66 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.74–3.70 (m, 1H), 3.65–3.57 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 170.4, 169.4, 160.9, 131.3, 117.6, 115.8, 101.7, 75.1, 60.2, 53.1, 15.6.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NNaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 288.0842437, gemessen: 288.0841570.

2.21. Synthese von *N*-Benzyl-1-oxa-3-methylen-4-azaspiro[5.5]undec-7,10-dien-2,5,9-trion (102)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des entsprechenden 2-(4-hydroxybenzamido)acrylats **99** (0.10 mmol, 1.0 Äquiv.) in TFE (2 mL) über 3 Å Molsieb wurden nacheinander TFA (14 μL , 0.20 mmol, 2.0 Äquiv.) und PIFA (80 mg, 0.20 mmol, 2.0 Äquiv.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt. Die Titelverbindung wurde als blass gelber Feststoff (bis zu 70%) erhalten.

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (295.29 g/mol).

R_f : 0.41 (DCM/MeOH 60:1)

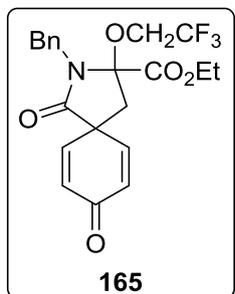
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37–7.15 (m, 5H), 6.89–6.86 (m, 2H), 6.49–6.46 (m, 2H), 6.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 183.0, 160.7, 157.6, 139.3, 134.0, 132.0, 131.6, 128.9, 127.9, 126.4, 110.3, 76.9, 47.9.

MS (FAB): m/z = 296.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{17}H_{13}NNaO_4$ $[M+Na]^+$: 318.073679, gemessen: 318.073889.

IR: 1741, 1677, 1613, 1342, 1262, 1138, 1055, 911, 839, 688 (cm^{-1}).

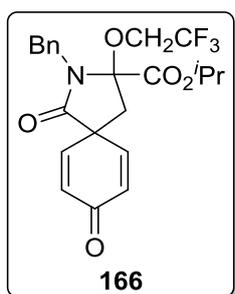


Als Nebenprodukt dieser Reaktion, ausgehend von *N*-Benzyl-*N*-(2-acrylsäureethyllester)-*p*-hydroxybenzoesäureamid (**99b**), konnten neben der Verbindung **102** 4.23 mg *N*-Benzyl-3-(trifluoroethoxy)-3-(ethoxycarbonyl)-2-azaspiro[4.5]dec-6,9-dien-1,8-dion (**165**) (0.01 mmol, 10%) isoliert werden.

$C_{21}H_{20}F_3NO_5$ (423.13 g/mol).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.29-7.15 (m, 5H), 6.81-6.79 (m, 2H), 6.43-6.33 (m, 2H), 4.74 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.14-3.10 (m, 4H), 2.84 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H);

MS (FAB): m/z = 424.2 $[M+H]^+$.



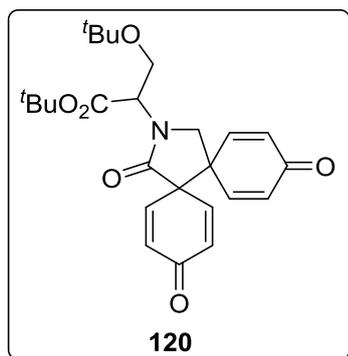
Als Nebenprodukt dieser Reaktion, ausgehend von *N*-Benzyl-*N*-(2-acrylsäure-*iso*-propylester)-*p*-hydroxybenzoesäureamid (**99c**), konnten neben der Titelverbindung **102** 3.50 mg *N*-Benzyl-3-(trifluoroethoxy)-3-(*iso*-propyloxycarbonyl)-2-azaspiro[4.5]dec-6,9-dien-1,8-dion (**166**) (8.00 μ mol, 8%) isoliert werden.

$C_{22}H_{22}F_3NO_5$ (437.42 g/mol).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.32-7.24 (m, 5H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.50-6.43 (m, 2H), 4.71 (dq, J = 6.3 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 2.91 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

MS (FAB): m/z = 439.2 $[M+H]^+$.

2.22. Synthese von *N*-2-((3-*tert*-Butoxy)propansäure-*tert*-butylester)-2-azadi-spiro[5.1.5.2]pentadec-5,8,11,14-tetraen-1,7,13-trion (120)



Die Darstellung erfolgte entsprechend der Synthese von **102** ausgehend von *N*-Benzyl-*N*-(2-(3-*tert*-butoxy)propionsäure-*tert*-butylester)-*p*-hydroxybenzoesäureamid (**120**) (43.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äquiv.). Säulenchromatographie (*n*-Hexan/EE 5:1 → 1:1) lieferte 25.0 mg der Titelverbindung (60.0 μmol, 61%) als hellgelben Feststoff.

C₂₅H₃₁NO₆ (441.52 g/mol).

R_f: 0.62 (DCM/MeOH 20:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.21-6.84 (m, 4H), 6.49-6.37 (m, 4H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.20 (s, 9H).

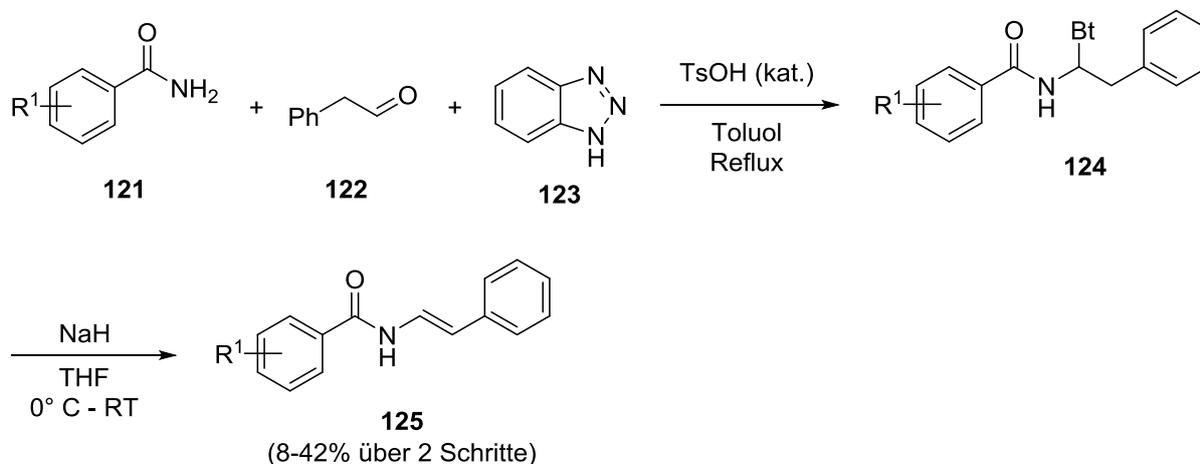
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 184.5, 184.4, 169.6, 167.6, 146.7, 146.4, 142.2, 141.9, 133.6, 133.5, 131.8, 131.7, 83.4, 74.2, 60.8, 59.5, 56.2, 51.9, 50.9, 28.4, 27.7.

MS (FAB): *m/z* = 442.1 [M+H]⁺, 464.1 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₅H₃₁NNaO₆ [M+Na]⁺: 464.204359, gemessen: 464.204242.

IR: 1741, 1702, 1663, 1620, 1366, 1230, 1190, 1158, 1087, 871 (cm⁻¹).

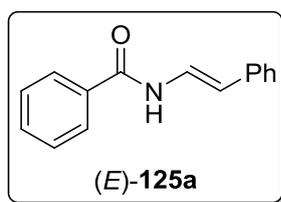
2.23. Synthese von *N*-Styrylbenzamidin



AAV4: Die Enamide **125** wurden entsprechend einer modifizierten Vorschrift von *Lang* und Mitarbeitern dargestellt.^[106] Ein Gemisch des entsprechenden Benzamids

121 (1.0 Äquiv.), Phenylacetaldehyd (**122**, 1.0 Äquiv.), Benzotriazol (**123**, 1.0 Äquiv.) und *p*-TsOH (0.1 Äquiv.) in Toluol (1.7M) wurde für 24 h an einem Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und überschüssiges Startmaterial über eine kurze Filtersäule abgetrennt. Das Rohprodukt wurde in wasserfreiem THF gelöst (0.2M), auf 0 °C gekühlt, portionsweise NaH (60% in Mineralöl, 1.5 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Startmaterials wurde die Reaktionslösung mit Et₂O verdünnt und mit K₂CO₃-Lösung (1M) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert (dreimal), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Umkristallisieren oder säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (+1% v/v NEt₃) lieferte das entsprechende Enamid (*E*)-**125** sowie als Nebenprodukt (*Z*)-**125**.

(E)-N-Styrylbenzamid ((E)-125a): Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV4**



ausgehend von Benzamid (1.21 g, 10.0 mmol). Umkristallisieren aus Hexan/EtOAc lieferte 659 mg (2.95 mmol, 30%) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

C₁₅H₁₃NO (223.28 g/mol).

R_f: 0.40 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 160-162 °C (Lit.: 172-173 °C).^[121]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.64 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.66 (dd, *J* = 9.9, 14.7 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.48 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 164.1, 136.6, 133.3, 131.9, 128.7, 128.5, 127.6, 126.3, 125.2, 124.1, 112.9.

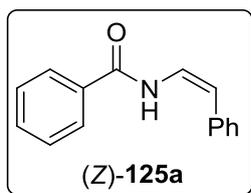
MS (FAB): *m/z* = 224.2 [M+H]⁺

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₃NNaO [M+Na]⁺: 246.08894, gefunden 246.08866.

IR: 3319, 1645, 1503, 1483, 1274, 1138, 1072, 951, 751, 688 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[121]

(Z)-N-Styrylbenzamid ((Z)-125a): Es wurden 252 mg (1.13 mmol, 10%) der Titelverbindung als Nebenprodukt der Darstellung von (*E*)-125a durch säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc 10:1 → 4:1) der Mutterlauge erhalten.



C₁₅H₁₁NO (223.28 g/mol).

R_f: 0.48 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.40 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.36-7.35 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 9.6, 11.0 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H).

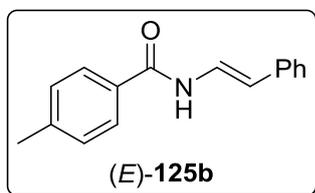
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 164.5, 135.9, 133.4, 132.3, 129.4, 128.9, 128.0, 127.2, 125.7, 122.5, 111.1.

MS (FAB): *m/z* = 224.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₃NNaO [M+Na]⁺: 246.08894, gefunden 246.08902.

IR: 3306, 1645, 1503, 1469, 1266, 1072, 1029, 896, 796, 693 (cm⁻¹).

(E)-4-Methyl-N-styrylbenzamid (125b): Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV4** ausgehend von 4-Methylbenzamid (205 mg, 1.52 mmol). Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc 10:1) lieferte 50.7 mg (0.213 mmol, 14%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.



C₁₆H₁₅NO (237.30 g/mol).

R_f: 0.36 (EtOAc/Cyclohexan 4:1)

Schmelzpunkt: 182-184 °C (Lit.: 188-190 °C).^[122]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.02 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 6H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.26 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 164.5, 142.9, 136.2, 130.7, 129.6, 128.8, 127.3, 126.8, 125.7, 123.3, 113.4, 21.7.

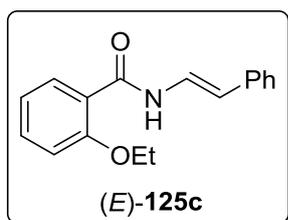
MS (FAB): *m/z* = 2383 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₅NNaO [M+Na]⁺ 260.10459, gefunden 260.10464.

IR: 3325, 1635, 1521, 1483, 1284, 1171, 951, 835, 688, 668 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[122]

(E)-2-Ethoxy-N-styrylbenzamid (125c): Die Darstellung erfolgte entsprechend der



AAV4 ausgehend von 2-Ethoxybenzamid (236 mg, 1.43 mmol). Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc 10:1 → 5:1) lieferte 53.1 mg (0.200 mmol, 8%) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

C₁₇H₁₇NO₂ (267.33 g/mol).

R_f: 0.32 (Cyclohexan/EtOAc 4:1)

Schmelzpunkt: 85-88 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.03 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 14.7, 10.8 Hz, 1H), 7.49–7.45 (m, 1H), 7.40–7.38 (m, 2H), 7.33–7.29 (m, 2H), 7.21–7.17 (m, 1H), 7.13–7.09 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

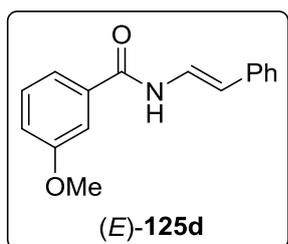
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 162.7, 157.2, 136.6, 133.6, 132.7, 128.8, 126.6, 125.7, 123.6, 121.7, 120.5, 113.1, 112.6, 65.2, 15.0.

MS (FAB): *m/z* = 268.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₇H₁₇NNaO₂ [M+Na]⁺ 290.11515, gefunden 290.11527.

IR: 3346, 1635, 1523, 1481, 1239, 1155, 1034, 943, 743, 691 (cm⁻¹).

(E)-3-Methoxy-N-styrylbenzamid (125d): Die Darstellung erfolgte entsprechend der



AAV4 ausgehend von 3-Methoxybenzamid (171 mg, 1.13 mmol). Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc 10:1 → 3:1) lieferte 88.6 mg (0.350 mmol, 31%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

C₁₆H₁₅NO₂ (221.26 g/mol).

R_f: 0.29 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 140-145 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.03 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 14.6, 10.8 Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.37–7.35 (m, 4H), 7.32–7.28 (m, 2H), 7.22–7.18 (m, 1H), 7.10–7.07 (m, 1H), 6.27 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

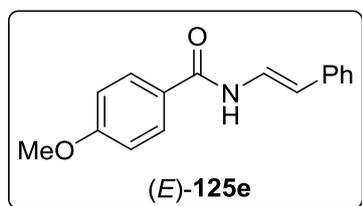
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 164.5, 160.1, 136.1, 135.1, 129.9, 128.9, 126.9, 125.8, 123.1, 118.9, 118.5, 113.8, 112.7, 55.6.

MS (FAB): *m/z* = 254.3 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{16}H_{15}NNaO_2$ $[M+Na]^+$ 276.09950, gefunden 276.09940.

IR: 3246, 1635, 1483, 1301, 1246, 1160, 1035, 954, 790, 686 (cm^{-1}).

(E)-4-Methoxy-N-styrylbenzamid (125e): Die Darstellung erfolgte entsprechend der



AAV4 ausgehend von 4-Methoxybenzamid (155 mg, 1.02 mmol). Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc 10:1 → 1:1) lieferte 110 mg (0.430 mmol, 42%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

$C_{16}H_{15}NO_2$ (253.30 g/mol).

R_f : 0.15 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 172-175 °C (Lit.: 190-192 °C).^[122]

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 10.49 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.99–7.95 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 14.7, 9.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.16 (m, , 1H), 7.08–7.05 (m, 2H), 6.43 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 163.5, 162.1, 136.7, 129.6, 128.7, 126.1, 125.4, 125.1, 124.4, 113.7, 112.2, 55.5.

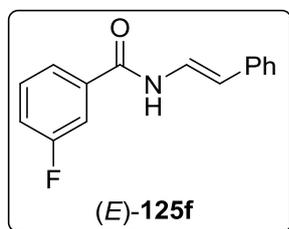
MS (FAB): m/z = 254.3 $[M+H]^+$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{16}H_{15}NNaO_2$ $[M+Na]^+$ 276.09950, gefunden 276.09947.

IR: 3339, 1635, 1483, 1249, 1173, 1029, 946, 845, 749, 691 (cm^{-1}).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[122]

(E)-3-Fluor-N-styrylbenzamid (125f): Die Darstellung erfolgte entsprechend der



AAV4 ausgehend von 3-Fluorbenzamid (178 mg, 1.28 mmol). Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc 10:1 → 3:1) lieferte 55.9 mg (0.23 mmol, 18%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

$C_{15}H_{12}FNO$ (241.27 g/mol).

R_f : 0.31 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 145-150 °C.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 10.71 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 10.0, 2.6, 1.6 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.48 (d, J = 14.7 Hz, 1H).

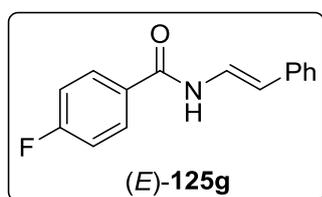
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 162.7 (d, J_{CF} = 2.5 Hz), 162.0 (d, J_{CF} = 244.6 Hz), 136.4, 135.7 (d, J_{CF} = 6.9 Hz), 130.7 (d, J_{CF} = 7.9 Hz), 128.7, 126.4, 125.3, 123.9, 123.8 (d, J_{CF} = 2.8 Hz), 118.8 (d, J_{CF} = 21.0 Hz), 114.4 (d, J_{CF} = 22.9 Hz), 113.5.

MS (FAB): m/z = 242.3 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₅H₁₂FNNaO [M+Na]⁺ 264.07951, gefunden 264.07941.

IR: 3339, 1642, 1523, 1481, 1289, 1147, 941, 799, 746, 684 (cm⁻¹).

(E)-4-Fluor-N-styrylbenzamid (125g): Die Darstellung erfolgte entsprechend der



AAV4 ausgehend von 4-Fluorbenzamid (245 mg, 1.76 mmol). Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc 10:1 → 7:1) lieferte 89.1 mg (0.370 mmol, 21%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

C₁₅H₁₂FNO (241.27 g/mol).

R_f: 0.29 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 186-190 °C (Lit.: 181-183 °C).^[122]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.66 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.64 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.46 (d, J = 14.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 164.3 (d, J_{CF} = 249.7 Hz), 163.0, 136.5, 130.4 (d, J_{CF} = 9.1 Hz), 129.8 (d, J_{CF} = 2.8 Hz), 128.7, 126.3, 125.3, 124.1, 115.5 (d, J_{CF} = 21.7 Hz), 113.0.

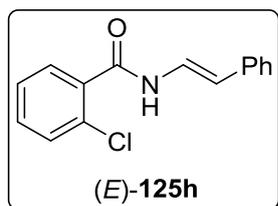
MS (FAB): m/z = 242.3 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₅H₁₂FNNaO [M+Na]⁺ 264.07951, gefunden 264.07932.

IR: 3343, 1640, 1597, 1481, 1286, 1221, 943, 845, 746, 691 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[122]

(E)-2-Chlor-N-styrylbenzamid (125h): Die Darstellung erfolgte entsprechend der



AAV4 ausgehend von 2-Chlorbenzamid (226 mg, 1.45 mmol). Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc 10:1 → 3:1) lieferte 42.0 mg (0.160 mmol, 11%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

C₁₅H₁₂ClNO (257.72 g/mol).

R_f: 0.30 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 138-139 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.12 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.70 (dd, *J* = 14.6, 10.8 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H).

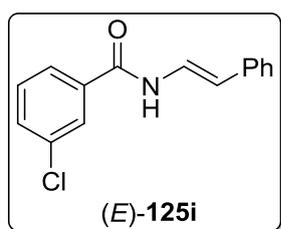
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 163.5, 135.9, 133.8, 132.2, 131.0, 130.9, 130.6, 128.9, 127.5, 127.1, 125.9, 122.5, 114.4.

MS (FAB): *m/z* = 258 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₂CINNaO [M+Na]⁺ 280.04996, gefunden 280.04989.

IR: 3283, 1640, 1516, 1322, 1171, 1049, 938, 746, 688, 651 (cm⁻¹).

(*E*)-3-Chlor-*N*-styrylbenzamid (125i): Die Darstellung erfolgte entsprechend der



AAV4 ausgehend von 3-Chlorbenzamid (269 mg, 1.73 mmol). Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc 10:1 → 5:1) lieferte 49.0 mg (0.19 mmol, 11%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

C₁₅H₁₂CINO (257.72 g/mol).

R_f: 0.40 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 145-148 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.09 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.21 (t, *J* = 7.1, 1H), 6.32 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H).

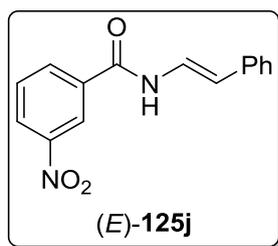
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 163.4, 135.9, 135.4, 135.2, 132.3, 130.2, 128.9, 127.6, 127.1, 125.9, 125.3, 122.8, 114.5.

MS (FAB): *m/z* = 258.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₂CINNaO [M+Na]⁺ 280.04996, gefunden 280.04980.

IR: 3308, 1635, 1523, 1327, 1261, 1173, 1074, 935, 746, 688 (cm⁻¹).

(E)-3-Nitro-N-styrylbenzamid (125j): Die Darstellung erfolgte entsprechend der



AAV4 ausgehend von 3-Nitrobenzamid (204 mg, 1.23 mmol). Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc 10:1 → 3:1) lieferte 92.1 mg (0.343 mmol, 28%) der Titelverbindung als gelben Feststoff.

C₁₅H₁₂N₂O₃ (268.27 g/mol).

R_f: 0.25 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 171-173 °C (Lit.: 178-179 °C).^[123]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.97 (s, 1H), 8.82 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 7.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 161.9, 147.9, 136.3, 134.7, 134.1, 130.3, 128.8, 126.5, 126.5, 125.4, 123.8, 122.3, 114.0.

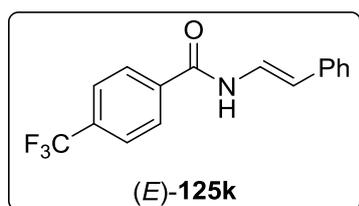
MS (FAB): *m/z* = 269.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₂N₂NaO₃ [M+Na]⁺ 291.07401, gefunden 291.07385.

IR: 3299, 1637, 1523, 1347, 1279, 1072, 943, 749, 713, 691 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[123]

(E)-N-Styryl-4-(trifluormethyl)benzamid (125k): Die Darstellung erfolgte



entsprechend der **AAV4** ausgehend von 4-(Trifluormethyl)benzamid (237 mg, 1.26 mmol). Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc 10:1 → 5:1) lieferte 73.0 mg (0.251 mmol, 20%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

C₁₆H₁₂F₃NO (291.27 g/mol).

R_f: 0.48 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 193-198 °C (Lit.: 206-208 °C).^[122]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.85 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 14.7, 9.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.51 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 163.0, 137.1, 136.4, 131.6 (q, *J*_{CF} = 33.0 Hz), 128.8, 128.6, 126.5, 125.5, 125.4, 123.9 (q, *J*_{CF} = 273.0 Hz), 123.8, 113.8.

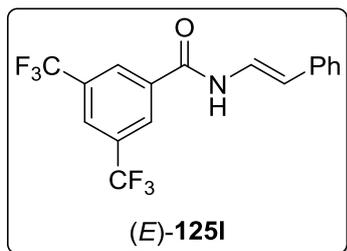
MS (FAB): $m/z = 292.2$ $[M+H]^+$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{16}H_{12}F_3NNaO$ $[M+Na]^+$ 314.07632, gefunden 314.07613.

IR: 3339, 1642, 1526, 1324, 1113, 1065, 941, 857, 749, 688 (cm^{-1}).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[122]

(E)-N-Styryl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamid (125I): Die Darstellung erfolgte



entsprechend der **AAV4** ausgehend von 3,5-Bis(trifluormethyl)benzamid (305 mg, 1.1.9 mmol). Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc 10:1 → 7:1) lieferte 89.6 mg (0.249 mmol, 21%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

$C_{17}H_{11}F_6NO$ (359.27 g/mol).

R_f: 0.57 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 70-75 °C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 11.02$ (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 14.7, 9.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H).

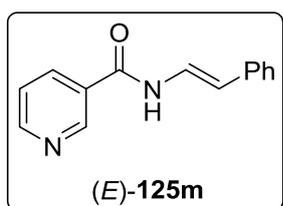
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 161.1, 136.1, 135.6, 130.6$ (q, $J_{CF} = 33.0$ Hz), 128.8, 128.4, 126.7, 125.5, 123.6, 123.1 (q, $J_{CF} = 272$ Hz), 144.4.

MS (FAB): $m/z = 360.1$ $[M+H]^+$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{17}H_{11}F_6NNaO$ $[M+Na]^+$ 382.06370, gefunden 382.06333.

IR: 1650, 1547, 1272, 1168, 1125, 1024, 900, 738, 693, 677 (cm^{-1}).

(E)-N-Styrylnicotinamid (125m): Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV4**



ausgehend von Nicotinamid (315 mg, 2.58 mmol). Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc 5:1 → 1:3) lieferte 168 mg (0.49 mmol, 19%) der Titelverbindung als gelblichen Feststoff.

$C_{14}H_{12}N_2O$ (224.26 g/mol).

R_f: 0.23 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 153-154 °C (Lit.: 158-159 °C).^[106]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 8.21 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 14.6, 10.5 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 7.9, 4.8, 0.6 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.34 (d, J = 14.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 162.9, 152.7, 148.0, 135.8, 135.7, 129.6, 128.9, 127.2, 125.9, 123.9, 122.7, 114.9.

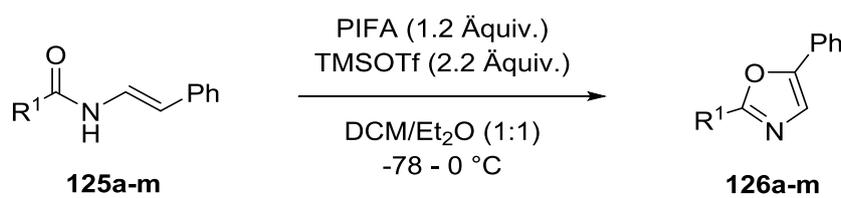
MS (FAB): m/z = 225.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₄H₁₃N₂O [M+H]⁺ 225.10224, gefunden 225.10249

IR: 3331, 1632, 1522, 1311, 1173, 1021, 938, 743, 708, 688 (cm⁻¹).

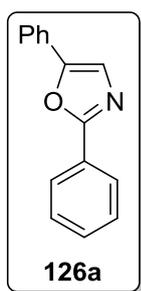
Die Verbindung ist literaturbekannt.^[106]

2.24. Synthese von 2,5-Disubstituierten Oxazolen 126



AAV5: Zu einer auf -78 °C gek\u00fchlten Suspension des entsprechenden *N*-Styrylbenzamids **125** (0.15 mmol, 1.0 \u00c4quiv.) und einer 1:1 Mischung von wasserfreiem DCM und Et₂O (3 mL) wurden nacheinander PIFA (77.4 mg, 0.18 mmol, 1.2 \u00c4quiv) und TMSOTf (59.7 \u00b5L, 0.330 mmol, 2.2 \u00c4quiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C ger\u00fchrt und der Reaktionsverlauf mittels D\u00fcnnschichtchromatographie verfolgt. Nach vollst\u00e4ndigem Umsatz des Startmaterials wurde das Reaktionsgemisch mit DCM (3 mL) verd\u00fcnt, mit NaHCO₃-L\u00f6sung (1M, 3 mL) gewaschen und die w\u00e4ssrige Phase mit DCM extrahiert (3 x 3 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden \u00fcber Na₂SO₄ getrocknet, das L\u00f6sungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der R\u00fcckstand s\u00e4ulenchromatographisch (Cyclohexan/ EtOAc 40:1 \rightarrow 25:1 \rightarrow 10:1) \u00fcber Kieselgel gereinigt.

2,5-Diphenyloxazol (126a): Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV5**



ausgehend von 33.5 mg (*E*)-*N*-Styrylbenzamid ((*E*)-**125a**). Es wurden 24.9 mg (0.113 mmol, 75%) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₅H₁₁NO (221.26 g/mol).

R_f: 0.48 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 69-70 °C (Lit.: 70-71 °C).^[105b]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.14-8.10 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 6H), 7.37-7.33 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 161.2, 151.4, 130.5, 129.0, 129.1, 129.0, 128.1, 127.6, 126.4, 124.3, 123.6.

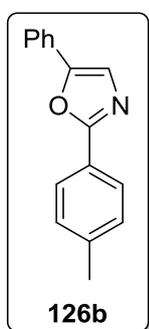
MS (FAB): *m/z* = 222.2 [M+H]⁺.

IR: 1725, 1478, 1445, 1133, 1060, 954, 820, 759, 704, 686 (cm⁻¹).

HRMS (FT-ICR): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₂NO [M+H]⁺: 222.091340, gefunden 222.091275.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[122]

5-Phenyl-2-*p*-tolylloxazol (126b): Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV5**



ausgehend von 35.6 mg (*E*)-4-Methyl-*N*-styrylbenzamid (**125b**). Es wurden 23.9 mg (0.102 mmol, 68%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₆H₁₃NO (235.29 g/mol).

R_f: 0.47 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 72 °C (Lit.: 72-73 °C).^[105b]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.02-7.99 (m, 2H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 3H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 161.5, 151.1, 140.8, 129.7, 129.0, 128.4, 128.3, 126.4, 124.9, 124.3, 123.5, 21.7.

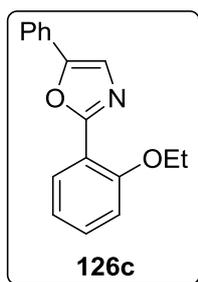
MS (FAB): *m/z* = 236.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₄NO [M+H]⁺: 236.10699, gefunden 236.10650.

IR: 1728, 1605, 1491, 1133, 949, 835, 822, 762, 729, 688 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[122]

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-phenyloxazol (126c): Die Darstellung erfolgte entsprechend



der **AAV5** ausgehend von 40.1 mg (*E*)-2-Ethoxy-*N*-styrylbenzamid (**125c**). Es wurden 27.7 mg (0.104 mmol, 70%) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₇H₁₅NO₂ (265.31 g/mol).

R_f: 0.32 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 44-45 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.06 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

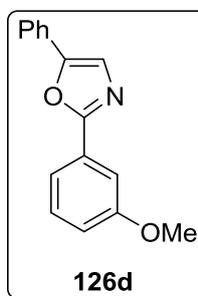
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 160.2, 157.1, 151.0, 131.8, 130.4, 129.0, 128.5, 128.3, 124.2, 123.2, 120.8, 116.9, 113.3, 64.6, 15.1.

MS (FAB): *m/z* = 266.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₇H₁₅NNaO₂ [M+Na]⁺ 288.09950, gefunden 288.09942.

IR: 2980, 1723, 1584, 1450, 1252, 1222, 1039, 918, 746, 688 (cm⁻¹).

2-(3-Methoxyphenyl)-5-phenyloxazol (126d): Die Darstellung erfolgte



entsprechend der **AAV5** ausgehend von 38.1 mg (*E*)-3-Methoxy-*N*-styrylbenzamid (**125d**). Es wurden 24.5 mg (0.098 mmol, 65%) der Titelverbindung als weißer Feststoff.

C₁₆H₁₃NO₂ (251.29 g/mol).

R_f: 0.31 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 81-82 °C (Lit.: 80-82 °C).^[105a]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.74-7.70 (m, 3H), 7.65-7.64 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 8.3, 2.6, 0.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 161.2, 160.0, 151.4, 130.1, 129.1, 128.8, 128.6, 128.1, 124.4, 123.6, 118.9, 117.0, 111.1, 55.6.

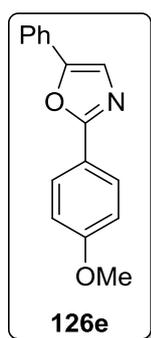
MS (FAB): *m/z* = 252.1 [M+H]⁺.

HRMS (FT-ICR): *m/z* berechnet für C₁₆H₁₄NO₂ [M+H]⁺ 252.10191, gefunden 252.10157.

IR: 1726, 1587, 1464, 1216, 1130, 1032, 938, 759, 729, 686 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[122]

2-(4-Methoxyphenyl)-5-phenyloxazol (126e): Die Darstellung erfolgte entsprechend



der **AAV5** ausgehend von 38.1 mg (*E*)-4-Methoxy-*N*-styrylbenzamid (**125e**). Es wurden 29.2 mg (0.116 mmol, 77%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₆H₁₃NO₂ (251.29 g/mol).

R_f: 0.26 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 101 °C (Lit.: 100-101 °C).^[122]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.07-8.03 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 3.88 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 161.5, 161.4, 150.8, 129.0, 128.3, 128.3, 128.1, 124.2, 123.4, 120.4, 114.4, 55.5.

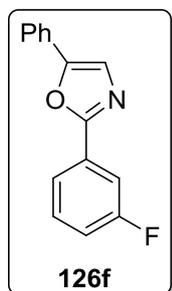
MS (FAB): *m/z* = 252.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₆H₁₄NO₂ [M+H]⁺ 252.10191, gefunden 252.10134.

IR: 1736, 1612, 1494, 1249, 1171, 1021, 827, 762, 737, 686 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[122]

2-(3-Fluorphenyl)-5-phenyloxazol (126f): Die Darstellung erfolgte entsprechend der



AAV5 ausgehend von 36.2 mg (*E*)-3-Fluor-*N*-styrylbenzamid (**125f**). Es wurden 21.3 mg (0.089 mmol, 59%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₅H₁₀FNO (239.25 g/mol).

R_f: 0.45 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 68-69 °C (Lit.: 69-70 °C).^[124]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.91-7.89 (m, 1H), 7.80 (ddd, *J* = 9.6, 2.4, 1.6, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.16 (ddt, *J* = 8.4, 2.6, 0.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 163.1 (d, *J*_{C-F} = 245.0 Hz), 160.1 (d, *J*_{C-F} = 3.5 Hz), 151.8, 130.7 (d, *J*_{CF} = 8.1 Hz), 129.5 (d, *J*_{CF} = 8.6 Hz), 129.1, 128.8, 127.9, 124.4, 122.1 (d, *J*_{CF} = 3.1) 123.7, 117.4 (d, *J*_{CF} = 21.2 Hz), 113.4 (d, *J*_{CF} = 23.9 Hz).

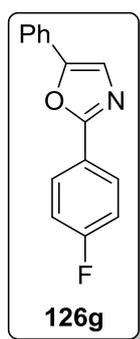
MS (FAB): *m/z* = 240.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₁FNO [M+H]⁺ 240.08192, gefunden 240.08201.

IR: 1739, 1595, 1486, 1269, 1191, 943, 865, 757, 724, 688 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[122]

2-(4-Fluorphenyl)-5-phenyloxazol (126g): Die Darstellung erfolgte entsprechend



der **AAV5** ausgehend von 36.2 mg (*E*)-4-Fluor-*N*-styrylbenzamid (**125g**). Es wurden 27.5 mg (0.115 mmol, 77%) der Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten.

C₁₅H₁₀FNO (239.25 g/mol).

R_f: 0.51 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 82-83 °C (Lit.: 84-85 °C).^[122]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.13-8.08 (m, 2H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 164.2 (d, *J*_{CF} = 250.0 Hz), 160.5 (d, *J*_{CF} = 0.6 Hz), 151.5, 129.1, 128.6, 128.5 (d, *J*_{CF} = 8.5 Hz), 128.1, 124.3, 124.0 (d, *J*_{CF} = 3.1 Hz), 123.6, 116.2 (d, *J*_{CF} = 22.0 Hz).

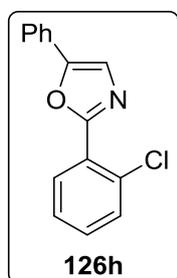
MS (FAB): *m/z* = 240.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₁FNO [M+H]⁺ 240.08192, gefunden 240.08201.

IR: 1740, 1603, 1491, 1219, 1130, 951, 837, 757, 731, 684 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[122]

2-(2-Chlorphenyl)-5-phenyloxazol (126h): Die Darstellung erfolgte entsprechend



der **AAV5** ausgehend von 38.7 mg (*E*)-2-Chlor-*N*-styrylbenzamid (**125h**). Es wurden 32.6 mg (0.128 mmol, 72%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₅H₁₀ClNO (255.70 g/mol).

R_f: 0.50 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 75-77 °C (Lit.: 81-83 °C).^[105a]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.12-8.08 (m, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 159.1, 151.8, 132.5, 131.5, 131.1, 130.8, 129.1, 128.8, 127.9, 127.0, 126.3, 124.5, 123.4.

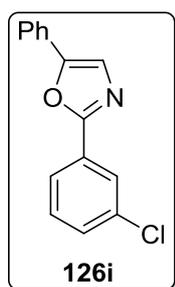
MS (FAB): *m/z* = 256.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₁ClNO [M+H]⁺ 256.05237, gefunden 256.05230.

IR: 1739, 1486, 1453, 1146, 1044, 954, 863, 764, 726, 686 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[105a]

2-(3-Chlorphenyl)-5-phenyloxazol (126i): Die Darstellung erfolgte entsprechend der



AAV5 ausgehend von 38.7 mg (*E*)-3-Chlor-*N*-styrylbenzamid (**125i**). Es wurden 21.2 mg (829 μ mol, 55%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₅H₁₀ClNO (255.70 g/mol).

R_f: 0.50 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 99-100 °C (Lit.: 101-103 °C).^[105a]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.10-8.09 (m, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 5H), 7.38-7.34 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 159.9, 151.9, 135.1, 130.4, 130.3, 129.2, 129.1, 128.8, 127.9, 126.4, 124.5, 124.4, 123.7.

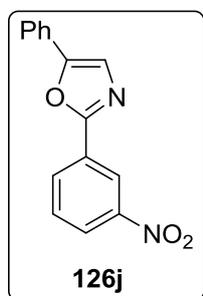
MS (FAB): m/z = 256.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₅H₁₁ClNO [M+H]⁺ 256.05237, gefunden 256.05257.

IR: 1739, 1536, 1458, 1239, 1130, 954, 822, 757, 718, 685 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[105a]

2-(3-Nitrophenyl)-5-phenyloxazol (126j): Die Darstellung erfolgte entsprechend der



AAV5 ausgehend von 40.2 mg (*E*)-3-Nitro-*N*-styrylbenzamid (**125b**). Es wurden 30.6 mg (0.115 mmol, 72%) der Titelverbindung als blass gelber Feststoff erhalten.

C₁₅H₁₀N₂O₃ (266.26 g/mol).

R_f: 0.40 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 144-148 °C (Lit.: 148-149 °C).^[122]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.90 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 8.29 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.40-7.36 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 158.9, 152.5, 148.8, 131.8, 130.1, 129.2, 129.1, 127.5, 124.7, 124.5, 123.9, 121.2.

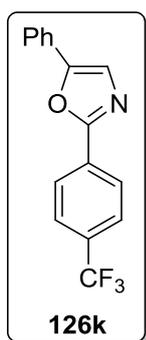
MS (FAB): m/z = 267.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₅H₁₁N₂O₃ [M+H]⁺ 267.07642, gefunden 267.07673.

IR: 1740, 1526, 1347, 1138, 938, 902, 807, 761, 711, 684 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[122]

5-Phenyl-2-(4-(trifluormethyl)phenyl)oxazol (126k): Die Darstellung erfolgte



entsprechend der **AAV5** ausgehend von 43.7 mg (*E*)-*N*-Styryl-4-(trifluormethyl)benzamid (**125k**). Es wurden 33.6 mg (0.116 mmol, 77%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₆H₁₀F₃NO (289.26 g/mol).

R_f: 0.52 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 109-111 °C (Lit.: 109-111 °C).^[105a]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.75-7.72 (m, 4H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 159.8, 152.2, 132.0 (d, *J_{CF}* = 32.5 Hz), 129.2, 129.0, 127.7, 126.6, 126.0 (q, *J_{CF}* = 3.8 Hz), 124.5, 124.0 (d, *J_{CF}* = 270.0 Hz), 123.9.

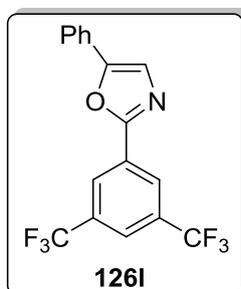
MS (FAB): *m/z* = 290.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₆H₁₁F₃NO [M+H]⁺ 290.07873, gefunden 290.07924.

IR: 1740, 1483, 1327, 1171, 1100, 954, 840, 762, 709, 691 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[105a]

2-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-phenyloxazol (126l): Die Darstellung erfolgte



entsprechend der **AAV5** ausgehend von 41.0 mg (*E*)-*N*-Styryl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamid (**125l**). Es wurden 15.0 mg (420 μmol, 54%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₇H₉F₆NO (357.26 g/mol).

R_f: 0.66 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 130-132 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.54 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.43-7.38 (m, 1H).

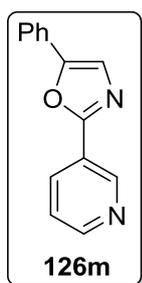
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 158.4, 152.9, 132.7 (q, *J_{CF}* = 34.0 Hz), 129.5, 129.4, 129.3, 127.4, 126.3, 124.7, 124.1, 123.6-123.4 (m), 123.1 (q, *J_{CF}* = 271 Hz).

MS (FAB): *m/z* = 358.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₇H₁₀F₆NO [M+H]⁺ 358.06611, gefunden 358.06579.

IR: 1736, 1380, 1277, 1130, 943, 901, 843, 767, 730, 681 (cm⁻¹).

5-Phenyl-2-(pyridin-3-yl)oxazol (126m): Die Darstellung erfolgte entsprechend der



AAV5 ausgehend von 33.6 mg (*E*)-*N*-Styrylnicotinamid (**125m**). Es wurden 18.3 mg (823 μ mol, 27%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₄H₁₀N₂O (222.25 g/mol).

R_f: 0.51 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 84-85 °C (Lit.: 80-82).^[105b]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.34 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 4.0, 1H), 8.36 (dt, *J* = 8.0 Hz, 1.92, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.38-7.34 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 158.8, 152.1, 151.0, 147.6, 133.5, 129.1, 129.0, 127.7, 124.5, 123.8, 123.8, 123.7.

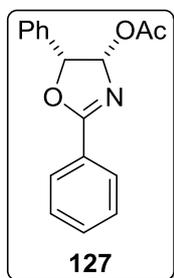
MS (FAB): *m/z* = 223.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₄H₁₁N₂O [M+H]⁺ 223.08659, gefunden 223.08675.

IR: 1736, 1478, 1408, 1021, 949, 817, 767, 716, 701, 686 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[105b]

2.25. Synthese von 2,5-Diphenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl-acetat (127)



N-Styrylbenzamid **125a** (60.0 mg, 0.269 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in einer 1:1 Mischung aus wasserfreiem DCM und Et₂O (3 mL) suspendiert und auf -78 °C gekühlt. PIDA (104 mg, 0.322 mmol, 1.2 Äquiv.) und TMSOTf (58.3 μ L, 0.322 mmol, 1.2 Äquiv.) wurden nacheinander zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels

Dünnschichtchromatographie kontrolliert und das Reaktionsgemisch nach vollständigem Umsatz des Startmaterials mit DCM (3 mL) verdünnt und mit NaHCO₃ (1M, 3 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts über Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 30:1) lieferte 41.0 mg (0.146 mmol, 54%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

C₁₇H₁₅NO₃ (281.31 g/mol).

R_f: 0.31 (Cyclohexan/EtOAc 3:1).

Schmelzpunkt: 80-81 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.16-8.14 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 5H), 6.54 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H).

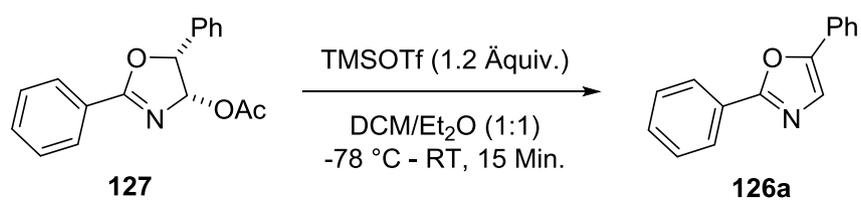
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 170.4, 169.4, 137.1, 132.8, 129.3, 129.0, 128.9, 128.7, 126.6, 125.8, 98.3, 86.4, 21.4.

MS (FAB): m/z = 282.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 304.09441, gefunden 304.09402.

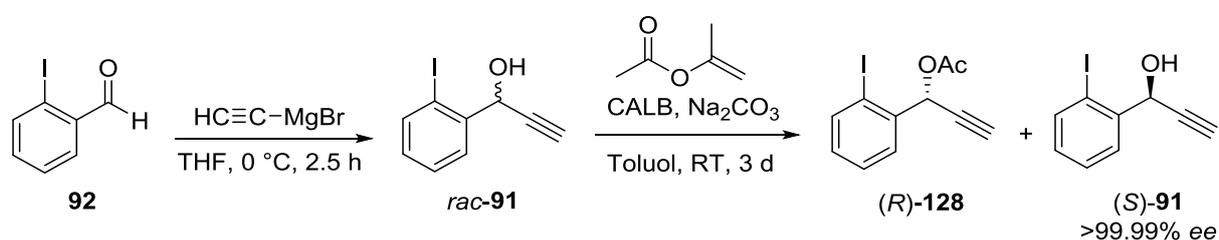
IR: 2357, 1728, 1635, 1347, 1221, 1100, 1019, 968, 749, 696 (cm^{-1}).

2.26. Lewis-Säure vermittelte Umsetzung von **127** zum **2,5-Diphenyloxazol** **126a**



2,5-Diphenyl-4,5-dihydrooxazol-4-yl-acetat (**127**) (22.6 mg, 80.3 μmol , 1.0 \u00c4quiv.) wurde in einem 1:1 Gemisch von wasserfreiem DCM und Et_2O (3 mL) gel\u00f6st und auf -78°C gek\u00fchlt. Nach Zugabe von TMSOTf (17.5 μL , 96.0 μmol , 1.2 \u00c4quiv.) wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur f\u00fcr 15 Minuten ger\u00fchrt, mit DCM (3 mL) verd\u00fcnt und mit NaHCO_3 (1M, 3 mL) gewaschen. Die w\u00e4ssrige Phase wurde mit DCM (3 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen \u00fcber Na_2SO_4 getrocknet und das L\u00f6sungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 17.8 mg (80.4 μmol , quant.) der Zielverbindung ohne weitere Reinigung erhalten.

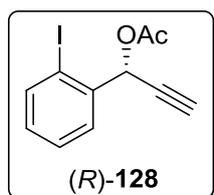
2.27. Synthese der chiralen Iodarene (*R*)-**128** und (*S*)-**91**



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Ethynylmagnesiumbromid (0.5M in THF, 50 mL, 25.0 mmol, 1.25 Äquiv.) wurde eine Lösung von 2-Iodbenzaldehyd (4.64 g, 20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in wasserfreiem THF (20 mL) über einen Zeitraum von 30 min zu getropft und das Reaktionsgemisch wurde für weitere 2 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung (100 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene Alkohol *rac*-**91** (5.07 g, 19.6 mmol, 98%) wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Verbindung *rac*-**91** (4.75 g, 18.4 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in wasserfreiem Toluol (35 mL) gelöst und CALB (110 mg, 6 mg·mmol⁻¹), Isopropenylacetat (3.04 mL, 27.6 mmol, 1.5 Äquiv.) und Na₂CO₃ (1.84 g, 18.4 mmol, 1.0 Äquiv.) nacheinander zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf mittels chiraler GC kontrolliert. Nach vollständigem Umsatzes eines der Enantiomere wurde das Reaktionsgemisch vakuumfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 10:1 → 2:1) über Kieselgel gereinigt.

(R)-1-(2-Iodphenyl)prop-2-yn-1-yl-acetat (128) wurde als weißer Feststoff erhalten



(2.68 g, 8.92 mmol, 49%).

C₁₁**H**₉**I**O₂ (300.09 g/mol).

R_f: 0.71 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 36 °C.

[α]_D²¹: -17.5 (c 1.0 in CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.87 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H).

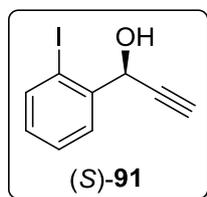
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 169.5, 140.0, 138.8, 130.9, 129.4, 128.8, 98.6, 79.6, 76.2, 69.5, 21.0.

MS (EI): *m/z* = 299.7 [M]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₁H₉INaO [M+Na]⁺: 322.95395, gefunden 322.95399.

IR: 3254, 1738, 1467, 1371, 1221, 1194, 1011, 950, 754, 717 (cm⁻¹).

(S)-1-(2-Iodphenyl)prop-2-yn-1-ol (91) wurde als bräunlicher Feststoff erhalten



(2.23 g, 8.64 mmol, 47%).

C₉H₇IO (258.05 g/mol).

R_f: 0.53 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: < 25 °C.

[α]_D²¹: -24.6 (c 1.0 in CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.85 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.67 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.43 (br s, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 142.1, 139.9, 130.5, 129.0, 128.2, 98.3, 82.7, 75.5, 68.5.

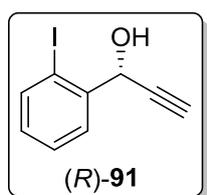
MS (EI): *m/z* = 257.7 [M]⁺.

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₉H₇IO [M]⁺: 257.95416, gefunden 257.95581.

IR: 3284, 3271, 1461, 1190, 1119, 1040, 1010, 939, 750, 639.

GC: inlet 220 °C, 150 °C isothermal, 350 mL/min Helium als Trägergas, *t* = 45.37 min, für >99.99% ee.

2.28. Synthese von (R)-1-(2-Iodphenyl)prop-2-yn-1-ol ((R)-91)



Verbindung (**R**)-128 (300 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in einem 1:1 Gemisch von Methanol und Wasser (20 mL) gelöst, K₂CO₃ (138 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch für 6 h bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurden EtOAc (5 mL) und Wasser (5 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 257 mg (0.996 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung im nächsten Syntheseschritt verwendet.

C₉H₇IO (258.05 g/mol).

R_f: 0.53 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

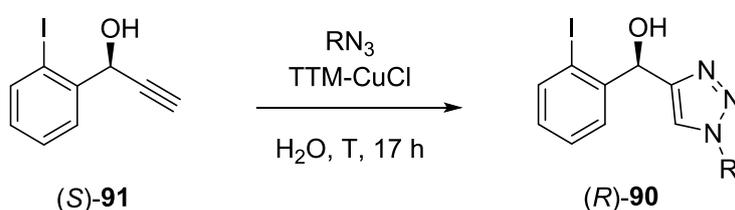
Schmelzpunkt: < 25 °C.

$[\alpha]_D^{21}$: +20.2 (*c* 1.0 in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.85 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.43 (br s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 142.1, 139.9, 130.5, 129.0, 128.2, 98.3, 82.7, 75.5, 68.5.

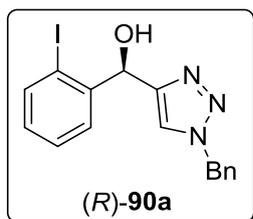
2.29. Synthese der 1,4-Triazole (*R*)-90



AAV6: Zu einer Suspension von (*S*)-1-(2-Iodphenyl)prop-2-yn-1-ol ((*S*)-**91**) (258 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) und Wasser (1 mL) wurden nacheinander das entsprechende Azid und Tris(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol Kupferchlorid (3.01 mg, 5.00 μmol , 0.005 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 17 h bei der jeweiligen Temperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde in EtOAc gelöst, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Umkristallisation aus Toluol oder Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt.

Kommerziell nicht erhältliche Azide wurden entsprechend bekannter Literaturvorschriften synthetisiert. Phenylazid,^[125] 1-Naphthylazid^[125] und Diphenylmethylazid^[126] wurden ohne weitere Reinigung im nächsten Syntheseschritt verwendet.

(R)-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(2-iodophenyl)methanol ((R)-90a): Die



Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV6** mit Benzylazid (150 μ L, 1.20 mmol, 1.2 Äquiv.) bei Raumtemperatur. Umkristallisieren aus Toluol lieferte 374 mg (0.96 mmol, 96%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

C₁₆H₁₄I_N₃O (391.21 g/mol).

R_f: 0.26 (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

Schmelzpunkt: 132 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.82 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.24 (br s, 1H).

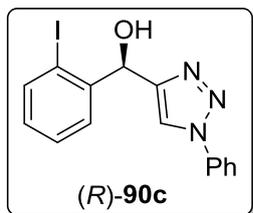
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 150.0, 143.9, 139.6, 134.6, 129.9, 129.2, 128.9, 128.8, 128.2, 128.0, 122.0, 97.8, 72.5, 54.4.

MS (EI): m/z = 390.7 [M]⁺.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₆H₁₄I_N₃NaO [M+Na]⁺: 414.00738, gefunden 414.00697.

IR: 3471 (br), 3105, 3054, 1432, 1225, 1123, 1055, 1003, 751, 713 (cm⁻¹).

(R)-(2-Iodophenyl)(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol ((R)-90c): Die



Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV6** mit Phenylazid (178 mg, 1.50 mmol, 1.5 Äquiv.) bei 70 °C. Umkristallisieren aus Toluol lieferte 305 mg (0.810 mmol, 81%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

C₁₅H₁₂I_N₃O (377.18 g/mol).

R_f: 0.45 (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

Schmelzpunkt: 129-130 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.86-7.84 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 4H), 7.50-7.39 (m, 4H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.36 (br s, 1H).

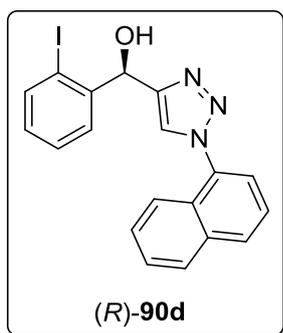
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 143.8, 139.7, 130.0, 129.8, 129.0, 129.0, 128.2, 120.8, 97.8, 72.5.

MS (EI): m/z = 376.7 [M]⁺.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₅H₁₂I_N₃NaO [M+Na]⁺: 399.99173, gefunden 399.99168.

IR: 3734, 3627, 1748, 1715, 1499, 1364, 1226, 1047, 760, 658 (cm⁻¹).

(R)-(2-iodophenyl)(1-(naphthalen-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol ((R)-90d):



Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV6** mit 1-Naphthylazid (254 mg, 1.50 mmol, 1.5 Äquiv.) bei 70 °C. Säulenchromatographie (EtOAc/Cyclohexan 3:1 → 1:1) lieferte 310 mg (0.730 mmol, 73%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

C₁₉H₁₄IN₃O (427.24 g/mol).

R_f: 0.5 (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

Schmelzpunkt: 132 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.01-7.97 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 6H), 7.44 (dt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.03 (dt, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.34 (br s, 1H).

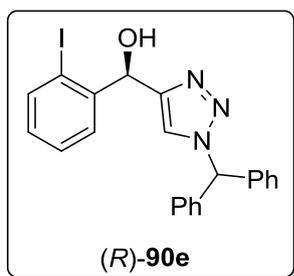
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 149.6, 143.8, 139.7, 134.2, 133.6, 130.6, 130.0, 129.0, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 127.2, 125.0, 125.0, 123.8, 122.4, 97.7, 72.4.

MS (EI): *m/z* = 426.7 [M]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₉H₁₄IN₃NaO [M+Na]⁺: 427.01816, gefunden 427.01653.

IR: 3156 (br), 1709, 1438, 1359, 1222, 1193, 1117, 1041, 759, 667 (cm⁻¹).

(R)-(1-benzhydryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(2-iodophenyl)methanol ((R)-90e): Die



Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV6** mit Diphenylmethylazid (272 mg, 1.30 mmol, 1.3 Äquiv.) bei 70 °C. Umkristallisieren aus Toluol lieferte 461 mg (0.990 mmol, 99%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

C₂₂H₁₈IN₃O (467.31 g/mol).

R_f: 0.42 (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

Schmelzpunkt: 147-148 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.81 (d, *J* = 7.80 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 7H), 7.15-6.98 (m, 7H), 6.2 (s, 1H), 3.32 (br s, 1H).

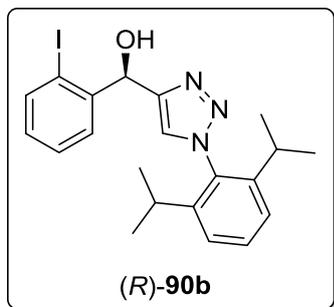
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 149.3, 143.7, 139.6, 138.0, 138.0, 129.8, 129.1, 129.0, 128.3, 128.1, 122.2, 97.8, 72.4, 68.4.

MS (EI): *m/z* = 466.7 [M]⁺.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₂H₁₈IN₃NaO [M+Na]⁺: 490.03868, gefunden 490.03851.

IR: 3293 (br), 1712, 1454, 1225, 1126, 1051, 1003, 749, 694, 666 (cm⁻¹).

2.30. Synthese von (*R*)-(1-(2,6-Diisopropylphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)(2-iodphenyl)methanol ((*R*)-**90b**)



Die Darstellung von (*R*)-**90b** erfolgte entsprechend einer leicht modifizierten Vorschrift von Moses und Mitarbeitern:^[127] Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 2,6-Diisopropylanilin (126 µL, 0.667 mmol, 1.0 Äquiv.) in Acetonitril (500 µL) wurde *tert*-Butylnitrat zugegeben und die Lösung für 5 min bei 0 °C gerührt. Es wurde Trimethylsilylazid (177 µL, 1.33 mmol, 2.0 Äquiv.) zugetropft und die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach einer weiteren Stunde bei dieser Temperatur wurde die Lösung zu einer Suspension von (*S*)-**91** (258 mg, 1.00 mmol, 1.5 Äquiv.), Tris(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methanol Kupferchlorid (2.00 mg, 3.33 µmol, 0.005 Äquiv.) und Wasser (1 mL) transferiert und das Reaktionsgemisch für 24 h bei 70 °C gerührt. Es wurden EtOAc (3 mL) und Wasser (3 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc 8:1 → 4:1) des Rückstands über Kieselgel lieferte 170 mg (0.370 mmol, 55%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

C₂₁H₂₄IN₃O (461.34 g/mol).

R_f: 0.64 (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

Schmelzpunkt: 130 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 3H), 7.03 (dt, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.20 (br s, 1H), 2.28-2.18 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

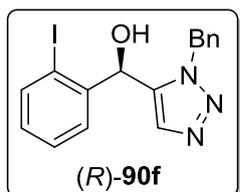
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 149.3, 146.2, 146.1, 143.7, 139.7, 133.1, 131.0, 129.9, 128.9, 128.1, 125.5, 123.9, 123.9, 97.5, 72.2, 28.5, 28.5, 24.4, 24.3, 24.2. Ein Signal fehlt.

MS (EI): *m/z* = 460.7 [M]⁺.

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{21}H_{24}IN_3O$ $[M]^+$: 461.09641, gefunden 461.09801.

IR: 3296 (br), 2964, 2872, 1459, 1363, 1220, 1053, 1009, 747, 665 (cm^{-1}).

2.31. Synthese von (*R*)-(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)(2-iodophenyl)methanol ((*R*)-90f)



Verbindung (*S*)-**91** (50.0 mg, 0.193 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in wasserfreiem THF (1 mL) gelöst und nacheinander Benzylazid (29.1 μ L, 0.232 mmol, 1.2 Äquiv.) und $Cp^*Ru(C_{10}H_8)BF_4$ (0.87 mg, 1.93 μ mol, 0.01 Äquiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 17 h bei 45 °C gerührt und anschließend mit EtOAc (2 mL) und Wasser (3 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 2:1 \rightarrow 1:1) gereinigt. Es wurden 70.0 mg (0.180 mmol, 93%) der Titelverbindung als leicht bräunliches Öl erhalten.

$C_{16}H_{14}IN_3O$ (391.21 g/mol).

R_f : 0.28 (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

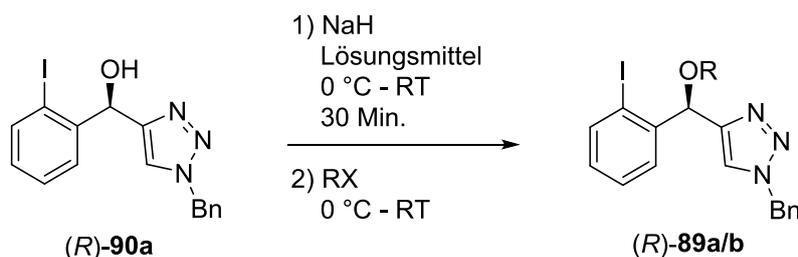
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.75 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 5H), 7.01 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.66 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.81 (br s, 1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 142.3, 139.7, 138.3, 134.5, 134.1, 130.3, 129.1, 128.9, 128.6, 128.1, 128.0, 97.7, 70.2, 52.8.

MS (EI): m/z = 390.7 $[M]^+$.

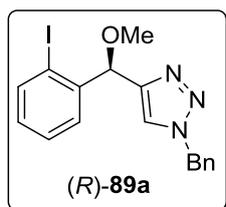
HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{16}H_{14}IN_3O$ $[M]^+$: 391.01816, gefunden 391.02008.

IR: 3159 (br), 1712, 1461, 1438, 1234, 1056, 1009, 833, 749, 693 (cm^{-1}).

2.32. Synthese der *O*-Alkyl Iodarene (*R*)-89a/b


AAV7: Verbindung (*R*)-90a (200 mg, 0.512 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in dem jeweiligen wasserfreien Lösungsmittel (2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. NaH (60% in Mineralöl, 26.6 mg, 0.665 mmol, 1.3 Äquiv.) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde erneut auf 0 °C gekühlt, das entsprechende Halogenalkan zugegeben und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc (3 mL) verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 10:1 → 5:1) über Kieselgel gereinigt.

(*R*)-1-Benzyl-4-((2-iodophenyl)(methoxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol ((*R*)-89a): Die



Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV7** mit Iodmethan (38.2 µL, 0.61 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF. Es wurden 196 mg (0.480 mmol, 94%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₇H₁₆IN₃O (405.24 g/mol).

R_f: 0.33 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 69-70 °C.

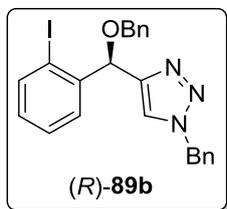
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 148.4, 142.1, 139.7, 134.7, 129.9, 129.2, 128.8, 128.2, 128.0, 122.4, 98.9, 81.3, 57.4, 54.2.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₇H₁₆IN₃NaO [M+Na]⁺: 428.02303, gefunden 428.02288.

IR: 3111, 2942, 2824, 1712, 1432, 1339, 1190, 1085, 834, 746 (cm⁻¹).

(R)-1-Benzyl-4-((benzyloxy)(2-iodophenyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol ((R)-89b): Die



Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV7** mit Benzylbromid (72.9 µL, 0.614 mmol, 1.2 Äquiv.) in DMF. Es wurden 232 mg (0.482 mmol, 94%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₂₃H₂₀IN₃O (481.34 g/mol).

R_f: 0.44 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 83 °C.

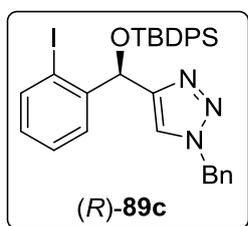
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.83 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.42-7.25 (m, 9H), 7.23-7.21 (m, 3H), 7.01 (dt, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.51 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 148.6, 142.3, 139.7, 137.8, 134.7, 129.9, 129.2, 128.8, 128.5, 128.1, 128.1, 127.9, 122.5, 119.7, 98.4, 79.2, 71.3, 54.2.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₃H₂₀IN₃NaO [M+Na]⁺: 504.05433, gefunden 504.05415.

IR: 3134, 2853, 1715, 1457, 1327, 1222, 1095, 1049, 749, 714 (cm⁻¹).

2.33. Synthese von **(R)-1-Benzyl-4-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)(2-iodophenyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol ((R)-89c)**



Zu einer Lösung von *(R)*-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-(2-iodophenyl)methanol (**(R)-90a**) (70.0 mg, 0.179 mmol, 1.0 Äquiv.) in wasserfreiem DCM (1.5 mL) wurden nacheinander Imidazol (24.3 mg, 0.358 mmol, 2.0 Äquiv.) und *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (55.8 µl, 0.215 mmol, 1.2 Äquiv.)

zugegeben und das resultierende Reaktionsgemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden DCM (3 mL) und Wasser (3 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc 15:1 → 7:1) über

Kieselgel lieferte 98.0 mg (0.155 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Wachs.

C₃₂H₃₂IN₃OSi (629.62 g/mol).

R_f: 0.26 (Cyclohexan/EtOAc 10:1).

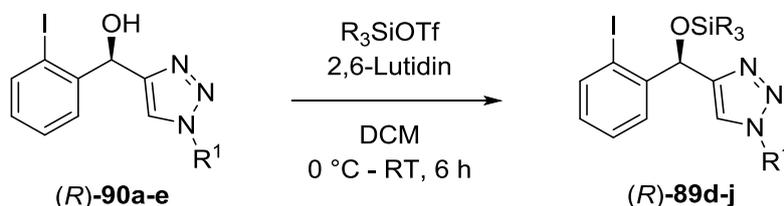
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.01 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.41 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 5H), 7.27-7.21 (m, 4H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.94 (dt, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 15.0, 1H), 5.35 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 149.7, 144.5, 139.0, 136.0, 136.0, 135.0, 133.3, 133.0, 129.9, 129.7, 129.3, 129.1, 129.0, 128.6, 128.6, 128.0, 127.7, 127.6, 122.3, 97.3, 73.8, 53.9, 27.0, 19.5.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₂H₃₃IN₃OSi [M+H]⁺: 630.14321, gefunden 630.14293.

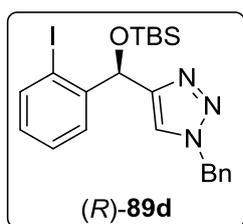
IR: 2932, 2856, 1712, 1427, 1362, 1225, 1111, 1043, 822, 699 (cm⁻¹).

2.34. Synthese der *O*-trialkylsilyl geschützten Iodarene (*R*)-89d-j



AAV8: Das entsprechende Iodaren (*R*)-90 (1.0 Äquiv.) wurde in wasserfreiem DCM (0.15M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden nacheinander 2,6-Lutidin (2.0 Äquiv.) und das entsprechende Trialkylsilyltrifluormethylsulfonat (1.2 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wurde zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (dreimal) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 20:1 → 7:1) über Kieselgel gereinigt.

(R)-1-Benzyl-4-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)(2-iodophenyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol ((R)-89d):



Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV8** aus (*R*)-**90a** (250 mg, 0.640 mmol) mit *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethylsulfonat (176 μ L, 0.766 mmol). Es wurden 304 mg (0.601 mmol, 94%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₂₂H₂₈IN₃OSi (505.47 g/mol).

R_f: 0.28 (Cyclohexan/EtOAc 10:1).

Schmelzpunkt: 94-95 °C.

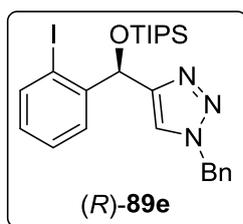
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.96 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 151.3, 145.2, 139.4, 135.0, 129.4, 129.1, 128.7, 128.5, 128.4, 127.9, 121.8, 97.3, 73.6, 54.1, 26.0, 18.4, -4.60. Ein Signal fehlt.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₂H₂₉IN₃OSi [M+H]⁺: 506.11191, gefunden 506.11225.

IR: 3137, 2926, 2849, 1715, 1461, 1362, 1250, 1089, 834, 742 (cm⁻¹).

(R)-1-Benzyl-4-((2-iodophenyl)((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol ((R)-89e):



Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV8** aus (*R*)-**90a** (250 mg, 0.640 mmol) mit Triisopropylsilyltrifluormethyl-sulfonat (206 μ L, 0.766 mmol). Es wurden 337 mg (0.615 mmol, 96%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₂₅H₃₄IN₃OSi (547.56 g/mol).

R_f: 0.33 (Cyclohexan/EtOAc 10:1).

Schmelzpunkt: 60 °C.

[α]_D²¹: +17.4 (*c* 1.0 in CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.79-7.74 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.51 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.89-1.10 (m, 3H), 0.99-0.96 (m, 18H).

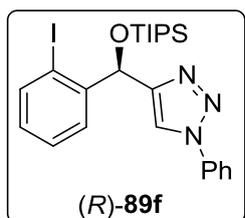
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 151.5, 145.7, 139.2, 135.1, 129.3, 129.1, 128.6, 128.6, 128.3, 127.8, 121.7, 97.2, 73.5, 54.1, 18.0, 12.4. Ein Signal fehlt aufgrund von Überlagerung.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{25}H_{35}IN_3OSi$ $[M+H]^+$: 548.15941, gefunden 548.15866.

IR: 3134, 2942, 2863, 1712, 1461, 1368, 1091, 885, 823, 690 (cm^{-1}).

HPLC: OM Säule, Hexan-*i*-PrOH = 98:2 als Laufmittel, 1.0 mL / Min., $t = 17.5$ Min., für >99.99% ee.

(*R*)-4-((2-Iodphenyl)((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol ((*R*)-89f):



Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV8** aus (*R*)-**90c** (250 mg, 0.662 mmol) mit Triisopropylsilyltrifluormethylsulfonat (214 μ L, 0.795 mmol). Es wurden 331 mg (0.62 mmol, 94%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

$C_{24}H_{32}IN_3OSi$ (533.52 g/mol).

R_f: 0.54 (Cyclohexan/EtOAc 10:1).

Schmelzpunkt: 60 °C.

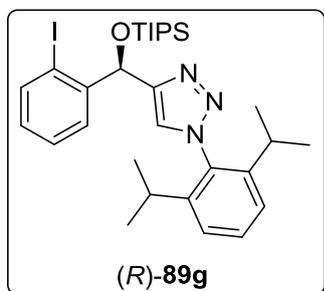
¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.85$ (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 3H), 7.50-7.37 (m, 4H), 7.00 (dt, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 1.27-1.16 (m, 3H), 1.06-1.02 (m, 18H).

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 151.9, 145.6, 139.3, 137.3, 129.8, 129.5, 128.7, 128.4, 120.6, 119.6, 97.4, 73.5, 18.1, 18.1, 12.4$. Ein Signal fehlt aufgrund von Überlagerung.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{24}H_{33}IN_3OSi$ $[M+H]^+$: 534.14321, gefunden 534.14296.

IR: 3127, 3060, 2942, 2866, 1712, 1461, 1234, 1042, 881, 678 (cm^{-1}).

(*R*)-1-(2,6-Diisopropylphenyl)-4-((2-iodophenyl)((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol ((*R*)-89g):



Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV8** aus (*R*)-**90b** (100 mg, 0.216 mmol) mit Triisopropylsilyltrifluormethylsulfonat (70.0 μ L, 0.260 mmol). Es wurden 109 mg (0.180 mmol, 82%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

$C_{30}H_{44}IN_3OSi$ (617.69 g/mol).

R_f: 0.69 (Cyclohexan/EtOAc 10:1).

Schmelzpunkt: 77-78 °C.

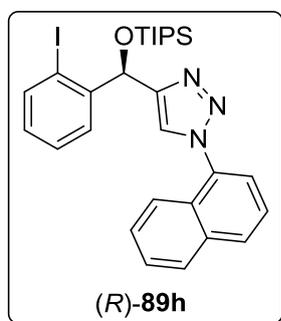
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.87 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.98 (dt, *J* = 7.7, 1.7 Hz 1H), 6.35 (s, 1H), 2.32-2.13 (m, 2H), 1.26-1.17 (m, 3H), 1.13-1.02 (m, 30H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 150.6, 146.3, 146.2, 145.4, 139.4, 133.5, 130.7, 129.4, 128.6, 128.5, 125.1, 123.9, 123.8, 97.2, 73.3, 28.4, 28.4, 24.4, 24.4, 24.3, 24.1, 24.1, 18.1, 12.4. Ein Signal fehlt aufgrund von Überlagerung.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₀H₄₅N₃OSi [M+H]⁺: 618.23711, gefunden 618.23676.

IR: 2971, 2946, 2866, 1712, 1461, 1362, 1086, 1032, 834, 665 (cm⁻¹).

(*R*)-4-((2-Iodphenyl)((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1-(naphthalen-1-yl)-1*H*-1,2,3-



triazol ((*R*)-89h): Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV8** aus (*R*)-90d (100 mg, 0.234 mmol) mit Triisopropylsilyltrifluormethylsulfonat (75.0 μL, 0.281 mmol). Es wurden 123 mg (0.210 mmol, 90%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₂₈H₃₄N₃OSi (583.59 g/mol).

R_f: 0.51 (Cyclohexan/EtOAc 10:1).

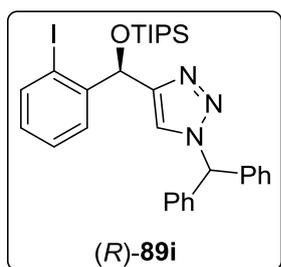
Schmelzpunkt: 125 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.00-7.96 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 5H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.00 (dt, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 1.31-1.20 (m, 3H), 1.10-1.05 (m, 18H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 151.0, 145.6, 139.4, 134.2, 134.0, 130.4, 129.5, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 127.9, 127.1, 125.1, 124.5, 123.7, 122.6, 97.4, 73.5, 18.1, 18.1, 12.4.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₈H₃₅N₃OSi [M+H]⁺: 584.15886, gefunden 584.15874.

IR: 2946, 2863, 1712, 1461, 1364, 1222, 1034, 835, 770, 658 (cm⁻¹).

(R)-1-Benzhydryl-4-((2-iodphenyl)((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol


((R)-89i): Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV8** aus **(R)-90e** (100 mg, 0.23 mmol) mit Triisopropylsilyltrifluormethylsulfonat (69.0 μL , 0.256 mmol). Es wurden 128 mg (0.210 mmol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Wachs erhalten.

C₃₁H₃₈IN₃OSi (623.65 g/mol).

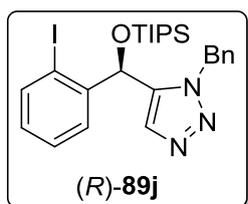
R_f: 0.47 (Cyclohexan/EtOAc 10:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.79-7.75 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 7H), 7.21 (s, 1H), 7.10-7.05 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.95 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 1.18-1.09 (m, 3H), 0.98-0.95 (m, 18H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 150.8, 145.4, 139.3, 138.4, 138.4, 129.3, 128.9, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 121.9, 97.2, 73.4, 68.1, 18.0, 12.3. Ein Signal fehlt aufgrund von Überlagerung. Mehrere Signale fehlen aufgrund von Überlagerungen.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₁H₃₉IN₃OSi [M+H]⁺: 624.19016, gefunden 624.18990.

IR: 2942, 2866, 1713, 1457, 1362, 1222, 1085, 1009, 882, 691 (cm⁻¹).

(R)-1-Benzyl-5-((2-iodphenyl)((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol ((R)-89j):


Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV8** aus **(R)-90f** (70.0 mg, 0.18 mmol) mit Triisopropylsilyltrifluormethylsulfonat (58.0 μL , 0.215 mmol). Es wurden 14.5 mg (26.5 μmol , 15%) der Titelverbindung als farbloses Wachs erhalten sowie 45.7 mg (0.120 mmol, 67%) des Startmaterials **(R)-90f** reisoliert.

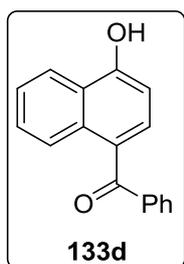
C₂₅H₃₄IN₃OSi (547.56 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.93 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 4H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.57 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.14-1.04 (m, 3H), 0.95-0.90 (m, 18H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 142.5, 139.8, 139.5, 135.2, 134.5, 130.2, 129.4, 128.8, 128.6, 127.8, 126.6, 97.6, 72.5, 52.6, 18.0, 18.0, 12.5.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₅H₃₅IN₃OSi [M+H]⁺: 548.15886, gefunden 548.15867.

2.35. Synthese von (4-Hydroxynaphthalen-1-yl)(phenyl)methanon (133d)



Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von *Maruyama* und Mitarbeitern:^[128] 1-Naphthol (500 mg, 3.47 mmol, 1.0 Äquiv.) und Benzoylchlorid (399 μ L, 3.47 mmol, 1.0 Äquiv.) wurden in Nitrobenzol (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. AlCl_3 (462 mg, 3.47 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde portionsweise zugegeben und das Reaktionsgemisch bei 10 °C für 24 h gerührt. Anschließend wurde mit DCM (15 mL) verdünnt und mit H_2O (5 mL) und KHSO_4 -Lösung (1M, 5 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 10:1 \rightarrow 5:1) über Kieselgel gereinigt. Es wurden 549 mg (2.21 mmol, 64%) der Titelverbindung als leicht gelblich-brauner Feststoff erhalten.

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (248.28 g/mol).

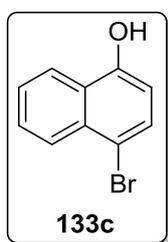
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.40–8.36 (m, 1H), 8.32–8.26 (m, 1H), 7.86–7.82 (m, 2H), 7.62–7.50 (m, 3H), 7.50–7.43 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 198.3, 155.6, 139.4, 133.2, 132.9, 131.9, 130.5, 128.5, 128.3, 128.1, 125.9, 125.9, 124.8, 122.3, 107.0.

MS (EI): m/z = 248 $[\text{M}]^+$.

Die Verbindung ist Literaturbekannt.^[129]

2.36. Synthese von 4-Bromnaphthalen-1-ol (133c)



Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von *Goebel* und Mitarbeitern:^[130] Zu einer Lösung von 1-Naphthol (5.00 g, 34.7 mmol, 1.0 Äquiv.) in ACN (35. mL) wurde NBS (6.17 g, 34.7 mmol, 1.0 Äquiv.) portionsweise zugegeben und das Reaktionsgemisch für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgte Zugabe von Et_2O (30 mL) und H_2O (50 mL). Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Umkristallisieren aus H_2O

gereinigt. Es wurden 7.33 g (32.8 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

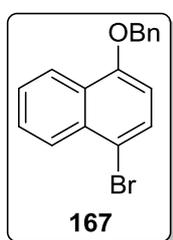
C₁₀H₇BrO (223.07 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.22-8.17 (m, 1H), 7.67–7.48 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H).

MS (EI): *m/z* = 222.0 [M]⁺.

Die Verbindung ist Literaturbekannt.^[130]

2.37. Synthese von 1-(Benzyloxy)-4-bromnaphthalen (167)



Verbindung **133c** (12.0 g, 53.8 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in ACN (200 mL) gelöst und K₂CO₃ (14.9 g, 108 mmol, 2.0 Äquiv.) sowie Benzylbromid (7.67 mL, 64.6 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 9 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit H₂O (50 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 20:1 → 15:1) über Kieselgel gereinigt. Es wurden 15.3 g (48.9 mmol, 91%) der Titelverbindung als leicht bräunlicher Feststoff erhalten.

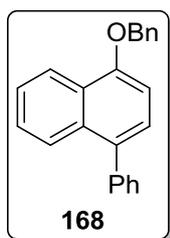
C₁₇H₁₃BrO (313.19 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.37 (ddd, *J* = 8.4, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 7.67–7.60 (m, 2H), 7.56–7.50 (m, 3H), 7.46–7.35 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 154.4, 136.8, 132.7, 129.5, 128.8, 128.2, 127.9, 127.5, 127.1, 127.0, 126.2, 122.8, 113.7, 106.1, 70.5.

MS (EI): *m/z* = 312.0 [M]⁺.

Die Verbindung ist Literaturbekannt.^[131]

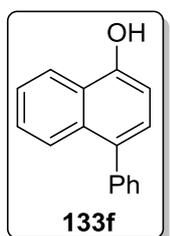
2.38. Synthese von 1-(Benzyloxy)-4-phenylnaphthalen (168)

Verbindung **167** (250 mg, 0.800 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in einem Gemisch von entgastem, wasserfreiem Toluol (3 mL) und entgastem, wasserfreiem Methanol (1.2 mL) gelöst. Anschließend wurden nacheinander Phenylboronsäure (116 mg, 0.96 mmol, 1.2 Äquiv.), K_2CO_3 (220 mg, 1.59 mmol, 2.0 Äquiv.) und $Pd(PPh_3)_4$ (13.8 mg, 12.0 μ mol, 0.015 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Es folgte Zugabe von H_2O (5 mL), die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc 1:0 \rightarrow 50:1) über Kieselgel lieferte 241 mg (0.78 mmol, 97%) der Titelverbindung.

C₂₃H₁₈O (310.40 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.49-8.45 (m, 1H), 7.93–7.89 (m, 1H), 7.61–7.57 (m, 2H), 7.56–7.37 (m, 10H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 154.1, 141.0, 137.3, 133.1, 132.7, 130.4, 128.8, 128.4, 128.1, 127.5, 127.0, 127.0, 126.7, 126.0, 125.9, 125.3, 122.5, 104.9, 70.3.

2.39. Synthese von 4-Phenylnaphthalen-1-ol (133f)

1-(Benzyloxy)-4-phenylnaphthalen (**170**) (350 mg, 1.12 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in MeOH (10 mL) gelöst, Pd/C (60.0 mg, 56.4 μ mol, 0.05 Äquiv.) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 3.5 h unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Es wurde über Celite filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 20:1) über Kieselgel gereinigt. Es wurden 192 mg (0.871 mmol, 78%) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₆H₁₂O (220.27 g/mol).

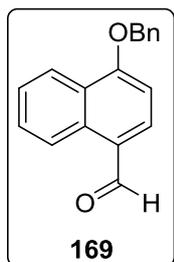
¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.30–8.25 (m, 1H), 7.92–7.87 (m, 1H), 7.57–7.38 (m, 7H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.26 (br s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 151.0, 140.9, 133.5, 132.8, 130.4, 128.4, 127.1, 126.9, 126.7, 126.1, 125.3, 124.5, 122.0, 108.3$.

MS (EI): $m/z = 220.0$ $[\text{M}]^{+\bullet}$.

Die Verbindung ist Literaturbekannt.^[132]

2.40. Synthese von 4-(Benzyloxy)-1-naphthaldehyd (169)



Die Darstellung erfolgte entsprechend einer modifizierten Literaturvorschrift von *Tietze* und Mitarbeitern:^[133] Zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von Verbindung **167** (5.00 g, 16.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in wasserfreiem THF (60 mL) wurde langsam *n*-BuLi (2.5M in Hexan, 7.66 mL, 19.2 mmol, 1.2 Äquiv.) zugetropft und das Reaktionsgemisch

bei dieser Temperatur für 35 min gerührt. Anschließend erfolgte tropfenweise Zugabe von wasserfreiem DMF (4.91 mL, 63.9 mmol, 4.0 Äquiv.) und das Reaktionsgemisch wurde für weitere 5 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung (25 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc 10:1 \rightarrow 5:1) über Kieselgel lieferte 3.56 g (13.6 mmol, 85%) der Titelverbindung als leicht bläulicher Feststoff.

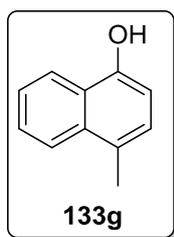
$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (262.31 g/mol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.21$ (s, 1H), 9.32 (dt, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 8.42 (ddd, $J = 8.5, 1.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.71 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.55–7.50 (m, 2H), 7.48–7.35 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 192.4, 159.9, 139.6, 136.1, 132.11, 129.7, 128.9, 128.5, 127.6, 126.6, 125.8, 125.0, 122.7, 104.3, 70.7$.

MS (EI): $m/z = 262.0$ $[\text{M}]^{+\bullet}$.

Die Verbindung ist Literaturbekannt.^[134]

2.41. Synthese von 4-Methylnaphthalen-1-ol (133g)


Die Darstellung erfolgte entsprechend einer Vorschrift von *Hu* und Mitarbeitern:^[135] Verbindung **171** (525 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in MeOH (40 mL) gelöst und mit konz. HCl (15.8 mg, 3% wt) versetzt. Es erfolgte Zugabe von Pd/C (26.3 mg, 24.7 μ mol, 5% wt) und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur unter einer

Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Startmaterials wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc 9:1 \rightarrow 5:1) des Rückstands über Kieselgel lieferte 290 mg (1.83 mmol, 92%) der Titelverbindung.

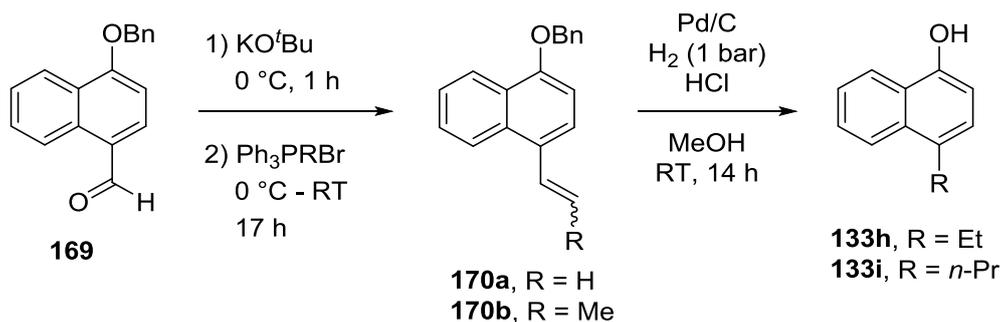
C₁₁H₁₀O (158.20 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.26–8.21 (m, 1H), 7.99–7.93 (m, 1H), 7.60–7.48 (m, 2H), 7.17–7.13 (m, 1H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 0.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 150.0, 133.6, 126.8, 126.4, 126.2, 125.1, 124.7, 124.4, 122.2, 108.3, 19.0.

MS (EI): m/z = 158 [M]⁺.

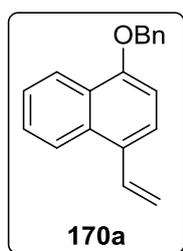
Die Verbindung ist Literaturbekannt.^[136]

2.42. Synthese der 4-Alkylnaphthalen-1-ole 133h und 133i


AAV9: Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension des jeweiligen Alkyltriphenylphosphoniumbromids (1.5 Äquiv.) in wasserfreiem THF (10 mL) wurde KO^tBu (337 mg, 3.00 mmol, 1.5 Äquiv.) gegeben und das Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur für 1 h gerührt. Anschließend erfolgte Zugabe von 4-(Benzyloxy)-1-naphthaldehyd (**171**) (525 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äquiv.) und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 17 h gerührt. Es wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung

(8 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Reinigung des Rückstands erfolgte säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 50:1) über Kieselgel.

1-(Benzyloxy)-4-vinylnaphthalen (170a): Die Darstellung erfolgte entsprechend der



AAV9 mit Methyltriphenylphosphoniumbromid (1.07 g, 3.00 mmol, 1.5 Äquiv.). Es wurden 487 mg (1.87 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten.

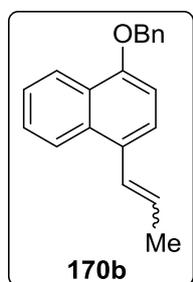
C₁₉H₁₆O (260.34 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.37–8.22 (m, 1H), 7.98–7.96 (m, 1H), 7.54–7.07 (m, 9H), 6.84–6.67 (m, 1H), 5.59 (dd, *J* = 17.8, 3.2 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 154.6, 137.2, 134.3, 132.2, 128.7, 128.5, 128.1, 127.5, 126.8, 125.8, 125.3, 123.9, 123.7, 122.8, 115.4, 105.3, 70.3.

MS (EI): *m/z* = 260.1 [M]⁺.

1-(Benzyloxy)-4-(prop-1-en-1-yl)naphthalen (170b): Die Darstellung erfolgte



entsprechend der **AAV9** mit Ethyltriphenylphosphoniumbromid (1.11 g, 3.00 mmol, 1.5 Äquiv.). Es wurden 503 mg (1.83 mmol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (Isomerengemisch).

C₂₀H₁₈O (274.36 g/mol).

¹H-NMR (Hauptisomer, 400 MHz, CDCl₃) δ = 8.49–8.34 (m, 1H), 7.97–7.95 (m, 1H), 7.66–7.21 (m, 8H), 6.90–6.88 (m, 1H), 6.02–6.01 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 1.78 (s, 3H).

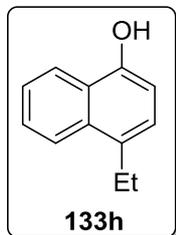
¹³C-NMR (Hauptisomer, 100 MHz, CDCl₃) δ = 153.8, 137.3, 133.0, 128.7, 128.1, 127.9, 127.8, 127.5, 126.6, 126.5, 125.2, 124.9, 122.6, 104.7, 70.2, 14.8.

MS (EI): *m/z* = 274.1 [M]⁺.

AAV10: Verbindung **170** wurde in MeOH (15 mL) gelöst und mit einigen Tropfen konzentrierter HCl versetzt. Pd/C (5% wt) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre für 24 h gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und das

Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

4-Ethyl-naphthalen-1-ol (133h): Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV10**



ausgehend von 1-(Benzyloxy)-4-vinylnaphthalen (**173a**) (400 mg, 1.54 mmol, 1.0 Äquiv.) und Pd/C (20.0 mg). Es wurden 211 mg (1.23 mmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

C₁₂H₁₂O (172.23 g/mol).

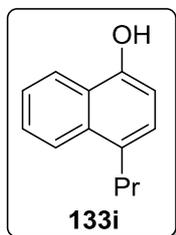
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.29–8.16 (m, 1H), 8.02–7.99 (m, 1H), 7.59–7.40 (m, 2H), 7.21–7.08 (m, 1H), 6.79–6.74 (m, 1H), 3.18–2.91 (m, 2H), 1.38–1.32 (m, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 150.4, 132.8, 126.5, 126.3, 126.2, 124.9, 124.7, 123.9, 122.4, 108.3, 25.6, 15.3.

MS (EI): *m/z* = 172.1 [M]⁺.

Die Verbindung ist Literaturbekannt.^[137]

4-Propyl-naphthalen-1-ol (133i): Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV10**



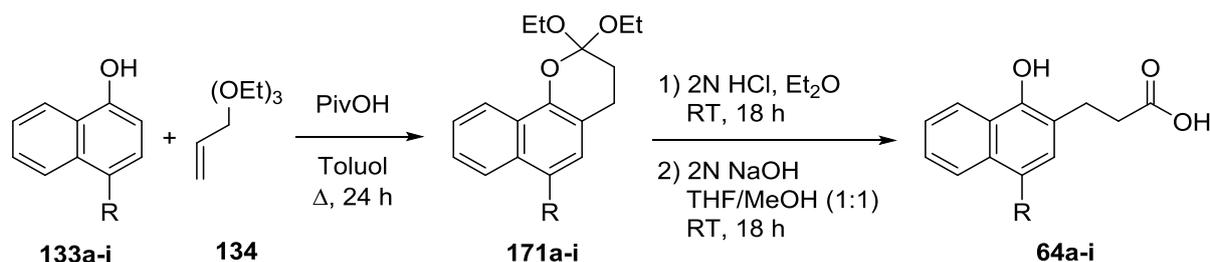
ausgehend von 1-(Benzyloxy)-4-(prop-1-en-1-yl)naphthalen (**173b**) (450 mg, 1.64 mmol) und Pd/C (22.5 mg). Es wurden 300 mg (1.61 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

C₁₃H₁₄O (186.25 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.35–8.33 (m, 1H), 8.12–8.11 (m, 1H), 7.63–7.62 (m, 2H), 7.27–7.24 (m, 1H), 6.87–6.85 (m, 1H), 3.10–3.08 (m, 2H), 1.89–1.86 (m, 2H), 1.15–1.13 (m, 3H).

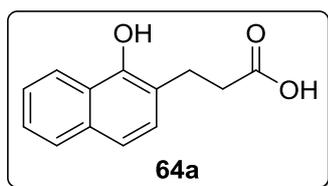
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 149.9, 133.3, 131.4, 126.3, 125.7, 124.9, 124.9, 124.4, 122.3, 108.3, 34.9, 24.1, 14.4.

MS (EI): *m/z* = 186.1 [M]⁺.

2.43. Synthese der Naphthalenpropionsäuren 64a-i


AAV11: Die Darstellung erfolgte entsprechend einer Vorschrift von *Kita* und Mitarbeitern:^[73] Zu einer Lösung des entsprechenden 1-Naphthols **133** (1.0 Äquiv.) in wasserfreiem Toluol (0.3M) wurden Pivalinsäure (0.5 Äquiv.) und Triethylorthoacrylat (**134**, 1.5 Äquiv.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde mit EtOAc verdünnt, die organische Phase mit NaHCO₃-Lösung (1 M, zweimal) gewaschen und die wässrige Phase mit EtOAc (dreimal) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc 20:1) lieferte das Intermediat **171**. Verbindung **171** wurde in Et₂O (0.4M) gelöst und mit 2N HCl (1.3 mL/mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wurde Wasser zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (dreimal) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde erneut in einem 1:1 Gemisch von THF und Methanol (0.4M) gelöst, mit 2N NaOH (1.3 mL/mmol) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit 1N HCl auf pH < 7 gebracht und mit EtOAc (dreimal) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 2:1) über Kieselgel gereinigt.

3-(1-Hydroxynaphthalen-2-yl)propionsäure (64a): Die Darstellung erfolgte



entsprechend der **AAV11** aus 1-Naphthol (552 mg, 3.83 mmol). Es wurden 380 mg (1.78 mmol, 46%) der Titelverbindung als bräunlicher Feststoff erhalten.

C₁₃H₁₂O₃ (216.24 g/mol).

R_f: 0.47 (CHCl₃/EtOAc/Cyclohexan 1:2:1 + 2-3 Tr. AcOH).

Schmelzpunkt: 106 °C (Lit.: 104-107 °C).^[73]

¹H-NMR (400 MHz, Aceton-*d*₆) δ = 8.14-8.12 (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H).

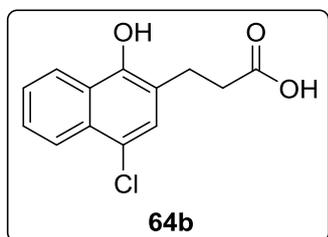
¹³C-NMR (100 MHz, Methanol-*d*₄) δ = 184.1, 162.6, 136.0, 131.1, 130.0, 128.0, 125.1, 124.7, 123.5, 122.8, 112.7, 40.4, 29.5.

MS (ESI): *m/z* = 215.1 [M-H]⁻.

IR: 1694, 1575, 1389, 1226, 1138, 1082, 890, 803, 751, 644 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[73]

3-(4-Chlor-1-hydroxynaphthalen-2-yl)propionsäure (64b): Die Darstellung erfolgte



entsprechend der **AAV11** aus 4-Chlor-1-Naphthol (250 mg, 1.40 mmol). Es wurden 153 mg (0.610 mmol, 44%) der Titelverbindung als blass gelber Feststoff erhalten.

C₁₃H₁₁ClO₃ (250.67 g/mol).

R_f: 0.47 (CHCl₃/EtOAc/Cyclohexan 1:2:1 + 2-3 Tr. AcOH).

Schmelzpunkt: 119 °C.

¹H-NMR (400 MHz, Aceton-*d*₆) δ = 8.33-8.31 (m, 1H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

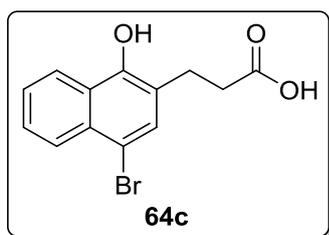
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 180.0, 148.9, 130.7, 128.0, 127.1, 126.2, 124.2, 123.4, 123.0, 120.7, 34.8, 24.1. Ein Signal fehlt aufgrund von Überlagerung.

MS (ESI): *m/z* = 249.1 [M-H]⁻.

IR: 2359, 2339, 1683, 1399, 1339, 1234, 1093, 879, 761, 655 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[75a]

3-(4-Brom-1-hydroxynaphthalen-2-yl)propionsäure (64c): Die Darstellung erfolgte



entsprechend der **AAV11** aus 4-Brom-1-naphthol (**133c**, 250 mg, 1.12 mmol). Es wurden 197 mg (0.670 mmol, 60%) der Titelverbindung als bräunlicher Feststoff erhalten.

C₁₃H₁₁BrO₃ (295.13 g/mol).

R_f: 0.47 (CHCl₃/EtOAc/Cyclohexan 1:2:1 + 2-3 Tr. AcOH).

Schmelzpunkt: 116 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.26-8.24 (m, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H).

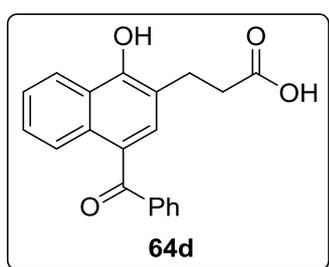
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 167.9, 131.8, 129.0, 129.0, 128.0, 127.5, 127.2, 125.0, 121.6, 118.1, 117.6, 29.1, 23.8.

MS (ESI): *m/z* = 294.8 [M-H]⁻.

IR: 2359, 1756, 1415, 1368, 1197, 1097, 982, 854, 754, 640 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[75a]

3-(4-Benzoyl-1-hydroxynaphthalen-2-yl)propionsäure (64d): Die Darstellung



erfolgte entsprechend der **AAV11** aus 4-Benzoyl-1-naphthol (**133d**, 250 mg, 1.01 mmol). Es wurden 190 mg (0.590 mmol, 60%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₂₀H₁₆O₄ (320.344 g/mol).

R_f: 0.37 (CHCl₃/EtOAc/Cyclohexan 1:2:1 + 2-3 Tr. AcOH).

Schmelzpunkt: 174-175 °C.

¹H-NMR (400 MHz, Aceton-*d*₆) δ = 8.41-8.38 (m, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 5H), 3.80 (br s, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H).

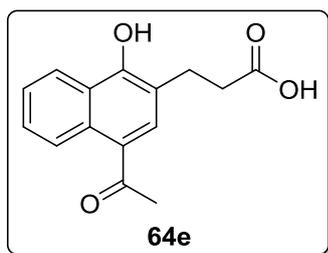
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 196.2, 174.0, 153.3, 138.9, 133.8, 132.7, 131.2, 129.9, 128.5, 127.0, 126.1, 125.4, 125.3, 125.2, 122.4, 119.7, 33.9, 25.2.

MS (ESI): *m/z* = 319.0 [M-H]⁻.

IR: 2359, 1716, 1559, 1501, 1364, 1218, 1103, 870, 726, 690 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[75a]

3-(4-Acetyl-1-hydroxynaphthalen-2-yl)propionsäure (64e): Die Darstellung



erfolgte entsprechend der **AAV11** aus 4-Acetyl-1-naphthol (170 mg, 0.913 mmol). Es wurden 148 mg (0.570 mmol, 63%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₅H₁₄O₄ (258.27 g/mol).

R_f: 0.35 (CHCl₃/EtOAc/Cyclohexan 1:2:1 + 2-3 Tr. AcOH).

Schmelzpunkt: 150 °C.

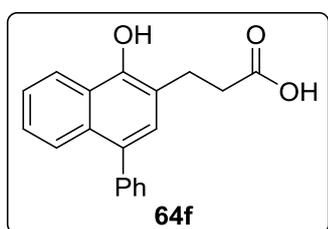
¹H-NMR (400 MHz, Aceton-*d*₆) δ = 9.01-8.99 (m, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 3.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, Aceton-*d*₆/Methanol-*d*₄) δ = 202.5, 177.7, 156.3, 136.4, 132.7, 128.8, 128.3, 127.1, 127.1, 126.4, 123.2, 120.8, 35.3, 29.4, 26.4.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₄NaO₄ [M+Na]⁺: 281.07843, gefunden 281.07854.

IR: 2362, 1715, 1606, 1559, 1355, 1216, 1011, 883, 773, 695 (cm⁻¹).

3-(1-Hydroxy-4-phenylnaphthalen-2-yl)propionsäure (64f): Die Darstellung



erfolgte entsprechend der **AAV11** aus 4-Phenyl-1-naphthol (**133f**, 150 mg, 1.02 mmol). Es wurden 120 mg (0.410 mmol, 60%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₉H₁₆O₃ (250.67 g/mol).

R_f: 0.50 (CHCl₃/EtOAc/Cyclohexan 1:2:1 + 2-3 Tr. AcOH).

Schmelzpunkt: 148 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.27 (dd, *J* = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.75-7.31 (m, 7H), 7.18 (s, 1H), 3.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H).

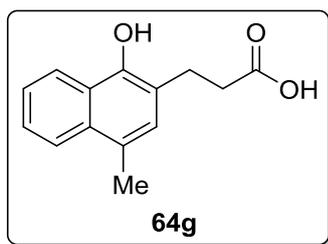
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 178.0, 150.4, 142.4, 133.8, 132.8, 131.2, 130.5, 129.2, 127.8, 127.4, 126.6, 126.5, 125.8, 123.2, 122.3, 35.6, 26.6.

MS (ESI): *m/z* = 291.0 [M-H]⁻.

IR: 2359, 1695, 1578, 1505, 1371, 1218, 1090, 889, 765, 701 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[75a]

3-(1-Hydroxy-4-methylnaphthalen-2-yl)propionsäure (64g): Die Darstellung



erfolgte entsprechend der **AAV11** aus 4-Methyl-1-naphthol (**133g**, 290 mg, 1.83 mmol). Es wurden 170 mg (0.740 mmol, 40%) der Titelverbindung als bräunlicher Feststoff erhalten.

C₁₄H₁₄O₃ (230.26 g/mol).

R_f: 0.49 (CHCl₃/EtOAc/Cyclohexan 1:2:1 + 2-3 Tr. Essigsäure).

Schmelzpunkt: 120 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.29-8.23 (m, 1H), 7.98–7.91 (m, 1H), 7.56 (dt, *J* = 6.4, 3.4 Hz, 2H), 7.13–7.08 (m, 1H), 3.10 (dd, *J* = 8.3, 6.4 Hz, 2H), 2.92–2.84 (m, 2H), 2.65 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H).

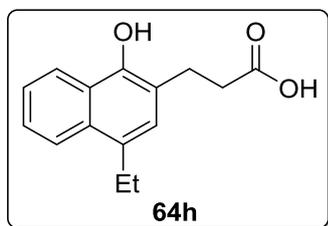
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 168.8, 145.6, 132.4, 130.6, 126.4, 126.4, 125.9, 124.2, 123.9, 121.5, 116.7, 29.5, 24.0, 19.1.

MS (ESI): *m/z* = 228.9 [M-H]⁻.

IR: 2362, 2339, 1756, 1412, 1380, 1219, 1139, 968, 768, 643 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[75a]

3-(1-Hydroxy-4-ethylnaphthalen-2-yl)propionsäure (64h): Die Darstellung erfolgte



entsprechend der **AAV11** aus 4-Ethyl-1-naphthol (**133h**, 211 mg, 1.22 mmol). Es wurden 160 mg (0.660 mmol, 53%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₅H₁₆O₃ (244.29 g/mol).

R_f: 0.51 (CHCl₃/EtOAc/Cyclohexan 1:2:1 + 2-3 Tr. AcOH).

Schmelzpunkt: 130-131 °C (lit.: 130-131 °C).^[73]

¹H-NMR (400 MHz, Aceton-*d*₆) δ = 8.31-8.29 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.06-2.97 (m, 4H), 2.78 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

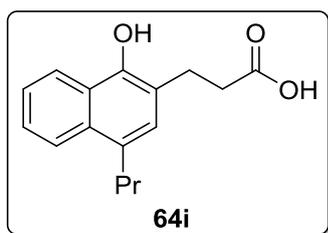
¹³C-NMR (100 MHz, Aceton-*d*₆) δ = 176.7, 148.9, 132.7, 132.5, 128.4, 127.3, 126.1, 125.3, 124.3, 123.5, 121.6, 35.2, 25.9, 25.7, 15.7.

MS (ESI): *m/z* = 242.9 [M-H]⁻.

IR: 2970, 2359, 1762, 1716, 1382, 1217, 1140, 979, 764, 644 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[73]

3-(1-Hydroxy-4-propylnaphthalen-2-yl)propionsäure (64i): Die Darstellung



erfolgte entsprechend der **AAV11** aus 4-Propyl-1-naphthol (**133i**, 300 mg, 1.93 mmol). Es wurden 250 mg (0.970 mmol, 60%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₆H₁₈O₃ (258.32 g/mol).

R_f: 0.51 (CHCl₃/EtOAc/Cyclohexan 1:2:1 + 2-3 Tr. AcOH).

Schmelzpunkt: 132 °C.

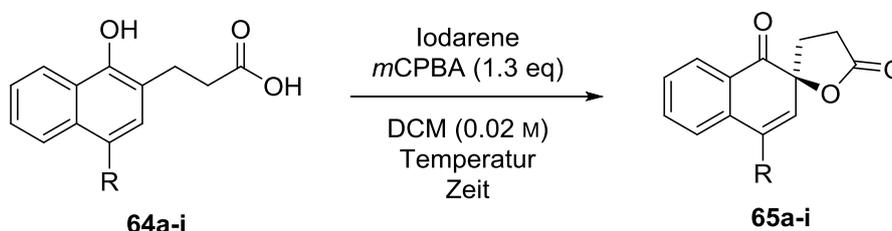
¹H-NMR (400 MHz, Aceton-*d*₆) δ = 8.32-8.29 (m, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.98 – 2.92 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, Aceton-*d*₆) δ = 176.8, 149.0, 132.7, 131.0, 129.4, 127.3, 126.1, 125.2, 124.4, 123.5, 121.5, 35.3, 35.2, 25.7, 24.9, 14.4.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₆H₁₇O₃ [M-H]⁻: 257.1183, gefunden 257.11858.

IR: 2948, 2865, 2359, 1777, 1718, 1380, 1214, 1105, 971, 757 (cm⁻¹).

2.44. Synthese der Spirolactone 65a-i

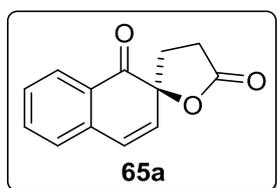


AAV12: Das jeweilige Naphtholderivat **64** (0.100 mmol, 1.0 Äquiv) wurde in DCM (0.02M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden das entsprechende chirale Iodaren (0.100 mmol, 1.0 Äquiv.) und *m*CPBA (31.2 mg, 0.130 mmol, 1.3 Äquiv.) nacheinander zugegeben und das Reaktionsgemisch bei 0 °C bis zum vollständigen Umsatz des Startmaterials gerührt. Es wurden gesättigte Na₂S₂O₄-Lösung (2 mL) und Na₂CO₃-Lösung (1M, 2 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 4:1 → 1:1) gereinigt.

AAV13: Das jeweilige Naphtholderivat **64** (0.1 mmol, 1.0 Äquiv) wurde in DCM (0.02M) gelöst und auf -20 °C gekühlt. Dann wurden das entsprechende chirale Iodaren (0.100 mmol, 1.0 Äquiv.) und *m*CPBA (31.2 mg, 0.130 mmol, 1.3 Äquiv.) nacheinander zugegeben und das Reaktionsgemisch bei 0 °C bis zum vollständigen Umsatz des Startmaterials gerührt. Es wurden gesättigte Na₂S₂O₄-Lösung (2 mL) und Na₂CO₃-Lösung (1M, 2 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 4:1 → 1:1) gereinigt.

AAV14: Das jeweilige Naphtholderivat **64** (0.1 mmol, 1.0 Äquiv) wurde in DCM (0.02M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden das entsprechende chirale Iodaren (15.0 µmol, 0.15 Äquiv.) und *m*CPBA (31.2 mg, 0.130 mmol, 1.3 Äquiv.) nacheinander zugegeben und das Reaktionsgemisch bei 0 °C bis zum vollständigen Umsatz des Startmaterials gerührt. Es wurden gesättigte Na₂S₂O₄-Lösung (2 mL) und Na₂CO₃-Lösung (1M, 2 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 4:1 → 1:1) gereinigt.

3,4-dihydro-1'*H*,5*H*-spiro[furan-2,2'-naphthalen]-1',5-dion (65a**):** Die Darstellung



erfolgte aus 21.6 mg 3-(1-Hydroxynaphthalen-2-yl)propionsäure (**64a**) entsprechend der **AAV13**. Es wurden 13.1 mg (61.0 µmol, 61%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₃H₁₀O₃ (214.22 g/mol).

R_f: 0.22 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 100 °C (lit.: 104-105 °C).^[73]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 196.7, 176.6, 136.9, 135.8, 132.4, 129.1, 128.1, 128.1, 127.9, 127.5, 83.5, 31.4, 26.7$.

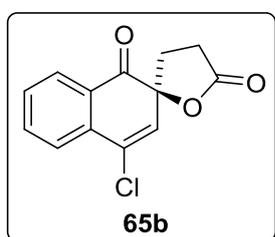
MS (ESI): $m/z = 237.0$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR: 2362, 2343, 1772, 1683, 1450, 1291, 1175, 930, 779, 690 (cm^{-1}).

HPLC: OM Säule, Hexan-*i*-PrOH = 85:15 als Laufmittel, 1.0 mL/Min., $t_{\text{S}} = 27.0$ Min. (Hauptisomer), $t_{\text{R}} = 22.8$ Min. (Minderisomer), für 86% ee (>99.9% ee nach einmaligem Umkristallisieren aus *iso*-Propanol).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[73]

4'-Chlor-3,4-dihydro-1'*H*,5*H*-spiro[furan-2,2'-naphthalen]-1',5-dion (65b): Die



Darstellung erfolgte aus 25.1 mg 3-(4-Chlor-1-hydroxynaphthalen-2-yl)propionsäure (**64b**) entsprechend der **AAV13**. Es wurden 19.2 mg (77.2 μmol , 77%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClO}_3$ (248.66 g/mol).

R_f: 0.20 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 148 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.07\text{-}8.05$ (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 6.4 (s, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 194.8, 175.9, 136.0, 134.7, 132.0, 130.3, 129.3, 128.2, 127.5, 126.3, 83.6, 31.6, 26.7$.

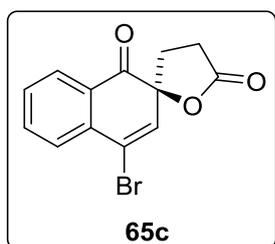
MS (ESI): $m/z = 271.0$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR: 2359, 1779, 1690, 1594, 1291, 1188, 1161, 1025, 927, 763 (cm^{-1}).

HPLC: ZM Säule, Hexan-*i*-PrOH = 80:20 als Laufmittel, 0.3 mL/Min., $t_{\text{R}} = 19.6$ Min. (Minderisomer), $t_{\text{S}} = 26.9$ Min. (Hauptisomer), für 80% ee.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[75a]

4'-Brom-3,4-dihydro-1'*H*,5*H*-spiro[furan-2,2'-naphthalen]-1',5-dion (65c): Die



Darstellung erfolgte aus 29.5 mg 3-(4-Brom-1-hydroxynaphthalen-2-yl)propionsäure (**64c**) entsprechend der **AAV13**. Es wurden 21.6 mg (73.6 μmol , 74%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}_3$ (293.11 g/mol).

R_f: 0.21 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 160 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.04-8.02 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 194.9, 175.8, 136.0, 135.3, 133.6, 130.3, 129.0, 128.1, 127.5, 122.7, 84.4, 31.3, 26.6.

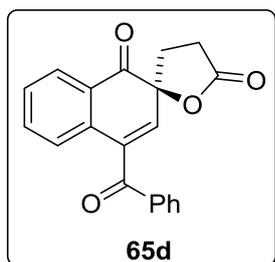
MS (ESI): *m/z* = 315.0 [M+Na]⁺.

IR: 2359, 1775, 1690, 1587, 1291, 1186, 1033, 911, 764, 668 (cm⁻¹).

HPLC: OM Säule, Hexan-*i*-PrOH = 90:10 als Laufmittel, 1.0 mL/Min., *t_R* = 29.6 Min. (Minderisomer), *t_S* = 32.1 Min. (Hauptisomer), für 78% ee (94% ee nach einmaligem Umkristallisieren aus *iso*-Propanol).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[75a]

4'-Benzoyl-3,4-dihydro-1'*H*,5*H*-spiro[furan-2,2'-naphthalen]-1',5-dion (65d): Die



Darstellung erfolgte aus 32.0 mg 3-(4-Benzoyl-1-hydroxynaphthalen-2-yl)propionsäure (**64d**) entsprechend der **AAV13**. Es wurden 19.0 mg (59.7 μmol, 60%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₂₀H₁₄O₄ (318.32 g/mol).

R_f: 0.2 (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

Schmelzpunkt: 147 °C (Lit.: 153-154 °C).^[75a]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.11 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.41-7.39 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 195.4, 194.6, 176.0, 137.6, 136.1, 135.9, 134.5, 134.3, 134.2, 130.2, 129.9, 129.1, 128.6, 127.5, 127.1, 82.8, 31.3, 26.4.

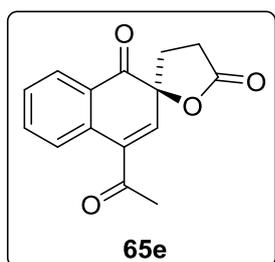
MS (ESI): *m/z* = 357.1 [M+Na]⁺.

IR: 2362, 2343, 1768, 1660, 1594, 1447, 1197, 1040, 941, 687 (cm⁻¹).

HPLC: OM Säule, Hexan-*i*-PrOH = 80:20 als Laufmittel, 1.0 mL/Min., *t_R* = 32.4 Min. (Minderisomer), *t_S* = 37.4 Min. (Hauptisomer), für 80% ee.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[75a]

4'-Acetyl-3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalen]-1',5-dion (65e): Die



Darstellung erfolgte aus 25.8 mg 3-(4-Acetyl-1-hydroxynaphthalen-2-yl)propionsäure (**64e**) entsprechend der **AAV12**. Es wurden 19.4 mg (75.7 μ mol, 76%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₅H₁₂O₄ (256.26 g/mol).

R_f: 0.15 (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

Schmelzpunkt: 161 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.06 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H).

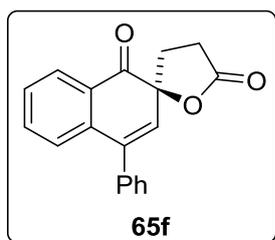
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 199.0, 195.1, 175.7, 137.5, 136.9, 135.8, 133.2, 129.8, 128.6, 127.7, 127.5, 83.2, 31.2, 29.1, 26.2.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₅H₁₂NaO₄ [M+Na]⁺: 279.06278, gefunden 279.06283.

IR: 2355, 2339, 1781, 1714, 1364, 1220, 1172, 1030, 931, 769 (cm⁻¹).

HPLC: OM Säule, Hexan-*i*-PrOH = 75:25 als Laufmittel, 1.0 mL/Min., t_S = 24.5 Min. (Hauptisomer), t_R = 31.2 Min. (Minderisomer), für 68% ee.

4'-Phenyl-3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalen]-1',5-dion (65f): Die



Darstellung erfolgte aus 25.1 mg 3-(1-Hydroxy-4-phenylnaphthalen-2-yl)propionsäure (**64f**) entsprechend der **AAV12**. Es wurden 21.0 mg (72.3 μ mol, 72%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₉H₁₄O₃ (290.31 g/mol).

R_f: 0.25 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 194 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.09 (dd, J = 7., 1.2 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.32-2.34 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 196.6, 176.5, 140.0, 137.8, 137.5, 135.5, 130.7, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.3, 127.8, 127.5, 83.8, 31.6, 26.9.

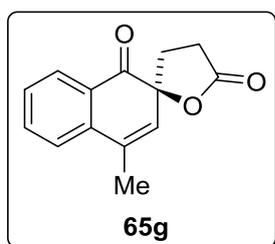
MS (ESI): m/z = 313.1 [M+Na]⁺.

IR: 2359, 1780, 1695, 1441, 1361, 1186, 1032, 930, 772, 702 (cm⁻¹).

HPLC: OM Säule, Hexan-*i*-PrOH = 85:15 als Laufmittel, 1.0 mL/Min., $t_S = 22.6$ Min. (Hauptisomer), $t_R = 31.6$ Min. (minor), für 80% ee (>99.9% ee nach einmaligem Umkristallisieren aus *iso*-Propanol).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[75a]

4'-Methyl-3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalen]-1',5-dion (65g): Die



Darstellung erfolgte aus 23.0 mg 3-(1-Hydroxy-4-methylnaphthalen-2-yl)propionsäure (**64g**) entsprechend der **AAV13**. Es wurden 15.4 mg (67.5 μ mol, 68%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₄H₁₂O₃ (228.25 g/mol).

R_f: 0.33 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 94 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.02$ (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 6.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.94–2.81 (m, 1H), 2.62–2.52 (m, 1H), 2.44–2.33 (m, 1H), 2.24–2.09 (m, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 196.9, 176.7, 138.1, 135.7, 133.3, 129.1, 128.8, 128.0, 127.5, 125.0, 83.7, 31.6, 27.0, 19.4$.

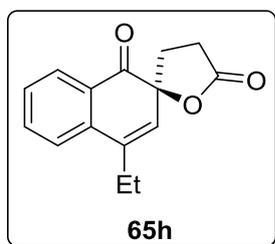
MS (ESI): $m/z = 251.1$ [M+Na]⁺.

IR: 2359, 1779, 1684, 1594, 1450, 1170, 1137, 930, 761, 645 (cm⁻¹).

HPLC: ZM Säule, Hexan-*i*-PrOH = 90:10 als Laufmittel, 0.3 mL/Min., $t_R = 50.9$ Min. (minor), $t_S = 58.3$ Min. (Hauptisomer), für 76% ee.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[75a]

4'-Ethyl-3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalen]-1',5-dion (65h): Die



Darstellung erfolgte aus 24.4 mg 3-(1-Hydroxy-4-ethylnaphthalen-2-yl)propionsäure (**64h**) entsprechend der **AAV12**. Es wurden 16.1 mg (66.4 μ mol, 66%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₅H₁₄O₃ (242.27 g/mol).

R_f: 0.38 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 94-95 °C (lit.: 96-97 °C).^[73]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.03$ (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.41 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.00-6.00 (m, 1H), 2.95–

2.81 (m, 1H), 2.62–2.53 (m, 3H), 2.44–2.34 (m, 1H), 2.23–2.08 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 197.0, 176.7, 138.4, 137.6, 135.6, 128.6, 128.2, 127.7, 127.3, 124.5, 83.9, 31.7, 27.0, 25.2, 12.5$.

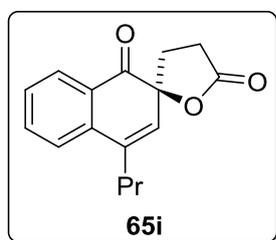
MS (ESI): $m/z = 265.0$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR: 2957, 2871, 2359, 1782, 1714, 1364, 1217, 1170, 1030, 933 (cm^{-1}).

HPLC: ZM Säule, Hexan-*i*-PrOH = 90:10 als Laufmittel, 0.3 mL/Min., $t_R = 39.4$ Min. (minor), $t_S = 50.4$ Min. (Hauptisomer), für 76% ee.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[73]

4'-Propyl-3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalen]-1',5-dion (65i): Die



Darstellung erfolgte aus 25.8 mg 3-(1-Hydroxy-4-propylnaphthalen-2-yl)propionsäure (**64i**) entsprechend der **AAV12**. Es wurden 16.8 mg (65.0 μmol , 65%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (256.30 g/mol).

R_f: 0.45 (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 92-93 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.03$ (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.46–7.37 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 2.93–2.81 (m, 1H), 2.62–2.56 (m, 1H), 2.55–2.47 (m, 2H), 2.44–2.36 (m, 1H), 2.21–2.10 (m, 1H), 1.69–1.59 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

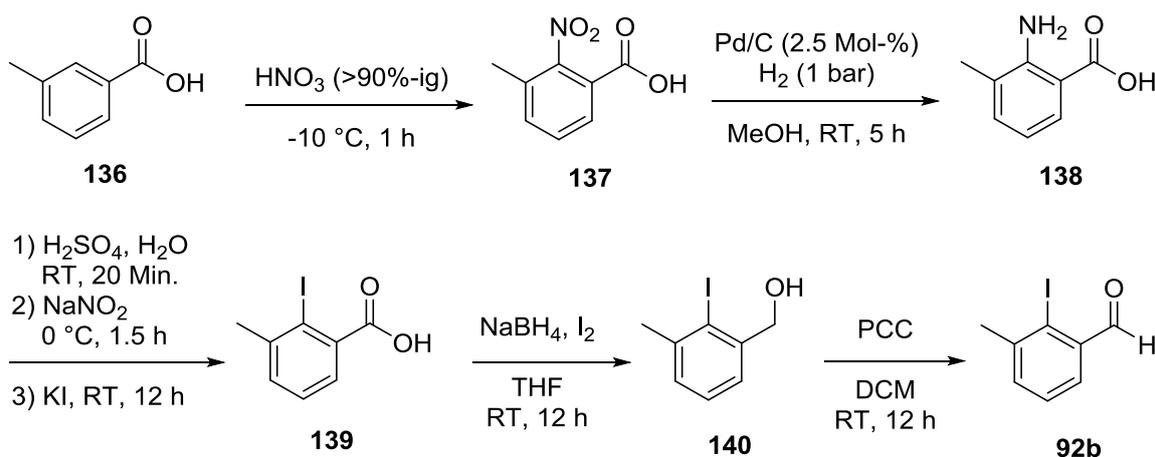
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 197.0, 176.7, 137.5, 136.9, 135.6, 128.6, 128.4, 128.2, 127.8, 124.7, 83.8, 34.5, 31.7, 27.0, 21.3, 14.0$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 279.09917, gefunden 279.09931.

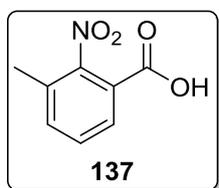
IR: 2967, 2359, 1780, 1714, 1597, 1364, 1171, 1030, 930, 748 (cm^{-1}).

HPLC: ZM Säule, Hexan-*i*-PrOH = 85:15 als Laufmittel, 0.3 mL/Min., $t_R = 22.8$ Min. (minor), $t_S = 29.4$ Min. (Hauptisomer), für 72% ee.

2.45. Synthese von 3-Methyl-2-Iodbenzaldehyd



2-Nitro-3-methylbenzoesäure (137). Die Darstellung erfolgte entsprechend einer



Vorschrift von Wong und Mitarbeitern.^[138] Rauchende HNO_3 (100%, 37 mL) wurde auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und anschließend 3-Methylbenzoesäure (15.0 g, 110 mmol) portionsweise zugegeben.

Das Reaktionsgemisch wurde für 1.5 h bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, der ausgefallene Feststoff vakuumfiltriert und mehrmals mit Wasser gewaschen. Es wurden 8.96 g (49.5 mmol, 45%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_4$: 181.15 g/mol.

Schmelzpunkt: 221-224 $^\circ\text{C}$ (Lit.: 218-219 $^\circ\text{C}$).^[139]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.85-7.83 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

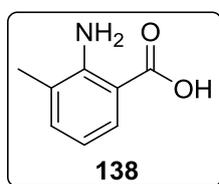
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ = 164.6, 150.1, 135.7, 130.6, 129.9, 128.6, 123.7, 16.3.

MS (ESI): m/z = 179.8 $[\text{M-H}]^-$.

IR: 1687, 1530, 1293, 1207, 914, 851, 818, 764, 692, 668 (cm^{-1}).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[138]

2-Amin-3-methylbenzoesäure (138). Die Darstellung erfolgte entsprechend einer



Vorschrift von Wong und Mitarbeitern.^[138] Zu einer Lösung von Verbindung 137 (7.00 g, 38.6 mmol, 1.0 Äquiv.) in Methanol (170 mL) wurde Pd/C (10% Pd, 1.00 g, 0.970 mmol, 0.025 Äquiv.) portionsweise zugegeben und das Reaktionsgemisch für 5 h unter

einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 5.49 g (36.4 mmol, 94%) der Titelverbindung als bräunlicher Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung im nächsten Syntheseschritt verwendet.

C₈H₉NO₂: 151.17 g/mol.

Schmelzpunkt: 171-178 °C (Lit.: 174-175 °C).^[139]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.61 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H).

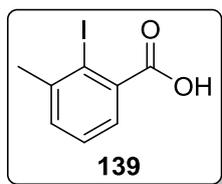
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 170.1, 149.7, 134.4, 129.1, 123.0, 114.3, 109.6, 17.6.

MS (ESI): *m/z* = 152.0 [M+H]⁺.

IR: 1665, 1568, 1557, 1317, 1233, 1158, 1984, 893, 737, 632 (cm⁻¹).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[138]

2-Iod-3-methylbenzoesäure (139). Zu einem Gemisch von konz. H₂SO₄ (1.5 mL)



und Wasser (3 mL) wurde Verbindung **138** (400 mg, 2.64 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C

gekühlt, anschließend wurde eine Lösung von NaNO₂ (237 mg, 3.44 mmol, 1.3 Äquiv.) in Wasser (500 µL) zugetropft und das Reaktionsgemisch für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von KI (2.20 g, 13.2 mmol, 5.0 Äquiv.) in Wasser (2.5 mL) langsam zugetropft und für weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (10 mL) verdünnt und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 613 mg (2.36 mmol, 88%) der Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung im nächsten Syntheseschritt verwendet.

C₈H₇IO₂: 262.05 g/mol.

Schmelzpunkt: 142-150 °C (Lit.: 143-144 °C).^[139]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.2 (br s, 1H), 7.44–7.40 (m, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

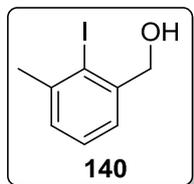
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 169.7, 142.4, 140.3, 131.1, 128.0, 126.0, 99.5, 28.9.

MS (ESI): $m/z = 260.7$ $[M-H]^-$.

IR: 1699, 1673, 1290, 1264, 1240, 929, 809, 770, 756, 684 (cm^{-1}).

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[138]

2-Iod-3-(methylphenyl)methanol (140). Die Darstellung erfolgte entsprechend einer



Vorschrift von *Feringa* und Mitarbeitern:^[140] 2-Iod-3-Methylbenzoesäure (**139**) (1.00 g, 3.85 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in wasserfreiem THF (25 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit NaBH_4 (581 mg, 15.4 mmol, 4.0 Äquiv.) versetzt. Anschließend wurde I_2 (489 mg, 3.85 mmol, 1.0 Äquiv.) in wasserfreiem THF (12 mL) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde HCl (1M, 30 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc 4:1) des Rückstands über Kieselgel lieferte 816 mg (3.29 mmol, 85%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{IO}$: 248.06 g/mol.

Schmelzpunkt: 64-70 °C (Lit.: 75-76 °C).^[141]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.26\text{--}7.23$ (m, 2H), 7.21–7.16 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).

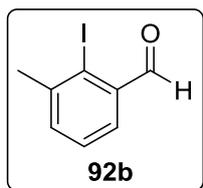
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 143.3, 142.3, 129.2, 128.3, 125.9, 104.8, 70.5, 29.3$.

MS (EI): $m/z = 247.7$ $[M]^{+}$.

IR: 3268, 1736, 1570, 1445, 1376, 1240, 1169, 1055, 1000, 761 (cm^{-1}).

Die Verbindung ist literaturbekannt.

2-Iod-3-methylbenzaldehyd (92b). Zu einer Lösung von Verbindung **140** (142 mg,



0.570 mmol, 1.0 Äquiv.) in wasserfreiem DCM (3 mL) wurde PCC (168 mg, 0.690 mmol, 1.2 Äquiv.) gegeben und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc 4:1) des Rückstands über Kieselgel lieferte 116 mg (0.470 mmol, 82%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

C₈H₇IO: 246.05 g/mol.

Schmelzpunkt: 46-48 °C (Lit.: 46-48 °C).^[112]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.21 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 7.6, 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 7.5, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 2.53 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H).

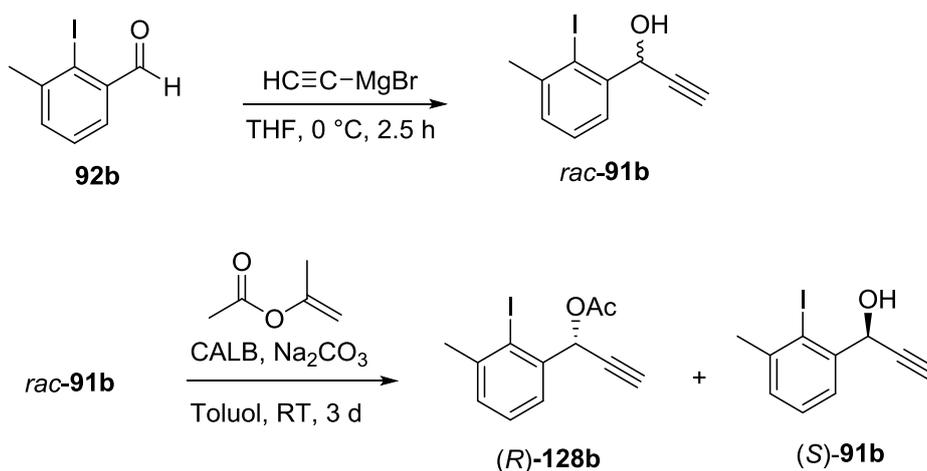
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 197.2, 143.3, 136.1, 135.4, 128.3, 127.7, 108.1, 28.7.

MS (ESI): *m/z* = 269 [M+Na]⁺.

IR: 1690, 1673, 1568, 1445, 1371, 1233, 1014, 774, 695, 680 (cm⁻¹).

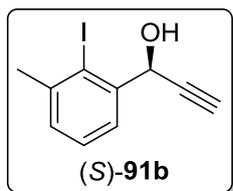
Die Verbindung ist literaturbekannt.^[112]

2.46. Synthese der chiralen Iodarene (*S*)-**91b** und (*R*)-**128b**



Die Darstellung erfolgte entsprechend der Synthese **2.27** aus 2-Iod-3-methylbenzaldehyd (**92b**) (246 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äquiv.).

(S)-1-(2-Iod-3-methylphenyl)prop-2-in-1-ol ((*S*)-**91b**) wurde als farbloser Feststoff erhalten (118 mg, 0.430 mmol, 43%).

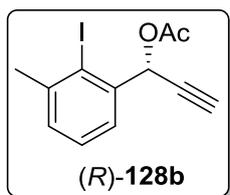


C₁₀H₉IO: 272.09 g/mol.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.59 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 7.5, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 142.8, 142.7, 130.2, 128.5, 125.4, 105.5, 83.0, 75.2, 69.4, 29.8.

(R)-1-(2-Iod-3-methylphenyl)prop-2-in-1-ylacetat ((R)-128b) wurde als farbloser



Feststoff erhalten (136 mg, 0.43 mmol, 43%).

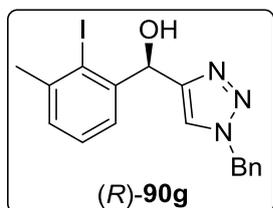
C₁₂H₁₁IO₂: 314.12 g/mol.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.58 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27–7.24 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H),

2.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.50 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 169.5, 143.1, 139.4, 130.5, 128.4, 126.5, 106.0, 80.0, 76.0, 70.6, 30.0, 21.0.

2.47. Synthese von **(R)-1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl(2-iod-3-methylphenyl)-methanol ((R)-90g)**



Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV6** aus (S)-1-(2-iod-3-methylphenyl)prop-2-in-1-ol ((S)-**91b**) (118 mg, 0.430 mmol, 1.0 Äquiv.) und Benzylazid (80.0 μL, 0.56 mmol, 1.3 Äquiv.). Nach säulenchromatographischer Reinigung

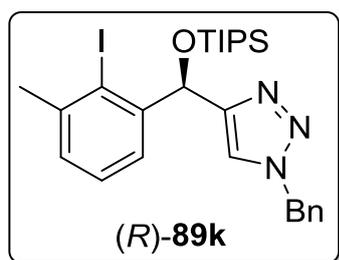
(Cyclohexan/EtOAc 2:1) über Kieselgel wurden 142 mg (0.380 mmol, 88%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

C₁₇H₁₆IN₃O: 314.12 g/mol.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.42 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.37–7.31 (m, 3H), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22–7.18 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 150.3, 144.6, 142.3, 134.7, 129.6, 129.2, 128.8, 128.4, 128.0, 125.4, 122.0, 105.3, 73.2, 54.3, 29.8.

2.48. Synthese von **(R)-1-Benzyl-4-((2-iod-3-methylphenyl)((triisopropylsilyl)-oxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol ((R)-89k)**



Die Darstellung erfolgte entsprechend der **AAV8** aus (R)-1-(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)(2-iod-3-methylphenyl)-methanol ((R)-**90g**) (100 mg, 0.250 mmol, 1.0 Äquiv.) und TIPSOTf (79.5 μL, 0.300 mmol, 1.2 Äquiv.). Es wurden 122 mg (0.220 mmol, 88%) der Titelverbindung als

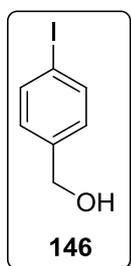
farbloses Öl erhalten.

C₂₆H₃₆IN₃OSi: 561.58 g/mol.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.59 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 5.1, 2.0 Hz, 3H), 7.28–7.20 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.20–1.09 (m, 3H), 0.99–0.96 (m, 18H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 151.7, 146.3, 141.8, 135.1, 129.1, 128.6, 128.1, 127.8, 125.5, 121.8, 104.6, 74.1, 54.0, 29.8, 18.1, 12.4. Ein Signal fehlt aufgrund von Überlappung.

2.49. Synthese von (4-Iodphenyl)methanol (146)



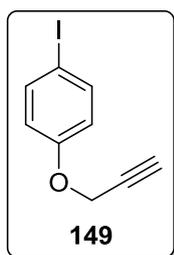
Die Darstellung erfolgte entsprechend einer Vorschrift von White und Mitarbeitern:^[142] 4-Iodbenzoesäure (992 mg, 4.00 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in wasserfreiem THF (8 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend erfolgte Zugabe von BH₃·THF-Lösung (1M in THF, 8.0 mL, 8.00 mmol, 2.0 Äquiv.) über einen Zeitraum von 10 min und das

Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Dann wurde HCl-Lösung (1M, 15 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 x 10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 5:1 → 1:1) über Kieselgel gereinigt. Es wurden 885 mg (3.78 mmol, 95%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten. **C₇H₇IO** (234.04.06 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.72–7.66 (m, 2H), 7.15–7.08 (m, 2H), 4.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.75 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 140.6, 137.7, 128.9, 93.1, 64.8.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[142]

2.50. Synthese von 1-Iod-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzol (149)

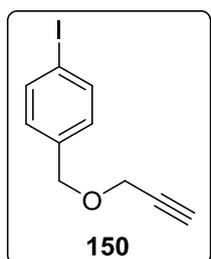
4-Iodphenol (1.10 g, 5.00 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in wasserfreiem DMF (15 mL) gelöst, K_2CO_3 (1.38 g, 10.0 mmol, 2.0 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde Propargylbromid (80% in Toluol, 891 μ L, 6.00 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und für weitere 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Wasser (10 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc 10:1) des Rückstands über Kieselgel lieferte 1.10 g (4.25 mmol, 85%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

C₉H₇IO (258.06 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.65–7.50 (m, 2H), 6.82–6.69 (m, 2H), 4.66 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.52 (s, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 157.5, 138.4, 117.5, 84.1, 78.2, 76.0, 56.0.

Die Verbindung ist Literaturbekannt.^[143]

2.51. Synthese von 1-Iod-4-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)benzol (150)

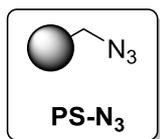
Zu einer auf -20 °C gekühlten Lösung von (4-Iodphenyl)methanol (**146**) (2.0 g, 8.55 mmol, 1.0 Äquiv.) in wasserfreiem THF (10 mL) wurde NaH (60% in Mineralöl, 410 mg, 10.3 mmol, 1.2 Äquiv.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde erneut auf 0 °C gekühlt, Propargylbromid (80% in Toluol, 1.52 mL, 10.3 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und für 7 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (20 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc 10:1) lieferte 1.87 g (6.87 mmol, 80%) der Titelverbindung als leicht bräunlichen Feststoff.

C₁₀H₉IO (272.08 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.71–7.65 (m, 2H), 7.14–7.07 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 137.7, 137.1, 130.0, 93.6, 79.5, 75.0, 71.0, 57.4.

2.52. Synthese von Azidomethylpolystyrol (PS-N₃)



Eine Suspension des *Merrifield*-Harzes (1.55 mmol/g, 5.0 g, 7.75 mmol, 1.0 Äquiv.) und DMSO (50 mL) wurde auf 60 °C erhitzt und mit Natriumazid (1.51 g, 23.3 mmol, 3.0 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 24 h bei 60 °C geschwenkt, auf Raumtemperatur abgekühlt und vakuumfiltriert. Anschließend wurde mit Wasser (500 mL), THF (200 mL), einem 1:1 Gemisch von THF/MeOH (200 mL), MeOH (150 mL) und THF (100 mL) gewaschen und die Festphase bei 40 °C für 72 h im Vakuum getrocknet.

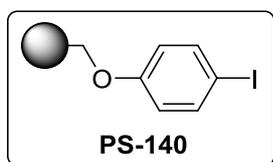
Elementaranalyse: C 86.17, H 7.38, N 5.40 (%).

Funktionalisierungsgrad *f_N*: 1.29 mmol/g.

Molmasse: 777.79 g/mmol.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[144]

2.53. Synthese von Polystyrol-immobilisiertem (4-Iodphenyl)methanol (PS-143)



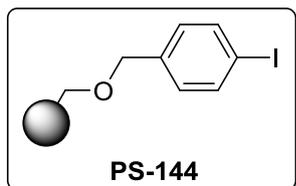
Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von NaH (60% in Mineralöl, 161 mg, 4.03 mmol, 1.3 Äquiv.) und wasserfreiem DMF (4 mL) wurde eine Lösung von 4-Iodphenol (818 mg, 3.72 mmol, 1.2 Äquiv.) in wasserfreiem DMF (4 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch für 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension des *Merrifield*-Harzes (1.55 mmol/g, 2.00 g, 3.10 mmol, 1.0 Äquiv.) und DMF (8 mL) gegeben und für 72 h bei Raumtemperatur auf einem Plattformschüttler durchmischt. Die Festphase wurde vakuumfiltriert und mit DMF (10 mL), Wasser (3 x 10 mL), MeOH (20 mL), einem 1:1 Gemisch von MeOH/THF (20 mL) und THF (20 mL) gewaschen und die Festphase bei 40 °C für 72 h im Vakuum getrocknet.

Elementaranalyse: C 77.62, H 6.49, I 13.55 (%).

Funktionalisierungsgrad f_i : 1.06 mmol/g.

Molmasse: 943.39 g/mmol.

2.54. Synthese von Polystyrol-immobilisiertem 4-Hydroxyiodbenzol (PS-144)



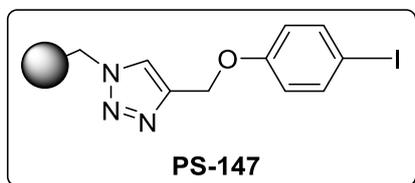
Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von NaH (60% in Mineralöl, 161 mg, 4.03 mmol, 1.3 Äquiv.) in wasserfreiem DMF (4 mL) wurde eine Lösung von 1-Iod-4-((prop-2-in-1-yloxy)methyl)benzol (**146**) (870 mg, 3.72 mmol, 1.2 Äquiv.) in wasserfreiem DMF (4 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch für 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension des *Merrifield*-Harzes (1.55 mmol/g, 2.00 g, 3.10 mmol, 1.0 Äquiv.) und DMF (8 mL) überführt und für 72 h bei Raumtemperatur auf einem Plattformschüttler durchmischt. Die Festphase wurde vakuumfiltriert und mit DMF (10 mL), Wasser (3 x 10 mL), MeOH (20 mL), einem 1:1 Gemisch von MeOH/THF (20 mL) und THF (20 mL) gewaschen und die Festphase bei 40 °C für 72 h im Vakuum getrocknet.

Elementaranalyse: C 79.86, H 6.72, I 12.0 (%).

Funktionalisierungsgrad f_i : 0.95 mmol/g.

Molmasse: 1057.53 g/mmol.

2.55. Synthese von Polystyrol-immobilisiertem 4-((4-iodophenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol (PS-147) mittels CuAAC



Azidomethylpolystyrol (**PS-N₃**) (1.29 mmol/g, 500 mg, 0.643 mmol, 1 Äquiv.) wurde in einem Gemisch aus wasserfreiem DMF (2.25 mL) und THF (2.25 mL) bei Raumtemperatur auf einem Plattformschüttler für 10 min durchmischt. Anschließend wurde eine Lösung von 1-Iod-4-(prop-2-in-1-yloxy)benzol (**149**) (216 mg, 0.84 mmol, 1.3 Äquiv.) und Tris(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol Kupferchlorid (11.6 mg, 19.3 µmol, 0.03 Äquiv.) in einem Gemisch von wasserfreiem DMF (0.25 mL) und wasserfreiem THF (0.25 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch im Mikrowellenreaktor (200 W) für 2 h auf 80 °C erhitzt. Die Festphase wurde vakuumfiltriert und mit DCM (30 mL), MeOH

(30 mL), Wasser (30 mL), MeOH (30 mL) und THF (30 mL) gewaschen und bei 40 °C im Vakuum über Nacht getrocknet.

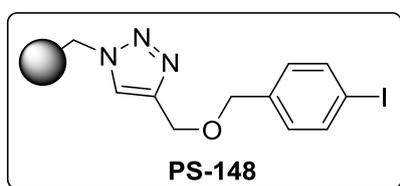
Elementaranalyse: C 75.36, H 6.55, N 3.88, I 13.76 (%).

Funktionalisierungsgrad f_i : 1.08 mmol/g.

Funktionalisierungsgrad f_N : 0.92 mmol/g.

Molmasse: 922.25 g/mmol.

2.56. Synthese von Polystyrol-immobilisiertem 4-(((4-iodobenzyl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazole (PS-148) via CuAAC



Die Darstellung erfolgte entsprechend der von **PS-147** ausgehend von 1-Iod-4-((prop-2-in-1-yloxy)methyl)-benzol (**150**) (227 mg, 0.84 mmol, 1.3 Äquiv.).

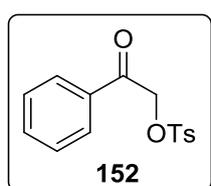
Elementaranalyse: C 75.96, H 6.71, N 3.92, I 12.06 (%).

Funktionalisierungsgrad f_i : 0.95 mmol/g.

Funktionalisierungsgrad f_N : 0.93 mmol/g.

Molmasse: 1052.30 g/mmol.

2.57. Synthese von 2-Oxo-2-phenylethyl 4-methylbenzenesulfonat (152)



Acetophenon (29.2 μ L, 0.250 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde zu einer Suspension des jeweiligen immobilisierten Katalysators (25.0 μ mol, 0.1 Äquiv.), *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (143 mg, 0.750 mmol, 3.0 Äquiv.), *m*CPBA (140 mg, 0.630 mmol, 2.5 Äquiv.) und MeCN (500 μ L) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur auf einem Plattformschüttler gerührt und der Reaktionsverlauf mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Das Reaktionsgemisch wurde vakuumfiltriert und das Filtrat mit gesättigter $N_2S_2O_3$ -Lösung (5 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2CO_3 -Lösung (1M, 5 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 5:1) über Kieselgel gereinigt. Es wurden 51.4 mg (1.77 mmol, 71%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

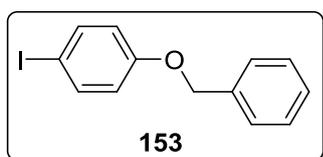
C₁₅H₁₄O₄S (290.33 g/mol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.87–7.79 (m, 4H), 7.63–7.56 (m, 1H), 7.49–7.43 (m, 2H), 7.35–7.32 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 190.4, 145.4, 134.3, 133.8, 132.7, 130.0, 129.0, 128.2, 128.1, 70.1, 21.8.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[37a]

2.58. Synthese von 1-(Benzyloxy)-4-iodobenzol (153)

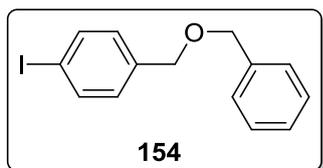


Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 4-Iodphenol (110 mg, 0.500 mmol, 1.0 Äquiv.) in wasserfreiem DMF (500 µL) wurde NaH (60% in Mineralöl, 26.0 mg, 0.650 mmol, 1.2 Äquiv.) gegeben und für weitere 15 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Benzylbromid (71.3 µL, 0.600 mmol, 1.1 Äquiv.) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei 0 °C gerührt und langsam auf Raumtemperatur gebracht. Bei dieser Temperatur wurde für weitere 6 h gerührt und anschließend mit DCM (5 mL) verdünnt. Es wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (5 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit DCM (2 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc 1:0 → 3:1) über Kieselgel gereinigt. Es wurden 160 mg (0.500 mmol, quant.) der Titelverbindung als farblose Kristalle erhalten.

C₁₃H₁₁IO: 310.13 g/mol.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[145]

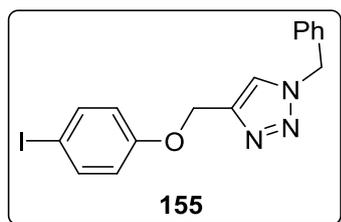
2.59. Synthese von 1-((Benzyloxy)methyl)-4-iodobenzol (154)



Die Darstellung erfolgte entsprechend der von **153** aus (4-Iodphenyl)methanol (**146**) (117 mg, 0.500 mmol, 1.0 Äquiv.). Es wurden 155 mg (0.478 mmol, 96%) der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

C₁₄H₁₃IO: 324.16 g/mol.

2.60. Synthese von 1-Benzyl-4-((4-iodphenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol (155)



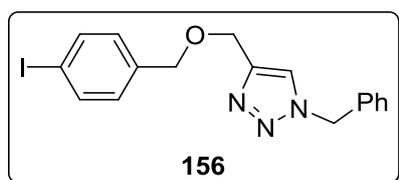
Die Darstellung erfolgte entsprechend einer Vorschrift von *Uozumi* und Mitarbeitern:^[146] 1-Iod-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzol (**149**) (129 mg, 0.500 mmol, 1.0 Äquiv.), Benzylazid (81.6 μ L, 0.650 mmol, 1.3 Äquiv.), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (2.5 mg, 10.0 μ mol, 0.02 Äquiv.) und Natriumascorbat (19.8 mg, 0.100 mmol, 0.2 Äquiv.) wurden in einem 1:1 Gemisch von Wasser und *tert*-Butanol (600 μ L) gelöst und bei 70 °C über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc (10 mL) verdünnt und mit Wasser (10 mL) gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 8 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Umkristallisieren von Cyclohexan/EtOAc lieferte 189 mg (0.480 mmol, 97%) der Titelverbindung als farblose Nadeln.

C₁₆H₁₄IN₃O: 391.21 g/mol.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.55 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.77-6.71 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.14 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 158.2, 144.3, 138.4, 134.5, 129.3, 129.0, 128.2, 122.8, 117.3, 100.1, 83.6, 62.2, 54.4. Ein Signal fehlt aufgrund von Überlappung.

2.61. Synthese von 1-Benzyl-4-(((4-iodbenzyl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol (156)



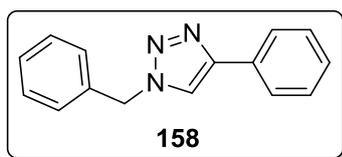
Die Darstellung erfolgte entsprechend der von **155** aus 1-Iod-4-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)benzol (**150**) (136 mg, 0.500 mmol, 1.0 Äquiv.). Sälenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc 2:1 \rightarrow 1:1) über Kieselgel lieferte 170 mg (0.420 mmol, 84%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

C₁₇H₁₆IN₃O: 405.24 g/mol.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.67-7.63 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.51 (s, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 145.5, 137.6, 134.6, 130.0, 129.3, 128.9, 128.3, 122.6, 93.4, 71.9, 63.9, 54.3.

2.62. Synthese von 1-Benzyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol (158)



Die Darstellung erfolgte entsprechend der von **155** aus Phenylacetylen (107 μ L, 0.980 mmol, 1.0 Äquiv.). Umkristallisieren aus Toluol lieferte 138 mg (0.590 mmol, 60%) der Titelverbindung als farblose Nadeln.

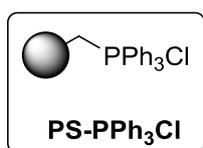
C₁₅H₁₃N₃: 235.29 g/mol.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.82-7.66 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.42-7.7.36 (m, 5H), 7.33-7.29 (m, 3H), 5.57 (s, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 148.3, 134.8, 130.7, 129.3, 128.9, 128.9, 128.3, 128.2, 125.8, 119.6, 54.4.

Die Verbindung ist literaturbekannt.^[146]

2.63. Synthese von immobilisiertem Triphenylphosphoniumchlorid PS-PPh₃Cl

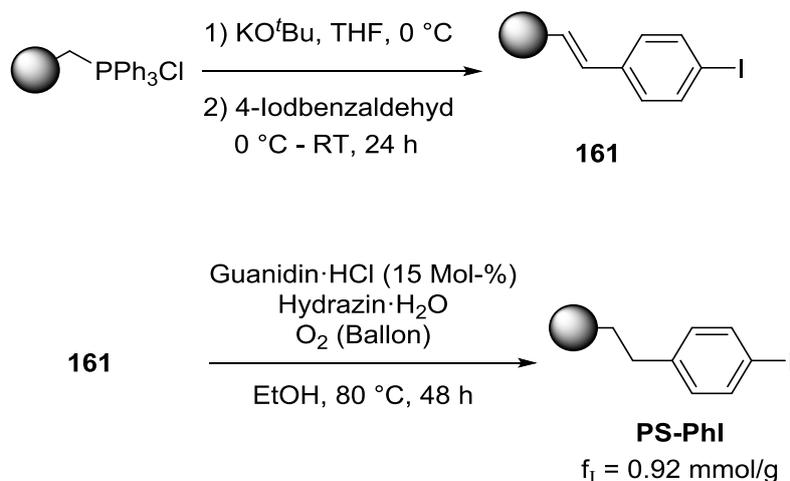


Eine Suspension von *Merrifield*-Harzes (1.55 mmol/g, 500 mg, 0.780 mmol, 1.0 Äquiv.), Triphenylphosphin (244 mg, 0.930 mmol, 1.2 Äquiv.) und wasserfreiem Toluol (3 mL) wurde in einem Mikrowellenreaktor (200 W) für 14 h auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurde die Festphase vakuumfiltriert und mit DCM (20 mL), MeOH (20 mL) und THF (20 mL) gewaschen und bei 40 °C für 24 h im Vakuum getrocknet.

Elementaranalyse: C 83.71, H 7.05, P 2.24 (%).

Funktionalisierungsgrad f_P : 0.723 mmol/g.

Molmasse: 1383.12 g/mmol.

2.64. Synthese von Polystyrol-gebundenem Iodbenzol PS-PhI via Wittig-Reaktion


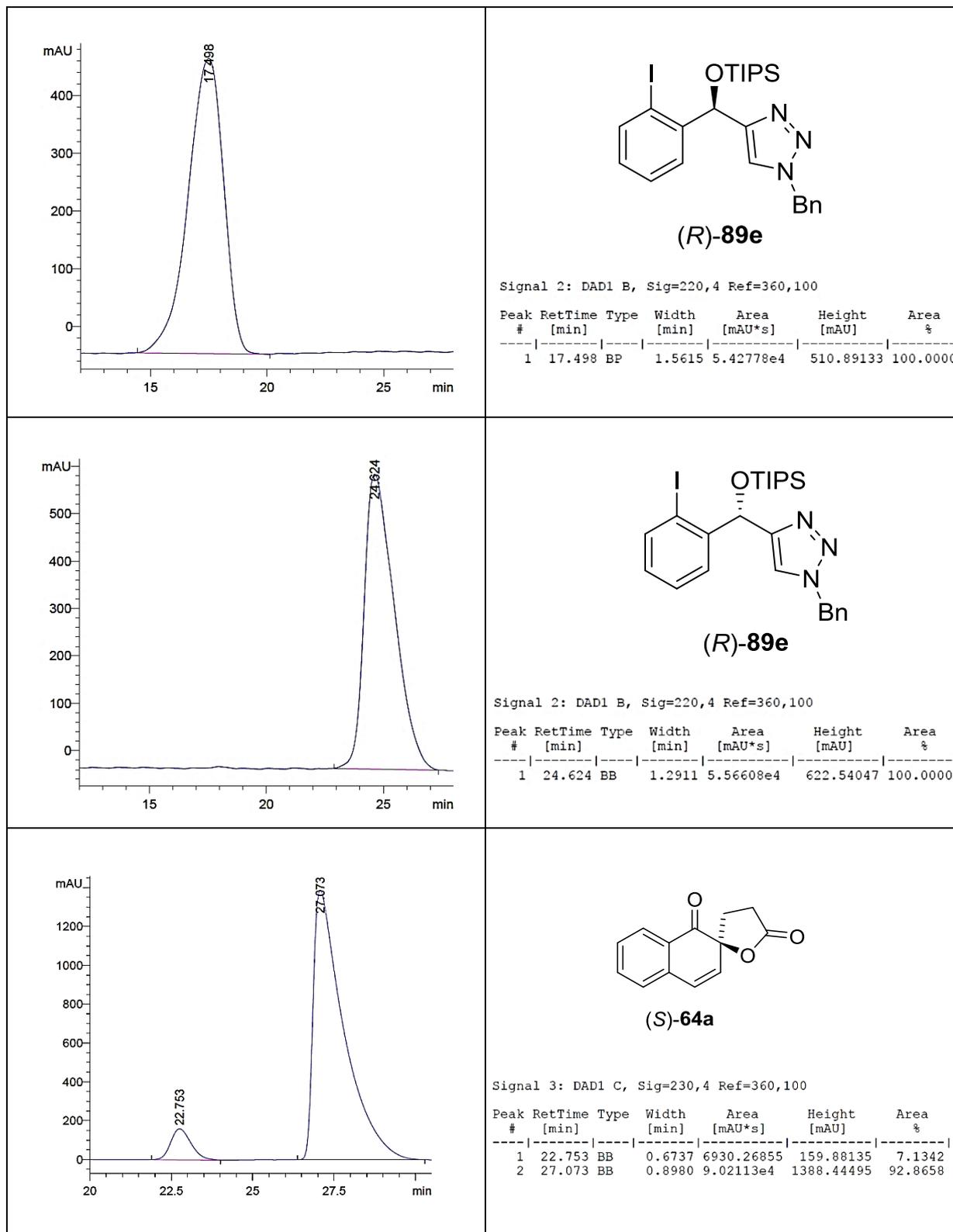
Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension des Polystyrol-gebundenem Triphenylphosphoniumchlorids **PS-PPh₃Cl** (100 mg, 72.3 μmol, 1.0 Äquiv.) und wasserfreiem THF (2 mL) wurde KO^tBu (8.11 mg, 72.3 μmol, 1.0 Äquiv.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 5 min im Ultraschallbad behandelt. Anschließend wurde für weitere 30 min bei Raumtemperatur auf einer Rührplatte durchmischt und erneut auf 0 °C abgekühlt. 4-Iodbenzaldehyd (16.8 mg, 72.3 μmol, 1.0 Äquiv.) wurde zugegeben und für 17 h bei Raumtemperatur auf einer Rührplatte gerührt. Die Festphase wurde vakuumfiltriert und mit Wasser (10 mL), MeOH (10 mL), DCM (10 mL) und THF (10 mL) gewaschen und bei 40 °C im Vakuum über Nacht getrocknet. Verbindung **161** (85.0 mg), Guanidinhydrochlorid (0.74 mg, 7.73 μmol, 0.1 Äquiv.) und Hydrazinmonohydrat (9.70 μL, 0.309 mmol, 4.0 Äquiv.) wurden in EtOH (200 μL) suspensiert und Sauerstoff wurde durch das Reaktionsgemisch geleitet. Anschließend wurde für 48 h bei 80 °C gerührt, wobei das Reaktionsgemisch wiederholt mit Sauerstoff gesättigt wurde. Die Festphase wurde vakuumfiltriert und mit Wasser/MeOH (1:1, 10 mL), MeOH (10 mL), DCM (10 mL) und THF (10 mL) gewaschen und für 24 h bei 40 °C im Vakuum getrocknet.

Elementaranalyse: C 81.05, H 7.11, P 11.69 (%).

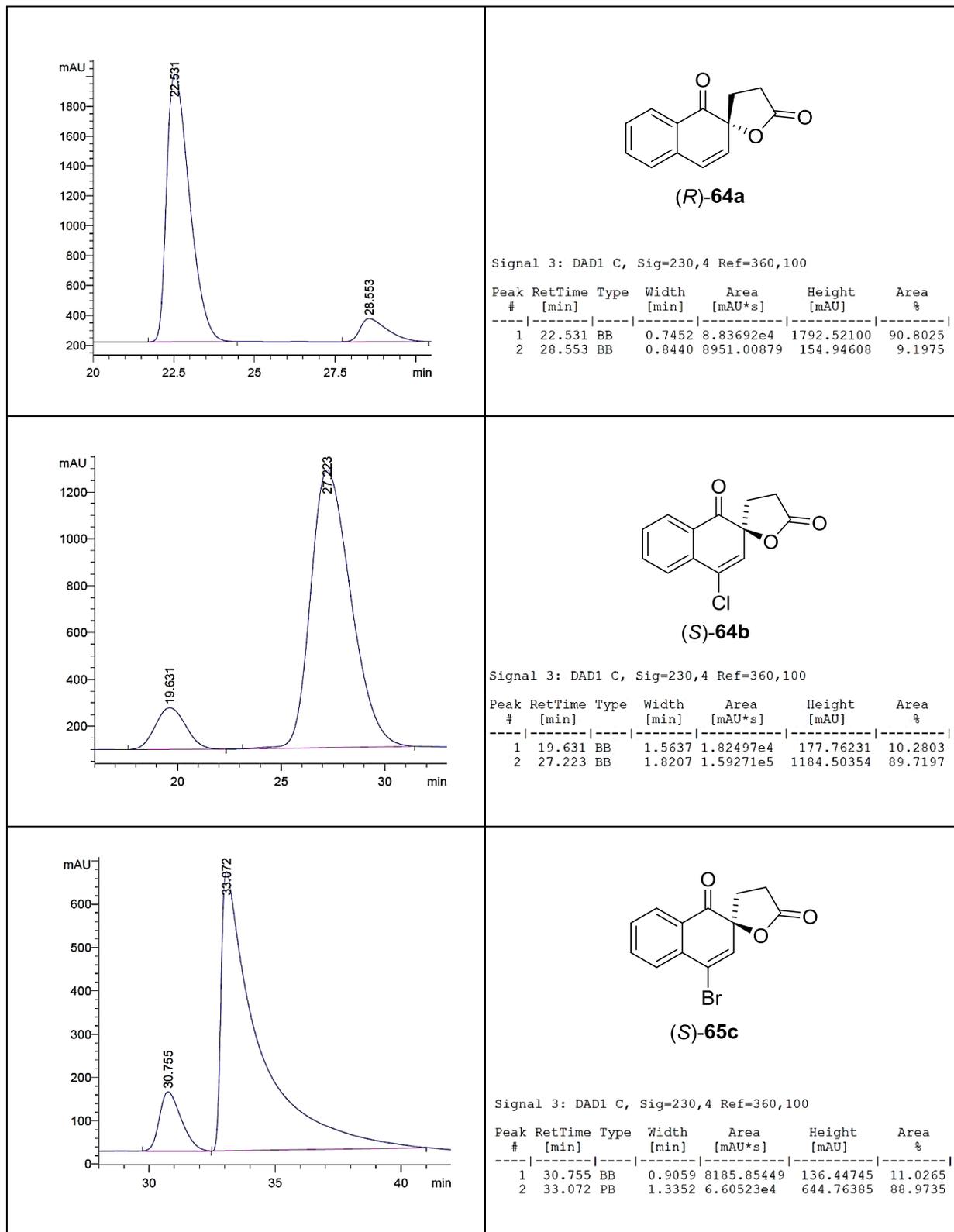
Funktionalisierungsgrad f_I : 0.921 mmol/g.

Molmasse: 1085.77 g/mmol.

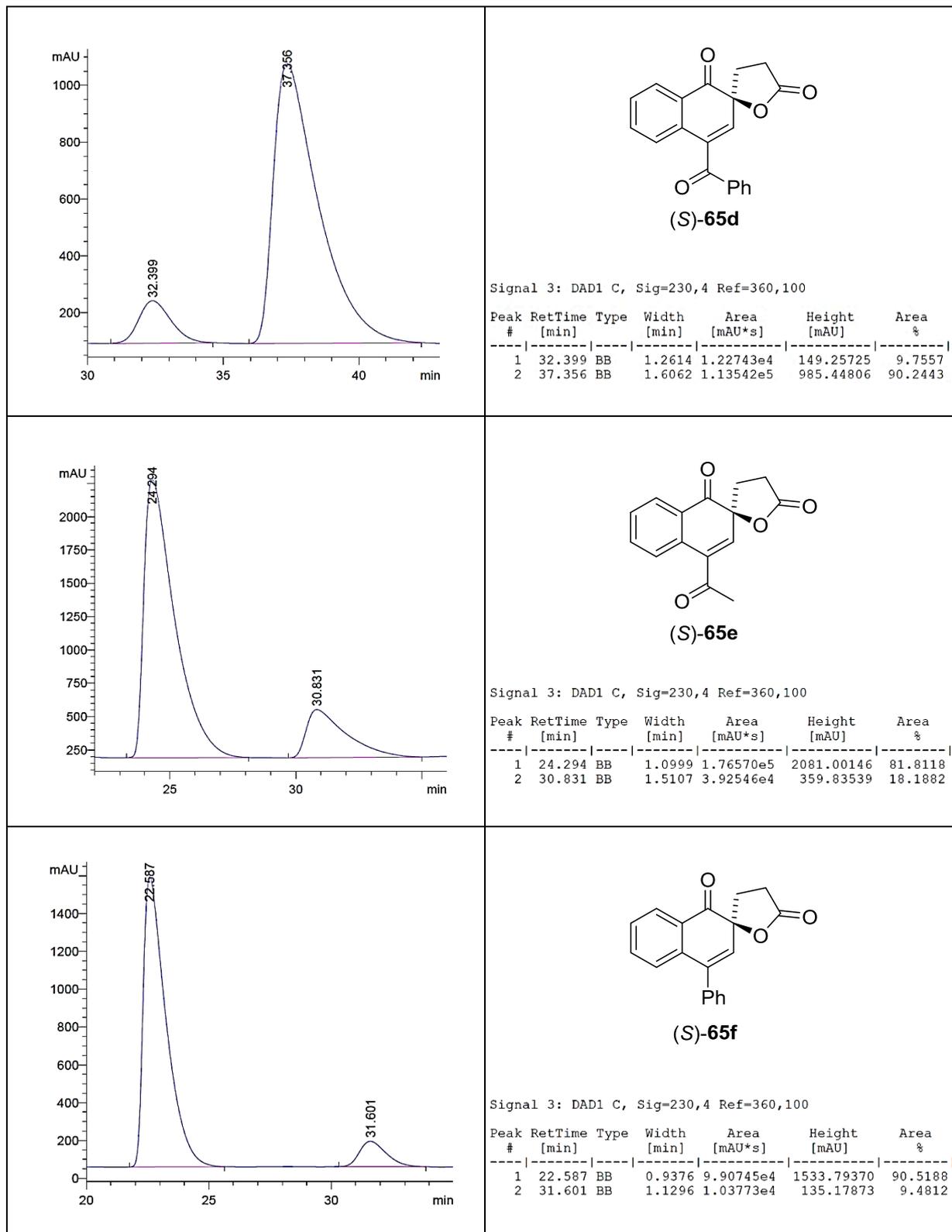
G Chromatographischer Anhang



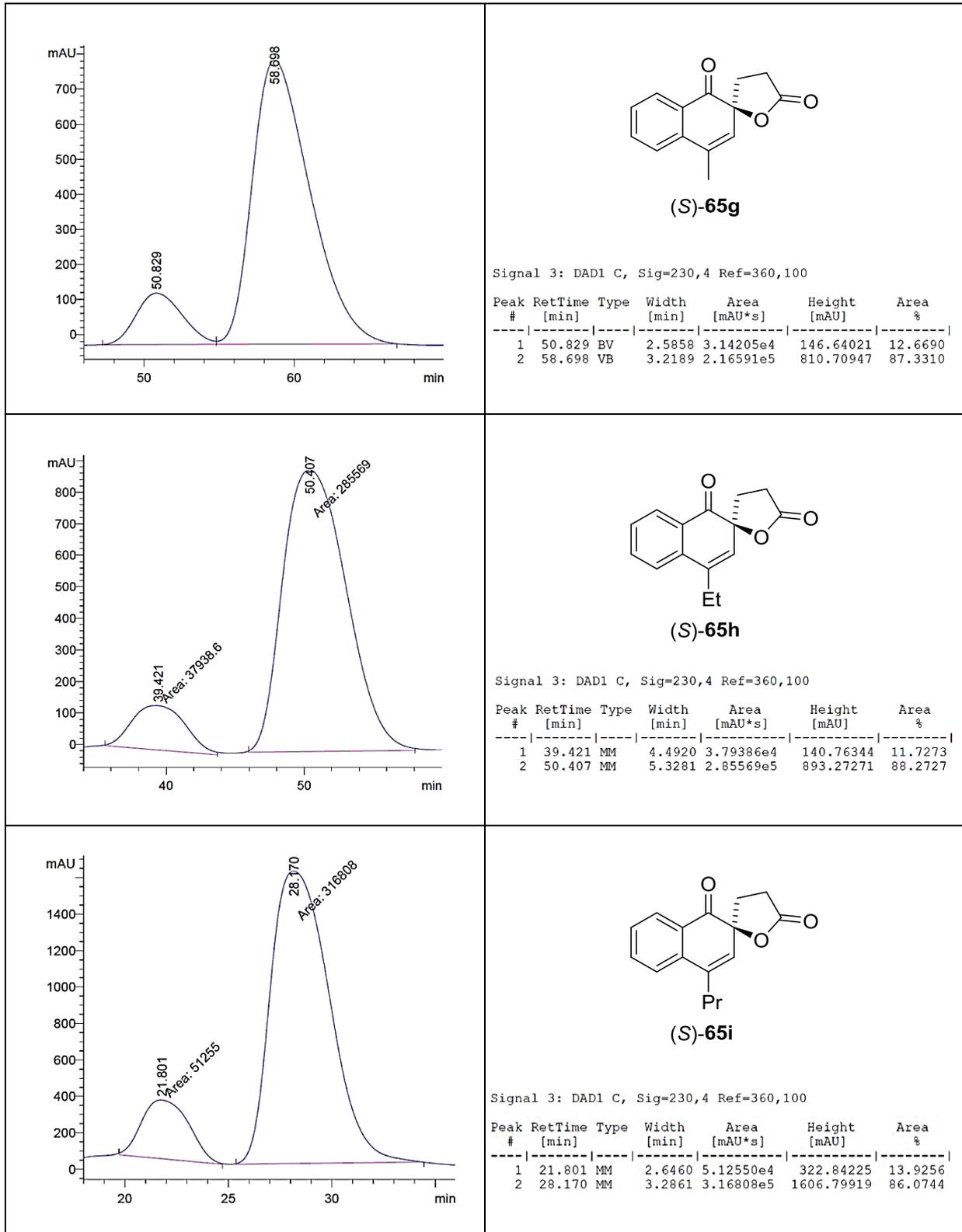
Chromatographischer Anhang



Chromatographischer Anhang



Chromatographischer Anhang



H Kristallographischer Anhang

1. *N*-Benzyl-1-oxa-3-methylen-4-azasiro[5.5]undec-7,10-dien-2,5,9-trion (102)

Tabelle 15. Kristallographische Daten und Strukturparameter zum Spirolacton **102**.

| | |
|------------------------------|--|
| Empirische Formel | $C_{17}H_{13}NO_4$ |
| Molgewicht | $295.28 \text{ g(mol)}^{-1}$ |
| Temperatur | 100(2) K |
| Wellenlänge | 1.54178 Å |
| Kristallsystem | orthorhombisch |
| Raumgruppe | $Pna2_1$ |
| Zellparameter | $a = 20.8667(4) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 5.20470(10) \text{ Å}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 26.1797(5) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$ |
| Zellvolumen | $2843.24(9) \text{ Å}^3$ |
| Z | 8 |
| Berechnete Dichte | 1.380 mg(m)^{-3} |
| Absorptionskoeffizient | 0.832 mm^{-1} |
| F(000) | 1232 |
| Kristallgröße | $0.37 \times 0.13 \times 0.03 \text{ mm}$ |
| Thetabereich | 3.38° bis 66.64° |
| Indexbereich | $-24 \leq h \leq 24, -5 \leq k \leq 6, -31 \leq l \leq 30$ |
| Beobachtete Daten | 21209 |
| Unabhängige Daten | 4961 $R(\text{int}) = 0.0363$ |
| Vollständigkeit | 99.9% |
| Absorptionskorrektur | numerisch |
| Beschränkungen / Parameter | 1 / 397 |
| GooF bezogen auf F^2 | 1.055 |
| R Index ($I > 2\sigma(I)$) | $R1 = 0.0317, wR2 = 0.0811$ |
| R Index (gesamte Daten) | $R1 = 0.0333, wR2 = 0.0823$ |
| Restelektronendichte | Max = 0.290 eÅ^{-3} / Min = -0.216 eÅ^{-3} |

Tabelle 16. Atompositionen und isotrope Auslenkungsparameter des Spirolactons **102**.

| | x | y | z | U(eq) Å ² |
|--------|---------|---------|----------|----------------------|
| O(4) | 6291(1) | 6408(4) | 53(1) | 62(1) |
| O(7) | 4233(1) | 2903(2) | -775(1) | 29(1) |
| O(8) | 3571(1) | 32(3) | -1072(1) | 42(1) |
| O(17) | 3991(1) | 7931(2) | 149(1) | 26(1) |
| O(104) | 1331(1) | 1705(5) | 2804(1) | 82(1) |
| O(107) | 3440(1) | 5093(3) | 3571(1) | 37(1) |
| O(108) | 4099(1) | 8116(3) | 3810(1) | 54(1) |
| O(111) | 3565(1) | 407(2) | 2566(1) | 32(1) |
| N(10) | 3294(1) | 4856(3) | -107(1) | 22(1) |
| N(110) | 4288(1) | 3424(3) | 2810(1) | 24(1) |
| C(1) | 4436(1) | 4665(3) | -377(1) | 21(1) |
| C(2) | 4830(1) | 6683(3) | -642(1) | 29(1) |
| C(3) | 5423(1) | 7233(4) | -498(1) | 35(1) |
| C(4) | 5747(1) | 5844(4) | -86(1) | 37(1) |
| C(5) | 5398(1) | 3709(4) | 148(1) | 32(1) |
| C(6) | 4804(1) | 3132(3) | 13(1) | 24(1) |
| C(8) | 3658(1) | 1746(3) | -774(1) | 28(1) |
| C(9) | 3153(1) | 2716(3) | -424(1) | 23(1) |
| C(11) | 3880(1) | 5993(3) | -96(1) | 20(1) |
| C(12) | 2781(1) | 5936(3) | 210(1) | 27(1) |
| C(13) | 2616(1) | 4294(3) | 670(1) | 24(1) |
| C(14) | 3041(1) | 2635(5) | 897(1) | 43(1) |
| C(15) | 2861(1) | 1229(5) | 1327(1) | 48(1) |
| C(16) | 2271(1) | 1502(4) | 1532(1) | 42(1) |
| C(17) | 1843(1) | 3126(6) | 1306(1) | 66(1) |
| C(18) | 2013(1) | 4529(5) | 878(1) | 51(1) |
| C(90) | 2583(1) | 1585(4) | -439(1) | 32(1) |
| C(101) | 3189(1) | 3492(3) | 3164(1) | 24(1) |
| C(102) | 2822(1) | 1429(4) | 3431(1) | 36(1) |
| C(103) | 2221(1) | 909(4) | 3320(1) | 42(1) |
| C(104) | 1870(1) | 2337(5) | 2942(1) | 46(1) |
| C(105) | 2187(1) | 4632(4) | 2719(1) | 37(1) |
| C(106) | 2790(1) | 5169(3) | 2822(1) | 25(1) |
| C(108) | 3995(1) | 6388(4) | 3517(1) | 32(1) |
| C(109) | 4457(1) | 5528(3) | 3125(1) | 25(1) |
| C(111) | 3708(1) | 2273(3) | 2825(1) | 24(1) |
| C(112) | 4761(1) | 2516(3) | 2431(1) | 28(1) |
| C(113) | 4832(1) | 4375(3) | 1991(1) | 25(1) |
| C(114) | 5433(1) | 5115(5) | 1828(1) | 43(1) |
| C(115) | 5506(1) | 6771(5) | 1418(1) | 57(1) |
| C(116) | 4980(2) | 7724(5) | 1175(1) | 57(1) |
| C(117) | 4381(1) | 7006(6) | 1334(1) | 67(1) |
| C(118) | 4311(1) | 5363(5) | 1741(1) | 49(1) |
| C(190) | 5019(1) | 6714(4) | 3105(1) | 34(1) |

2. N-2-((3-*tert*-butoxy)propansäure-*tert*-butylester)-2-azadispiro[5.1.5.2]pentadec-5,8,11,14-tetraen-1,7,13-trion
120×DCM

Tabelle 17. Kristallographische Daten und Strukturparameter des Dispirocyclohexadienons 120×DCM.

| | | |
|---------------------------------|---|------------------------------|
| Empirische Formel | C ₂₆ H ₃₃ Cl ₂ NO ₆ | |
| Molgewicht | 526.43 g(mol) ⁻¹ | |
| Temperatur | 100(2) K | |
| Wellenlänge | 1.54178 Å | |
| Kristallsystem | triklin | |
| Raumgruppe | P $\bar{1}$ | |
| Zellparameter | a = 10.6090(3) Å | $\alpha = 93.8650(10)^\circ$ |
| | b = 15.8952(4) Å | $\beta = 100.2260(10)^\circ$ |
| | c = 16.3523(4) Å | $\gamma = 90.9150(10)^\circ$ |
| Zellvolumen | 2706.45(12) Å ³ | |
| Z | 4 | |
| Berechnete Dichte | 1.292 mg(m) ⁻³ | |
| Absorptionskoeffizient | 2.488 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 1112 | |
| Kristallgröße | 0.37 × 0.15 × 0.05 mm | |
| Thetabereich | 2.75° bis 66.69° | |
| Indexbereich | -12 ≤ h ≤ 12, -16 ≤ k ≤ 18, -19 ≤ l ≤ 19 | |
| Beobachtete Daten | 30958 | |
| Unabhängige Daten | 9133 R(int) = 0.0306 | |
| Vollständigkeit | 95.5% | |
| Absorptionskorrektur | numerisch | |
| Beschränkungen / Parameter | 13 / 659 | |
| GooF bezogen auf F ² | 1.052 | |
| R Index (I > 2σ(I)) | R1 = 0.0511, wR2 = 0.1364 | |
| R Index (gesamte Daten) | R1 = 0.0562, wR2 = 0.1407 | |
| Restelektronendichte | Max = 1.092 eÅ ⁻³ / Min = -0.681 eÅ ⁻³ | |

Tabelle 18. Atompositionen und isotrope Auslenkungsparameter des Dispirocyclohexadienons 120×DCM.

| | x | y | z | U(eq) Å ² |
|--------|----------|---------|----------|----------------------|
| C(2) | 10851(2) | 1868(1) | 9637(1) | 15(1) |
| C(3) | 11834(2) | 1741(1) | 10448(1) | 15(1) |
| C(4) | 12551(2) | 2576(1) | 10650(1) | 18(1) |
| C(5) | 12373(2) | 3116(1) | 11277(1) | 21(1) |
| C(6) | 11495(2) | 2917(2) | 11840(1) | 24(1) |
| C(7) | 10972(2) | 2046(2) | 11750(1) | 22(1) |
| C(8) | 11142(2) | 1505(1) | 11127(1) | 18(1) |
| C(9) | 12680(2) | 1027(1) | 10119(1) | 16(1) |
| C(10) | 14021(2) | 1039(1) | 10601(1) | 20(1) |
| C(11) | 14552(2) | 372(2) | 10960(1) | 24(1) |
| C(12) | 13863(2) | -443(2) | 10910(1) | 24(1) |
| C(13) | 12531(2) | -477(1) | 10462(1) | 21(1) |
| C(14) | 12004(2) | 188(1) | 10098(1) | 18(1) |
| C(15) | 12653(2) | 1248(1) | 9201(1) | 16(1) |
| C(16) | 10710(2) | 1694(1) | 8142(1) | 16(1) |
| C(17) | 11592(2) | 1771(1) | 7503(1) | 18(1) |
| C(19) | 12676(2) | 823(2) | 6623(1) | 20(1) |
| C(20) | 13895(2) | 1372(2) | 6768(1) | 25(1) |
| C(21) | 12990(3) | -102(2) | 6620(2) | 30(1) |
| C(22) | 11800(2) | 1010(2) | 5812(1) | 26(1) |
| C(23) | 9812(2) | 921(1) | 7887(1) | 17(1) |
| C(25) | 8159(2) | 349(1) | 6726(1) | 21(1) |
| C(26) | 8890(2) | -426(2) | 6530(1) | 24(1) |
| C(27) | 7546(2) | 745(2) | 5939(2) | 28(1) |
| C(28) | 7160(2) | 173(2) | 7261(2) | 30(1) |
| C(102) | 5805(2) | 3156(1) | 9557(1) | 17(1) |
| C(103) | 6782(2) | 3359(1) | 10380(1) | 16(1) |
| C(104) | 6109(2) | 3668(1) | 11071(1) | 18(1) |
| C(105) | 6040(2) | 3230(2) | 11725(1) | 24(1) |
| C(106) | 6649(3) | 2416(2) | 11836(2) | 31(1) |
| C(107) | 7395(2) | 2119(2) | 11203(1) | 23(1) |
| C(108) | 7468(2) | 2557(1) | 10548(1) | 18(1) |
| C(109) | 7671(2) | 4048(1) | 10084(1) | 16(1) |
| C(110) | 8997(2) | 4088(1) | 10595(1) | 18(1) |
| C(111) | 9531(2) | 4787(2) | 11017(1) | 21(1) |
| C(112) | 8869(2) | 5591(1) | 11001(1) | 22(1) |
| C(113) | 7563(2) | 5578(1) | 10515(1) | 21(1) |
| C(114) | 7027(2) | 4879(1) | 10089(1) | 19(1) |
| C(115) | 7661(2) | 3721(1) | 9163(1) | 17(1) |
| C(116) | 5733(2) | 3133(1) | 8067(1) | 18(1) |
| C(117) | 6628(2) | 2939(1) | 7447(1) | 19(1) |
| | x | y | z | U(eq) Å ² |

Kristallographischer Anhang

| | | | | |
|--------|----------|----------|-----------|--------|
| C(119) | 7727(2) | 3730(1) | 6529(1) | 20(1) |
| C(120) | 8906(2) | 3193(2) | 6646(1) | 25(1) |
| C(121) | 8095(3) | 4656(2) | 6511(2) | 29(1) |
| C(122) | 6789(2) | 3430(2) | 5738(1) | 26(1) |
| C(123) | 4893(2) | 3870(2) | 7792(1) | 20(1) |
| C(125) | 3265(2) | 4249(2) | 6615(2) | 26(1) |
| C(126) | 2263(2) | 4483(2) | 7145(2) | 33(1) |
| C(127) | 2668(3) | 3726(2) | 5826(2) | 39(1) |
| C(128) | 4005(3) | 5009(2) | 6416(2) | 31(1) |
| N(1) | 11409(2) | 1631(1) | 8983(1) | 15(1) |
| N(101) | 6396(2) | 3308(1) | 8919(1) | 16(1) |
| O(2) | 9786(1) | 2148(1) | 9610(1) | 20(1) |
| O(6) | 11219(2) | 3443(1) | 12357(1) | 37(1) |
| O(12) | 14365(2) | -1065(1) | 11221(1) | 34(1) |
| O(18) | 12011(1) | 950(1) | 7323(1) | 19(1) |
| O(23) | 9791(2) | 324(1) | 8301(1) | 22(1) |
| O(24) | 9071(2) | 1027(1) | 7153(1) | 20(1) |
| O(102) | 4710(1) | 2883(1) | 9507(1) | 21(1) |
| O(106) | 6565(3) | 2007(2) | 12431(2) | 71(1) |
| O(112) | 9379(2) | 6241(1) | 11366(1) | 31(1) |
| O(118) | 7106(2) | 3726(1) | 7256(1) | 20(1) |
| O(123) | 4896(2) | 4533(1) | 8196(1) | 25(1) |
| O(124) | 4167(2) | 3652(1) | 7052(1) | 23(1) |
| C(100) | 14923(6) | 2098(3) | 3774(3) | 87(1) |
| C(200) | 9358(6) | 3161(3) | 13723(3) | 89(1) |
| Cl(11) | 14565(1) | 1528(1) | 4572(1) | 48(1) |
| Cl(12) | 14004(1) | 2966(1) | 3581(1) | 92(1) |
| Cl(21) | 9421(1) | 4029(1) | 14444(1) | 39(1) |
| Cl(22) | 9510(30) | 2218(8) | 14098(13) | 120(3) |
| Cl(2A) | 9820(20) | 2264(5) | 14300(13) | 120(3) |
| Cl(2B) | 8987(8) | 2323(4) | 13671(6) | 83(3) |

3. **(R)-1-Benzyl-4-((2-iodphenyl)((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol ((R)-89e)**

Tabelle 19. Kristallographische Daten und Strukturparameter des Iodarens (R)-89e.

| | | |
|--|--|------------------------------|
| Empirische Formel | 547.54 | |
| Temperatur | 100(2) K | |
| Wellenlänge | 0.71073 Å | |
| Kristallsystem | monoclin | |
| Raumgruppe | P 21 | |
| Zellparameter | a = 8.3382(4) Å | $\alpha = 90^\circ$. |
| | b = 10.4112(5) Å | $\beta = 102.710(2)^\circ$. |
| | c = 15.3282(7) Å | $\gamma = 90^\circ$. |
| Zellvolumen | 1298.05(11) Å ³ | |
| Z | 2 | |
| Berechnete Dichte | 1.401 Mg/m ³ | |
| Absorptionskoeffizient | 1.300 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 560 | |
| Kristallgröße | 0.315 x 0.099 x 0.095 mm ³ | |
| Thetabereich | 1.362 to 28.297°. | |
| Indexbereich | -10 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 13, -20 ≤ l ≤ 20 | |
| Beobachtete Daten | 30041 | |
| Unabhängige Daten | 6098 [R(int) = 0.0359] | |
| Vollständigkeit (Theta = 25.242°) | 100.0 % | |
| Absorptionskorrektur | numerisch | |
| Max. and min. Transmission | 0.8860 and 0.6850 | |
| Verfeinerungsmethode | Full-matrix least-squares bezüglich F ² | |
| Daten / Beschränkungen / Parameter | 6098 / 1 / 286 | |
| Goodness-of-fit bezogen auf F ² | 1.009 | |
| Finaler R Index [I > 2σ(I)] | R1 = 0.0183, wR2 = 0.0415 | |
| R Index (gesamte Daten) | R1 = 0.0192, wR2 = 0.0419 | |
| Absolute Strukturparameter | -0.003(6) | |
| Extinktionskoeffizient | n/a | |
| Restelektronendichte | 0.462 and -0.347 e.Å ⁻³ | |

Kristallographischer Anhang

Tabelle 20. Atompositionen und isotrope Auslenkungsparameter des Iodarens (*R*)-**89e**.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|----------|---------|---------|-------|
| C(1) | 8219(3) | 5751(2) | 5828(1) | 13(1) |
| C(2) | 9075(3) | 6765(3) | 5556(2) | 17(1) |
| C(3) | 10705(3) | 6610(3) | 5501(2) | 22(1) |
| C(4) | 11485(3) | 5440(3) | 5724(2) | 23(1) |
| C(5) | 10645(3) | 4434(3) | 6004(2) | 22(1) |
| C(6) | 9014(3) | 4579(3) | 6057(2) | 17(1) |
| C(7) | 6429(3) | 5907(3) | 5864(2) | 14(1) |
| C(8) | 4469(3) | 6160(2) | 4340(1) | 12(1) |
| C(9) | 3713(3) | 5253(2) | 3734(2) | 12(1) |
| C(10) | 2557(3) | 5399(2) | 2833(1) | 13(1) |
| C(11) | 876(3) | 4832(2) | 2842(1) | 13(1) |
| C(12) | 312(3) | 3675(2) | 2442(2) | 16(1) |
| C(13) | -1246(3) | 3197(3) | 2467(2) | 22(1) |
| C(14) | -2244(3) | 3890(3) | 2910(2) | 24(1) |
| C(15) | -1695(3) | 5043(3) | 3322(2) | 24(1) |
| C(16) | -156(3) | 5507(3) | 3285(2) | 18(1) |
| C(17) | 202(3) | 7751(3) | 1022(1) | 15(1) |
| C(18) | -822(3) | 6536(3) | 731(2) | 20(1) |
| C(19) | -689(3) | 8615(3) | 1572(2) | 25(1) |
| C(20) | 3574(3) | 8905(2) | 1882(2) | 15(1) |
| C(21) | 3818(3) | 9631(3) | 1054(2) | 24(1) |
| C(22) | 5237(3) | 8744(3) | 2546(2) | 21(1) |
| C(23) | 3243(3) | 6198(3) | 889(2) | 16(1) |
| C(24) | 2965(3) | 6620(3) | -97(2) | 23(1) |
| C(25) | 5059(3) | 5863(3) | 1249(2) | 26(1) |
| N(1) | 5332(2) | 5457(2) | 5030(1) | 12(1) |
| N(2) | 5141(3) | 4199(2) | 4873(1) | 17(1) |
| N(3) | 4144(3) | 4069(2) | 4075(2) | 18(1) |
| O(1) | 2445(2) | 6724(2) | 2610(1) | 13(1) |
| Si(1) | 2384(1) | 7369(1) | 1605(1) | 11(1) |
| I(1) | 1760(1) | 2527(1) | 1781(1) | 21(1) |

4. (S)-4'-Phenyl-3,4-dihydro-1'H,5H-spiro[furan-2,2'-naphthalen]-1',5-dion ((S)-65f)

Tabelle 21. Kristallographische Daten und Strukturparameter des Spirolactons (S)-65f.

| | |
|--|---|
| Empirische Formel | C ₁₉ H ₁₄ O ₃ |
| Formula weight | 290.30 |
| Temperatur | 100(2) K |
| Wellenlänge | 1.54178 Å |
| Kristallsystem | orthorhombisch |
| Raumgruppe | P 21 21 21 |
| Zellparameter | a = 5.4797(2) Å α = 90°. b = 14.9093(5) Å β = 90°. c = 17.2355(7) Å χ = 90°. |
| Zellvolumen | 1408.11(9) Å ³ |
| Z | 4 |
| Berechnete Dichte | 1.369 Mg/m ³ |
| Absorptionskoeffizient | 0.747 mm ⁻¹ |
| F(000) | 608 |
| Kristallgröße | 0.161 x 0.116 x 0.087 mm ³ |
| Thetabereich | 3.920 to 66.479°. |
| Indexbereich | -5<=h<=6, -17<=k<=17, -19<=l<=20 |
| Beobachtete Daten | 9097 |
| Unabhängige Daten | 2460 [R(int) = 0.0179] |
| Vollständigkeit (Theta = 66.479°) | 98.8 % |
| Absorptionskorrektur | numerisch |
| Max. und min. Transmission | 0.9380 and 0.8890 |
| Verfeinerungsmethode | Full-matrix least-squares bezüglich F ² |
| Daten / Beschränkungen / Parameter | 2460 / 0 / 199 |
| Goodness-of-fit bezüglich F ² | 1.045 |
| Finaler R Index [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0247, wR2 = 0.0656 |
| R Index (gesamte Daten) | R1 = 0.0251, wR2 = 0.0660 |
| Absolute Strukturparameter | 0.03(5) |
| Extinktionskoeffizient | n/a |
| Restelektronendichte | 0.153 and -0.135 e.Å ⁻³ |

Kristallographischer Anhang

Tabelle 22. Atompositionen und isotrope Auslenkungsparameter für (S)-65f.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|----------|----------|---------|-------|
| C(1) | 6005(3) | 8500(1) | 6482(1) | 17(1) |
| C(2) | 7572(3) | 7632(1) | 6535(1) | 19(1) |
| C(3) | 5807(4) | 6911(1) | 6266(1) | 21(1) |
| C(4) | 3970(3) | 7411(1) | 5779(1) | 18(1) |
| C(5) | 7482(3) | 9283(1) | 6220(1) | 18(1) |
| C(6) | 8412(3) | 9890(1) | 6709(1) | 17(1) |
| C(7) | 7909(3) | 9816(1) | 7553(1) | 17(1) |
| C(8) | 6037(3) | 9238(1) | 7815(1) | 17(1) |
| C(9) | 4731(3) | 8655(1) | 7261(1) | 18(1) |
| C(10) | 9244(3) | 10292(1) | 8108(1) | 19(1) |
| C(11) | 8718(3) | 10209(1) | 8893(1) | 22(1) |
| C(12) | 6804(3) | 9667(1) | 9138(1) | 21(1) |
| C(13) | 5457(3) | 9189(1) | 8600(1) | 18(1) |
| C(14) | 9921(3) | 10644(1) | 6404(1) | 17(1) |
| C(15) | 11873(3) | 10472(1) | 5907(1) | 20(1) |
| C(16) | 13177(4) | 11175(1) | 5577(1) | 24(1) |
| C(17) | 12549(4) | 12056(1) | 5742(1) | 23(1) |
| C(18) | 10629(4) | 12236(1) | 6241(1) | 22(1) |
| C(19) | 9331(3) | 11534(1) | 6573(1) | 20(1) |
| O(1) | 4157(2) | 8303(1) | 5906(1) | 18(1) |
| O(2) | 2480(2) | 7113(1) | 5338(1) | 23(1) |
| O(3) | 2846(3) | 8262(1) | 7416(1) | 26(1) |

Tabelle 23. Bindungslängen für (S)-65f.

| | Bindungslänge (Å) | | Bindungslänge (Å) |
|------------|----------------------|-------------|----------------------|
| C(1)-O(1) | 1.448(2) | C(9)-O(3) | 1.217(2) |
| C(1)-C(5) | 1.490(2) | C(10)-C(11) | 1.390(3) |
| C(1)-C(9) | 1.531(2) | C(10)-H(10) | 0,95 |
| C(1)-C(2) | 1.556(2) | C(11)-C(12) | 1.390(3) |
| C(2)-C(3) | 1.518(3) | C(11)-H(11) | 0,95 |
| C(2)-H(2A) | 0,99 | C(12)-C(13) | 1.383(3) |
| C(2)-H(2B) | 0,99 | C(12)-H(12) | 0,95 |
| C(3)-C(4) | 1.508(3) | C(13)-H(13) | 0,95 |
| C(3)-H(3A) | 0,99 | C(14)-C(15) | 1.394(2) |
| C(3)-H(3B) | 0,99 | C(14)-C(19) | 1.397(3) |
| C(4)-O(2) | 1.201(2) | C(15)-C(16) | 1.392(3) |
| C(4)-O(1) | 1.352(2) | C(15)-H(15) | 0,95 |
| C(5)-C(6) | 1.339(2) | C(16)-C(17) | 1.386(3) |
| C(5)-H(5) | 0,95 | C(16)-H(16) | 0,95 |
| C(6)-C(7) | 1.484(2) | C(17)-C(18) | 1.385(3) |
| C(6)-C(14) | 1.491(2) | C(17)-H(17) | 0,95 |
| C(7)-C(10) | 1.398(3) | C(18)-C(19) | 1.388(3) |
| C(7)-C(8) | 1.414(2) | C(18)-H(18) | 0,95 |
| C(8)-C(13) | 1.392(2) | C(19)-H(19) | 0,95 |
| C(8)-C(9) | 1.476(3) | | |

Tabelle 24. Bindungswinkel für (S)-65f.

| | Bindungswinkel (°) | | Bindungswinkel (°) |
|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| O(1)-C(1)-C(5) | 109.33(13) | O(3)-C(9)-C(1) | 120.44(16) |
| O(1)-C(1)-C(9) | 108.22(14) | C(8)-C(9)-C(1) | 115.80(15) |
| C(5)-C(1)-C(9) | 113.32(14) | C(11)-C(10)-C(7) | 120.85(17) |
| O(1)-C(1)-C(2) | 104.93(13) | C(11)-C(10)-H(10) | 119,6 |
| C(5)-C(1)-C(2) | 111.66(14) | C(7)-C(10)-H(10) | 119,6 |
| C(9)-C(1)-C(2) | 108.99(14) | C(10)-C(11)-C(12) | 120.30(17) |
| C(3)-C(2)-C(1) | 102.67(14) | C(10)-C(11)-H(11) | 119,8 |
| C(3)-C(2)-H(2A) | 111,2 | C(12)-C(11)-H(11) | 119,8 |
| C(1)-C(2)-H(2A) | 111,2 | C(13)-C(12)-C(11) | 119.87(17) |
| C(3)-C(2)-H(2B) | 111,2 | C(13)-C(12)-H(12) | 120,1 |
| C(1)-C(2)-H(2B) | 111,2 | C(11)-C(12)-H(12) | 120,1 |
| H(2A)-C(2)-H(2B) | 109,1 | C(12)-C(13)-C(8) | 120.21(17) |
| C(4)-C(3)-C(2) | 104.23(14) | C(12)-C(13)-H(13) | 119,9 |
| C(4)-C(3)-H(3A) | 110,9 | C(8)-C(13)-H(13) | 119,9 |
| C(2)-C(3)-H(3A) | 110,9 | C(15)-C(14)-C(19) | 118.73(16) |
| C(4)-C(3)-H(3B) | 110,9 | C(15)-C(14)-C(6) | 120.19(15) |
| C(2)-C(3)-H(3B) | 110,9 | C(19)-C(14)-C(6) | 120.98(16) |
| H(3A)-C(3)-H(3B) | 108,9 | C(16)-C(15)-C(14) | 120.41(16) |
| O(2)-C(4)-O(1) | 121.23(17) | C(16)-C(15)-H(15) | 119,8 |
| O(2)-C(4)-C(3) | 128.58(16) | C(14)-C(15)-H(15) | 119,8 |
| O(1)-C(4)-C(3) | 110.18(15) | C(17)-C(16)-C(15) | 120.16(18) |
| C(6)-C(5)-C(1) | 123.04(16) | C(17)-C(16)-H(16) | 119,9 |
| C(6)-C(5)-H(5) | 118,5 | C(15)-C(16)-H(16) | 119,9 |
| C(1)-C(5)-H(5) | 118,5 | C(18)-C(17)-C(16) | 119.99(17) |
| C(5)-C(6)-C(7) | 119.74(16) | C(18)-C(17)-H(17) | 120 |
| C(5)-C(6)-C(14) | 119.94(16) | C(16)-C(17)-H(17) | 120 |
| C(7)-C(6)-C(14) | 120.32(15) | C(17)-C(18)-C(19) | 119.92(17) |
| C(10)-C(7)-C(8) | 118.06(16) | C(17)-C(18)-H(18) | 120 |
| C(10)-C(7)-C(6) | 122.35(16) | C(19)-C(18)-H(18) | 120 |
| C(8)-C(7)-C(6) | 119.59(16) | C(18)-C(19)-C(14) | 120.79(17) |
| C(13)-C(8)-C(7) | 120.57(16) | C(18)-C(19)-H(19) | 119,6 |
| C(13)-C(8)-C(9) | 119.16(16) | C(14)-C(19)-H(19) | 119,6 |
| C(7)-C(8)-C(9) | 120.23(16) | C(4)-O(1)-C(1) | 111.35(13) |
| O(3)-C(9)-C(8) | 123.57(16) | | |

I Literaturverzeichnis

- [1] J. I. Musher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 54-68.
- [2] a) C. W. Perkins, J. C. Martin, A. J. Arduengo, W. Lau, A. Alegria, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7753-7759; b) J. C. Martin, *Science* **1983**, 221, 509-514.
- [3] W. H. Powell, *Pure and Applied Chemistry*, Vol. 56, **1984**, p. 769.
- [4] a) T. Wirth, *Top. Curr. Chem.* **2003**, 224, 1-4; b) V. V. Zhdankin, Editor, *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure, and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*, Wiley, **2013**.
- [5] a) G. C. Pimentel, *J. Chem. Phys.* **1951**, 19, 446-448; b) R. J. Hach, R. E. Rundle, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4321-4324.
- [6] C. Willgerodt, *J. Prakt. Chem.* **1886**, 33, 154-160.
- [7] L. F. Silva, Jr., B. Olofsson, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1722-1754.
- [8] M. Ochiai, *Chemistry of Hypervalent Compounds* **1999**, 359.
- [9] R. M. Moriarty, O. Prakash, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 244-250.
- [10] T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3360-3367.
- [11] V. V. Grushin, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 315-324.
- [12] H. Togo, M. Katohgi, *Synlett* **2001**, 2001, 565-581.
- [13] a) S. Selvakumar, R. Sakamoto, K. Maruoka, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 6552-6555; b) A. P. Antonchick, L. Burgmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3267-3271; c) K. Matcha, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2082-2086.
- [14] T. Dohi, N. Yamaoka, Y. Kita, *Tetrahedron* **2010**, 66, 5775-5785.
- [15] a) Y. Kita, H. Tohma, K. Hatanaka, T. Takada, S. Fujita, S. Mitoh, H. Sakurai, S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3684-3691; b) K. Hata, H. Hamamoto, Y. Shiozaki, S. B. Cämmerer, Y. Kita, *Tetrahedron* **2007**, 63, 4052-4060.
- [16] a) A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 3328-3435; b) V. V. Zhdankin, *ARKIVOC* **2009**, 1-62; c) T. Dohi, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2009**, 2073-2085; d) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5299-5358; e) T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3656-3665.
- [17] a) S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, *Synlett* **2008**, 2008, 467-495; b) L. Pouységu, D. Deffieux, S. Quideau, *Tetrahedron* **2010**, 66, 2235-2261; c) A. M. Harned, *Tet. Lett.* **2014**, 55, 4681-4689.
- [18] E. A. Merritt, B. Olofsson, *Synthesis* **2011**, 2011, 517-538.
- [19] A. M. Arnold, A. Ulmer, T. Gulder, *Chem. Eur. J.* **2016**, 26, 8728-8739.
- [20] R. M. Moriarty, H. Hu, S. C. Gupta, *Tet. Lett.* **1981**, 22, 1283-1286.
- [21] G. F. Koser, A. G. Relenyi, A. N. Kalos, L. Rebrovic, R. H. Wettach, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2487-2489.
- [22] F. Mizukami, M. Ando, T. Tanaka, J. Imamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 335-336.
- [23] D.-Q. Dong, S.-H. Hao, Z.-L. Wang, C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 4278-4289.
- [24] a) I. G. Molnár, R. Gilmour, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**; b) S. M. Banik, J. W. Medley, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**.
- [25] a) N. S. Zefirov, V. V. Zhdankin, Y. V. Dankov, V. D. Sorokin, V. N. Semerikov, A. S. Kozmin, R. Caple, B. A. Berglund, *Tet. Lett.* **1986**, 27, 3971-3974; b) T. Wirth, U. H. Hirt, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 23-26; c) U. H. Hirt, B. Spingler, T. Wirth, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7674-7679; d) U. H. Hirt, M. F. H.

- Schuster, A. N. French, O. G. Wiest, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2001, 1569-1579.
- [26] a) Y.-B. Kang, L. H. Gade, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3658-3667; b) W. Zhong, J. Yang, X. Meng, Z. Li, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9997-10004; c) M. Fujita, M. Wakita, T. Sugimura, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3983-3985; d) W. Zhong, S. Liu, J. Yang, X. Meng, Z. Li, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3336-3339; e) S. Haubenreisser, T. H. Woste, C. Martinez, K. Ishihara, K. Muniz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 413-417.
- [27] a) C. Röben, J. A. Souto, Y. González, A. Lishchynskyi, K. Muñiz, *Ang. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9478-9482; b) C. Röben, J. A. Souto, E. C. Escudero-Adán, K. Muñiz, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1008-1011; c) J. A. Souto, C. Martínez, I. Velilla, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1324-1328; d) P. Mizar, A. Laverny, M. El-Sherbini, U. Farid, M. Brown, F. Malmedy, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 9910-9913.
- [28] a) L. Silva, *Molecules* **2006**, 11, 421-434; b) F. V. Singh, J. Rehbein, T. Wirth, *ChemistryOpen* **2012**, 1, 245-250; c) U. Farid, F. Malmedy, R. Claveau, L. Albers, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7018-7022; d) F. V. Singh, T. Wirth, *Synthesis* **2013**, 45, 2499-2511.
- [29] a) S. Lee, D. W. C. MacMillan, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11413-11424; b) K. M. McQuaid, T. R. R. Pettus, *Synlett* **2004**, 2004, 2403-2405; c) T. Ono, P. Henderson, *Tet. Lett.* **2002**, 43, 7961-7965.
- [30] a) J. Li, P. W. H. Chan, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5801-5804; b) R. M. Moriarty, S. Tyagi, *Org. Lett.* **2009**, 12, 364-366; c) R. D. Richardson, M. Desaize, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 6745-6754; d) Q.-H. Deng, J.-C. Wang, Z.-J. Xu, C.-Y. Zhou, C.-M. Che, *Synthesis* **2011**, 2011, 2959-2967.
- [31] N. G. Moon, A. M. Harned, *Tet. Lett.* **2013**, 54, 2960-2963.
- [32] a) I. Tellitu, E. Domínguez, *Synlett* **2012**, 23, 2165-2175; b) A. C. Boye, D. Meyer, C. K. Ingison, A. N. French, T. Wirth, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2157-2159; c) S. Serna, I. Tellitu, E. Domínguez, I. Moreno, R. SanMartín, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3073-3076; d) I. Tellitu, A. Urrejola, S. Serna, I. Moreno, M. T. Herrero, E. Domínguez, R. SanMartín, A. Correa, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 437-444; e) I. Tellitu, S. Serna, M. T. Herrero, I. Moreno, E. Domínguez, R. SanMartín, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1526-1529; f) M. Fujita, Y. Yoshida, K. Miyata, A. Wakisaka, T. Sugimura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7068-7071; g) A. Saito, A. Matsumoto, Y. Hanzawa, *Tet. Lett.* **2010**, 51, 2247-2250; h) Y. Zheng, X. Li, C. Ren, D. Zhang-Negrerie, Y. Du, K. Zhao, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10353-10361.
- [33] a) P. J. Stang, T. Kitamura, M. Boehshar, H. Wingert, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2225-2230; b) J. A. Souto, P. Becker, Á. Iglesias, K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15505-15511.
- [34] a) Y. Kita, T. Takada, M. Gyoten, H. Tohma, M. H. Zenk, J. Eichhorn, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5857-5864; b) H. Tohma, H. Morioka, S. Takizawa, M. Arisawa, Y. Kita, *Tetrahedron* **2001**, 57, 345-352; c) H. Hamamoto, G. Anilkumar, H. Tohma, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2002**, 450-451; d) H. Hamamoto, G. Anilkumar, H. Tohma, Y. Kita, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 5377-5383; e) T. Dohi, K. Morimoto, A. Maruyama, Y. Kita, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2007-2010; f) T. Dohi, M. Ito, K. Morimoto, M. Iwata, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1301-1304; g) Y. Kita, K. Morimoto, O. Chieko, A. Goto, T. Dohi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1668-1669; h) K. Morimoto, K. Sakamoto, Y. Ohnishi, T. Miyamoto, M. Ito, T. Dohi, Y. Kita, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8726-8731.

- [35] T. Dohi, A. Maruyama, M. Yoshimura, K. Morimoto, H. Tohma, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6193-6196.
- [36] M. Ochiai, Y. Takeuchi, T. Katayama, T. Sueda, K. Miyamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12244-12245.
- [37] a) Y. Yamamoto, H. Togo, *Synlett* **2006**, *2006*, 0798-0800; b) Y. Yamamoto, Y. Kawano, P. H. Toy, H. Togo, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4680-4687; c) A. Moroda, H. Togo, *Synthesis* **2008**, *2008*, 1257-1261.
- [38] a) J. Sheng, X. Li, M. Tang, B. Gao, G. Huang, *Synthesis* **2007**, *2007*, 1165-1168; b) T. Dohi, Y. Minamitsuji, A. Maruyama, S. Hirose, Y. Kita, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3559-3562; c) X. Wang, J. Gallardo-Donaire, R. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11084-11087.
- [39] Z. Rappoport, Editor, *The Chemistry of Phenols*, John Wiley & Sons Ltd., **2003**.
- [40] a) D. Magdziak, S. J. Meek, T. R. R. Pettus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383-1430; b) S. P. Roche, J. A. Porco, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068-4093.
- [41] S. Quideau, L. Pouysegu, D. Deffieux, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 113-148.
- [42] a) K. C. Guérard, C. Sabot, M.-A. Beaulieu, M.-A. Giroux, S. Canesi, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5893-5901; b) Q. Ding, Y. Ye, R. Fan, *Synthesis* **2013**, *45*, 1-16.
- [43] T. Wirth, Editor, *Hypervalent Iodine Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, **2003**.
- [44] A. Pelter, R. S. Ward, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 273-282.
- [45] a) A. McKillop, L. McLaren, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2047-2048; b) F.-X. Felpin, *Tet. Lett.* **2007**, *48*, 409-412; c) S. Quideau, G. Lyvinec, M. Marguerit, K. Bathany, A. Ozanne-Beaudenon, T. Buffeteau, D. Cavagnat, A. Chénéde, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605-4609; d) T. Yakura, M. Omoto, Y. Yamauchi, Y. Tian, A. Ozono, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5833-5840; e) R. Tello-Aburto, K. A. Kalstabakken, K. A. Volp, A. M. Harned, *Org. Biom. Chem.* **2011**, *9*, 7849-7859; f) K. A. Volp, A. M. Harned, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3001-3003.
- [46] a) Y. Tamura, T. Yakura, J. Haruta, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927-3930; b) A. Pelter, S. Elgendy, *Tet. Lett.* **1988**, *29*, 677-680; c) A. Pelter, S. M. A. Elgendy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1891-1896; d) D. Mal, H. N. Roy, N. K. Hazra, S. Adhikari, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2177-2184; e) K. A. Volp, D. M. Johnson, A. M. Harned, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4486-4489.
- [47] a) L. Kürti, L. Szilágyi, S. Antus, M. Nógrádi, *E. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 2579-2581; b) J. Gagnepain, R. Méreau, D. Dejugnac, J.-M. Léger, F. Castet, D. Deffieux, L. Pouységu, S. Quideau, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6493-6505; c) J. K. Boppisetti, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1221-1223; d) C. Bosset, R. Coffinier, P. A. Peixoto, M. El Assal, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, L. Pouységu, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9860-9864.
- [48] L. Pouységu, S. Chassaing, D. Dejugnac, A.-M. Lamidey, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, S. Quideau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552-3555.
- [49] a) N. A. Braun, M. Ousmer, J. D. Bray, D. Bouchu, K. Peters, E.-M. Peters, M. A. Ciufolini, *The J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4397-4408; b) M. Ousmer, N. A. Braun, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 765-767; c) M. Ousmer, N. A. Braun, C. Bavoux, M. Perrin, M. A. Ciufolini, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7534-7538.
- [50] T. Dohi, A. Maruyama, Y. Minamitsuji, N. Takenaga, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2007**, 1224-1226.

- [51] a) S. Quideau, M. A. Looney, L. Pouységu, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1651-1654; b) S. Quideau, L. Pouységu, M. Oxoby, M. A. Looney, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 319-329; c) N. Lebrasseur, G.-J. Fan, M. Oxoby, M. A. Looney, S. Quideau, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1551-1562.
- [52] a) C. Sabot, B. Commare, M.-A. Duceppe, S. Nahi, K. C. Guérard, S. Canesi, *Synlett* **2008**, *2008*, 3226-3230; b) C. Sabot, K. C. Guerard, S. Canesi, *Chem. Commun.* **2009**, 2941-2943.
- [53] a) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, A. Li, G. S. Tria, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3942-3945; b) K. C. Nicolaou, A. Li, D. J. Edmonds, G. S. Tria, S. P. Ellery, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16905-16918.
- [54] C. Zheng, L. Wang, J. Li, L. Wang, D. Z. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4046-4049.
- [55] a) L. Chabaud, T. Hromjakova, M. Rambla, P. Retailleau, C. Guillou, *Chemical Communications* **2013**, *49*, 11542-11544; b) T. Hromjakova, P. Retailleau, L. Grimaud, V. Gandon, L. Chabaud, C. Guillou, *E. J. Org. Chem.* **2015**, *34*, 7497-7503.
- [56] M. Dai, S. J. Danishefsky, *Heterocycles* **2009**, *77*, 157-161.
- [57] E. M. Simmons, A. R. Hardin, X. Guo, R. Sarpong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6650-6653.
- [58] J. L. Frie, C. S. Jeffrey, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5394-5397.
- [59] a) Y. Kita, H. Tohma, M. Inagaki, K. Hatanaka, T. Yakura, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2175-2180; b) H. Tohma, Y. Harayama, M. Hashizume, M. Iwata, M. Egi, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 348-350; c) H. Tohma, Y. Harayama, M. Hashizume, M. Iwata, Y. Kiyono, M. Egi, Y. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11235-11240.
- [60] T. Honda, H. Shigehisa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 657-659.
- [61] Y. Kita, M. Arisawa, M. Gyoten, M. Nakajima, R. Hamada, H. Tohma, T. Takada, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6625-6633.
- [62] K. C. Guérard, C. Sabot, L. a. Racicot, S. Canesi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2039-2045.
- [63] a) A. Parra, S. Reboredo, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17244-17260; b) F. Berthiol, *Synthesis* **2015**, *47*, 587-603.
- [64] R. Pribram, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *351*, 481-485.
- [65] T. Imamoto, H. Koto, *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 967-968.
- [66] D. G. Ray, G. F. Koser, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1607-1610.
- [67] D. G. Ray, G. F. Koser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5672-5673.
- [68] M. Xia, Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1321-1326.
- [69] A. Rouf, S. C. Taneja, *Chirality* **2014**, *26*, 63-78.
- [70] G. A. Rabah, G. F. Koser, *Tet. Lett.* **1996**, *37*, 6453-6456.
- [71] M. Ochiai, Y. Kitagawa, N. Takayama, Y. Takaoka, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9233-9234.
- [72] a) S. Suzuki, T. Kamo, K. Fukushi, T. Hiramatsu, E. Tokunaga, T. Dohi, Y. Kita, N. Shibata, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2754-2760; b) M. Bekkaye, G. Masson, *Synthesis* **2015**.
- [73] T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787-3790.
- [74] T. Dohi, N. Takenaga, T. Nakae, Y. Toyoda, M. Yamasaki, M. Shiro, H. Fujioka, A. Maruyama, Y. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4558-4566.
- [75] a) M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175-2177; b) M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5841-5851.
- [76] M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9215-9218.

- [77] M. Fujita, S. Okuno, H. J. Lee, T. Sugimura, T. Okuyama, *Te. Lett.* **2007**, *48*, 8691-8694.
- [78] a) W. Kong, P. Feige, T. de Haro, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2469-2473; b) U. Farid, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3462-3465; c) N. Purkait, S. Okumura, J. A. Souto, K. Muñiz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4750-4753.
- [79] a) P. Mizar, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5993-5997; b) B. Basdevant, C. Y. Legault, *Org. Lett.* **2015**; c) A. Jobin-Des Lauriers, C. Y. Legault, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 108-111.
- [80] a) M. Ngatimin, C. J. Gartshore, J. P. Kindler, S. Naidu, D. W. Lupton, *Tet. Lett.* **2009**, *50*, 6008-6011; b) S. J. Murray, H. Ibrahim, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2376-2379.
- [81] T. Tsubogo, T. Ishiwata, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6590-6604.
- [82] a) P. Kasaplar, P. Riente, C. Hartmann, M. A. Pericàs, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2905-2910; b) P. Kasaplar, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3498-3501.
- [83] Y. Yamada, M. Okawara, *Die Makromolekulare Chemie* **1972**, *152*, 153-162.
- [84] a) S. V. Ley, O. Schucht, A. W. Thomas, P. John Murray, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1251-1252; b) S. V. Ley, A. W. Thomas, H. Finch, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 669-672; c) H. Tohma, T. Maegawa, S. Takizawa, Y. Kita, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 328-337; d) K. Sakuratani, H. Togo, *Synthesis* **2003**, *1*, 0021-0023; e) Y. Suzuki, H. Togo, *Synthesis* **2010**, *2010*, 2355-2360.
- [85] S. Ficht, M. Mülbaier, A. Giannis, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4863-4866.
- [86] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- [87] C. Zhu, Y. Wei, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 313-320.
- [88] W. Qian, E. Jin, W. Bao, Y. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 952-955.
- [89] Y. Suzuki, M. Iinuma, K. Moriyama, H. Togo, *Synlett* **2012**, *2012*, 1250-1256.
- [90] H. Tohma, A. Maruyama, A. Maeda, T. Maegawa, T. Dohi, M. Shiro, T. Morita, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3595-3598.
- [91] a) K. M. Herrmann, L. M. Weaver, *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1999**, *50*, 473-503; b) V. Tzin, G. Galili, *Mol. Plant* **2010**, *3*, 956-972; c) H. Yoo, J. R. Widhalm, Y. Qian, H. Maeda, B. R. Cooper, A. S. Jannasch, I. Gonda, E. Lewinsohn, D. Rhodes, N. Dudareva, *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 2833.
- [92] R. A. Jensen, *Physiol. Plant.* **1986**, *66*, 164-168.
- [93] V. Tzin, S. Malitsky, A. Aharoni, G. Galili, *Plant J.* **2009**, *60*, 156-167.
- [94] R. A. Jensen, D. L. Pierson, *Nature* **1975**, *254*, 667-671.
- [95] S. L. Stenmark, D. L. Pierson, R. A. Jensen, G. I. Glover, *Nature* **1974**, *247*, 290-292.
- [96] a) R. A. Jensen, L. Zamir, M. St. Pierre, N. Patel, D. L. Pierson, *J. Bacteriol.* **1977**, *132*, 896-903; b) L. O. Zamir, R. A. Jensen, B. H. Arison, A. W. Douglas, G. Albers-Schoenberg, J. R. Bowen, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4499-4504.
- [97] S. Danishefsky, J. Morris, L. A. Clizbe, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1602-1604.
- [98] M. J. Crossley, R. C. Reid, *Chem. Commun.* **1994**, 2237-2238.
- [99] A. Avenoza, C. Catiuela, J. H. Busto, M. A. Fernández-Recio, J. M. Peregrina, F. Rodríguez, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 545-548.
- [100] H. Shigehisa, J. Takayama, T. Honda, *Tet. Lett.* **2006**, *47*, 7301-7306.

- [101] a) R. M. Moriarty, C. J. Chany, R. K. Vaid, O. Prakash, S. M. Tuladhar, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2478-2482; b) D. Landsberg, M. Kalesse, *Synlett* **2010**, 1104-1106.
- [102] P. G. M. W. T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons, **2006**.
- [103] G. Li, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1075-1078.
- [104] H. Fujioka, H. Komatsu, T. Nakamura, A. Miyoshi, K. Hata, J. Ganesh, K. Murai, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4133-4135.
- [105] a) H. Jiang, H. Huang, H. Cao, C. Qi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5561-5563; b) C. Wan, L. Gao, Q. Wang, J. Zhang, Z. Wang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3902-3905; c) J. Wu, W. Chen, M. Hu, H. Zou, Y. Yu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 616-618; d) X. Zeng, K. Ye, M. Lu, P. J. Chua, B. Tan, G. Zhong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2414-2417; e) J. Xie, H. Jiang, Y. Cheng, C. Zhu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 979-981; f) W. Xu, U. Kloeckner, B. J. Nachtsheim, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6065-6074.
- [106] A. R. Katritzky, A. V. Ignatchenko, H. Lang, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1197-1204.
- [107] a) K. E. Lutz, R. J. Thomson, *Angew. Chem.* **2011**, *50*, 4437-4440; b) T. P. Pell, S. A. Couchman, S. Ibrahim, D. J. D. Wilson, B. J. Smith, P. J. Barnard, J. L. Dutton, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 13034-13040.
- [108] U. Farid, T. Wirth, *Angew. Chem.* **2012**, *51*, 3462-3465.
- [109] H. Liang, M. A. Ciufolini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11849-11851.
- [110] S. Özçubukçu, E. Ozkal, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4680-4683.
- [111] a) H. Tohma, Y. Kita, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 111-124; b) M. Uyanik, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2009**, 2086-2099.
- [112] A.-A. Guilbault, B. Basdevant, V. Wanie, C. Y. Legault, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11283-11295.
- [113] S. Yu, S. Ma, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384-5418.
- [114] G. Schwarz, H. Alberts, H. R. Kricheldorf, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, *1981*, 1257-1270.
- [115] G. H. Hakimelahi, A. A. Jarrahpour, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1501-1505.
- [116] M. E. Solomon, C. L. Lynch, D. H. Rich, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2723-2729.
- [117] N. Mallesha, S. Prahlada Rao, R. Suhas, D. Channe Gowda, *Tet. Lett.* **2012**, *53*, 641-645.
- [118] J. M. Chalker, A. Yang, K. Deng, T. Cohen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3825-3828.
- [119] C. M. Taylor, S. T. De Silva, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5703-5708.
- [120] J. E. Baldwin, A. C. Spivey, C. J. Schofield, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 881-884.
- [121] Y. Bolshan, R. A. Batey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2109-2112.
- [122] C. W. Cheung, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7526-7537.
- [123] A. Fürstner, C. Brehm, Y. Cancho-Grande, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3955-3957.
- [124] F. N. Hayes, B. S. Rogers, D. G. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1850-1852.
- [125] a) M. T. Berry, D. Castrejon, J. E. Hein, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3676-3679; b) S. W. Kwok, J. R. Fotsing, R. J. Fraser, V. O. Rodionov, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4217-4219.
- [126] J. Doiron, A. H. Sulttan, R. Richard, M. M. Touré, N. Picot, R. Richard, M. Čuperlović-Culf, G. A. Robichaud, M. Touaibia, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4010-4024.
- [127] K. Barral, A. D. Moorhouse, J. E. Moses, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1809-1811.

- [128] A. Takuwa, H. Iwamoto, O. Soga, K. Maruyama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1627-1631.
- [129] J. W. Huffman, M.-J. Wu, J. Lu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4510-4514.
- [130] M. Weimar, G. Dürner, J. W. Bats, M. W. Göbel, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2718-2721.
- [131] J. A. Lowe, W. Qian, S. E. Drozda, R. A. Volkmann, D. Nason, R. B. Nelson, C. Nolan, D. Liston, K. Ward, S. Faraci, K. Verdries, P. Seymour, M. Majchrzak, A. Villalobos, W. F. White, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1575-1586.
- [132] A. Padwa, K. E. Krumpke, J. M. Kassir, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4940-4948.
- [133] L. F. Tietze, C. A. Vock, I. K. Krimmelbein, L. Nacke, *Synthesis* **2009**, 2009, 2040-2060.
- [134] H. Kusama, H. Funami, N. Iwasawa, *Synthesis* **2007**, 2007, 2014-2024.
- [135] L. Xing, X. Wang, C. Cheng, R. Zhu, B. Liu, Y. Hu, *Tetrahedron* **2007**, 63, 9382-9386.
- [136] K. Villeneuve, W. Tam, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3514-3515.
- [137] M. P. Doyle, R. C. Elliott, J. F. Dellaria, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4459-4461.
- [138] J.-F. Wen, W. Hong, K. Yuan, T. C. W. Mak, H. N. C. Wong, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8918-8931.
- [139] S. Kanoh, H. Muramoto, N. Kobayashi, M. Motoi, H. Suda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 3659-3662.
- [140] R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 184-185.
- [141] D. P. Curran, N. Fairweather, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2972-2974.
- [142] S. E. Gibson, N. Mainolfi, S. B. Kalindjian, P. T. Wright, A. J. P. White, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 69-80.
- [143] M. Pal, K. Parasuraman, K. R. Yeleswarapu, *Org. Lett.* **2003**, 5, 349-352.
- [144] S. Löber, P. Gmeiner, *Tetrahedron* **2004**, 60, 8699-8702.
- [145] M. F. Oldfield, L. Chen, N. P. Botting, *Tetrahedron* **2004**, 60, 1887-1893.
- [146] Y. M. A. Yamada, S. M. Sarkar, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9285-9290.