

**Synthese unnatürlicher Farnesylderivate als Substrate  
für Sesquiterpenzyklen**

–

**Mutasynthetischer Zugang zu heteroaromatischen  
Geldanamycin-Derivaten**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades  
**Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)**

genehmigte Dissertation

von

Benjamin Schröder, M. Sc.

**2018**

Referent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Korreferent: Prof. Dr. Oliver Plettenburg

Tag der Promotion: 19.01.2018

# Zusammenfassung

*Benjamin Schröder*

## **Synthese unnatürlicher Farnesylderivate als Substrate für Sesquiterpenzyklen**

–

### **Mutasynthetischer Zugang zu heteroaromatischen Geldanamycin-Derivaten**

Schlagwörter: Sesquiterpene, Mutasynthese, Geldanamycin, Hitzeschockprotein 90 (Hsp90)

Terpene gehören zu den von Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen produzierten Sekundärmetaboliten und umfassen über 50000 bekannte Verbindungen. Die strukturelle Vielfalt der zyklischen Terpene entsteht aus einer geringen Anzahl azyklischer Vorläufer, welche aus einem Vielfachen der Isopreneinheit aufgebaut sind. Farnesylpyrophosphat dient als azyklisches Substrat für Sesquiterpenzyklen, welche die Reaktionskaskaden zur Bildung von zyklischen Sesquiterpenen katalysieren. In dieser Arbeit wurden verschiedene Farnesylpyrophosphat-Derivate und -Analoga für die enzymatische Darstellung von Sesquiterpen-Derivaten hergestellt. Die strukturellen Modifikationen umfassten hierbei das Methylierungsmuster der drei Doppelbindungen sowie die Verlängerung um ein Kettenglied mit einer Aminogruppe an zwei verschiedenen Positionen. Erste Untersuchungen im analytischen Maßstab zeigten bereits die Umsetzung einiger Derivate durch Sesquiterpenzyklen, wobei die Strukturaufklärung der gebildeten Produkte aussteht.

Des Weiteren beschäftigt sich diese Arbeit mit der mutasynthetischen Darstellung von heteroaromatischen Geldanamycin-Derivaten. Geldanamycin ist ein mikrobieller, polyketidischer Sekundärmetabolit und eine potentielle Leitstruktur in der Krebstherapie, aufgrund dessen Inhibierung der molekularen Chaperonfunktion des Hitzeschockproteins 90 (Hsp90). Die zytotoxischen Eigenschaften des Geldanamycins verhindern jedoch dessen Verwendung als Wirkstoff, welche besonders auf die Chinon-Struktureinheit zurückzuführen ist. Das Ersetzen der Chinon-Einheit durch aromatische Gerüste sollte daher zur Verringerung der zytotoxischen Eigenschaften führen. Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit heteroaromatische AHBA-Analoga zur mutasynthetischen Darstellung von Geldanamycin-Derivaten untersucht. Die strukturellen Unterschiede der AHBA-Analoga zum natürlichen Substrat resultierten lediglich in der Umsetzung zu einem Isothiazol-Geldanamycin-Derivat.

## **Abstract**

*Benjamin Schröder*

### **Synthesis of non-natural farnesyl derivatives as substrates for sesquiterpene cyclases**

—

#### **Mutasynthetic approach towards heteroaromatic geldanamycin derivatives**

Key words: sesquiterpenes, mutasynthesis, geldanamycin, heat shock protein 90 (Hsp90)

Terpenes are secondary metabolites produced by plants, animals and microorganisms and include more than 50000 known compounds. The structural diversity of cyclic terpenes emerges from a small amount of acyclic precursors that are constructed by a multiple of isoprene units. Farnesyl pyrophosphate acts as acyclic substrate for sesquiterpene cyclases that catalyse reaction cascades to form cyclic sesquiterpenes. In this thesis several farnesyl pyrophosphate derivatives and analogues were synthesised for the enzymatic transformation to sesquiterpene derivatives. Structural modifications included the methylation pattern of the three double bonds as well as chain elongations by one unit with amine groups in two positions. First analytical studies indicated transformation of several derivatives by sesquiterpene cyclases, while structure elucidation of formed products is still ongoing.

Furthermore, the mutasynthetic preparation of geldanamycin derivatives was studied in this thesis. Geldanamycin is a microbial polyketide secondary metabolite and a potential lead structure in cancer therapy due to its inhibition of the molecular chaperone function of heat shock protein 90 (Hsp90). The cytotoxic properties of geldanamycin that are attributed to the quinone moiety prohibit its application as a drug. Therefore, replacement of the quinone by aromatic moieties should result in reduced cytotoxicity. In this thesis several heteroaromatic AHBA analogues were studied in the mutasynthesis of geldanamycin derivatives. Structural differences of the AHBA analogues towards the natural substrate resulted in the formation of an isothiazole-geldanamycin derivative.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung – Thema I .....</b>	<b>9</b>
2.1	Biosynthese von azyklischen Terpenen .....	11
2.2	Biosynthese von zyklischen Terpenen .....	14
2.3	Synthetische Zugänge zu Terpenen .....	17
2.4	Enzymkatalyse als Zugang zu zyklischen Terpenen.....	21
<b>3</b>	<b>Zielsetzung – Thema I .....</b>	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse – Thema I .....</b>	<b>26</b>
4.1	Farnesylderivate mit modifiziertem Methylierungsmuster.....	26
4.1.1	Derivate mit modifiziertem Substitutionsmuster der terminalen Doppelbindung.....	26
4.1.1.1	Darstellung durch Allyl-Allyl-Kupplung .....	26
4.1.1.2	Darstellung mittels Homoallyl- und Homopropargyl-Alkenyl-Kupplung....	32
4.1.2	Derivate mit verschobenen Methylgruppen.....	36
4.1.3	7-Desmethyl-farnesol.....	39
4.2	Farnesylderivate mit Aminogruppen .....	40
4.2.1	Darstellung von Aminoderivat 166 .....	40
4.2.2	Darstellung von Aminoderivat 169 .....	44
4.3	Synthese von Pyrophosphaten.....	46
4.4	Erste enzymatische Zyklisierungen .....	50
<b>5</b>	<b>Einleitung – Thema II .....</b>	<b>55</b>
5.1	Hitzeschockproteine.....	55
5.2	Geldanamycin als Hsp90-Inhibitor .....	56
5.3	Biosynthese von Geldanamycin .....	59
5.4	Mutasyntese.....	61
5.5	Mutasyntese von Geldanamycin-Derivaten.....	63
<b>6</b>	<b>Zielsetzung – Thema II .....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse – Thema II .....</b>	<b>66</b>
7.1	Synthese von AHBA-Analoga.....	66
7.1.1	Synthese von Thiophen- und Furan-Derivaten .....	66

7.1.2	Synthese von Fluor-Thiophen- und Furan-Derivaten.....	68
7.1.3	Synthese von Trifluormethyl-Thiophen- und Furan-Derivaten.....	72
7.1.4	Synthese von anderen heteroaromatischen AHBA-Analoga .....	78
7.2	Mutasynthese mit heteroaromatischen AHBA-Analoga.....	81
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>84</b>
8.1	Zusammenfassung – Thema I.....	84
8.2	Ausblick – Thema I.....	87
8.3	Zusammenfassung – Thema II.....	88
8.4	Ausblick – Thema II.....	90
<b>9</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>91</b>
9.1	Allgemeine Hinweise zu den chemisch-synthetischen Arbeiten .....	91
9.2	Allgemeine Hinweise zu den mikrobiologischen Arbeiten .....	93
9.3	Synthesen .....	96
9.3.1	Synthesen zu Kapitel 4.1.1.1 .....	96
9.3.2	Synthesen zu Kapitel 4.1.1.2 .....	108
9.3.3	Synthesen zu Kapitel 4.1.2 .....	121
9.3.4	Synthesen zu Kapitel 4.1.3 .....	137
9.3.5	Synthesen zu Kapitel 4.2.1 .....	142
9.3.6	Synthesen zu Kapitel 4.2.2 .....	149
9.3.7	Synthesen zu Kapitel 4.3 .....	157
9.3.8	Synthesen zu Kapitel 7.1.1 .....	163
9.3.9	Synthesen zu Kapitel 7.1.2 und 7.1.3 .....	169
9.3.10	Synthesen zu Kapitel 7.1.4 .....	181
9.3.11	Mutasynthese zu Kapitel 7.2 .....	188
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>190</b>
<b>11</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>199</b>

# 1 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
aq	wässrige Lösung
Äquiv.	Äquivalente
ATP	Adenosintriphosphat
<i>i</i> -Am	<i>i</i> -Pentyl
Ar	Aryl
ber.	berechnet
Boc	<i>t</i> -Butyloxycarbonyl
br	breit
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Butyl
Bz	Benzoyl
ca.	circa
CDP	Cytidindiphosphat
CoA	Coenzym A
Cp	Cyclopentadienyl
CTP	Cytidintriphosphat
$\delta$	chemische Verschiebung
d	Tage
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichloroethan
DFT	Diskrete Fourier-Transformation
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	Ethylenglycoldimethylether
DMEDA	<i>N,N'</i> -Dimethylethylendiamin

DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
g	Gramm
GC-MS	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
gef.	gefunden
<i>gem</i>	geminal
ges.	gesättigt
h	Stunde
HMDS	Hexamethyldisilazid
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LPLC	Niedrig-Druckflüssigkeitschromatographie
Lsg.	Lösung
m	Multiplett
M	Molar
[M <sup>+</sup> ]	Molekülionenpeak
Me	Methyl
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minuten
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MS	Massenspektrometrie
MTBE	<i>t</i> -Butylmethylether
<i>m/z</i>	Masse / Ladung



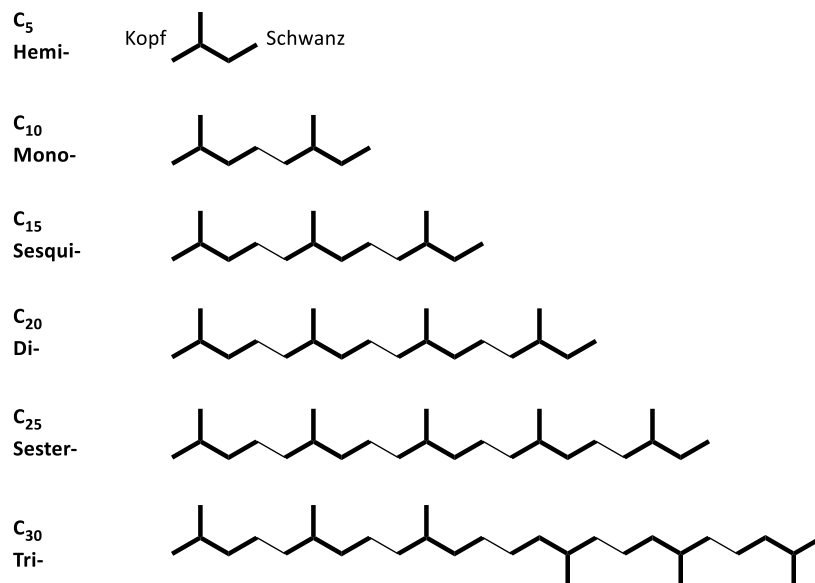
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
Nap	Naphthalenid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMR	Kernresonanzspektroskopie ( <i>nuclear magnetic resonance</i> )
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
<i>p</i>	<i>para</i>
PE	Petrolether (40-60 °C)
Ph	Phenyl
phen	1,10-Phenanthrolin
Piv	Pivalyl
PP	Pyrophosphat
ppm	<i>parts per million</i>
Py	Pyridin
q	Quartett
quant.	quantitativ
qi	Quintett
R	Rest
rpm	Umdrehungen pro Minute
RT	Umgebungstemperatur
s	Singulett
Sdp.	Siedepunkt
SG	Schutzgruppe
Smp.	Schmelzpunkt
<i>T</i>	Temperatur
t	Triplett
<i>t<sub>R</sub></i>	Retentionszeit
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>t</i> -Butyldiphenylsilyl
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure

THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl
UPLC	Ultra-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
X	Abgangsgruppe

## 2 Einleitung – Thema I

Die Naturstoffklasse der Terpene umfasst über 50000 bekannte und aus Isopreneinheiten aufgebaute Verbindungen.<sup>1</sup> Der Begriff ist abgeleitet von Terpentin (*lat. Balsamum terebinthinae*), dem wohlriechenden Harz der Kiefern­b­äume, welches aus Harzsäuren und Kohlenwasserstoffverbindungen besteht.<sup>2</sup> Die zeitgemäße Definition von Terpenen beschreibt diese als Kohlenwasserstoffe biologischen Ursprungs, deren Struktur formal aus Isopreneinheiten aufgebaut ist.<sup>3</sup> Des Weiteren werden Derivate, die ebenfalls Heteroatome beinhalten, auch als Terpenoide bezeichnet, wobei Sauerstoffatome am häufigsten vorkommen.

Die strukturelle Vielfalt der zyklischen Terpene entsteht aus einer geringen Anzahl azyklischer Vorläufer, welche aus einem Vielfachen der Isopreneinheit aufgebaut sind (Abbildung 1).<sup>24</sup> Diese Erkenntnis von WALLACH und RUZICKA wird auch als Isoprenregel bezeichnet, welche ebenfalls die Klassifizierung und Nomenklatur der Terpene ergibt.



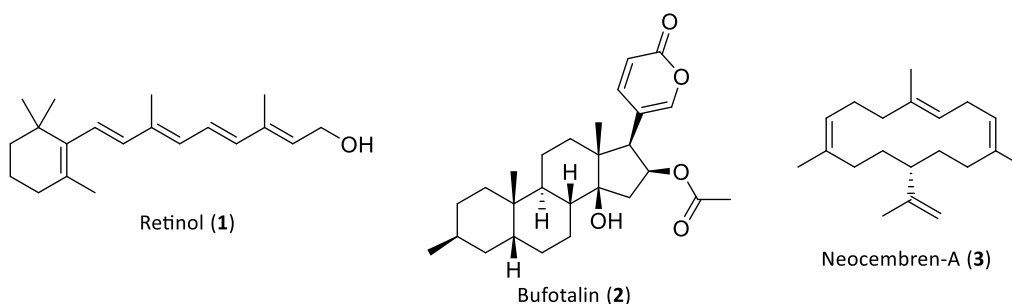
**Abbildung 1:** Klassifizierung und Nomenklatur der Terpene (höhere Klassen nicht dargestellt).

Die Isopropyl-Gruppe wird als Kopf und die Ethyl-Gruppe als Schwanz bezeichnet.<sup>25</sup> Hierbei liegt die Verknüpfung in den ersten Terpenklassen lediglich zwischen Kopf und Schwanz vor, während ab den Triterpenen zusätzlich eine zentrale Schwanz-Schwanz-Verknüpfung zu finden ist. Eine Kopf-Kopf-Verknüpfung ist bisher nicht bekannt. Die Zerlegung von zyklischen Terpenen in Isopreneinheiten ist nicht immer möglich, weshalb in der biogenetischen Isop-

renregel berücksichtigt wird, dass die zyklischen Terpene aus den azyklischen Vorläufern gebildet werden und durch Folgereaktionen Abweichungen entstehen können.<sup>6</sup>

Terpene gehören zu den von Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen produzierten Sekundärmetaboliten, wie zum Beispiel auch Alkaloide und Polyketide.<sup>5</sup> Diese Sekundärmetaboliten sind spezifisch für verschiedene Organismen und werden nicht als essentiell für das Überleben eingestuft. Im Gegensatz hierzu stehen die Primärmetaboliten, welche in allen Organismen vorkommen und für das Überleben essentiell sind. Hierzu gehören Proteine, Kohlenhydrate, Lipide und Nukleinsäuren.

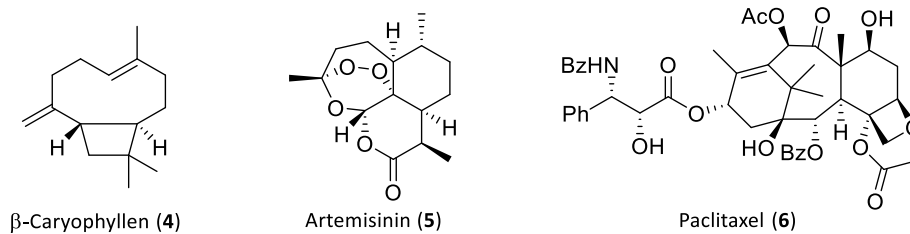
Die Rolle der Terpene in Organismen kann in drei Klassen unterteilt werden. Diese umfassen die funktionellen Terpene sowie die Terpene zur Verteidigung und Kommunikation (Abbildung 2).<sup>5</sup> Die funktionellen Terpene sind zum Beispiel an metabolischen Prozessen beteiligt. So ist Vitamin A<sub>1</sub> (**1**), oder auch Retinol, ein Vorläufer des Pigments in Fotorezeptoren der Augen, während Vitamin E, oder auch Tocopherol, ein wichtiges Antioxidans ist. Die zur Verteidigung produzierten Terpene sollen den Organismus gegenüber anderen schützen, so wird das Herzstimulanz Bufotalin (**2**) von einigen Kröten produziert, um sich vor Fressfeinden zu schützen. Des Weiteren werden Terpene als Botenstoffe eingesetzt. Dabei werden Stoffe zur Kommunikation innerhalb eines Organismus als Hormone und Stoffe zur Kommunikation innerhalb einer Spezies als Pheromone bezeichnet. Ameisen und Termiten nutzen zum Beispiel Pheromone, um Wege zu Nahrungsmittelquellen zu markieren, wie zum Beispiel das von der Spezies *Nasutitermes exitiosus* produzierte Neocembren-A (**3**).



**Abbildung 2:** Beispiele für Terpene mit biologischer Funktion.

Die Nutzung von Terpenen durch den Menschen spiegelt die Diversität der natürlichen Funktionen wieder. So zeigen viele Terpene interessante biologischen Aktivitäten, wie zum Beispiel als Entzündungshemmer ( $\beta$ -Caryophyllen (**4**)) sowie zur Behandlung von Malariainfektionen (Artemisinin (**5**)) oder verschiedenen Krebsarten (Paclitaxel (**6**)) (Abbildung 3).<sup>2,5,7,8</sup> Die

flüchtigen Verbindungen werden darüber hinaus als Duftstoffe in der kosmetischen Industrie eingesetzt. Aber auch Naturkautschuk, welcher eine große Bedeutung in der Gummiindustrie, zum Beispiel für die Herstellung von Reifen, hat, gehört zur Klasse der Polyterpene.



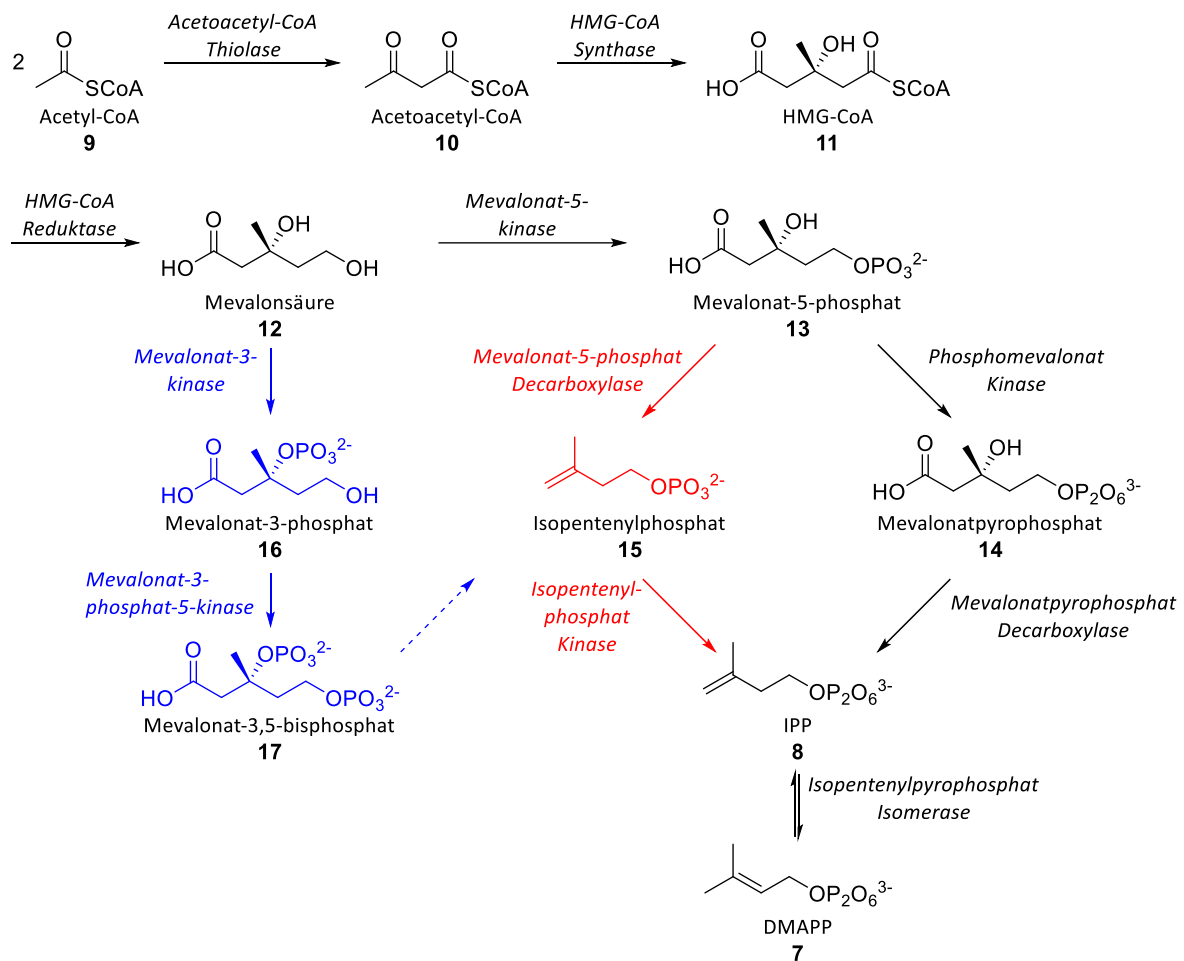
**Abbildung 3:** Beispiele für Terpene mit biologischer Aktivität.

## 2.1 Biosynthese von azyklischen Terpenen

Die Biogenese der azyklischen Terpene erfolgt durch die Kopf-Schwanz-Verknüpfung der isomeren Hemiterpene Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP, **7**) und Isopentenylpyrophosphat (IPP, **8**) mittels Prenyltransferasen. Die Hemiterpene werden hierfür in höheren Eukaryoten überwiegend durch den Mevalonat-Weg sowie in Pflanzen und einigen Mikroorganismen auf dem Nicht-Mevalonat-Weg, oder auch Methylerythritolphosphatweg (MEP)-Weg, dargestellt.

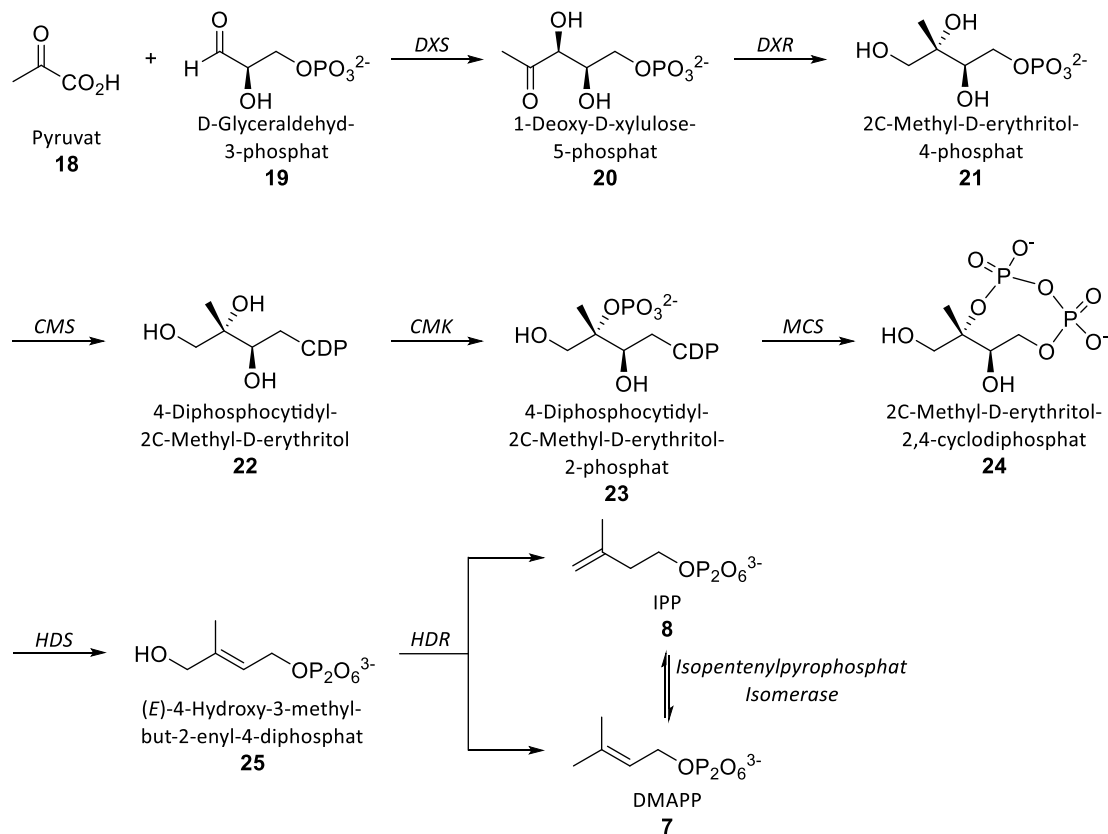
Der Mevalonat-Weg beginnt in den Mitochondrien mit der CLAISEN-Kondensation zwischen zwei Acetyl-CoA-Molekülen zu Acetoacetyl-CoA (**10**) (Schema 1).<sup>259</sup> Darauf folgen eine weitere Addition von Acetyl-CoA (**9**) an die Keto-Funktion und die Hydrolyse des CoA-Esters zu HMG-CoA (**11**). Die HMG-CoA-Reduktase reduziert mithilfe des Coenzym NADPH den Thioester zur Mevalonsäure (**12**), welche im Anschluss unter Verbrauch von ATP in das Monophosphat **13** überführt wird. In Eukaryoten erfolgt darauf eine weitere Phosphorylierung zum Pyrophosphat **14**. Der tertiäre Alkohol wird ebenfalls phosphoryliert und darauf unter Decarboxylierung zum IPP (**8**) eliminiert, welches zum DMAPP (**7**) isomerisiert werden kann. In Archaeen erfolgt zuerst die Phosphorylierung des tertiären Alkohols und die decarboxylierende Eliminierung am Mevalonat-5-phosphat (**13**) zum Isopentenylphosphat (**15**) (Schema 1, rot). Im Anschluss daran kommt es zur Bildung des IPP (**8**) unter ATP-Verbrauch. Des Weiteren hat BOWIE einen alternativen Weg zur Bildung von Isopentenylphosphat (**15**) in Archaeen ausgehend von Mevalonat (**12**) gefunden (Schema 1, blau). In diesem kommt es zunächst zur Phosphorylierung des tertiären Alkohols, gefolgt von der Umsetzung zum Bis-

phosphat **17**. Es wird postuliert, dass dieses im Anschluss wiederum zum Isopentenylphosphat (**15**) decarboxyliert und eliminiert wird.



**Schema 1:** Mevalonat-Weg zur Biosynthese von IPP (**8**) und DMAPP (**7**). Eukaryoten (schwarz), Archaeen I (rot), Archaeen II (blau).

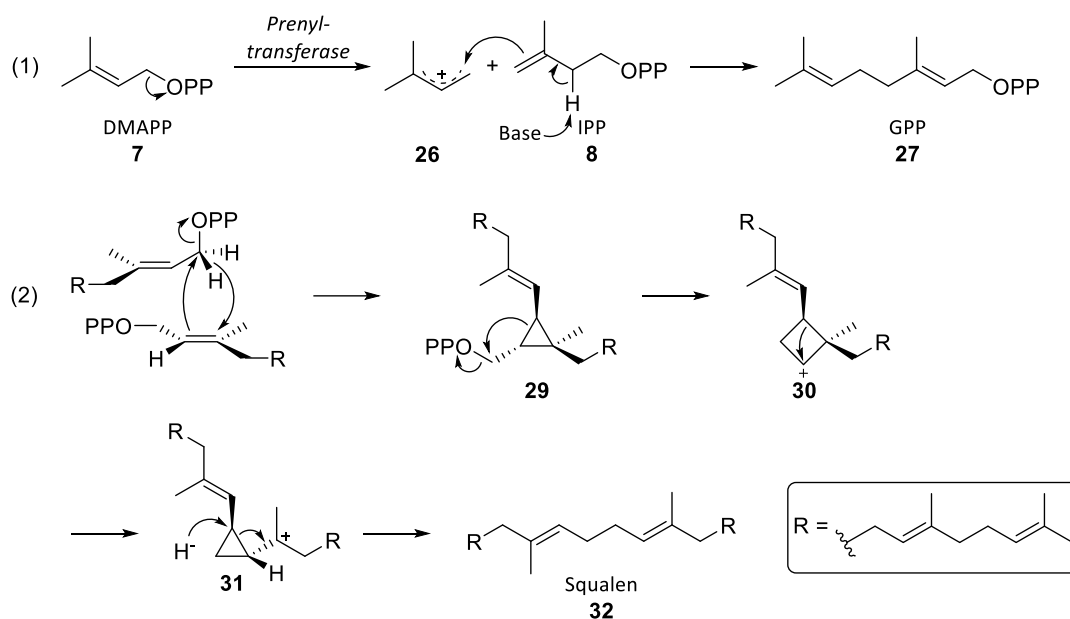
Der MEP-Weg beginnt ausgehend von Pyruvat (**18**) und D-Glyceraldehyd-3-phosphat (**19**) in einer Umpolungsreaktion mit dem Cofaktor Thiaminpyrophosphat zu dem Keton **20** (Schema 2).<sup>2,10</sup> Im Folgenden kommt es zu einer  $\alpha$ -Keto-Umlagerung und anschließender Reduktion des Aldehyds mit NADPH. Das Phosphat **21** wird mit CTP in das Cytidyldiphosphat **22** überführt und mit ATP am tertiären Alkohol phosphoryliert. Danach erfolgt die Bildung des zyklischen Diphosphats **24**, welches unter reduktiven Bedingungen mit Ferredoxin in den Alkohol **25** überführt wird. Abschließend wird der Alkohol zu IPP (**8**) und DMAPP (**7**), welche durch eine Isomerase ineinander überführt werden können, reduziert.



**Schema 2:** Methylerythritolphosphatweg-Weg zur Biosynthese von IPP (**8**) und DMAPP (**7**). *DXS*: 1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphat-Synthase; *DXR*: 1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphat-Reduktoisomerase; *CMS*: 4-Diphosphocytidyl-2C-methyl-D-erythritol-Cytidyltransferase; *CMK*: 4-Diphosphocytidyl-2C-methyl-D-erythritol-Kinase; *MCS*: 2C-Methyl-D-erythritol-2,4-cyclodiphosphat-Synthase; *HDS*: 1-Hydroxy-2-methyl-2-(E)-butenyl-4-diphosphat-Synthase; *HDR*: 4-Hydroxy-3-methyl-2-(E)-butenyl-4-diphosphat-Reduktase.

Im Anschluss können die gebildeten Hemiterpene DMAPP (**7**) und IPP (**8**) zu den höheren Terpenen verlängert werden. Hierfür wird DMAPP (**7**) zunächst unter Abspaltung des Pyrophosphats in das allylische Kation **26** überführt und anschließend durch den nukleophilen Angriff des deprotonierten IPP (**8**) zu Geranylpyrophosphat (GPP, **27**) verlängert, welches wiederum mit einem weiteren IPP (**8**) zu Farnesylpyrophosphat (FPP, **28**) überführt werden kann (Schema 3, 1).<sup>45</sup> Diese Reaktion wird durch Prenyltransferasen vermittelt, wobei weitere Verlängerungen die entsprechenden höheren azyklischen Terpene ergeben. Im Gegensatz zu dieser Kopf-Schwanz-Verknüpfung erfolgt die bereits erwähnte Schwanz-Schwanz-Verknüpfung, am Beispiel des azyklischen Triterpen Squalen (**32**), ausgehend von zwei FPP-Molekülen (Schema 3, 2).<sup>11</sup> Die Squalensynthese vermittelt zunächst eine Kondensationsreaktion zwischen den Pyrophosphat-Enden, in dessen Folge Presqualenpyrophosphat (**29**) gebildet wird. Daraufhin kommt es durch zwei Umlagerungsreaktionen zur Bildung des Kati-

ons **31**, welches durch nukleophilen Angriff eines Hydrids an den Cyclopropanring zum Squalen (**32**) überführt wird.



**Schema 3:** Kettenverlängerung zu azyklischen Terpenen. (1) Kopf-Schwanz-Verknüpfung von DMAPP (**7**) und IPP (**8**) zu GPP (**27**); (2) Schwanz-Schwanz-Verknüpfung von FPP (**28**) zu Squalen (**32**).

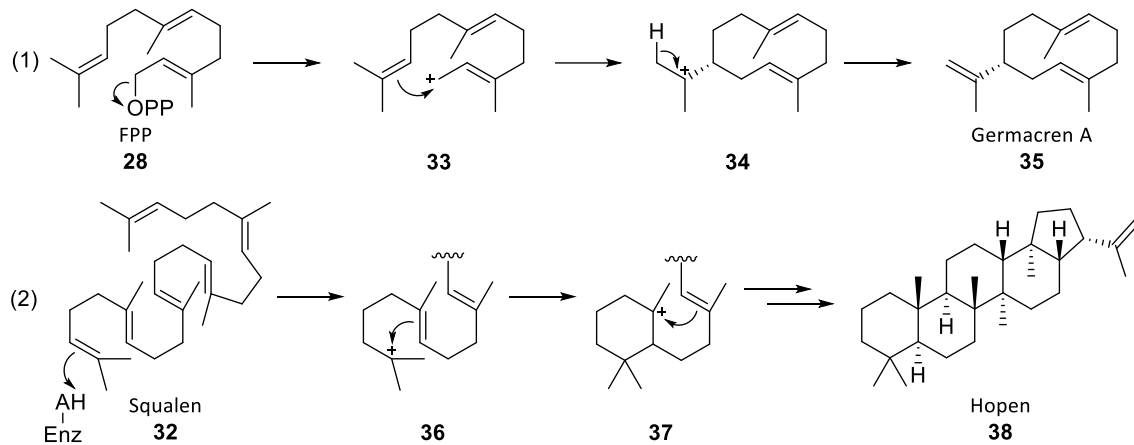
## 2.2 Biosynthese von zyklischen Terpenen

Terpenzyklasen ermöglichen kontrollierte Reaktionskaskaden der linearen Vorläufer durch die Bildung von Carbokationen zu komplexen zyklischen Verbindungen.<sup>4</sup> Die Struktur der Enzyme ermöglicht hierbei den selektiven strukturellen und stereochemischen Aufbau der zyklischen und polyzyklischen Verbindungen.

Die Zyklisierung wird durch die Bildung eines Carbokations initiiert (Schema 4).<sup>4,5,12,13</sup> Hierbei wird, anhand der Enzymstruktur und des Aktivierungsmechanismus, zwischen den Klasse I Terpenzyklasen (TC) und den Klasse II TC unterschieden. Die TC der Klasse I bilden ein allylisches Kation durch die Abspaltung von Pyrophosphat (Schema 4, 1). Diese Abspaltung wird durch ein dreiatomiges Metallcluster, in der Regel mit Magnesium(II), welches von polaren und sauren Aminosäuren koordiniert ist, ermöglicht. Die Sekundärstruktur aller Klasse I TC besteht aus  $\alpha$ -Helices und wird auch als Klasse I TC-Faltung bezeichnet. Zudem finden sich in fast allen Enzymen am Eingang des aktiven Zentrums zwei konservierte Aminosäuresequenzen, wobei Abweichungen oftmals nur in geringem Maße vorliegen. Das Aspartat-reiche DDXXD/E-Motiv und das auf einer gegenüberliegenden Helix befindliche NSE/DTE-Motiv sind hierbei für die Koordination der drei Metallionen zur Abspaltung des Pyrophosphats verant-



wortlich. Zudem zeigt der Vergleich der Klasse I TC und der Prenyltransferasen (vgl. Schema 3, 1) eine strukturelle Übereinstimmung sowie eine gleiche mechanistische Vorgehensweise zur Darstellung der azyklischen Terpene. Diese Erkenntnisse lassen auf einen gemeinsamen Ursprung in der frühen evolutionären Entwicklung der Terpen-Biosynthese schließen.



**Schema 4:** Carbokation-Bildung der Klasse I TC (1) und Klasse II TC (2).

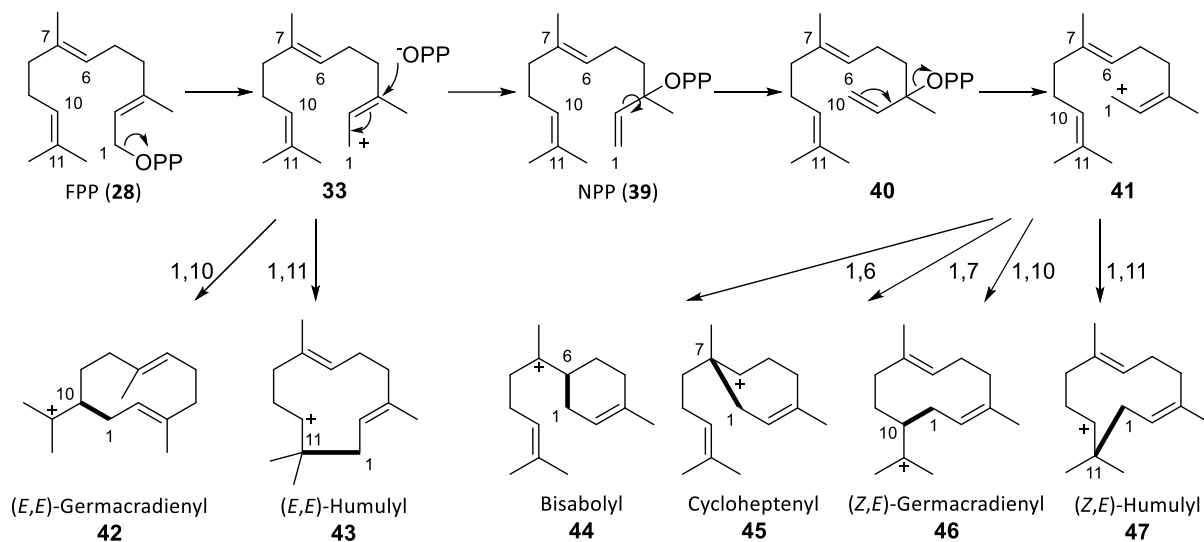
Die Bildung des Carbokations in Klasse II TC erfolgt Säure-katalysiert an azyklischen Terpenen ohne Pyrophosphat-Abgangsgruppe. Die Klasse II TC haben eine  $\alpha$ -Fass-Struktur, auch als Klasse II TC-Faltung bezeichnet, und nutzen einen Aspartat-Rest als Brønsted-Säure zur Protonierung einer Doppelbindung (Schema 4, 2) oder eines Epoxids, wodurch die Zyklisierungskaskade eingeleitet wird.

Im Nachfolgenden werden die carbokationischen Zyklisierungs- und Reaktionskaskaden beispielhaft anhand von Sesquiterpenzyklasen genauer betrachtet.

Im Anschluss an die Abspaltung des Pyrophosphats und der einhergehenden initialen Bildung des Farnesylkations (33) leiten Sesquiterpenzyklasen die Reaktion durch oftmals komplexe Kaskaden, die sowohl zusätzliche carbokationische als auch neutrale Intermediate beinhalten können.<sup>13</sup> Hierbei kommt es häufig zur selektiven Bildung eines einzigen Produktes, es sind aber auch TC bekannt die ein breiteres Produktspektrum bilden. Die hohe Selektivität wird hierbei durch die Bereitstellung einer genau definierten Schablone durch das Enzym im aktiven Zentrum erreicht. Das aktive Zentrum ist hierfür in der Regel mit aromatischen und aliphatischen Resten ausgestattet, um die räumliche Anordnung der beteiligten Orbitale und

die Stabilisierung der meist carbokationischen Intermediate und Übergangszustände zu gewährleisten.

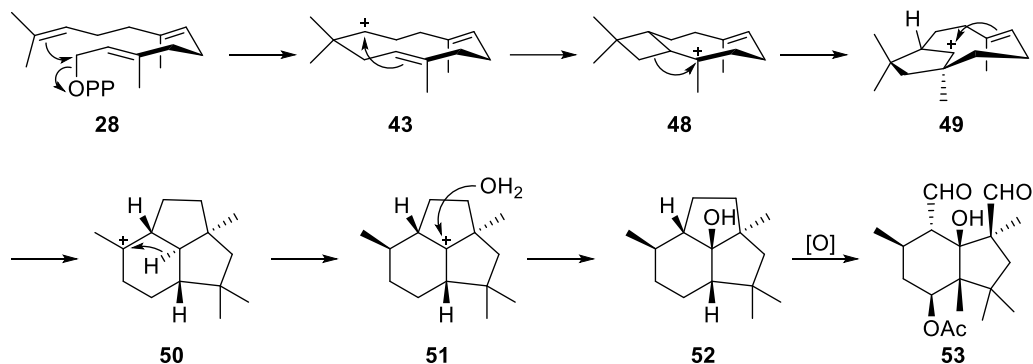
Das gebildete Farnesylkation (**33**) wird, abhängig von der TC, oftmals zunächst zum Nerolidylkation (**41**) isomerisiert, um eine Z-konfigurierte Doppelbindung sowie eine geeignete räumliche Anordnung für die Bildung des sechs-gliedrigen Bisabolylkation (**44**) oder des sieben-gliedrigen Cycloheptenylkation (**45**) zu erzeugen (Schema 5).<sup>13,14</sup> Dies erfolgt durch den nukleophilen Angriff des abgespaltenen Pyrophosphats an die Doppelbindung zum Nerolidylpyrophosphat (NPP, **39**), welches nach Bindungsrotation und erneuter Pyrophosphatabspaltung das Nerolidylkation (**41**) liefert. Das Farnesylkation (**33**) und das Nerolidylkation (**41**) können daraufhin eine erste Zyklisierungsreaktion, durch nukleophilen Angriff einer Doppelbindung an das Carbokation, eingehen. In beiden Fällen sind 1,10- und 1,11-Zyklisierungen möglich, wobei ausgehend vom Nerolidylkation (**41**) ebenso 1,6- und 1,7-Zyklisierungen möglich sind. Die so erhaltenen sechs kationischen Zyklen können dann in Folgereaktionen zu einem breiten Spektrum an Verbindungen weiterreagieren, wobei diese von der TC gesteuert werden. Diese Folgereaktionen beinhalten häufig Protonierungen, Deprotonierungen, Hydridverschiebungen, Methylgruppen-Verschiebungen, WAGNER-MEERWEIN-Umlagerungen und die Addition von Wasser.



**Schema 5:** Initiale Zyklisierungen von FPP (**28**) und NPP (**39**).

Am Beispiel des Presilphiperfolan-8 $\beta$ -ol (PSP, **52**) sollen einige dieser Folgereaktionen gezeigt und ein Eindruck für die strukturelle und stereochemische Diversität vermittelt werden (Schema 6).<sup>5,13,15</sup> Das PSP (**52**) wird von der PSP-Synthase (*BcBOT2*) aus dem Pilz *Botrytis cine-*

rea ausgehend von FPP (**28**) produziert. Die Abspaltung des Pyrophosphats wird gefolgt von einer 1,11-Zyklisierung zum Humulylkation (**43**). Durch den nukleophilen Angriff der benachbarten Doppelbindung an das Kation kommt es zur Ausbildung eines Cyclobutanringes **48**. Dieser wird in einer WAGNER-Meerwein-Umlagerung zum Cyclopentylkation **49** geöffnet und dieses wiederum von der verbleibenden Doppelbindung angegriffen. In dem Trizyklus **50** erfolgt eine Hydrid-Verschiebung und das resultierende Kation **51** reagiert mit Wasser zu PSP (**52**).



**Schema 6:** Biosynthese von Presilphiperfolan-8 $\beta$ -ol (**52**) und Botrydial (**53**).

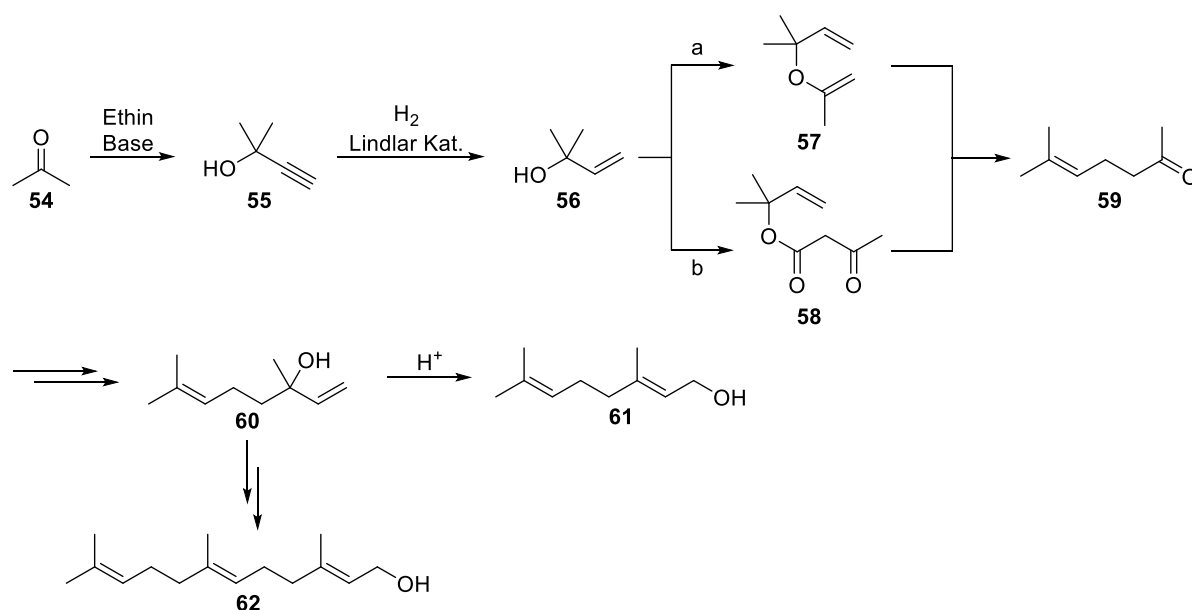
Das PSP (**52**) wird im Weiteren vom Organismus zum Botrydial (**53**) oxidiert, welches für die Grauschimmelfäule in vielen wirtschaftlich bedeutenden Pflanzen verantwortlich ist.<sup>15</sup> Diese Oxidationen sind wiederum ein Beispiel für den weiteren Metabolismus von Terpenen. Die Kombination aus TC und weiteren Funktionalisierungen, wie zum Beispiel Oxidationen und Reduktionen, ermöglichen die Erzeugung einer immensen Anzahl unterschiedlichster Verbindungen mit spezifischen Funktionen.

### 2.3 Synthetische Zugänge zu Terpenen

Die vielfältigen Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten von Terpenen ziehen seit Jahrzehnten die Aufmerksamkeit von Chemikern auf sich. Aufgrund der meist geringen Anzahl an Heteroatomen sowie der komplexen polyzyklischen Strukturen stellt ihre Synthese oftmals eine Herausforderung dar. Allerdings ist die synthetische oder semisynthetische Darstellung oftmals notwendig, da nicht ausreichende Mengen aus den natürlichen Ressourcen gewonnen werden können. So wären zum Beispiel drei ausgewachsene Bäume der pazifischen Eibe notwendig, um ausreichende Mengen an Paclitaxel (**6**, Abbildung 3) für die Behandlung eines

Krebspatienten zu erhalten.<sup>5</sup> Daher erfolgt die Semisynthese aus dem Vorläufer 10-Deacetylbaaccatin III, welcher aus der schneller wachsenden Eibe *taxus baccata* mit höherer Ausbeute isoliert werden kann.<sup>16</sup>

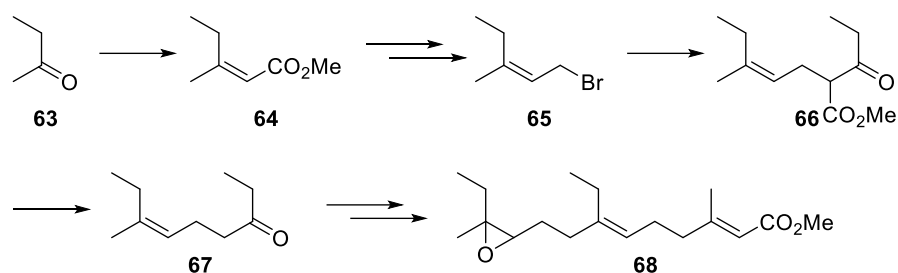
Die Darstellung von azyklischen Terpenen und Derivaten kann über unterschiedliche Methoden erfolgen. Ein industrieller Ansatz zur Darstellung des Monoterpenes Geraniol (**61**) und des Sesquiterpens Farnesol (**62**) erfolgt ausgehend von Aceton (**54**) und Ethin (Schema 7).<sup>2</sup> Das daraus gewonnene Alkin **55** kann mit dem LINDLAR-Katalysator zum Alken **56** hydriert werden und dieses darauf in einer CLAISEN-Umlagerung oder einer CARROLL-Reaktion zum Methylheptenon (**59**) umgesetzt werden. Die Reaktion des Ketons **59** mit Ethin, gefolgt von einer Hydrierung des Alkins ergibt Linalool (**60**). Darauf kann sowohl in einer Allyl-Umlagerung Geraniol (**61**), aber auch durch weitere Kettenverlängerungen Farnesol (**62**) erhalten werden.



**Schema 7:** Industrielle Darstellung von Geraniol (**61**) und Farnesol (**62**). a) 2-Methoxypropen; b) Methylacetoacetat.

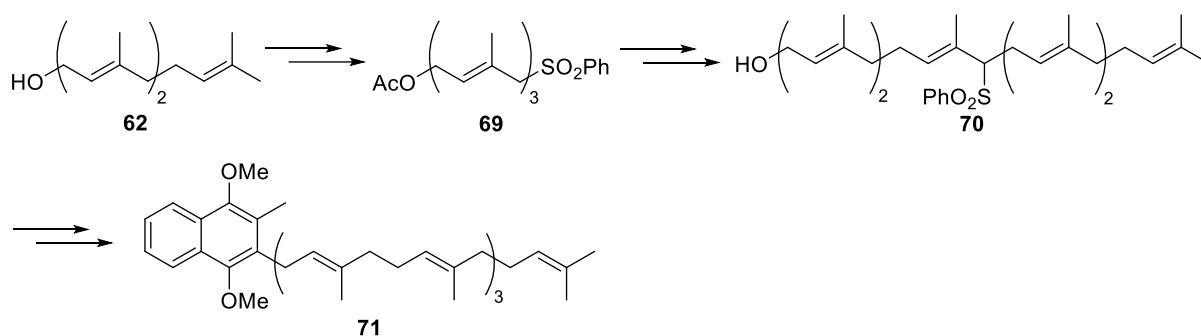
Die frühe Totalsynthese des Juvenilhormons JH-1 (**68**) von DAHM, TROST und ROELLER beschreibt den Ansatz der konsekutiven Kettenverlängerung durch HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktionen und Substitutionen von  $\beta$ -Ketoestern (Schema 8).<sup>17</sup> In diesem werden Ketone **63** mit Phosphonaten zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern (**64**) und nach Überführung in die allylischen Bromide **65** mit den  $\beta$ -Ketoestern umgesetzt. Die erhaltenen Ester **66** können

durch basische Verseifung und Decarboxylierung wiederum in ein verlängerbares Keton **67** überführt werden.



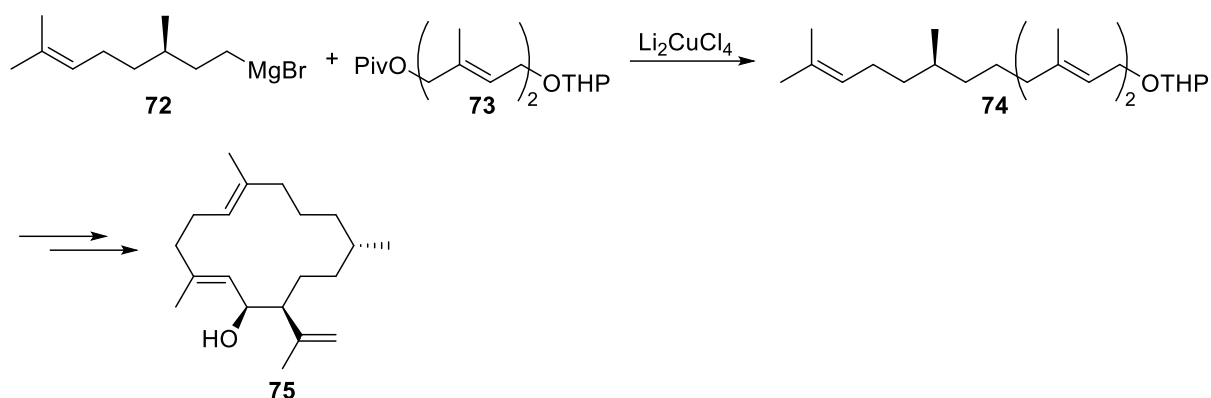
**Schema 8:** Synthese des Juvenilhormons JH-1 (**68**).

Allerdings ergeben die Olefinierungsreaktionen Gemische der *E*- und *Z*-Isomere, welche nur schwer zu trennen sind und oftmals viele chromatographische Reinigungsschritte erfordern. Eine andere etablierte Methode zur Kettenverlängerung basiert daher auf der Substitution von allylischen Arylsulfonen.<sup>18</sup> Hierbei werden oftmals das natürliche Geraniol (**61**) und Farnesol (**62**) als Edukt verwendet, um die gewünschte Doppelbindungskonfiguration ohne größeren synthetischen Aufwand zu erhalten. Die Sulfongruppe ermöglicht die Deprotonierung in  $\alpha$ -Stellung, wodurch das resultierende Anion mit Elektrophilen umgesetzt werden kann. Die Abspaltung der Sulfongruppe kann darüber hinaus unter verschiedenen Bedingungen erfolgen. Diese Strategie wurde zum Beispiel zur Darstellung von Vitamin-K<sub>2</sub> (**71**) ausgehend von Farnesol (**62**) verfolgt (Schema 9).



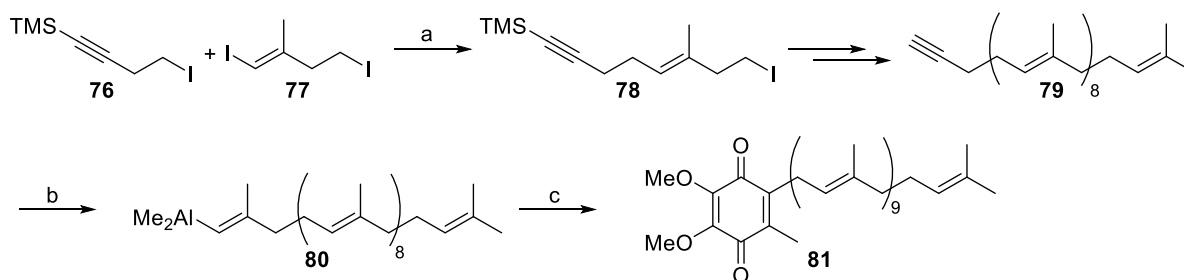
**Schema 9:** Synthese von Vitamin-K<sub>2</sub> (**71**)

Einen weiteren Zugang zu den azyklischen Terpenen liefern Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen. Hierfür können zum einen allylische Substitutionen mit Cupraten, wie zum Beispiel in der Synthese des Neocembren-Derivates **75** (Schema 10), oder zum anderen Kreuzkupplungsreaktionen, wie die NEGISHI-Kupplung in der Synthese des Coenzym Q<sub>10</sub> (**81**) (Schema 11), verwendet werden.<sup>19,20</sup>



**Schema 10:** Kupfer-katalysierte Substitution in der Synthese von Neocembren-Derivat **75**.

Die Strategie von NEGISHI ist hierbei interessant, da sie durch ihren modularen Aufbau den einfachen Zugang zu verschiedenen Derivaten ermöglicht (Schema 11).<sup>20</sup> So können die Alkyl-iodid- und Vinyl-iodid-Kupplungspartner einfach variiert werden, zum Beispiel durch Änderung der Doppelbindungskonfiguration. Des Weiteren beinhaltet die Strategie ebenfalls den stereoselektiven Aufbau von dreifach-substituierten Doppelbindungen, ausgehend von terminalen Alkinen **79** in einer Zirkonium-katalysierten Carboaluminierung. Dieser selektive Aufbau ist essentiell für die Terpensynthese und kann durch Anpassung der Reaktionsbedingungen sowohl das *E*-, als auch das *Z*-Isomer bilden.



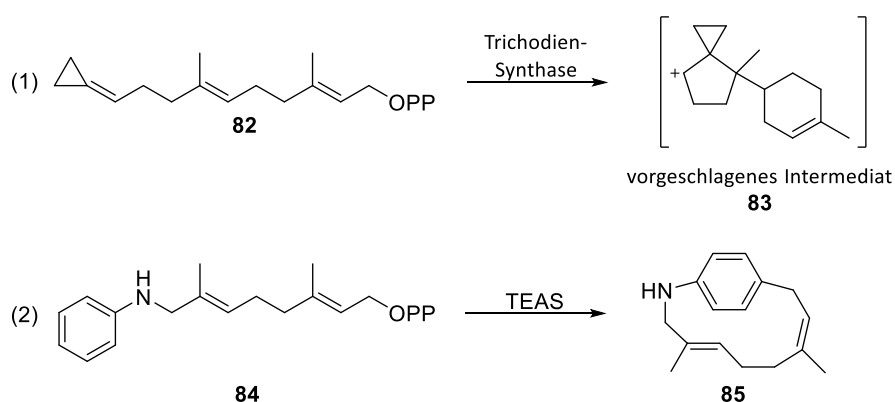
**Schema 11:** Synthese von Coenzym Q<sub>10</sub> (**81**) nach NEGISHI. a) 1) **76**, *t*-BuLi, 2)  $\text{ZnBr}_2$ , 3)  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$ , **77**; b)  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ ; c) 2,3-Dimethoxy-4-chlormethyl-5-methyl-1,4-benzochinon,  $\text{Ni(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ .

## 2.4 Enzymkatalyse als Zugang zu zyklischen Terpenen

Eine Alternative zur chemischen Darstellung von organischen Verbindungen bildet die enzymatische Umsetzung von einfach zugänglichen Substraten. Diese Strategie wird besonders seit Beginn der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts untersucht.<sup>21</sup> Hierbei werden sowohl ganze Zellen, als auch Zellextrakte und gereinigte Enzyme verwendet. Der größte Vorteil ergibt sich aus der hohen Stereo- und Chemo-selektivität der Enzyme, welche mit chemischen Methoden oftmals nur mit großem Aufwand zu erreichen sind. Zudem sind die Enzyme häufig in der Lage Derivate und Analoga der natürlichen Substrate umzusetzen.

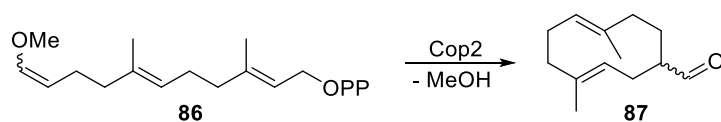
Im Bereich der Terpen-Biochemie werden die Terpenzyklasen in der Regel hinsichtlich ihrer Enzymstruktur und zur Aufklärung der komplexen Reaktionsmechanismen untersucht, wobei meistens die natürlichen linearen Vorläufer und Isotopen-markierte Varianten eingesetzt werden.<sup>1,4,12,13</sup> Allerdings gibt es nur wenige Beispiele in denen unnatürliche Analoga der azyklischen Vorläufer mit Terpenzyklasen umgesetzt werden, wobei diese zu interessanten Strukturmotiven führen könnten, die synthetisch nur aufwendig zugänglich wären.

In einigen Beispielen im Bereich der Sesquiterpene wurden Derivate und Analoga von FPP (**28**) eingesetzt, um die Inhibierung der TC zu untersuchen. Das Cyclopropan-Derivat **82** wurde in Untersuchungen zur Inhibierung der Trichodien-Synthase untersucht, wobei in der GC-MS-Analyse drei Produkte gefunden wurden die auf eine Zyklisierung hinweisen (Schema 12, 1).<sup>22</sup> Ebenfalls das Anilin-Derivat **84** sollte als Inhibitor der Tobacco-Sesquiterpen-Synthase (TEAS) untersucht werden, allerdings konnte eine Zyklisierung zu dem Makrozyklus Geranilin (**85**) beobachtet werden (Schema 12, 2).<sup>23</sup>



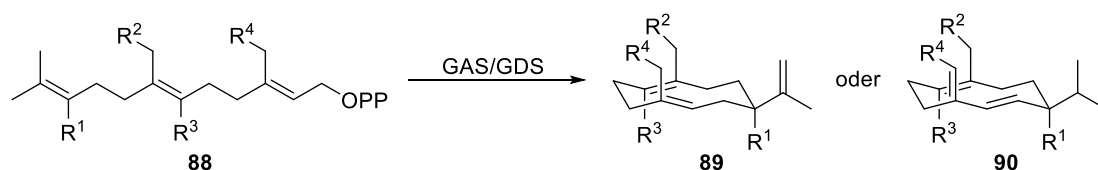
**Schema 12:** Umsetzung von FPP-Analoga **82** und **84** mit Terpenzyklasen.

Des Weiteren wurde das Enolether-Analogon **86** genutzt, um den Einfluss einzelner Aminosäuren der Cop2-TC in einem Hochdurchsatz-Screening auf Zyklisierungsaktivität zu untersuchen (Schema 13).<sup>24</sup> Hierbei wurde die Zyklisierung durch die Freisetzung von Methanol detektiert.



**Schema 13:** Umsetzung des Enolethers **86** zum Aldehyd **87**.

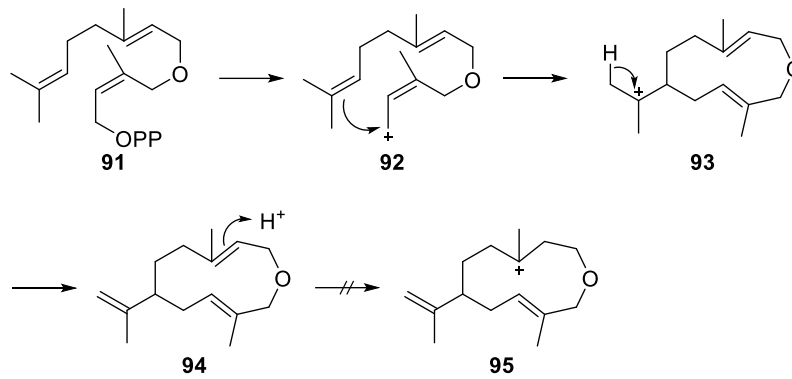
Auch die Umsetzung von monofluorierten-FPP-Derivaten **88a-d** sowie einem Derivat **88e** mit einer Ethylseitenkette mit der Germacren A- (GAS) und Germacren D-Synthase (GDS) lieferte die entsprechenden Germacren-Derivate **89** und **90** nach 1,10-Zyklisierung.<sup>25</sup>



**Schema 14:** Darstellung von Germacren A- (**89**) und Germacren D-Derivaten (**90**). **a:**  $R^1 = F$ , **b:**  $R^2 = F$ , **c:**  $R^3 = F$ , **d:**  $R^4 = F$ , **e:**  $R^2 = Me$ , jeweils alle anderen  $R = H$ .

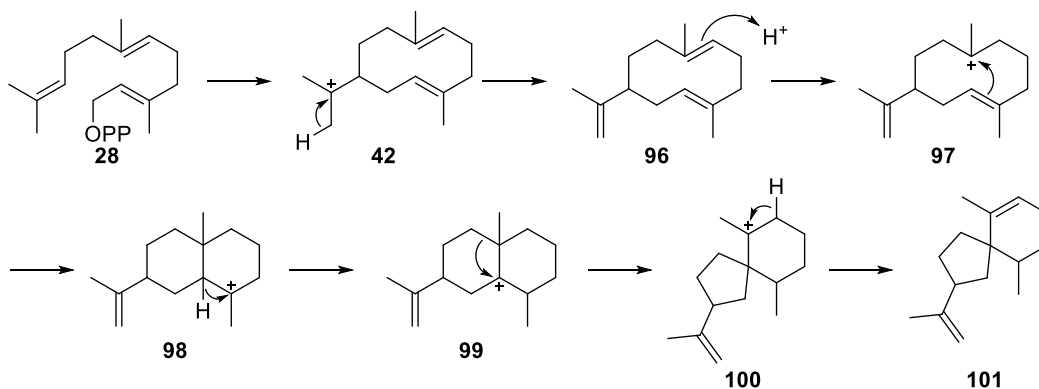
Diese Ergebnisse deuten auf eine gewisse Substratflexibilität von Terpenzyklasen hin, wodurch diese zur Darstellung von unnatürlichen zyklischen Terpendervaten genutzt werden könnten. Aus diesem Grund wurden in dem Forschungsarbeitskreis von KIRSCHNING verschiedene Sesquiterpenzyklasen exprimiert und die Synthese von FPP-Derivaten und Analoga mit geringfügigen Änderungen gegenüber dem natürlichen FPP (**28**) begonnen. Hierbei zeigten erste Untersuchungen von OBERHAUSER und SEIDEL die erfolgreiche Zyklisierung des Ethers **91** mit der Vetispiradien-Synthase (Tps32) (Schema 15).<sup>26</sup>





**Schema 15:** Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung von Ether **94**.

Das Ether-Derivat **91**, welches im Vergleich zum FPP (**28**) mit dem Sauerstoffatom um ein Kettenglied erweitert ist, lieferte den 11-gliedrigen Makrozyklus **94** (Schema 15). Aus dem Vergleich mit der Vetispiradien-Biosynthese (Schema 16) lässt sich schließen, dass die initiale Zyklisierung und anschließende Eliminierung erfolgreich den ungeladenen Makrozyklus **94** lieferte, jedoch die anschließende Protonierung der Doppelbindung zur Fortführung der Reaktionskaskade nicht möglich war. Dies könnte auf die geringe Distanz zum Sauerstoffatom zurückgeführt werden, welches als besserer Protonenakzeptor die Protonierung der Doppelbindung verhindern könnte.

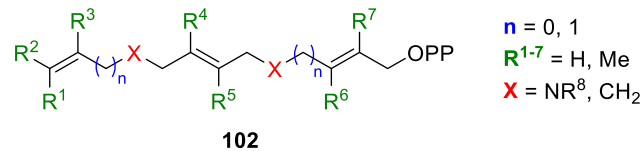


**Schema 16:** Biosynthese von Vetispiradien (**101**).<sup>27</sup>

Diese Beispiele zeigen, dass interessante zyklische Verbindung mithilfe von Terpenzyklasen aus unnatürlichen azyklischen Vorläufern dargestellt werden können. Dabei können die azyklischen Substrate durch unterschiedliche Terpenzyklasen zu diversen zyklischen Produkten führen, wodurch auf einfachem Wege eine Bibliothek an Naturstoff-Derivaten und -Analoga erzeugt werden kann.

### 3 Zielsetzung – Thema I

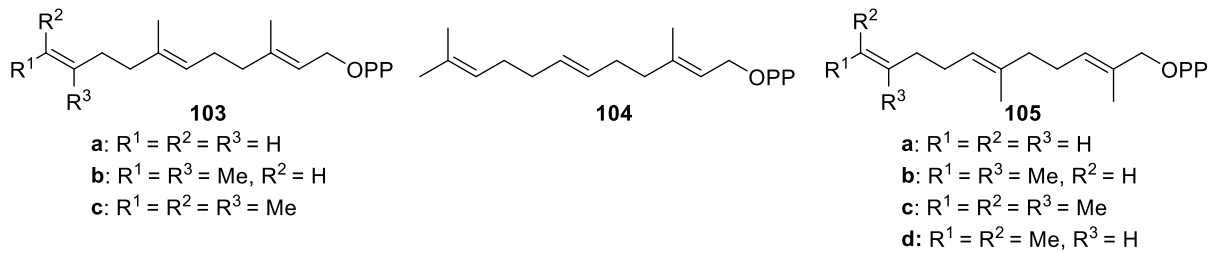
In diesem Teilprojekt der Arbeit sollen azyklische Derivate und Analoga des Sesquiterpens Farnesylpyrophosphat (**28**) für die enzymatische Umsetzung mit Sesquiterpenzyklen dargestellt werden (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Derivatisierungsmöglichkeiten am FPP.

Die Derivate sollen zunächst nur geringfügige Änderungen gegenüber dem natürlichen FPP aufweisen, um essentielle Struktur motive für die Zyklisierungsreaktionen aufzuzeigen. Des Weiteren sollen die Synthesen nach Möglichkeit modular aufgebaut werden, um Syntheseprotokolle zu entwickeln, die den Zugang zu einer großen Bandbreite an Derivaten ermöglichen.

Die Änderungen sollen zum einen das Substitutionsmuster der Doppelbindungen umfassen, weshalb Derivate mit verschobenen, zusätzlichen oder fehlenden Methylgruppen dargestellt werden sollen (Abbildung 5). Da diese Variationen die Stabilität und Bevorzugung der gebildeten Carbokationen verändern, könnte die enzymatische Reaktionskaskade stark beeinflusst werden, wodurch es zu alternativen Mechanismen oder Abbruch der Kaskade kommen kann. Die terminale Doppelbindung ist häufig an der initialen Zyklisierungsreaktion beteiligt, weshalb Derivate **103** mit modifiziertem Methylierungsmuster dieser Doppelbindung dargestellt werden sollen. Zudem soll ein Derivat **104** mit fehlender Methylgruppe an der zentralen Doppelbindung synthetisiert werden, welche wiederum an der initialen oder an nachstehenden Zyklisierungen beteiligt ist. Weitergehend sollen Derivate **105** dargestellt werden, die eine verschobene Methylgruppe der zentralen Doppelbindung sowie der Doppelbindung in Nachbarschaft zum Pyrophosphat aufweisen. Diese sollen an der terminalen Doppelbindung neben dem natürlichen, ebenfalls veränderte Substitutionsmuster aufweisen.



**Abbildung 5:** Derivate mit verändertem Methylierungsmuster.

Zum anderen sollen Kettenverlängerungen mit Heteroatomen durchgeführt werden, wodurch größere Zyklen gebildet werden könnten. Diese Derivate weisen veränderte elektronische und strukturelle Eigenschaften auf, wodurch wiederum die Reaktionskaskade beeinflusst werden kann. Zudem können nachträglich Funktionalisierungen durch die Einführung von Heteroatomen ermöglicht werden. Hierbei bietet sich die Einführung in allylischer Position zwischen zwei Doppelbindungen an, wobei zunächst nur an jeweils einer Position ein Heteroatom zur Kettenverlängerung eingeführt werden soll. Hieraus ergeben sich die Amin-Derivate **106** und **107** in Analogie zu dem Ether **91** (Abbildung 6). Die sekundären Amine könnten darüber hinaus mit unterschiedlichen Substituenten versehen werden.



**Abbildung 6:** Aminderivate **106** und **107**.

Im Anschluss an die Synthese sollen diese Derivate von OBERHAUSER mit unterschiedlichen Sesquiterpenzyklen umgesetzt und hinsichtlich der Bildung von zyklischen Produkten untersucht werden.

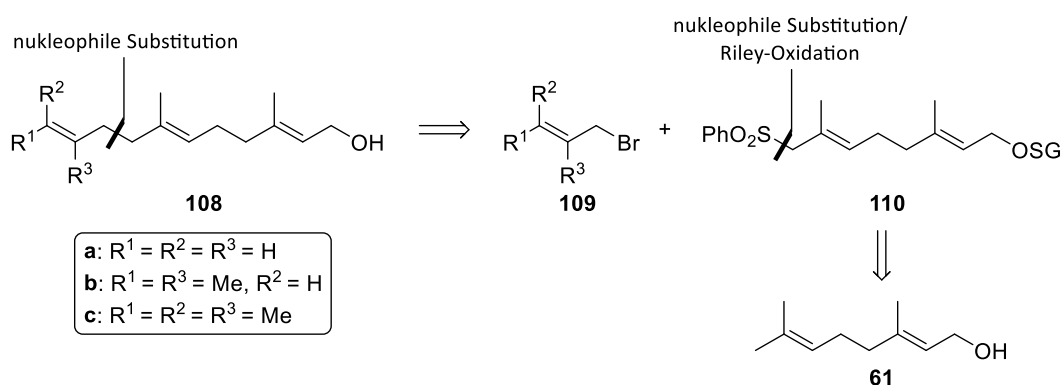
## 4 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse – Thema I

### 4.1 Farnesylderivate mit modifiziertem Methylierungsmuster

#### 4.1.1 Derivate mit modifiziertem Substitutionsmuster der terminalen Doppelbindung

##### 4.1.1.1 Darstellung durch Allyl-Allyl-Kupplung

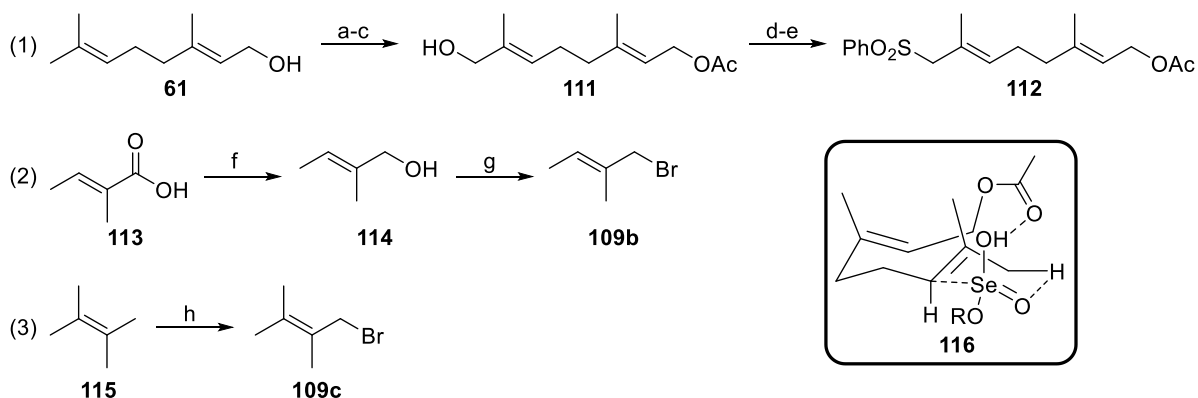
Die Darstellung der Farnesylderivate **108** sollte durch die Kupplung von zwei allylischen Fragmenten erreicht werden. Die retrosynthetische Analyse zeigt, dass hierdurch die Derivate **108** mit einfach zugänglichen Startbausteinen und einem einzigen gemeinsamen Schlüsselbaustein **110** dargestellt werden können (Schema 17). Die Einführung der Sulfon-Gruppe ermöglicht hierbei die Deprotonierung in  $\alpha$ -Stellung und Umsetzung mit den allylischen Bromiden **109**.



**Schema 17:** Retrosynthetische Analyse der Farnesylderivate **108** ausgehend von Geraniol (**61**).

Die Synthese des Sulfon-Fragments **112** erfolgte ausgehend von Geraniol (**61**) (Schema 18, 1). Dieses wurde zunächst mit Essigsäureanhydrid zum Geranylacetat und anschließend in einer Selendioxid-katalysierten RILEY-Oxidation zum Allylalkohol **111** umgesetzt. Die Regioselektivität und Ausbeute dieser Oxidation ist in hohem Maße von der gewählten Schutzgruppe abhängig. Eine Studie von FAIRLAMB *et al.* zeigte, dass die höchsten Ausbeuten mit Sulfonylen und Estern, im Gegensatz zu Ethern und Silylethern, erreicht werden können.<sup>28</sup> Diese Beobachtung kann auf stabilisierende Wasserstoffbrückenbindungen der Carbonyl- bzw. Sulfonyl-Funktion im sechs-gliedrigen Übergangszustand der Reaktion zurückgeführt werden (Schema 18: Übergangszustand **116**). Zudem wurde neben dem gewünschten Alkohol **111** auch der korrespondierende Aldehyd gebildet, welcher umgehend mit Natriumborhydrid reduziert wurde. Hierbei musste die Reaktionstemperatur genau verfolgt und eingehalten

werden, da ansonsten ebenfalls das Acetat reduziert und so das entsprechende Diol erhalten wurde. Im Anschluss wurde der Allylalkohol **111** in einer APPEL-Reaktion zum Allylbromid umgesetzt, wobei die höchste Ausbeute mit *N*-Bromsuccinimid als Bromid-Quelle, im Vergleich zu Tetrabrommethan und Phosphortribromid, erreicht werden konnte. Das Bromid wurde darauf in einer nukleophilen Substitutionsreaktion mit Natriumbenzolsulfonat zum Sulfon-Schlüsselbaustein **112** umgesetzt.



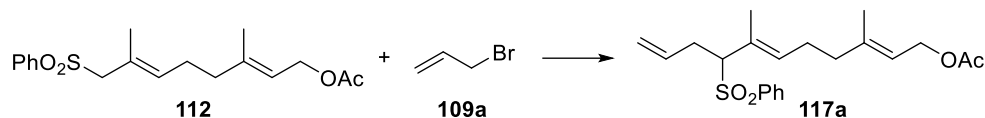
**Schema 18:** Darstellung des Sulfon **112** ausgehend von Geraniol (**61**) und der Allylbromide **109b** und **109c**. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 4-DMAP, EtOAc, RT, 1 h, 98%; b)  $\text{SeO}_2$ , Salicylsäure, *t*-BuOOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 d; c)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, 0 °C, 20 min, 66% (über 2 Stufen); d) NBS,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -20 °C, 2 h, 86%; e)  $\text{PhSO}_2\text{Na}$ , DMF, RT, 19 h, 90%; f)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0 °C → 40 °C, 5 h, 93%; g) NBS,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -20 °C, 3 h, 62%; h) NBS,  $(\text{PhCO}_2)_2$ ,  $\text{CCl}_4$ , 85 °C, 3 h, 50%.

Die allylischen Kupplungspartner **109b** und **109c** wurden in kurzen Reaktionssequenzen synthetisiert (Schema 18, 2-3) und Allylbromid (**109a**) war kommerziell erhältlich. Das Bromid **109b** wurde ausgehend von dem Naturstoff Tiglinsäure (**113**) durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und anschließender APPEL-Reaktion erhalten. Die radikalische Bromierung von 2,3-Dimethyl-2-buten (**115**) mit *N*-Bromsuccinimid lieferte das Allylbromid **109c**.

Das allylische Sulfon **112** sollte im Folgenden, nach Deprotonierung in  $\alpha$ -Stellung mit einer geeigneten Base, in einer nukleophilen Substitutionsreaktion mit den Allylbromiden **109** umgesetzt werden. In Vorarbeiten von SEIDEL wurde bereits an ähnlichen Substraten gezeigt, dass diese Transformation mit *n*-Butyllithium als Base nicht zur Produktbildung führt.<sup>26a</sup> In der Literatur konnte die Darstellung von ähnlichen Strukturen mitunter durch die Verwendung von *n*-Butyllithium als Base, in der Regel unter Verwendung des Additivs HMPA, erreicht werden, aber auch der Einsatz anderer Basen wurde beschrieben.<sup>18</sup> Daher wurde diese

Reaktion unter Verwendung verschiedener Basen, Additiven, Lösungsmittel und Temperaturen untersucht (Tabelle 1).

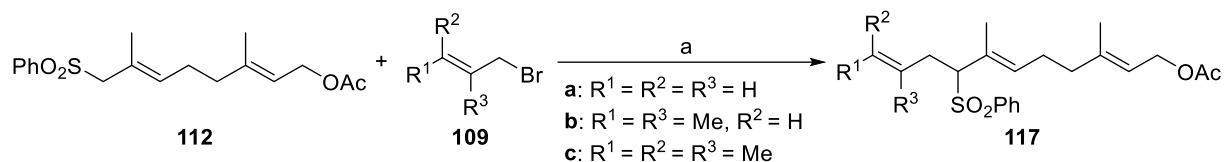
**Tabelle 1:** Experimente zur Kupplung von Sulfon **112** mit Allylbromid (**109a**).



Eintrag	Base	Additiv	Lösungsmittel	$T / ^\circ\text{C}$	Umsatz (Ausbeute) <sup>a</sup>
1	<i>n</i> -BuLi	TMEDA	THF	-78	-
2	LiHMDS	TMEDA	DME	-40	-
3	LDA	TMEDA	THF	-78	-
4	NaHMDS	-	DME	-40	42% <b>117a</b> , 35% <b>112</b>
5	KHMDS	-	DME	-40	100% <b>117a</b> (71%)
6	<i>t</i> -BuOK	-	DME	-40	85% <b>112</b> , 15% <b>112</b>

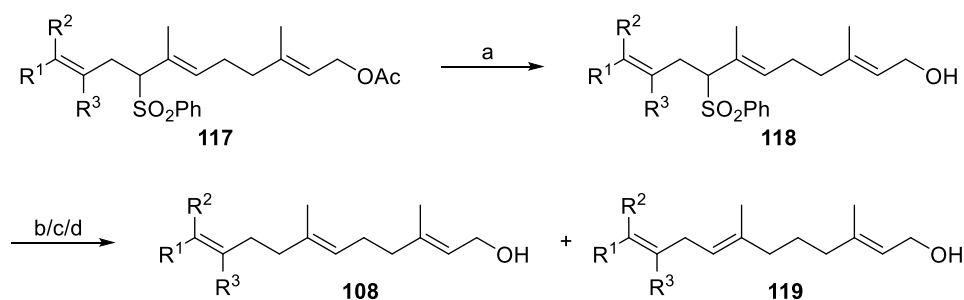
<sup>a</sup> Verhältnis nach GC-MS (Nebenprodukte nicht erwähnt); isolierte Ausbeute.

Die Experimente bestätigten die Ergebnisse von SEIDEL, in denen die Verwendungen von *n*-Butyllithium als Base nicht zur gewünschten Produktbildung führte (Tabelle 1, Eintrag 1). Zudem zeigte die GC-MS-Untersuchung der Rohprodukte die Bildung verschiedener unbekannter Nebenprodukte in signifikanten Mengen bei der Verwendung von Lithium-Basen (Tabelle 1, Eintrag 1-3). Der Einsatz von Natrium- und Kalium-Basen führte hingegen zur Bildung des gewünschten Produktes **117a** (Tabelle 1, Eintrag 4-6). Ein vollständiger Umsatz und eine hohe Ausbeute nach Isolierung wurde unter Verwendung von KHMDS als Base erreicht (Tabelle 1, Eintrag 6). In weiteren Kontrollexperimenten wurde gefunden, dass die Temperatur und das Lösungsmittel einen großen Einfluss auf den Reaktionsverlauf haben. Die Durchführung oberhalb von -40 °C führte zur vermehrten Bildung von Nebenprodukten und die Verwendung von THF und DMF als Lösungsmittel ging mit geringeren Ausbeuten einher. Die genaue Einhaltung der gefundenen Bedingungen resultierte schlussendlich in der Darstellung der gewünschten Derivate **117** in sehr guten Ausbeuten (Schema 19).



**Schema 19:** Kupplung von Sulfon **112** mit den Allylbromiden **109**. Reaktionsbedingungen: a) 1) Sulfon **112**, KHMDS, DME,  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , 0,5 h, 2) Bromid **109**,  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , 2-3 h, **117a**: 68%, **117b**: 72%, **117c**: 85%.

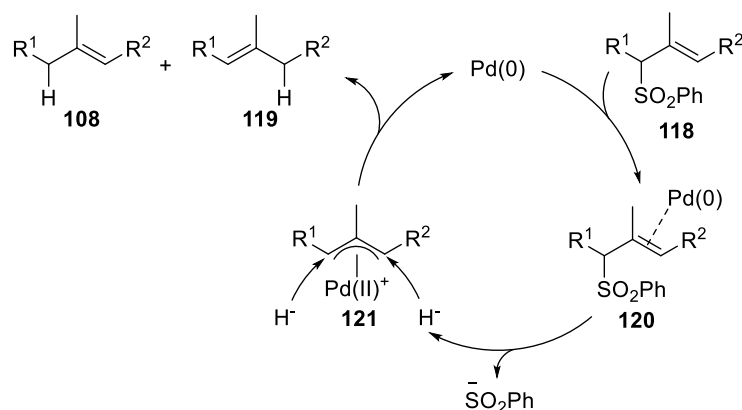
Abschließend sollten die gewünschten Farnesylderivate **108** durch Acetatspaltung und reduktiver Entfernung der allylischen Sulfongruppe dargestellt werden (Schema 20). Die Acetatspaltung erfolgte quantitativ in methanolischer Natriummethanolat-Lösung. Die reduktive Entfernung der Sulfongruppe sollte durch eine Palladium-katalysierte Reaktion mit Lithiumtriethylborhydrid erfolgen.<sup>18</sup> Obwohl die Abspaltung der Sulfongruppe erfolgreich verlief, zeigte die NMR-spektroskopische Untersuchung die Bildung der beiden Isomere **108** und **119**, welche nicht voneinander getrennt werden konnten. Weitergehend wurde die Abspaltung mit Natriumamalgam<sup>29</sup> und Lithiumnaphthalenid<sup>30</sup> untersucht, wobei ebenfalls ein nicht trennbares Isomerengemisch erhalten wurde. Dieses Problem wurde ebenfalls von Li bei der Darstellung eines ähnlichen Strukturfragments beschrieben.<sup>18c</sup>



**Schema 20:** Acetatspaltung und reduktive Entfernung der Sulfongruppe. Reaktionsbedingungen: a) NaOMe, MeOH,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 3 h, quant.; b) Pd(dppe)Cl<sub>2</sub>, LiBHET<sub>3</sub>, THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h; c) Na<sub>x</sub>Hg<sub>y</sub>, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, MeOH,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h; d) LiNap, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 10 min.

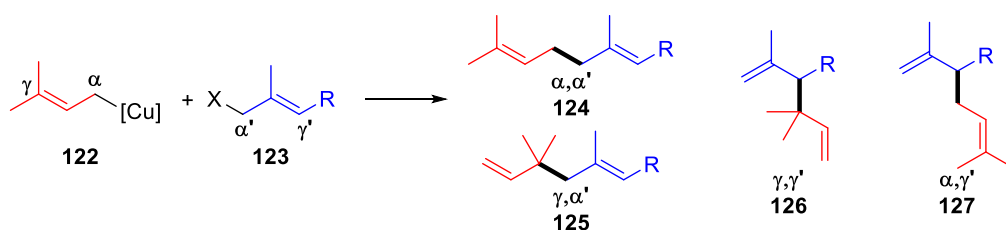
Die Bildung des Isomerengemisches in der reduktiven Desulfonierung kann durch eine mechanistische Betrachtung erklärt werden (Schema 21).<sup>31</sup> Zunächst bildet sich ein  $\eta^2$ - $\pi$ -Allylkomplex **120** durch die Koordination des Pd(0)-Katalysators an die Doppelbindung. Die anschließende oxidative Addition entfernt die Sulfongruppe unter Bildung des  $\eta^3$ - $\pi$ -Allylkomplexes **121**, welcher von dem weichen Hydrid-Nukleophil an zwei Positionen angegriffen werden kann. Das Substitutionsmuster des eingesetzten Sulfons **118** ergibt hierbei

keine Präferenz für eine der möglichen Angriffspositionen aufgrund von sterischen Wechselwirkung oder der Bildung einer energetisch bevorzugten Doppelbindung. Entsprechend resultiert ein Gemisch der beiden möglichen Isomere **108** und **119**.



**Schema 21:** Mechanismus der Palladium-katalysierten reduktiven Desulfonierung.

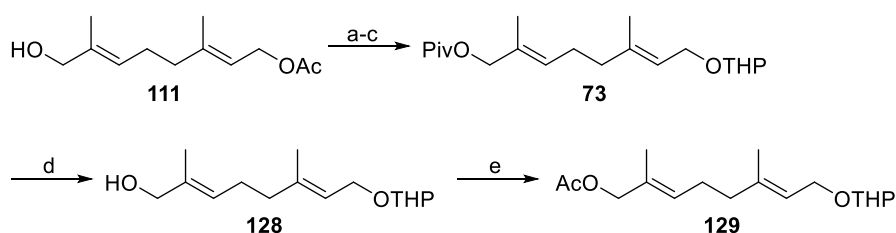
Alternativ sollte die Kupfer-katalysierte Reaktion zwischen Allylmagnesiumbromiden und Elektrophilen untersucht werden. Die Kupfer-katalysierte Kupplung birgt jedoch Regio- und Chemoselektivitätsprobleme auf Seiten beider Substrate (Schema 22).<sup>32,33</sup> Hierbei kann die weiche allylische Organokupfer-Verbindung sowohl aus  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Position nukleophil angreifen, wodurch bei substituierten Substraten, wie zum Beispiel **122**, zwei verschiedene Produkte gebildet werden können. Auf gleiche Weise kann das allylische Elektrophil **123** von der weichen Organokupfer-Verbindung wiederum in  $\alpha'$ - und  $\gamma'$ -Position angegriffen werden. Entsprechend ist die Bildung von vier Produkten **124-127** möglich. Die Selektivität auf der Seite des Elektrophils **123** sollte jedoch nach BÄCKVALL durch die Verwendung von Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> als Katalysator, THF als Lösungsmittel und Reaktion bei tiefen Temperaturen zu den unverzweigten Produkten **124** und **125** führen.



**Schema 22:** Mögliche Reaktionsprodukte der Kupfer-katalysierten Allyl-Allyl-Kupplung.

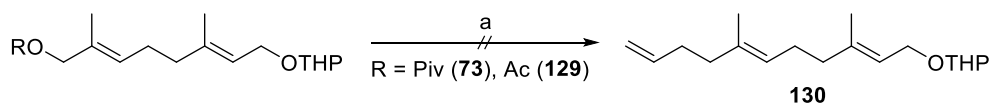


Hierfür wurden zunächst die elektrophilen Kupplungspartner, das Pivalat **73** und das Acetat **129**, ausgehend von Alkohol **111** dargestellt (Schema 23).<sup>34</sup>



**Schema 23:** Darstellung des Pivalat **73** und Acetat **129**. Reaktionsbedingungen: a) PivCl, Py, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1.5 h; b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT, 1 h, 74% (über 2 Stufen); c) DHP, *p*-TsOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 h, 97%; d) DiBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 2 h, 86%; e) Ac<sub>2</sub>O, DMAP, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOAc, RT, 16 h, 86%.

Anschließend wurden die Kupplungspartner **73** und **129** unter Verwendung von Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> als Katalysator mit Allylmagnesiumbromid umgesetzt (Schema 24).<sup>34,32</sup> Dabei kann zunächst die Reaktionsweise des Nucleophils aufgrund der fehlenden Substituenten vernachlässigt werden. Diese Umsetzung lieferte abhängig von der Zugabereihenfolge und Stöchiometrie der Reagenzien lediglich das Acetat **129**, Pivalat **73** oder die entsprechenden 1,2-GRIGNARD-Additionsprodukte.



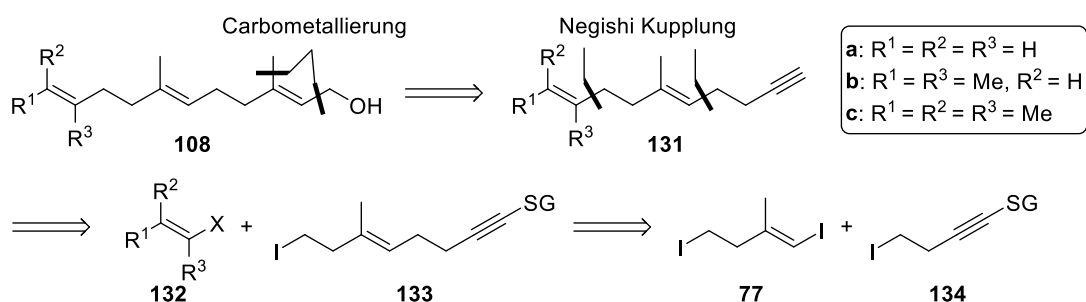
**Schema 24:** Kupfer-katalysierte allylische Substitution mit Allylmagnesiumbromid. Reaktionsbedingungen: a) Allylmagnesiumbromid, Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>, THF, -78 °C, 2-20 h.

Diese Reaktion wurde, aufgrund fehlender Umsetzung und literaturbekannter Regio- und Chemoselektivitätsprobleme, nicht weitergehend untersucht.<sup>32,33</sup>

Schlussendlich konnten die Farnesylderivate **108** auf den beschriebenen Wegen nicht isomerenrein dargestellt werden, weshalb diese Synthesestrategie verworfen wurde und im folgenden Kapitel eine alternative Syntheseroute beschrieben wird.

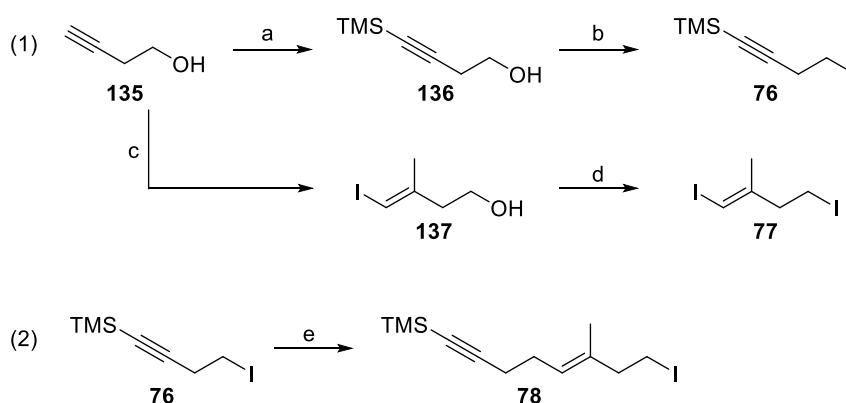
#### 4.1.1.2 Darstellung mittels Homoallyl- und Homopropargyl-Alkenyl-Kupplung

Die Bildung von Isomergemischen bei der Synthese der Farnesylderivate **108** basierend auf der Allyl-Allyl-Kupplung (vgl. 4.1.1.1) resultierte in einer neuen Synthesestrategie basierend auf der Homoallyl- und Homopropargyl-Alkenyl-Kupplung sowie der Carbometallierung nach NEGISHI.<sup>20</sup> Die retrosynthetische Analyse zeigt, dass hierdurch die gewünschten Derivate ausgehend von einem gemeinsamen Baustein **133** dargestellt werden können (Schema 25).



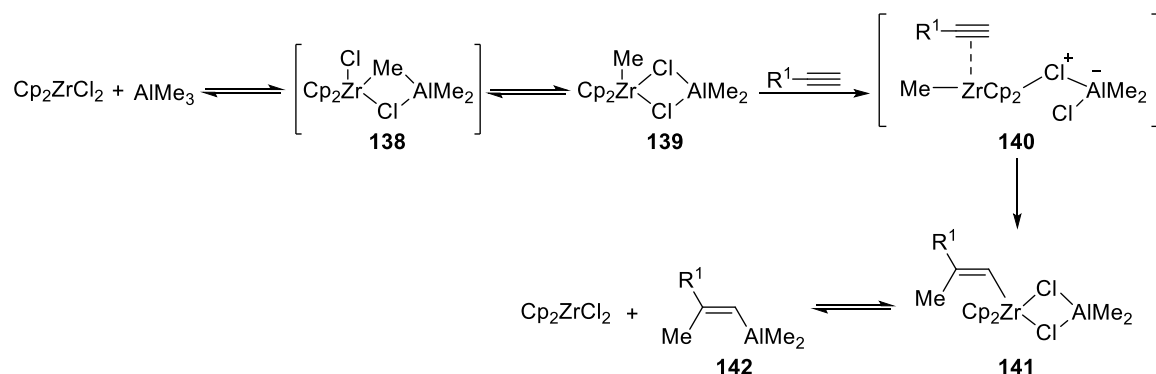
**Schema 25:** Überarbeitete retrosynthetische Analyse der Farnesylderivate **108**.

Die Synthese erfolgte ausgehend von 3-Butin-1-ol (**135**) zunächst mit der Schützung des terminalen Alkins mit einer TMS-Gruppe und anschließender Überführung des Alkohols **136** in einer APPEL-Reaktion in das Alkylidiod **77** (Schema 26, 1). Ebenfalls ausgehend von 3-Butin-1-ol (**135**) wurde das Vinylidiod **77** durch eine Zirkonium-katalysierte Methylaluminierung und anschließender Umsetzung mit Iod erhalten.



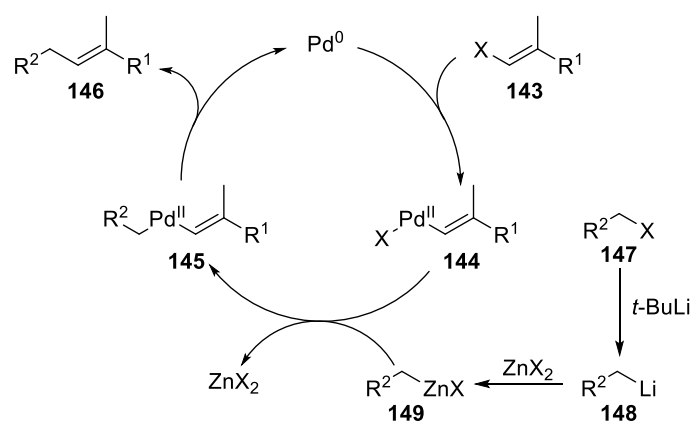
**Schema 26:** Darstellung des gemeinsamen Baustein **78**. Reaktionsbedingungen: a) 1) *n*-BuLi, THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 0.5 h, 2) TMSCl,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 2 h, 98%; b)  $\text{I}_2$ , PPh<sub>3</sub>, Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h, 76%; c) 1)  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ , AlMe<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-25^\circ\text{C}$ , 20 min, 2) **135** (vorher mit AlMe<sub>3</sub> in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $0^\circ\text{C}$  versetzt),  $-25^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 18 h, 3)  $\text{I}_2$  in Et<sub>2</sub>O,  $-25^\circ\text{C}$ , 3 h, 81%; d)  $\text{I}_2$ , PPh<sub>3</sub>, Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h, 73%; e) 1) *t*-BuLi, Et<sub>2</sub>O,  $-78^\circ\text{C}$ , 0.5 h, 2) ZnBr<sub>2</sub> in THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$ , 20 min, 3) **77** und Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) in THF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 4 h, 81%.

Der Mechanismus der Methylaluminierung beschreibt die Orbital-kontrollierte, Aluminium-vermittelte *syn*-Methylzirkonisierung (**140** → **141**) zu der Alkenyl-Aluminium-Spezies **142** (Schema 27).<sup>35</sup>



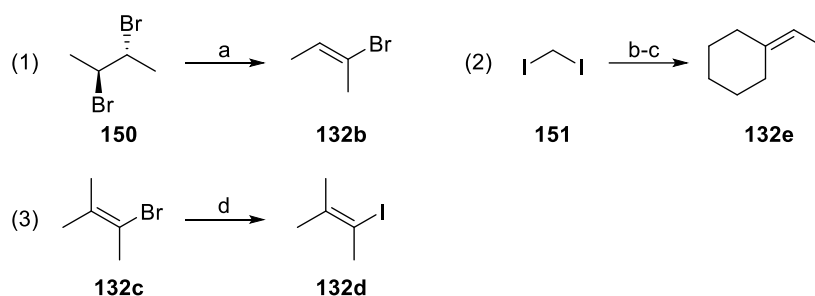
**Schema 27:** Zirkonium-katalysierte Methylaluminierung.

Der erhaltene Alkohol **137** wurde ebenfalls in einer APPEL-Reaktion zum Alkyliodid **77** überführt (Schema 26, 1). Die Fragmente **76** und **77** wurden im Anschluss in einer NEGISHI-Kupplung umgesetzt (Schema 26, 2). Hierfür erfolgte zunächst ein Metall-Halogen-Austausch zwischen dem Homopropargyliodid **76** und *t*-Butyllithium, gefolgt von einer Transmetallierung mit Zinkbromid und anschließender Palladium-katalysierter Kreuzkupplung mit dem Vinyljodid **77** (Schema 28). Die NEGISHI-Kupplung beginnt ausgehend von einer Pd(0)-Spezies mit der oxidativen Addition des Vinylhalogenids **143** zu der Pd(II)-Spezies **144**.<sup>35</sup> Im Anschluss kommt es zu einer Transmetallierung der Alkylzinkverbindung **149** zu dem Komplex **145** und die abschließende reduktive Eliminierung liefert das Kreuzkupplungsprodukt **146** und den Pd(0)-Katalysator.



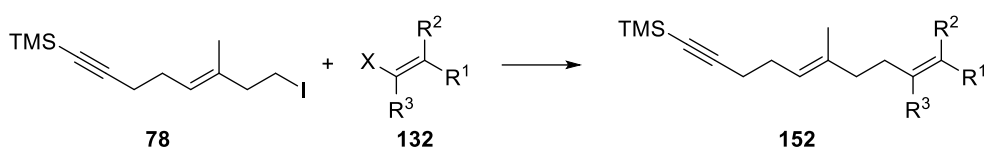
**Schema 28:** Mechanismus der Palladium-katalysierten NEGISHI-Kupplung.


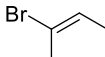
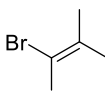

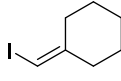
Ausgehend von dem erhaltenen Homoallyliodid **78** sollten in einer weiteren NEGISHI-Kupplung unterschiedlich substituierte Ethenbausteine eingeführt werden. Die benötigten Vinylhalogenide **132b,d,e** mussten hierfür in kurzen Reaktionssequenzen hergestellt werden (Schema 29) oder waren kommerziell verfügbar (**132a,c**). Das Vinylbromid **132b** wurde aus *meso*-2,3-Dibrombutan (**150**) mit Kaliumhydroxid in einer E2-Eliminierungsreaktion erhalten.<sup>36</sup> Das Cyclohexan-Derivat **132e** wurde in einer STORK-ZHAO-Olefinierung aus Cyclohexanon und dem korrespondierendem Phosphonium-Salz dargestellt.<sup>37</sup> Des Weiteren wurde das Vinylbromid **132c** in einer Kupfer-katalysierten FINKELSTEIN-Reaktion nach BUCHWALD mit Natriumiodid in das Vinyljodid **131d** überführt.<sup>38</sup>



**Schema 29:** Synthese der Vinylhalogenide **132**. Reaktionsbedingungen: a) KOH, (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, 130 °C, 1 h, 73%; b) PPh<sub>3</sub>, PhMe, 50 °C, 24 h, 67%; c) NaHMDS, Cyclohexanon, THF, -20 °C → RT, 2 h, 64%; d) CuI, NaI, DMEDA, *n*-BuOH, 120 °C, 20 h, 69%.

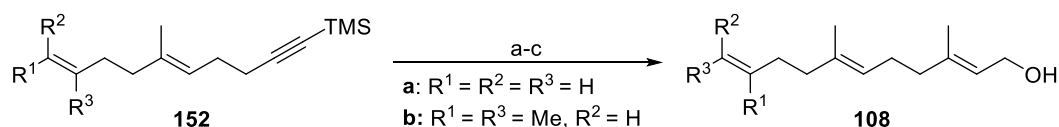
Die Durchführung der Palladium-katalysierten NEGISHI-Kupplung zeigte die Umsetzung des Homoallyliodids **78** mit den Vinylhalogeniden **132a** und **132b** (Tabelle 2, Eintrag 1-2). Allerdings konnte bei dem Vinylbromid **132c** (Tabelle 2, Eintrag 3) und dem Cyclohexan-Derivat **132e** (Tabelle 2, Eintrag 5) kein Umsatz beobachtet werden. Ebenfalls die Verwendung des Vinyljodids **132d** (Tabelle 2, Eintrag 4) anstelle des Bromids **132c** zeigte lediglich einen sehr geringen Umsatz. Zudem war es nicht möglich das gebildete Produkt **152c** von dem β-H-Eliminierungsprodukt zu trennen. Die Verwendung von unterschiedlichen Katalysatorsystemen führte gleichermaßen zu keiner Produktbildung.

**Tabelle 2:** NEGISHI-Kupplung mit den Vinylhalogeniden **132**.<sup>a</sup>

Eintrag	Vinylhalogenid <b>132</b>	Produkt, Ausbeute <sup>b</sup>
1	 <b>132a</b>	<b>152a</b> , 93%
2	 <b>132b</b>	<b>152b</b> , 74%
3	 <b>132c</b>	<b>152c</b> , -
4 <sup>c</sup>	 <b>132d</b>	<b>152c</b> , Spuren
5	 <b>132e</b>	<b>152e</b> , -

a) Reaktionsbedingungen: 1) *t*-BuLi, Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 0.5 h, 2) ZnBr<sub>2</sub> in THF, -78 °C → 0 °C, 20 min, 3) **132** und Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) in THF, 0 °C → RT, 3-20 h; b) isolierte Ausbeuten; c) Variation Katalysator: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(dppe)Cl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> und SPhos, Pd(OAc)<sub>2</sub> und Xantphos.

Im Anschluss wurden die erhaltenen Kupplungsprodukte **152a** und **152b** mit Kaliumhydroxid in die terminalen Alkine **131** überführt (Schema 30). Diese wurden darauf in einer Zirkonium-katalysierten Methylaluminierungsreaktion und anschließender Umsetzung mit Chlorameisensäuremethylester zu den entsprechenden α, β-ungesättigten Estern **153** transformiert. Zuvor wurde die direkte Umsetzung der Aluminium-Verbindungen mit Paraformaldehyd zu den Alkoholen **108** untersucht. Diese zeigte jedoch geringe Ausbeuten und auch die Erhöhung der Nukleophilie durch Bildung des Aluminat-Komplexes mit *n*-Butyllithium zeigte keinen besseren Umsatz.<sup>39</sup> Im Gegensatz dazu konnte die Reaktion mit Chlorameisensäuremethylester umgehend mit guten Ausbeuten durchgeführt werden. Abschließend wurden die gewünschten Farnesylderivate **108** durch Reduktion der Ester **153** erhalten.

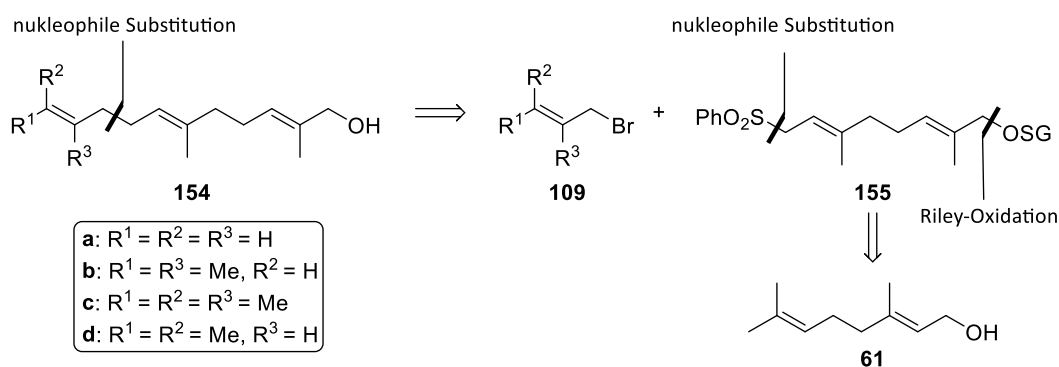


**Schema 30:** Abschließende Darstellung der Farnesylderivate **108**. Reaktionsbedingungen: a) KOH, MeOH, H<sub>2</sub>O, RT, 4 h; b) 1) Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>, AlMe<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 28 h, 2) ClCO<sub>2</sub>Me, *n*-Hexan, RT, 18 h, **153a**: 65%, **153b**: 57% (über 2 Stufen); c) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 3 h, **108a**: 76%, **108b**: 75%.

Schlussendlich konnten zwei der gewünschten Farnesylderivate **108** erfolgreich synthetisiert werden, welche im Folgenden in die entsprechenden Pyrophosphate **103** überführt werden sollten (Kapitel 4.3).

#### 4.1.2 Derivate mit verschobenen Methylgruppen

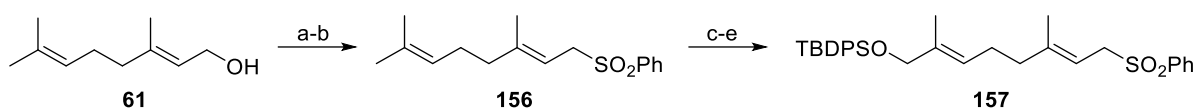
Die Darstellung der Farnesylderivate **154**, mit verschobenen Methylgruppen an den internen und unterschiedlichen Substitutionsmustern an der terminalen Doppelbindung, sollte ebenfalls basierend auf einer Allyl-Allyl-Kupplung erreicht werden (vgl. 4.1.1.1). Die retrosynthetische Analyse zeigt, dass hierdurch die Derivate **154** ausgehend von einem gemeinsamen Schlüsselbaustein **155** in einer kurzen Reaktionssequenz dargestellt werden können (Schema 31).



**Schema 31:** Retrosynthetische Analyse der Farnesylderivate **154**.

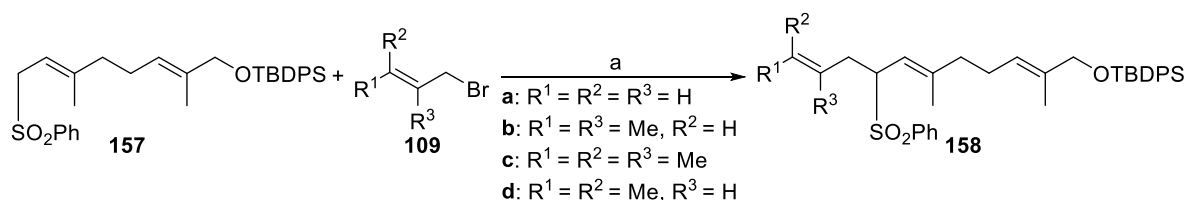
Die Synthese erfolgte ausgehend von Geraniol (**61**) mit der Überführung des allylischen Alkohols in das korrespondierende Bromid über eine APPEL-Reaktion und anschließender nukleophilen Substitutionsreaktion mit Natriumbenzolsulfinat zu dem Sulfon **156** (Schema 32). Dieses wurde darauf in einer RILEY-Oxidation zu dem Allylalkohol umgesetzt. Diese Oxidation lieferte ein Gemisch aus gewünschten Alkohol und dem korrespondierenden Aldehyd, welcher umgehend im Rohprodukt mit Natriumborhydrid reduziert wurde. Die Regioselektivität

der Oxidation lässt sich wiederum durch den dirigierenden Effekt der Sulfonyl-Funktion erklären (vgl. Schema 18: Übergangszustand **116**). Die Schützung des Alkohols mit einer TBDPS-Gruppe lieferte den Schlüsselbaustein **157** für die Darstellung der verschiedenen Derivate **154**.



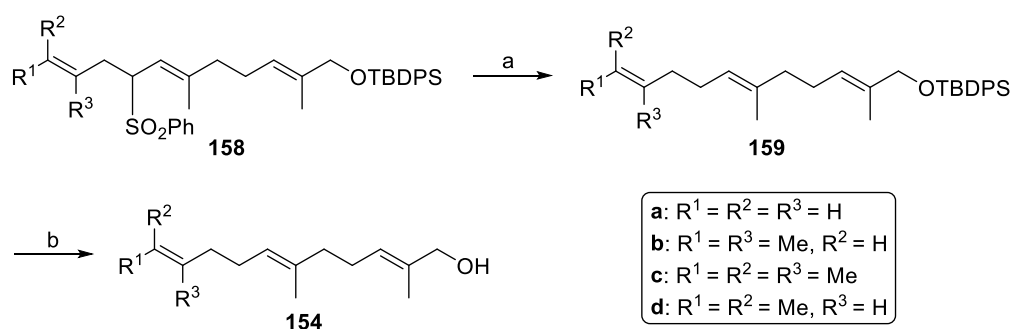
**Schema 32:** Darstellung des Schlüsselbaustein **157**. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 4.5 h; b)  $\text{PhSO}_2\text{Na}$ , DMF, RT, 20 h, 61% (über 2 Stufen); c)  $\text{SeO}_2$ , Salicylsäure, *t*-BuOOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 20 h; d)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min, 64% (über 2 Stufen); e) TBDPSCI, Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 h, 89%.

Das optimierte Protokoll zur Deprotonierung und nukleophilen Substitution mit den Allylbromiden **109** zu den Sulfonen **117** (vgl. 4.1.1.1, Tabelle 1, Schema 19) konnte ebenfalls für den Sulfon-Kupplungspartner **157** angewendet werden (Schema 33). Die hierfür benötigten Allylbromide **109** wurden wie bereits beschrieben synthetisiert (Schema 18) oder waren kommerziell erhältlich (**109a,d**). Die Umsetzung der allylischen Reaktionspartner **157** und **109** verlief mit sehr guten Ausbeuten.



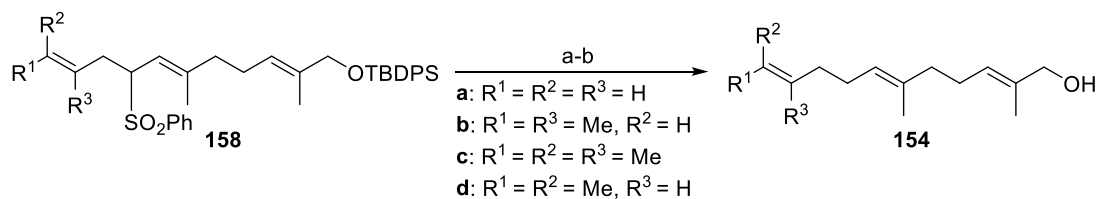
**Schema 33:** Kupplung zwischen dem Schlüsselbaustein **157** und den Allylbromiden **109**. Reaktionsbedingungen: a) 1) Sulfon **157**,  $\text{KHMDs}$ , DME,  $-40^\circ\text{C}$ , 0.5 h, 2) Bromid **109**,  $-40^\circ\text{C}$ , 2-3 h, **158a**: 95%, **158b**: 97%, **158c**: 88%, **158d**: 84%

Abschließend sollte die Sulfongruppe in einer Palladium-katalysierten reduktiven Desulfonierung mit Lithiumtriethylborhydrid und die Silylschutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid entfernt werden. Zunächst wurde jeweils die Sulfongruppe entfernt, wobei die Ausbeuten, mit Ausnahme von Derivat **159a**, relativ gering ausfielen (Schema 34). Dies konnte darauf zurückgeführt werden, dass das korrespondierende Silanol teilweise in der Palladium-katalysierten Reaktion eliminiert wurde. Im Anschluss erfolgte die Alkoholentschützung zu den Farnesylderivaten **154**.



**Schema 34:** Darstellung der Farnesylderivate **154**. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ ,  $\text{LiBHET}_3$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h, **159a**: 81%, **159b**: 48%, **159c**: 37%, **159d**: 52%; b) TBAF, THF, RT, 2 h, **154a**: 89%, **154b**: 94%, **154c**: 83%, **154d**: 92%.

Aufgrund der geringen Ausbeuten bei der Entfernung der Sulfongruppe wurde die Reaktionsreihenfolge geändert, so dass zunächst der Alkohol entschützt wurde, um eine Eliminierung zu verhindern (Schema 35). Darauf wurde abschließend die Sulfongruppe entfernt und somit die Farnesylderivate **154** mit höheren Ausbeuten erhalten.



**Schema 35:** Abschließende Darstellung der Farnesylderivate **154** mit veränderter Reaktionsfolge. Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF, RT, 2 h; b)  $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ ,  $\text{LiBHET}_3$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h, **154a**: 79%, **154b**: 77%, **154c**: 45%, **154d**: 75% (über 2 Stufen).

Im Vergleich zur vorher beschriebenen Bildung von Konstitutionsisomeren (Schema 20) konnte dies bei der Entfernung der Sulfongruppe zu den Farnesylderivaten **154** nicht beobachtet werden. Dieses Resultat kann durch die bevorzugte Bildung der gewünschten höher substituierten Doppelbindung erklärt werden. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass die Entfernung der Sulfongruppe im Derivat **158c** mit der vierfach-substituierten terminalen Doppelbindung nicht vollständig ablief, aber das Substrat zum größten Teil wiedergewonnen werden konnte.

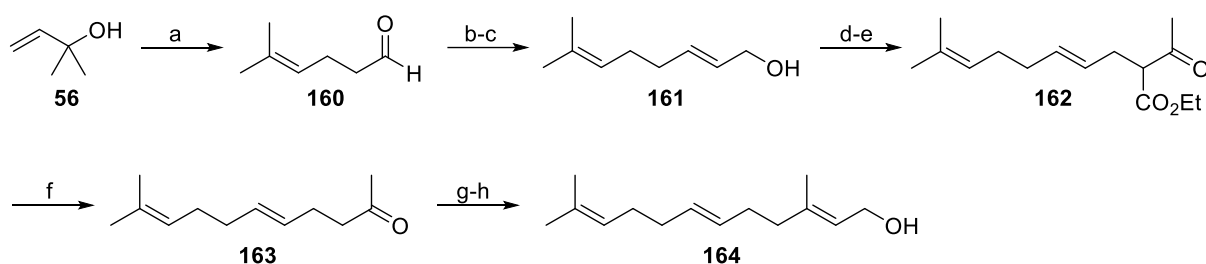
Schlussendlich konnten verschiedene Farnesylderivate **154** mit verschobenen Methylgruppen an den internen Doppelbindungen und unterschiedlichen Substitutionsmustern an der



terminalen Doppelbindung dargestellt werden, welche im Folgenden in die entsprechenden Pyrophosphate **105** überführt werden sollten (Kapitel 4.3).

#### 4.1.3 7-Desmethyl-farnesol

Die Synthese von (*E,E*)-7-Desmethyl-farnesol (**164**) erfolgte nach einer abgewandelten Route von MATSUI und McDONALD (Schema 36).<sup>40,41</sup> Die synthetischen Schlüsselschritte bestehen aus einer CLAISEN-Umlagerung und zwei HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktionen.



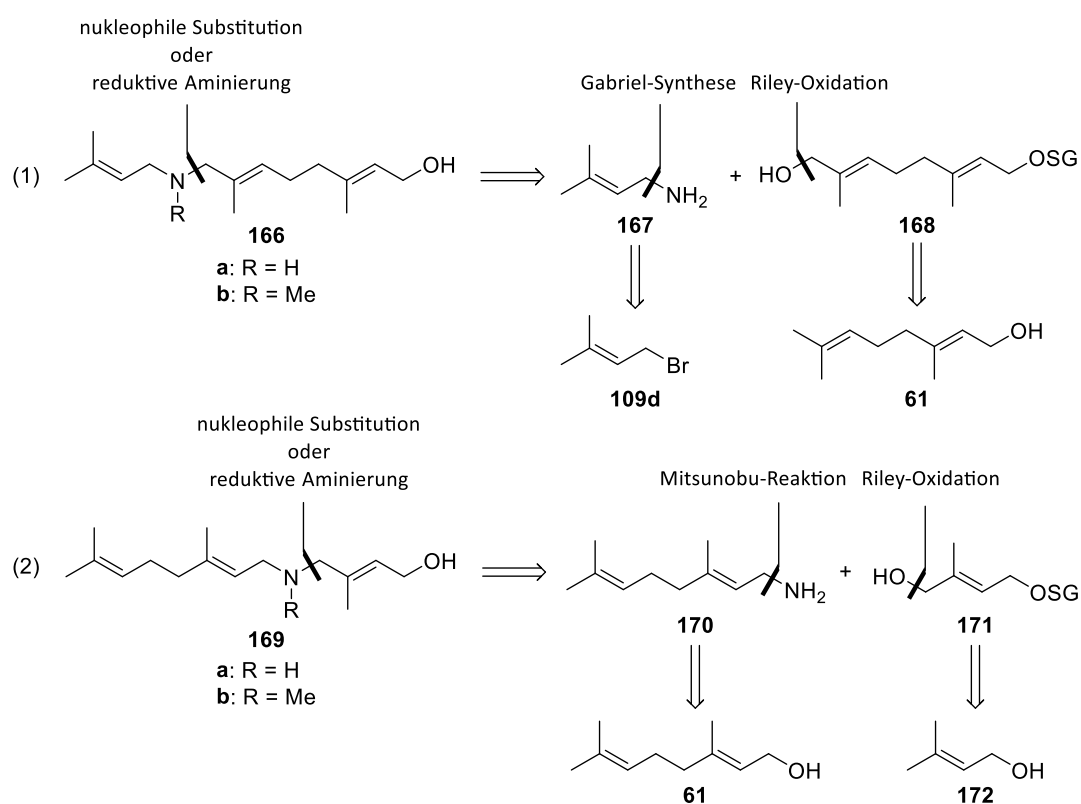
**Schema 36:** Darstellung von (*E,E*)-7-Desmethyl-farnesol (**164**). Reaktionsbedingungen: a) Ethylvinylether,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , 1.5 h; b)  $\text{MeO}_2\text{CCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$  (**165**),  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 20 h, 83%; c) *Di*BAl-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 6.5 h, 88%; d)  $\text{PBr}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 2 h; e) Ethylacetoacetat, NaH, DMF,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 100\text{ }^\circ\text{C}$ , 5.5 h, 28% (über 2 Stufen); f)  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , EtOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , 19 h, 72%; g)  $\text{MeO}_2\text{CCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$  (**165**), NaH, DME, RT, 2 d; h) *Di*BAl-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 6 h, 71% (über 2 Stufen).

Die Darstellung von (*E,E*)-7-Desmethyl-farnesol (**164**) begann mit der säurekatalysierten Reaktion des tertiären Allylalkohols **56** mit Ethylvinylether in einer Kaskade aus Acetalbildung, Eliminierung und abschließender CLAISEN-Umlagerung zu Aldehyd **160**. Der Aldehyd **160** wurde darauf in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion mit dem Phosphonat **165** zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester umgesetzt. Anschließende Reduktion zum Alkohol **161** und Reaktion mit Phosphortribromid lieferte das korrespondierende Bromid, welches mit Ethylacetoacetat in den  $\beta$ -Ketoester **162** überführt wurde. Das Keton **163** wurde nach Verseifung und Decarboxylierung von Ester **162** mit Bariumhydroxid erhalten und darauf in einer weiteren HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester überführt. Schlussendliche *Di*BAl-H-Reduktion lieferte das (*E,E*)-7-Desmethyl-farnesol (**164**).

Im Anschluss sollte das erhaltene (*E,E*)-7-Desmethyl-farnesol (**164**) in das entsprechende Pyrophosphat umgesetzt werden, allerdings wurde die Zersetzung während der Lagerung festgestellt, so dass diese Transformation nicht möglich war.

## 4.2 Farnesylderivate mit Aminogruppen

Die retrosynthetische Analyse der Aminoderivate **166** und **169** zeigt, dass die Einführung des Amins in das Grundgerüst entweder über eine nukleophile Substitutionsreaktion oder eine reduktive Aminierung erfolgen könnte (Schema 37). Im Falle des Aminoderivates **166** sollte dies ausgehend von Allylamin **167** und Alkohol **168** erfolgen. Der Alkohol **168** sollte hierfür in den entsprechenden Aldehyd oder das entsprechende Halogenid überführt werden. In gleicher Weise sollte das Aminderivat **169** ausgehend von Geranylamin (**170**) und dem Allylalkohol **171** dargestellt werden. Zudem sollten die sekundären Amine **166a** und **169a** mit Resten wie Methylgruppen in die entsprechenden tertiären Amine überführt werden.

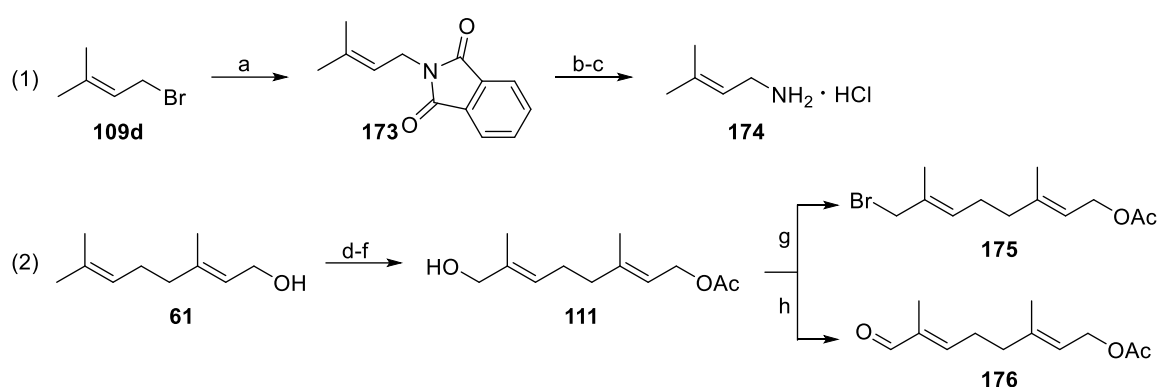


**Schema 37:** Retrosynthetische Analyse der Aminoderivate **166** und **169**.

### 4.2.1 Darstellung von Aminoderivat **166**

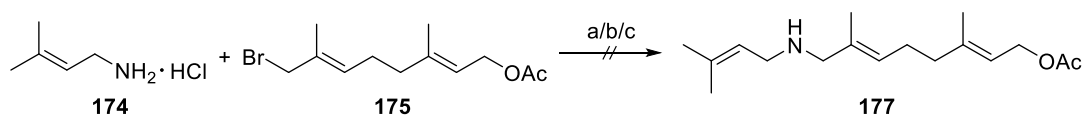
Die Darstellung des Aminoderivates **166** erfolgte ausgehend von der Synthese des primären Amins **167** und des allylischen Alkohols **111** (Schema 38). Die GABRIEL-Synthese des primären Amins **167** begann mit der nukleophilen Substitutionsreaktion zwischen Allylbromid **109d** und Kaliumphthalimid. Daraufhin wurde das korrespondierende Amin **167** durch die Umsetzung mit Hydrazin freigesetzt und nach Abtrennen des Nebenprodukts und Zugabe von Salzsäure das gewünschte Amin als Hydrochlorid-Salz **174** erhalten. Der Alkohol **111** wurde, wie

bereits beschrieben (Schema 18), ausgehend von Geraniol (**61**) dargestellt. Hierfür wurde Geraniol (**61**) zunächst mit Essigsäureanhydrid in das Acetat und anschließend in einer RILEY-Oxidation in ein Gemisch aus Alkohol **111** und korrespondierendem Aldehyd **176** überführt. Der Aldehyd wurde direkt im Rohprodukt mit Natriumborhydrid reduziert. Der Alkohol **111** wurde darauf in einer APPEL-Reaktion zu dem Bromid **175** umgesetzt und ebenfalls mit Mangandioxid zu dem Aldehyd **176** oxidiert. Im Anschluss sollte untersucht werden, ob diese Substrate durch eine nukleophile Substitutionsreaktion oder reduktive Aminierung in das sekundäre Amin **177** überführt werden können.



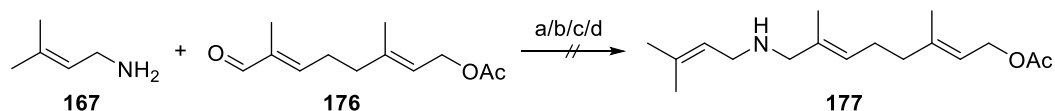
**Schema 38:** Darstellung der Fragmente für die Synthese desamins **166**. Reaktionsbedingungen: a) Kaliumphthalimid, DMF, 155 °C, 17 h, 85%; b)  $N_2H_4 \cdot H_2O$ , EtOH, 85 °C, 1 h; c) 3 M  $HCl_{(aq)}$ , 110 °C, 0.5 h, 95% (über 2 Stufen); d)  $Ac_2O$ , 4-DMAP, EtOAc, RT, 1 h, 98%; e)  $SeO_2$ , Salicylsäure,  $t-BuOOH$ ,  $CH_2Cl_2$ , RT, 2 d; f)  $NaBH_4$ , MeOH, 0 °C, 20 min, 66% (über 2 Stufen); g) NBS,  $PPh_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , -20 °C, 2 h, 86%; h)  $MnO_2$ , Hexan,  $CHCl_3$ , RT, 20 h, 67%.

Die Untersuchung der nukleophilen Substitutionsreaktion zwischen dem Amin **174** und dem Allylbromid **175** erfolgte unter Verwendung der Base Kaliumcarbonat und polar-aprotischen Lösungsmitteln. Hierbei wurde festgestellt, dass es nicht zur gewünschten Produktbildung kam. Es wurden lediglich Gemische aus Substraten, unbekanntem Nebenprodukten und dem dreifach substituierten Amin erhalten. Letzteres erklärt sich aus der höheren Nukleophilie des gebildeten sekundärenamins, welches die Bildung des tertiärenamins, trotz sterischem Anspruch der relativ großen Substituenten, bevorzugt. Die Nebenprodukte könnten sich durch Reaktion mit der elektrophilen Acetatgruppe erklären. Die vorherige Deprotonierung desamins **174** mit  $n$ -Butyllithium bei tiefen Temperaturen und anschließender Zugabe des Allylbromid **175** führte ebenfalls nicht zur Produktbildung.



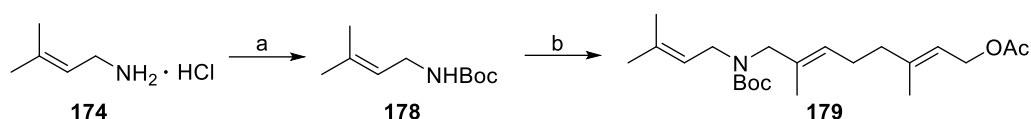
**Schema 39:** Untersuchung der nukleophilen Substitutionsreaktion zur Darstellung von Amin **177**. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeCN, RT, 24 h; b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $60^\circ\text{C}$ , 18 h; c) 1) **174**, *n*-BuLi, THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow -30^\circ\text{C}$ , 1 h, 2) **175**, THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 16 h.

Die reduktive Aminierung des Aldehyds **176** mit dem Amin **167** wurde alternativ zur nukleophilen Substitution untersucht. Diese führte ebenfalls nicht zur gewünschten Produktbildung. Hierfür wurden unterschiedliche Reaktionsbedingungen unter Verwendung von Natriumcyanoborhydrid und Natriumtriacetoxyborhydrid als Reduktionsmittel untersucht. Zudem wurde das Amin als Hydrochlorid-Salz **174** oder als freies Amin **167**, welches *in situ* durch Zugabe von Triethylamin oder vorherige wässrig-basische Extraktion erhalten wurde, eingesetzt. Die Iminbildung ist in schwach saurem Milieu bevorzugt, weshalb ebenfalls Essigsäure als Additiv untersucht wurde.<sup>42</sup> Die Produktbildung konnte unter keinen der untersuchten Bedingungen beobachtet werden und lediglich der Aldehyd **176** wiedergewonnen und bei Verwendung von Natriumcyanoborhydrid die Reduktion zum Alkohol **111** beobachtet werden.



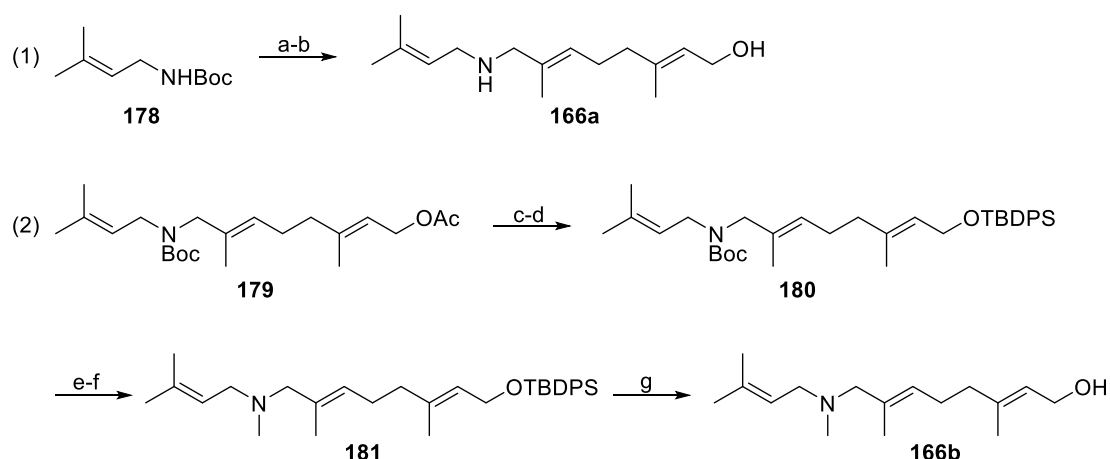
**Schema 40:** Untersuchungen zur reduktiven Aminierung. Reaktionsbedingungen: a) HCl-Salz **174**,  $\text{NaCNBH}_3$ , MeOH, RT, 21 h; b) HCl-Salz **174**,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 18 h; c)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 20 h; d)  $\text{NaCNBH}_3$ , AcOH, MeOH, RT, 19 h.

Aufgrund der ausgebliebenen Produktbildung unter den beschriebenen Bedingungen wurde die Synthesestrategie variiert, in dem das Amin **173** mit einer Boc-Gruppe versehen wurde (Schema 41). Das Carbamat **178** konnte darauf am Stickstoffatom mit NaHMDS deprotoniert und anschließend mit dem Allylbromid **175** zu dem Carbamat **179** umgesetzt werden. Zunächst wurde die Reaktion unter Verwendung des Katalysators Tetrabutylammoniumiod und bei  $60^\circ\text{C}$  durchgeführt, allerdings stellte sich heraus, dass die Verwendung des Katalysators nicht notwendig war und bereits bei Raumtemperatur vergleichbare Ausbeuten erzielt werden konnten.



**Schema 41:** Angepasste Synthesestrategie zur Darstellung des Grundgerüst **179**. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMF, RT, 19 h, 70%; b) 1) NaHMDS, DMF,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 20 min, 2) **175**,  $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ , DMF, RT  $\rightarrow 60\text{ }^\circ\text{C}$ , 3 h, 79%.

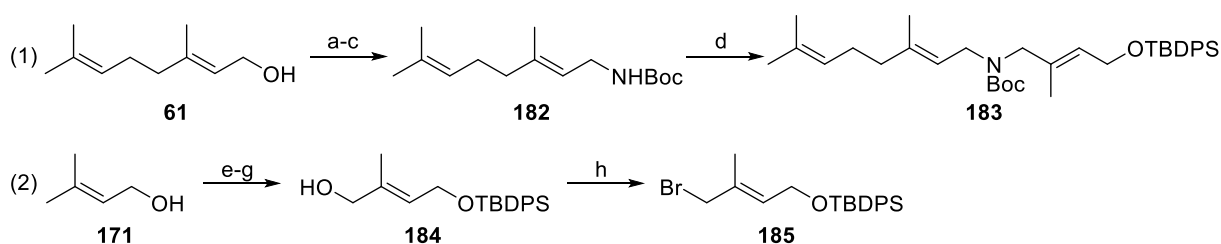
Im Anschluss sollte zuerst die Acetylgruppe abgespalten und dann das Amin entschützt werden, um Nebenreaktionen zu vermeiden und lediglich einen Reinigungsschritt mit einem sekundären Amin durchführen zu müssen. Die Entfernung der Acetylgruppe wurde mit Natriummethanolat durchgeführt. Anschließend wurde die Boc-Gruppe mit Trifluoressigsäure entfernt und das gewünschte Aminoderivat **166a** erhalten (Schema 42, 1). Allerdings verlief diese Reaktion unter Bildung von unbekanntem Nebenprodukten, mit geringer Ausbeute und schwieriger Reinigung. Aus diesem Grund und mithilfe der Ergebnisse aus der Synthese des Aminoderivates **186** (vgl. Tabelle 3) wurde das Acetat **179** in den Silylether **180** überführt und anschließend das Amin mit Zinn(IV)chlorid freigesetzt (Schema 42, 2). Die Reinigung des sekundärenamins erwies sich wiederum als schwierig, weshalb dieses direkt in einer reduktiven Aminierung mit Formaldehyd in das tertiäre Amin **181** überführt wurde. Dieses wurde in guter Ausbeute und Reinheit erhalten und abschließend durch Entfernung der Silylschutzgruppe in das gewünschte Aminoderivat **166b** überführt.



**Schema 42:** Darstellung der Aminoderivate **166a** und **166b**. Reaktionsbedingungen: a) 1) NaHMDS, DMF,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 30 min, 2) **175**,  $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ , DMF, RT  $\rightarrow 60\text{ }^\circ\text{C}$ , 5 h, 3) NaOMe,  $60\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 16 h, 49%; b) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 1 h, 34%; c) NaOMe, MeOH,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 2 h; d) TBDPSCI, Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 h, 85% (über 2 Stufen); e)  $\text{SnCl}_4$ , EtOAc, RT, 3 h; f)  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , DCE, RT, 21 h, 52% (über 2 Stufen); g) TBAF, THF, RT, 2 h, 69%.

#### 4.2.2 Darstellung von Aminoderivat 169

Basierend auf den Ergebnissen für die Synthese des Grundgerüsts **179** erfolgte die Darstellung des Aminoderivats **183** auf gleicher Weise. Die Synthese des Boc-geschützten Geranylamin **182** erfolgte ausgehend von einer MITSUNOBU-Reaktion mit Geraniol (**61**) und Phthalimid sowie anschließender Freisetzung des Geranylamin mit Hydrazin (Schema 43, 1). Daraufhin wurde das Amin in das Carbamat **182** überführt. Das Allylbromid **185** wurde aus Prenol (**172**) dargestellt, wofür zunächst der Alkohol mit einer TBDPS-Schutzgruppe versehen wurde (Schema 43, 2). Im Anschluss erfolgte die Selenoxid-katalysierte RILEY-Oxidation zu einem Gemisch aus Alkohol **184** und korrespondierendem Aldehyd, wobei der Aldehyd umgehend mit Natriumborhydrid reduziert wurde. Eine abschließende APPEL-Reaktion lieferte das Bromid **185**. Die Kupplung der Fragmente **182** und **185** erfolgt nach der Methode für die Synthese des Derivats **179** (vgl. Schema 41) durch Deprotonierung des Carbamats **182** und anschließender Umsetzung mit dem Bromid **185**.

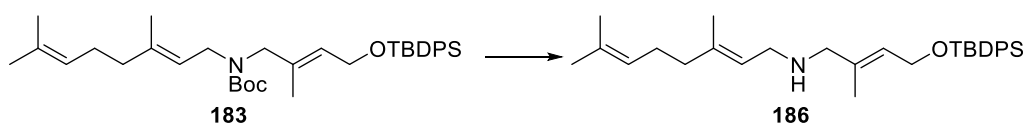


**Schema 43:** Darstellung des Aminoderivat-Grundgerüst **183**. Reaktionsbedingungen: a) Phthalimid, PPh<sub>3</sub>, DIAD, THF, 0 °C → RT, 16 h, 86%; b) N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O, MeOH, 75 °C, 1 h, 48%; c) Boc<sub>2</sub>O, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 16 h, 86%; d) NaHMDS, DMF, 0 °C → RT, 40 min, 2) **185**, *n*-Bu<sub>4</sub>NI, DMF, RT → 60 °C, 4 h, 78%; e) TBDPSCI, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 h; f) SeO<sub>2</sub>, Salicylsäure, *t*-BuOOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 d; g) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 °C, 20 min, 48% (über 3 Stufen); h) NBS, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 2 h, 60%.

Die Aminentschützung mit Trifluoressigsäure resultierte ebenfalls in der Bildung von unbekanntem Nebenprodukten und schwieriger Reinigung. Daher wurden unterschiedliche Methoden zur Aminentschützung mit Lewis-Säuren<sup>43</sup>, *in situ* generiertem Chlorwasserstoff<sup>44</sup> und Basen<sup>45</sup> untersucht (Tabelle 3). Die Entschützung mit der Lewis-Säure Trimethylsilyliodid (Tabelle 3, Eintrag 2) und *in situ* generiertem Chlorwasserstoff aus Trimethylsilylchlorid und Methanol (Tabelle 3, Eintrag 4) verliefen erfolgreich, allerdings ebenfalls unter Bildung von Nebenprodukten. Die basische Entschützung (Tabelle 3, Eintrag 5) zeigte keinen Umsatz aufgrund der bekannten Stabilität der Boc-Schutzgruppe gegenüber Basen. Im Vergleich mit der

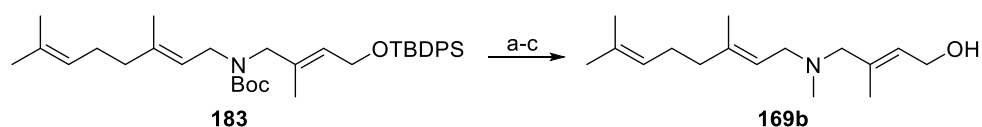
Literatur lässt sich erkennen, dass die basische Entschützung vornehmlich an labileren aromatischen und Amid-Substraten durchgeführt wurde.<sup>45</sup> Schlussendlich zeigte der Einsatz von Zinn(IV)chlorid (Tabelle 3, Eintrag 3) eine vollständige Entschützung ohne die Bildung von Nebenprodukten. Hierbei musste der Reaktionsverlauf allerdings genau beobachtet und die Reaktion bei vollständigem Umsatz sofort beendet werden, andererseits kam es ebenfalls zur Bildung von Nebenprodukten.

**Tabelle 3:** Untersuchungen zur Aminentschützung.



Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	T / °C	Ergebnis
1	TFA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	<b>186</b> + Verunreinigung
2	TMSI	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	<b>186</b> + Verunreinigung
3	SnCl <sub>4</sub>	EtOAc	RT	98%
4	TMSCl	MeOH	RT	<b>186</b> + Verunreinigung
5	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DME, H <sub>2</sub> O	95	kein Umsatz

Aufgrund der herausfordernden Reinigung der bisher erhaltenen sekundären Amine wurde beschlossen, wie bei dem Aminoderivat **166** (Schema 42), lediglich das methylierte tertiäre Amin **169b** darzustellen (Schema 44). Hierzu wurde das sekundäre Amin nach Entschützung mit Zinn(IV)chlorid umgehend in einer reduktiven Aminierung mit Formaldehyd und Natriumtriacetoxyborhydrid als Reduktionsmittel zu dem tertiären Amin umgesetzt. Abschließend wurde die Silylschutzgruppe entfernt und das Aminoderivat **169b** erhalten.



**Schema 44:** Darstellung des Aminoderivat **169b**. Reaktionsbedingungen: a) SnCl<sub>4</sub>, EtOAc, RT, 4 h; b) CH<sub>2</sub>O, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, DCE, RT, 20 h, 60% (über 2 Stufen); c) TBAF, THF, RT, 2 h, 71%.

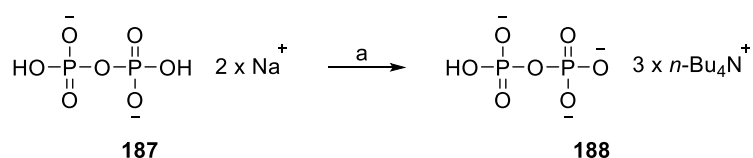
Schlussendlich konnten die beiden tertiären Aminoderivate **166b** und **169b** erfolgreich dargestellt werden, welche im Folgenden in die entsprechenden Pyrophosphate **106b** und **107b** überführt werden sollten (Kapitel 4.3).

### 4.3 Synthese von Pyrophosphaten

Im Anschluss an die Synthese der Farnesol-Derivate sollten diese in die entsprechenden Pyrophosphate überführt werden. Die Pyrophosphate sollten dann im Rahmen der Doktorarbeit von OBERHAUSER in enzymatischen Zyklisierungsreaktionen mit verschiedenen Sesquiterpenzyklen umgesetzt werden.

Aus Vorarbeiten von SEIDEL war bekannt, dass sich die Methode von DAVISSON *et al.* am besten für die Pyrophosphat-Synthese eignet.<sup>26a,46</sup> Diese Methode beinhaltet zwei Reaktionsschritte und diverse Aufarbeitungs- und Reinigungsschritte, liefert allerdings ausschließlich das Pyrophosphat. Im Gegensatz dazu liefert die Methode von KELLER ein Gemisch aus Mono-, Di- und Triphosphat, welches nur schwer säulenchromatographisch zu trennen ist und mit sehr geringen Ausbeuten einhergeht.<sup>47</sup>

Hierfür wurde zunächst das Phosphorylierungsreagenz Tris(tetrabutylammonium)-hydrogenpyrophosphat (**188**) aus dem Natrium-Pyrophosphat-Salz **187** dargestellt (Schema 45). Dieses erfolgte in einem Ionenaustausch-Prozess ( $\text{Na}^+ \rightarrow \text{H}^+$ ) und anschließender Titration mit Tetrabutylammoniumhydroxid.

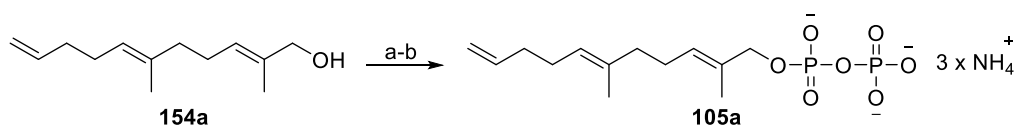


**Schema 45:** Darstellung des Phosphorylierungsreagenz **188**. Reaktionsbedingungen: a) 1)  $\text{NH}_3(\text{aq})$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , Dowex AG 50WX8 ( $\text{H}^+$ -Form), 2) Tetrabutylammoniumhydroxid, 99%.

Im Anschluss erfolgte die Darstellung der Farnesylpyrophosphat-Derivate in einer zweistufigen Reaktionssequenz.<sup>46</sup> Der Alkohol **154a** wurde hierzu in einer COREY-KIM-Oxidation mit *N*-Chlorsuccinimid und Dimethylsulfid in das allylische Chlorid überführt und anschließend ohne weitere Reinigung mit dem Phosphorylierungsreagenz **188** umgesetzt. Darauf erfolgte ein

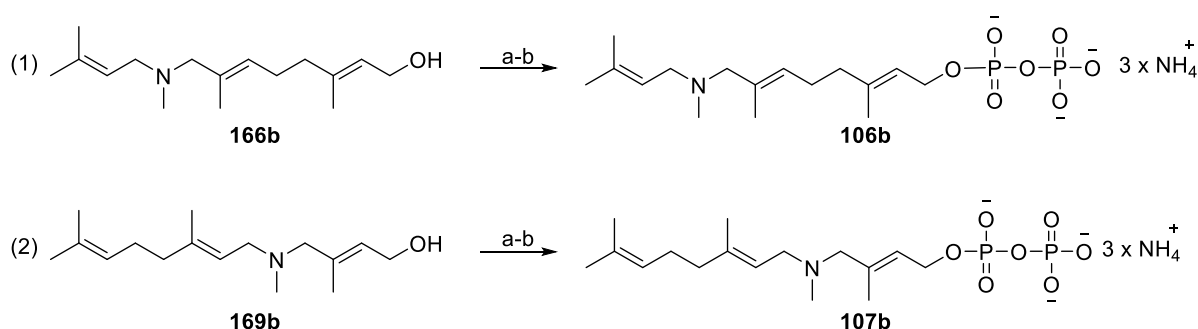


Ionenaustausch zu dem Tris-Ammonium-Salz **105a** sowie die Fällung von anorganischen Salzen.



**Schema 46:** Darstellung des Pyrophosphats **105a**. Reaktionsbedingungen: a) NCS,  $\text{SMe}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-30^\circ\text{C}$ , 2 h; b) 1)  $(n\text{-Bu}_4\text{N})_3\text{P}_2\text{O}_7\text{H} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$  (**187**), MeCN, RT, 20 h, 2) Dowex AG 50WX8 ( $\text{NH}_4^+$ -Form), 51%.

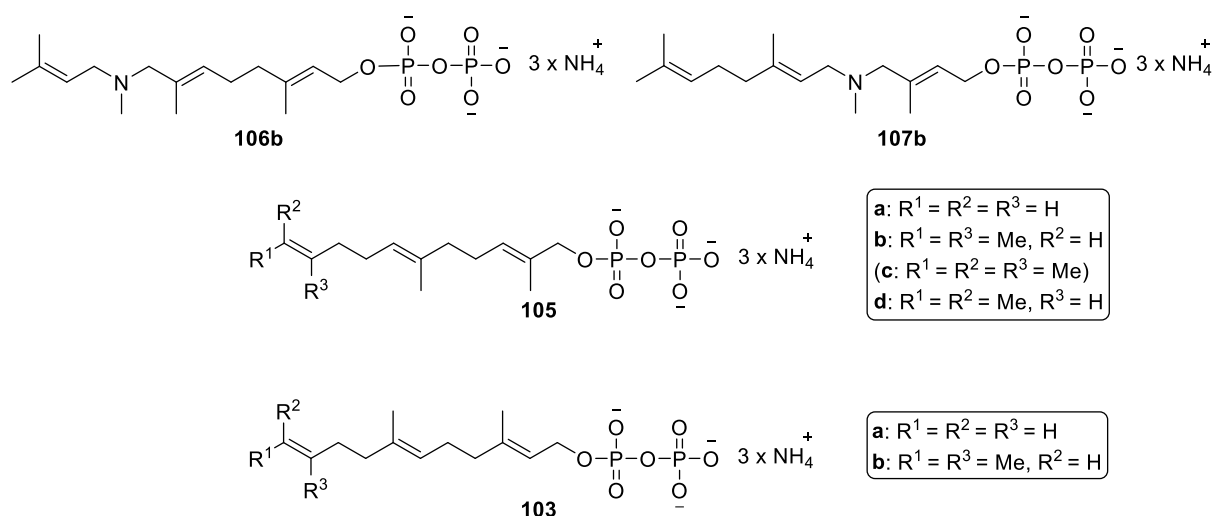
Anschließend sollten die Aminderivate **166b** und **169b** entsprechend zu den korrespondierenden Pyrophosphaten **106b** und **107b** umgesetzt werden. Allerdings zeigte die COREY-KIM-Oxidation die Bildung von Nebenprodukten, wahrscheinlich aufgrund der hohen Nucleophilie des Stickstoffatoms, wodurch zusätzlich die Reinigung des Pyrophosphats im Folgenden erschwert wurde. Daher wurde die Chlorierung anschließend in einer APPEL-Reaktion mit *N*-Chlorsuccinimid und Triphenylphosphin durchgeführt, wobei keine oder geringere Mengen an Nebenprodukt aufgrund der hohen Oxophilie des Phosphors erwartet wurden. Die APPEL-Reaktion verlief nach Dünnschichtchromatographie vollständig, wobei das Rohprodukt, nach Fällung der Nebenprodukte mit *n*-Pentan, direkt in der Phosphorylierungsreaktion eingesetzt wurde. Die Amin-Derivate **166b** und **169b** konnten so erhalten werden und aufgrund der guten Durchführbarkeit und guten Umsetzung wurden im Folgenden alle weiteren Pyrophosphate mit dieser Methode dargestellt.



**Schema 47:** Darstellung der Pyrophosphate **106b** und **107b** der Aminderivate **166b** und **169b**. Reaktionsbedingungen: a) NCS,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 2 h; b) 1)  $(n\text{-Bu}_4\text{N})_3\text{P}_2\text{O}_7\text{H} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$  (**188**), MeCN, RT, 20 h, 2) Dowex AG 50WX8 ( $\text{NH}_4^+$ -Form), **106b**: 59%, **107b**: 55%.

Auf gleiche Weise wurden die anderen Farnesol-Derivate **108a,b** und **154b,d** in die Pyrophosphate **103a,b** und **105b,d** überführt (Abbildung 7). Hierbei kam es zum Teil zu Proble-

men bei der Reinigung und dem Ionenaustausch. In der Regel war es nicht möglich das Tetrabutylammonium-Gegenion vollständig zu entfernen, so dass dieses in geringen Mengen immer noch vorlag, wobei OBERHAUSER zeigen konnte, dass dieses die nachfolgenden enzymatischen Zyklisierungsreaktionen, am Beispiel von Farnesylpyrophosphat **28** mit geringen Mengen Tetrabutylammonium-Ionen, nicht beeinträchtigt. Der Ionenaustausch wurde immer mindestens zweimal durchgeführt, wobei nur Fraktionen mit den Pyrophosphaten aufgefangen wurden. Des Weiteren wurde die zusätzliche chromatographische Reinigung untersucht, besonders in Fällen, in denen auch andere Verunreinigungen vorlagen. Die von DAVISSON *et al.* vorgeschlagene Säulenchromatographie an Cellulose erwies sich als sehr aufwendig und führte zu keiner Trennung.<sup>46</sup> Die Reinigung mittels automatisierter LPLC an einer *reverse-phase*-Chromatographiesäule zeigte zwar eine Trennung, aber sie führte aus unbekanntem Gründen zur Zersetzung zu nicht identifizierten Produkten. Zusätzlich wurden in einigen NMR-Spektren, besonders in <sup>1</sup>H- und <sup>31</sup>P-NMR-Spektren, verbreiterte Signale beobachtet. Diese könnten darauf hinweisen, dass unterschiedliche Kationen in den erhaltenen Pyrophosphaten vorlagen. Allerdings konnte auch nach wiederholtem Ionenaustausch keine Veränderung der Linienbreiten festgestellt werden. Aus diesem Grund wurde in diesen Fällen das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum als Reinheitskriterium herangezogen, welches ebenfalls eine leichte Signalverbreiterung, aber eindeutig das Vorliegen des gewünschten Pyrophosphates zeigte. Das Pyrophosphat **105c** konnte, auch nach mehrfacher Durchführung und mehrfachen Reinigungsversuchen, nicht in ausreichender Reinheit erhalten werden. Hierbei konnte auch nicht aufgeklärt werden, um welche Verunreinigungen es sich handelt.



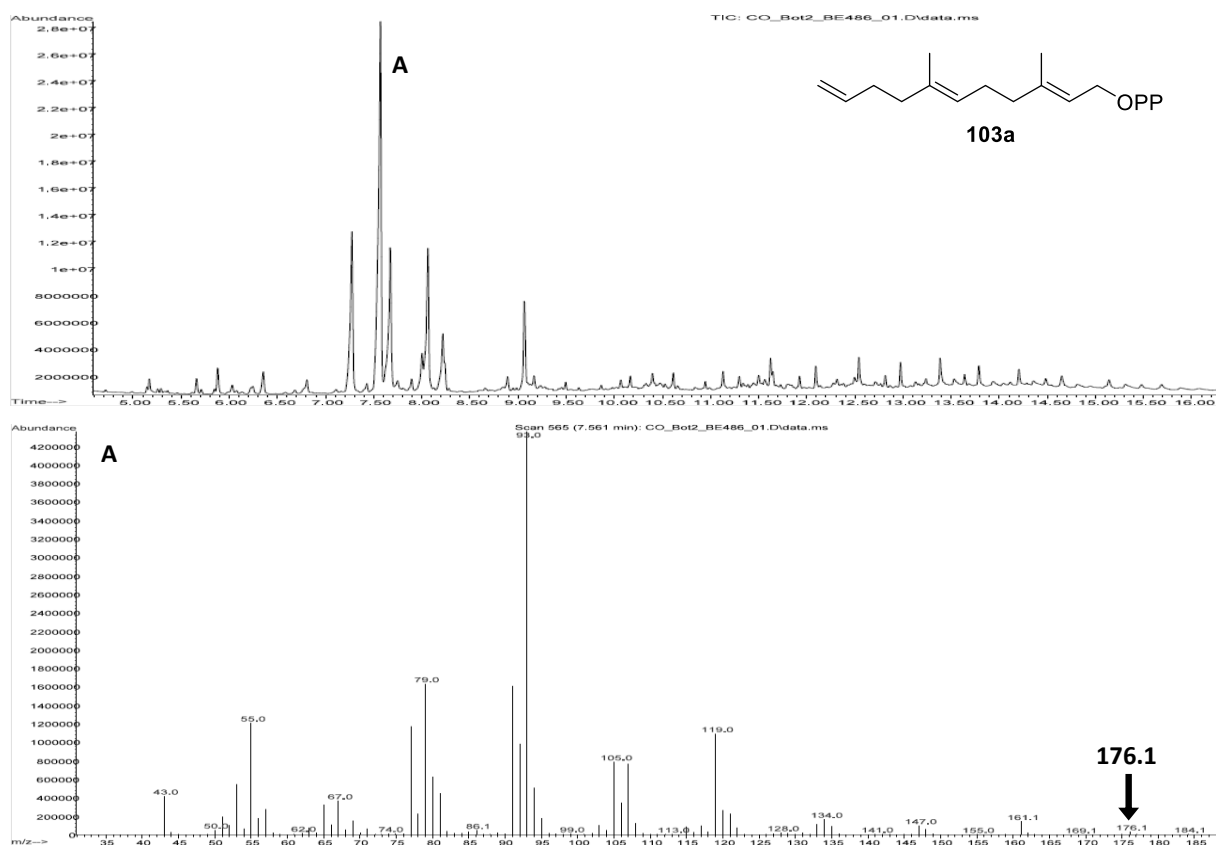
**Abbildung 7:** Dargestellte Pyrophosphate. Ausbeuten: **106b**: 59%, **107b**: 55%, **105a**: 51%, **105b**: 43%, **105c**: nicht in ausreichender Reinheit erhalten, **105d**: 57%, **103a**: 49%, **103b**: 48%.

Schlussendlich konnten verschiedene unnatürliche Farnesylpyrophosphat-Derivate dargestellt werden. Diese sollten im Anschluss in Enzymassays mit unterschiedlichen Sesquiterpenzyklasen im Rahmen der Doktorarbeit von OBERHAUSER umgesetzt und hinsichtlich der Bildung von zyklischen Sesquiterpen-Derivaten untersucht werden.

#### 4.4 Erste enzymatische Zyklisierungen

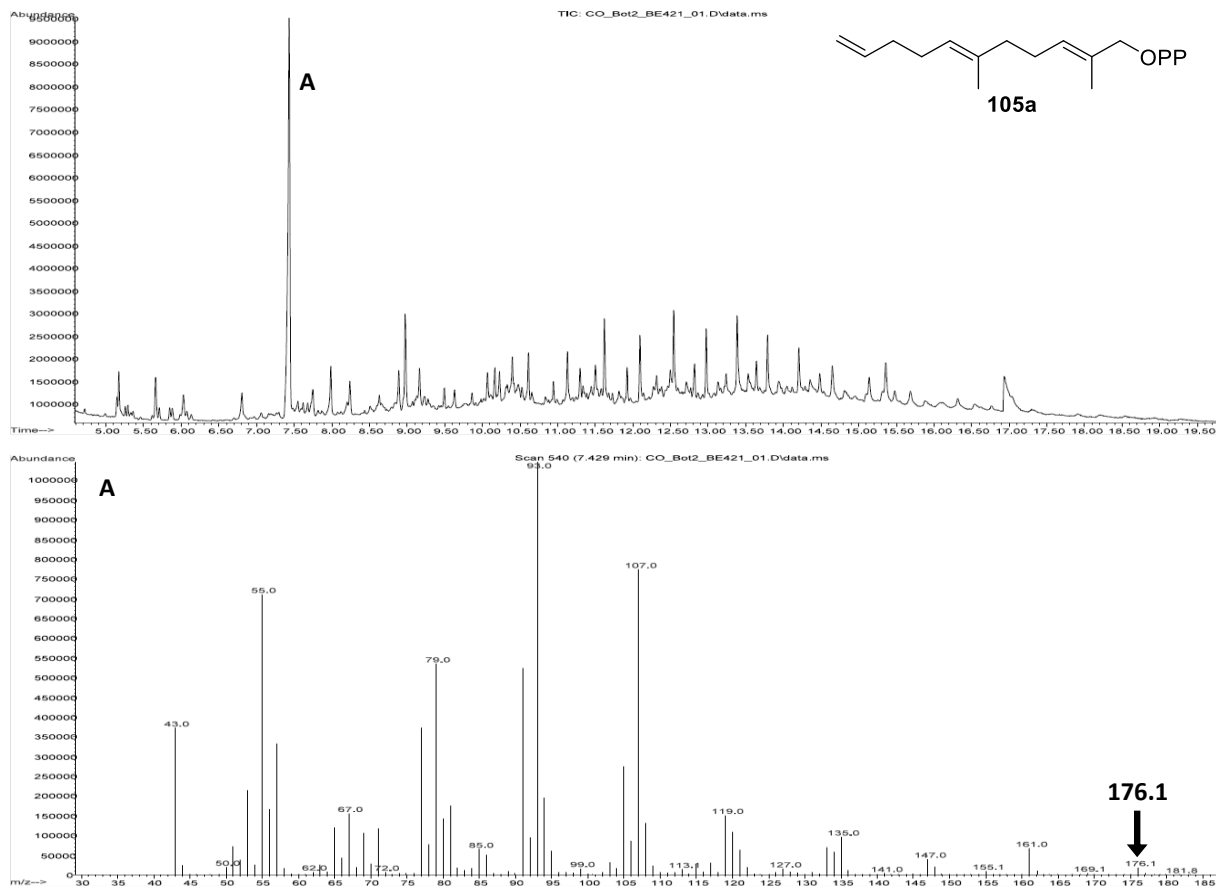
Die dargestellten Pyrophosphate konnten bereits in Teilen in enzymatischen Zyklisierungsreaktionen von OBERHAUSER untersucht werden. Die PSP-Synthase (Bot2) setzte die unnatürlichen Pyrophosphate **103a** und **105a,b** um. Die Analyse der Enzymassays erfolgte durch Extraktion und anschließender GC-MS-Untersuchung der Extrakte.

Die Umsetzung des FPP-Derivates **103a** mit terminaler unsubstituierter Doppelbindung zeigte die Bildung mehrerer Produkte mit  $m/z$  176, welches einer Summenformel von  $C_{13}H_{20}$  entspricht. Zudem weisen die Massenspektren unterschiedliche Fragmentierungsmuster auf. Daher ist davon auszugehen, dass die Abspaltung des Pyrophosphates und Zyklisierungsreaktionen erfolgt sind. Allerdings kann auch die Eliminierung des Pyrophosphates zu azyklischen Dienen nicht ausgeschlossen werden. Der Molekülionenpeak deutet darauf hin, dass keine Addition von Wasser (vgl. Biosynthese, Schema 6) erfolgt ist, allerdings kommt es häufig zur Eliminierung von Wasser in der Elektronenstoßionisation, so dass dies nicht völlig ausgeschlossen werden kann. Das Ionenchromatogramm und das Massenspektrum des intensivsten Signals bei  $t_R = 7.56$  min sind in Abbildung 8 gezeigt.



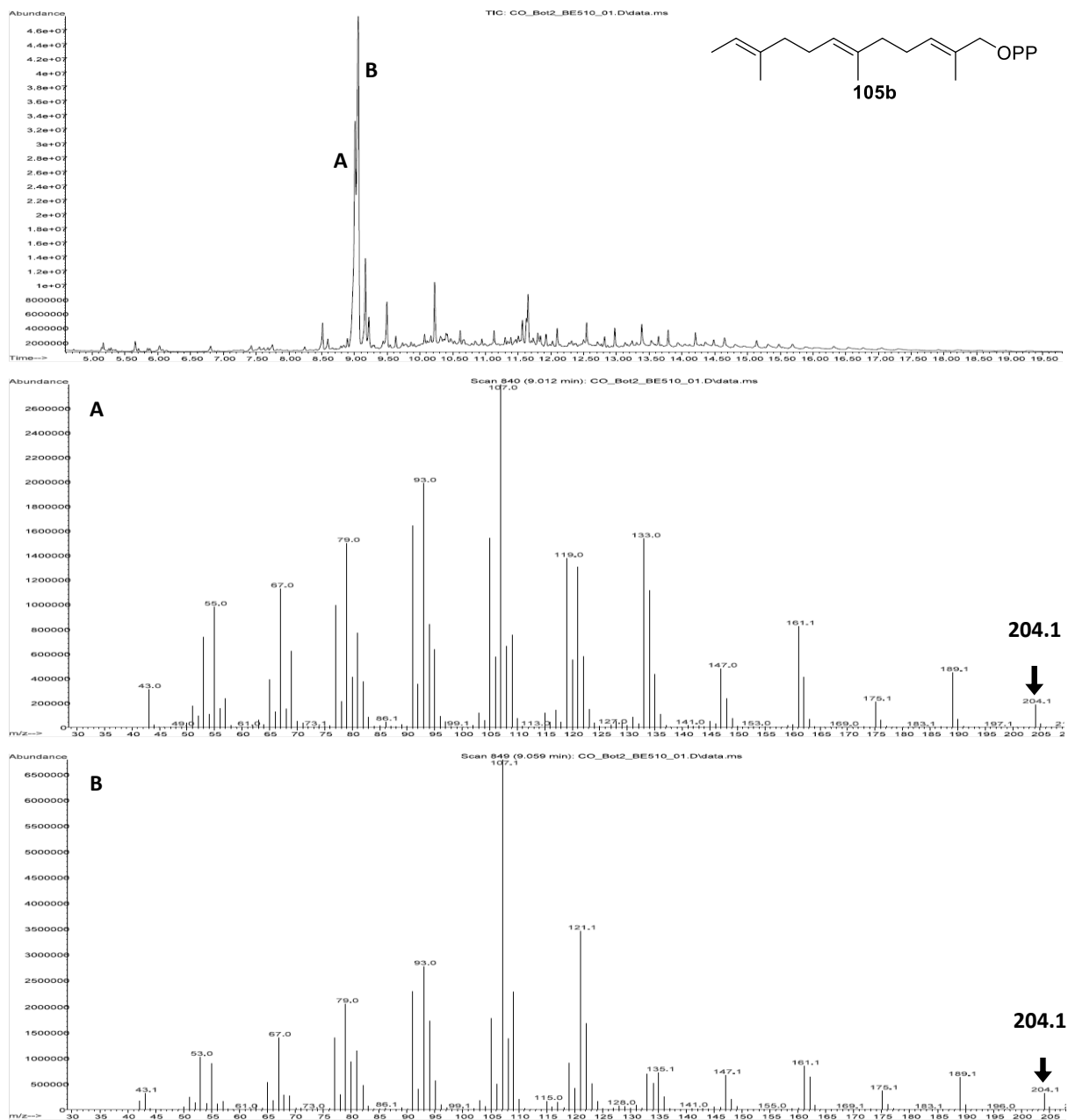
**Abbildung 8:** GC-MS-Analyse der Umsetzung von Pyrophosphat **103a** mit Bot2; oben: Ionenchromatogramm, unten: Massenspektrum bei  $t_R = 7.56$  min.

Die Umsetzung des FPP-Derivates **105a** zeigt hauptsächlich ein Produkt mit  $m/z$  176, welches einer Summenformel von  $C_{13}H_{20}$  entspricht. Dieses Derivat **105a** besitzt zwar ebenfalls eine terminale Doppelbindung, allerdings sind die Methylgruppen an den anderen Doppelbindungen um eine Position verschoben. Das Ionenchromatogramm und das Massenspektrum des intensivsten Signals bei  $t_R = 7.43$  min sind in Abbildung 9 gezeigt.



**Abbildung 9:** GC-MS-Analyse der Umsetzung von Pyrophosphat **105a** mit Bot2; oben: Ionenchromatogramm, unten: Massenspektrum bei  $t_R = 7.43$  min.

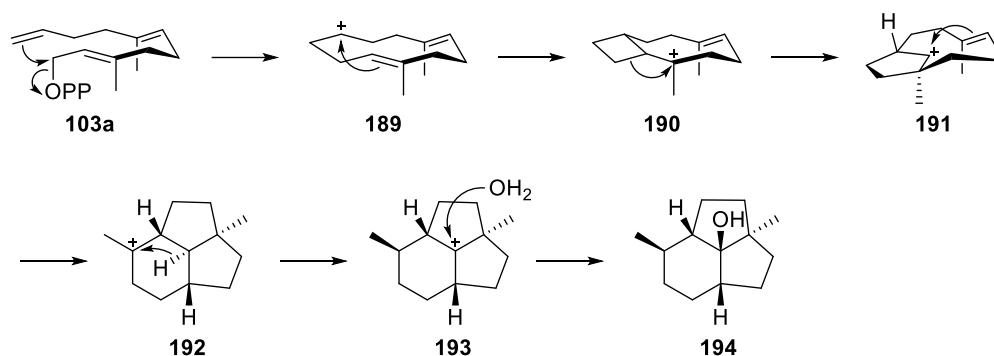
Die Umsetzung des FPP-Derivates **105b**, bei dem das Methylierungsmuster der Doppelbindungen stark gegenüber dem natürlichen FPP (**28**) verändert ist, zeigt die Bildung von hauptsächlich zwei Produkten jeweils mit  $m/z$  204, welches einer Summenformel von  $C_{15}H_{24}$  entspricht. Die Produkte haben zwar sehr ähnliche Retentionszeiten, zeigen aber unterschiedliche Fragmentierungsmuster in den Massenspektren, wodurch zwischen zwei unterschiedlichen Verbindungen differenziert werden kann. Das Ionenchromatogramm und die Massenspektren der intensivsten Signale bei  $t_R = 9.01$  min und  $t_R = 9.06$  min sind in Abbildung 10 gezeigt.



**Abbildung 10:** GC-MS-Analyse der Umsetzung von Pyrophosphat **105b** mit Bot2; oben: Ionenchromatogramm, mitte: Massenspektrum bei  $t_R = 9.01$  min, unten: Massenspektrum bei  $t_R = 9.06$  min.

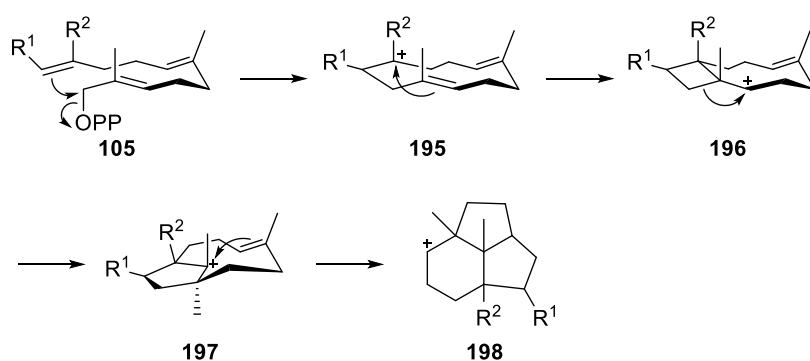
Da eine NMR-spektroskopische Strukturaufklärung der Produkte bisher nicht erfolgen konnte, können lediglich Vermutungen über die Produkte und die Reaktionskaskaden angestellt werden. Das FPP-Derivat **103a** unterscheidet sich vom natürlichen FPP (**28**) lediglich durch die fehlenden Methylgruppen an der terminalen Doppelbindung. Diese strukturelle Veränderung sollte im Falle der PSP-Synthese keinen großen Einfluss auf die natürliche Reaktionskaskade haben, da diese Struktureinheit nur an der initialen Zyklisierungsreaktion direkt beteiligt ist (Schema 48). Im Anschluss an die Abspaltung des Pyrophosphats erfolgt eine 1,11-

Zyklisierung unter Bildung eines sekundären Carbokations, welche im natürlichen Substrat geringfügig durch die benachbarten Methylgruppen stabilisiert werden sollte (vgl. Schema 6). Obwohl im unnatürlichen Substrat **103a** diese Methylgruppen fehlen, kann die erste 1,11-Zyklisierung nicht ausgeschlossen werden, da die Stabilisierung des sekundären Carbokations **189** durch das Enzym ausschlaggebend sein sollte. Im Anschluss kommt es zum nukleophilen Angriff einer Doppelbindung an das Carbokation unter Ausbildung des Cyclobutans **190**. Diese Bildung könnte indirekt durch die fehlenden Methylgruppen beeinflusst werden, da die beiden Methylgruppen den Winkel zwischen den Reaktionspartnern verringern, wodurch die Reaktivität erhöht wird.<sup>48</sup> Dieses wird als *gem*-Dimethyl-Effekt oder THORPE-INGOLD-Effekt bezeichnet. Zudem wird die Ringspannung des Cyclobutans durch die Methylgruppen verringert, wodurch dessen Stabilität erhöht wird. Die nachfolgenden Schritte sollten nur geringfügig durch die strukturelle Veränderung beeinflusst werden, so dass es zur weiteren Prozessierung kommen könnte, sofern die initialen Schritte erfolgreich verlaufen. Die Bildung von mehreren Produkten könnte sowohl durch Abbruchreaktionen während der Kaskade, als auch durch alternative Reaktionsschritte erklärt werden. Die fehlenden Methylgruppen könnten zudem die räumliche Anordnung des Substrats im aktiven Zentrum des Enzyms verändern, wodurch die Produktbildung und die Reaktionskaskade beeinflusst werden könnte.



**Schema 48:** Hypothetische Reaktionskaskade des FPP-Derivates **103a**.

Der Einfluss der FPP-Derivate **105a** und **105b** auf die Reaktionskaskade sollte hingegen weit aus größer sein. In diesen Derivaten ist das Methylierungsmuster stark verändert, wodurch die Stabilität vieler carbokationischer Intermediate und die sterischen Wechselwirkungen beeinflusst werden. Hierdurch ist die Vorhersage des möglichen Reaktionsverlaufes schwierig, dennoch wird die Adaption der Biosynthese in Schema 49 gezeigt, um den Einfluss des veränderten Methylierungsmusters zu verdeutlichen.



**Schema 49:** Hypothetische Reaktionskaskade der FPP-Derivate **105a** (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H) und **105b** (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me).

Das veränderte Substitutionsmuster der terminalen Doppelbindung sollte ähnliche Einflüsse wie bei dem bereits diskutierten Derivat **103a** haben (vgl. Schema 48). Allerdings ist im Falle von Derivat **105b** mit R<sup>2</sup> = Me die Stabilität des Carbokations **195b** gegenüber dem natürlichen Vorbild erhöht. Das tertiäre Cyclopentylkation **197b** ist zwar stabiler, allerdings auch durch den sterischen Einfluss der Methylgruppe gegenüber dem nukleophilen Angriff der Doppelbindung gehindert. Die Addition von Wasser an das zentrale verbrückende Kohlenstoffatom sollte zudem nicht möglich sein, da dieses durch die Methylgruppe besetzt ist und nur durch eine Methylverschiebung zugänglich wäre. Die GC-MS-Analyse zeigte für das Derivat **105a** die Bildung eines Hauptproduktes. Hierfür ist es denkbar, dass lediglich ein azyklisches Eliminierungsprodukt oder ein frühes Zyklisierungsprodukt gebildet wurde. Das Derivat **105b** hingegen zeigt die Bildung von zwei Hauptprodukten, weshalb ein Zyklisierungsprodukt zu erwarten wäre. Schlussendlich müssen die gebildeten Produkte voneinander getrennt und die Strukturen NMR-spektroskopisch aufgeklärt werden.



## 5 Einleitung – Thema II

### 5.1 Hitzeschockproteine

Eukaryoten und Bakterien reagieren auf bestimmte zelluläre Stresssituationen mit einer erhöhten Produktion der Hitzeschockproteine.<sup>49,50</sup> Zum einen ist die namensgebende Temperaturerhöhung ein Auslöser dieser Reaktion, welche von RITOSSA entdeckt wurde und als Hitzeschock-Reaktion bezeichnet wird. Zum anderen kann diese Reaktion ebenfalls durch UV-Bestrahlung und Sauerstoffmangel sowie niedrige pH-Werte und Nährstoffkonzentrationen hervorgerufen werden. Hitzeschockproteine dienen anderen Proteinen bei der Faltung oder dem Erhalt ihrer Sekundärstruktur, indem sie als molekulare Chaperone oder Proteasen agieren.<sup>51</sup> Die Funktionalität eines Proteins ist abhängig von der korrekten dreidimensionalen Faltung, welche *in vivo* oftmals erst durch komplexe Prozesse erreicht wird. Die molekularen Chaperone unterstützen daher sowohl neu synthetisierte, als auch bestehende Proteine bei der Faltung. Letztere werden hierbei vor allem in zellulären Stresssituation vor Denaturierung und Aggregation bewahrt. Im Gegensatz hierzu bewirken die Proteasen den Abbau von beschädigten und kurzlebigen Proteinen.

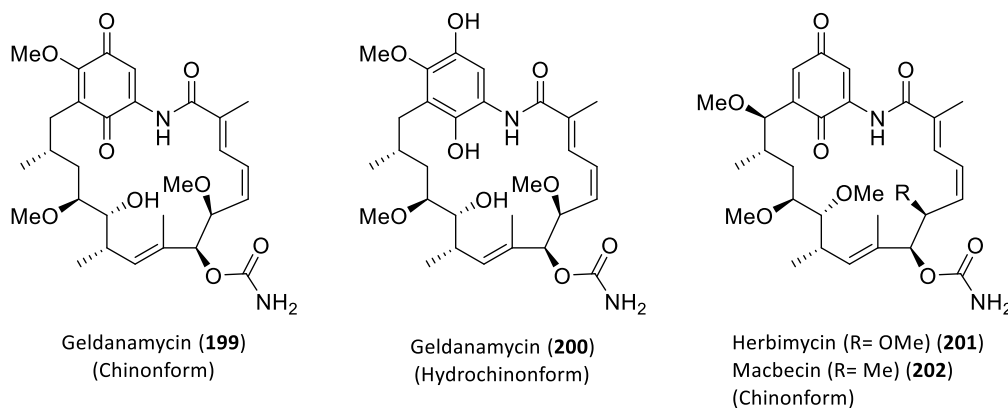
Die Hitzeschockproteine (Hsp) sind in sechs Gruppen anhand ihrer molekularen Größe unterteilt. Diese sind Hsp100, Hsp90, Hsp70, Hsp60, Hsp40 und kleine Hsp.<sup>50</sup> Das Hsp90 macht unter normalen physiologischen Bedingungen 1-2% des gesamten zytosolischen Proteins aus und ist damit in Eukaryoten das am häufigsten vorkommende Hitzeschockprotein. Das menschliche Hsp90 ist ein konserviertes Protein, welches im Zytosol als Homodimer vorliegt und drei funktionelle Domänen aufweist. Eine N-terminale ATP-Bindedomäne, eine mittlere Domäne, als Bindungsstelle für Ko-Chaperone und Klient-Proteine, sowie eine C-terminale Domäne, welche der Homodimerisierung dient. Die Chaperon-Aktivität wird durch die Dimerisierung hervorgerufen und durch Ko-Chaperone und post-translationale Modifikationen reguliert.

Eine Vielzahl der Hsp90-Klient-Proteine sind an physiologischen Veränderungen in Krebszellen beteiligt, wodurch das Hsp90 ein Zielmolekül in der Krebstherapie ist. Diese umfassen die von HANAHAN und WEINBERG postulierten sechs essentielle Änderungen der Zellphysiologie für ein Tumorwachstum.<sup>51a,52</sup> Diese sind die Verhinderung der Apoptose, permanentes Wachs-

tum, Resistenz gegenüber wachstumshemmenden Signalen, Metastasierung sowie Eindringen der Zelle in fremdes Gewebe, unbegrenztes Vervielfältigungspotenzial und erhöhte Angiogenese. Darüber hinaus ist eine Überexpression von Hsp90 in Krebszellen zu beobachten und zudem wurde postuliert, dass Hsp90 in einer aktivierten Form vorliegt. Aus diesen Gründen kann es potentiell selektiver, gegenüber der latenten Form in normalen Zellen, inhibiert werden. Die drei Hauptstrategien zur Inhibierung von Hsp90 umfassen die Einschränkung der ATPase-Aktivität an der *N*-terminalen Domäne, sowie die Konformationsänderung des Hsp90 durch die Bindung von kleinen Molekülen an die Dimerisierungsdomäne und die Behinderung der Bindung von Ko-Chaperonen.<sup>50</sup>

## 5.2 Geldanamycin als Hsp90-Inhibitor

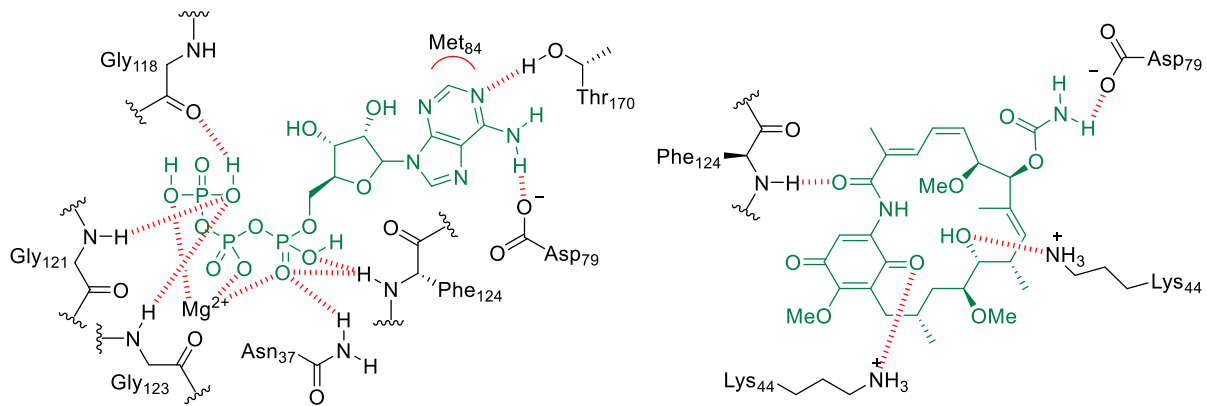
Eine Reihe kleiner Moleküle konnte als Inhibitoren von Hsp90 an verschiedenen Bindungsstellen identifiziert werden.<sup>50</sup> Besonders Ansamycin-Antibiotika, wie Geldanamycin (**199**), Herbimycin (**201**), Macbecin (**202**) und andere strukturell-verwandte Naturstoffe, wurden als effektive Hsp90-Inhibitoren identifiziert (Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Strukturen von Ansamycin-Hsp90-Inhibitoren.

Geldanamycin (**199**) ist ein polyketidischer Sekundärmetabolit, welcher im Jahr 1970 aus dem Bakterienstamm *Streptomyces hygroscopicus var. geldanus var. nova* isoliert wurde.<sup>50,53</sup> Seine inhibitorische Wirkung wird durch die Anlagerung an die *N*-terminale ATP-Bindungsstelle von Hsp90 erreicht. Hierbei ist die Affinität um ein hundertfaches höher als die von ATP. Die Bindung von Geldanamycin (**199**) bewirkt die Erhaltung der ADP-gebundenen Konformation von Hsp90, wodurch der Chaperonzyklus unterbunden wird. Infolgedessen werden die Klient-Proteine ubiquitiniert und abgebaut, wodurch schlussendlich

die Apoptose eingeleitet wird. Die Kokristallisation von Hsp90N sowohl mit ATP, als auch mit Geldanamycin (**199**) bestätigt den Bindungsmechanismus, bei dem das Chinon und das Amid die Stellung des Triphosphats und das Caramat die Stellung des Adenins einnehmen (Abbildung 12).<sup>50,54</sup>

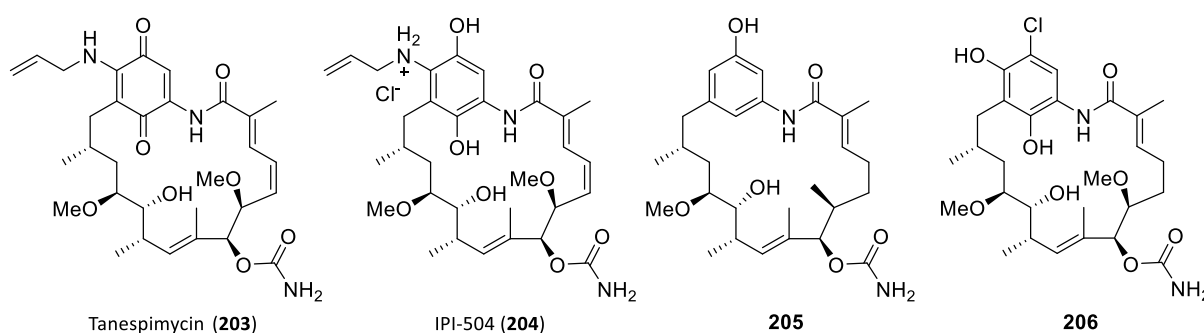


**Abbildung 12:** Wichtige molekulare Interaktionen von ATP (links) und Geldanamycin (**199**) (rechts) mit Hsp90N.

Obwohl Geldanamycin (**199**) *in vitro* den Eindruck eines guten Wirkstoffs zur Krebstherapie macht, ist die Entwicklung von verbesserten Medikamenten dennoch von Interesse.<sup>50,55</sup> Dies beruht zum einen auf der hohen Hepatotoxizität von Geldanamycin (**199**), welche vermutlich aus Abbauprozessen resultiert und zum anderen auf den pharmakokinetischen Eigenschaften, wie Löslichkeit und Stabilität. Die Hepatotoxizität kann auf den Metabolismus der Chinon-Einheit zurückgeführt werden. Diese wird einerseits zum Chinonimin überführt, andererseits erfolgt aber auch die MICHAEL-Addition von Glutathion, eines wichtigen Antioxidans, an das Chinon. Des Weiteren können Ein-Elektronen-Reduktasen instabile Semichinone erzeugen, welche durch Sauerstoff, unter Bildung von Superoxid-Radikalen, oxidiert werden können. Diese Radikale sind wiederum in der Lage, schädigende, reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies zu generieren.

Die Entwicklung von potenten Geldanamycin-Derivaten mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften ist somit sowohl von akademischem als auch industriellem Interesse.<sup>50</sup> Hierfür wurden unterschiedliche Strategien zur Erzeugung von Geldanamycin-Derivaten verfolgt. Diese umfassen zum einen die Totalsynthese und Semisynthese ausgehend von Geldanamycin, aber auch die kombinatorische Biosynthese und die Mutasythese.

Die semisynthetische Darstellung hat einige interessante Geldanamycin-Derivate hervorgebracht, zum Beispiel mittels Substitution der Methoxygruppe am Chinon durch Amingruppen (Abbildung 13). Das so entstandene Derivat Tanespimycin (**203**) zeigt eine verringerte Toxizität und gleichzeitige verbesserte Bioverfügbarkeit, aufgrund der erhöhten Wasserlöslichkeit.<sup>56</sup> Eine weitere Verbesserung der Löslichkeit wurde durch die Darstellung des Hydrochinons IPI-504 (**204**) als Hydrochlorid-Salz erreicht.<sup>57</sup> Dieses steht *in vitro* und *in vivo* im Gleichgewicht mit dem Tanespimycin (**203**). Der Einsatz von genetisch veränderten Bakterien von *S. hygroscopicus* lieferte phenolische Macbecin- (**205**) und Geldanamycin-Derivate (**206**). Diese zeigen reduzierte Toxizität aufgrund des fehlenden Chinonsystems und verbesserte Bindungsaffinität zu Hsp90.<sup>58</sup>

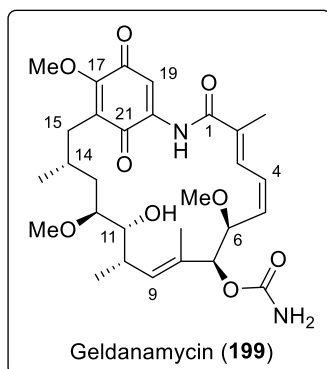
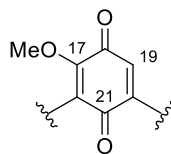


**Abbildung 13:** Geldanamycin-Derivate **203**, **204** und **206** sowie Macbecin-Derivat **205**.

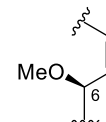
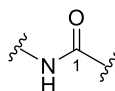
Die Darstellung und Untersuchung von mehr als fünfhundert Geldanamycin-Derivaten liefert Erkenntnisse über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen, welche für die Entwicklung neuer Derivate mit verbessertem Wirkpotential genutzt werden können (Abbildung 14).<sup>50</sup> Hierbei wird offengelegt, welche funktionellen Gruppen essentiell für die Aktivität sind, welche Gruppen ausgetauscht werden können und welche neuen funktionellen Gruppen toleriert werden. Das Carbamat an C-7 ist demnach essentiell für die Bindung an Hsp90 über das Aspartat 79 (vgl. Abbildung 12). Die Chinon-Einheit hingegen kann vielfältig modifiziert und gegen Hydrochinone und andere aromatische Einheiten ausgetauscht werden. Zudem sind die Doppelbindung an C-4 und die Methylgruppe an C-14 nicht essentiell, während die Alkylierung des Amids und die Entfernung des Substituenten an C-6 zu einem Verlust der Aktivität führen.

**Chinon/Hydrochinon-Einheit**

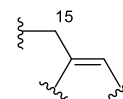
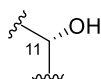
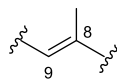
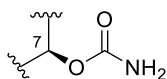
- C17: viele, auch große Gruppen
- C18: Ringschluss zu C17 möglich;
- 18-aza inaktiv
- C19: große Amine, Thioether, Halogene möglich
- C21: Deoxy und Hydrochinon möglich



**Ansa-Kette**



- Alkylierung nicht möglich; Phenylacetyl- oder 2-Ketopropyl möglich; Acylierung ergibt Prodrugs
- Dihydro oder Epoxid möglich
- Methyl anstelle von Methoxy; H nicht möglich



- Carbamat essentiell
- Epoxid möglich; Amid inaktiv
- 11-Oxo und Oxime möglich; Amine nicht möglich
- Methyl nicht essentiell
- Methoxy an C11 und C15 möglich (Herbimycin)

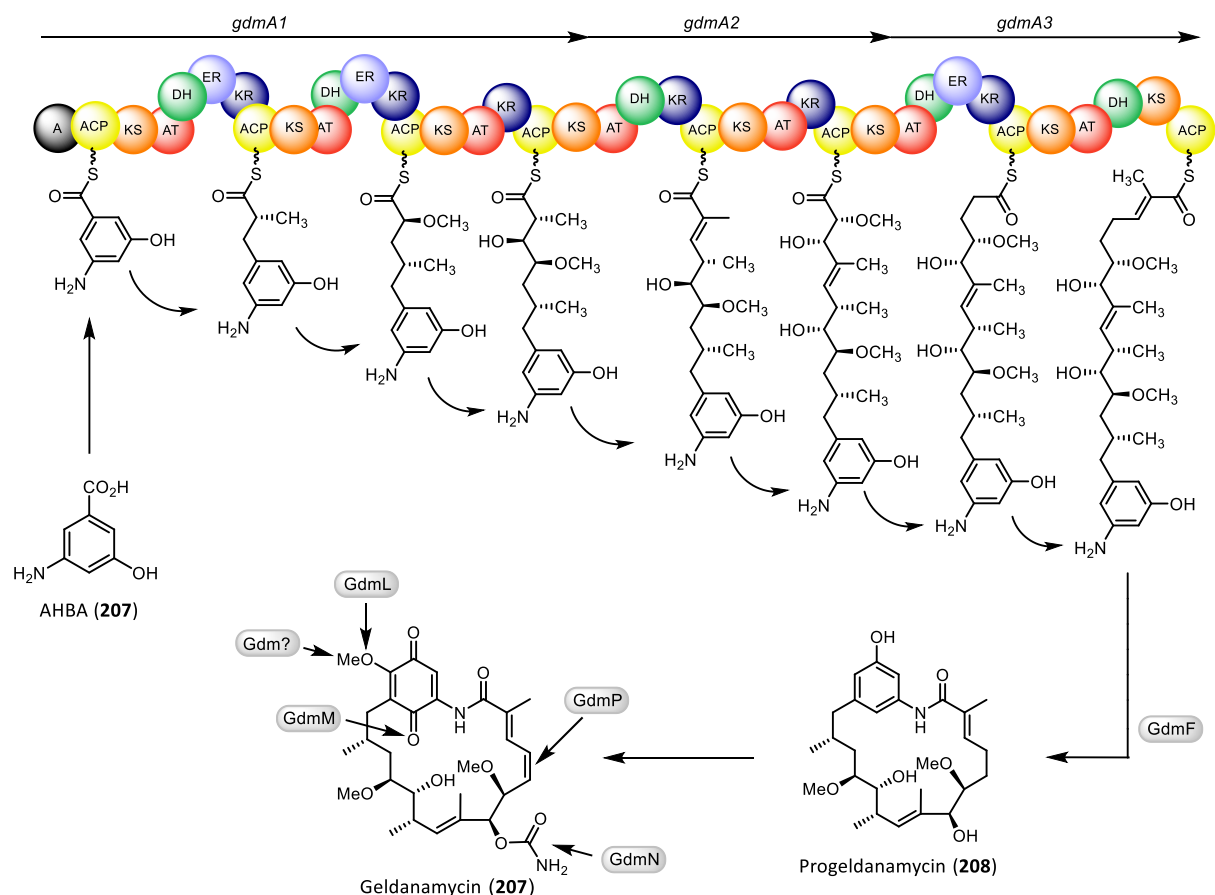
**Abbildung 14:** Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von Geldanamycin (**199**).

Die intensiven Untersuchungen an Hsp90-Inhibitoren, besonders an Geldanamycin-Derivaten, haben bisher kein kommerziell verfügbares Arzneimittel zur Krebstherapie hervorgebracht.<sup>50</sup> Daher sind weitere Studien erforderlich, um herauszufinden, ob Hsp90 ein geeignetes Zielmolekül in der Krebstherapie darstellt. Darüber hinaus spielt Hsp90 eine Schlüsselrolle bei anderen Krankheiten, wie Leishmaniose und der Alzheimer-Krankheit, wodurch die Entwicklung von Hsp90-Inhibitoren über die Krebstherapie hinaus von Interesse ist.

**5.3 Biosynthese von Geldanamycin**

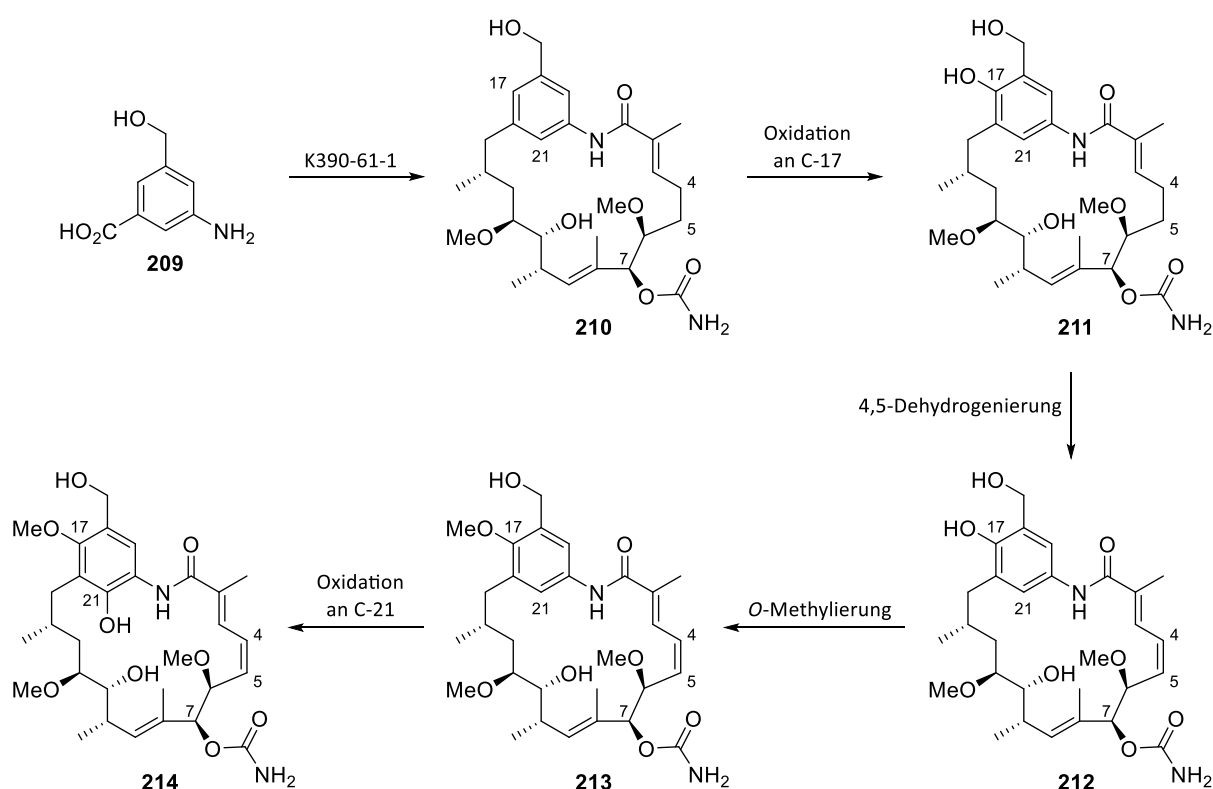
Die Biosynthese von Geldanamycin (**199**) durch den Bakterienstamm *S. hygroscopicus* wurde von HUTCHINSON aufgeklärt (Schema 50).<sup>59</sup> Diese beginnt ausgehend von 3-Amino-5-hydroxybenzoesäure (AHBA, **207**), welche über eine Variante des Shikimatweges hergestellt wird.<sup>60</sup> Der Aufbau des offenkettigen *seco*-Progeldanamycins erfolgt durch den Multienzym-

komplex einer bakteriellen, modularen Polyketidsynthase (PKS Typ I), welche aus sieben Modulen, kodiert durch die Gene *gdmA1-A3*, besteht.<sup>59,61</sup> Der Startbaustein AHBA (**207**) wird hierbei zunächst durch eine Adenylierungsdomäne (A) als gemischtes Anhydrid von AMP aktiviert und auf das benachbarte ACP übertragen. Die Adenylierungsdomäne ist typischerweise Bestandteil von nichtribosomalen Peptidsynthasen, welche jedoch oftmals mit Polyketidsynthase gekoppelt sind. Das ACP-gebundene AHBA wird anschließend mit einem Malonyl-CoA, vier Methylmalonyl-CoA und zwei Methoxymalonyl-CoA verlängert. Das *sec*-Progeldanamycin wird mithilfe der Amidsynthase GdmF von der PKS abgespalten und zu dem Makrolactam Progeldanamycin (**208**) zyklisiert. Das Geldanamycin (**199**) wird nach fünf post-PKS-Modifizierungen erhalten, welche die Oxidation an C-17 (GdmL) sowie C-21 (GdmM), die Dehydrogenierung an C-4/C-5 (GdmP), die Carbamoylierung an C-7 (GdmN) und die *O*-Methylierung an C-17 (unbekanntes Enzym) umfassen.



**Schema 50:** Geldanamycin-Biosynthese. A: Adenylierungsdomäne; ACP: Acyl-Carrier-Protein; KS: Ketosynthase; AT: Acyltransferase; DH: Dehydratase; ER: Enoylreduktase; KR: Ketoreduktase.

Die Reihenfolge der post-PKS-Modifizierungen wurde von KIRSCHNING auf der Grundlage von isolierten Geldanamycin-Derivaten **210-214** postuliert (Schema 51).<sup>62</sup> Die Derivate wurden aus einem Mutasyntheseexperiment (vgl. Kapitel 5.4) mit der AHBA-Blockmutante K390-61-1 von *S. hygroscopicus* und dem AHBA-Derivat **209** erhalten. Die fünf erhaltenen Derivate **210-214** sollen die Reihenfolge der post-PKS-Modifikationen beschreiben, da sie sich zum jeweils vorhergehenden um ein Strukturelement unterscheiden. Das Progeldanamycin-Derivat wird zunächst an C-7 carbamoyliert, gefolgt von der Oxidation an C-17 und der 4,5-Dehydrogenierung. Darauf wird die Hydroxygruppe an C-17 methyliert und abschließend an C-21 zu dem Geldanamycin-Derivat **214** oxidiert.



**Schema 51:** Postulierte Reihenfolge der post-PKS-Modifikationen anhand des Geldanamycin-Derivats **214**.

## 5.4 Mutasynthese

Aufgrund ihrer evolutionär-bedingten Rezeptor-optimierten Strukturen gelten Naturstoffe als interessante Leitstrukturen für die Entwicklung von Wirkstoffen.<sup>63,64</sup> Dennoch betrug der Anteil von Naturstoffen an zugelassenen Arzneimitteln zwischen 1981 und 2014 lediglich 4%, während der Anteil an Naturstoffderivaten bei 21% liegt. Daraus ist ersichtlich, dass die pharmakologischen Eigenschaften von Naturstoffen häufig durch strukturelle Veränderun-

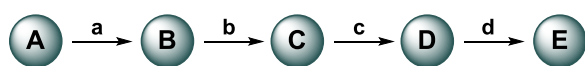
gen optimiert werden müssen. Diese Erkenntnis wurde bereits ansatzweise in Kapitel 5.2 am Beispiel des Geldanamycins (**199**) beschrieben.

Der Einsatz von Naturstoffen und deren Derivaten als Arzneimittel wird durch diverse Faktoren limitiert.<sup>63,65</sup> Diese umfassen zum einen den regional und politisch bedingten, verlässlichen Zugang zu der Quelle und zum anderen ökologisch-bedingte Veränderungen, wie schwankende produzierte Substanzmengen, saisonal bedingtes Wachstum, aber auch den Verlust der Quelle. Des Weiteren werden bei der Isolation aus natürlichen Quellen oftmals komplexe Gemische mit geringen Substanzmengen erhalten, welche keine oder nur wenige Derivate des gewünschten Naturstoffes enthalten. Aus diesen Gründen ist der Zugang oftmals auf total- und semisynthetische Ansätze beschränkt. Der Aufbau von Naturstoff- und Naturstoffderivat-Bibliotheken wird aufgrund der häufig komplexen Strukturen stark limitiert und ist wirtschaftlich unerschwinglich. Ein alternativer Ansatz ist die Kultivierung der Sekundärmetabolit-produzierenden Mikroorganismen, wobei diese lediglich die natürlich vorkommenden Naturstoffe erzeugen (Abbildung 15, 1). Eine Methode um Mikroorganismen zur Derivatdarstellung zu nutzen ist die vorläuferdirigierte Biosynthese (Abbildung 15, 3).<sup>66</sup> Hierbei wird dem Fermentationsmedium ein Derivat des natürlichen Startbausteins zugegeben, wodurch ein Gemisch aus dem Naturstoff und dessen Derivat erhalten werden kann. Allerdings können mit dieser Methode nur geringe Mengen des Naturstoffderivates, aufgrund der Konkurrenz mit dem natürlichen Vorläufer, erhalten werden. Zusätzlich wird hierdurch die Isolation und Reinigung erschwert.

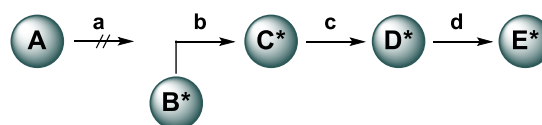
Eine andere Methode zur Darstellung von Naturstoffderivaten mithilfe von Mikroorganismen ist die Mutasyntese (Abbildung 15, 2).<sup>63,67</sup> Hierbei werden genetisch veränderte Organismen verwendet, die an einer bestimmten Stelle der Biosynthese manipuliert sind. So kann zum Beispiel die Biosynthese des Startbausteins gentechnisch deletiert werden, wodurch der Naturstoff nur bei Zugabe des Vorläufers dargestellt werden kann. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit unnatürliche Analoga der Vorläufer (Mutasyntone) zuzugeben um Naturstoffderivate zu produzieren. Darüber hinaus können auch spätere Biosyntheseschritte deletiert werden, wodurch Vorläufer des Naturstoffes erhalten werden können, welche anschließend wiederum semisynthetisch modifiziert werden können.



## 1) Biosynthese von Naturstoffen



## 2) Mutasynthese



## 3) Vorläuferdirigierte Biosynthese

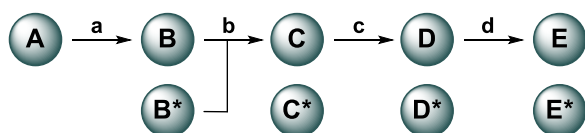
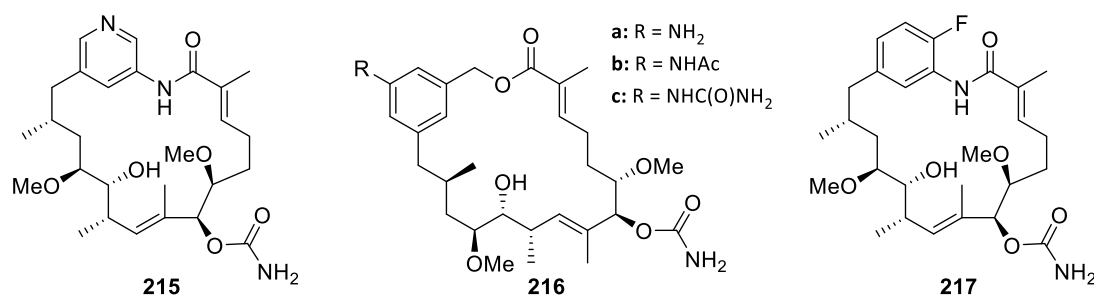


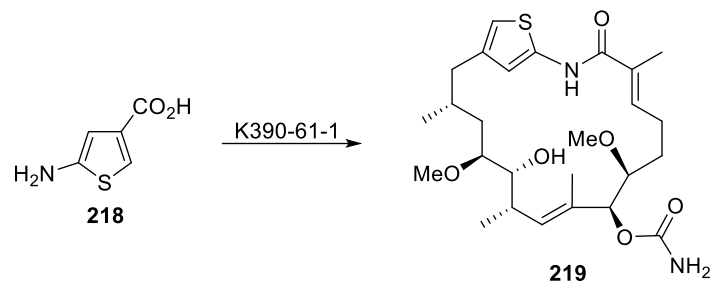
Abbildung 15: Biosynthetische Methoden zur Darstellung von Naturstoffderivaten.

## 5.5 Mutasynthese von Geldanamycin-Derivaten

Die Verwendung von Mutanten des Bakterienstammes *S. hygroscopicus*, bei denen die Biosynthese des Startbausteins AHBA (**207**) unterbunden ist, führte zur Darstellung verschiedener Geldanamycin-Derivate.<sup>50</sup> Diese enthalten anstelle des Chinon-Ringes verschiedene aromatische Gerüste und umfassen zum Beispiel das phenolische Derivat **206** (vgl. Abbildung 13) sowie heterocyclische Derivate wie das Pyridin **215** (Abbildung 16).<sup>68</sup> Aus dem Mutasyntheton **209** bildeten sich neben den Lactam-Derivaten **210-214** (vgl. Schema 51) ebenfalls die 20-gliedrigen Makrolactone **216**.<sup>62</sup> Die antiproliferative Aktivität dieser Derivate ist sehr unterschiedlich, so zeigte das phenolische Derivat **206** vergleichbare Aktivität zum Tanespimycin (**203**), wohingegen das Pyridin **215** und die Makrolactone **216** keine Aktivität aufweisen. Des Weiteren zeigten Derivate mit fluoriertem aromatischem Gerüst, trotz fehlender sauerstoffhaltiger funktioneller Gruppen, hervorragende antiproliferative Aktivität mit einer starken Bindung an das Hsp90.<sup>69</sup> Hierbei zeigte das Derivat **217** die größte Aktivität, wobei diese grundsätzlich von der Position des Fluors unabhängig ist.

Abbildung 16: Geldanamycin-Derivate **215-217**.

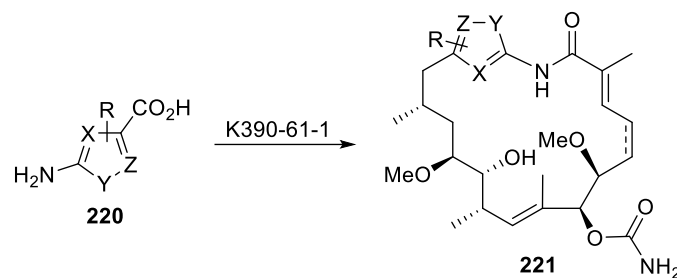
Darüber hinaus konnte von HERMANE gezeigt werden, dass das fünf-gliedrige Thiophen-Mutasynthon **218** von der Mutante K390-61-1 von *S. hygrosopicus* in das Geldanamycin-Derivat **219** überführt wurde (Abbildung 17).<sup>70</sup> Dieses Mutasynthon unterscheidet sich strukturell von den üblicherweise sechs-gliedrigen Mutasynthonen und zeigt gute inhibitorische Aktivität gegenüber Hsp90 ( $IC_{50} = 127.5 \pm 42.2$  nM gegenüber Hsp90 $\alpha$  aus *H. sapiens*).



**Abbildung 17:** Darstellung des Thiophen-Geldanamycin-Derivats **219**.

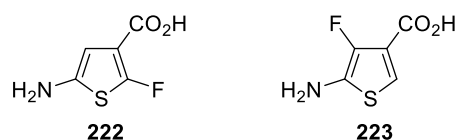
## 6 Zielsetzung – Thema II

In dieser Arbeit sollen verschiedene fünf-gliedrige, heteroaromatische Analoga des natürlichen Startbausteins AHBA (**207**) dargestellt und in Fermentationsexperimenten an die Mutante K390-61-1 von *Streptomyces hygroscopicus* verfüttert werden (Schema 52). Daraus können neue Erkenntnisse zur Substratflexibilität der Mutante erhalten und neue Geldanamycin-Derivate isoliert werden, welche auf ihre inhibitorische Aktivität gegenüber Hsp90 untersucht werden können.



**Schema 52:** Geplante Mutasynthese-Experimente mit AHBA-Analoga.

Die Heterozyklen **220** sollen hierfür ein bis drei Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff enthalten. Die Synthese ist hierbei auf den essentiellen 1,3-Abstand von Amin- und Carbonsäurefunktion beschränkt. So sind zum Beispiel Oxazole, Thiazole, Pyrazol und Imidazole mögliche Grundgerüste für heterozyklische AHBA-Analoga **220**. Aufgrund der Ergebnisse von HERMANE mit dem Thiophen-Mutasynthon **218** soll ein besonderes Augenmerk auf der Darstellung von Thiophen- und Furan-AHBA-Analoga liegen. Hierbei sind die fluorierten Thiophen-Mutasynthone **222** und **223** (Abbildung 18), aufgrund der guten antiproliferativen Eigenschaften der fluorierten Geldanamycin-Derivate (vgl. Abbildung 16), von großem Interesse.<sup>69</sup>



**Abbildung 18:** Fluor-Thiophen-Mutasynthone **222** und **223**.

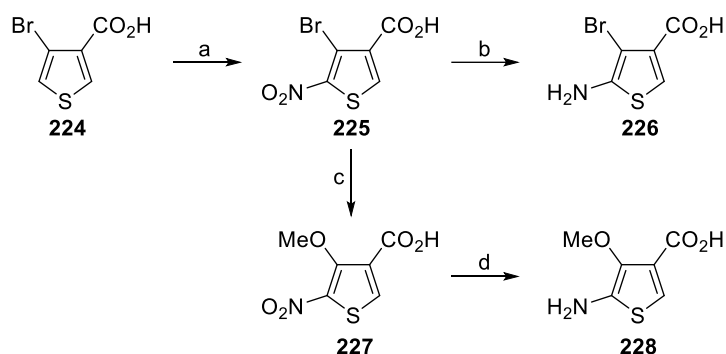
## 7 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse – Thema II

### 7.1 Synthese von AHBA-Analoga

#### 7.1.1 Synthese von Thiophen- und Furan-Derivaten

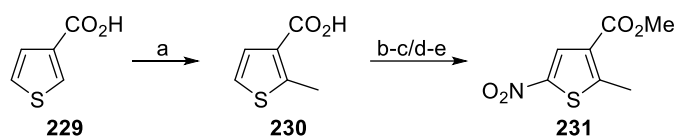
Die Synthese des Mutasynton, 5-Amino-4-bromthiophen-3-carbonsäure (**226**), erfolgte ausgehend von 4-Bromthiophen-3-carbonsäure (**224**) (Schema 53). Dazu wurde zunächst eine Nitrogruppe in Position 5 mit Nitriersäure eingeführt und im Anschluss mit Palladium auf Kohle und Ammoniumformiat zu dem gewünschten Amin **226** reduziert.

Des Weiteren wurde das Bromid **225** in das Mutasynton, 5-Amino-4-methoxythiophen-3-carbonsäure (**228**), überführt. Hierzu wurde zunächst nach der Methode von KEEGSTRÄ durch eine Kupfer-katalysierte nukleophile aromatische Substitution mit Natriummethanolat das Bromid **225** in den Ether **227** überführt.<sup>71</sup> Anschließende Reduktion der Nitrogruppe lieferte wiederum das gewünschte Amin **228**.



**Schema 53:** Darstellung der Mutasyntone **226** und **228**. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $-30\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -20\text{ }^\circ\text{C}$ , 3.5 h, 85%; b) Pd/C, Ammoniumformiat, MeOH, RT, 17 h, 43%; c) NaOMe, NaI, CuBr, MeOH,  $75\text{ }^\circ\text{C}$ , 16 h, 86%; d) Pd/C, Ammoniumformiat, MeOH, RT, 19 h, 91%.

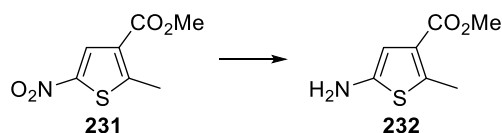
Weitergehend sollte das Mutasynton, 5-Amino-2-methylthiophen-3-carbonsäure (**233**), ausgehend von 3-Thiophencarbonsäure (**229**) dargestellt werden. Dieses wurde hierfür mit *n*-Butyllithium deprotoniert und anschließend mit Methyljodid versetzt, umso die Säure **230** zu erhalten (Schema 54). Die anschließende Einführung der Nitrogruppe lieferte ein Substanzgemisch, weshalb die Säure direkt in den Ester **231** überführt wurde. Der Ester **231** konnte an dieser Stelle säulenchromatographisch gereinigt werden. Die Nitrierung wurde sowohl mit Nitriersäure als auch mit Salpetersäure in Essigsäureanhydrid durchgeführt, hierbei konnte eine höhere Ausbeute mit Salpetersäure in Essigsäureanhydrid erzielt werden.



**Schema 54:** Darstellung des Esters **231**. Reaktionsbedingungen: a) 1) *n*-BuLi, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 2) MeI,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 17 h, 99%; b)  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $-30\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 2 h; c)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH,  $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 15.5 h, 23% (über 2 Stufen); d)  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 2.5 h; e)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH,  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 22 h, 68% (über 2 Stufen).

Nachfolgend sollte die Nitroverbindung **231** zu dem Amin **232** reduziert werden (Tabelle 4). Die Reduktion der Nitrogruppe durch Erhitzen mit Zinnchlorid Dihydrat in Essigester deutete im Rohprodukt lediglich auf eine Zersetzung hin.<sup>72</sup> So konnten im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum keine aromatischen Protonen, sondern ausschließlich nicht interpretierbare Signale im aliphatischen Bereichen erkannt werden. Die Verwendung des heterogenen Katalysators Palladium auf Kohle und Wasserstoff oder Triethylsilan als Hydrid-Quelle ergaben ein Gemisch aus Substrat **231**, geringen Mengen Amin **232** und deuteten wiederum auf teilweise Zersetzung hin. Schließlich konnte das Amin **232** durch Platindioxid-katalysierte Reduktion unter Wasserstoff-Atmosphäre erreicht werden, wobei der Verlauf der Reaktion genau verfolgt werden musste, um die Bildung von Nebenprodukten zu vermeiden.

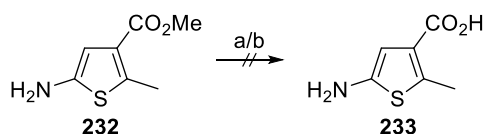
**Tabelle 4:** Untersuchung der Reduktion von Nitroverbindung **231**.



Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	$T / ^{\circ}\text{C}$	Ergebnis
1	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	EtOAc	80	Zersetzung
2	Pd/C, $\text{Et}_3\text{SiH}$	EtOAc	RT	<b>231</b> + <b>232</b> + Zersetzung
3	Pd/C, $\text{H}_2$	MeOH	RT	<b>231</b> + <b>232</b> + Zersetzung
4	$\text{PtO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	MeOH	RT	88%

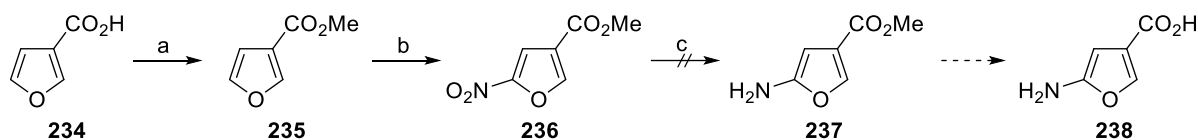
Abschließende Verseifung des Esters **232** mit Lithiumhydroxid sollte das Mutasynton **233** ergeben (Schema 55), allerdings zeigte das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohprodukts lediglich Spuren von mehreren aromatischen Protonen und eine Vielzahl an aliphatischen Signalen, was wiederum auf eine Zersetzung hinweist. Ebenfalls unter milden Verseifungsbedingungen

mit Lithiumbromid und Triethylamin konnten vergleichbare Ergebnisse erhalten werden.<sup>73</sup> Schlussendlich konnte das Mutasynton **233** nicht erhalten werden.



**Schema 55:** Verseifung des Esters **232** zu Mutasynton **233**. Reaktionsbedingungen: LiOH·H<sub>2</sub>O, MeOH, H<sub>2</sub>O, RT, 20 h; b) LiBr, NEt<sub>3</sub>, MeCN, H<sub>2</sub>O, RT, 16 h.

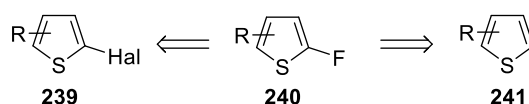
Das Furan-Analogon **238** zu der von HERMANE verwendeten 5-Amino-thiophen-3-carbonsäure (**218**) sollte ebenfalls dargestellt werden (Schema 56). Die Synthese erfolgte ausgehend von 3-Furancarbonsäure (**234**) beginnend mit der Veresterung der Säure **234** zu Ester **235**. Darauf wurde eine Nitrierung mit Salpetersäure in Essigsäureanhydrid durchgeführt, um die Nitroverbindung **236** zu erhalten. Im Anschluss sollte wiederum die Reduktion der Nitrogruppe mit Platindioxid unter Wasserstoff-Atmosphäre (vgl. Tabelle 4) zum Amin **237** durchgeführt werden. Allerdings wurde hier ebenfalls Zersetzung festgestellt, weshalb die Synthese des Mutasynton **238** nicht weiterverfolgt wurde.



**Schema 56:** Untersuchung zur Darstellung von Mutasynton **238**. Reaktionsbedingungen: a) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeOH, 75 °C, 18 h, 80%; b) HNO<sub>3</sub>, Ac<sub>2</sub>O, -20 °C, 3 h, 53%; c) PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>, MeOH, 40 min.

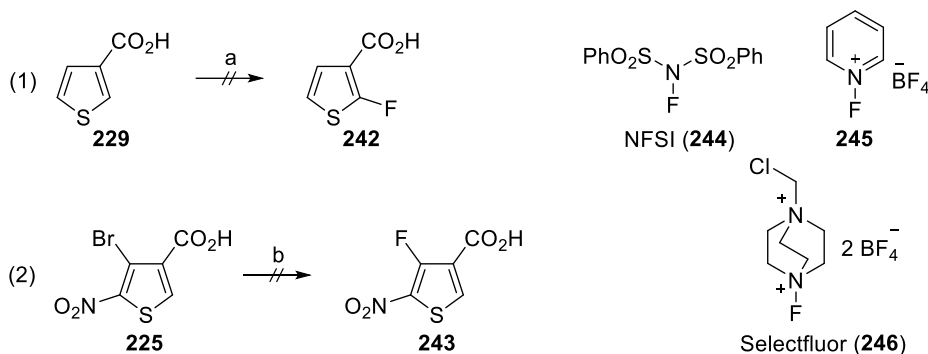
### 7.1.2 Synthese von Fluor-Thiophen- und Furan-Derivaten

Die Arbeiten von HERMANE zeigten sehr hohe antiproliferative Aktivitäten der fluorierten Benzol-Geldanamycin-Derivate gegenüber verschiedenen Krebszelllinien, daher sollten ebenfalls fluorierte Thiophen-AHBA-Analoga für Fermentationsexperimente zur Darstellung von Geldanamycin-Derivaten **221** hergestellt werden.<sup>69</sup> Die Einführung von Fluor könnte auf verschiedene Weisen erfolgen, so zum Beispiel mit elektrophilen und nukleophilen Reagenzien sowie über Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen (Schema 57).



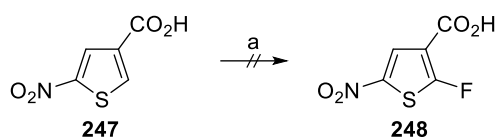
**Schema 57:** Retrosynthetische Analyse zur Einführung von Fluor in Thiophene.

Zunächst wurden hierfür Reaktionen mit elektrophilen Fluorierungsreagenzien durchgeführt. Die Deprotonierung von Thiophen-3-carbonsäure (**229**) mit *n*-Butyllithium und anschließender Zugabe der elektrophilen Fluorierungsreagenzien *N*-Fluorbenzolsulfonimid (**244**), Selectfluor® (**246**) und *N*-Fluoropyridiniumtetrafluorborat (**245**) führte nicht zur Produktbildung und es konnte nur das Substrat **229** zurückgewonnen werden (Schema 58). In Untersuchungen von KNIGHT konnte bereits gezeigt werden, dass das gebildete Dianion relativ reaktionsträge ist und besonders mit sterisch anspruchsvollen Elektrophilen nicht oder nur in geringem Maße reagiert.<sup>74</sup> Darüber hinaus wurde an dem 4-Bromthiophen-Derivat **225** ein Metall-Halogen-Austausch mit *n*-Butyllithium durchgeführt und die lithiierte Spezies im Anschluss mit Selectfluor® (**246**) umgesetzt, wobei auch diese Reaktion nicht zu dem fluorierten Produkt **243** führte.



**Schema 58:** Untersuchungen zur Fluorierung von lithiierten Thiophenen. Reaktionsbedingungen: a) 1) *n*-BuLi, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 1 h, 2) NFSI (**244**), Selectfluor (**246**) oder **245**,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; b) 1) *n*-BuLi, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, 2) Selectfluor (**246**),  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ .

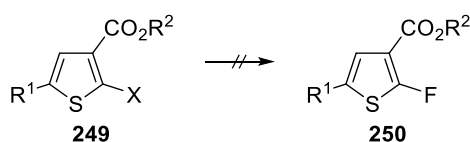
Die elektrophile aromatische Substitutionsreaktion zwischen dem Thiophen **247** und Selectfluor® (**246**) führte ebenfalls nicht zur Produktbildung (Schema 59). Hierbei wurde das Nitroderivat **247** verwendet, da die Position 5 von Thiophen-3-carbonsäure (**229**) eine höhere Nukleophilie gegenüber der Position 2 aufweist.



**Schema 59:** Untersuchung zur  $S_EAr$ -Reaktion von Thiophen **247**. Reaktionsbedingungen: a) Selectfluor® (**246**), MeCN, 50 °C und 80 °C.

Die Umsetzung von verschiedenen an Position 2 halogenierten Thiophenen **249** mit Fluoridsalzen bei hohen Temperaturen führte ebenfalls nicht zu den fluorierten Produkten **250** (Tabelle 5). Hierbei wurden unterschiedliche Fluoridsalze wie Kaliumfluorid, Cäsiumfluorid und Silberfluorid sowie hochsiedende polar-aprotische Lösungsmittel wie DMSO, DMF, NMP und DMPU und 18-Krone-6 als Additiv eingesetzt.

**Tabelle 5:** Untersuchungen zur nukleophilen Substitutionsreaktion mit Fluoridsalzen.

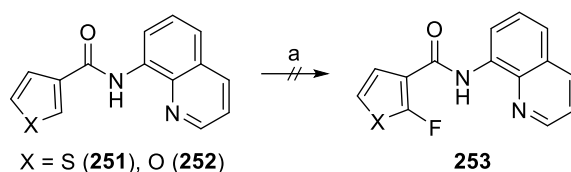


Eintrag	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Fluoridsalz	Additiv	Solvent	T / °C	Ergebnis
<b>1</b>	NO <sub>2</sub>	H	Br	KF	-	DMF	160	-
<b>2</b>	H	H	I	KF	-	DMF	160	-
<b>3</b>	H	Me	I	KF	-	DMF	160	-
<b>4</b>	H	Me	I	KF	18-Krone-6	DMF	160	-
<b>5</b>	H	Me	I	CsF	-	DMF	160	-
<b>6</b>	H	Me	I	CsF	18-Krone-6	DMF	160	-
<b>7</b>	H	Me	I	AgF	-	DMF	160	-
<b>8</b>	H	Me	I	AgF	18-Krone-6	DMF	160	-
<b>9</b>	H	Me	Cl	KF	-	DMSO	180	-
<b>10</b>	H	Me	Cl	KF	-	DMPU	200	-
<b>11</b>	H	Me	Cl	KF	-	NMP	200	-
<b>12</b>	H	Me	Cl	KF	-	DMF	160	-

Des Weiteren wurde die Kupfer-katalysierte C–H-Bindungsfunktionalisierung nach DAUGULIS zur Einführung von Fluor in Benzoesäure-Derivate mit einer bidentaten dirigierenden Gruppe untersucht (Schema 60).<sup>75</sup> Hierfür wurden sowohl das Thiophen- als auch das Furanderivat

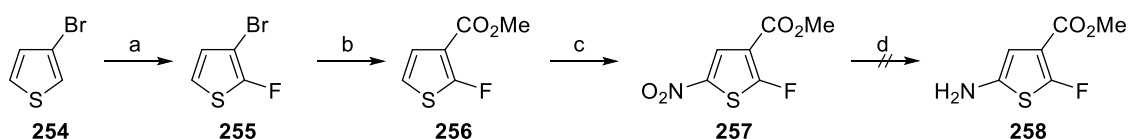


**251** und **252** eingesetzt. Wiederum konnte auch hier keine Produktbildung beobachtet werden.



**Schema 60:** Untersuchung zur Fluorierung nach DAUGULIS. Reaktionsbedingungen: a) CuI, AgF, NMO, DMF, 100 °C, 3 h.

In allen bisher beschriebenen Untersuchungen zur Fluorierung wurden 3-Thiophencarbonsäurederivate verwendet. Aufgrund der ausbleibenden Umsetzung wurde eine neue Syntheseroute ausgehend von 3-Bromthiophen (**254**) entwickelt (Schema 61). Hierzu wurde zunächst in einer elektrophilen aromatischen Substitutionsreaktion mit Selectfluor® (**246**) das 3-Brom-2-Fluorthiophen (**255**) dargestellt. Dabei wurde ein Gemisch aus Substrat **254**, gewünschtem monofluoriertem Produkt **255** und geringen Mengen an difluoriertem Produkt erhalten. Dieses Gemisch konnte weder säulenchromatographisch noch destillativ getrennt werden, weshalb das Rohprodukt als Gemisch nach einer Filtersäule weiter umgesetzt wurde. Dies erschwerte die Ansatz- und Ausbeutenbestimmung im Folgenden, da auch per NMR- und GC-MS-Analyse die Verhältnisse nur ungenau, aufgrund von überlappenden Signalen und Bildung diverser Nebenprodukte über mehrere Reaktionsschritte, bestimmt werden konnten.



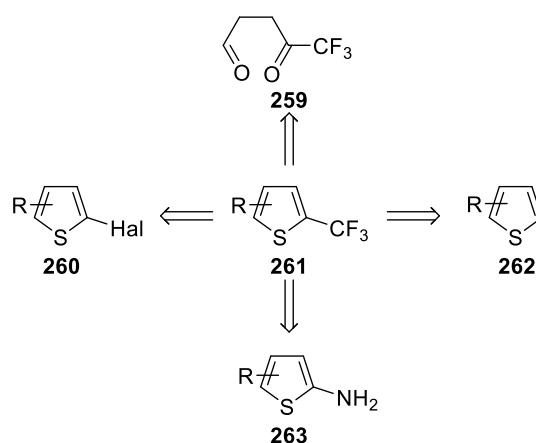
**Schema 61:** Überarbeitete Syntheseroute zur Darstellung von fluoriertem Thiophen **258**. Reaktionsbedingungen: a) Selectfluor® (**246**), MeCN, 70 °C, 22 h; b) 1) *n*-BuLi, THF, -78 °C, 0.5 h, 2) ClCO<sub>2</sub>Me, -78 °C → RT, 1 h; c) HNO<sub>3</sub>, Ac<sub>2</sub>O, -30 °C → 10 °C, 4 h, 7% (über 3 Stufen); d) PtO<sub>2</sub> · x H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>, MeOH, RT, 1 h.

Im Anschluss wurde ein Metall-Halogen-Austausch mit *n*-Butyllithium durchgeführt und die lithiierte Spezies mit Chlorameisensäuremethylester umgesetzt (Schema 61). Zusätzlich wurde diese Transformation unter Verwendung der entsprechenden GRIGNARD-Verbindung untersucht, um einen vollständigen Umsatz des Substrats zu gewährleisten und weitere Depro-

tonierung bei Verwendung von *n*-Butyllithium zu vermeiden, da eine exakte Ansatzberechnung nicht möglich war. Hierbei musste die Turbo-GRIGNARD-Variante unter Zugabe von Lithiumchlorid verwendet werden, um die Metallinsertion zu erreichen.<sup>76</sup> Allerdings stellte sich heraus, dass diese Variante keinen vollständigen Umsatz lieferte und größere Verunreinigungen aufzeigte. Nach diesem Reaktionsschritt war wiederum keine säulenchromatographische Reinigung möglich. Daher wurde das Rohprodukt **256** nach einer Filtersäule mit Salpetersäure in Essigsäureanhydrid nitriert. Die Nitroverbindung **257** konnte an dieser Stelle nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten werden. Anschließend sollte die Nitrogruppe mit Wasserstoff an Platindioxid zum Amin **258** reduziert werden. Allerdings konnte hier, wie bereits bei anderen Derivaten **232** und **236** (vgl. Kapitel 7.1.1), lediglich eine Zersetzung festgestellt werden. Aus diesem Grund wurde die Synthese von fluorierten Thiophen-AHBA-Derivaten **222** nicht weiterverfolgt.

### 7.1.3 Synthese von Trifluormethyl-Thiophen- und Furan-Derivaten

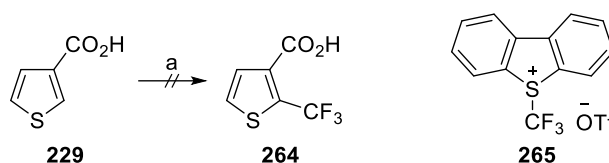
Darüber hinaus sollten ebenfalls ein Trifluormethyl-Thiophen- und Furan-AHBA-Analogon dargestellt werden. Die Einführung der Trifluormethylgruppe könnte auf verschiedene Weisen, über nukleophile oder elektrophile Reagenzien, über eine PAAL-KNORR-Synthese, aber auch über Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen erfolgen (Schema 62).



**Schema 62:** Retrosynthetische Analyse zur Darstellung von Trifluormethylthiophen **261**.

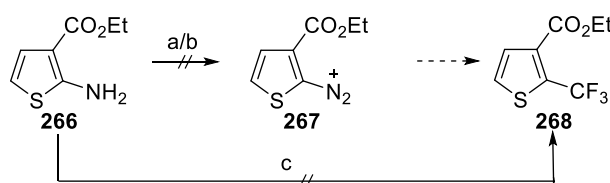
Hierfür wurde zunächst 3-Thiophencarbonsäure (**229**) mit *n*-Butyllithium deprotoniert und anschließend mit dem elektrophilen UMEMOTO-Reagenz umgesetzt. Allerdings konnte, wie

auch bei den Untersuchungen zur Fluorierung (Schema 58), keine Produktbildung beobachtet werden.



**Schema 63:** Untersuchungen zur Trifluormethylierung von lithiertem Thiophen **229**. Reaktionsbedingungen: a) 1) *n*-BuLi, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 1 h, 2) UMEMOTO Reagenz (**265**),  $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ .

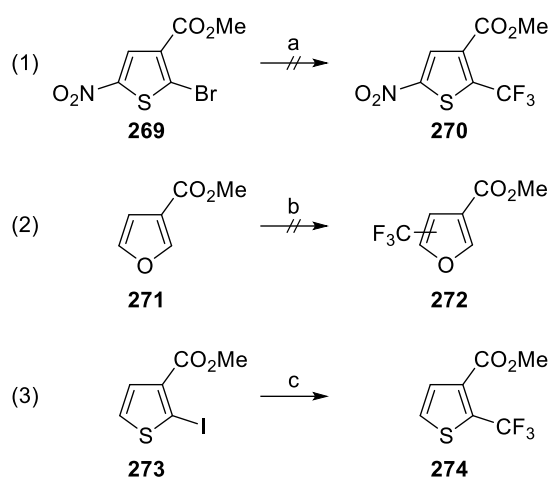
Einen weiteren Zugang zur Einführung von Trifluormethylgruppen bietet die Kupfer-vermittelte SANDMEYER-Reaktion über Diazonium-Salze **267** (Schema 64). Hierfür wurde zunächst eine Methode von FU untersucht, welche *in situ* die Diazonium-Spezies **267** aus Amin **266** und Isoamylnitrit sowie eine  $\text{CuCF}_3$ -Spezies aus Kupfer und dem UMEMOTO-Reagenz (**265**) bildet.<sup>77</sup> Diese reagieren darauf unter Radikal- und Stickstoffbildung zum gewünschten Produkt **268**. Die GC-MS-Analyse des Rohproduktes zeigte jedoch nur Spuren des Produktes **268** und den Verbrauch des Startmaterials. Daraufhin wurde versucht, lediglich das Diazonium-Salz **267** darzustellen. Hierbei zeigte sich, dass die Diazonium-Spezies **267** gebildet wurde, sich aber umgehend unter exothermer Reaktion mit starker Gasentwicklung zersetzte. Aus diesem Grund wurde die Reaktion nicht weitergehend untersucht.



**Schema 64:** Untersuchungen zur SANDMEYER-Reaktion. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{HBF}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; b) *t*-BuONO,  $\text{HBF}_4$ , EtOH,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; c) UMEMOTO Reagenz (**265**), Cu, *i*-AmONO, MeCN,  $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 19 h.

Des Weiteren wurden verschiedene Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen zur Trifluormethylierung von Thiophen-Halogeniden **269** und **273** durchgeführt (Schema 65). Hierbei wurden unterschiedliche Metallkatalysatoren und Trifluormethyl-Quellen getestet. Die Palladium-katalysierte Reaktion mit dem Bromid **269** und Trifluormethyltriethylsilan nach BUCHWALD zeigte keine Produktbildung.<sup>78</sup> Ebenso die Kupfer-katalysierten Reaktionen von **273** mit unterschiedlichen Trifluormethyl-Reagenzien zeigten keinen Umsatz beziehungsweise

se lediglich Spuren bei der Verwendung von Kalium(trifluormethyl)trimethoxyborat (Tabelle 6).<sup>79,80,81</sup> Ebenfalls die Ruthenium-katalysierte Photoredox-Reaktion nach MACMILLAN mit dem Furan **271** zeigte nach GC-MS-Analyse lediglich Spuren eines Trifluormethylierungsproduktes **272**, wobei keine Aussage über die Position der Trifluormethylgruppe getroffen werden konnte.<sup>82</sup>



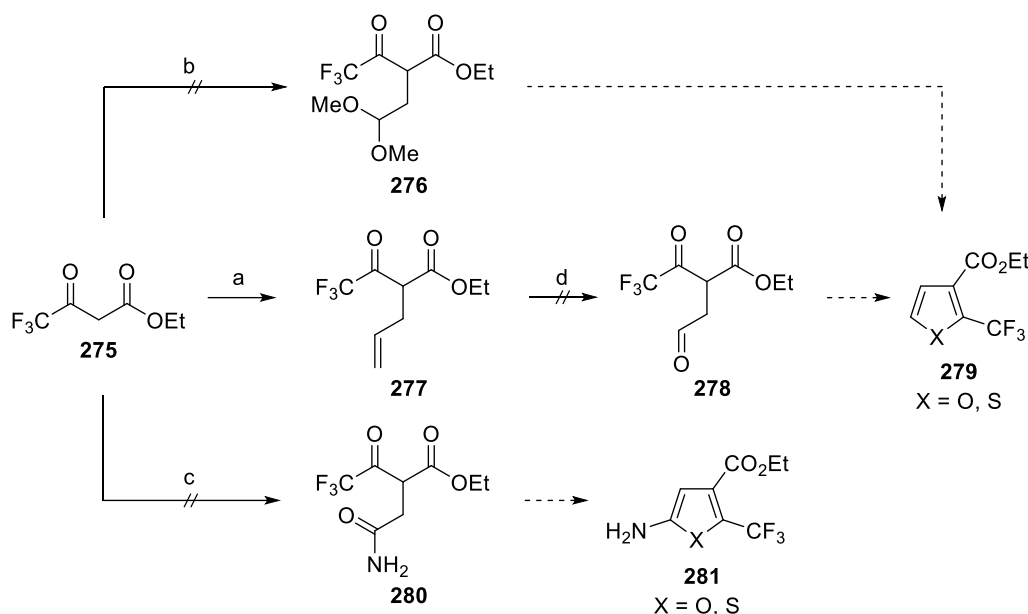
**Schema 65:** Untersuchungen zur Übergangsmetall-katalysierten Trifluormethylierung. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{TESCF}_3$ ,  $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ , RuPhos, KF, 1,4-Dioxan, 100 °C und 130 °C; b)  $\text{F}_3\text{CSO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{RuCl}_2(1,10\text{-phen})_3$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , MeCN,  $h\nu$ , RT; c) siehe Tabelle 6.

**Tabelle 6:** Untersuchungen zur Übergangsmetall-katalysierten Trifluormethylierung.

Eintrag	Katalysator	Reagenzien	Solvens	T / °C	Ergebnis
<b>1</b>	CuI	$\text{TESCF}_3$ , KF, 1,10-Phen	DMF, NMP	60	-
<b>2</b>	CuCl	$\text{PhC}(\text{O})\text{CF}_3$ , <i>t</i> -BuOK, $\text{NEt}_3 \cdot \text{HCl}$ , 1,10-Phen	DMF	50	-
<b>3</b>	CuI	$\text{K}[\text{F}_3\text{CB}(\text{OMe})_3]$ , 1,10-Phen	DMSO	60	Spuren

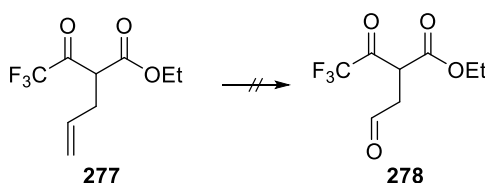
Weitergehend wurde versucht, die Trifluormethyl-Thiophen- und Furan-Grundstruktur über einen offenkettigen Vorläufer in einer PAAL-KNORR-Synthese darzustellen. Dieses sollte ausgehend von Ethyl-4,4,4-trifluoroacetoacetat (**275**) erfolgen (Schema 66). Hierzu sollte zunächst der  $\beta$ -Ketoester **275** in verschiedene Vorläufer für die Zyklisierung umgesetzt werden. Allerdings war es lediglich möglich eine Allylgruppe einzuführen und die Umsetzung zum Amid **280** und Acetal **276**, als maskierter Aldehyd **278**, waren nicht erfolgreich. Im Anschluss wurde versucht, die Doppelbindung oxidativ in den Aldehyd **278** zu überführen, um diesen

im Anschluss zu dem gewünschten Thiophen und Furan **279** zu cyclisieren. Der Aldehyd **278** konnte jedoch unter verschiedenen Bedingungen nicht erhalten werden und es zeigte sich die Bildung einer Vielzahl von Produkten, was für eine hohe Reaktivität der gebildeten Intermediate spricht (Tabelle 7).



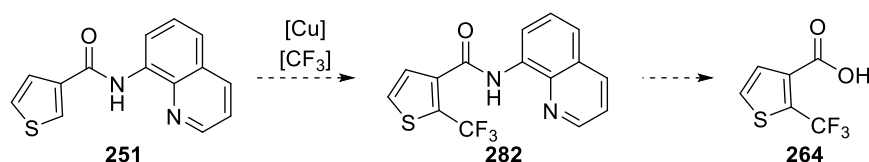
**Schema 66:** Untersuchungen zur PAAL-KNORR-Synthese. Reaktionsbedingungen: a) NaH, Allyliodid, THF, 0 °C → 75 °C, 21 h, 40%; b) NaH, 2-Brom-1,1-dimethoxyethan, DMF, 155 °C, 28 h; c) NaH, 2-Bromacetamid, THF, 75 °C; d) siehe Tabelle 7.

**Tabelle 7:** Untersuchung zur Darstellung von Aldehyd **278**.<sup>83,84</sup>



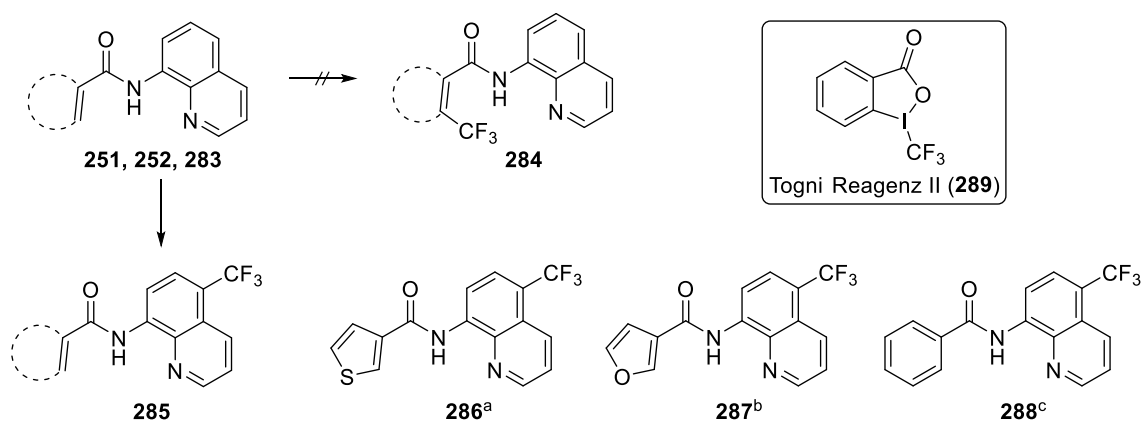
Eintrag	Reagenzien	Solvens	T / °C	Ergebnis
1	1) O <sub>3</sub> , 2) PPh <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	-
2	1) OsO <sub>4</sub> , NMO 2) NaIO <sub>4</sub>	1) 1,4-Dioxan, H <sub>2</sub> O 2) THF, H <sub>2</sub> O	RT	-
3	RuCl <sub>3</sub> , NaIO <sub>4</sub>	MeCN, H <sub>2</sub> O	RT	-
4	1) OsO <sub>4</sub> , NMO, 2,6-Lutidin 2) PhI(OAc) <sub>2</sub>	Aceton, H <sub>2</sub> O	RT	-

Aufgrund der ausbleibenden Einführung einer Trifluormethylgruppe in Thiophene wurde die Entwicklung einer neuen, selbst entwickelten Synthesemethode in Erwägung gezogen (Schema 67). Das Heranziehen und Vergleichen der bereits untersuchten Methoden zur Einführung von Fluor- und Trifluormethyl-Gruppen zeigte, dass besonders Kupfer-katalysierte Reaktionen unter Bildung einer  $[\text{CuCF}_3]$ -Spezies für diese Transformation geeignet sind. Zudem wurde gezeigt, dass die bidentate 8-Aminochinolin-Gruppe hervorragend für die dirigierte Übergangsmetall-katalysierte C–H-Bindungsfunktionalisierung geeignet ist. So können diese zum Beispiel zur Alkylierung, Arylierung, Fluorierung (vgl. Schema 60), Aminierung und Sulfonylierung eingesetzt werden.<sup>75,85</sup> Anschließend könnte die dirigierende Gruppe unter verschiedenen Bedingungen entfernt werden.



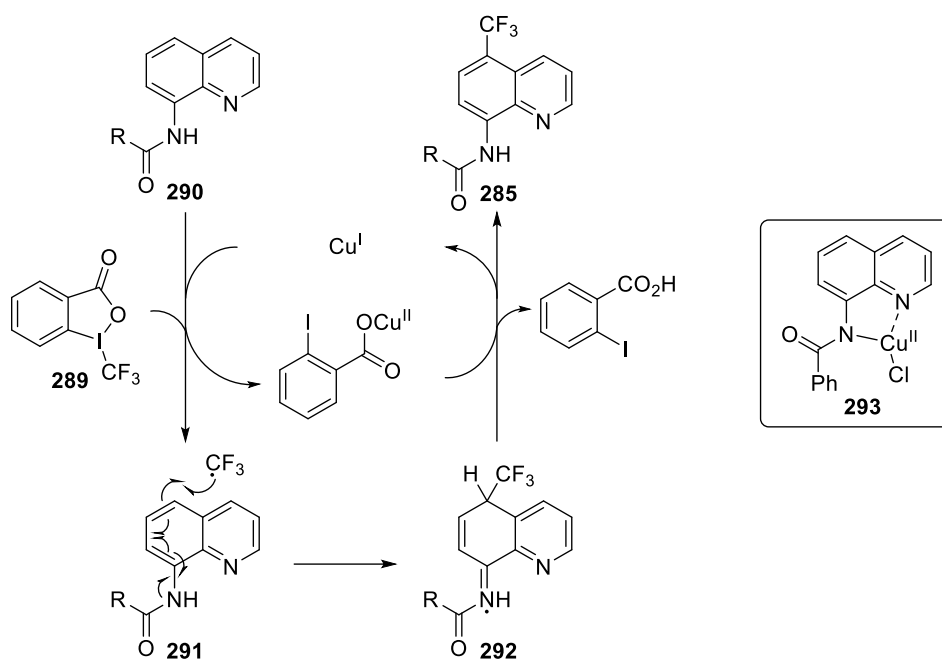
**Schema 67:** Konzept für die Methodenentwicklung zur Trifluormethylierung.

Diese Methode der Trifluormethylierung wurde an dem Thiophen- (**251**), Furan- (**252**) und Benzol-Derivat **283** unter Verwendung von verschiedenen Trifluormethylierungsreagenzien untersucht (Schema 68). Hierbei zeigte die GC-MS-Analyse die Bildung eines trifluormethylierten Produktes bei der Verwendung des TOGNI II (**289**)- und UMEMOTO-Reagenzes (**265**). Allerdings offenbarte die NMR-spektroskopische Untersuchung, dass die Substitution an der Chinolin-Gruppe in *para*-Stellung zum Amid erfolgte. Die Transformation wurde weitergehend unter Verwendung verschiedener Kupferkatalysatoren, Lösungsmittel sowie Temperaturen untersucht, wobei keine Selektivitätsänderung festgestellt werden konnte.



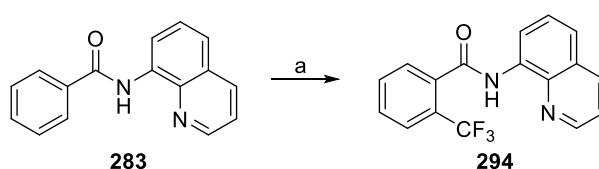
**Schema 68:** Untersuchungen zur dirigierten Trifluormethylierung. Reaktionsbedingungen: a) CuI (20 mol%), TOGNI Reagenz II (**289**) (2 Äquiv.), DMF, 80 °C, 22 h, 19%; b) CuCl (20 mol%), TOGNI Reagenz II (**289**) (1.5 Äquiv.), MeCN, 80 °C, 19 h, 9% c) CuBr (20 mol%), TOGNI Reagenz II (**289**) (2 Äquiv.), MeCN, 80 °C, 17 h, 40%.

Diese Methode wurde aufgrund der unerwünschten Selektivität nicht weitergehend verfolgt. Allerdings wurden im Nachhinein weitere Studien zu dieser Trifluormethylierungsreaktion publiziert. Die Arbeiten von KANAI und ZHANG beschreiben ebenfalls die *para*-selektive Trifluormethylierung am Chinolin in Kupfer-katalysierten Reaktionen.<sup>86</sup> Diese wurde zum einen mit dem TOGNI Reagenz II (**289**) und Kupferchlorid und zum anderen mit Natriumtriflinat, Kupfer(II)acetat und dem Oxidationsmittel *t*-Butylhydroperoxid erreicht. Beide Autoren schlagen einen radikalischen Mechanismus vor, in dem das intermediär gebildete Radikal **292** über das Chinolin und Amid delokalisiert ist (Schema 69). ZHANG postuliert zudem, basierend auf DFT-Berechnungen, dass das Kupfer nicht nur als Elektronenüberträger dient, sondern ebenfalls am Chinolin koordiniert (Intermediat **293**, Schema 69) und so die benötigte Spin-Dichte am Chinolin bereitstellt.



**Schema 69:** Postulierter Mechanismus zur Trifluormethylierung nach KANAI; Intermediat **293** nach ZHANG.

Des Weiteren wurde aber auch die angestrebte Trifluormethylierung von Hu beschrieben (Schema 70).<sup>87</sup> Diese benötigt stöchiometrische Mengen Kupfer(I)bromid, Togni Reagenz II und die Base Cäsiumcarbonat. Zudem stellte sich heraus, dass die Zugabe von zwei Äquivalenten Wasser essentiell für diese Reaktion ist.



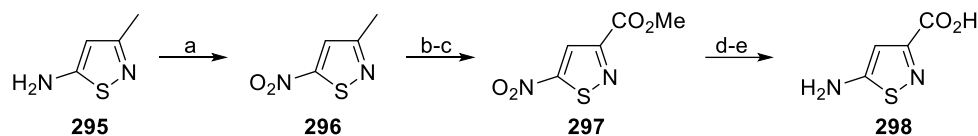
**Schema 70:** Trifluormethylierungsreaktion nach Hu<sup>87</sup>. Reaktionsbedingungen: a) CuBr (1.5 Äquiv.), Togni Reagenz II (**289**) (1.5 Äquiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0 Äquiv.), H<sub>2</sub>O (2.0 Äquiv.), MeCN, 60 °C, 18 h, 73%.

#### 7.1.4 Synthese von anderen heteroaromatischen AHBA-Analoga

Das Mutasynton, 5-Aminoisothiazol-3-carbonsäure (**298**), wurde ausgehend von 5-Amino-3-methylisothiazol (**295**) dargestellt (Schema 71). Die Synthese der Säure erfolgte nach WALSH, wobei die SANDMEYER-Reaktion zur Einführung der Nitrogruppe aufgrund vereinfachter Durchführbarkeit abgewandelt wurde.<sup>88</sup> In der SANDMEYER-Reaktion wurde zunächst das Amin **295** *in situ* mit Natriumnitrit unter sauren Bedingungen in das korrespondierende Diazoniumsalz und dieses anschließend Kupfer-vermittelt mit Natriumnitrit in die Nitroverbindung **296** überführt. Daraufhin wurde die Methylgruppe mit Chromtrioxid in Schwefelsäure

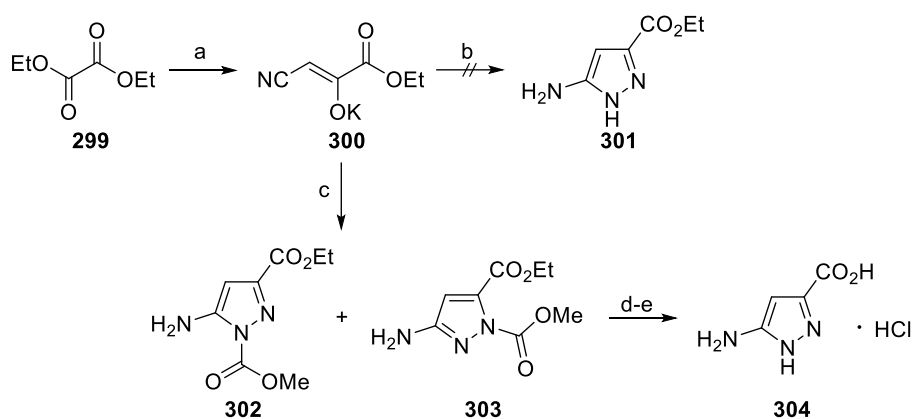


zur Carbonsäure oxidiert und diese anschließend in den Methylester **297** überführt. Die Reduktion der Nitrogruppe zum Amin erfolgte mit Eisenpulver in Essigsäure.<sup>89</sup> Das Mutasynton **298** wurde abschließend durch Verseifung mit Natriumhydroxid erhalten.



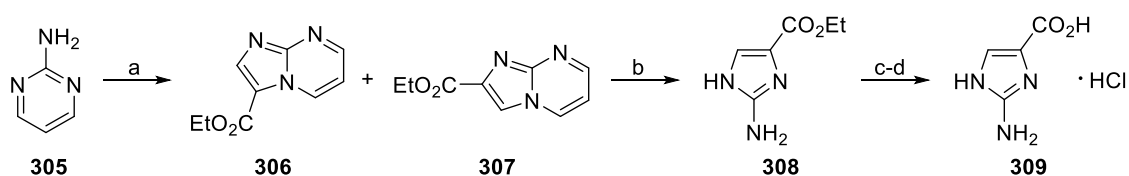
**Schema 71:** Darstellung des Mutasynton 5-Aminoisothiazol-3-carbonsäure (**298**). Reaktionsbedingungen: a) Cu, NaNO<sub>2</sub>, HCl (konz.), H<sub>2</sub>O, RT, 19 h, 42%; b) CrO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, RT, 3 d, 49%; c) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeOH, 75 °C, 5 h, 97%; d) Fe, AcOH, 75 °C, 8 min, 52%; e) NaOH, THF, H<sub>2</sub>O, 50 °C, 2 h, 95%.

Das Mutasynton, 5-Amino-1*H*-pyrazol-3-carbonsäure Hydrochlorid (**304**), sollte ausgehend von der literaturbekannten Synthese von 5-Amino-1*H*-pyrazol-3-carbonsäureethylester (**301**) erfolgen (Schema 72).<sup>90</sup> Hierzu wurde zunächst das Enolat **300** durch eine Kondensationsreaktion aus Diethyloxalat (**299** und Acetonitril dargestellt). Anschließend sollte dieses in einer weiteren Kondensationsreaktion mit Methoxycarbonylhydrazin in die Pyrazolderivate **302** und **303** überführt und *in situ* mit Kaliumcarbonat das Pyrazol **301** freigesetzt werden. Allerdings konnte dieses nicht, wie in der Literatur beschrieben durch Extraktion, gefolgt von Filtration und Waschen, in ausreichender Reinheit erhalten werden. Ebenfalls Umkristallisation und säulenchromatographische Reinigung lieferten nicht das reine Pyrazol **301**, wobei letztere durch Löslichkeitsprobleme erschwert wurde. Daher wurde nachfolgend zunächst auf die *in situ* Spaltung des Carbamates verzichtet. Die Kondensation des Enolats **300** mit Methoxycarbonylhydrazin lieferte ein Gemisch der Pyrazolderivate **302** und **303**, welche säulenchromatographisch gereinigt, aber nicht voneinander getrennt werden konnten. Abschließend wurde das Pyrazol **304** durch Carbamatspaltung und Verseifung des Esters mit Lithiumhydroxid dargestellt. Hierbei zeigte sich, dass das Produkt schwerlöslich in organischen Lösungsmittel sowie in Wasser unter neutralen Bedingungen ist. Daher war es nur möglich das Mutasynton als Hydrochlorid-Salz **304** durch Umkristallisation aus halbkonzentrierter Salzsäure von anderen Salzen zu befreien und in reiner Form zu isolieren.



**Schema 72:** Darstellung des Mutasynton **304**. Reaktionsbedingungen: a) MeCN, *t*-BuOK, 18-Krone-6, THF, 60 °C, 40 min, 85%; b) 1) MeO<sub>2</sub>CNHNH<sub>2</sub>, HCl, EtOH, H<sub>2</sub>O, 20 h, 2) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 90 °C, 0.5 h; c) MeO<sub>2</sub>CNHNH<sub>2</sub>, HCl, EtOH, H<sub>2</sub>O, 23.5 h, 71%; d) LiOH·H<sub>2</sub>O, THF, H<sub>2</sub>O, 50 °C, 3 h; e) 6 M HCl<sub>(aq)</sub>, 110 °C, 54%.

Das Mutasynton, 2-Amino-1*H*-imidazol-5-carbonsäure Hydrochlorid (**309**), wurde basierend auf einer literaturbekannten Synthese des Esters **308** dargestellt (Schema 73).<sup>91</sup> Die Kondensationsreaktion zwischen 2-Aminopyrimidin (**305**) und Ethylbromopyruvat lieferte ein Gemisch der aromatischen Bicyklen **306** und **307**, welche säulenchromatographisch voneinander getrennt werden konnten, wobei beide Isomere in der Folgereaktion eingesetzt werden konnten. Im Anschluss wurde das Imidazol **308** durch Freisetzung mit Hydrazin erhalten und durch Verseifung des Esters mit Natriumhydroxid zur Säure umgesetzt. Aufgrund vergleichbarer Löslichkeitsprobleme wie bei dem Pyrazol **304** (vgl. Schema 72) wurde aus halbkonzentrierter Salzsäure zur Reinigung und Isolierung umkristallisiert und so das Mutasynton als Hydrochlorid-Salz **309** erhalten.

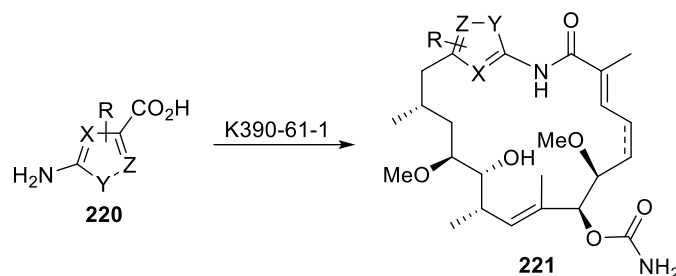


**Schema 73:** Darstellung des Mutasynton **309**. Reaktionsbedingungen: a) Ethylbromopyruvat, EtOH, 75 °C, 18 h, **306**: 20%, **307**: 19%; b) N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, EtOH, 75 °C, 16.5 h, 93%; c) NaOH, THF, H<sub>2</sub>O, RT, 17 h; d) 6 M HCl<sub>(aq)</sub>, 110 °C, 75%.

## 7.2 Mutasynthese mit heteroaromatischen AHBA-Analoga

Die Arbeiten von EICHNER und HERMANE konnten zeigen, dass die Blockmutante K390-61-1 von *S. hygroscopicus* eine Vielzahl an AHBA-Analoga zu Geldanamycin-Derivaten umsetzen kann.<sup>62,68-70,92</sup> Hierbei wurden aus sechs- und fünf-gliedrigen Aromaten und Heteroaromaten in Fütterungsexperimenten erfolgreich Geldanamycin-Derivate erhalten. Diese Derivate zeigen mitunter interessante antiproliferierende Aktivitäten gegenüber verschiedenen Krebszelllinien.

Aus diesem Grund sollten weitere Supplementierungsexperimente mit besonderem Fokus auf fünf-gliedrige Heteroaromaten durchgeführt werden (Schema 74).



**Schema 74:** Fütterungsexperimente mit der Mutante *S. hygroscopicus* K390-61-1.

Die Supplementierungsexperimente wurden jeweils zunächst im kleinen Maßstab durchgeführt und mithilfe von UPLC-MS-Untersuchung auf die Bildung von Geldanamycin-Derivaten analysiert. Die Experimente wurden mindestens einmal wiederholt, sollte die UPLC-MS-Analyse keine Bildung von Geldanamycin-Derivaten gezeigt haben. Zudem wurde immer eine positive Kontrolle, bei der AHBA (**207**) zugegeben wurde und eine negative Kontrolle durchgeführt, bei der kein Mutasynton zugegeben wurde, um sicherzustellen, dass der Organismus in einem produktionsfähigen Zustand vorliegt. Ein erfolgreiches Experiment wurde im Anschluss im größeren Maßstab durchgeführt und nach UPLC-MS-Analyse wurde eine Extraktion des Fermentationsmediums durchgeführt. Darauf wurde versucht die Geldanamycin-Derivate mittels HPLC zu isolieren.

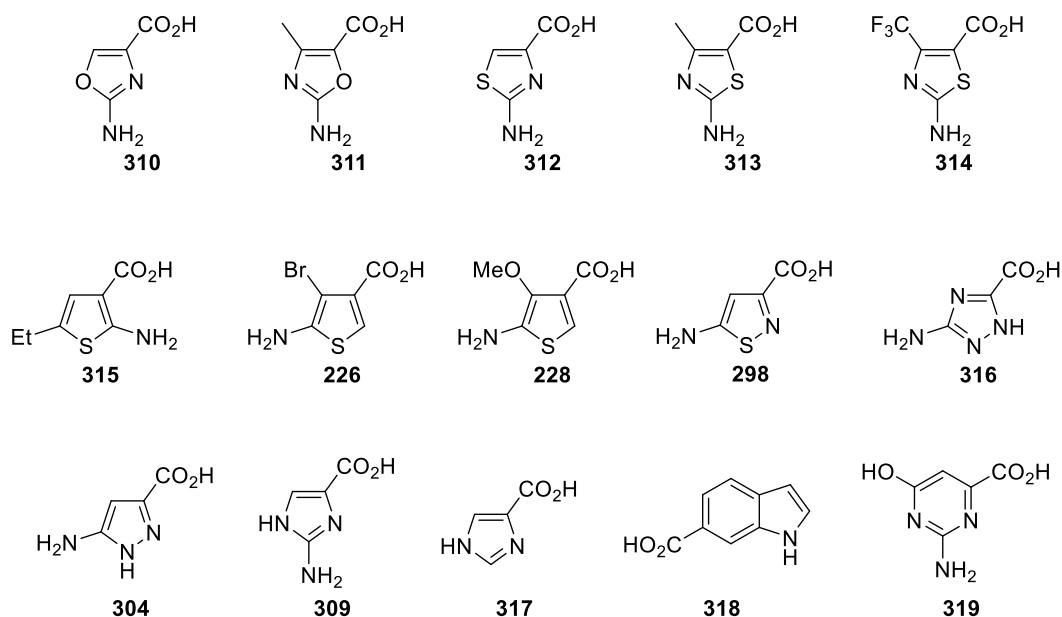
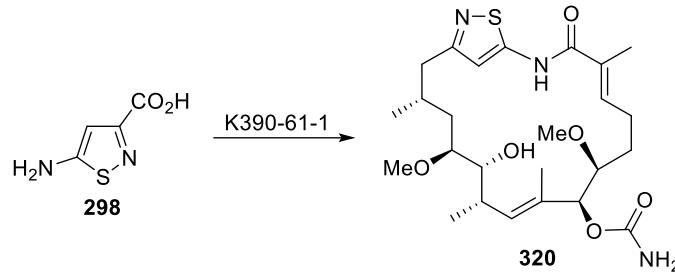


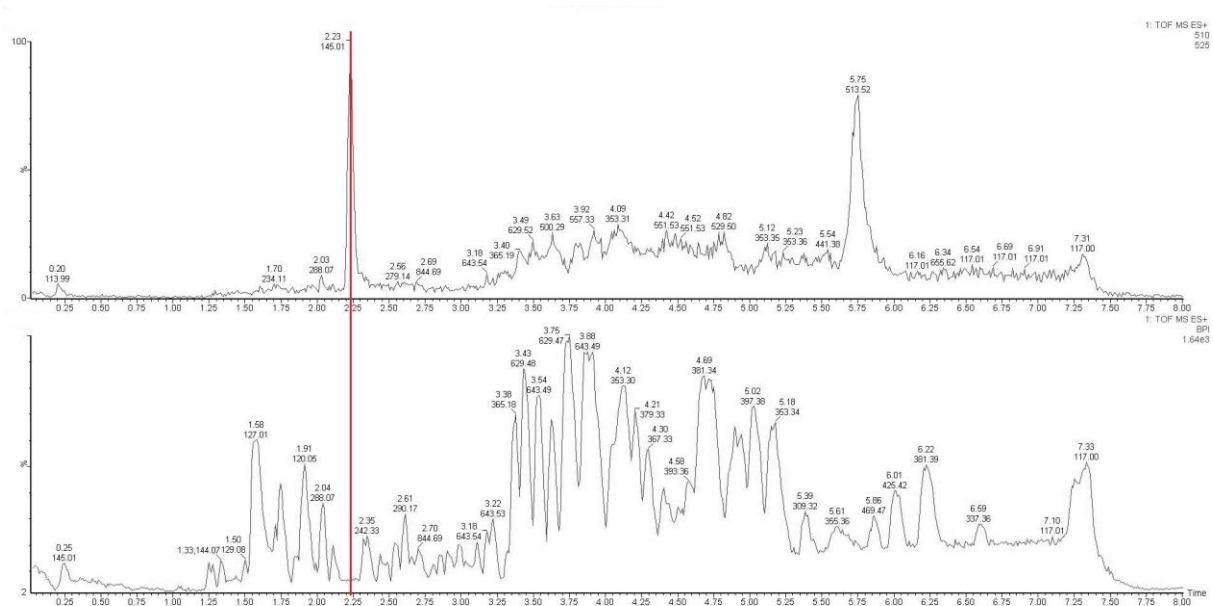
Abbildung 19: Mutasythone für Fütterungsexperimente.

Einerseits konnten die AHBA-Analoga **314-319** kommerziell erworben werden und direkt für Supplementierungsexperimente verwendet werden (Abbildung 19). Zudem wurden mehrere Oxazol- **310-311** und Thiazol-Derivate **312-313** von KUPRACZ zur Verfügung gestellt.<sup>93</sup> Das Triazol **316** wurde bereits von HERMANE untersucht, wobei sie Spuren des acylierten Triazol-Geldanamycin-Derivat in der UPLC-MS-Analyse finden konnte. Die Wiederholung dieses Experimentes zeigte keine Umsetzung des Mutasythons **316**. Ebenfalls konnte für die Thiazol- und Oxazol-Derivate **310-314** keine Umsetzung zu Geldanamycin-Derivaten festgestellt werden. Das Imidazol **317** und das Indol **318** wurden ebenfalls nicht angenommen, wobei dies auf den strukturellen Unterschied zum AHBA **207** zurückgeführt werden könnte. In diesen Fällen liegt ein sekundäres Amin als Teil des aromatischen Systems vor, wodurch die Eigenschaften beeinflusst werden. Zudem ist die räumliche Anordnung stark verändert und weniger flexibel, wodurch die Amid-Bildung nicht bevorzugt wird. Ebenfalls strukturelle Unterschiede sind im Thiophen **315** zu sehen, bei denen Säure- und Amin-Funktion im 1,2-Abstand vorliegen, wodurch wiederum die Amid-Bildung erschwert wird. Entsprechend wurde dieses Mutasythone **315** vom Organismus nicht akzeptiert. Die Thiophene **226** und **228**, welche in der 4-Position substituiert sind, wurden ebenfalls nicht zu Geldanamycin-Derivaten umgesetzt. Hierbei könnte die sterische Hinderung der Substituenten die Amid-Bildung verhindern. Des Weiteren konnte sowohl für das Pyrazol **304** und das Imidazol **309** sowie das sechs-gliedrige Pyrimidin **319** keine Umsetzung festgestellt werden. Schlussendlich konnte lediglich die Bildung des Geldanamycin-Derivats **320** aus dem Isothiazol **298** festgestellt wer-

den (Schema 75). Allerdings zeigte bereits die UPLC-MS-Untersuchung, dass dieses nur in geringen Mengen produziert wurde (Abbildung 20). Dennoch wurde versucht aus einer 1 L-Fermentation das Geldanamycin-Derivat **320** zu isolieren. Die Reinigung per HPLC zeigte jedoch, dass das Derivat **320** in zu geringer Menge vorlag, um es isolieren und NMR-analytisch untersuchen zu können. Entsprechend kann die Bildung des Geldanamycin-Derivats **320** lediglich vermutet werden, wobei die Struktur und die stereochemische Konfiguration hypothetisch ist.



**Schema 75:** Mutasynthese des hypothetischen Geldanamycin-Derivats **320** aus Isothiazol **298**.



**Abbildung 20:** UPLC-MS-Analyse des Rohextrakts des Fermentationsexperiment mit Isothiazol **298**. Oben: *Extracted-ion chromatogram* für  $m/z$ : 510 (**320**:  $M+H^+$ ); unten: *Base peak chromatogram*.

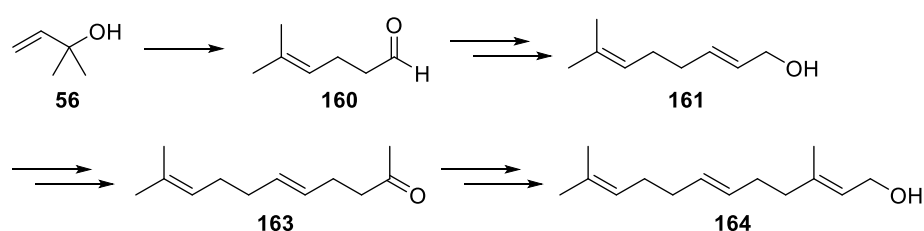
## 8 Zusammenfassung und Ausblick

### 8.1 Zusammenfassung – Thema I

Das erste Thema dieser Arbeit befasste sich mit der Synthese von unnatürlichen Farnesylpyrophosphat-Derivaten für die enzymatische Zyklisierung mit Sesquiterpenzyklasen. Diese Derivate sollten zum einen modifizierte Methylierungsmuster und zum anderen Kettenverlängerungen durch Stickstoffatome aufweisen. Hierfür wurden zunächst die entsprechenden Farnesol-Derivate dargestellt.

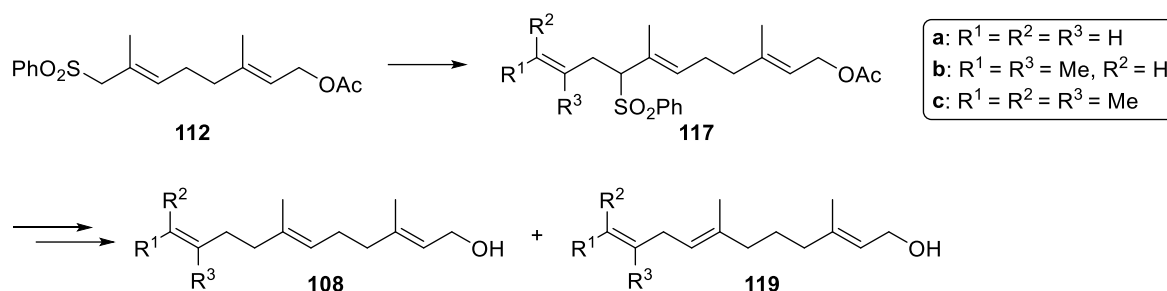
Die Synthese von Derivaten mit modifiziertem Methylierungsmuster erfolgte basierend auf drei unterschiedlichen Syntheserouten. Hierbei sollten Farnesol-Derivate mit entfernten, verschobenen und zusätzlichen Methylgruppen an den drei Doppelbindungen sowie Kombinationen aus diesen Veränderungen erzeugt werden.

Die Darstellung des 7-Desmethylfarnesol (**164**) erfolgte in einer linearen Synthesesequenz mit HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktionen als Schlüsselschritt zur Kettenverlängerung sowie zum Aufbau von zwei Doppelbindungen (Schema 76). Diese Methode zur Darstellung von Farnesol-Derivaten ist jedoch nicht zum modularen Aufbau von unterschiedlichen Derivaten geeignet und generiert beim Aufbau der Doppelbindungen *E*-/*Z*-Gemische. Dies ist besonders im Fall von dreifachsubstituierten Olefinen problematisch, da diese zusätzlich einer aufwendigen Trennung bedürfen.



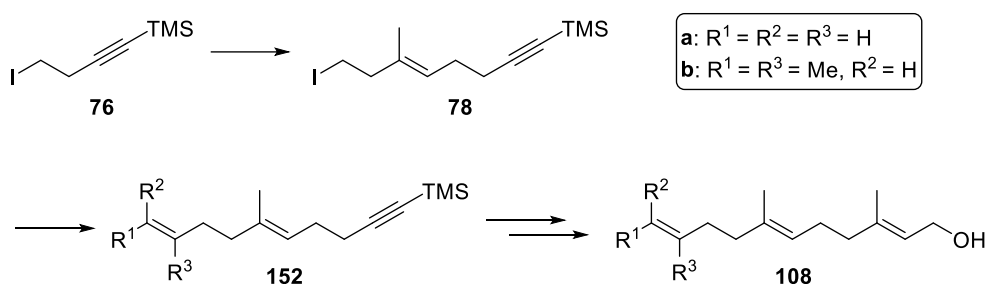
Schema 76: Darstellung von 7-Desmethylfarnesol (**164**).

Die modulare Synthese zu den Farnesol-Derivaten **108** mit modifiziertem Methylierungsmuster der terminalen Doppelbindung erfolgte zunächst über die Funktionalisierung des allylischen Phenylsulfons **112** (Schema 77). Die abschließende Entfernung der Sulfongruppe resultierte jedoch in der Generierung eines nicht trennbaren Gemisches der Isomere **108** und **119**.



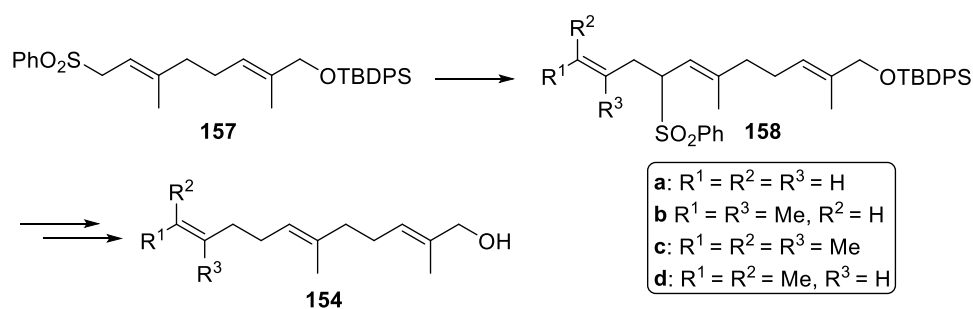
**Schema 77:** Modulare Syntheseroute zu einem Gemisch der Derivate **108** und **119**.

Alternativ konnten die Farnesol-Derivate **108a,b** in einer modularen Syntheseroute über Alkyl-Alkenyl-NEGISHI-Kupplungen und Methylaluminierungen dargestellt werden (Schema 78). Allerdings war diese Methode nicht erfolgreich für die Einführung der gehinderten Alkenyl-Kupplungspartnern 2-Iod-3-methylbut-2-en (**132d**) und Iodmethylenecyclohexan (**132e**).



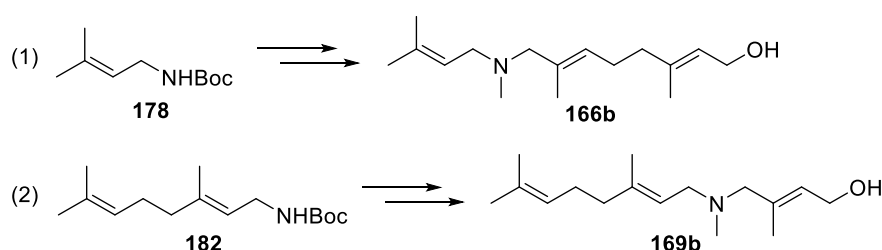
**Schema 78:** Syntheseroute zur Darstellung der Derivate **108a** und **108b**.

Des Weiteren wurden Farnesol-Derivate **154** dargestellt, die sowohl verschobene Methylgruppen an den internen Doppelbindungen als auch unterschiedlich methylierte terminale Doppelbindungen aufweisen (Schema 79). Die modulare Synthese beruht auf der Funktionalisierung des allylischen Phenylsulfons **157**. Hierbei konnte keine Bildung von Isomeren wie bei der Darstellung ausgehend von **117** beobachtet werden (vgl. Schema 77).



**Schema 79:** Modulare Syntheseroute zur Darstellung der Farnesol-Derivate **154**.

Zusätzlich zu den Farnesol-Derivaten mit modifiziertem Methylierungsmuster sollten die kettenverlängerten Amin-Derivate **166** und **169** in Analogie zu dem Ether-Derivat **91** von SEIDEL dargestellt werden (Schema 80). Hierbei wurden Boc-geschützte allylische Amine **178** und **182** mit allylischen Bromiden **175** und **185** zu den Grundgerüsten umgesetzt. Aufgrund der erschwerten Reinigung und Isolation der sekundären Amine nach Boc-Entschützung wurden diese direkt in die methylierten tertiären Amine und schlussendlich in die Amin-Derivate **166b** und **169b** überführt.



Schema 80: Synthese der Amin-Derivate **166b** und **169b**.

Die erhaltenen Farnesol-Derivate konnten daraufhin in die entsprechenden Pyrophosphate überführt werden (Abbildung 21). Lediglich das 7-Desmethylfarnesol (**164**) konnte aufgrund von vorheriger Zersetzung nicht zu dem korrespondierenden Pyrophosphat umgesetzt werden. Darüber hinaus konnte das Pyrophosphat des Derivates **105c** auch nach wiederholten Versuchen nicht in ausreichender Reinheit erhalten werden.

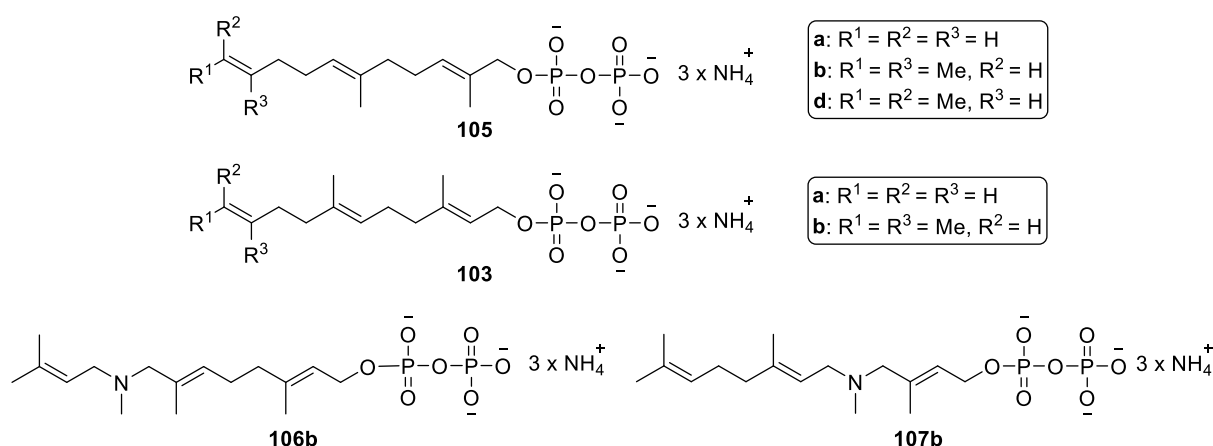


Abbildung 21: Farnesylpyrophosphat-Derivate.

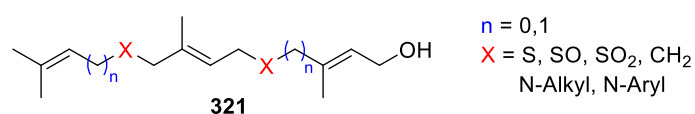
Die enzymatische Umsetzung einiger Pyrophosphate (**103a**, **105a,b**) mit Sesquiterpenzyklen konnte bereits von OBERHAUSER durchgeführt werden. Die Enzymassays wurden mittels



analytischer GC-MS untersucht, wobei die Ergebnisse auf die erfolgreiche Umsetzung zu zyklischen Produkten hinweisen (vgl. Kapitel 4.4).

## 8.2 Ausblick – Thema I

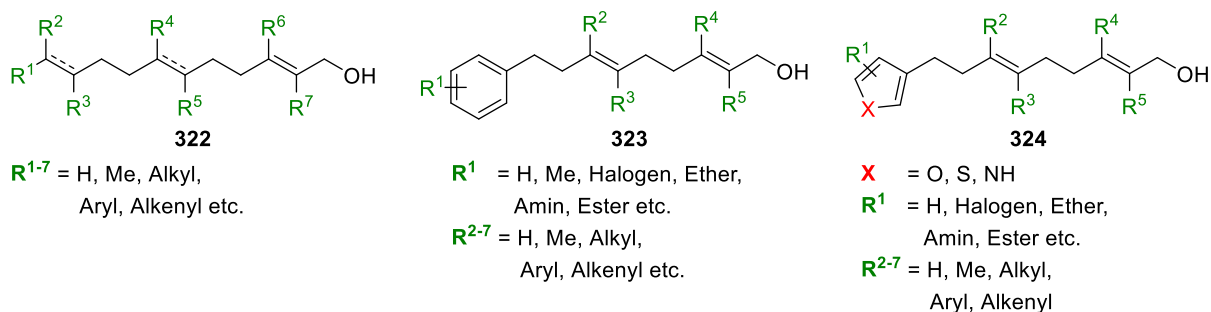
Die enzymatische Umsetzung der dargestellten Pyrophosphate mit Sesquiterpenzyklasen soll von OBERHAUSER weiterverfolgt und im präparativen Maßstab durchgeführt werden, so dass eine Isolation und Strukturaufklärung der Zyklisierungsprodukte mittels NMR-Spektroskopie möglich wird. Diese Ergebnisse können Hinweise auf die Substratflexibilität der einzelnen Enzyme geben, wodurch weitere Farnesylpyrophosphat-Derivate mit gezielten Modifikationen konstruiert werden können. Die Synthese dieser Derivate kann über die in dieser Arbeit beschriebenen modularen Syntheserouten, insbesondere die modifizierbare Alkyl-Alkenyl-NEGISHI-Kupplungsstrategie, erfolgen und diese Strategien zusätzlich weiterentwickelt werden. Darüber hinaus sind viele Strukturderivate des Farnesyl-Grundgerüsts möglich, wodurch interessante zyklische Verbindungen nach erfolgreicher enzymatischer Umsetzung zugänglich werden. So könnten die Aminderivate **166** und **169** mit unterschiedlichsten Gruppen am Amin versehen werden und es könnten weitere kettenverlängerte Derivate, zum Beispiel mit Methylengruppen oder mit zwei Heteroatomen untersucht werden. Des Weiteren wurden von OBERHAUSER Thioether-Derivate in Analogie zu den Amin- (**166**, **169**) und Etherderivaten **91** dargestellt, welche zusätzlich zu den korrespondierenden Sulfoxiden und Sulfonen oxidiert werden könnten (Abbildung 22).<sup>26b</sup>



**Abbildung 22:** Mögliche kettenverlängerte Derivate **321**.

Die Modifizierung der Doppelbindungen ist ein anderer Ansatzpunkt zur Generierung von Farnesol-Derivaten (Abbildung 23). Hierbei kann zum Beispiel die gesättigte Verbindung anstelle der terminalen und zentralen Doppelbindung mit definierter Konfiguration der entsprechenden Methylgruppe untersucht werden. Der Einbau von aromatischen Ringen anstelle einer Doppelbindung ergibt ebenfalls interessante Strukturelemente, wobei hier ein früher Abbruch der enzymatischen Reaktionskaskade, aufgrund der bevorzugten Rearomatisierung im Gegensatz zur Fortführung der kationischen Kaskade, zu erwarten wäre. Weiterhin

könnten weitere Derivate mit modifiziertem Methylierungsmuster dargestellt werden, sowie die Methylgruppen durch andere Alkylgruppen, aber auch Aryl-, Alkenyl- und heteroatomhaltige Gruppen ersetzt werden.



**Abbildung 23:** Mögliche Modifikationen der Doppelbindungen.

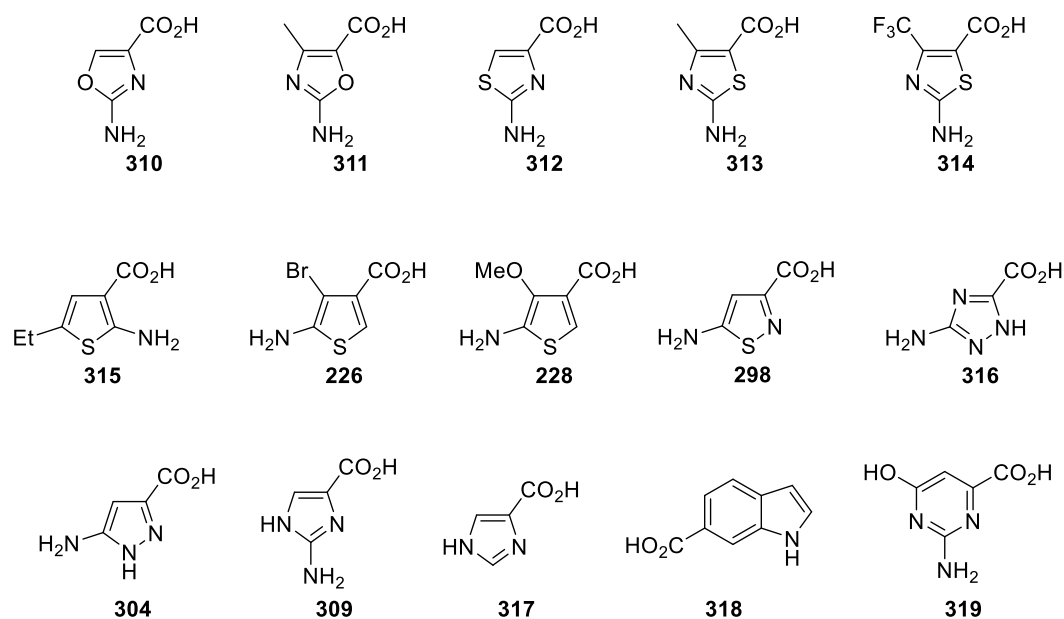
Zusätzlich zur Darstellung neuer Farnesylpyrophosphat-Derivate könnten die Sesquiterpenzyklen in ihren aktiven Zentren durch den Austausch einzelner Aminosäuren modifiziert werden. Dadurch könnte sowohl auf die Substratflexibilität, als auch auf die Regio- und Stereoselektivität Einfluss genommen werden. Hierdurch könnte eine größere Bandbreite an Derivaten umgesetzt und die Selektivität zur Bildung eines einzigen Produktes erhöht werden.

Schlussendlich müssen die isolierten Sesquiterpen-Derivate hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität und ihrer olfaktorischen Eigenschaften untersucht werden. Darüber hinaus könnten die zyklischen Derivate semisynthetisch oder enzymatisch modifiziert werden, wobei die Einführung von sauerstoffhaltigen funktionellen Gruppen von Interesse ist, da diese oftmals für die biologische Aktivität essentiell sind.

### 8.3 Zusammenfassung – Thema II

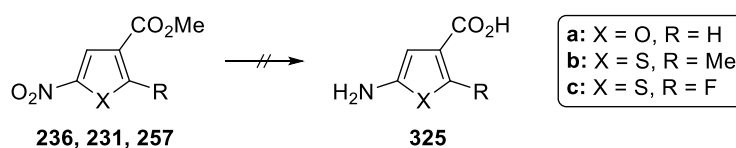
Das zweite Thema dieser Arbeit befasste sich mit der mutasynthetischen Darstellung von Geldanamycin-Derivaten **221** mithilfe der Mutante K390-61-1 von *S. hygroscopicus*. Hierfür wurden vornehmlich fünf-gliedrige, heterozyklische AHBA-Analoga in Fermentationsexperimenten supplementiert und anschließend auf die Bildung von Geldanamycin-Derivaten **221** untersucht (Abbildung 24). Hierbei konnte lediglich die Transformation des Isothiazols **298** in geringen Mengen beobachtet werden. Aufgrund des geringen Umsatzes konnte das entspre-

chende Geldanamycin-Derivat **320** jedoch weder isoliert, noch seine Struktur NMR-spektroskopisch aufgeklärt werden.



**Abbildung 24:** Supplementierte AHBA-Analoga.

Die heteroaromatischen Mutasyntone für die Fermentationsexperimente waren kommerziell verfügbar (**314-319**), wurden von KUPRACZ zur Verfügung gestellt (**310-313**) oder wurden hergestellt (**226, 228, 298, 304, 309**). Der Fokus der Mutasyntonsynthese lag, aufgrund der interessanten Ergebnisse von HERMANE mit dem Mutasynton 5-Amino-thiophen-3-carbonsäure (**218**), auf der Darstellung von unterschiedlich substituierten Thiophen- und auch Furan-AHBA-Analoga.<sup>70</sup> Hierbei konnten lediglich die 4-substituierten Mutasyntone **226** und **228** dargestellt werden, während die Darstellung von 2-substituierten Thiophen- und Furan-AHBA-Analoga nicht möglich war. Die Funktionalisierung in Position 2 mit sowohl elektronenschiebenden, als auch elektronenziehenden Gruppen konnte in der Darstellung von Vorläufern erreicht werden. Der Abschluss der Synthese sollte ausgehend von den 5-Nitrothiophen-3-carbonsäuremethylester-Derivaten **236, 231** und **257** durch Reduktion der Nitrogruppe zum Amin und Verseifung des Esters zur Carbonsäure **325** erfolgen (Schema 81). Allerdings konnte hierbei lediglich die Zersetzung, wie auch bei 5-Nitro-furan-3-carbonsäuremethylester (**236**), festgestellt werden. Hierbei ist zu erwähnen, dass in der Literatur lediglich ein 2-substituiertes Thiophen-AHBA-Analoga, mit einem funktionalisierten 1,2,4-Triazin-5-on-Substituenten, zu finden ist, wobei dies ein Hinweis auf die geringe Stabilität dieser Verbindungen ist.<sup>94</sup>



**Schema 81:** Untersuchte Darstellung von 2-substituierten Thiophen- und Furan-AHBA-Analoga.

## 8.4 Ausblick – Thema II

Die Akzeptanz der fünf-gliedrigen, heterozyklischen AHBA-Analoga durch die Mutante *S. hygroscopicus* K390-61-1 zur Darstellung von Geldanamycin-Derivaten stellte sich als sehr gering heraus. Dies könnte auf die strukturellen und elektronischen Unterschiede der Mutasyntase gegenüber dem natürlichen AHBA zurückgeführt werden, wodurch diese nicht von der Adenylierungsdomäne als Substrate erkannt werden. Zudem könnten diese im Vorfeld enzymatisch modifiziert und damit für die Mutasyntase von Geldanamycin-Derivaten unzugänglich gemacht werden. Lediglich die Umsetzung der 5-Aminoisothiazol-3-carbonsäure (**298**) sollte im größeren Maßstab wiederholt werden, um die Isolation des entsprechenden Geldanamycin-Derivats (**320**) zu ermöglichen und dieses hinsichtlich seiner antiproliferativen Eigenschaften zu untersuchen.

Schlussendlich sind die Möglichkeiten der mutasyntetischen Darstellung von Geldanamycin-Derivaten mit den fünf-gliedrigen, heterozyklischen AHBA-Analoga, aufgrund der großen strukturellen und elektronischen Unterschiede, erschöpft.

## 9 Experimenteller Teil

### 9.1 Allgemeine Hinweise zu den chemisch-synthetischen Arbeiten

#### Glasgeräte und Verbrauchsmaterialien

Alle Reaktionen mit hydrolyse- oder sauerstoffempfindlichen Reagenzien bzw. Produkten wurden in ausgeheizten Glasapparaturen unter Stickstoff bzw. Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die zu dem Transfer der Lösungsmittel und Reagenzien verwendeten Spritzen und Kanülen wurden zuvor mehrmals mit Stickstoff bzw. Argon gespült.

#### Lösungsmittel und Reagenzien

Alle für die Reaktionen mit hydrolyseempfindlichen Substanzen benötigten wasserfreien Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren getrocknet, destilliert und unter Schutzgasatmosphäre (Argon bzw. Stickstoff) aufbewahrt oder von der Firma ACROS erworben.<sup>95</sup> Dichlormethan, Diethylether und *N,N*-Dimethylformamid wurden mit einem M.BRAUN Solvent Purification System (SPS) gereinigt. Lösungsmittel von technischer Qualität wurden vor Gebrauch destilliert. Wenn nicht anders angegeben, wurde deionisiertes Wasser verwendet. Alle verwendeten Reagenzien wurden von den Firmen ACROS, SIGMA-ALDRICH, ABCR, FLUKA, ROTH, TCI, ALFA AESAR, J&K SCIENTIFIC, FLUOROCHEM oder MERCK käuflich erworben.

#### Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Kieselgel der Firma MACHEREY-NAGEL (Kieselgel 60, Korngröße 0.040-0.063 mm) unter leichtem Überdruck durchgeführt. Das Eluentenverhältnis ist in der jeweiligen Vorschrift angegeben.

#### Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden die Fertigplatten ALUGRAM® XTRA SIL G7UV254 der Firma MACHEREY-NAGEL verwendet. Die Detektion erfolgte entweder mittels UV-Licht der Wellenlänge von 254 und 366 nm oder durch Entwickeln der DC-Platten mit gängigen Färbereagenzien.

### **Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)**

Semipräparative HPLC: WATERS Alliance 2695 Trennungsmodul gekoppelt mit einem WATERS Micromass Quattro micro API Massenspektrometer und WATERS 996 UV-Detektor. Als stationäre Phase kamen zur Anwendung: Nucleodur 100-5 CN-PP (5 µm, 250 mm, Ø 10 mm) oder Nucleodur C18 HTec (5 µm, 250 mm, Ø 10 mm) der Firma MACHEREY NAGEL.

Präparative HPLC: HPLC Anlage (GILSON 313/332 Pumpe, MERCK HITACHI LG200A *make-up* Pumpe) gekoppelt mit einem WATERS Micromass ZQ Massenspektrometer und MERCK HITACHI L4250 UV-Detektor sowie MACHEREY-NAGEL Nucleodur C18 ISIS (5 µm, 250 mm, Ø 21 mm) als stationäre Phase.

Es wurden Lösungsmittel in HPLC-Qualität der Firma FISHER SCIENTIFIC und doppelt destilliertes Wasser verwendet. Die Lösungsmittel wurden vor Gebrauch mit 0.001% Ameisensäure versetzt.

### **Massenspektrometrie**

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit einem MICROMASS LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen, wobei die Injektion an einer HPLC-Anlage WATERS Alliance 2695 erfolgte. Alternativ wurden die Messungen an einer WATERS Acquity-UPLC gekoppelt mit einem WATERS Q-ToF Premier im Lock-Spray-Modus gemessen. Die Ionisierung erfolgte durch Elektrospray-Ionisation (ESI). Verbindungen, die nicht im Elektrospray-Verfahren ionisiert werden konnten wurden mittels Elektronenstoß ionisiert (EI) und an einem WATERS GCT Premier gekoppelt mit einem HEWLETT PACKARD 6890 Plus Gaschromatographen mit einer MACHEREY NAGEL Optima-5-MS-Kapillarsäule (0.25 mm, 30 m, 0.32 mm) gemessen.

### **Gaschromatographie (GC-MS)**

Die Gaschromatographie erfolgte mit einem HEWLETT PACKARD HP 6890 Series Gaschromatographen mit einer MACHEREY NAGEL Optima-5-MS-Kapillarsäule (0.25 mm, 30 m, 0.32 mm) gekoppelt mit einem Massenspektrometer HEWLETT PACKARD 5973 Mass Selective Detector und einem Flammenionisationsdetektor.

## Kernresonanzspektroskopie

Kernresonanzspektren wurden an den Geräten DPX-200 (200 MHz), AVS-400 (400 MHz), Ascend-400 (400 MHz) und DRX-500 (500 MHz) der Firma BRUKER aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind als  $\delta$ -Werte in ppm bezogen auf den Restprotonengehalt des verwendeten deuterierten Lösungsmittels bzw. dessen Kohlenstoff-Atome bezogen. Bei der Verwendung von D<sub>2</sub>O wurde auf eine Kalibrierung im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum verzichtet.

	<sup>1</sup> H-NMR	<sup>13</sup> C-NMR
CDCl <sub>3</sub>	7.26 ppm	77.16 ppm
DMSO-d <sub>6</sub>	2.50 ppm	39.52 ppm
MeOH-d <sub>4</sub>	3.31 ppm	49.00 ppm
Aceton-d <sub>6</sub>	2.05 ppm	29.84 ppm
D <sub>2</sub> O	4.79 ppm	

Zur Beschreibung der Resonanzen wurden folgende Abkürzungen bzw. Kombinationen dieser verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), qi (Quintett), sex (Sextett), m (Multiplet), br (breites Signal). Die Kopplungskonstanten *J* sind in Hertz (Hz) angegeben. Sofern notwendig, wurden für die Strukturaufklärung <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-Korrelationsexperimente (COSY) und <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-Korrelationsexperimente (HMBC, HSQC) durchgeführt.

Die angegebene Nummerierung zur Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome entspricht nicht den IUPAC-Regeln.

## Schmelzpunkte

Die Schmelzpunktbestimmung erfolgte mit dem Gerät OptiMelt MPA100 (STANFORD RESEARCH SYSTEMS). Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

## 9.2 Allgemeine Hinweise zu den mikrobiologischen Arbeiten

### Allgemeine Hinweise

Die mikrobiologischen Arbeiten wurden in S1- bzw S2-Laboratorien unter biologischen Sicherheitswerkbänken der Klasse II (Typ: Safe 2020) der Firma THERMO SCIENTIFIC durchgeführt. Alle verwendeten Geräte und Nährmedien wurden durch Autoklavieren mit den Autoklaven 2100 Classic (PRESTIGE MEDICAL CO.) und VX-95 (SYSTEC) oder bei Hitzeempfindlichkeit mittels Ethanol (70%) sterilisiert. Alle Lösungen die nicht autoklaviert werden konnten, wurden vor Gebrauch steril filtriert.

### Inkubatoren

Zur Kultivierung wurden Heratherm Inkubatoren der Firma THERMO FISHER SCIENTIFIC und Schüttelinkubatoren Innova 44 und Excella E24 der Firma NEW BRUNSWICK SCIENTIFIC verwendet.

### Spritzenpumpen

Die kontinuierliche Substratzugabe erfolgt mit BS-9000-8 Spritzenpumpen der Firma BRAINTREE SCIENTIFIC in Kombination mit Tefzel-Kapillaren mit Luer-Lock-Anschluss, welche vor Gebrauch autoklaviert wurden.

### Zentrifugen

Es wurden folgende Zentrifugen verwendet: Mikrozentrifuge Centrifuge 5417R (EPPENDORF), Heraeus Megafuge 16R (THERMO FISHER SCIENTIFIC).

### Nährmedien

R5-Agar		Spurenelement-Lösung		Kryo-Medium	
30.9 g	Saccharose	40 mg	ZnCl <sub>2</sub>	20 g	Glycerin
0.075 g	K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	200 mg	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	10 g	Saccharose
3.036 g	MgCl <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	10 mg	CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	70 mL	Bidest. H <sub>2</sub> O
3.0 g	D-Glucose·H <sub>2</sub> O	10 mg	MnCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O		
0.03 g	Casamino acids (Difco)	10 mg	Na <sub>2</sub> B <sub>4</sub> O <sub>7</sub> ·10H <sub>2</sub> O		
1.5 g	Hefeextrakt	10 mg	(NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> ·4H <sub>2</sub> O		
1.723 g	TES Puffer	100 mL	Bidest. H <sub>2</sub> O		
6.171 g	Agar				
600 µL	Spurenelement-Lösung				
300 mL	Bidest. H <sub>2</sub> O				

Zu dem R5-Agar wurden nach dem Autoklavieren 0.5% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Lsg. (0.30 mL), 5 M CaCl<sub>2</sub>-Lsg. (0.12 mL), 20% L-Prolin-Lsg. (0.45 mL) und 1 M NaOH-Lsg. (0.21 mL) zugegeben.



GYP-Medium		GPMd-Medium	
1.0 g	D-Glucose·H <sub>2</sub> O	32.0 g	D-Glucose·H <sub>2</sub> O
4.0 g	Hefeextrakt	2.0 g	Hefeextrakt
4.0 g	Penton	2.0 g	Penton
1.2 g	Xanthan	2.0 g	Trypton
400 mL	Bidest. H <sub>2</sub> O	4.0 g	Haferbrei (ALNATURA)
		2.4 g	Xanthan
		800 mL	Bidest. H <sub>2</sub> O

### Allgemeines Fermentationsprotokoll

Der Bakterienstamm *S. hygroscopicus* K390-61-1 wurde von H. G. Floss zur Verfügung gestellt.

Die Anzucht der Mutante erfolgte auf R5-Agarplatten mit bei  $-80\text{ °C}$  gelagerten Proben, welche bei  $28\text{ °C}$  für 7 Tage inkubiert wurden. Darauf wurden mehrere Einzelkolonien selektiert und mit einer Impf-Öse abgenommen. Diese wurden zur Inokulation der Vorkultur (40 mL GYP-Medium, 250 mL Schikanekolben) verwendet. Die Vorkultur wurde bei  $28\text{ °C}$  und 180 rpm für 2-3 Tage kultiviert. Alternativ wurden bei  $-80\text{ °C}$  gelagerte Kryokulturen zur Inokulation verwendet. Diese wurden aus 0.5 mL Vorkultur und 0.5 mL Kryo-Medium hergestellt.

Die Hauptkulturen wurden mit der Vorkultur (kleiner Maßstab: 1 mL pro 30 mL GMPd-Medium, 250 mL Schikanekolben; großer Maßstab: 2 mL pro 75 mL GMPd-Medium, 500 mL Schikanekolben) inokuliert und für 7 Tage bei  $28\text{ °C}$  und 180 rpm kultiviert.

Die kontinuierliche Zugabe der Substratlösung ( $38\text{ }\mu\text{mol}$  pro 30 mL GPMd-Medium, gelöst in 2 mL H<sub>2</sub>O oder DMSO:H<sub>2</sub>O = 1:1) erfolgte nach 24 h mithilfe von Spritzenpumpen über 72 h. Darauf wurde zunächst auf erfolgreiche Produktion mithilfe von UPLC-ESI-MS überprüft. Dafür wurde 0.5 mL der Hauptkultur mit 0.5 mL MeOH versetzt, zentrifugiert (10000 rpm, ca. 5 min) und 100  $\mu\text{L}$  des Überstands mit 100  $\mu\text{L}$  MeOH versetzt.

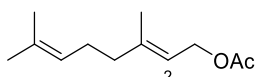
Die Produktextraktion erfolgte durch Versetzen der Hauptkultur mit EtOAc und Entfernen aller unlöslicher Bestandteile durch Zentrifugation (10000 rpm, ca. 15 min). Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die Reinigung erfolgte durch eine Filtration über Kieselgel (EtOAc), präparativer HPLC und semipräparativer HPLC.

### 9.3 Synthesen

#### 9.3.1 Synthesen zu Kapitel 4.1.1.1

##### (*E*)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-ylacetat (**326**)



##### Durchführung A:<sup>96</sup>

Essigsäureanhydrid (10 mL) wurde zu einer Lösung von Geraniol (**61**) (5.00 g, 32.4 mmol, 1.00 Äquiv.) in Pyridin (10 mL) bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre gegeben und die Lösung nach Erwärmen auf Umgebungstemperatur für 18 h gerührt. Et<sub>2</sub>O (20 mL) und eine ges., wässrige CuSO<sub>4</sub>-Lsg. (20 mL) wurden zugegeben, die org. Phase abgetrennt und anschließend mit H<sub>2</sub>O (20 mL) und ges., wässriger NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 50:1 → 40:1) lieferte die Zielverbindung **326** (4.99 g, 25.4 mmol, 78%) als farbloses Öl.

##### Durchführung B:<sup>97</sup>

Essigsäureanhydrid (5.68 mL, 60.0 mmol, 1.50 Äquiv.) wurde zu einer Suspension von Geraniol (**61**) (6.98 mL, 40.0 mmol, 1.00 Äquiv.), Kaliumcarbonat (8.29 g, 60.0 mmol, 1.50 Äquiv.) und 4-DMAP (0.05 g, 0.41 mmol, 0.01 Äquiv.) in EtOAc (50 mL) gegeben und für 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Suspension wurde filtriert und das Filtrat mit einer ges., wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **326** (7.65 g, 39.0 mmol, 98%) wurde als farbloses Öl erhalten.

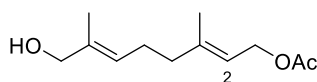
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.37–5.31 (m, 1 H, 2-H), 5.11–5.04 (m, 1 H, 6-H), 4.58 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H, 1-H), 2.14–2.00 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 2.05 (s, 3 H, Ac), 1.70 (s, 3 H, Me), 1.68–1.67 (m, 3 H, Me), 1.60 (s, 3 H, Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 171.2 (CO), 142.4 (C-3), 132.0 (C-7), 123.9 (C-6), 118.4 (C-2), 61.5 (C-1), 39.7 (C-4), 26.4 (C-5), 25.8 (Me), 21.2 (Me), 17.8 (Me), 16.6 (Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>96</sup>

**(2E,6E)-8-Hydroxy-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl acetat (111) und (2E,6E)-3,7-Dimethyl-8-oxoocta-2,6-dien-1-yl acetat (176)<sup>96</sup>**

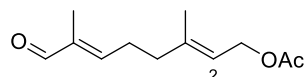
Eine Suspension von SeO<sub>2</sub> (0.25 g, 2.29 mmol, 0.10 Äquiv.) und Salicylsäure (0.32 g, 2.29 mmol, 0.10 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) wurde bei Umgebungstemperatur mit einer *t*-BuOOH-Lsg. (70% in H<sub>2</sub>O, 11.0 mL, 80.3 mmol, 3.50 Äquiv.) versetzt und für 15 min gerührt. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt, mit Geranylacetat (**326**) (4.50 g, 22.9 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 27 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (50 mL) wurde zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (60 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 10:1 → 8:1 → 4:1) lieferte den Alkohol **111** (2.27 g, 10.7 mmol, 47%) und den Aldehyd **176** (0.87 g, 4.14 mmol, 18%) jeweils als farbloses Öl.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.39–5.29 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 4.57 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 1-H), 3.98 (s, 2 H, 8-H), 2.21–2.03 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 2.04 (s, 3 H, Ac), 1.69 (s, 3 H, 3-Me), 1.65 (s, 3 H, 7-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 171.3 (CO), 141.8 (C-3), 135.4 (C-7), 125.4 (C-6), 118.8 (C-2), 69.0 (C-8), 61.6 (C-1), 39.2 (C-4), 25.8 (C-5), 21.2 (Ac), 16.5 (3-Me), 13.8 (7-Me).

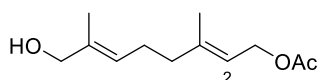
Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>96</sup>



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.38 (s, 1 H, CHO), 6.47–6.41 (m, 1 H, 6-H), 5.40–5.34 (m, 1 H, 2-H), 4.58 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2 H, 1-H), 2.52–2.45 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.23 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.04 (s, 3 H, Ac), 1.75–1.72 (m, 6 H, 3-Me, 7-Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>98</sup>

### (2E,6E)-8-Hydroxy-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl acetat (**111**)



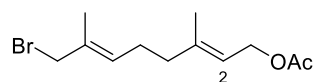
Eine Suspension von  $\text{SeO}_2$  (0.28 g, 2.50 mmol, 0.10 Äquiv.) und Salicylsäure (0.35 g, 2.50 mmol, 0.10 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) wurde bei Umgebungstemperatur mit einer *t*-BuOOH-Lsg. (70% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 12 mL, 87.5 mmol, 3.50 Äquiv.) versetzt und 10 min gerührt. Das Gemisch wurde mit Geranylacetat (**326**) (4.91 g, 25.0 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und für 2 d bei Umgebungstemperatur gerührt.  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) und eine ges., wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (50 mL) wurden zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2  $\times$  70 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das zurückbleibende Öl wurde in MeOH (50 mL) aufgenommen, portionsweise mit  $\text{NaBH}_4$  (0.94 g, 25.0 mmol, 1.00 Äquiv.) bei 0 °C versetzt und anschließend 20 min gerührt.  $\text{H}_2\text{O}$  (70 mL) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) wurden zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2  $\times$  50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 20:1  $\rightarrow$  4:1) lieferte die Zielverbindung **111** (3.51 g, 16.5 mmol, 66%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.39–5.29 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 4.57 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2 H, 1-H), 3.98 (s, 2 H, 8-H), 2.21–2.03 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 2.04 (s, 3 H, Ac), 1.69 (s, 3 H, 3-Me), 1.65 (s, 3 H, 7-Me).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 171.3 (CO), 141.8 (C-3), 135.4 (C-7), 125.4 (C-6), 118.8 (C-2), 69.0 (C-8), 61.6 (C-1), 39.2 (C-4), 25.8 (C-5), 21.2 (Ac), 16.5 (3-Me), 13.8 (7-Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>96</sup>

### (2E,6E)-8-Bromo-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl acetat (**175**)



#### Durchführung A:

Eine Lösung von Alkohol **111** (0.40 g, 1.88 mmol, 1.00 Äquiv.) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit  $\text{PBr}_3$  (0.09 mL, 0.94 mmol, 0.50 Äquiv.) versetzt und nach Erwärmen auf Umgebungstemperatur für 17 h gerührt.  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) und ges., wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (5 mL) wurden zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 100:0 → 30:1) lieferte die Zielverbindung **175** (242 mg, 0.88 mmol, 47%) als gelbliches Öl.

#### Durchführung B:

Eine Lösung von Alkohol **111** (1.50 g, 7.07 mmol, 1.0 Äquiv.) und Tetrabrommethan (4.69 g, 14.1 mmol, 2.00 Äquiv.) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre mit  $\text{PPh}_3$  (3.71 g, 14.1 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und nach Erwärmen auf Umgebungstemperatur für 24 h gerührt. Die Suspension wurde anschließend über Kieselgur filtriert, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 100:0 → 30:1) lieferte die Zielverbindung **175** (1.21 g, 4.38 mmol, 62%) als gelbliches Öl.

#### Durchführung C:

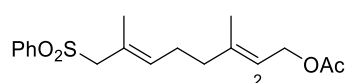
Eine Lösung von Alkohol **111** (5.75 g, 27.1 mmol, 1.00 Äquiv.) und  $\text{PPh}_3$  (7.82 g, 29.8 mmol, 1.10 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) wurde bei -20 °C unter Stickstoff-Atmosphäre mit NBS (5.31 g, 29.8 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Erwärmen auf Umgebungstemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und

anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 100:0 → 30:1) lieferte die Zielverbindung **175** (6.39 g, 23.2 mmol, 86%) als gelbliches Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 6-H), 5.39–5.27 (m, 1 H, 2-H), 4.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 1-H), 3.96 (s, 2 H, 8-H), 2.25–2.00 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 2.05 (s, 3 H, Ac), 1.75 (s, 3 H, Me), 1.70 (s, 3 H, Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>99</sup>

**(2E,6E)-3,7-Dimethyl-8-(phenylsulfonyl)octa-2,6-dien-1-yl acetat (112)**<sup>18f</sup>



Das Bromid **175** (6.54 g, 23.7 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde zu einer Suspension von Natriumsulfonat (5.06 g, 30.8 mmol, 1.30 Äquiv.) in DMF (30 mL) unter Stickstoff-Atmosphäre gegeben und anschließend für 19 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (100 mL) und MTBE (60 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit einer ges., wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (100 mL), H<sub>2</sub>O (100 mL) und einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 10:1) lieferte die Zielverbindung **112** (7.19 g, 21.4 mmol, 90%) als farbloses Öl.

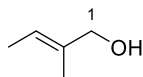
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.85–7.81 (m, 2 H, Ar), 7.65–7.60 (m, 1 H, Ar), 7.55–7.50 (m, 1 H, Ar), 5.26–5.20 (m, 1 H, 2-H), 5.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 1-H), 3.70 (s, 2 H, 8-H), 2.09–2.01 (m, 2 H, 5-H), 2.04 (s, 3 H, OAc), 1.89–1.82 (m, 2 H, 4-H), 1.74 (s, 3 H, 7-Me), 1.62 (s, 3 H, 3-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 171.2 (CO), 141.3 (C-3), 138.5 (Ar), 135.5 (C-6), 133.6 (Ar), 129.0 (Ar), 128.6 (Ar), 123.9 (C-7), 118.8 (C-2), 66.3 (C-8), 61.3 (C-1), 38.5 (C-4), 26.6 (OAc), 21.2 (C-5), 16.9 (3-Me), 16.5 (7-Me).

**C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>S + Na<sup>+</sup> (ESI) HRMS:** ber.: 359.1293  
gef.: 359.1291.

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>18f</sup>

**(E)-2-Methylbut-2-en-1-ol (114)**<sup>100</sup>



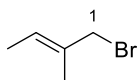
Eine Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (8.20 g, 216 mmol, 2.70 Äquiv.) in Et<sub>2</sub>O (75 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit einer Lösung von Tiglinsäure (**113**) (8.01 g, 80.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in Et<sub>2</sub>O (50 mL) versetzt und anschließend für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und darauf wurden nacheinander vorsichtig H<sub>2</sub>O (7.5 mL), eine wässrige NaOH-Lsg. (15%, 7.5 mL) und H<sub>2</sub>O (25 mL) zu getropft. Die Suspension wurde über Kieselgur filtriert, das Filtrat über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **114** (6.41 g, 74.3 mmol, 93%) wurde als farbloses Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.52–5.44 (m, 1 H, 3-H), 3.98 (s, 2 H, 1-H), 1.67–1.65 (m, 3 H, Me), 1.63–1.61 (m, 3 H, Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 135.6 (C-2), 120.7 (C-3), 69.1 (C-1), 13.5 (Me), 13.2 (Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>100</sup>

**(E)-1-Bromo-2-methylbut-2-en (109b)**



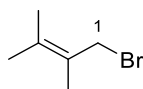
*N*-Bromsuccinimid (3.92 g, 22.0 mmol, 1.10 Äquiv.) wurde zu einer Lösung von Alkohol **114** (1.72 g, 20.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und PPh<sub>3</sub> (5.77 g, 22.0 mmol, 1.10 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) bei –20 °C unter Stickstoff-Atmosphäre gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur für 3 h gerührt und anschließend mit *n*-Pentan (200 mL) versetzt. Die Suspension wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan) lieferte die Zielverbindung **109b** (1.85 g, 12.4 mmol, 62%) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.69 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.98 (s, 2 H, 1-H), 1.76–1.74 (m, 3 H, Me), 1.63 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, Me).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 132.8 (C-2), 125.9 (C-3), 42.0 (C-1), 14.5 (Me), 14.0 (Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>101</sup>

### 1-Brom-2,3-dimethylbut-2-en (109c)<sup>102</sup>



*N*-Bromsuccinimid (7.12 g, 40.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und Dibenzoylperoxid (0.03 g) wurden zu einer Lösung von 2,3-Dimethyl-2-buten (**115**) (4.75 mL, 40.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in CCl<sub>4</sub> (25 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur filtriert. Fraktionierte Destillation im Vakuum lieferte die Zielverbindung **109c** (3.26 g, 19.9 mmol, 50%) als farbloses Öl.

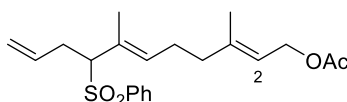
**Sdp.:** 56 °C (31 mbar).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 4.07 (s, 3 H, 1-H), 1.78–1.74 (m, 6 H, 2 × Me), 1.71 (s, 3 H, Me).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 133.2 (C-2), 124.8 (C-3), 37.1 (C-1), 21.3 (Me), 20.3 (Me), 17.3 (Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>102</sup>

### (2*E*,6*E*)-3,7-Dimethyl-8-(phenylsulfonyl)undeca-2,6,10-trien-1-yl acetat (**117a**)



Eine Lösung von Sulfon **112** (4.04 g, 12.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in DME (35 mL) wurde bei –40 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit KHMDS-Lsg. (0.5 M in Toluol, 25.2 mL, 12.6 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt und für 30 min gerührt. Anschließend wurde Allylbromid



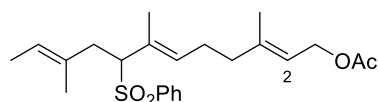
(**109a**) (1.56 mL, 18.0 mmol, 1.50 Äquiv.) zu getropft und das Gemisch für 3 h gerührt. Darauf wurde H<sub>2</sub>O (30 mL), eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (30 mL) und MTBE (40 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 25:1 → 20:1 → 15:1) lieferte die Zielverbindung **117a** (3.07 g, 8.16 mmol, 68%) als gelbliches Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.82–7.78 (m, 2 H, Ar), 7.65–7.59 (m, 1 H, Ar), 7.54–7.49 (m, 2 H, Ar), 5.57 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.8 Hz, 1 H, 10-H), 5.24–5.18 (m, 1 H, 2-H), 5.13–5.07 (m, 1 H, 11-H<sub>b</sub>), 5.05–5.00 (m, 2 H, 6-H, 11-H<sub>a</sub>), 4.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 1-H), 3.54 (dd, *J* = 11.7, 3.9 Hz, 1 H, 8-H), 2.89–2.80 (m, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 2.70–2.59 (m, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 2.08–1.93 (m, 2 H, 5-H), 2.04 (s, 3 H, OAc), 1.83–1.75 (m, 2 H, 4-H), 1.65 (s, 3 H, Me), 1.61 (s, 3 H, Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 171.2 (CO), 141.3 (C-3), 137.9 (Ar), 135.6 (C-6), 133.6 (Ar), 133.3 (C-10), 129.1 (Ar), 128.9 (Ar), 126.9 (C-7), 118.8 (C-2), 118.0 (C-11), 73.7 (C-8), 61.4 (C-1), 38.4 (C-4), 29.7 (C-9), 26.3 (OAc), 21.2 (C-5), 16.5 (7-Me), 13.8 (3-Me).

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>S + Na<sup>+</sup> (ESI) HRMS: ber.: 399.1606  
gef.: 399.1603.

#### (2E,6E,10E)-3,7,10-Trimethyl-8-(phenylsulfonyl)dodeca-2,6,10-trien-1-ylacetat (**117b**)



Eine Lösung von Sulfon **112** (4.04 g, 12.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in DME (35 mL) wurde bei –40 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit KHMDS (0.5 M in Toluol, 25.2 mL, 12.6 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt und für 30 min gerührt. Das Bromid **109b** (2.32 g, 15.6 mmol, 1.30 Äquiv.) wurde darauf zu getropft und das Gemisch für weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (60 mL) und MTBE (50 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel

(PE/EtOAc = 20:1 → 15:1 → 10:1) lieferte die Zielverbindung **117b** (3.50 g, 8.65 mmol, 72%) als farbloses Öl.

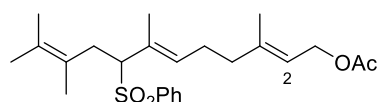
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.83–7.79 (m, 2 H, Ar), 7.63–7.58 (m, 1 H, Ar), 7.53–7.48 (m, 2 H, Ar), 5.26–5.18 (m, 2 H, 2-H, 11-H), 5.02–4.96 (m, 1 H, 6-H), 4.53 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 1-H), 3.65 (dd,  $J$  = 11.7, 3.5 Hz, 1 H, 8-H), 2.80–2.73 (m, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 2.59 (dd,  $J$  = 13.8, 11.7 Hz, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 2.04 (s, 3 H, OAc), 2.03–1.91 (m, 2 H, 5-H), 1.81–1.76 (m, 2 H, 4-H), 1.65 (s, 3 H, 7-Me), 1.60 (s, 3 H, 3-Me), 1.51 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H, 11-Me), 1.48 (s, 3 H, 10-Me).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 171.2 (CO), 141.5 (C-3), 138.2 (Ar), 135.4 (C-6), 133.4 (Ar), 130.6 (C-10), 128.9 (Ar), 128.8 (Ar), 127.3 (C-7), 122.6 (C-11), 118.7 (C-2), 72.9 (C-8), 61.4 (C-1), 38.5 (C-4), 35.1 (C-9), 26.3 (OAc), 21.2 (C-5), 16.4 (3-Me), 15.2 (10-Me), 13.6 (7-Me, 11-Me).

**C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>S + Na<sup>+</sup> (ESI) HRMS:** ber.: 427.1919

gef.: 427.1916.

#### **(2E,6E)-3,7,10,11-Tetramethyl-8-(phenylsulfonyl)dodeca-2,6,10-trien-1-ylacetat (117c)**



Eine Lösung von Sulfon **112** (4.04 g, 12.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in DME (35 mL) wurde bei –40 °C unter Stickstoff-Atmosphäre mit KHMDS-Lsg. (0.5 M in Toluol, 25.2 mL, 12.6 mmol, 1.05 Äquiv.) tropfenweise versetzt und für 30 min gerührt. Das Bromid **109c** (2.94 g, 18.0 mmol, 1.50 Äquiv.) wurde darauf tropfenweise zugegeben und das Gemisch für weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (60 mL) und MTBE (50 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 20:1 → 15:1 → 12:1) lieferte die Zielverbindung **117c** (4.25 g, 10.2 mmol, 85%) als farbloses Öl.

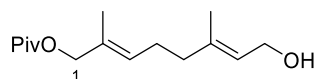
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.84–7.80 (m, 2 H, Ar), 7.63–7.58 (m, 1 H, Ar), 7.55–7.48 (m, 2 H, Ar), 5.25–5.19 (m, 1 H, 2-H), 5.10–5.04 (m, 1 H, 6-H), 4.54 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H,

1-H), 3.58 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, 8-H), 2.74 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, 9-H), 2.04 (s, 3 H, OAc), 2.03–1.93 (m, 2 H, 5-H), 1.84–1.77 (m, 2 H, 4-H), 1.67 (s, 3 H, 7-Me), 1.61 (s, 3 H, 3-Me), 1.60 (s, 3 H, Me), 1.58 (s, 3 H, Me), 1.49 (s, 3 H, Me).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 171.2 (CO), 141.5 (C-3), 138.4 (Ar), 134.8 (C-6), 133.4 (Ar), 128.9 (Ar), 128.8 (Ar), 127.9 (C-10), 127.5 (C-7), 122.9 (C-11), 118.7 (C-2), 73.3 (C-8), 61.4 (C-1), 38.4 (C-4), 30.3 (C-9), 26.4 (OAc), 21.2 (C-5), 20.9 (Me), 20.6 (Me), 18.2 (Me), 16.5 (Me), 14.3 (Me).

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{S} + \text{Na}^+$  (ESI) HRMS: ber.: 441.2076  
gef.: 441.2079.

### (2*E*,6*E*)-8-Hydroxy-2,6-dimethylocta-2,6-dien-1-ylpivalat (**327**)<sup>34</sup>



Eine Lösung von Alkohol **111** (2.12 g, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.), Pyridin (2.4 mL, 30.0 mmol, 3.00 Äquiv.) und DMAP (12 mg, 0.10 mmol, 0.01 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (48 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit Pivaloylchlorid (2.46 mL, 20.0 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 1.5 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Darauf wurden  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL), eine ges., wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (40 mL) und MTBE (40 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2  $\times$  60 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit einer ges., wässrigen  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (2  $\times$  80 mL) und ges., wässrigen  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (80 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wurde darauf zu einer Suspension von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.66 g, 12.0 mmol, 1.20 Äquiv.) in MeOH (50 mL) gegeben und für 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Im Anschluss wurden  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) und MTBE (70 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2  $\times$  70 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 6:1) lieferte die Zielverbindung **327** (1.88 g, 7.39 mmol, 74%) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.43–3.37 (m, 2 H, 3-H, 7-H), 4.43 (s, 2 H, 1-H), 4.14 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H, 8-H), 2.21–2.14 (m, 2 H, 4-H), 2.10–2.04 (m, 2 H, 5-H), 1.66 (s, 3 H, 6-Me), 1.63 (s, 3 H, 2-Me), 1.20 (s, 9 H, OPiv).

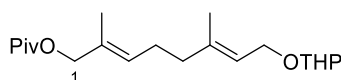
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 178.6 (CO), 139.0 (C-6), 130.7 (C-2), 128.2 (C-3), 124.1 (C-7), 69.9 (C-1), 59.5 (C-8), 39.0 (C-5, OPiv), 25.9 (C-4), 16.3 (6-Me), 13.9 (2-Me).

**C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> + Na<sup>+</sup> (ESI) HRMS:** ber.: 277.1780

gef.: 277.1780.

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>34</sup>

**(2E,6E)-2,6-Dimethyl-8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]octa-2,6-dien-1-ylpivalat (**73**)<sup>34</sup>**



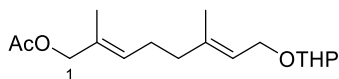
Eine Lösung von Alkohol **327** (1.88 g, 7.39 mmol, 1.00 Äquiv.), 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.81 mL, 8.87 mmol, 1.20 Äquiv.) und *p*-Toluolsulfonsäure (0.07 g, 0.37 mmol, 0.05 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) wurde für 2 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschließend wurden H<sub>2</sub>O (40 mL) und MTBE (20 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 40:1) lieferte die Zielverbindung **73** (2.45 g, 7.24 mmol, 97%) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.45–5.39 (m, 1 H, 3-H), 5.39–5.34 (m, 1 H, 7-H), 4.62 (dd,  $J$  = 4.2, 2.9 Hz, 1 H, THP), 4.44 (s, 2 H, 1-H), 4.24 (dd,  $J$  = 11.9, 6.4 Hz, 1 H, 8-H<sub>a</sub>), 4.02 (dd,  $J$  = 11.9, 7.3 Hz, 1 H, 8-H<sub>b</sub>), 3.92–3.85 (m, 1 H, THP), 3.54–3.48 (m, 1 H, THP), 2.22–2.14 (m, 2 H, 4-H), 2.10–2.05 (m, 2 H, 5-H), 1.88–1.68 (m, 2 H, THP), 1.68 (s, 3 H, 2-Me), 1.63 (s, 3 H, 6-Me), 1.64–1.47 (m, 4 H, THP), 1.20 (s, 9 H, OPiv).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 178.5 (CO), 139.8 (C-6), 130.7 (C-2), 128.4 (C-3), 121.1 (C-7), 98.0 (THP), 70.0 (C-1), 63.8 (C-8), 62.4 (THP), 39.2 (C-5), 39.0 (OPiv), 27.4 (OPiv), 26.1 (THP), 25.6 (THP), 19.8 (THP), 16.6 (6-Me), 14.0 (2-Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>34</sup>

**(2E,6E)-2,6-Dimethyl-8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]octa-2,6-dien-1-ylacetat (129)**



Eine Lösung von Pivalat **73** (1.85 g, 5.45 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit DiBAL-H (1 M in Hexan, 11.5 mL, 11.5 mmol, 2.10 Äquiv.) versetzt und anschließend für 2 h gerührt. Darauf wurde eine ges., wässrige K, Na-Tartrat-Lsg. (30 mL) zugegeben und das Gemisch für 19 h gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (30 mL) und MTBE (60 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 6:1) lieferte den Alkohol **128** (1.19 g, 4.69 mmol, 86%) als farbloses Öl.

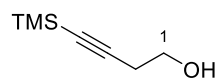
Eine Suspension des resultierenden Alkohols **128** (0.30 g, 1.18 mmol, 1.00 Äquiv.), DMAP (1.5 mg, 0.01 mmol, 0.01 Äquiv.) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.25 g, 1.77 mmol, 1.50 Äquiv.) in EtOAc (5 mL) wurde mit Essigsäureanhydrid (0.17 mL, 1.77 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt und anschließend für 15 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Suspension wurde filtriert, das Filtrat mit ges., wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (15 mL) versetzt und die org. Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde zusätzlich mit EtOAc (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **129** (0.30 g, 1.02 mmol, 86%) wurde als farbloses Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.47–5.41 (m, 1 H, 3-H), 5.39–5.34 (m, 1 H, 7-H), 4.62 (dd, *J* = 4.3, 2.8 Hz, 1 H, THP), 4.44 (s, 2 H, 1-H), 4.24 (ddq, *J* = 11.8, 6.3, 0.7 Hz, 1 H, 8-H<sub>a</sub>), 4.02 (dd, *J* = 11.8, 7.3 Hz, 1 H, 8-H<sub>b</sub>), 3.92–3.85 (m, 1 H, THP), 3.54–3.48 (m, 1 H, THP), 2.20–2.14 (m, 2 H, 4-H), 2.10–2.05 (m, 2 H, 5-H), 2.07 (s, 3 H, OAc), 1.88–1.78 (m, 1 H, THP), 1.76–1.68 (m, 1 H, THP), 1.68 (s, 3 H, Me), 1.65 (s, 3 H, Me), 1.63–1.48 (m, 4 H, THP).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>103</sup>

### 9.3.2 Synthesen zu Kapitel 4.1.1.2

#### 4-(Trimethylsilyl)but-3-in-1-ol (**136**)<sup>104</sup>



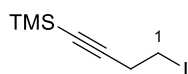
Eine Lösung von 3-Butin-1-ol (**135**) (14.0 g, 200 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (600 mL) wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 168 mL, 420 mmol, 2.10 Äquiv.) versetzt und anschließend für 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Die resultierende Suspension wurde darauf auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt, tropfenweise mit Trimethylsilylchlorid (53.3 mL, 420 mmol, 2.10 Äquiv.) versetzt und für weitere 2 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschließend wurden vorsichtig  $\text{H}_2\text{O}$  (500 mL), eine 1 M HCl-Lsg. (250 mL) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (400 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 300\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 100:1  $\rightarrow$  10:1) lieferte die Zielverbindung **136** (29.0 g, 204 mmol, 98%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.71 (t,  $J = 6.2\text{ Hz}$ , 2 H, 1-H), 2.50 (t,  $J = 6.2\text{ Hz}$ , 2 H, 2-H), 1.82 (s, 1 H, OH), 0.16 (s, 9 H, TMS).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 103.4 (C-3), 87.2 (C-4), 61.0 (C-1), 24.4 (C-2), 0.21 (TMS).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>105</sup>

#### (4-Iodobut-1-in-1-yl)trimethylsilan (**76**)<sup>106</sup>



Eine Lösung von 4-(Trimethylsilyl)but-3-in-1-ol (**136**) (27.0 g, 190 mmol, 1.00 Äquiv.),  $\text{PPh}_3$  (74.8 g, 285 mmol, 1.50 Äquiv.) und Imidazol (19.4 g, 285 mmol, 1.50 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

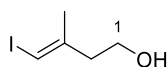
(150 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei 0 °C mit Iod (72.3 g, 285 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt und anschließend für 2 h gerührt. Es wurde *n*-Pentan (500 mL) zugegeben, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan) lieferte die Zielverbindung **76** (36.7 g, 145 mmol, 76%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 1-H), 2.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 2-H), 0.16 (s, 9 H, TMS).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 105.2 (C-4), 86.9 (C-3), 25.2 (C-1), 1.2 (C-2), 0.1 (TMS).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>106</sup>

#### (*E*)-4-Iodo-3-methylbut-3-en-1-ol (**137**)<sup>107</sup>



Trimethylaluminium (2 M in Hexan, 109 mL, 219 mmol, 3.10 Äquiv.) wurde zu einer Lösung von Zirconocendichlorid (4.13 g, 14.1 mmol, 0.20 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (260 mL) bei –25 °C unter Stickstoff-Atmosphäre zu getropft und das Gemisch für 10 min gerührt. H<sub>2</sub>O (1.97 mL, 109 mmol, 1.55 Äquiv.) wurde vorsichtig zu getropft und weitere 10 min gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 3-Butin-1-ol (**135**) (4.95 g, 70.6 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), welche zunächst mit Trimethylaluminium (2 M in Hexan, 11 mL, 21.9 mmol, 0.34 Äquiv.) bei 0 °C versetzt wurde, tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde darauf bei Umgebungstemperatur für 18 h gerührt und danach wieder auf –25 °C gekühlt. Eine Lösung von Iod (26.9 g, 106 mmol, 1.50 Äquiv.) in Et<sub>2</sub>O (118 mL) wurde tropfenweise zugegeben und das Gemisch darauf bei Umgebungstemperatur für 2 h gerührt. Eine ges., wässrige Na, K-Tartrat-Lsg. (100 mL) wurde langsam zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit einer ges., wässrigen Natriumthiosulfat-Lsg. (150 mL) und einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (150 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem

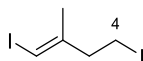
Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 4:1) lieferte die Zielverbindung **137** (11.1 g, 52.5 mmol, 74%) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 6.03–6.01 (m, 1 H, 4-H), 3.71 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 1-H), 2.48 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 2-H), 1.88–1.87 (m, 3 H, 3-Me).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 144.7 (C-3), 77.0 (C-4), 60.3 (C-1), 42.6 (C-2), 24.0 (3-Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>108</sup>

#### **(E)-1,4-Diiodo-2-methylbut-1-en (77)**<sup>20</sup>



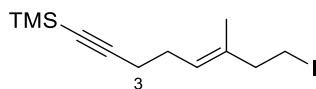
Eine Lösung von Vinyljodid **137** (3.00 g, 14.2 mmol, 1.00 Äquiv.), PPh<sub>3</sub> (5.57 g, 21.2 mmol, 1.50 Äquiv.) und Imidazol (1.45 g, 21.2 mmol, 1.50 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei 0 °C unter Lichtausschluss mit Iod (5.39 g, 21.2 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt und anschließend für 2 h gerührt. Es wurde *n*-Pentan (100 mL) zugegeben, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan) lieferte die Zielverbindung **77** (3.30 g, 10.3 mmol, 73%) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 6.07–6.05 (m, 1 H, 1-H), 3.22 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H, 4-H), 2.76 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H, 3-H), 1.85–1.84 (m, 3 H, 2-Me).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 146.0 (C-2), 78.0 (C-1), 43.4 (C-3), 23.3 (2-Me), 2.4 (C-4).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>20</sup>



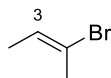
**(E)-(8-Iodo-6-methyloct-5-en-1-in-1-yl)trimethylsilan (78)**<sup>20</sup>

Eine Lösung von Iodid **76** (1.00 g, 3.97 mmol, 1.50 Äquiv.) in Et<sub>2</sub>O (4 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei –78 °C tropfenweise mit *t*-BuLi (1.7 M in Pentan, 4.8 mL, 8.21 mmol, 3.10 Äquiv.) versetzt und anschließend für 0.5 h gerührt. Darauf wurde eine Lösung von Zinkbromid (0.89 g, 3.97 mmol, 1.50 Äquiv.) in THF (3 mL) zu getropft, das Reaktionsgemisch auf 0 °C erwärmt und für 20 min gerührt. Anschließend wurde eine Suspension von Vinylidid **77** (0.85 g, 2.65 mmol, 1.00 Äquiv.) und Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (43 mg, 0.05 mmol, 0.02 Äquiv.) in THF (4 mL) tropfenweise zugegeben, das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur erwärmt und für 4 h gerührt (DC-Kontrolle). Es wurden H<sub>2</sub>O (15 mL) und Et<sub>2</sub>O (10 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE) lieferte die Zielverbindung **78** (0.69 g, 2.15 mmol, 81%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.27–5.22 (m, 1 H, 5-H), 3.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 8-H), 2.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 7-H), 2.29–2.18 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 1.63 (s, 3 H, 6-Me), 0.14 (s, 9 H, TMS).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 135.2 (C-6), 125.7 (C-5), 107.2 (C-2), 84.7 (C-1), 43.9 (C-7), 27.5 (C-4), 20.2 (C-3), 15.7 (6-Me), 4.8 (C-8), 0.3 (TMS).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>20</sup>

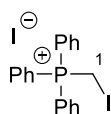
**(E)-2-Bromobut-2-en (132b)**<sup>109</sup>

Eine Lösung von *meso*-2,3-Dibrombutan (**150**) (8.00 g, 37.05 mmol, 1.00 Äquiv.) in Ethylenglykol (6 mL) wurde auf 130 °C erhitzt und bei dieser Temperatur tropfenweise mit einer Lösung von Kaliumhydroxid (2.70 g, 48.2 mmol, 1.30 Äquiv.) in Ethylenglykol (10 mL) versetzt. Das entstehende Produkt wurde kontinuierlich destillativ über 1 h entfernt. Das erhaltene Öl wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Die Zielverbindung **132b** (3.64 g, 26.9 mmol, 73%) wurde als farbloses Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.88 (qq, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1 H, 3-H), 2.20 (qi, *J* = 1.2 Hz, 3 H, 1-H), 1.61 (dq, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 3 H, 4-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 126.7 (C-3), 119.6 (C-2), 22.9 (C-1), 15.1 (C-4).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>110</sup>

**Iodmethyltriphenylphosphonium iodid (328)**<sup>111</sup>

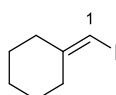
Eine Lösung von Triphenylphosphin (10.5 g, 40.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und Diiodmethan (**151**) (13.9 g, 52.0 mmol, 1.30 Äquiv.) in Toluol (12 mL) wurde für 24 h auf 50 °C erhitzt. Die resultierende Suspension wurde nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur filtriert und der Rückstand mit Toluol (3 × 30 mL) gewaschen. Die Zielverbindung **328** (14.1 g, 26.7 mmol, 67%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 7.95–7.75 (m, 15 H, Ar), 5.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 135.2 (d,  $J$  = 3.0 Hz, Ar), 133.8 (d,  $J$  = 10.1 Hz, Ar), 130.2 (d,  $J$  = 12.7 Hz, Ar), 118.3 (d,  $J$  = 88.6 Hz, Ar), -15.7 (d,  $J$  = 52.1 Hz, C-1).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>111</sup>

### (Iodmethylen)cyclohexan (**132e**)<sup>112</sup>



Eine Suspension von Iodmethyltriphenylphosphonium iodid (**328**) (14.0 g, 26.4 mmol, 1.25 Äquiv.) in THF (60 mL) wurde bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  unter Stickstoff-Atmosphäre mit NaHMDS (1.9 M in THF, 13.9 mL, 26.4 mmol, 1.25 Äquiv.) tropfenweise versetzt und anschließend für 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Darauf wurde Cyclohexan (2.2 mL, 21.1 mmol, 1.00 Äquiv.) zu getropft und das Gemisch für 2 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurden *n*-Pentan (100 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (350 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit *n*-Pentan ( $2 \times 80\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE) lieferte die Zielverbindung **132e** (3.02 g, 13.6 mmol, 64%) als rötliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.78–5.76 (m, 1 H, 1-H), 2.31–2.25 (m, 4 H, Cy), 1.60–1.47 (m, 6 H, Cy).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 151.5 (C-2), 71.2 (C-1), 37.4 (Cy), 36.1 (Cy), 28.2 (Cy), 27.1 (Cy), 26.2 (Cy).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>113</sup>

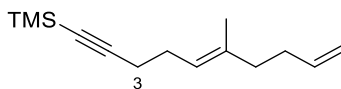
**2-Iod-3-methylbut-2-en (132d)**<sup>114</sup>

Eine Suspension von 2-Brom-3-methylbut-2-en (**132c**) (1.28 g, 8.62 mmol, 1.00 Äquiv.), Natriumiodid (1.94 g, 12.9 mmol, 1.50 Äquiv.), DMEDA (76 mg, 0.86 mmol, 0.10 Äquiv.) und Kupfer(I)iodid (82 mg, 0.43 mmol, 0.05 Äquiv.) in *n*-BuOH (4.2 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre für 20 h bei 120 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurden *n*-Pentan (30 mL) und eine Lösung von konz. Ammoniak-Lsg. (3 mL) in H<sub>2</sub>O (30 mL) zugegeben. Die org. Phase wurde abgetrennt und anschließend mit H<sub>2</sub>O (2 × 20 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **132d** (1.17 g, 5.95 mmol, 69%) wurde als farbloses Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.50–2.48 (m, 3 H, Me), 1.93 (q,  $J$  = 1.5 Hz, 3 H, Me), 1.81 (q,  $J$  = 0.9 Hz, 3 H, Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 136.1 (C-3), 93.3 (C-2), 31.6 (Me), 30.5 (Me), 19.1 (Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>114</sup>

**(E)-Trimethyl(6-methyldeca-5,9-dien-1-in-1-yl)silan (152a)**

Eine Lösung von Iodid **78** (3.68 g, 11.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in Et<sub>2</sub>O (25 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei –78 °C tropfenweise mit *t*-BuLi (1.7 M in Pentan, 14.2 mL, 24.2 mmol, 2.10 Äquiv.) versetzt und für 30 min gerührt. Darauf wurde eine Lösung von ZnBr<sub>2</sub> (2.59 g, 11.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (20 mL) zu getropft und anschließend das Reaktionsgemisch auf 0 °C erwärmt und für 20 min gerührt. Darauffolgend wurde eine Suspension von Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (0.19 g, 0.23 mmol, 0.02 Äquiv.) und Vinyljodid (**132a**) (85%, 1.30 mL, 15.0 mmol, 1.30 Äquiv.) in THF (10 mL) zu getropft und das Reaktionsgemisch für weitere 3 h

bei Umgebungstemperatur und unter Lichtausschluss gerührt. Es wurden Et<sub>2</sub>O (20 mL), eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (30 mL) und H<sub>2</sub>O (20 mL) zugegeben, die org. Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan) lieferte die Zielverbindung **152a** (2.35 g, 10.7 mmol, 93%) als farbloses Öl.

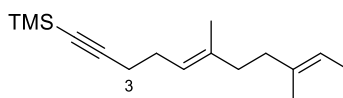
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.81 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.5 Hz, 1 H, 9-H), 5.20–5.15 (m, 1 H, 5-H), 5.04–4.98 (m, 1 H, 11-H<sub>a</sub>), 4.96–4.91 (m, 1 H, 11-H<sub>b</sub>), 2.25–2.04 (m, 8 H, 3-H, 4-H, 7-H, 8-H), 1.63 (s, 3 H, 6-Me), 0.14 (s, 9 H, TMS).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 138.8 (C-9), 136.2 (C-6), 123.1 (C-5), 114.5 (C-10), 107.6 (C-2), 84.5 (C-1), 39.2 (C-7), 32.4 (C-8), 27.5 (C-4), 20.5 (C-3), 16.3 (6-Me), 0.3 (TMS).

MS (EI): *m/z* (rel. Intensitäten): 220.2 (1) [M], 205.1 (39) [M–Me], 179.1 (60) [M–C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>], 147.1 (29) [M–TMS], 109.1 (55) [C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>], 108.1 (67) [C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>], 96.0 (84) [C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>], 93.0 (37) [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>], 73.0 (100) [TMS], 67.0 (90) [C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>], 55.0 (62) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>], 41.0 (62) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>].

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>Si<sup>+</sup> [M] (EI) HRMS:                   ber.: 220.1647  
  gef.: 220.1645.

### ((*5E,9E*)-6,9-Dimethylundeca-5,9-dien-1-in-1-yl)trimethylsilan (**152b**)



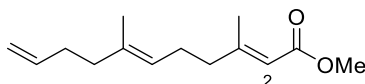
Eine Lösung von Iodid **78** (3.50 g, 10.9 mmol, 1.00 Äquiv.) in Et<sub>2</sub>O (25 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei –78 °C tropfenweise mit *t*-BuLi (1.7 M in Pentan, 13.5 mL, 23.0 mmol, 2.10 Äquiv.) versetzt und für 30 min gerührt. Darauf wurde eine Lösung von ZnBr<sub>2</sub> (2.46 g, 10.9 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (20 mL) zu getropft und anschließend das Reaktionsgemisch auf 0 °C erwärmt und für 20 min gerührt. Darauf folgend wurde eine Suspension von Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (0.18 g, 0.22 mmol, 0.02 Äquiv.) und (*E*)-2-Bromobut-2-en (**132b**)

(1.92 g, 14.2 mmol, 1.30 Äquiv.) in THF (10 mL) zu getropft und das Reaktionsgemisch für weitere 20 h bei Umgebungstemperatur und unter Lichtausschluss gerührt. Es wurden Et<sub>2</sub>O (20 mL), eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (30 mL) und H<sub>2</sub>O (20 mL) zugegeben, die org. Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan) lieferte die Zielverbindung **152b** (2.01 g, 8.10 mmol, 74%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.23–5.12 (m, 2 H, 5-H, 10-H), 2.24–2.19 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>), 2.08–2.05 (m, 4 H 2 × CH<sub>2</sub>), 1.63–1.61 (m, 3 H, Me), 1.61–1.59 (m, 3 H, Me), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 10-Me), 0.15 (s, 9 H, TMS).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 136.9 (C-6), 135.9 (C-9), 122.7 (C-5), 118.4 (C-10), 107.6 (C-2), 84.4 (C-1), 38.6 (C-7, C-8), 27.5 (C-4), 20.5 (C-3), 16.3 (Me), 15.8 (Me), 13.5 (Me), 0.3 (TMS).

#### (2*E*,6*E*)-3,7-Dimethylundeca-2,6,10-triensäuremethylester (**153a**)



Eine Lösung von Kaliumhydroxid (1.76 g, 31.3 mmol, 3.00 Äquiv.) in MeOH (55 mL) und H<sub>2</sub>O (6 mL) wurde mit einer Lösung von Silan **152a** (2.30 g, 10.4 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (5 mL) versetzt und für 4 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Darauf wurden H<sub>2</sub>O (100 mL) und Et<sub>2</sub>O (40 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O (2 × 50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (1.62 g, 10.4 mmol, quant.) wurde ohne Reinigung mit leichten Verunreinigungen im nächsten Schritt eingesetzt.

Trimethylaluminium (2 M in Hexan, 3.4 mL, 6.74 mmol, 2.00 Äquiv.) wurde zu einer Suspension von Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> (0.49 g, 1.69 mmol, 0.50 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre getropft und für 10 min gerührt. Darauf wurde eine Lösung des Alkins (0.50 g,

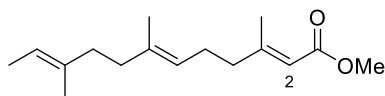
3.37 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) zu getropft und das Reaktionsgemisch für 28 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und anschließend *n*-Hexan (8 mL) zugegeben. Das Gemisch wurde tropfenweise mit Chlorameisensäuremethylester (1.3 mL, 16.9 mmol, 5.00 Äquiv.) versetzt und für 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Eine ges. wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (10 mL) und Et<sub>2</sub>O (15 mL) wurden zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 100:0 → 30:1) lieferte die Zielverbindung **153a** (0.49 g, 2.20 mmol, 65%) als gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.78 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.4 Hz, 1 H, 10-H), 5.68–5.66 (m, 1 H, 2-H), 5.13–5.06 (m, 1 H, 6-H), 5.03–4.97 (m, 1 H, 11-H<sub>a</sub>), 4.95–4.91 (m, 1-H, 11-H<sub>b</sub>), 3.68 (s, 3 H, OMe), 2.19–2.02 (m, 11 H, 3-Me, 4-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.60 (d, *J* = 0.8 Hz, 3 H, 7-Me).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 167.4 (CO), 160.2 (C-3), 138.7 (C-10), 135.8 (C-7), 123.3 (C-6), 115.4 (C-11), 114.5 (C-2), 50.9 (OMe), 41.1 (C-4/C-8), 39.1 (C-4/C-8), 32.4 (C-9), 26.0 (C-5), 19.0 (3-Me), 16.1 (7-Me).

**MS** (EI): *m/z* (rel. Intensitäten): 222.2 (1) [M], 207.2 (5) [M–Me], 191.2 (45) [M–OMe], 163.2 (33) [M–CO<sub>2</sub>Me], 148.1 (17) [C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>], 114.1 (96) [C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>], 109.1 (93) [C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>], 108.1 (43) [C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>], 93.1 (52) [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>], 67.0 (100) [C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>], 55.0 (74) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>], 41.0 (54) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>].

**C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>Si<sup>+</sup> [M] (EI) HRMS:** ber.: 222.1620  
gef.: 222.1616.

**(2E,6E,10E)-3,7,10-Trimethyldodeca-2,6,10-triensäuremethylester (153b)**

Eine Lösung von Kaliumhydroxid (1.36 g, 24.2 mmol, 3.00 Äquiv.) in MeOH (45 mL) und H<sub>2</sub>O (5 mL) wurde mit einer Lösung von Silan **152b** (2.00 g, 8.05 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (5 mL) versetzt und für 4 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Darauf wurden H<sub>2</sub>O (100 mL) und Et<sub>2</sub>O (50 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O (2 × 50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (1.42 g, 8.05 mmol, quant.) wurde ohne Reinigung mit leichten Verunreinigungen im nächsten Schritt eingesetzt.

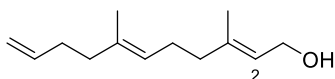
Trimethylaluminium (2 M in Hexan, 8.0 mL, 16.0 mmol, 2.00 Äquiv.) wurde zu einer Suspension von Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> (1.17 g, 3.99 mmol, 0.50 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre getropft und für 10 min gerührt. Darauf wurde eine Lösung des Alkins (1.41 g, 7.98 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) zu getropft und das Reaktionsgemisch für 28 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und anschließend *n*-Hexan (15 mL) zugegeben. Das Gemisch wurde tropfenweise mit Chlorameisensäuremethylester (3.1 mL, 39.9 mmol, 5.00 Äquiv.) versetzt und für 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (40 mL) und Et<sub>2</sub>O (40 mL) wurden zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 100:0 → 30:1) lieferte die Zielverbindung **153b** (1.14 g, 4.57 mmol, 57%) als gelbes Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.67–5.65 (m, 1 H, 2-H), 5.22–5.15 (m, 1 H, 11-H), 5.10–5.05 (m, 1 H, 6-H), 3.68 (s, 3 H, OMe), 2.17–2.14 (m, 7 H, 3-Me, 2 × CH<sub>2</sub>), 2.05–2.04 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>), 1.60–1.58 (m, 6 H, 7-Me, 10-Me), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 11-Me).



$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 167.4 (CO), 160.3 (C-3), 136.5 (C-7), 135.9 (C-10), 122.9 (C-6), 122.9 (C-6), 118.5 (C-11), 115.4 (C-2), 50.9 (OMe), 41.1 (C-4), 38.5 (C-8/C-9), 38.5 (C-8/C-9), 26.1 (C-5), 19.0 (3-Me), 16.1 (7-Me), 15.8 (10-Me), 13.5 (11-Me).

**(2E,6E)-3,7-Dimethylundeca-2,6,10-trien-1-ol (108a)**



Eine Lösung von Ester **153a** (0.56 g, 2.53 mmol, 1.00 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit DIBAL-H (1 M in Hexan, 5.6 mL, 2.20 Äquiv.) versetzt und anschließend für 3 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurde eine ges., wässrige K,Na-Tartrat-Lsg. (15 mL) zugegeben und das Gemisch für 18 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Darauf wurden  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) zugeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 20:1 → 10:1) lieferte die Zielverbindung **108a** (0.37 g, 1.92 mmol, 76%) als farbloses Öl.

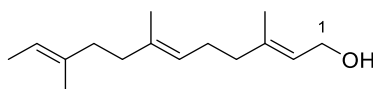
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.79 (ddt,  $J$  = 17.0, 10.2, 6.3 Hz, 1 H, 10-H), 5.44–5.39 (m, 1 H, 2-H), 5.15–5.09 (m, 1 H, 6-H), 5.03–4.97 (m, 1 H, 11-H<sub>a</sub>), 4.95–4.93 (m, 1 H, 11-H<sub>b</sub>), 4.17–4.14 (m, 2 H, 1-H), 2.18–2.01 (m, 8 H, 4-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.68 (s, 3 H, 3-Me), 1.60 (s, 3 H, 7-Me).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 139.9 (C-3), 138.8 (C-10), 135.0 (C-7), 124.2 (C-6), 123.5 (C-2), 114.4 (C-11), 59.6 (C-1), 39.7 (C-4/C-8), 39.2 (C-4/C-8), 32.5 (C-9), 26.4 (C-5), 16.4 (Me), 16.1 (Me).

**MS** (EI):  $m/z$  (rel. Intensitäten): 176.2 (16) [M-H<sub>2</sub>O], 189.2 (12) [M-H<sub>2</sub>O-Me], 133.1 (14) [M-H<sub>2</sub>O-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 107.1 (32) [C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>], 93.1 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>], 67.1 (45) [C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>], 55.1 (30) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>], 41.0 (26) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>].

$C_{13}H_{20}^+$  [M-H<sub>2</sub>O] (EI) HRMS: ber.: 176.1565  
gef.: 176.1566.

**(2E,6E,10E)-3,7,10-Trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-ol (108b)**



Eine Lösung von Ester **153b** (1.14 g, 4.57 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit DiBAL-H (1 M in Hexan, 10.1 mL, 2.20 Äquiv.) versetzt und anschließend für 3 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurde eine ges., wässrige K,Na-Tartrat-Lsg. (25 mL) zugegeben und das Gemisch für 18 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Darauf wurden Et<sub>2</sub>O (50 mL) und H<sub>2</sub>O (30 mL) zugeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 20:1 → 15:1) lieferte die Zielverbindung **108b** (0.77 g, 3.45 mmol, 75%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.44–5.38 (m, 1 H, 2-H), 5.22–5.16 (m, 1 H, 11-H), 5.12–5.07 (m, 1 H, 6-H), 4.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H, 1-H), 2.14–2.00 (m, 8 H, 4-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.68 (s, 3 H, 3-Me), 1.60–1.58 (m, 6 H, 7-Me, 10-Me), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 11-Me).

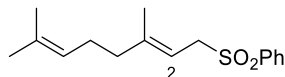
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 140.0 (C-3), 136.0 (C-7), 135.7 (C-10), 123.8 (C-6), 123.4 (C-2), 118.4 (C-11), 59.6 (C-1), 39.7 (C-4), 38.6 (C-8/C-9), 38.6 (C-8/C-9), 26.4 (C-5), 16.4 (3-Me), 16.1 (7-Me), 15.8 (10-Me), 13.5 (11-Me).

MS (EI): *m/z* (rel. Intensitäten): 204.2 (36) [M-H<sub>2</sub>O], 189.2 (21) [M-H<sub>2</sub>O-Me], 175.1 (41) [M-H<sub>2</sub>O-2×Me], 161.1 (8) [M-H<sub>2</sub>O-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 134.1 (56) [C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>], 107.1 (82) [C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>], 93.1 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>], 69.1 (74) [C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>], 55.1 (45) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>], 41.0 (67) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>].

$C_{15}H_{24}^+$  [M-H<sub>2</sub>O] (EI) HRMS: ber.: 204.1878  
gef.: 204.1883.

### 9.3.3 Synthesen zu Kapitel 4.1.2

#### (*E*)-[(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)sulfonyl]benzol (**156**)



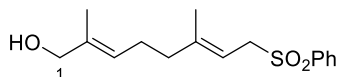
Tetrabrommethan (29.2 g, 88.0 mmol, 1.10 Äquiv.) wurde bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu einer Lösung von Geraniol (**61**) (12.3 g, 80.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und  $\text{PPh}_3$  (23.1 g, 88.0 mmol, 1.10 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) unter Stickstoff-Atmosphäre gegeben und anschließend für 4.5 h gerührt. Darauf wurde *n*-Pentan (200 mL) zugegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde erneut *n*-Pentan zugegeben und der Vorgang so lange wiederholt bis kein Feststoff mehr ausfiel.

Das resultierende Öl wurde zu einer Suspension von Natriumbenzolsulfinat (14.5 g, 88.0 mmol, 1.10 Äquiv.) in DMF (65 mL) bei Umgebungstemperatur getropft und für 20 h gerührt. Es wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL), eine ges., wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (80 mL) und MTBE (70 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE ( $2 \times 50\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  und einer ges., wässrigen  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 15:1) lieferte die Zielverbindung **156** (13.7 g, 49.1 mmol, 61%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.89–7.84 (m, 2 H, Ar), 7.66–7.60 (m, 1 H, Ar), 7.55–7.50 (m, 2 H, Ar), 5.21–5.15 (m, 1 H, 2-H), 5.06–5.00 (m, 1 H, 6-H), 3.80 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 2 H, 1-H), 2.01–1.98 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.68 (s, 3 H, 7-Me), 1.58 (s, 3 H, 7-Me), 1.30 (s, 3 H, 3-Me).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 146.5 (Ar), 138.8 (C-3), 133.6 (Ar), 132.2 (C-7), 129.1 (Ar), 128.7 (Ar), 123.6 (C-6), 110.4 (C-2), 56.2 (C-1), 39.8 (C-4), 26.3 (C-5), 25.8 (7-Me), 17.8 (7-Me), 16.3 (3-Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>115</sup>

**(2E,6E)-2,6-Dimethyl-8-(phenylsulfonyl)octa-2,6-dien-1-ol (329)**

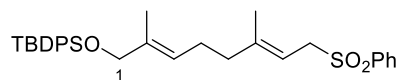
Eine Suspension von Selendioxid (0.54 g, 4.91 mmol, 0.10 Äquiv.) und Salicylsäure (0.68 g, 4.91 mmol, 0.10 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) wurde bei Umgebungstemperatur mit *t*-BuOOH-Lsg. (70% in H<sub>2</sub>O, 23.6 mL, 172 mmol, 3.50 Äquiv.) versetzt und für 10 min gerührt. Darauf wurde Sulfon **156** (13.7 g, 49.1 mmol, 1.00 Äquiv.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 20 h gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (50 mL) und eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (50 mL) hinzugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wurde in MeOH (50 mL) aufgenommen, bei 0 °C portionsweise mit Natriumborhydrid (0.93 g, 24.6 mmol, 0.50 Äquiv.) versetzt und anschließend für 30 min gerührt. Es wurde H<sub>2</sub>O (5 mL) zugegeben und das Gemisch unter vermindertem Druck konzentriert. Hierzu wurden H<sub>2</sub>O (50 mL) und MTBE (50 mL) gegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 8:1 → 4:1 → 2:1) lieferte die Zielverbindung **329** (9.23 g, 31.4 mmol, 64%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.89–7.84 (m, 2 H, Ar), 7.66–7.61 (m, 1 H, Ar), 7.57–7.50 (m, 2 H, Ar), 5.36–5.30 (m, 1 H, 3-H), 5.22–5.16 (m, 1 H, 7-H), 3.99 (s, 2 H, 1-H), 3.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, 8-H), 2.15–2.02 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.65 (s, 3 H, 2-Me), 1.37 (s, 3 H, 6-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 146.2 (Ar), 139.0 (C-6), 135.7 (C-2), 133.7 (Ar), 129.2 (Ar), 128.5 (Ar), 124.8 (C-3), 110.5 (C-7), 68.8 (C-1), 56.2 (C-8), 39.3 (C-5), 25.6 (C-4), 16.3 (6-Me), 13.8 (2-Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>116</sup>

***t*-Butyl{[(*2E,6E*)-2,6-dimethyl-8-(phenylsulfonyl)octa-2,6-dien-1-yl]oxy}diphenylsilan (**157**)**

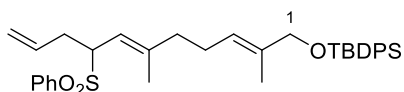
Eine Lösung von Alkohol **329** (3.00 g, 10.2 mmol, 1.00 Äquiv.) und Imidazol (1.74 g, 25.5 mmol, 2.50 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mL) wurde bei Umgebungstemperatur unter Stickstoff-Atmosphäre mit TBDPSCI (2.74 mL, 10.7 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt und anschließend für 2 h gerührt. Eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (25 mL) wurde zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit einer ges., wässrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 20:1 → 15:1 → 10:1) lieferte die Zielverbindung **157** (4.86 g, 9.11 mmol, 89%) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.89–7.84 (m, 2 H, Ar), 7.69–7.65 (m, 4 H, Ar), 7.64–7.59 (m, 1 H, Ar), 7.55–7.49 (m, 2 H, Ar), 7.45–7.34 (m, 6 H, Ar), 5.39–5.32 (m, 1 H, 3-H), 5.23–5.16 (m, 1 H, 7-H), 4.03 (s, 2 H, 1-H), 3.79 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H, 8-H), 2.11–1.98 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.58 (s, 3 H, Me), 1.32 (s, 3 H, Me), 1.05 (s, 9 H, TBDPS).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 146.4 (Ar), 138.8 (C-6), 135.7 (Ar), 134.7 (C-2), 133.9 (Ar), 133.7 (Ar), 129.7 (Ar), 129.1 (Ar), 128.7 (Ar), 127.7 (Ar), 123.3 (C-3), 110.6 (C-7), 68.9 (C-1), 56.2 (C-8), 39.6 (C-5), 27.0 (TBDPS), 25.8 (C-4), 19.5 (TBDPS), 16.3 (Me), 13.7 (Me).

**C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>S + Na<sup>+</sup> (ESI) HRMS:** ber.: 359.1293  
gef.: 359.1291.

***t*-Butyl-[[*(2E,6E)*-2,6-dimethyl-8-(phenylsulfonyl)undeca-2,6,10-trien-1-yl]oxy]-diphenylsilan (**158a**)**

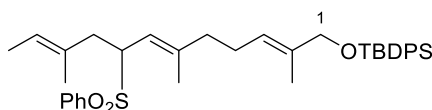


Eine Lösung von Sulfon **157** (3.46 g, 6.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in DME (20 mL) wurde bei –40 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit KHMDS (0.5 M in Toluol, 13.7 mL, 6.83 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt und anschließend für 0.5 h gerührt. Darauf wurde Allylbromid (**109a**) (0.84 mL, 9.75 mmol, 1.50 Äquiv.) zu getropft und das Gemisch weitere 3 h gerührt. Es wurden eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (30 mL), H<sub>2</sub>O (30 mL) und MTBE (30 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 25:1 → 20:1) lieferte die Zielverbindung **158a** (3.54 g, 6.18 mmol, 95%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.86–7.82 (m, 2 H, Ar), 7.69–7.65 (m, 4 H, Ar), 7.64–7.58 (m, 1 H, Ar), 7.53–7.47 (m, 2 H, Ar), 7.45–7.34 (m, 6 H, Ar), 5.63 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 7.0 Hz, 1 H, 10-H), 5.36–5.30 (m, 1 H, 3-H), 5.10–5.04 (m, 1 H, 11-H<sub>b</sub>), 5.02–4.96 (m, 2 H, 7-H, 11-H<sub>a</sub>), 4.03 (s, 2 H, 1-H), 3.80 (td, *J* = 10.5, 3.5 Hz, 1 H, 8-H), 2.96–2.87 (m, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 2.45–2.35 (m, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 2.06–1.93 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.59 (s, 3 H, Me), 1.20 (d, *J* = 1.2 Hz, 3 H, Me), 1.06 (s, 9 H, TBDPS).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 145.7 (Ar), 138.0 (C-6), 135.7 (Ar), 134.7 (C-2), 134.0 (C-10), 133.6 (Ar), 133.4 (Ar), 129.7 (Ar), 129.4 (Ar), 128.9 (Ar), 127.7 (Ar), 123.6 (C-7), 118.1 (C-3), 117.0 (C-11), 69.1 (C-1), 64.5 (C-8), 39.6 (C-5), 32.3 (C-9), 27.0 (TBDPS), 26.1 (C-4), 19.5 (TBDPS), 16.7 (Me), 13.7 (Me).

**C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>SiS + Na<sup>+</sup> (ESI) HRMS:** ber.: 595.2678  
gef.: 595.2676.

***t*-Butyldiphenyl-[[[(2*E*,6*E*,10*E*)-2,6,10-trimethyl-8-(phenylsulfonyl)dodeca-2,6,10-trien-1-yl]oxy]silan (**158b**)**

Eine Lösung von Sulfon **157** (3.46 g, 6.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in DME (20 mL) wurde bei –40 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit KHMDS (0.5 M in Toluol, 13.7 mL, 6.83 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt und anschließend für 0.5 h gerührt. Darauf wurde (*E*)-1-Bromo-2-methylbut-2-en (**109b**) (1.26 g, 8.45 mmol, 1.30 Äquiv.) zu getropft und das Gemisch weitere 2 h gerührt. Es wurden eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (30 mL), H<sub>2</sub>O (30 mL) und MTBE (40 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 25:1 → 20:1) lieferte die Zielverbindung **158b** (3.80 g, 6.33 mmol, 97%) als farbloses Öl.

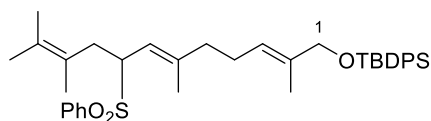
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.86–7.83 (m, 2 H, Ar), 7.69–7.65 (m, 4 H, Ar), 7.62–7.58 (m, 1 H, Ar), 7.53–7.47 (m, 2 H, Ar), 7.44–7.35 (m, 6 H, Ar), 5.35–5.29 (m, 1 H, 3-H), 5.24–5.17 (m, 1 H, 11-H), 4.94–4.89 (m, 1 H, 7-H), 4.03 (s, 2 H, 1-H), 3.88 (td, *J* = 10.6, 3.1 Hz, 1 H, 8-H), 2.91–2.84 (m, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 2.32–2.25 (m, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 2.02–1.90 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.59 (s, 3 H, 2-Me), 1.51–1.47 (m, 6 H, 10-Me, 11-Me), 1.18 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H, 6-Me), 1.06 (s, 9 H, TBDPS).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 145.1 (Ar), 138.2 (C-10), 135.7 (Ar), 134.7 (C-2), 134.0 (Ar), 133.5 (Ar), 130.6 (C-6), 129.71 (Ar), 129.4 (Ar), 128.8 (Ar), 127.7 (Ar), 123.8 (C-3), 122.6 (C-11), 117.5 (C-7), 69.2 (C-1), 63.6 (C-8), 39.7 (C-5), 37.6 (C-9), 27.0 (TBDPS), 26.3 (C-4), 19.5 (TBDPS), 16.5 (6-Me), 15.7 (Me), 13.6 (Me), 13.6 (Me).

**C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>SiS + Na<sup>+</sup> (ESI) HRMS:** ber.: 623.2991

gef.: 623.2992.

***t*-Butyldiphenyl-[[[(2*E*,6*E*)-2,6,10,11-tetramethyl-8-(phenylsulfonyl)dodeca-2,6,10-trien-1-yl]oxy]silan (**158c**)**



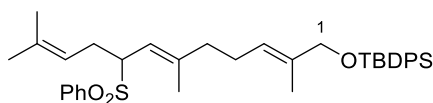
Eine Lösung von Sulfon **157** (1.33 g, 2.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in DME (14 mL) wurde bei –40 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit KHMDS (0.5 M in Toluol, 5.3 mL, 2.63 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt und anschließend für 0.5 h gerührt. Darauf wurde 1-Brom-2,3-dimethylbut-2-en (**109c**) (0.61 g, 3.75 mmol, 1.50 Äquiv.) zu getropft und das Gemisch weitere 2 h gerührt. Es wurden eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (20 mL), H<sub>2</sub>O (20 mL) und MTBE (40 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 25:1 → 20:1) lieferte die Zielverbindung **158c** (1.49 g, 2.42 mmol, 97%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.87–7.84 (m, 2 H, Ar), 7.69–7.65 (m, 4 H, Ar), 7.62–7.57 (m, 1 H, Ar), 7.53–7.47 (m, 2 H, Ar), 7.43–7.35 (m, 6 H, Ar), 5.35–5.29 (m, 1 H, 3-H), 5.02 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H, 7-H), 4.03 (s, 2 H, 1-H), 3.86 (td, *J* = 10.5, 3.1 Hz, 1 H, 8-H), 2.85–2.78 (m, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 2.60–5.52 (m, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 2.01–1.88 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.63 (s, 3 H, 11-Me), 1.59 (s, 3 H, 11-Me), 1.58 (s, 3 H, 2-Me), 1.55 (s, 3 H, 10-Me), 1.16 (d, *J* = 1.1 Hz, 3 H, 6-Me), 1.06 (s, 9 H, TBDPS).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 144.8 (C-6), 138.3 (Ar), 135.7 (Ar), 134.7 (C-2), 134.0 (Ar), 133.4 (Ar), 129.7 (Ar), 129.2 (Ar), 128.8 (Ar), 128.1 (C-10), 127.7 (Ar), 123.7 (C-3), 122.7 (C-11), 117.2 (C-7), 69.1 (C-1), 64.1 (C-8), 39.7 (C-5), 32.2 (C-9), 27.0 (TBDPS), 26.2 (C-4), 20.9 (11-Me), 20.7 (11-Me), 19.5 (TBDPS), 18.9 (10-Me), 16.4 (6-Me), 13.6 (2-Me).

**C<sub>38</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>SiS + Na<sup>+</sup> (ESI) HRMS:** ber.: 637.3148  
gef.: 637.3145.



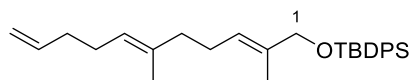
**t-Butyldiphenyl-[[[(2E,6E)-2,6,11-trimethyl-8-(phenylsulfonyl)dodeca-2,6,10-trien-1-yl]oxy]silan (158d)**

Eine Lösung von Sulfon **157** (3.46 g, 6.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in DME (20 mL) wurde bei –40 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit KHMDS (0.5 M in Toluol, 13.7 mL, 6.83 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt und anschließend für 0.5 h gerührt. Darauf wurde 1-Brom-3-methylbut-2-en (**109d**) (90%, 1.26 mL, 9.75 mmol, 1.50 Äquiv.) zu getropft und das Gemisch weitere 3 h gerührt. Es wurden eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (30 mL), H<sub>2</sub>O (30 mL) und MTBE (40 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 25:1 → 20:1) lieferte die Zielverbindung **158d** (3.28 g, 5.46 mmol, 84%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.87–7.82 (m, 2 H, Ar), 7.70–7.65 (m, 4 H, Ar), 7.62–7.57 (m, 1 H, Ar), 7.53–7.47 (m, 2 H, Ar), 7.45–7.34 (m, 6 H, Ar), 5.37–5.31 (m, 1 H, 3-H), 5.00 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, 7-H), 4.97–4.91 (m, 1 H, 10-H), 4.04 (s, 2 H, 1-H), 3.73 (td, *J* = 10.4, 3.4 Hz, 1 H, 8-H), 2.91–2.82 (m, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 2.39–2.29 (m, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 2.04–1.93 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.63 (s, 3 H, 11-Me), 1.59 (s, 6 H, 2-Me, 11-Me), 1.20 (d, *J* = 1.1 Hz, 3 H, 6-Me), 1.06 (s, 9 H, TBDPS).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 145.3 (Ar), 138.3 (C-6), 135.7 (Ar), 135.1 (C-2), 134.7 (C-11), 134.0 (Ar), 133.5 (Ar), 129.7 (Ar), 129.3 (Ar), 128.8 (Ar), 127.7 (Ar), 123.7 (C-10), 118.8 (C-7), 117.2 (C-3), 69.1 (C-1), 64.9 (C-8), 39.7 (C-5), 27.0 (TBDPS), 26.7 (C-9), 26.2 (C-4), 25.9 (Me), 19.5 (TBDPS), 18.2 (Me), 16.7 (Me), 13.7 (Me).

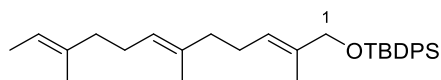
**C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>SiS + Na<sup>+</sup> (ESI) HRMS:** ber.: 623.2991  
gef.: 623.2991.

***t*-Butyl{[(2*E*,6*E*)-2,6-dimethylundeca-2,6,10-trien-1-yl]oxy}diphenylsilan (**159a**)**

Eine Suspension von Sulfon **158a** (0.53 g, 0.93 mmol, 1.00 Äquiv.) und Pd(dppe)Cl<sub>2</sub> (26 mg, 0.05 mmol, 0.05 Äquiv.) in THF (8 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit LiBHEt<sub>3</sub> (1.7 M in THF, 1.09 mL, 1.85 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Das Gemisch wurde für 3 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit H<sub>2</sub>O (15 mL), einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (30 mL) und MTBE (30 mL) versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 100:0 → 50:1) lieferte die Zielverbindung **159a** (0.33 g, 0.76 mmol, 81%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.72–7.67 (m, 4 H, Ar), 7.45–7.35 (m, 6 H, Ar), 5.88–5.77 (m, 1 H, 10-H), 5.47–5.41 (m, 1 H, 3-H), 5.19–5.13 (m, 1 H, 7-H), 5.04–4.98 (m, 1 H, 11-H<sub>b</sub>), 4.96–4.92 (m, 1 H, 11-H<sub>a</sub>), 4.05 (s, 2 H, 1-H), 2.18–2.00 (m, 8 H, 4-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.63 (s, 3 H, 6-Me), 1.61 (s, 3 H, 2-Me), 1.07 (s, 9 H, TBDPS).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 138.9 (C-10), 135.7 (Ar), 135.4 (Ar), 134.1 (C-6), 134.0 (C-2), 129.7 (Ar), 127.7 (Ar), 124.4 (C-7), 124.1 (C-3), 114.5 (C-11), 69.2 (C-1), 39.6 (C-5), 34.1 (C-9), 27.6 (C-8), 27.0 (TBDPS), 26.3 (C-4), 19.5 (TBDPS), 16.2 (6-Me), 13.7 (2-Me).

***t*-Butyldiphenyl{[(2*E*,6*E*,10*E*)-2,6,10-trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl]oxy}silan (**159b**)**

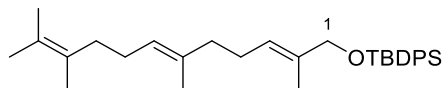
Eine Suspension von Sulfon **158b** (1.08 g, 1.79 mmol, 1.00 Äquiv.) und Pd(dppe)Cl<sub>2</sub> (51 mg, 0.09 mmol, 0.05 Äquiv.) in THF (16 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit LiBHEt<sub>3</sub> (1.7 M in THF, 2.1 mL, 3.58 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Das Gemisch wurde für 3 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit H<sub>2</sub>O (30 mL), einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (60 mL) und MTBE (60 mL) versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt

und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 100:0 → 50:1) lieferte die Zielverbindung **159b** (0.39 g, 0.86 mmol, 48%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.71–7.67 (m, 4 H, Ar), 7.44–7.35 (m, 6 H, Ar), 5.47–5.41 (m, 1 H, 3-H), 5.24–5.17 (m, 1 H, 11-H), 5.16–5.11 (m, 1 H, 7-H), 4.05 (s, 2 H, 1-H), 2.17–1.95 (m, 8 H, 4-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.63–1.55 (m, 12 H, 4 × Me), 1.07 (s, 9 H, TBDPS).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 135.9 (C-10), 135.7 (Ar), 134.9 (C-6), 134.1 (Ar), 134.0 (C-2), 129.7 (Ar), 127.7 (Ar), 124.6 (C-3/C-7), 124.4 (C-3/C-7), 118.4 (C-11), 69.2 (C-1), 39.9 (C-5/C-9), 39.6 (C-5/C-9), 27.0 (TBDPS), 26.8 (C-4/C-8), 26.3 (C-4/C-8), 19.5 (TBDPS), 16.1 (Me), 15.8 (Me), 13.7 (Me), 13.5 (Me).

#### **t**-Butyldiphenyl{[(2*E*,6*E*)-2,6,10,11-tetramethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl]oxy}silan (**159c**)



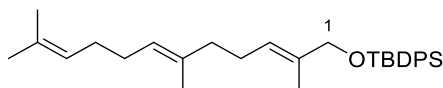
Eine Suspension von Sulfolin **158c** (1.08 g, 1.79 mmol, 1.00 Äquiv.) und Pd(dppe)Cl<sub>2</sub> (51 mg, 0.09 mmol, 0.05 Äquiv.) in THF (16 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit LiBHET<sub>3</sub> (1.7 M in THF, 2.1 mL, 3.58 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Das Gemisch wurde für 3 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit H<sub>2</sub>O (30 mL), einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (60 mL) und MTBE (60 mL)) versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 100:0 → 50:1) lieferte die Zielverbindung **159c** (0.39 g, 0.86 mmol, 48%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.71–7.67 (m, 4 H, Ar), 7.45–7.35 (m, 6 H, Ar), 5.47–5.41 (m, 1 H, 3-H), 5.19–5.13 (m, 1 H, 7-H), 4.05 (s, 2 H, 1-H), 2.17–2.09 (m, 2 H, 4-H), 2.05–

1.98 (m, 6 H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.66–1.63 (m, 9 H, 3 × Me), 1.63 (s, 3 H, 2-Me), 1.61 (s, 3 H, Me), 1.06 (s, 9 H, TBDPS).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 135.7 (Ar), 134.9 (C-6), 134.1 (Ar), 134.0 (C-2), 129.7 (Ar), 127.8 (C-10), 127.7 (Ar), 124.7 (C-3/C-7/C-11), 124.5 (C-3/C-7/C-11), 124.2 (C-3/C-7/C-11), 69.2 (C-1), 39.6 (C-5), 34.8 (C-9), 27.0 (TBDPS), 26.9 (C-4/C-8), 26.3 (C-4/C-8), 20.7 (Me), 20.3 (Me), 19.5 (TBDPS), 18.6 (Me), 16.1 (Me), 13.7 (Me).

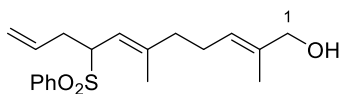
### ***t*-Butyldiphenyl-[[[(2*E*,6*E*)-2,6,11-trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl]oxy]silan (**158d**)**



Eine Suspension von Sulfon **158d** (3.28 g, 5.46 mmol, 1.00 Äquiv.) und Pd(dppe)Cl<sub>2</sub> (157 mg, 0.27 mmol, 0.05 Äquiv) in THF (30 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit LiBHET<sub>3</sub> (1.7 M in THF, 10.9 mL, 10.9 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Das Gemisch wurde für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit H<sub>2</sub>O (30 mL), einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (50 mL) und MTBE (70 mL) versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 100:0 → 80:1) lieferte die Zielverbindung **159d** (1.30 g, 2.83 mmol, 52%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.71–7.67 (m, 4 H, Ar), 7.45–7.35 (m, 6 H, Ar), 5.47–5.41 (m, 1 H, 3-H), 5.19–5.10 (m, 2 H, 7-H, 10-H), 4.05 (s, 2 H, 1-H), 2.18–1.98 (m, 8 H, 4-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.69 (s, 3 H, Me), 1.62 (s, 3 H, Me), 1.61 (s, 3 H, Me), 1.60 (s, 3 H, Me), 1.06 (s, 9 H, TBDPS).

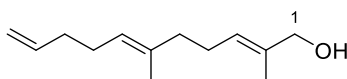
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 135.7 (Ar), 135.1 (C-6), 134.1 (Ar), 134.0 (C-2), 131.6 (C-11), 129.7 (Ar), 127.7 (Ar), 124.6 (DB), 124.6 (DB), 124.5 (DB), 69.2 (C-1), 39.6 (C-5), 28.5 (C-8/C-9), 28.4 (C-8/C-9), 27.0 (TBDPS), 26.3 (C-4), 25.9 (Me), 19.5 (TBDPS), 17.9 (Me), 16.2 (Me), 13.7 (Me).

**(2E,6E)-2,6-Dimethyl-8-(phenylsulfonyl)undeca-2,6,10-trien-1-ol (330)**

Das Sulfon **158a** (3.54 g, 6.18 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (24 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei Umgebungstemperatur mit TBAF (1 M in THF, 19.5 mL, 19.5 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 2 h gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (50 mL) und MTBE (30 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 10:1 → 3:1) lieferte die Zielverbindung **330** (2.02 g, 6.04 mmol, 97%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.86–7.81 (m, 2 H, Ar), 7.65–7.60 (m, 1 H, Ar), 7.55–7.49 (m, 2 H, Ar), 5.62 (ddt,  $J = 17.0, 10.1, 6.9$  Hz, 1 H, 10-H), 5.35–5.29 (m, 1 H, 3-H), 5.10–5.01 (m, 2 H, 7-H, 11-H<sub>b</sub>), 4.98–4.94 (m, 1 H, 11-H<sub>a</sub>), 3.98 (s, 2 H, 1-H), 3.80 (td,  $J = 10.5, 3.5$  Hz, 1 H, 8-H), 2.86–2.77 (m, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 2.43–2.32 (m, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 2.11–1.98 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.65 (s, 3 H, Me), 1.26 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3 H, Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 145.5 (Ar), 137.9 (C-6), 135.6 (Ar), 133.7 (C-2), 133.3 (C-10), 129.3 (Ar), 129.0 (Ar), 124.9 (C-7), 118.1 (C-3), 116.9 (C-11), 68.9 (C-1), 64.4 (C-8), 39.4 (C-5), 32.6 (C-9), 25.6 (C-4), 16.7 (Me), 13.8 (Me).

**(2E,6E)-2,6-Dimethylundeca-2,6,10-trien-1-ol (154a)****Durchführung A:**

Eine Suspension von Sulfon **330** (2.02 g, 6.04 mmol, 1.00 Äquiv.) und Pd(dppe)Cl<sub>2</sub> (174 mg, 0.30 mmol, 0.05 Äquiv.) in THF (30 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit LiBHEt<sub>3</sub> (1.7 M in THF, 7.82 mL, 13.3 mmol, 2.20 Äquiv.) versetzt. Das Gemisch

wurde für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit H<sub>2</sub>O (30 mL), einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (50 mL) und Et<sub>2</sub>O (70 mL) versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 100:0 → 25:1 → 20:1) lieferte die Zielverbindung **154a** (0.92 g, 4.75 mmol, 79%) als farbloses Öl.

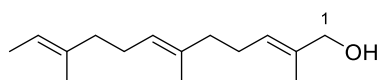
#### Durchführung B:

Der Silylether **159a** (0.31 g, 0.71 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (7 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei Umgebungstemperatur mit TBAF (1 M in THF, 2.1 mL, 2.1 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 2 h gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (30 mL) und Et<sub>2</sub>O (30 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 100:0 → 25:1 → 20:1) lieferte die Zielverbindung **154a** (0.12 g, 0.63 mmol, 89%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.88–5.76 (m, 1 H, 10-H), 5.41–5.36 (m, 1 H, 3-H), 5.17–5.11 (m, 1 H, 7-H), 5.04–4.98 (m, 1 H, 11-H<sub>b</sub>), 4.97–4.92 (m, 1 H, 11-H<sub>a</sub>), 3.99 (s, 2 H, 1-H), 2.18–1.98 (m, 8 H, 4-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.66 (s, 3 H, 2-Me), 1.61 (s, 3 H, 6-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 138.9 (C-10), 135.2 (C-6), 134.9 (C-2), 126.2 (C-3), 124.2 (C-7), 114.6 (C-11), 69.2 (C-1), 39.4 (C-5), 34.1 (C-9), 27.5 (C-8), 26.3 (C-4), 16.2 (6-Me), 13.8 (2-Me).

#### **(2E,6E,10E)-2,6,10-Trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-ol (154b)**



#### Durchführung A:

Das Sulfon **158b** (6.01 g, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (30 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei Umgebungstemperatur mit TBAF (1 M in THF, 20.0 mL, 20.0 mmol,

2.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 1.5 h gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (80 mL) und Et<sub>2</sub>O (50 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 3:1) lieferte den Alkohol, welcher direkt in der Folgereaktion eingesetzt wurde.

Der Alkohol und Pd(dppe)Cl<sub>2</sub> (0.29 g, 0.50 mmol, 0.05 Äquiv.) in THF (40 mL) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre bei 0 °C tropfenweise mit LiBHET<sub>3</sub> (1.7 M in THF, 17.6 mL, 30.0 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (50 mL), eine ges., wässrige NaCl-Lsg. (70 mL) und Et<sub>2</sub>O (90 mL) hinzugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 90 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 100:0 → 20:1) lieferte die Zielverbindung **154b** (1.71 g, 7.69 mmol, 77%) als farbloses Öl.

#### Durchführung B:

Der TBDPS-geschützte Alkohol **159b** (0.38 g, 0.81 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (7 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei Umgebungstemperatur mit TBAF (1 M in THF, 2.5 mL, 2.50 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 2.5 h gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (30 mL) und Et<sub>2</sub>O (30 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 30:1 → 25:1) lieferte die Zielverbindung **154b** (0.17 g, 0.77 mmol, 94%) als farbloses Öl.

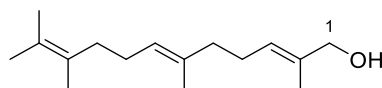
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.42–5.36 (m, 1 H, 3-H), 5.24–5.17 (m, 1 H, 11-H), 5.15–5.09 (m, 1 H, 7-H), 3.99 (s, 2 H, 1-H), 2.16–1.96 (m, 8 H, 4-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.67 (s, 3 H, 2-Me), 2.61–1.59 (m, 6 H, 6-Me, 10-Me), 1.58–1.55 (m, 3 H, 11-Me).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 135.9 (C-10), 134.8 (C-6), 134.7 (C-2), 126.4 (C-3), 124.7 (C-7), 118.5 (C-11), 69.2 (C-1), 39.8 (C-5/C-9), 39.4 (C-5/C-9), 26.8 (C-4/C-8), 26.4 (C-4/C-8), 16.1 (Me), 15.8 (Me), 13.8 (Me), 13.5 (Me).

**MS** (EI):  $m/z$  (rel. Intensitäten): 204.2 (30)  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]$ , 189.2 (29)  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{Me}]$ , 161.1 (20)  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_3\text{H}_7]$ , 107.1 (100)  $[\text{C}_8\text{H}_{11}]$ , 93.1 (100)  $[\text{C}_7\text{H}_9]$ , 69.1 (34)  $[\text{C}_5\text{H}_9]$ , 55.1 (38)  $[\text{C}_4\text{H}_7]$ , 41.0 (40)  $[\text{C}_3\text{H}_5]$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}^+$   $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]$  (EI) HRMS:           ber.: 204.1878  
  gef.: 204.1882.

**(2E,6E)-2,6,10,11-Tetramethyldodeca-2,6,10-trien-1-ol (154c)**



Durchführung A:

Das Sulfon **158c** (3.16 g, 5.15 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (15 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei Umgebungstemperatur mit TBAF (1 M in THF, 10.3 mL, 10.3 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 1.5 h gerührt. Es wurden  $\text{H}_2\text{O}$  (60 mL) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2  $\times$  50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/ $\text{EtOAc}$  = 3:1) lieferte den Alkohol, welcher direkt in der Folgereaktion eingesetzt wurde.

Der Alkohol und  $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2$  (0.15 g, 0.26 mmol, 0.05 Äquiv.) in THF (20 mL) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre bei 0 °C tropfenweise mit  $\text{LiBHEt}_3$  (1.7 M in THF, 9.1 mL, 15.5 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 19 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurden  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL), eine ges., wässrige  $\text{NaCl}$ -Lsg. (50 mL) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (60 mL) hinzugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2  $\times$  60 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel



(PE/EtOAc = 100:0 → 20:1) lieferte die Zielverbindung **154c** (0.55 g, 2.33 mmol, 45%) als farbloses Öl.

#### Durchführung B:

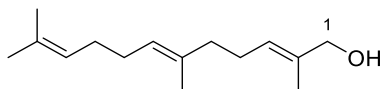
Der TBDPS-geschützte Alkohol **159c** (0.40 g, 0.84 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (7 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei Umgebungstemperatur mit TBAF (1 M in THF, 2.5 mL, 2.50 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 2.5 h gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (30 mL) und Et<sub>2</sub>O (30 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 30:1 → 25:1) lieferte die Zielverbindung **154c** (0.17 g, 0.70 mmol, 83%) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.42–5.37 (m, 1 H, 3-H), 5.18–5.11 (m, 1 H, 7-H), 3.99 (s, 2 H, 1-H), 2.17–2.09 (m, 2 H, 4-H), 2.05–1.98 (m, 6 H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.67 (s, 3 H, 2-Me), 1.65–1.63 (m, 9 H, 3 × Me), 1.61 (s, 3 H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 134. (C-2/C-6), 134.7 (C-2/C-6), 127.7 (C-10), 126.4 (C-3), 124.8 (C-11), 124.2 (C-7), 69.2 (C-1), 39.5 (C-5), 34.8 (C-9), 26.9 (C-4), 26.4 (C-8), 20.7 (Me), 20.3 (Me), 18.6 (Me), 16.0 (Me), 13.8 (Me).

**MS** (EI):  $m/z$  (rel. Intensitäten): 218.2 (23) [M–H<sub>2</sub>O], 203.2 (21) [M–H<sub>2</sub>O–Me], 175.2 (22) [M–H<sub>2</sub>O–C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 135.1 (31) [C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>], 107.1 (81) [C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>], 93.1 (88) [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>], 83.1 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>], 55.1 (59) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>], 41.0 (30) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>].

**C<sub>16</sub>H<sub>26</sub><sup>+</sup> [M–H<sub>2</sub>O] (EI) HRMS:** ber.: 218.2035  
gef.: 218.2036.

**(2E,6E)-2,6,11-Trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-ol (154d)****Durchführung A:**

Das Sulfon **158d** (5.60 g, 9.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (30 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei Umgebungstemperatur mit TBAF (1 M in THF, 18.0 mL, 18.0 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 2 h gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (70 mL) und Et<sub>2</sub>O (40 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 10:1 → 3:1) lieferte den Alkohol (3.24 g, 8.95 mmol, 99%) als farbloses Öl und wurde umgehend ohne Charakterisierung eingesetzt.

Eine Suspension des Alkohols (3.24 g, 8.95 mmol, 1.00 Äquiv.) und Pd(dppe)Cl<sub>2</sub> (259 mg, 0.45 mmol, 0.05 Äquiv.) in THF (40 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit LiBHET<sub>3</sub> (1.7 M in THF, 11.6 mL, 19.7 mmol, 2.20 Äquiv.) versetzt. Das Gemisch wurde für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit H<sub>2</sub>O (50 mL), einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (50 mL) und Et<sub>2</sub>O (70 mL) versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 100:0 → 25:1 → 20:1) lieferte die Zielverbindung **154d** (1.29 g, 5.82 mmol, 65%) als farbloses Öl.

**Durchführung B:**

Der TBDPS-geschützte Alkohol **159d** (1.30 g, 2.83 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (15 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei Umgebungstemperatur mit TBAF (1 M in THF, 8.5 mL, 8.50 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 3 h gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (40 mL) und Et<sub>2</sub>O (30 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Rei-

nigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 30:1 → 20:1) lieferte die Zielverbindung **154d** (0.58 g, 2.61 mmol, 92%) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.42–5.37 (m, 1 H, 3-H), 5.18–5.09 (m, 2 H, 7-H, 10-H), 3.99 (s, 2 H, 1-H), 2.17–2.10 (m, 2 H, 4-H), 2.05–1.98 (m, 6 H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.69 (s, 3 H, 11-Me), 1.67 (s, 3 H, 2-Me), 1.61–1.69 (m, 6 H, 6-Me, 11-Me).

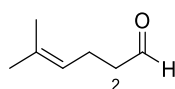
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 134.9 (C-6), 134.8 (C-2), 131.7 (C-11), 126.3 (C-3), 124.7 (C-7/C-10), 124.5 (C-7/C-10), 69.2 (C-1), 39.5 (C-5), 28.5 (C-8/C-9), 28.4 (C-8/C-9), 26.4 (C-4), 25.9 (11-Me), 17.9 (11-Me), 16.2 (6-Me), 13.8 (2-Me).

**MS** (EI): *m/z* (rel. Intensitäten): 204.2 (54) [M–H<sub>2</sub>O], 189.2 (54) [M–H<sub>2</sub>O–Me], 161.1 (81) [M–H<sub>2</sub>O–C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>], 135.1 (57) [C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>], 107.1 (96) [C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>], 93.1 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>], 69.1 (90) [C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>], 55.1 (48) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>], 41.0 (62) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>].

**C<sub>15</sub>H<sub>24</sub><sup>+</sup> [M–H<sub>2</sub>O] (EI) HRMS:** ber.: 204.1878  
gef.: 204.1909.

### 9.3.4 Synthesen zu Kapitel 4.1.3

#### 5-Methylhex-4-enal (**160**)<sup>117</sup>



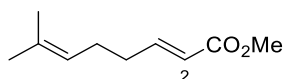
Eine Lösung von 1-Methylbut-3-en-1-ol (**56**) (4.18 mL, 40.0 mmol, 1.00 Äquiv), Ethylvinylether (7.66 mL, 80.0 mmol, 2.00 Äquiv.) und Phosphorsäure (85%, 2 Tropfen) wurden in einem Druckgefäß für 1.5 h bei 150 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde Triethylamin (2 Tropfen) zugegeben. Diese Prozedur wurde viermal durchgeführt und die Reaktionsgemische wurden vereinigt. Fraktionierte Destillation im Vakuum mit einer 14 cm-Vigreux-Kolonnen lieferte die Zielverbindung **160** (11.6 g, ca. 103 mmol) mit leichten Verunreinigungen als farbloses Öl.

**Sdp.:** 72–73 °C (66 mbar).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.74 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H, 1-H), 5.15–5.00 (m, 1 H, 4-H), 2.50–2.39 (m, 2 H, 2-H), 2.37–2.25 (m, 2 H, 3-H), 1.69–1.65 (m, 3 H, Me), 1.63–1.59 (m, 3 H, Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>117,118</sup>

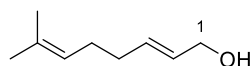
### (*E*)-7-Methylocta-2,6-diensäuremethylester (**331**)



Trimethylphosphonoacetat (**165**) (0.22 g, 1.20 mmol, 1.20 Äquiv.) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von Kaliumcarbonat (0.33 g, 2.40 mmol, 2.40 Äquiv.) in H<sub>2</sub>O (0.8 mL) getropft und 10 min gerührt. Eine Lösung von 5-Methylhex-4-enal (**160**) (0.11 g, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in Et<sub>2</sub>O (0.3 mL) wurde zugegeben und das Gemisch für 20 h bei Umgebungstemperatur gerührt. H<sub>2</sub>O (5 mL) wurde zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/Et<sub>2</sub>O = 100:0 → 95:5) lieferte die Zielverbindung **331** (139 mg, 0.83 mmol, 83%) und als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 6.97 (dt,  $J$  = 15.7, 6.6 Hz, 1 H, 3-H), 5.82 (dt,  $J$  = 15.7, 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.15–5.03 (m, 1 H, 6-H), 3.72 (s, 3 H, OMe), 2.32–2.08 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.71–1.67 (m, 3 H, 7-Me), 1.62–1.58 (m, 3 H, 7-Me).

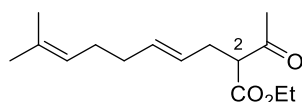
Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>119</sup>

**(E)-7-Methylocta-2,6-dien-1-ol (161)**

Eine Lösung von Ester **331** (0.50 g, 2.97 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) wurde bei –78 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (1 M in Hexan, 5.94 mL, 5.94 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt, für 6.5 h gerührt und anschließend bei 0 °C mit einer ges., wässrigen K, Na-Tartrat-Lsg. (5 mL) versetzt. Das Gemisch wurde 17 h bei Umgebungstemperatur gerührt, mit H<sub>2</sub>O (10 mL) versetzt und die org. Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (2 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/Et<sub>2</sub>O = 4:1) lieferte die Zielverbindung **161** (0.36 g, 2.60 mmol, 88 %) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.83–5.56 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 5.22–5.08 (m, 1 H, 6-H), 4.15–4.09 (m, 2 H, 1-H), 2.17–2.04 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.74–1.71 (m, 3 H, Me), 1.67–1.62 (m, 3 H, Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>119</sup>

**Ethyl (E)-2-acetyl-9-methyldeca-4,8-dienoat (162)**

Eine Lösung von Alkohol **161** (4.13 g, 29.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in Et<sub>2</sub>O (80 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei 0 °C tropfenweise mit PBr<sub>3</sub> (1.39 mL, 14.7 mmol, 0.50 Äquiv.) versetzt und nach Erwärmen auf Umgebungstemperatur für 2 h gerührt. Eiswasser (50 mL) wurde zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (60 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem

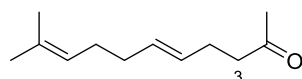
Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE) lieferte das Bromid als farbloses Öl mit leichten Verunreinigungen, welches direkt in der Folgereaktion umgesetzt wurde.

Eine Suspension von Natriumhydrid (Suspension in Mineralöl (60%), 2.47 g, 61.9 mmol, 2.10 Äquiv.) in DMF (70 mL) wurde auf 0 °C gekühlt, tropfenweise mit Ethylacetoacetat (7.48 mL, 58.9 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und nach Erwärmen auf Umgebungstemperatur für 1 h gerührt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, tropfenweise mit dem Bromid versetzt und anschließend für 5.5 h bei 100 °C gerührt. Eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (100 mL) und Et<sub>2</sub>O (70 mL) wurden zu dem auf 0 °C gekühlten Reaktionsgemisch gegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 70 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O (80 mL) und einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (80 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 60:1 → 55:1 → 50:1) lieferte die Zielverbindung **162** (2.09 g, 8.27 mmol, 28%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.55–5.45 (m, 1 H, 4-H), 5.38–5.27 (m, 1 H, 5-H), 5.11–5.02 (m, 1 H, 8-H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OEt), 3.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 2-H), 2.55–2.49 (m, 2 H, 3-H), 2.21 (s, 3 H, Ac), 2.02–1.95 (m, 4 H, 6-H, 7-H), 1.67 (s, 3 H, 9-Me), 1.58 (s, 3 H, 9-Me), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OEt).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 202.9 (Ac), 169.5 (C-1), 133.6 (C-9), 131.9 (C-5), 125.7 (C-4), 123.9 (C-8), 61.4 (C-2), 60.0 (OEt), 32.8 (C-6), 31.4 (C-3), 29.2 (C-7), 28.0 (Ac), 25.8 (9-Me), 17.9 (9-Me), 14.3 (OEt).

#### (*E*)-10-Methylundeca-5,9-dien-2-on (**163**)



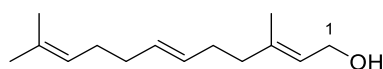
Eine Suspension von Ba(OH)<sub>2</sub> · 8 H<sub>2</sub>O (1.60 g, 5.07 mmol, 1.16 Äquiv.) in EtOH (2 mL) und H<sub>2</sub>O (6 mL) wurde mit Ester **162** (1.10 g, 4.36 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 19 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde eine wässrige 2 M HCl-Lsg. (8 mL), H<sub>2</sub>O (10 mL) und Et<sub>2</sub>O (15 mL) zugegeben. Die org. Phase wurde abge-

trennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 15:1 → 10:1 → 8:1) lieferte die Zielverbindung **163** (0.56 g, 3.12 mmol, 72%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.50–5.31 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 5.14–5.02 (m, 1 H, 9-H), 2.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, 3-H), 2.29–2.21 (m, 2 H, 4-H), 2.13 (s, 3 H, 1-H), 2.03–1.95 (m, 4 H, 7-H, 8-H), 1.68 (s, 3 H, 10-Me), 1.58 (s, 3 H, 10-Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>119</sup>

**(2E,6E)-3,11-Dimethyldodeca-2,6,10-trien-1-ol (164)**<sup>120</sup>



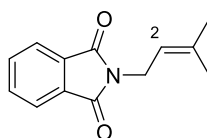
Eine Lösung von Trimethylphosphonoacetat (**165**) (1.80 g, 9.88 mmol, 2.50 Äquiv.) in DME (60 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre portionsweise mit NaH (60% in Mineralöl, 0.40 g, 9.88 mmol, 2.50 Äquiv.) versetzt und anschließend 10 min gerührt. Eine Lösung von Keton **163** (0.71 g, 3.95 mmol, 1.00 Äquiv.) in DME (15 mL) wurde zu getropft und die Suspension für 2 d bei Umgebungstemperatur gerührt. H<sub>2</sub>O (60 mL) und Et<sub>2</sub>O (40 mL) wurden zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde darauf in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) gelöst und unter Stickstoff-Atmosphäre bei 0 °C mit DiBAL-H (1 M in Hexan, 8.3 mL, 8.30 mmol, 2.10 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde darauf für 6 h bei Umgebungstemperatur gerührt, auf 0 °C gekühlt, mit einer ges., wässrigen K, Na-Tartrat-Lsg. (8 mL) versetzt und 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt. H<sub>2</sub>O (20 mL) und Et<sub>2</sub>O (30 mL) wurden zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (4 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 20:1 → 18:1 → 15:1) lieferte die Zielverbindung **164** (0.58 g, 2.79 mmol, 71%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.46–5.36 (m, 3 H, 2-H, 6-H, 7-H), 5.16–5.05 (m, 1 H, 10-H), 4.14 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2 H, 1-H), 2.12–1.97 (m, 8 H, 4-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.68 (s, 3 H, Me), 1.67 (s, 3 H, Me), 1.59 (s, 3 H, Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>120</sup>

### 9.3.5 Synthesen zu Kapitel 4.2.1

#### 2-(3-Methylbut-2-en-1-yl)isoindolin-1,3-dion (**173**)<sup>121</sup>



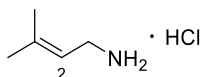
Eine Suspension von Kaliumphthalimid (5.56 g, 30.0 mmol, 1.20 Äquiv.) und 1-Bromo-3-methylbut-2-en (**109d**) (2.91 mL, 25.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF (35 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre zunächst 100 min bei 120 °C und anschließend für 17 h bei 155 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurden  $\text{H}_2\text{O}$  (60 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2  $\times$  35 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  (3  $\times$  50 mL) und einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit kaltem EtOH (25 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Zielverbindung **173** (4.86 g, 21.3 mmol, 85%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.85–7.80 (m, 2 H, Ar), 7.72–7.66 (m, 2 H, Ar), 5.30–5.24 (m, 1 H, 2-H), 4.25 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H, 1-H), 1.82 (s, 3 H, Me), 1.70 (s, 3 H, Me).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 168.3 (CO), 137.4 (C-3), 133.9 (Ar), 132.4 (Ar), 123.3 (Ar), 118.4 (C-2), 36.0 (C-1), 25.8 (Me), 18.1 (Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>121</sup>



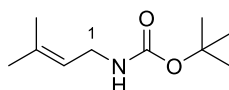
**3-Methylbut-2-en-1-amin Hydrochlorid (174)**<sup>121</sup>

Hydrazin Monohydrat (1.97 mL, 40.6 mmol, 1.20 Äquiv.) wurde zu einer Lösung von 2-(3-Methylbut-2-en-1-yl)isoindolin-1,3-dion (**173**) (7.28 g, 33.8 mmol, 1.00 Äquiv.) in EtOH (60 mL) getropft und diese für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde 3 M HCl-Lsg. (13.5 mL) zugegeben und für 0.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Die Zielverbindung **174** (3.92 g, 32.2 mmol, 95%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 5.30–5.17 (m, 1 H, 2-H), 3.55 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, 1-H), 1.73 (s, 3 H, Me), 1.67 (s, 3 H, Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 142.4 (C-3), 114.4 (C-2), 37.0 (C-1), 24.9 (Me), 17.1 (Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>121</sup>

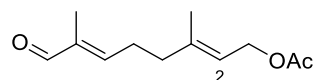
***t*-Butyl-(3-methylbut-2-en-1-yl)carbamat (178)**

Eine Lösung von HCl-Salz **174** (0.70 g, 5.76 mmol, 1.00 Äquiv.) und Triethylamin (3.19 mL, 23.0 mmol, 4.00 Äquiv.) in DMF (10 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre mit Boc<sub>2</sub>O (1.38 g, 6.34 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und für 19 h bei Umgebungstemperatur gerührt. H<sub>2</sub>O (40 mL) und Et<sub>2</sub>O (20 mL) wurden zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O (40 mL) und einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (40 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 20:1) lieferte die Zielverbindung **178** (0.75 g, 4.05 mmol, 70%) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.21–5.14 (m, 1 H, 2-H), 4.41 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 3.69 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H, 1-H), 1.71–1.69 (m, 3 H, Me), 1.65 (s, 3 H, Me), 1.44 (s, 9 H, Boc).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 156.0 (CO), 135.8 (C-3), 121.0 (C-2), 79.3 (Boc), 38.8 (C-1), 28.6 (Boc), 25.7 (Me), 17.9 (Me).

**(2E,6E)-3,7-Dimethyl-8-oxoocta-2,6-dien-1-yl acetat (176)**<sup>122</sup>

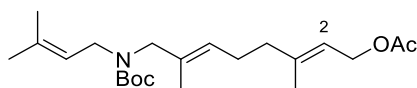


Eine Suspension von Alkohol **111** (0.27 g, 1.29 mmol, 1.00 Äquiv.) und Mangandioxid (2.24 g, 25.8 mmol, 20.0 Äquiv.) in *n*-Hexan (10 mL) und CHCl<sub>3</sub> (1 mL) wurde für 20 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde über Kieselgur filtriert, mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **176** (0.18 g, 0.87 mmol, 67%) wurde als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.38 (s, 1 H, CHO), 6.47–6.41 (m, 1 H, 6-H), 5.40–5.34 (m, 1 H, 2-H), 4.58 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H, 1-H), 2.52–2.45 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.23 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.04 (s, 3 H, Ac), 1.75–1.72 (m, 6 H, 3-Me, 7-Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>98</sup>

**(2E,6E)-8-[(*t*-Butoxycarbonyl)(3-methylbut-2-en-1-yl)amino]-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl acetat (179)**



Eine Lösung des Carbamats **178** (4.44 g, 24.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF (48 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit einer NaHMDS-Lsg. (1 M in THF, 24.0 mL, 24.0 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 20 min bei Umgebungstemperatur gerührt. Eine Lösung von Bromid **175** (7.86 g, 28.7 mmol, 1.20 Äquiv.) in DMF (8 mL) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 4 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Darauf wurde eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (150 mL) und EtOAc (80 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten org.

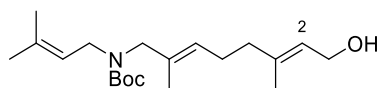
Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O (150 mL) und einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (150 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 30:1 → 21:1) lieferte die Zielverbindung **179** (6.35 g, 16.7 mmol, 70%) als bräunliches Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.37–5.31 (m, 1 H, 2-H), 5.20–5.07 (m, 2 H, 6-H, 11-H), 4.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H, 1-H), 3.78–3.60 (m, 4 H, 8-H, 10-H), 2.20–2.03 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 2.04 (s, 3 H, Ac), 1.70 (s, 6 H, 2xMe), 1.61 (s, 3 H, Me), 1.55 (s, 3 H, Me), 1.45 (s, 9 H, Boc).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 171.3 (Ac), 155.9 (Boc), 142.0 (C-3), 132.0 (DB), 126.1 (DB), 120.9 (C-11), 118.6 (C-2), 79.3 (Boc), 61.5 (C-1), 52.9 (C-8), 42.9 (C-10), 39.4 (C-4), 28.6 (Boc), 26.1 (C-5), 25.9 (Me), 21.2 (Ac), 17.9 (Me), 16.6 (Me), 14.1 (Me).

C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub> + Na<sup>+</sup> (ESI) HRMS: ber.: 402.2620  
gef.: 402.2622.

#### ***t*-Butyl-[(2*E*,6*E*)-8-hydroxy-2,6-dimethylocta-2,6-dien-1-yl]-(3-methylbut-2-en-1-yl)carbamat (**332**)**

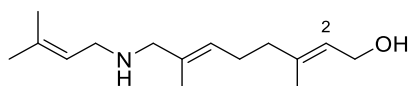


Eine Lösung des Carbamats **179** (0.51 g, 2.75 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF (12 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit einer NaHMDS-Lsg. (1 M in THF, 2.75 mL, 2.75 mmol, 1.0 Äquiv.) versetzt und anschließend für 30 min bei Umgebungstemperatur gerührt. Dazu wurde eine Lösung des Bromids **175** (0.83 g, 3.02 mmol, 1.10 Äquiv.) und (*n*-Bu)<sub>4</sub>NI (0.10 g, 0.28 mmol, 0.10 Äquiv.) in DMF (1 mL) getropft und das Reaktionsgemisch anschließend für 5.5 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde NaOMe (0.30 g, 5.50 mmol, 2.00 Äquiv.) zugegeben, für 30 min bei 60 °C und anschließend für 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschließend wurden eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (40 mL) und Et<sub>2</sub>O (20 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O (40 mL) und einer ges., wässriger NaCl-Lsg. (40 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographi-

sche Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 12:1 → 10:1 → 7:1) lieferte die Zielverbindung **332** (0.46 g, 1.36 mmol, 49%) als oranges Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.45–5.33 (m, 1 H, 2-H), 5.22–5.04 (m, 2 H, 6-H, 11-H), 4.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H, 1-H), 3.79–3.58 (m, 4 H, 8-H, 10-H), 2.23–1.98 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.69 (s, 3 H, Me), 1.66 (s, 3 H, Me), 1.60 (s, 3 H, Me), 1.54 (s, 3 H, Me), 1.44 (s, 9 H, Boc).

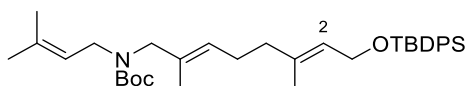
**(2E,6E)-3,7-Dimethyl-8-[(3-methylbut-2-en-1-yl)amino]octa-2,6-dien-1-ol (166a)**



Trifluoressigsäure (0.88 mL, 11.4 mmol, 10.0 Äquiv.) wurde zu einer Lösung von Carbat **332** (0.39 g, 1.14 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) bei Umgebungstemperatur getropft und für 1 h gerührt. Anschließend wurde eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (15 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine mehrfache säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 98:2 → 94:6 → 9:1) lieferte die Zielverbindung **166a** (93 mg, 0.39 mmol, 34%) als gelbes Öl mit leichten Verunreinigungen.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.49 (t, *J* = 6.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.34–5.29 (m, 1 H, 6-H), 5.29–5.23 (m, 1 H, 11-H), 4.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H, 1-H), 3.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 10-H), 3.37 (s, 2 H, 8-H), 2.22–2.03 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.76 (s, 3 H, Me), 1.71 (s, 3 H, Me), 1.67 (s, 3 H, Me), 1.63 (s, 3 H, Me).

***t*-Butyl-{(2E,6E)-8-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2,6-dimethylocta-2,6-dien-1-yl}(3-methylbut-2-en-1-yl)carbamate (180)**



Natriummethanolat (0.90 g, 16.7 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde zu einer Lösung von Carbat **179** (6.35 g, 16.7 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (40 mL) unter Stickstoff-Atmosphäre bei 0 °C gegeben und anschließend für 2 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (100 mL) und MTBE (50 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase

mit MTBE (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

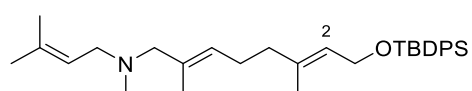
Das zurückbleibende Öl wurde zu einer Suspension von Imidazol (2.84 g, 41.8 mmol, 2.50 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) unter Stickstoff-Atmosphäre gegeben und anschließend mit TBDPSCI (5.13 mL, 20.0 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei Umgebungstemperatur gerührt und darauf mit H<sub>2</sub>O (40 mL) versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 65:1) lieferte die Zielverbindung **180** (8.20 g, 14.2 mmol, 85%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.71–7.67 (m, 4 H, Ar), 7.44–7.35 (m, 6 H, Ar), 5.41–5.36 (m, 1 H, 2-H), 5.22–5.15 (m, 1 H, DB), 5.14–5.07 (m, 1 H, DB), 4.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, 1-H), 3.78–3.61 (m, 4 H, 8-H, 10-H), 2.15–1.97 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.70 (s, 3 H, Me), 1.61 (s, 3 H, Me), 1.56 (s, 3 H, Me), 1.46 (s, 9 H, Boc), 1.45 (s, 3 H, Me), 1.05 (s, 9 H, TBDPS).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 155.9 (Boc), 136.9 (C-3), 135.7 (Ar), 134.9 (DB), 134.2 (Ar), 131.7 (DB), 129.6 (Ar), 127.7 (Ar), 126.7 (DB), 124.4 (C-2), 120.9 (C-11), 79.3 (Boc), 61.3 (C-1), 53.1 (C-8), 42.9 (C-10), 39.4 (C-4), 28.6 (TBDPS), 27.0 (Boc), 26.3 (Boc), 25.9 (C-5), 19.3 (Me), 18.0 (Me), 16.4 (Me), 14.1 (Me).

C<sub>36</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>3</sub>Si + Na<sup>+</sup> (ESI) HRMS: ber.: 598.3692  
gef.: 598.3691.

**(2E,6E)-8-[(*t*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-N,2,6-trimethyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)octa-2,6-dien-1-amin (181)**



Eine Lösung von Carbamat **180** (8.20 g, 14.2 mmol, 1.00 Äquiv.) in EtOAc (100 mL) wurde bei Umgebungstemperatur tropfenweise mit SnCl<sub>4</sub> (2.0 mL, 17.1 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt und anschließend für 3 h gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (30 mL) und eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (30 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit einer ges. wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewa-

schen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das zurückbleibende Öl wurde in 1,2-DCE (60 mL) aufgenommen und bei Umgebungstemperatur mit einer Formaldehyd-Lsg. (37% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 1.3 mL, 17.1 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Anschließend wurde  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (9.05 g, 42.7 mmol, 3.00 Äquiv.) zugegeben und das Gemisch für 21 h gerührt. Darauf wurde eine ges., wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (50 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100:0 \rightarrow 99:1 \rightarrow 98:2$ ) lieferte die Zielverbindung **181** (3.63 g, 7.42 mmol, 52%) als gelbes Öl.

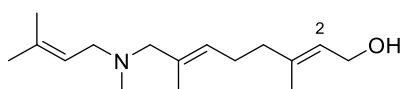
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.72–7.66 (m, 4 H, Ar), 7.45–7.34 (m, 6 H, Ar), 5.41–5.35 (m, 1 H, 2-H), 5.33–5.24 (m, 2 H, 6-H, 11-H), 4.22 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2 H, 1-H), 2.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H, 10-H), 2.86 (s, 2 H, 8-H), 2.17–2.09 (m, 2 H, 5-H), 2.15 (s, 3 H, NMe), 2.05–1.98 (m, 2 H, 4-H), 1.74 (s, 3 H, 12-Me), 1.68 (s, 3 H, 7-Me), 1.64 (s, 3 H, 12-Me), 1.45 (s, 3 H, 3-Me), 1.05 (s, 9 H, TBDPS).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 136.8 (C-3), 136.0 (C-12), 135.7 (Ar), 134.2 (Ar), 132.7 (C-6), 129.6 (Ar), 128.4 (C-7), 127.7 (Ar), 124.4 (C-2), 121.1 (C-11), 66.3 (C-8), 61.2 (C-1), 54.7 (C-10), 41.8 (NMe), 39.3 (C-4), 27.0 (TBDPS), 26.2 (TBDPS), 26.1 (C-5), 19.3 (Me), 18.2 (Me), 16.4 (Me), 15.3 (Me).

$\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NOSi} + \text{H}^+$  (ESI) HRMS: ber.: 490.3505

gef.: 490.3506.

### (2E,6E)-3,7-Dimethyl-8-[methyl(3-methylbut-2-en-1-yl)amino]octa-2,6-dien-1-ol (166b)



Eine Lösung von Amin **181** (3.63 g, 7.42 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (15 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei Umgebungstemperatur mit TBAF (1 M in THF, 14.8 mL, 14.8 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 2 h gerührt. Darauf wurde eine ges., wässrige

NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (50 mL) und MTBE (40 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 99:1 → 97:3 → 95:5) lieferte die Zielverbindung **166b** (1.29 g, 5.12 mmol, 69%) als gelbes Öl.

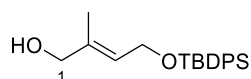
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.42–5.36 (m, 1 H, 2-H), 5.30–5.21 (m, 2 H, 6-H, 11-H), 4.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H, 1-H), 2.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H, 10-H), 2.81 (s, 2 H, 8-H), 2.19–2.10 (m, 2 H, 5-H), 2.11 (s, 3 H, NMe), 2.08–2.02 (m, 2 H, 4-H), 1.72 (s, 3 H, 12-Me), 1.66 (s, 2 H, 3-Me), 1.64 (s, 1 H, 7-Me), 1.62 (s, 2 H, 12-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 139.2 (C-3), 135.3 (C-12), 133.3 (C-7), 127.7 (C-6), 123.9 (C-2), 121.5 (C-11), 66.4 (C-8), 59.4 (C-1), 54.8 (C-10), 42.1 (NMe), 39.4 (C-4), 26.2 (C-5), 26.1 (12-Me), 18.1 (12-Me), 16.3 (3-Me), 15.3 (7-Me).

**C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO + H<sup>+</sup> (ESI) HRMS:** ber.: 252.2327  
gef.: 252.2326.

### 9.3.6 Synthesen zu Kapitel 4.2.2

#### (*E*)-4-[(*t*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylbut-2-en-1-ol (**184**)



Eine Lösung von Prenylalkohol (**171**) (2.15 g, 25.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und Imidazol (4.25 g, 62.5 mmol, 2.50 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) wurde bei Umgebungstemperatur unter Stickstoff-Atmosphäre mit TBDPSCI (7.01 g, 25.5 mmol, 1.02 Äquiv.) versetzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. *n*-Pentan (80 mL) wurde zugegeben, das Gemisch für 0.5 h gerührt und anschließend filtriert und mit *n*-Pentan gewaschen. Das Filtrat wurde mit H<sub>2</sub>O (50 mL) und einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Eine Suspension von SeO<sub>2</sub> (0.28 g, 2.50 mmol, 0.10 Äquiv.) und Salicylsäure (0.35 g, 2.50 mmol, 0.10 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) wurde bei Umgebungstemperatur mit *t*-BuOOH-Lsg. (70% in H<sub>2</sub>O, 12 mL, 87.5 mmol, 3.50 Äquiv.) versetzt und 10 min gerührt. Das Gemisch

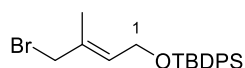
wurde mit dem Silylether versetzt und für 2 d bei Umgebungstemperatur gerührt. H<sub>2</sub>O (15 mL) und eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (25 mL) wurden zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das zurückbleibende Öl wurde in MeOH (30 mL) aufgenommen, bei 0 °C portionsweise mit NaBH<sub>4</sub> (0.95 g, 25.0 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und anschließend 30 min bei dieser Temperatur gerührt. H<sub>2</sub>O (40 mL) und Et<sub>2</sub>O (40 mL) wurden zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 15:1 → 13:1) lieferte die Zielverbindung **184** (4.08 g, 12.0 mmol, 48%) als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.73–7.66 (m, 4 H, Ar), 7.46–7.37 (m, 6 H, Ar), 5.65–5.60 (m, 1 H, 3-H), 4.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 2 H, 4-H), 3.97 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H, 1-H), 1.49 (s, 3 H, Me), 1.32 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H, OH), 1.06 (s, 9 H, TBDPS).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 136.3 (C-2), 135.7 (Ar), 134.0 (Ar), 129.7 (Ar), 127.8 (Ar), 125.0 (C-3), 68.4 (C-1), 60.9 (C-4), 27.0 (TBDPS), 29.3 (TBDPS), 13.9 (Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>123</sup>

#### (*E*)-[(4-Brom-3-methylbut-2-en-1-yl)oxy](*t*-butyl)diphenylsilan (**185**)



Eine Lösung von Alkohol **184** (2.15 g, 6.32 mmol, 1.00 Äquiv.) und PPh<sub>3</sub> (1.99 g, 7.58 mmol, 1.20 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre mit NBS (1.24 g, 6.95 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Et<sub>2</sub>O (100 mL) wurde zugegeben und für weitere 10 min gerührt. Das Gemisch wurde über Kieselgur filtriert und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrates wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE) lieferte die Zielverbindung **185** (1.52 g, 3.79 mmol, 60%) als farbloses Öl.

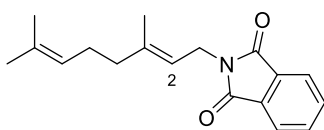


**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.71–7.66 (m, 4 H, Ar), 7.47–7.37 (m, 6 H, Ar), 5.82–5.77 (m, 1 H, 2-H), 4.24 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H, 1-H), 3.93 (s, 2 H, 4-H), 1.59–1.57 (m, 3 H, Me), 1.05 (s, 9 H, TBDPS).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 135.7 (Ar), 133.7 (Ar), 133.0 (C-3), 130.4 (C-2), 129.8 (Ar), 127.8 (Ar), 61.2 (C-1), 40.8 (C-4), 26.9 (TBDPS), 19.3 (TBDPS), 15.1 (Me).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>124</sup>

**(E)-2-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)isoindolin-1,3-dion (333)**<sup>125</sup>

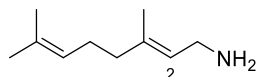


Eine Lösung von PPh<sub>3</sub> (23.6 g, 90.0 mmol, 1.50 Äquiv.), Azodicarbonsäuredi-*iso*-propylester (18.2 g, 90.0 mmol, 1.50 Äquiv.) und Phthalimid (13.2 g, 90.0 mmol, 1.50 Äquiv.) in THF (345 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit Geraniol (**61**) (9.25 g, 60.0 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) aufgenommen. Anschließend wurde mit einer 1 M NaOH-Lsg. (2 × 80 mL) und einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (2 × 80 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 20:1) lieferte die Zielverbindung **333** (14.5 g, 51.3 mmol, 86%) als farblosen Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.86–7.80 (m, 2 H, Ar), 7.72–7.67 (m, 2 H, Ar), 5.29–5.24 (m, 1 H, 2-H), 5.07–5.01 (m, 1 H, 6-H), 4.28 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 1-H), 2.10–1.96 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.83 (s, 3 H, Me), 1.63–1.62 (m, 3 H, Me), 1.56 (s, 3 H, Me).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 168.3 (C<sub>q</sub>, CO), 140.8 (C<sub>q</sub>, C-3), 133.9 (CH, Ar), 132.5 (C<sub>q</sub>, C-7), 131.9 (C<sub>q</sub>, Ar), 124.0 (CH, C-6), 123.3 (CH, Ar), 118.1 (CH, C-2), 39.6 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>, Me), 17.8 (CH<sub>3</sub>, Me), 16.5 (CH<sub>3</sub>, Me).

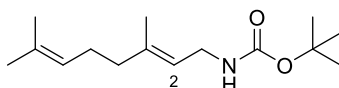
Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>126</sup>

**Geranylamin (334)**<sup>125</sup>

Eine Lösung von Phthalimid **333** (15.0 g, 52.9 mmol, 1.00 Äquiv.) und Hydrazin Monohydrat (3.84 mL, 79.2 mmol, 1.50 Äquiv.) in MeOH (300 mL) wurde für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur unter vermindertem Druck konzentriert, der Rückstand in 1 M HCl-Lsg. (100 mL) aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wurde mit 5 M NaOH-Lsg. auf einen basischen pH-Wert gebracht und mit Et<sub>2</sub>O (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (150 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **334** (3.91 g, 25.5 mmol, 48%) wurde als gelbes Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.28–5.22 (m, 1 H, 2-H), 5.12–5.07 (m, 1 H, 6-H), 3.27 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H, 1-H), 2.12–1.96 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.69–1.67 (m, 3 H, Me), 1.63 (s, 3 H, Me), 1.60 (s, 3 H, Me).

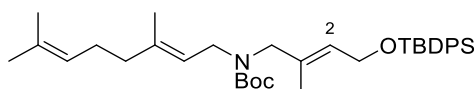
Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>127</sup>

**N-Boc-Geranylamin (182)**

Eine Lösung von Geranylamin (**334**) (3.91 g, 25.5 mmol, 1.00 Äquiv.) und NEt<sub>3</sub> (10.6 mL, 76.6 mmol, 3.00 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) wurde bei Umgebungstemperatur unter Stickstoff-Atmosphäre mit Boc<sub>2</sub>O (8.32 g, 38.1 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt und anschließend für 16 h gerührt. Es wurde eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (80 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 20:1) lieferte die Zielverbindung **182** (5.56 g, 21.9 mmol, 86%) als gelbliches Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.23–5.12 (m, 1 H, 2-H), 5.12–5.01 (m, 1 H, 6-H), 4.41 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 3.71 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H, 1-H), 2.15–1.92 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 1.67 (s, 3 H, Me), 1.64 (s, 3 H, Me), 1.59 (s, 3 H, Me), 1.44 (s, 9 H, Boc).

***t*-Butyl- $\{$ (*E*)-4- $\{$ (*t*-butyldiphenylsilyloxy)-2-methylbut-2-en-1-yl $\}$ - $\{$ (*E*)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl $\}$ carbamat (**183**)**

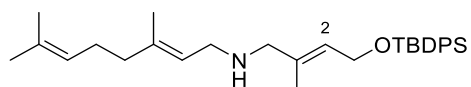


Eine Lösung von Carbamat **182** (0.86 g, 3.40 mmol, 1.00 Äquiv) in DMF (15 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei 0 °C tropfenweise mit einer NaHMDS-Lsg. (1 M in THF, 3.4 mL, 3.40 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und anschließend bei dieser Temperatur für 40 min gerührt. Eine Lösung von Bromid **185** (1.51 g, 3.74 mmol, 1.10 Äquiv.) und (*n*-Bu)<sub>4</sub>NI (0.13 g, 0.34 mmol, 0.10 Äquiv.) in DMF (3 mL) wurde zu getropft und das Reaktionsgemisch anschließend für 4 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (60 mL) und Et<sub>2</sub>O (30 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O (60 mL) und einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (60 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 65:1 → 60:1) lieferte die Zielverbindung **183** (1.52 g, 2.64 mmol, 78%) als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.71–7.66 (m, 4 H, Ar), 7.45–7.35 (m, 6 H, Ar), 5.44 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1 H, 2-H), 5.16–5.05 (m, 2 H, 7-H, 11-H), 4.25 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2 H, 1-H), 3.83–3.62 (m, 4 H, 4-H, 6-H), 2.13–1.97 (m, 4 H, 9-H, 10-H), 1.69 (s, 3 H, 8-Me), 1.62–1.60 (m, 6 H, 12-Me), 1.46 (s, 9 H, Boc), 1.39 (s, 3 H, 3-Me), 1.04 (s, 9 H, TBDPS).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 155.9 (Boc), 138.9 (C-8), 135.7 (Ar), 134.0 (Ar), 133.2 (C-12), 131.7 (C-3), 129.7 (Ar), 127.7 (Ar), 126.4 (C-2), 124.2 (C-11), 120.6 (C-7), 79.5 (Boc), 60.9 (C-1), 52.5 (C-6), 43.0 (C-4), 39.7 (C-9), 28.6 (Boc), 28.2 (TBDPS), 26.9 (TBDPS), 26.6 (C-10), 19.3 (Me), 17.9 (Me), 16.3 (Me), 14.3 (Me).

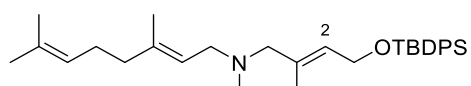
**C<sub>36</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>3</sub>Si + Na<sup>+</sup> (ESI) HRMS:** ber.: 598.3692  
gef.: 598.3690.

**(E)-N-((E)-4-[(*t*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylbut-2-en-1-yl)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-amin (186)**

Eine Lösung von Carbamat **183** (0.10 g, 0.17 mmol, 1.00 Äquiv.) in EtOAc (5 mL) wurde bei Umgebungstemperatur mit SnCl<sub>4</sub> (0.041 mL, 0.35 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 3 h gerührt. Eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (10 mL) wurde zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 100:0 → 99:1) lieferte die Zielverbindung **186** (86.0 mg, 0.17 mmol, 98%) als gelbliches Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.71–7.67 (m, 4 H, Ar), 7.44–7.35 (m, 6 H, Ar), 5.57–5.52 (m, 1 H, 2-H), 5.27–5.23 (m, 1 H, 7-H), 5.14–5.08 (m, 1 H, 11-H), 4.26 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H, 1-H), 3.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H, 6-H), 3.12 (s, 2 H, 4-H), 2.14–1.99 (m, 4 H, 9-H, 10-H), 1.69 (s, 3 H, 12-Me), 1.63 (s, 3 H, 8-Me), 1.61 (s, 3 H, 12-Me), 1.50 (s, 3 H, 3-Me), 1.04 (s, 9 H, TBDPS).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 137.9 (C-8), 135.7 (Ar), 135.3 (C-3), 134.1 (Ar), 131.7 (C-12), 129.7 (Ar), 127.7 (Ar), 125.6 (C-2), 124.3 (C-11), 123.0 (C-7), 61.1 (C-1), 56.8 (C-4), 46.4 (C-6), 39.8 (C-9), 27.0 (C-10), 26.7 (TBDPS), 25.9 (12-Me), 19.3 (TBDPS), 17.9 (12-Me), 16.5 (8-Me), 15.3 (3-Me).

**(E)-N-((E)-4-[(*t*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylbut-2-en-1-yl)-N,3,7-trimethylocta-2,6-dien-1-amin (335)**Durchführung A:

Eine Lösung von Amin **186** (0.10 g, 0.21 mmol, 1.00 Äquiv.) in 1,2-DCE (2 mL) wurde bei Umgebungstemperatur mit Formaldehyd (37% in H<sub>2</sub>O, 19 µL, 0.25 mmol, 1.20 Äquiv.) und

NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.13 g, 0.63 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 18 h gerührt. Darauf wurde eine ges. wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (4 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 100:0 → 99:1) lieferte die Zielverbindung **335** (44.5 mg, 0.091 mmol, 43%) als farbloses Öl.

#### Durchführung B:

Eine Lösung von Carbamat **183** (3.59 g, 6.23 mmol, 1.00 Äquiv.) in EtOAc (70 mL) wurde bei Umgebungstemperatur mit SnCl<sub>4</sub> (1.45 mL, 12.5 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 4 h gerührt. Eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (40 mL) wurde zugegeben und die org. Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 × 40 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das resultierende Amin **186** wurde darauf in 1,2-DCE (40 mL) aufgenommen und bei Umgebungstemperatur mit einer Formaldehyd-Lsg. (37% in H<sub>2</sub>O, 0.56 mL, 7.48 mmol, 1.20 Äquiv.) und anschließend mit NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3.96 g, 18.7 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt. Das Gemisch wurde darauf für 20 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (40 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit MTBE (4 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 100:0 → 99:1) lieferte die Zielverbindung **335** (1.82 g, 3.71 mmol, 60%) als farbloses Öl.

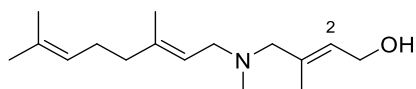
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.71–7.67 (m, 4 H, Ar), 7.45–7.35 (m, 6 H, Ar), 5.58–5.52 (m, 1 H, 3-H), 5.28–5.21 (m, 1 H, 7-H), 5.14–5.07 (m, 1 H, 11-H), 4.26 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H, 1-H), 2.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H, 6-H), 2.81 (s, 2 H, 4-H), 2.15–2.00 (m, 4 H, 9-H, 10-H), 2.12 (s, 3 H, NMe), 1.68 (s, 3 H, 12-Me), 1.63 (s, 3 H, 8-Me), 1.61 (s, 3 H, 12-Me), 1.49 (s, 3 H, 3-Me), 1.05 (s, 9 H, TBDPS).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 138.5 (C-8), 135.7 (Ar), 134.9 (C-3), 134.1 (Ar), 131.6 (C-12), 129.7 (Ar), 127.7 (Ar), 127.5 (C-2), 124.3 (C-11), 121.8 (C-7), 66.1 (C-4), 61.1 (C-1),

54.9 (C-6), 42.2 (NMe), 40.0 (C-9), 27.0 (C-10), 26.6 (TBDPS), 25.9 (12-Me), 19.3 (TBDPS), 17.8 (12-Me), 16.5 (8-Me), 15.3 (3-Me).

**C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>NOSi + H<sup>+</sup> (ESI) HRMS:** ber.: 490.3505  
gef.: 490.3503.

**(E)-4-{{(E)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl}}(methylamino)-3-methylbut-2-en-1-ol (169b)**



Eine Lösung von Amin **335** (1.80 g, 3.67 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (24 mL) wurde bei Umgebungstemperatur unter Stickstoff-Atmosphäre mit TBAF (1 M in THF, 11.0 mL, 11.0 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer ges., wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (80 mL) und MTBE (60 mL) versetzt und die org. Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 × 60 mL) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 99:1 → 95:5) lieferte die Zielverbindung **169b** (0.66 g, 2.61 mmol, 71%) als gelbliches Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.61–5.55 (m, 1 H, 2-H), 5.28–5.23 (m, 1 H, 7-H), 5.12–5.05 (m, 1 H, 11-H), 4.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 2 H, 1-H), 2.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H, 6-H), 2.88 (s, 2 H, 4-H), 2.16 (s, 3 H, NMe), 2.14–1.99 (m, 4 H, 9-H, 10-H), 1.72 (s, 3 H, 3-Me), 1.67 (s, 3 H, 12-Me), 1.63 (s, 3 H, 8-Me), 1.60 (s, 3 H, 12-Me).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 139.1 (C-8), 136.7 (C-3), 131.7 (C-12), 127.1 (C-2), 124.2 (C-11), 121.1 (C-7), 65.8 (C-4), 59.3 (C-1), 54.9 (C-6), 42.1 (NMe), 39.9 (C-9), 26.6 (C-10), 25.8 (12-Me), 17.8 (12-Me), 16.5 (8-Me), 15.4 (3-Me).

**C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO + H<sup>+</sup> (ESI) HRMS:** ber.: 252.2327  
gef.: 252.2326.

### 9.3.7 Synthesen zu Kapitel 4.3

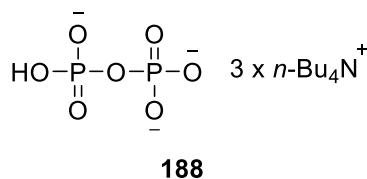
#### Allgemeine Arbeitsvorschrift Pyrophosphat-Synthese<sup>46</sup>

Eine Lösung von Allylalkohol (1.35 mmol, 1.00 Äquiv) und  $\text{PPh}_3$  (1.62 mmol, 1.20 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) wurde bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  unter Stickstoff-Atmosphäre mit NCS (1.62 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt und das Gemisch für 2 h gerührt. Darauf wurde *n*-Pentan (70 mL) zugegeben, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Dieser Vorgang wurde wiederholt bis kein Feststoff mehr ausgefallen ist. Das erhaltene Allylchlorid in MeCN (2 mL) wurde zu einer Lösung von Pyrophosphat-Reagenz **188** (1.35 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeCN (6 mL) bei Umgebungstemperatur gegeben und das Reaktionsgemisch für 4–19 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Ionenaustausch-Puffer (4 mL) aufgenommen, auf die Ionenaustausch-Säule (Dowex AG 50WX8,  $\text{NH}_4^+$ -Form) aufgetragen und mit dem Ionenaustausch-Puffer eluiert. Das Lösungsmittel wurde darauf unter vermindertem Druck entfernt. Der zurückbleibende Feststoff wurde in wenig 0.05 M  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ -Lsg. aufgenommen, in ein 50 mL-Zentrifugationsgefäß überführt, mit MeCN/*i*-PrOH (1:1, 30 mL) versetzt und gründlich geschüttelt. Die resultierende Suspension wurde zentrifugiert (5000 rpm, 3 min), die überstehende Lösung dekantiert und der Rückstand mit wenig 0.05 M  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ -Lsg. versetzt. Der Vorgang wurde darauf zweimal wiederholt. Das Lösungsmittel der vereinigten Überstände wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Trisammonium-Pyrophosphat-Salz hatte in der Regel eine ausreichende Reinheit für folgende Assays. In einigen Fällen zeigte die NMR-spektroskopische Untersuchung größere Mengen an Tetrabutylammonium-Rückstand, welcher durch Wiederholung der Ionenaustausch-Säule zum größten Teil entfernt werden konnte.

Ionenaustausch-Puffer:  $\text{H}_2\text{O}$  (980 mL), *i*-PrOH (20 mL),  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (2.00 g).

Ionenaustausch-Säule: Das Polymer Dowex AG 50WX8 ( $\text{H}^+$ -Form, ca. 120 g) wurde mit einer Ammoniak-Lsg. ( $\text{H}_2\text{O}$  (200 mL), konz.  $\text{NH}_3$  (50 mL)) gespült und anschließend mit  $\text{H}_2\text{O}$  neutral gewaschen. Im Anschluss konnte der Ionenaustausch durchgeführt werden.

Die Regeneration erfolgte mit ca. 3 M HCl-Lsg. und anschließendem waschen mit  $\text{H}_2\text{O}$  bis zur Neutralität.

**Tris(tetrabutylammonium)hydrogenpyrophosphat Trihydrat (188)<sup>46</sup>**

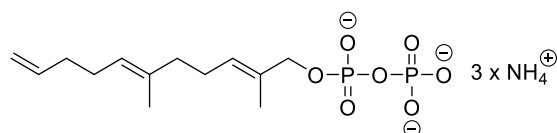
Eine Lösung von Dinatriumdihydrogenpyrophosphat (4.44 g, 20.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und konz. Ammoniak-Lsg. (1.42 mL) in H<sub>2</sub>O (35 mL) wurde auf eine Ionenaustauschsäule (Dowex AG 50WX8, H<sup>+</sup>-Form) aufgetragen und mit H<sub>2</sub>O (100 mL) eluiert. Die Lösung wurde darauf mit einer wässrigen Tetrabutylammoniumhydroxid-Lsg. (40%) auf pH = 7.3 titriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Zielverbindung 188 (18.8 g, 19.9 mmol, 99%) als farbloser Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 3.13–3.06 (m, 24 H, Bu), 1.57–1.47 (m, 24 H, Bu), 1.28 (sex, *J* = 7.4 Hz, 24 H, Bu), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 36 H, Bu).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 58.1 (t, *J* = 2.8 Hz, Bu), 23.4 (Bu), 19.3 (t, *J* = 1.5 Hz, Bu), 12.6 (Bu).

<sup>31</sup>P-NMR (160 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = –5.99 (s, 2 P).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>46a</sup>

**Trisammonium (2E,6E)-2,6-Dimethylundeca-2,6,10-trien-1-yl-diphosphat (105a)**

Die Synthese erfolgte nach AAV Pyrophosphat-Synthese ausgehend von Allylalkohol **154a** (0.30 g, 1.54 mmol, 1.00 Äquiv.). Das Allylchlorid wurde alternativ wie folgt dargestellt. Eine Lösung von NCS (0.25 g, 1.85 mmol, 1.20 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) wurde bei –30 °C mit Dimethylsulfid (0.14 mL, 1.85 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt, auf 0 °C erwärmt, für 5 min gerührt und anschließend auf –40 °C abgekühlt. Allylalkohol **154a** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) wurde zu getropft und das Gemisch anschließend für 2 h bei 0 °C gerührt. Es wurde eine ges., wässrige NaCl-Lsg.



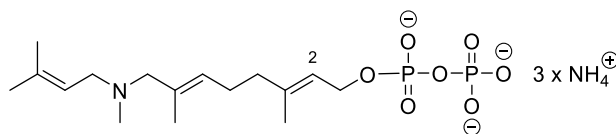
(10 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **105a** (0.318 g, 0.785 mmol, 51%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 5.99–5.86 (m, 1 H, 10-H), 5.60–5.53 (m, 1 H, 3-H), 5.29–5.23 (m, 1 H, 7-H), 5.11–5.05 (m, 1 H, 12-H<sub>a</sub>), 5.03–4.98 (m, 1 H, 12-H<sub>b</sub>), 4.32 (d, *J* = 5.4 Hz, 2 H, 1-H), 2.25–2.04 (m, 8 H, 4-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.70 (s, 3 H, 2-Me), 1.64 (s, 3 H, 6-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 139.6 (C-10), 136.6 (C-6), 132.5 (d, *J* = 8.4 Hz, C-2), 128.5 (C-3), 124.2 (C-7), 114.4 (C-11), 71.4 (d, *J* = 5.4 Hz, C-1), 38.3 (C-5), 33.2 (C-9), 26.6 (C-8), 25.6 (C-4), 15.3 (Me), 13.0 (Me).

<sup>31</sup>P-NMR (160 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = –6.07 (d, *J* = 20.2 Hz), –10.3 (d, *J* = 20.4 Hz).

**Trisammonium (2*E*,6*E*)-3,7-Dimethyl-8-[methyl(3-methylbut-2-en-1-yl)amino]octa-2,6-dien-1-yl-diphosphat (106b)**



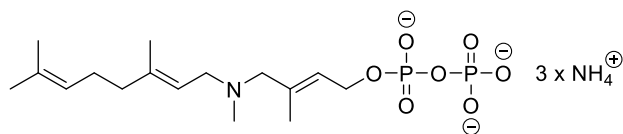
Die Synthese erfolgte nach AAV Pyrophosphat-Synthese ausgehend von Allylalkohol **166b** (0.20 g, 0.80 mmol, 1.00 Äquiv.). Die Zielverbindung **106b** (0.22 g, 0.47 mmol, 59%) wurde als bräunlicher Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 5.67 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H, 6-H), 5.45–5.39 (m, 1 H, 2-H), 5.34–5.27 (m, 1 H, 11-H), 4.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, 1-H), 3.82–3.42 (m, 4 H, 8-H, 10-H), 2.70 (s, 3 H, NMe), 2.34–2.24 (m, 2 H, 5-H), 2.21–2.14 (m, 2 H, 4-H), 1.82 (s, 3 H, Me), 1.74–1.69 (m, 9 H, 3×Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 146.1 (C-3), 141.7 (DB), 137.1 (DB), 125.1 (DB), 120.3 (d, *J* = 8 Hz, C-2), 111.4 (DB), 63.0 (C-8), 62.6 (d, *J* = 5 Hz, C-1), 53.0 (C-10), 38.5 (NMe), 37.6 (C-4), 25.3 (C-5), 25.1 (Me), 17.6 (Me), 15.4 (Me), 14.2 (Me).

<sup>31</sup>P-NMR (160 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = –8.38– –11.60 (m, 2 P).

**Trisammonium (*E*)-4-[[*E*]-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl](methylamino)-3-methylbut-2-en-1-yl-diphosphat (**107b**)**



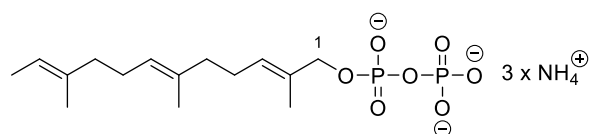
Die Synthese erfolgte nach AAV Pyrophosphat-Synthese ausgehend von Allylkohol **169b** (0.20 g, 0.80 mmol, 1.00 Äquiv.). Die Zielverbindung **107b** (0.20 g, 0.44 mmol, 55%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 5.93–5.88 (m, 1 H, 2-H), 5.34–5.28 (m, 1 H, 7-H), 5.18–5.12 (m, 1 H, 11-H), 4.57 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 1 H), 3.84–3.53 (m, 4 H, 4-H, 6-H), 2.75 (s, 3 H, NMe), 2.21–2.17 (m, 4 H, 9-H, 10-H), 1.81 (d, *J* = 0.8 Hz, 3 H, 3-Me), 1.74 (d, *J* = 1.2 Hz, 3 H, 8-Me), 1.68 (s, 3 H, 12-Me), 1.62 (d, *J* = 0.8 Hz, 3 H, 12-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 149.2 (C-8), 133.6 (C-12), 132.1 (d, *J* = 6.7 Hz, C-2), 129.2 (C-3), 123.8 (C-11), 118.8 (C-7), 62.3 (d, *J* = 5.0 Hz, C-1), 62.0 (C-4), 53.4 (C-6), 39.0 (C-9), 28.6 (NMe), 25.3 (C-10), 24.9 (12-Me), 17.0 (12-Me), 15.9 (8-Me), 14.8 (3-Me).

<sup>31</sup>P-NMR (160 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = –10.65 (d, *J* = 20.4 Hz), –10.86 (d, *J* = 20.4 Hz).

**Trisammonium (2*E*,6*E*,10*E*)-2,6,10-Trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl-diphosphat (**105b**)**



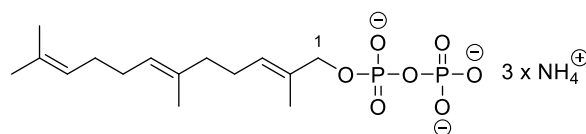
Die Synthese erfolgte nach AAV Pyrophosphat-Synthese ausgehend von Allylkohol **154b** (0.30 g, 1.35 mmol, 1.00 Äquiv.). Die Zielverbindung **105b** (0.25 g, 0.59 mmol, 43%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 5.56–5.47 (m, 1 H, 3-H), 5.23–5.09 (m, 2 H, 7-H, 11-H), 4.34–4.28 (m, 2 H, 1-H), 2.13–1.93 (m, 8 H, 4-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.61–1.51 (m, 12 H, 4×Me).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 135.7 (C-6), 135.3 (C-10), 132.1 (d,  $J = 8.2$  Hz, C-2), 128.6 (C-3), 123.9 (C-7), 118.2 (C-11), 72.1 (C-1), 39.5 (C-5/C-9), 38.9 (C-5/C-9), 26.5 (C-4/C-8), 26.5 (C-4/C-8), 15.7 (Me), 15.3 (Me), 13.1 (Me), 12.9 (Me).

$^{31}\text{P-NMR}$  (160 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) =  $-10.01$  –  $-11.31$  (m, 2 P).

#### Trisammonium (2E,6E)-2,6,11-Trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl-diphosphat (105d)



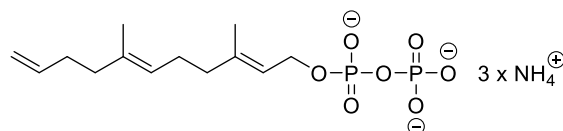
Die Synthese erfolgte nach AAV Pyrophosphat-Synthese ausgehend von Allylkohol **154d** (0.30 g, 1.35 mmol, 1.00 Äquiv.). Die Zielverbindung **105d** (0.34 g, 0.77 mmol, 57%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.54–5.47 (m, 1 H, 3-H), 5.19–5.08 (m, 2 H, 7-H, 10-H), 4.31 ( $s_{\text{br}}$ , 2 H, 1-H), 2.10–1.93 (m, 8 H, 4-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.67 (s, 3 H, Me), 1.65 (s, 3 H, Me), 1.59 (s, 3 H, Me), 1.58 (s, 3 H, Me).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) = 135.5 (C-6), 132.1 (d,  $J = 8.1$  Hz, C-2), 131.2 (C-3), 128.6 (C-11), 124.5 (C-7), 123.9 (C-10), 72.0 (d,  $J = 4.8$  Hz, C-1), 38.9 (C-5), 28.2 (C-8/C-9), 28.1 (C-8/C-9), 26.5 (C-4), 25.3 (Me), 17.3 (Me), 15.7 (Me), 13.1 (Me).

$^{31}\text{P-NMR}$  (160 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) =  $-9.98$  –  $-11.52$  (m, 2 P).

#### Trisammonium (2E,6E)-3,7-Dimethylundeca-2,6,10-trien-1-yl-diphosphat (103a)



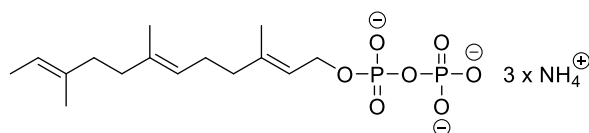
Die Synthese erfolgte nach der AAV Pyrophosphat-Synthese ausgehend von Allylkohol **108a** (0.10 g, 0.52 mmol, 1.00 Äquiv.). Die Zielverbindung **103a** (0.10 g, 0.25 mmol, 49%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 5.76 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.2, 6.5 Hz, 1 H, 10-H), 5.40–5.33 (m, 1 H, 2-H), 5.17–5.10 (m, 1 H, 6-H), 5.01–4.94 (m, 1 H, 11-H<sub>a</sub>), 4.91–4.87 (m, 1 H, 11-H<sub>b</sub>), 4.40 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 1-H), 2.12–1.98 (m, 8 H, 4-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.61 (s, 3 H, 3-Me), 1.54 (s, 3 H, 7-Me).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 143.0 (C-3), 139.6 (C-10), 136.4 (C-7), 124.3 (C-6), 119.4 (C-2), 114.3 (C-11), 62.9 (C-1), 38.7 (C-4/C-8), 38.2 (C-4/C-8), 31.4 (C-9), 25.4 (C-5), 15.5 (Me), 15.2 (Me).

**<sup>31</sup>P-NMR** (160 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = –8.18 – –11.69 (m, 2 P).

### Trisammonium (2E,6E,10E)-3,7,10-Trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl-diphosphat (103b)



Die Synthese erfolgte nach der AAV Pyrophosphat-Synthese ausgehend von Allylalkohol **108b** (0.10 g, 0.45 mmol, 1.00 Äquiv.). Die Zielverbindung **103b** (93.6 mg, 0.22 mmol, 48%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

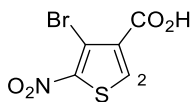
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 5.23–5.05 (m, 3 H, 2-H, 6-H, 11-H), 4.48 (s<sub>br</sub>, 2 H, 1-H), 2.10–1.95 (m, 8 H, 4-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.61–1.49 (m, 12 H, 4×Me).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 142.1 (C-3), 136.0 (C-7), 135.5 (C-10), 124.2 (C-6), 119.8 (C-2), 118.2 (C-11), 62.8 (C-1), 39.4 (C-4/C-8), 38.1 (C-4/C-8), 26.2 (C-5/C-9), 23.2 (C-5/C-9), 15.9 (Me), 15.5 (Me), 15.2 (Me), 13.0 (Me).

**<sup>31</sup>P-NMR** (160 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = –10.00 – –10.17 (m, 2 P).

### 9.3.8 Synthesen zu Kapitel 7.1.1

#### 4-Brom-5-nitrothiophen-3-carbonsäure (**225**)<sup>128</sup>



Eine Suspension von 4-Bromthiophen-3-carbonsäure (**224**) (0.50 g, 2.41 mmol, 1.00 Äquiv.) in konz. Schwefelsäure (4 mL) wurde bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  tropfenweise mit einer Lösung von rauchender Salpetersäure (0.11 mL, 2.65 mmol, 1.10 Äquiv.) in konz. Schwefelsäure (0.5 mL) versetzt und für 3.5 h zwischen  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  und  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt.  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) wurde vorsichtig zugegeben, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Zielverbindung **225** (0.52 g, 2.06 mmol, 85%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

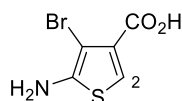
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.68 (s, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 161.5 (CO), 147.7 (C-5), 139.2 (C-2), 133.0 (C-3), 113.3 (C-4).

**Smp.:** 239–241  $^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung).

Die angegebenen Daten stimmen mit denen in der Literatur gefundenen überein.<sup>128</sup>

#### 5-Amino-4-bromthiophen-3-carbonsäure (**226**)

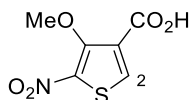


Eine Suspension von 4-Brom-5-nitrothiophen-3-carbonsäure (**225**) (0.10 g, 0.40 mmol, 1.00 Äquiv.), Pd/C (5 mg) und Ammoniumformiat (11 mg, 0.18 mmol, 4.50 Äquiv.) in MeOH (3 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre bei Umgebungstemperatur für 17 h gerührt. Anschließend wurde über Kieselgur filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der zurückbleibende Feststoff wurde in wenig  $\text{H}_2\text{O}$  suspendiert und filtriert. Die Zielverbindung **226** (37 mg, 0.17 mmol, 43%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.23 (s, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 166.1 (CO), 140.9 (C-5), 134.7 (C-2), 126.8 (C-3), 113.4 (C-4).

#### 4-Methoxy-5-nitrothiophen-3-carbonsäure (**227**)

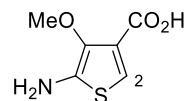


Eine Suspension von Säure **225** (0.25 g, 0.94 mmol, 1.00 Äquiv.), Kupfer(I)bromid (20.0 mg, 0.14 mmol, 0.15 Äquiv.) und Natriumiodid (21.0 mg, 0.14 mmol, 0.15 Äquiv.) in MeOH (5 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre mit Natriummethanolat (0.15 g, 2.83 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 16 h bei 75 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde H<sub>2</sub>O (10 mL) zugeben und mit konz. HCl-Lsg. auf ca. pH = 1 angesäuert. EtOAc (10 mL) wurde zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **227** (165 mg, 0.81 mmol, 86%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.39 (s, 1 H), 4.06 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 163.1 (CO), 157.1 (C-4), 140.1 (C-5), 137.6 (C-2), 128.6 (C-3), 63.5 (OMe).

#### 5-Amino-4-methoxythiophen-3-carbonsäure (**228**)

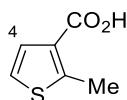


Eine Suspension von Säure **227** (70.0 mg, 0.35 mmol, 1.00 Äquiv.), Palladium auf Aktivkohle (10%, 7 mg) und Ammoniumformiat (98.0 mg, 1.55 mmol, 4.50 Äquiv.) in MeOH (3 mL) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre für 19 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Suspension wurde anschließend über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **228** (65.6 mg, 0.38 mmol, 91%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.95 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 169.4 (CO), 156.8 (C-4), 139.9 (C-5), 136.5 (C-3), 133.0 (C-2), 62.8 (OMe).

### 2-Methylthiophen-3-carbonsäure (**230**)

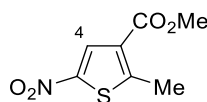


*n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 12 mL, 30.0 mmol, 2.00 Äquiv.) wurde zu einer Lösung von Thiophen-3-carbonsäure (**229**) (1.92 g, 15.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (35 mL) bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  unter Stickstoff-Atmosphäre zu getropft. Die Lösung wurde über 1 h auf Umgebungstemperatur erwärmt, auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit Iodmethan (1.96 mL, 31.5 mmol, 2.10 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Umgebungstemperatur erwärmt und 17 h bei dieser Temperatur gerührt. Eine ges., wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (40 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) wurden zugegeben, die wässrige Phase mit konz. HCl-Lsg. angesäuert (ca. pH = 1) und die org. Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 30\text{ mL}$ ) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **230** (2.12 g, 14.9 mmol, 99%) wurde als brauner Feststoff mit minimalen Verunreinigungen erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.38 (d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ , 1 H, 4-H), 7.20 (d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ , 1 H, 5-H), 2.72 (s, 3 H, Me).

**Smp.:** 113–114  $^\circ\text{C}$ .

Die angegebenen Daten stimmen mit denen in der Literatur gefundenen überein.<sup>129</sup>

**2-Methyl-5-nitrothiophen-3-carbonsäuremethylester (231)**Durchführung A:

Eine Suspension von 2-Methylthiophen-3-carbonsäure (**230**) (1.00 g, 7.03 mmol, 1.00 Äquiv.) in konz. Schwefelsäure (4.5 mL) wurde auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und anschließend tropfenweise mit rauchender Salpetersäure (0.32 mL, 7.73 mmol, 1.10 Äquiv.) in konz. Schwefelsäure (0.5 mL) versetzt. Das Gemisch wurde für 140 min zwischen  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  und  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend vorsichtig mit  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) versetzt. EtOAc (15 mL) wurde zugeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc ( $2 \times 15\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt (0.97 g) und konz. Schwefelsäure (0.8 mL) in MeOH (25 mL) wurden für 15.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde die Lösung unter vermindertem Druck auf ca. 5 mL eingeeengt, ges., wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (15 mL) und EtOAc (15 mL) wurden zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc ( $2 \times 10\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 20:1) lieferte die Zielverbindung **231** (0.32 g, 1.61 mmol, 23%) als bräunlichen Feststoff.

Durchführung B:

Eine Suspension von 2-Methylthiophen-3-carbonsäure (**230**) (1.00 g, 7.03 mmol, 1.00 Äquiv.) in Essigsäureanhydrid (3.3 mL, 35.2 mmol, 5.00 Äquiv.) wurde auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und anschließend tropfenweise mit rauchender Salpetersäure (0.87 mL, 21.1 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt. Das Gemisch wurde für 160 min zwischen  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  und  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend mit  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) und konz. HCl ( $\text{pH} \approx 1$ ) versetzt. EtOAc (20 mL) wurde zugeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc ( $2 \times 20\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

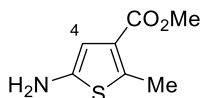


Das Rohprodukt und konz. Schwefelsäure (4.0 mL) in MeOH (40 mL) wurden für 22 h bei 65 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde die Lösung unter vermindertem Druck auf ca. 15 mL eingengt, H<sub>2</sub>O (25 mL) und EtOAc (20 mL) wurden zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 20:1) lieferte die Zielverbindung **231** (0.96 g, 4.77 mmol, 68%) als weißen Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.18 (s, 1 H, 4-H), 3.88 (s, 3 H, OMe), 2.80 (s, 3 H, Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 162.5 (CO), 156.0 (C-2), 146.9 (C-5), 130.2 (C-4), 128.0 (C-3), 52.3 (OMe), 16.4 (Me).

### 5-Amino-2-methylthiophen-3-carbonsäuremethylester (**232**)

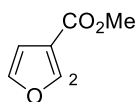


Ein Stickstoff-Strom wurde für 15 min durch eine Suspension von 2-Methyl-5-nitrothiophen-3-carbonsäuremethylester (**231**) (0.75 g, 3.73 mmol, 1.00 Äquiv.) und PtO<sub>2</sub> · x H<sub>2</sub>O (100 mg) in MeOH (15 mL) geleitet. Darauf wurde unter Wasserstoff-Atmosphäre (1 atm) für 60 min gerührt. Anschließend wurde wiederum für 15 min ein Stickstoff-Strom durch die Suspension geleitet. Das Gemisch wurde auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EtOAc = 8:1 → 5:1) gereinigt. Die Zielverbindung **232** (0.57 g, 3.30 mmol, 88%) wurde als orangefarbenes Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 6.45 (s, 1 H, 4-H), 3.79 (s, 3 H, OMe), 3.60 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.58 (s, 3 H, Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 164.2 (CO), 145.6 (C-2), 138.1 (C-5), 126.5 (C-3), 110.4 (C-4), 51.4 (OMe), 15.1 (Me).

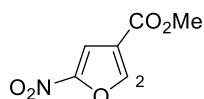
**C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup> (ESI)** HRMS: ber.: 172.0432  
gef.: 172.0432.

**Furan-3-carbonsäuremethylester (235)**

Eine Lösung von Furan-3-carbonsäure (**234**) (1.68 g, 15.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und konz. Schwefelsäure (1.60 mL, 30 mmol, 2.00 Äquiv.) in MeOH (50 mL) wurde für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde die Lösung unter vermindertem Druck auf ca. 10 mL eingengt, langsam mit einer ges., wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (30 mL) und EtOAc (25 mL) versetzt und die org. Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (2 × 25 mL), die vereinigten org. Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **235** (1.52 g, 12.0 mmol, 80%) wurde als farbloses Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.99 (dd,  $J$  = 1.5, 0.8 Hz, 1 H, 2-H), 7.42–7.39 (m, 1 H, 4-H), 6.72 (dd,  $J$  = 1.9, 0.8 Hz, 1 H, 5-H), 3.81 (s, 3 H, OMe).

Die angegebenen Daten stimmen mit denen in der Literatur gefundenen überein.<sup>130</sup>

**5-Nitrofuran-3-carbonsäuremethylester (236)**

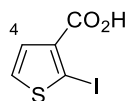
Eine Lösung von Furan-3-carbonsäuremethylester (**235**) (378 mg, 3.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in Ac<sub>2</sub>O (1.53 g, 15.0 mmol, 15.0 Äquiv.) wurde bei –20 °C mit rauchender Salpetersäure (0.37 mL, 9.00 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt und für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Erwärmen auf Umgebungstemperatur über 1.5 h wurde langsam eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (15 mL) und EtOAc (10 mL) zugegeben. Die org. Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 10 mL) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 10:1 → 6:1 → 4:1) lieferte die Zielverbindung **236** (270 mg, 1.58 mmol, 53%) als rötlichen Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.05 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1 H, 4-H), 7.58 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1 H, 2-H), 3.90 (s, 3 H, OMe).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 161.1 (CO), 152.5 (C-5), 148.0 (C-2), 122.1 (C-3), 110.4 (C-4), 52.6 (OMe).

### 9.3.9 Synthesen zu Kapitel 7.1.2 und 7.1.3

#### 2-Iodthiophen-3-carbonsäure (**336**)

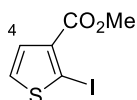


Eine Lösung von *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 6.6 mL, 16.4 mmol, 2.10 Äquiv.) wurde zu einer Lösung von Thiophen-3-carbonsäure (**229**) (1.00 g, 7.80 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (15 mL) unter Argon-Atmosphäre bei  $-78$  °C getropft und über 2 h auf Umgebungstemperatur erwärmt. Das Gemisch wurde auf  $-78$  °C gekühlt, Iod (1.98 g, 15.6 mmol, 2.00 Äquiv.) wurde zugegeben und 16 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurde eine ges., wässrige Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. (10 mL) zugegeben, das Gemisch unter vermindertem Druck eingeengt und mit konz. HCl angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit 1 M HCl-Lsg. gewaschen. Die Zielverbindung **336** (1.91 g, 7.51 mmol, 96%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 12.96 (s<sub>br</sub>, 1 H, CO<sub>2</sub>H), 7.74 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.24 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, 4-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 163.2 (CO), 136.2 (C-3), 132.5 (C-5), 129.5 (C-4), 85.7 (C-2).

#### 2-Iodthiophen-3-carbonsäuremethylester (**273**)



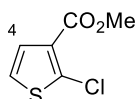
Eine Lösung von Säure **336** (1.00 g, 3.94 mmol, 1.00 Äquiv.) und konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.23 mL, 4.33 mmol, 1.10 Äquiv.) in MeOH (15 mL) wurde für 17.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem

Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurden eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (30 mL) und EtOAc (30 mL) zugegeben, die org. Phasen abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit einer ges. wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (60 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **273** (0.83 g, 3.09 mmol, 78%) wurde als bräunliches Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 4-H), 3.88 (s, 3 H, OMe).

Die angegebenen Daten stimmen mit denen in der Literatur gefundenen überein.<sup>131</sup>

### 2-Chlorthiophen-3-carbonsäuremethylester (**337**)



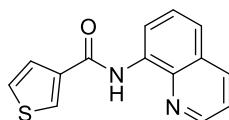
Eine Lösung von 3-Thiophencarbonsäure (**229**) (0.64 g, 5.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (18 mL) wurde bei –78 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 4.2 mL, 10.5 mmol, 2.10 Äquiv.) versetzt und anschließend über 1.5 h auf Umgebungstemperatur erwärmt. Nach dem Abkühlen auf –78 °C wurde NCS (1.40 g, 10.5 mmol, 2.10 Äquiv.) zugegeben und das Gemisch für 21.5 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (40 mL) und konz. HCl (4 mL) zugegeben und anschließend mit EtOAc (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phase wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wurde mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.86 mL) in MeOH (30 mL) bei 65 °C für 15.5 h gerührt und nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur mit H<sub>2</sub>O (50 mL) und EtOAc (30) versetzt. Die org. Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 100:1 → 90:1) lieferte die Zielverbindung **337** (0.73 g, 4.16 mmol, 83%) als gelbliches Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.35 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.05 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H, 4-H), 3.88 (s, 3 H, OMe).

Die angegebenen Daten stimmen mit denen in der Literatur gefundenen überein.<sup>131</sup>

***N*-(Chinolin-8-yl)thiophen-3-carboxamid (251)**<sup>132</sup>



Oxalylchlorid (1.52 g, 12.0 mmol, 1.20 Äquiv.) wurde zu einer Lösung von 3-Thiophencarbonsäure (**229**) (1.28 g, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und DMF (4 Tropfen) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) unter Argon-Atmosphäre bei 0 °C zu getropft und nach Erwärmen auf Umgebungstemperatur für 3 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das resultierende Säurechlorid in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) zu einer Lösung von 8-Aminochinolin (1.87 g, 13.0 mmol, 1.30 Äquiv.) und Triethylamin (2.02 g, 20.0 mmol, 2.00 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) unter Argon-Atmosphäre bei 0 °C zu getropft. Nach Erwärmen auf Umgebungstemperatur wurde das Reaktionsgemisch für 17 h bei Umgebungstemperatur gerührt. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) und eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (25 mL) wurden zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit einer ges., wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 5:1) lieferte die Zielverbindung **251** (1.98 g, 7.79 mmol, 78%) als farblosen Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.54 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 8.88 (dd,  $J$  = 7.5, 1.4 Hz, 1 H, Ar), 8.84 (dd,  $J$  = 4.2, 1.7 Hz, 1 H, Ar), 8.20–8.15 (m, 2 H, Ar), 7.69 (dd,  $J$  = 5.1, 1.3 Hz, 1 H, Ar), 7.61–7.56 (m, 1 H, Ar), 7.53 (dd,  $J$  = 8.3, 1.4 Hz, 1 H, Ar), 7.47 (dd,  $J$  = 8.3, 4.2 Hz, 1 H, Ar), 7.43 (dd,  $J$  = 5.1, 3.0 Hz, 1 H, Ar).

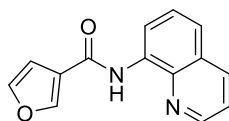
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 161.2 (CO), 148.3 (Ar), 138.6 (Ar), 138.5 (Ar), 136.6 (Ar), 134.6 (Ar), 129.1 (Ar), 128.1 (Ar), 127.6 (Ar), 126.8 (Ar), 126.5 (Ar), 121.8 (Ar), 121.7 (Ar), 116.7 (Ar).

**C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS + H<sup>+</sup> (ESI) HRMS:** ber.: 255.0592  
gef.: 255.0598.

**Smp.:** 120–121 °C.

Die angegebenen Daten stimmen mit denen in der Literatur gefundenen überein.<sup>132</sup>

### ***N*-(Chinolin-8-yl)furan-3-carboxamid (252)**



Oxalylchlorid (1.36 g, 10.7 mmol, 1.20 Äquiv.) wurde zu einer Lösung von 3-Furancarbonsäure (**234**) (1.00 g, 8.92 mmol, 1.00 Äquiv.) und DMF (3 Tropfen) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 mL) unter Argon-Atmosphäre bei 0 °C zugetropft und nach Erwärmen auf Umgebungstemperatur für 3 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das resultierende Säurechlorid in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) zu einer Lösung von 8-Aminochinolin (1.67 g, 11.6 mmol, 1.30 Äquiv.) und Triethylamin (1.81 g, 17.8 mmol, 2.00 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) unter Argon-Atmosphäre bei 0 °C zugetropft. Nach Erwärmen auf Umgebungstemperatur wurde das Reaktionsgemisch 17 h bei Umgebungstemperatur gerührt. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) und eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (25 mL) wurden zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit einer ges., wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 5:1) lieferte die Zielverbindung **252** (1.61 g, 6.76 mmol, 76%) als farblosen Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 10.54 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 8.88 (dd, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 1 H, Ar), 8.84 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1 H, Ar), 8.21–8.14 (m, 2 H, Ar), 7.69 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1 H, Ar), 7.63–7.40 (m, 4 H, Ar).

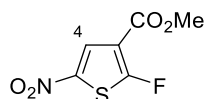
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 160.9 (CO), 148.3 (Ar), 145.4 (Ar), 144.1 (Ar), 138.4 (Ar), 136.8 (Ar), 134.4 (Ar), 128.1 (Ar), 127.7 (Ar), 123.8 (Ar), 121.8 (2 C, Ar), 117.0 (Ar), 108.8 (Ar).

$C_{14}H_{10}N_2O_2 + H^+$  (ESI) HRMS: ber.: 239.0821  
gef.: 239.0821.

Smp.: 137–138 °C.

Die angegebenen Daten stimmen mit denen in der Literatur gefundenen überein.<sup>133</sup>

### 2-Fluor-5-nitrothiophen-3-carbonsäuremethylester (**257**)



Eine Suspension von 3-Bromthiophen (**254**) (2.3 mL, 24.5 mmol, 1.00 Äquiv.) und Selectfluor® (**246**) (8.68 g, 24.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeCN (70 mL) wurde für 22.5 h unter Stickstoff-Atmosphäre bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurden eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (100 mL) und Et<sub>2</sub>O (60 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit einer ges., wässrigen NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (80 mL), H<sub>2</sub>O (80 mL) und einer ges., wässrigen NaCl-Lsg. (80 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine Filtration über Kieselgel (PE) lieferte ein Gemisch (2.58 g) aus Substrat **254**, 3-Brom-2-Fluorthiophen (**255**) und ein Difluor-3-bromthiophen, welches weder säulenchromatographisch noch destillativ getrennt werden konnte.

Eine Lösung des Rohprodukt-Gemisches (ca. 8.9 mmol) in THF (24 mL) wurde bei –78 °C unter Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise mit *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 5.6 mL, 9.00 mmol) versetzt und für 20 min gerührt. Darauf wurde Chlorameisensäuremethylester (1.0 mL, 13.4 mmol) zu getropft und das Gemisch über 3 h auf Umgebungstemperatur erwärmt. Es wurden eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (50 mL) und Et<sub>2</sub>O (50 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine Filtration über Kieselgel (PE) lieferte 2-Fluorthiophen-3-carbonsäuremethylester (**256**) im Gemisch mit anderen nicht identifizierten Verbindungen.

Dieses Gemisch wurde in Essigsäureanhydrid (4 mL) aufgenommen, bei –20 °C tropfenweise mit rauchender Salpetersäure (0.6 mL, 15 mmol) versetzt und anschließend für 3 h zwischen –20 °C und –10 °C gerührt. Es wurden Et<sub>2</sub>O (20 mL) und eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg.

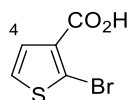
(30 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 100:0 → 50:1) lieferte die Zielverbindung **257** (0.12 g, 0.59 mmol, 7%) als orangefarbenen Feststoff mit leichten Verunreinigungen.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.04 (d, *J*<sub>H-F</sub> = 4.5 Hz, 1 H, 4-H), 3.92 (s, 3 H, OMe).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.8 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 319 Hz, C-2), 159.9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 4 Hz, CO), 139.2 (C-5), 127.3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 1 Hz, C-4), 115.6 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 3 Hz, C-3), 52.8 (OMe).

**MS** (EI): *m/z* (rel. Intensitäten): 204.9 (65) [M], 173.9 (100) [M-OMe], 127.9 (32) [M-OMe-NO<sub>2</sub>], 99.9 (31) [M-CO<sub>2</sub>Me-NO<sub>2</sub>].

### 2-Bromthiophen-3-carbonsäure (**338**)

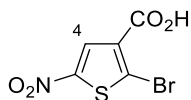


Eine Lösung von *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 9.8 mL, 24.6 mmol, 2.10 Äquiv.) wurde zu einer Lösung von Thiophen-3-carbonsäure (**229**) (1.50 g, 11.7 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (25 mL) unter Argon-Atmosphäre bei -78 °C getropft und über 1.5 h auf Umgebungstemperatur erwärmt. Das Gemisch wurde nach Abkühlen auf -78 °C tropfenweise mit Brom (1.20 mL, 23.4 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und anschließend für 24 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Eine ges., wässrige Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. (10 mL) wurde zu getropft, das Gemisch unter vermindertem Druck eingengt und mit konz. HCl angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Zielverbindung **338** (2.40 g, 11.6 mmol, 99%) wurde als brauner Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 13.01 (s<sub>br</sub>, 1 H, CO<sub>2</sub>H), 7.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.31 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 4-H).

Die angegebenen Daten stimmen mit denen in der Literatur gefundenen überein.<sup>134</sup>

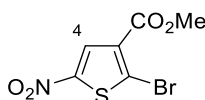


**2-Brom-5-nitrothiophen-3-carbonsäure (339)**

Eine Suspension von 2-Bromthiophen-3-carbonsäure (**338**) (1.45 g, 6.98 mmol, 1.0 Äquiv.) in konz. Schwefelsäure (12 mL) wurde bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  tropfenweise mit einer Lösung von rauchender Salpetersäure (0.32 mL, 0.48 mmol, 1.1 Äquiv.) in konz. Schwefelsäure (1 mL) versetzt und für 4 h zwischen  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  und  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt.  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) wurde vorsichtig zugegeben, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Zielverbindung **339** (1.57 g, 6.22 mmol, 89%) wurde als orangener Feststoff erhalten.

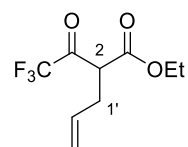
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.12 (s, 1 H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 161.4 (CO), 149.3 (C-5), 132.3 (C-3), 130.0 (C-4), 126.8 (C-2).

**2-Brom-5-nitrothiophen-3-carbonsäuremethylester (269)**

Eine Lösung von 2-Brom-5-nitrothiophen-3-carbonsäure (**339**) (0.28 g, 1.13 mmol, 1.00 Äquiv.) und konz. Schwefelsäure (0.07 mL, 1.24 mmol, 1.10 Äquiv.) in MeOH (5 mL) wurde für 17 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 mL) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 30\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **269** (0.28 g, 1.05 mmol, 83%) wurde als bräunlicher Feststoff erhalten.

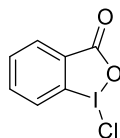
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.14 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H).

**2-Allyl-4,4,4-trifluoracetessigsäureethylester (277)**

4,4,4-Trifluoracetessigsäureethylester (**275**) (0.92 g, 5.00 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde zu einer Suspension von Natriumhydrid (80% in Mineralöl, 0.29 g, 10.0 mmol, 2.00 Äquiv.) in THF (10 mL) bei 0 °C unter Argon-Atmosphäre getropft und nach Erwärmen auf Umgebungstemperatur 0.5 h gerührt. Allyliodid (1.68 g, 10.0 mmol, 2.00 Äquiv.) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch für 21 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurden eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (20 mL) und EtOAc (25 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 20:1 → 17:1 → 15:1) lieferte die Zielverbindung **277** (0.45 g, 2.00 mmol, 40%) als farbloses Öl mit leichten Verunreinigungen.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.79–5.67 (m, 1 H, 2'-H), 5.18–5.07 (m, 2 H, 3'-H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, OEt), 3.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 2-H), 2.73–2.68 (m, 1 H, 1'-H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OEt).

Die angegebenen Daten stimmen mit denen in der Literatur gefundenen überein.<sup>135</sup>

**1-Chlor-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on (340)<sup>136</sup>**

Eine Suspension von 2-Iodbenzoesäure (2.00 g, 8.06 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeCN (15 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre unter Rückfluss erhitzt bis die Säure gelöst war und darauf eine Lösung von Trichloroisocyanursäure (0.64 g, 2.74 mmol, 0.34 Äquiv.) in MeCN (4 mL) zu getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 9 min unter Rückfluss erhitzt, heiß über Kieselgur filtriert und mit heißem MeCN (30 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem

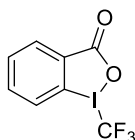
Druck eingeengt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit wenig MeCN gewaschen. Die Zielverbindung **340** (2.11 g, 7.47 mmol, 93%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.26 (dd,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1 H, Ar), 8.21 (dd,  $J = 8.5, 0.6$  Hz, 1 H, Ar), 7.99 (ddd,  $J = 8.5, 7.5, 1.6$  Hz, 1 H, Ar), 7.79 (td,  $J = 7.5, 0.6$  Hz, 1 H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 167.3 (CO), 136.7 (Ar), 133.5 (Ar), 132.0 (Ar), 128.8 (Ar), 127.0 (Ar), 117.2 (Ar).

Die angegebenen Daten stimmen mit denen in der Literatur gefundenen überein.<sup>137</sup>

### 1-Trifluormethyl-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on (**289**)<sup>136</sup>

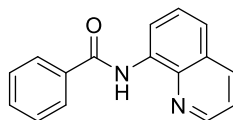


Kaliumacetat (1.25 g, 12.7 mmol, 2.0 Äquiv.) wurde 1 h bei 75 °C unter vermindertem Druck erhitzt, auf Umgebungstemperatur abgekühlt und unter Argon-Atmosphäre wurde **340** (1.80 g, 6.37 mmol, 1.00 Äquiv.) und MeCN (25 mL) zugegeben. Die Suspension wurde 2.5 h bei 75 °C gerührt, auf Umgebungstemperatur abgekühlt und Trifluormethyltrimethylsilan (1.00 g, 7.01 mmol, 1.10 Äquiv.) wurde in einer Portion zugegeben. Das Gemisch wurde 3 h bei dieser Temperatur gerührt, anschließend auf 75 °C erhitzt und bei dieser Temperatur 5 min gerührt. Die heiße Suspension wurde über Kieselgur filtriert und mit heißem MeCN (10 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeengt, im Eisbad gekühlt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit wenig kaltem MeCN gewaschen. Der letzte Vorgang wurde mit dem Filtrat wiederholt. Die Zielverbindung **289** (1.30 g, 4.10 mmol, 64%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.47–8.43 (m, 1 H, Ar), 7.84–7.74 (m, 3 H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 166.1 (CO), 135.8 (Ar), 133.8 (Ar), 132.1 (Ar), 131.9 (Ar), 127.7 (m, Ar), 115.1 (m, Ar), 107.2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 380$  Hz,  $\text{CF}_3$ ).

Die angegebenen Daten stimmen mit denen in der Literatur gefundenen überein.<sup>137</sup>

**N-(Chinolin-8-yl)benzamid (283)**

Benzoylchlorid (2.32 g, 16.5 mmol, 1.10 Äquiv.) wurde zu einer Lösung von 8-Aminochinolin (2.16 g, 15.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und Triethylamin (3.04 g, 30.0 mmol, 2.00 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) unter Argon-Atmosphäre bei 0 °C zu getropft und nach Erwärmen auf Umgebungstemperatur für 17.5 h gerührt. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) und eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (25 mL) wurden zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde aus EtOAc/PE umkristallisiert und die Zielverbindung **283** (2.84 g, 11.4 mmol, 76%) als farbloser Feststoff erhalten.

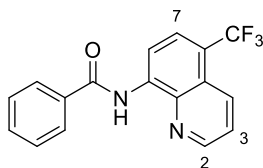
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 10.76 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 8.95 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1 H, Ar), 8.86 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1 H, Ar), 8.20 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1 H, Ar), 8.12–8.08 (m, 2 H, Ar), 7.64–7.52 (m, 5 H, Ar), 7.49 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1 H, Ar).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 165.8 (CO), 148.1 (Ar), 138.4 (Ar), 137.2 (Ar), 135.2 (Ar), 134.5 (Ar), 132.0 (Ar), 128.9 (Ar), 128.3 (Ar), 127.8 (Ar), 127.5 (Ar), 122.0 (Ar), 121.8 (Ar), 117.5 (Ar).

**C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O + H<sup>+</sup> (ESI)** HRMS: ber.: 249.1028  
gef.: 249.1029.

**Smp.:** 88–89 °C.

Die angegebenen Daten stimmen mit denen in der Literatur gefundenen überein.<sup>138</sup>

***N*-(5-(Trifluoromethyl)chinolin-8-yl)benzamid (288)**

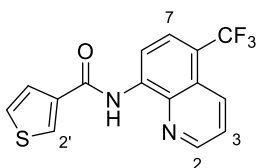
Eine Lösung von Amid **283** (0.06 g, 0.25 mmol, 1.00 Äquiv.), Togni Reagenz II (**289**) (0.16 g, 0.50 mmol, 2.00 Äquiv.) und CuBr (7 mg, 0.05 mmol, 0.20 Äquiv.) in MeCN (1 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre bei 80 °C für 17 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurden Kieselgel und EtOAc zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 60:1 → 55:1 → 50:1) lieferte die Zielverbindung **288** (0.03 g, 0.10 mmol, 40%) als farblosen Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 10.92 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 8.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 8.93 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 8.56–8.51 (m, 1 H, 4-H), 8.11–8.07 (m, 2 H, Ph), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 7.62 (dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.62–7.54 (m, 3 H, Ph).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 165.8 (CO), 148.8 (C-2), 138.7 (C-10), 138.2 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 0.7 Hz, C-9), 134.7 (Ph), 133.4 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 2 Hz, C-4), 132.4 (Ph), 129.0 (Ph), 127.5 (Ph), 126.8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 6 Hz, C-7), 124.4 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 1 Hz, C-5), 124.4 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 272 Hz, CF<sub>3</sub>), 123.0 (C-3), 119.8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 31 Hz, C-6), 114.4 (C-8).

**C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>OF<sub>3</sub> + H<sup>+</sup> (ESI)**      HRMS:      ber.: 317.0902  
gef.: 317.0903.

Die angegebenen Daten stimmen mit denen in der Literatur gefundenen überein.<sup>86a</sup>

***N*-(5-(Trifluoromethyl)chinolin-8-yl)thiophen-3-carboxamid (286)**

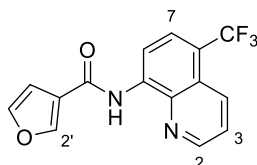
Eine Lösung von Amid **251** (0.06 g, 0.25 mmol, 1.00 Äquiv.), Togni Reagenz II (**289**) (0.16 g, 0.50 mmol, 2.00 Äquiv.) und CuI (0.01 g, 0.05 mmol, 0.20 Äquiv.) in DMF (2 mL) wurde unter

Argon-Atmosphäre bei 80 °C für 22 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurden Kieselgel und EtOAc zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 30:1 → 25:1 → 20:1) lieferte die Zielverbindung **286** (0.03 g, 0.10 mmol, 40%) als farblosen Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 10.72 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 8.95–8.91 (m, 1 H, 2-H), 8.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 8.59–8.50 (m, 1 H, 4-H), 8.20 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1 H, 2'-H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 7.70 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1 H, 5'-H), 7.63 (dd, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.46 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1 H, 4'-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 161.3 (CO), 148.8 (C-2), 138.1 (C-10), 138.1 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 0.7 Hz, C-9), 137.9 (C-3'), 133.6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 2 Hz, C-4), 129.7 (C-2'), 127.1 (C-5'), 126.5 (C-4'), 126.8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 6 Hz, C-7), 124.5 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 1 Hz, C-5), 124.4 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 272 Hz, CF<sub>3</sub>), 123.0 (C-3), 119.8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 31 Hz, C-6), 114.5 (C-8).

#### ***N*-(5-(Trifluoromethyl)chinolin-8-yl)furan-3-carboxamid (287)**



Eine Lösung von Amid **252** (0.95 g, 4.00 mmol, 1.00 Äquiv.), Togni Reagenz II (**289**) (1.90 g, 6.00 mmol, 1.50 Äquiv.) und CuCl (0.08 g, 0.8 mmol, 0.20 Äquiv.) in DMF (16 mL) wurde unter Argon-Atmosphäre bei 80 °C für 19 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurden EtOAc (40 mL) und eine ges., wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (60 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 20:1 → 15:1 → 10:1) lieferte die Zielverbindung **287** (0.12 g, 0.39 mmol, 9%) als farblosen Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 10.97 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH), 8.91 (dd, *J* = 4.1, 1.3 Hz, 1 H, 2-H), 8.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 8-H), 8.55–8.50 (m, 1 H, 4-H), 8.21–8.20 (m, 1 H, 2'-H), 7.94 (d,

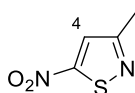
$J = 8.1$  Hz, 1 H, 7-H), 7.62 (dd,  $J = 8.7, 4.1$  Hz, 1 H, 3-H), 7.56–7.54 (m, 1 H, 5'-H), 6.94–6.91 (m, 1 H, 4'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 161.1 (CO), 148.9 (C-2), 145.7 (C-2'), 144.4 (C-5'), 138.3 (C-10), 138.0 (q,  $J_{\text{C-F}} = 0.6$  Hz, C-9), 134.4 (q,  $J_{\text{C-F}} = 2$  Hz, C-4), 126.8 (q,  $J_{\text{C-F}} = 5$  Hz, C-7), 124.4 (q,  $J_{\text{C-F}} = 1$  Hz, C-5), 124.4 (q,  $J_{\text{C-F}} = 272$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 123.4 (C-3'), 123.0 (C-3), 119.8 (q,  $J_{\text{C-F}} = 31$  Hz, C-6), 114.4 (C-8), 108.7 (C-4').

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3 + \text{H}^+$  (ESI)      HRMS:      ber.: 307.0694  
gef.: 307.0695.

### 9.3.10 Synthesen zu Kapitel 7.1.4

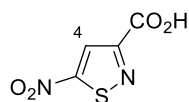
#### 3-Methyl-5-nitroisothiazol (296)



Kupfer-Pulver (11.8 g, 186 mmol, 2.00 Äquiv.) und konz. wässrige HCl-Lsg. (0.2 mL) wurden zu einer Lösung von Natriumnitrit (19.2 g, 279 mmol, 3.00 Äquiv.) in  $\text{H}_2\text{O}$  (140 mL) gegeben und anschließend tropfenweise mit einer Lösung von 5-Amino-3-methylisothiazol Hydrochlorid (**295**) (14.0 g, 93.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in wässriger 4 M HCl-Lsg. (40 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 22 h bei Umgebungstemperatur gerührt. EtOAc (100 mL) wurde zugegeben, das Gemisch über Kieselgur filtriert und mit EtOAc ( $2 \times 100$  mL) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit EtOAc ( $2 \times 70$  mL) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 50:1) lieferte die Zielverbindung **296** (5.70 g, 39.3 mmol, 42%) als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.64 (s, 1 H), 2.55 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 172.5 (C-5), 162.7 (C-3), 122.4 (C-4), 20.0 (Me).

**5-Nitroisothiazole-3-carbonsäure (341)**<sup>139</sup>

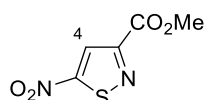
3-Methyl-5-nitroisothiazol (**296**) (297 mg, 2.06 mmol, 1.00 Äquiv.) und Chromtrioxid (618 mg, 6.18 mmol, 3.00 Äquiv.) in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 mL) wurden für 3 d bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (10 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurden eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (10 mL) und EtOAc (10 mL) zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit wässriger konz. HCl-Lsg. angesäuert (ca. pH = 2). Die wässrige Phase wurde darauf mit EtOAc (3 × 15 mL) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **341** (174 mg, 1.00 mmol, 49%) wurde als rötlicher Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ (ppm) = 8.40 (s, 1 H, 4-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ (ppm) = 174.9 (C-5), 162.2 (CO), 161.9 (C-3), 124.8 (C-4).

**C<sub>4</sub>HN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sup>-</sup>** (ESI) HRMS:                   ber.: 172.9657  
  gef.: 172.9657.

Smp.: 169–171 °C.

**5-Nitroisothiazol-3-carbonsäuremethylester (297)**

Eine Lösung von Säure **341** (1.56 g, 8.99 mmol, 1.00 Äquiv.) und Schwefelsäure in MeOH (50 mL) wurde für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Gemisch unter vermindertem Druck konzentriert. Es wurde eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub> zugegeben bis die Gasentwicklung abgeklungen war, darauf wurde EtOAc (30 mL)



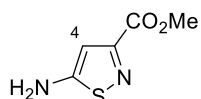
zugegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **297** (1.64 g, 8.72 mmol, 97%) wurde als oranger Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.43 (s, 1 H, 4-H), 4.02 (s, 3 H, Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 173.6 (C-5), 159.7 (CO), 158.9 (C-3), 123.8 (C-4), 53.5 (Me).

Die angegebenen Daten stimmen mit denen in der Literatur gefundenen überein.<sup>140</sup>

### 5-Aminoisothiazol-3-carbonsäuremethylester (**342**)<sup>140</sup>

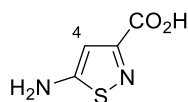


Eine Lösung von Isothiazol **297** (0.75 g, 3.99 mmol, 1.00 Äquiv.) in Essigsäure (15 mL) wurde mit Eisenpulver (2.23 g, 39.9 mmol, 10.0 Äquiv.) versetzt und anschließend für 8 min bei 75 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde MeOH zugegeben, über Kieselgur filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Anschließend wurde EtOAc (40 mL) und eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. zugegeben bis die Gasentwicklung abgeklungen war. Die org. Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc = 4:1) lieferte die Zielverbindung **342** (0.33 g, 2.07 mmol, 52%) als gelblichen Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 6.88 (s, 1 H, 4-H), 4.61 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.91 (s, 3 H, Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 173.6 (C-5), 161.6 (CO), 158.3 (C-3), 107.2 (C-4), 52.7 (Me).

Die angegebenen Daten stimmen mit denen in der Literatur gefundenen überein.<sup>140</sup>

**5-Aminoisothiazol-3-carbonsäure (298)**

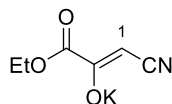
Eine Lösung von Ester **342** (0.27 g, 1.71 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (1.3 mL) wurde mit einer Lösung von NaOH (0.34 g, 8.55 mmol, 5.00 Äquiv.) in H<sub>2</sub>O (4 mL) versetzt und anschließend für 2 h bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in wenig H<sub>2</sub>O aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 mL) extrahiert und die org. Phase verworfen. Darauf wurde die wässrige Phase mit 1 M HCl-Lsg. angesäuert (ca. pH = 4) und mit EtOAc (8 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung **298** (0.23 g, 1.62 mmol, 95%) wurde mit leichten Verunreinigungen als brauner Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ (ppm) = 6.73 (s, 1 H, 4-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ (ppm) = 177.5 (C-5), 164.1 (CO), 160.2 (C-3), 105.4 (C-4).

**C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup> (ESI)** HRMS: ber.: 145.0072  
gef.: 145.0072.

**Smp.:** 180 °C (Zersetzung).

**Kalium 1-Cyano-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-2-olat (300)<sup>141</sup>**

Oxalsäurediethylester (**299**) (6.77 mL, 50.0 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde zu einer Suspension von 18-Krone-6 (1.19 g, 4.50 mmol, 0.09 Äquiv.) und *t*-BuOK (5.61 g, 50.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (35 mL) bei 0 °C gegeben. Es wurde auf 60 °C erwärmt, MeCN (2.63 mL, 50.0 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben und 40 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und im

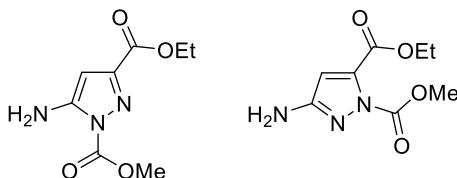
Vakuum getrocknet. Die Zielverbindung **300** (7.62 g, 42.5 mmol, 85%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.08 (s, 1 H, 1-H), 4.01 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H, OEt), 1.18 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, OEt).

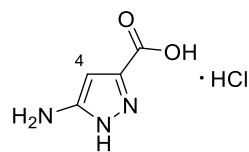
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 170.2 (C-2), 166.9 (CO), 125.0 (CN), 69.4 (C-1), 59.6 (OEt), 14.1 (OEt).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>142</sup>

### 3-Ethyl-1-methyl-5-amino-1H-pyrazol-1,3-dicarboxylat (**302**) und 5-Ethyl-1-methyl-3-amino-1H-pyrazol-1,5-dicarboxylat (**303**)



Eine Suspension von Enolat **300** (2.93 g, 16.3 mmol, 1.00 Äquiv.) in H<sub>2</sub>O (8 mL) und EtOH (41 mL) wurde bei Umgebungstemperatur mit konz. wässriger HCl-Lsg. (1.2 mL) versetzt und 15 min gerührt. Darauf wurde Methoxycarbonylhydrazin (1.54 g, 17.1 mmol, 1.05 Äquiv.) zugegeben und die Suspension für 23.5 h gerührt. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck eingengt, mit wenig H<sub>2</sub>O und eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. versetzt und mit EtOAc (5 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 3.5:1 → 2:1) lieferte ein Gemisch der Zielverbindungen **302** und **303** (2.45 g, 11.5 mmol, 71%) als gelblichen Feststoff. Diese wurden in der Folgereaktion direkt eingesetzt und nicht vollständig charakterisiert.

**5-Amino-1H-pyrazol-3-carbonsäure Hydrochlorid (304)**

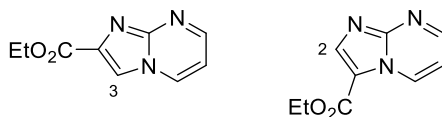
Eine Lösung von Pyrazol **302** und **303** (4.40 g, 20.6 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (100 mL) wurde mit einer Lösung von LiOH · H<sub>2</sub>O (8.66 g, 206 mmol, 10.0 Äquiv.) in H<sub>2</sub>O (33 mL) versetzt und anschließend für 3 h bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Gemisch mit 2 M wässriger HCl-Lsg. neutralisiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit wenig H<sub>2</sub>O versetzt und filtriert. Der zurückbleibende Feststoff wurde darauf aus halbkonz. wässriger HCl-Lsg. umkristallisiert. Die Zielverbindung **304** (1.82 g, 11.2 mmol, 54%) wurde so als brauner Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 6.65 (s, 1 H, 4-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 159.7 (CO), 141.7 (C-5), 136.4 (C-3), 101.3 (C-4).

**C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup> (ESI)** HRMS: ber.: 128.0460  
gef.: 128.0459.

Smp.: >350 °C.

**Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester (307) und Imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester (306)<sup>143</sup>**

Eine Lösung von 2-Aminopyrimidin (**305**) (3.80 g, 40.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und Ethylbromopyruvat (90%, 5.58 mL, 40.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in EtOH (60 mL) wurde für 18 h bei 75 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) und eine ges., wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (20 mL) versetzt, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographi-

sche Reinigung an Kieselgel (EtOAc) und anschließende Umkristallisation der beiden Rohprodukte aus EtOAc lieferte die Zielverbindungen **307** (1.53 g, 7.98 mmol, 20%) und **306** (1.49 g, 7.79 mmol, 19%) jeweils als leicht gelblichen Feststoff.

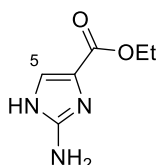
**307:**

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.64 (dd, *J* = 4.1, 2.1 Hz, 1 H, 7-H), 8.57 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 1 H, 5-H), 8.16 (s, 1 H, 3-H), 6.96 (dd, *J* = 6.9, 4.1 Hz, 1 H, 6-H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OEt), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OEt).

**306:**

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.55 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 1 H, 5-H), 8.71 (dd, *J* = 4.2, 2.1 Hz, 1 H, 7-H), 8.44 (s, 1 H, 2-H), 7.11 (dd, *J* = 6.9, 4.2 Hz, 1 H, 6-H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OEt), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OEt).

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>143</sup>

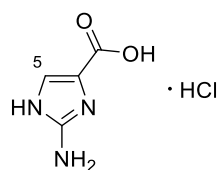
**2-Amino-1*H*-imidazol-4-carbonsäureethylester (**308**)<sup>143</sup>**

Eine Lösung von Imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-2-carbonsäureethylester (**307**) (0.46 g, 2.39 mmol, 1.00 Äquiv.) und Hydrazin-Monohydrat (0.13 mL, 2.63 mmol, 1.10 Äquiv.) in Ethanol (15 mL) wurde für 16.5 h bei 75 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der zurückbleibende Feststoff mit Et<sub>2</sub>O (3 × 5 mL) gewaschen. Die Zielverbindung **308** (0.34 g, 2.22 mmol, 93%) wurde nach Trocknen im Vakuum als gelber Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ (ppm) = 7.25 (s, 1 H, 5-H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OEt), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OEt).

**Smp.:** 179–180 °C.

Diese Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>143</sup>

**2-Amino-1H-imidazol-4-carbonsäure Hydrochlorid (309)**

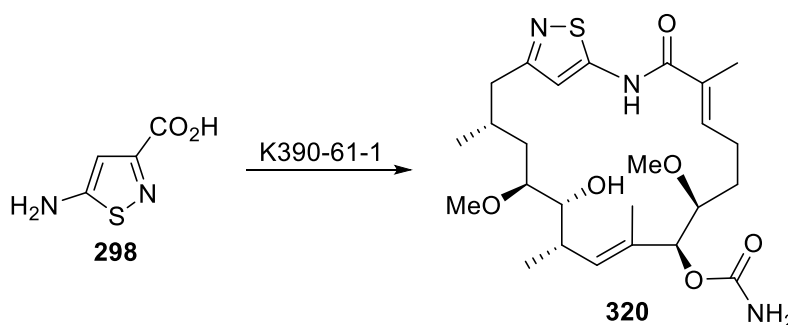
Eine Lösung von **308** (1.82 g, 11.7 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (30 mL) wurde mit einer Lösung von NaOH (2.34 g, 58.5 mmol, 5.00 Äquiv.) in H<sub>2</sub>O (10 mL) versetzt und für 17 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschließend wurde mit wässriger 2 M HCl-Lsg. neutralisiert und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Nach dem Trocknen im Vakuum wurde aus halbkonz. wässriger HCl-Lsg. umkristallisiert. Die Zielverbindung **309** (1.43 g, 8.74 mmol, 75%) wurde so als brauner Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 7.68 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.58 (s, 1 H, 5-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 159.7 (CO), 148.4 (C-2), 120.0 (C-4), 118.9 (C-5).

**C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup> (ESI)** HRMS: ber.: 128.0460  
gef.: 128.0458.

**Smp.:** 188 °C (Zersetzung).

**9.3.11 Mutasynthese zu Kapitel 7.2****Mutasynthese mit dem Mutasynthon 5-Aminoisothiazol-3-carbonsäure (298)**

Die Kultivierung der Mutante K390-61-1 erfolgte nach dem allgemeinen Fermentationsprotokoll in 12 Schikanekolben (500 mL). Das Isothiazol **298** (230 mg, 1.56 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in DMSO:H<sub>2</sub>O (1:1, 24 mL) gelöst, steril filtriert und innerhalb von 72 h mithilfe von Spritzenpumpen zugegeben. Das Isothiazol-Geldanamycin-Derivat **320** konnte aufgrund der

geringen Substanzmenge nicht isoliert und lediglich massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

**C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S + Na<sup>+</sup> (ESI) HRMS:** ber.: 532.2457  
gef.: 532.2441.

## 10 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 87–110.
- <sup>2</sup> E. Breitmaier, *Terpenes*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- <sup>3</sup> IUPAC Gold Book, <https://goldbook.iupac.org/html/T/T06278.html> (aufgerufen am 20.07.2017).
- <sup>4</sup> D. W. Christianson, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3412–3442.
- <sup>5</sup> C. S. Sell, *A Fragrant Introduction to Terpenoid Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2003**.
- <sup>6</sup> L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1753–1759.
- <sup>7</sup> E. Leistner, *Pharm. Unserer Zeit* **2005**, *34*, 98–103.
- <sup>8</sup> H. Javed, S. Azimullah, M. E. Haque, S. K. Ojha, *Front. Neurosci.* **2016**, *10*, Artikel 321.
- <sup>9</sup> J. M. Vinokur, T. P. Korman, Z. Cao, J. U. Bowie, *Biochemistry* **2014**, *53*, 4161–4168.
- <sup>10</sup> a) W. N. Hunter, *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 21573–21577; b) T. Qidwai, F. Jamal, M. Y. Khan, B. Sharma, *Biochem. Res. Int.* **2014**, 657189.
- <sup>11</sup> a) T. R. Tansey, I. Shechter, *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell. Biol. Lipids* **2000**, *1529*, 49–62; b) B. S. J. Blagg, M. B. Jarstfer, D. H. Rogers, C. D. Poulter, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8846–8853.
- <sup>12</sup> M. Baunach, J. Franke, C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2604–2626.
- <sup>13</sup> a) D. J. Miller, R. K. Allemann, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 60–71; b) J. A. Aaron, D. W. Christianson, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1585–1597; c) J. Degenhardt, T. G. Köllner, J. Gershenzon, *Phytochemistry* **2009**, *70*, 1621–1637.
- <sup>14</sup> D. E. Cane, M. Tandon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5602–5603.
- <sup>15</sup> C. Wang, R. Hopson, X. Lin, D. E. Cane, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8360–8361.
- <sup>16</sup> P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
- <sup>17</sup> K. H. Dahm, B. M. Trost, H. Roeller, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5292–5294.
- <sup>18</sup> a) K. Krajewski, A. Kutner, J. Dzikowska, J. Gutowska, M. Napiorkowski, J. Winiarski, M. Kubiszewski, L. Jedynak, J. Morzycki, S. Witkowski, A. Baj, P. Walejko, WO 2014/058330 A2, **2014**; b) A. Baj, P. Walejko, A. Kutner, L. Kaczmarek, J. W. Morzycki, S. Witkowski, *Org. Pro-*



cess Res. Dev. **2016**, *20*, 1026–1033; c) Z. Li, H. Jung, M. Park, M. S. Lah, S. Koo, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1913–1917; d) J. Cheng, T. Hoshino, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1689–1699; e) V. Kulcitki, M. Grin'ko, A. Barba, N. Ungur, P. F. Vlad, *Chem. Nat. Compd.* **2007**, *43*, 268–273; f) D. J. Miller, J. Gao, D. G. Truhlar, N. J. Young, V. Gonzalez, R. K. Allemann, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2346–2354.

<sup>19</sup> T. Kato, S. Ebihara, T. Furukawa, H. Tanahashi, M. Hoshikawa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3691–3700.

<sup>20</sup> E. Negishi, S.-Y. Liou, C. Xu, S. Huo, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 261–264.

<sup>21</sup> M. T. Reetz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12480–12496.

<sup>22</sup> a) D. E. Cane, T. E. Bowser, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1127–1132; b) Y. J. Hong, D. J. Tantillo, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4101–4109.

<sup>23</sup> K. A. Rising, C. M. Crenshaw, H. J. Koo, T. Subramanian, K. A. H. Chedade, C. Starks, K. D. Allen, D. A. Andres, H. P. Spielmann, J. P. Noel, J. Chappell, *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 1729–1736.

<sup>24</sup> R. Lauchli, J. Pitzer, R. Z. Kitto, K. Z. Kalbarczyk, K. S. Rabe, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4013–4020.

<sup>25</sup> O. Cascón, S. Touchet, D. J. Miller, V. Gonzalez, J. A. Faraldos, R. K. Allemann, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9702–9704.

<sup>26</sup> a) K. Seidel, Dissertation, Leibniz Universität Hannover, **2017**; b) C. Oberhauser, K. Seidel, unveröffentlichte Ergebnisse.

<sup>27</sup> a) J. R. Mathis, K. Back, C. Starks, J. Noel, C. D. Poulter, J. Chappell, *Biochemistry* **1997**, *36*, 8340–8348; b) B. T. Greenhagen, P. E. O'Meaille, J. P. Noel, J. Chappell, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 9826–9831.

<sup>28</sup> I. J. S. Fairlamb, J. M. Dickinson, M. Pegg, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2205–2208.

<sup>29</sup> a) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4730–4743; b) Z. Liu, T. Zhang, Y. Li, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 275–277.

<sup>30</sup> T. Oishi, K. Ando, K. Inomiya, H. Sato, M. Iida, N. Chida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1927–1947.

<sup>31</sup> B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.

<sup>32</sup> J. Bäckvall, M. Sellén, B. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6615–6621.

- <sup>33</sup> a) A. M. Moiseenkov, A. B. Veselovskii, T. M. Filippova, A. P. Kharchevnikov, E. A. Obol'nikova, G. I. Samokhvalov, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1989**, *38*, 1476–1479; b) V. Calo, L. Lopez, G. Pesce, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1988**, 1301–1304; c) A. Yanagisawa, N. Nomura, Y. Noritake, H. Yamamoto, *Synthesis* **1991**, 1130–1136; d) T. Kobayashi, Y. Kon, H. Abe, H. Ito, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6397–6399; e) S. Kobayashi, K. Nishio, *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 1773–1776.
- <sup>34</sup> T. Kato, S. Ebihara, T. Furukawa, H. Tanahashi, M. Hoshikawa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3691–3700.
- <sup>35</sup> E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738–6764.
- <sup>36</sup> F. G. Bordwell, P. S. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1593–1597.
- <sup>37</sup> G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173–2174.
- <sup>38</sup> A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14844–14845.
- <sup>39</sup> N. Okukado, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2357–2360.
- <sup>40</sup> T. Takigawa, K. Mori, M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.* **1975**, *39*, 249–258.
- <sup>41</sup> J. C. Valentine, F. E. McDonald, W. A. Neiwert, K. I. Hardcastle, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4586–4587.
- <sup>42</sup> a) M. Kim, T. S. Kleckley, A. J. Wiemer, S. A. Holstein, R. J. Hohl, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8186–8193; b) J. Gao, J. Liu, Y. Qiu, X. Chu, Y. Qiao, D. Li, *Biochim. Biophys. Acta.* **2013**, *1830*, 3635–3642.
- <sup>43</sup> a) M. E. Jung, M. A. Lyster, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 315–316; b) R. Frank, M. Schutkowski, *Chem. Commun.* **1996**, 2509–2510.
- <sup>44</sup> R. K. Dieter, N. Chen, V. K. Gore, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8755–8760.
- <sup>45</sup> S. El Kazzouli, J. Koubachi, S. Berteina-Raboin, A. Mouaddib, G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8575–8577.
- <sup>46</sup> a) V. J. Davisson, A. B. Woodside, T. R. Neal, K. E. Stremler, M. Muehlbacher, C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4768–4779; b) A. B. Woodside, Z. Huang, C. D. Poulter, *Org. Synth.* **1988**, *66*, 211.
- <sup>47</sup> R. K. Keller, R. Thompson, *J. Chromatogr.* **1993**, *645*, 161–167.
- <sup>48</sup> A. L. Ringer, D. H. Magers, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2533–2537.

- <sup>49</sup> a) C. Wu, *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* **1995**, *11*, 441–469; b) F. Ritossa, *Experientia* **1962**, *18*, 571–573.
- <sup>50</sup> J. Franke, S. Eichner, C. Zeilinger, A. Kirschning, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1299–1323.
- <sup>51</sup> a) C. Jolly, R. I. Morimoto, *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, *92*, 1564–1572; b) F. U. Hartl, M. Hayer-Hartl, *Science* **2002**, *295*, 1852–1858.
- <sup>52</sup> a) D. Hanahan, R. A. Weinberg, *Cell* **2000**, *100*, 57–70; b) W. Xu, L. Neckers, *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 1625–1629; c) M. A. Biamonte, R. Van de Water, J. W. Arndt, R. H. Scannevin, D. Perret, W. Lee, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3–17.
- <sup>53</sup> C. Deboer, P. A. Meulman, R. J. Wunk, D. H. Peterson, *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 442–447.
- <sup>54</sup> a) J. Li, L. Sun, C. Xu, F. Yu, H. Zhou, Y. Zhao, J. Zhang, J. Cai, C. Mao, L. Tang, Y. Xu, J. He, *Acta Biochim. Biophys. Sin.* **2012**, *44*, 300–306; b) C. E. Stebbins, A. A. Russo, C. Schneider, N. Rosen, F. U. Hartl, N. P. Pavletich, *Cell* **1997**, *89*, 239–250.
- <sup>55</sup> a) W. Guo, P. Reigan, D. Siegel, D. Ross, *Drug Metab. Dispos.* **2008**, *36*, 2050–2057; b) R. L. Cysyk, R. J. Parker, J. J. Barchi Jr., P. S. Steeg, N. R. Hartman, J. M. Strong, *Chem. Res. Toxicol.* **2006**, *19*, 376–381.
- <sup>56</sup> a) Y. S. Kim, S. V. Alarcon, S. Lee, M. J. Lee, G. Giaccone, L. Neckers, J. B. Trepel, *Curr. Top. Med. Chem.* **2009**, *9*, 1479–1492; b) S. Modi, A. T. Stopeck, M. S. Gordon, D. Mendelson, D. B. Solit, R. Bagatell, W. Ma, J. Wheler, N. Rosen, L. Norton, *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 5410–5417.
- <sup>57</sup> J. R. Porter, J. Adams, R. Ahn, V. Ammoscato, B. Arsenault, B. C. Austad, G. Baker, J. Basuki, M. R. Booth, M. J. Campbell, B. Carter, M. Curtis, K. Depew, M. A. Douglas, J. Ge, L. Grenier, J. Helble, J. Henderson, N. Goltz, D. Ionescu, L. Kott, J. T. Kropp, J. Lee, K. Li, B. Maurer, D. Mayes, R. H. Pak, J. Piotrowski, J. R. Porter, D. Rusch, G. E. Sylvester, S. Wong, J. Wright, *Drug Development Research* **2010**, *71*, 429–438.
- <sup>58</sup> a) M.-Q. Zhang, S. Gaisser, M. Nur-E-Alam, L. S. Sheehan, W. A. Vousden, N. Gaitatzis, G. Peck, N. J. Coates, S. J. Moss, M. Radzom, T. A. Foster, R. M. Sheridan, M. A. Gregory, S. M. Roe, C. Prodomou, L. Pearl, S. M. Boyd, B. Wilkinson, C. J. Martin, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5494–5497; b) H. G. Menzella, T.-T. Tran, J. R. Carney, J. Lau-Wee, J. Galazzo, C. D. Reeves, C. Carreras, S. Mukadam, S. Eng, Z. Zhong, P. B. M. W. M. Timmermanns, S. Murli, G. W. Ashley, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1518–1521.

- <sup>59</sup> a) A. Rascher, Z. Hu, N. Viswanathan, A. Schirmer, R. Reid, W. C. Nierman, M. Lewis, C. R. Hutchinson, *FEMS Microbiol. Lett.* **2003**, *218*, 223–230; b) A. Rascher, Z. Hu, G. O. Buchanan, R. Reid, C. R. Hutchinson, *Appl. Environ. Microbiol.* **2005**, *71*, 4862–4871.
- <sup>60</sup> C.-G. Kim, A. Kirschning, P. Bergon, P. Zhou, E. Su, B. Sauerbrei, S. Ning, Y. Ahn, M. Breuer, E. Leistner, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7486–7491.
- <sup>61</sup> S. J. Admiraal, C. T. Walsh, C. Khosla, *Biochemistry* **2001**, *40*, 6116–6123.
- <sup>62</sup> S. Eichner, T. Eichner, H. G. Floss, J. Fohrer, E. Hofer, F. Sasse, C. Zeilinger, A. Kirschning, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1673–1679.
- <sup>63</sup> S. Eichner, T. Knobloch, H. G. Floss, J. Fohrer, K. Harmrolfs, J. Hermane, A. Schulz, F. Sasse, P. Spiteller, F. Taft, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 752–757.
- <sup>64</sup> D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.
- <sup>65</sup> J. W.-H. Li, J. C. Vederas, *Science* **2009**, *325*, 161–165.
- <sup>66</sup> a) R. Traber, H. Hofmann, H. Kobel, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 591–597; b) P. A. S. Lowden, G. A. Böhm, S. Metcalfe, J. Staunton, P. F. Leadlay, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 535–538.
- <sup>67</sup> K. L. Rinehardt, *Pure. Appl. Chem.* **1977**, *49*, 1361–1384.
- <sup>68</sup> S. Eichner, H. G. Floss, F. Sasse, A. Kirschning, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 1801–1805.
- <sup>69</sup> J. Hermane, I. Bulyszko, S. Eichner, F. Sasse, W. Collisi, A. Poso, E. Schax, J.-G. Walter, T. Scheper, K. Kock, C. Herrmann, P. Aliuos, G. Reuter, C. Zeilinger, A. Kirschning, *ChemBioChem* **2015**, *16*, 302–311.
- <sup>70</sup> J. Hermane, Dissertation, Leibniz Universität Hannover, **2013**.
- <sup>71</sup> M. A. Keegstra, T. H. A. Peters, L. Brandsma, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3633–3652.
- <sup>72</sup> F. D. Bellamy, K. Ou, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839–842.
- <sup>73</sup> S. Mattsson, M. Dahlström, S. Karlsson, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2497–2499.
- <sup>74</sup> D. W. Knight, A. P. Nott, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5051–5054.
- <sup>75</sup> T. Truong, K. Klimovica, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9342–9345.
- <sup>76</sup> a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333–3336; b) B. A. Haag, C. Sämann, A. Jana, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7290–7294.
- <sup>77</sup> J. Dai, C. Fang, B. Xiao, J. Yi, J. Xu, Z. Liu, X. Lu, L. Liu, Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8436–8439.

- <sup>78</sup> E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, *328*, 1679–1681,
- <sup>79</sup> M. Oishi, H. Kondo, H. Amii, *Chem. Commun.* **2009**, 1909–1911.
- <sup>80</sup> H. Serizawa, K. Aikawa, K. Mikami, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17692–17697.
- <sup>81</sup> T. Knauber, F. Arikan, G. Röscenthaler, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2689–2697.
- <sup>82</sup> D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *480*, 224–228.
- <sup>83</sup> D. Yang, C. Zhang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814–4818.
- <sup>84</sup> K. C. Nicolaou, V. A. Adsool, C. R. H. Hale, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1552–1555.
- <sup>85</sup> a) V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154–13155; b) D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965–3972; c) L. D. Tran, I. Popov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237–18240; d) L. D. Tran, J. Roane, O. Daugulis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6043–6046.
- <sup>86</sup> a) J. Xu, C. Shen, X. Zhu, P. Zhang, M. J. Ajitha, K. Huang, Z. An, X. Liu, *Chem. Asian. J.* **2016**, *11*, 882–892; b) Y. Kuninobu, M. Nishi, M. Kanai, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8092–2100.
- <sup>87</sup> L. Hu, X. Chen, Q. Gui, Z. Tan, G. Zhu, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6845–6848.
- <sup>88</sup> R. J. A. Walsh, K. R. H. Wooldridge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 1247–1249.
- <sup>89</sup> T. Yu, D. B. Belanger, A. D. Kerekes, Z. Meng, J. R. Tagat, S. J. Esposito, A. K. Mandal, Y. Xiao, B. A. Kulkarni, Y. Zhang, P. J. Curran, R. Doll, M. A. Siddiqui, WO2008156614, **2008**.
- <sup>90</sup> T. Yamamoto, A. Andou, N. Hayakawa, M. Noguchi, K. Kuribayashi, A. Eviriyanti, R. Yokoyama, S. Fukuda, T. Sugiura, S. Kageyama, Y. Shima, M. Noguchi, US2011294781, **2011**.
- <sup>91</sup> W. Meng, R. P. Brigance, H. J. Chao, A. Fura, T. Harrity, J. Marcinkeviciene, S. P. O’Conor, J. K. Tamura, D. Xie, Y. Zhang, H. E. Klei, K. Kish, C. A. Weigelt, H. Turdi, A. Wang, R. Zahler, M. S. Kirby, L. G. Hamann, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5620–5628.
- <sup>92</sup> S. Eichner, Dissertation, Leibniz Universität Hannover, **2011**.
- <sup>93</sup> L. Kupracz, Dissertation, Leibniz Universität Hannover, **2015**.
- <sup>94</sup> D. E. Jones, W. Neumann, M. S. South, M. L. Rueppel, A. T. Hamme, Patent CA2373614 A1, **2001**.
- <sup>95</sup> W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>th</sup> Ed. Butterworth and Heinemann, Oxford **1996**.

- <sup>96</sup> Y. Suhura, Y. Hirota, K. Nakagawa, M. Kamao, N. Tsugawa, T. Okano, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3108.
- <sup>97</sup> C. Tsangarakis, M. Stratakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *19*, 4435–4439.
- <sup>98</sup> K. Surendra, G. Rajendar, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 642.
- <sup>99</sup> X.-J. Yu, H. Zhang, F.-J. Xiong, X.-X. Chen, F.-E. Chen, *Helvetica Chimica Acta* **2008**, *91*, 1967.
- <sup>100</sup> R. K. Boeckman, J. E. Pero, D. J. Boehmier, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11032.
- <sup>101</sup> M. Lorenz, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4371–4374.
- <sup>102</sup> E. L. Clennan, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5787.
- <sup>103</sup> K. Hiroi, K. Hirasawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1036–1040.
- <sup>104</sup> T. Dickner, S. Laschat, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 804–811.
- <sup>105</sup> A. Berkessel, J. Krämer, F. Mummy, J. M. Neudörfl, R. Haag, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 739–743.
- <sup>106</sup> R. Frei, M. D. Wodrich, D. P. Hari, P.-A. Borin, C. Chauvier, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16563–16573.
- <sup>107</sup> M. Penner, V. Rauniyar, L. T. Kaspar, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14216–14217.
- <sup>108</sup> S. Schaubach, K. Gebauer, F. Ungeheuer, L. Hoffmeister, M. K. Ilg, C. Wirtz, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8494–8507.
- <sup>109</sup> F. G. Bordwell, P. S. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1593–1597.
- <sup>110</sup> J. Richards, W. Beach, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 623–624.
- <sup>111</sup> a) J. C. Conway, P. Quayle, A. C. regan, C. J. Urch, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11910–11923; b) A. E. Pasqua, J. J. Crawford, D. Long, R. Marquez, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2149–2158.
- <sup>112</sup> G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173–2174.
- <sup>113</sup> Y. Lin, Y. Wang, C. Lin, J. Cheng, C. Lee, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6100–6106.
- <sup>114</sup> A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14844–14845.
- <sup>115</sup> M. Jegelka, B. Plietker, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3462–3465.
- <sup>116</sup> S. Combemale, J. Assam-Evoung, S. Houaidji, R. Bibi, V. Barragan-Montero, *Molecules* **2014**, *19*, 1120–1149.
- <sup>117</sup> R. Marbet, G. Saucy, *Helvetica Chimica Acta* **1967**, *50*, 2095.

- <sup>118</sup> J.-P. Dulcere, J. Rodriguez, *Synthesis* **1993**, 399.
- <sup>119</sup> T. Takigawa, K. Mori, M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.* **1975**, *39*, 249–258.
- <sup>120</sup> J. C. Valentine, F. E. McDonald, W. A. Neiwert, K. I. Hardcastle, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4586–4587.
- <sup>121</sup> G. D. Coxon, B. L. Furman, A. L. Harvey, J. McTavish, M. H. Mooney, M. Arastoo, A. R. Kennedy, J. M. Tettey, R. D. Waigh, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3457.
- <sup>122</sup> H. Shibuya, K. Ohashi, N. Narita, T. Ishida, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 293.
- <sup>123</sup> K. P. Cole, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4843.
- <sup>124</sup> S. E. Sen, G. J. Ewing, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3529.
- <sup>125</sup> S. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, T. Sato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4897–4905.
- <sup>126</sup> A. M. Harned, H. S. He, P. H. Toy, D. L. Flynn, P. R. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 52–53.
- <sup>127</sup> T. Galaka, M. F. Casal, M. Storey, C. Li, M. N. Chao, S. H. Szajnman, R. Docampo, S. N. J. Moreno, J. B. Rodriguez, *Molecules* **2017**, *22*, 82.
- <sup>128</sup> P. Stanetty, E. Görner, M. D. Mihovilovic, *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 761–765.
- <sup>129</sup> M. Kogami, N. Watanabe, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 681–688.
- <sup>130</sup> C. A. Citron, P. Rabe, J. S. Dickschat, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1765.
- <sup>131</sup> H. Satonaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3337–3342.
- <sup>132</sup> Y. Aihara, N. Chatani, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 664.
- <sup>133</sup> D. Katayev, K. F. Pfister, T. Wendling, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9902–9905.
- <sup>134</sup> M. Pomerantz, A. S. Amarasekara, H. V. R. Dias, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6931–6937.
- <sup>135</sup> B. Luo, H. Guan, C. Hu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4174–4175.
- <sup>136</sup> V. Matousek, E. Pietrasiak, R. Schwenk, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763.
- <sup>137</sup> K. N. Hojczyk, P. Feng, C. Zhan, M. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14559–14563.
- <sup>138</sup> A. Deb, S. Bag, R. Kancherla, D. Maiti, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13602–13605.
- <sup>139</sup> R. J. A. Walsh, K. R. H. Wooldridge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 1247.
- <sup>140</sup> T. Yu, D. B. Belanger, A. D. Kerekes, Z. Meng, J. R. Tagat, S. J. Esposito, A. K. Mandal, Y. Xiao, B. A. Kulkarni, Y. Zhang, P. J. Curran, R. Doll, A. Siddioui, Patent WO2008/156614 A2, **2008**.

---

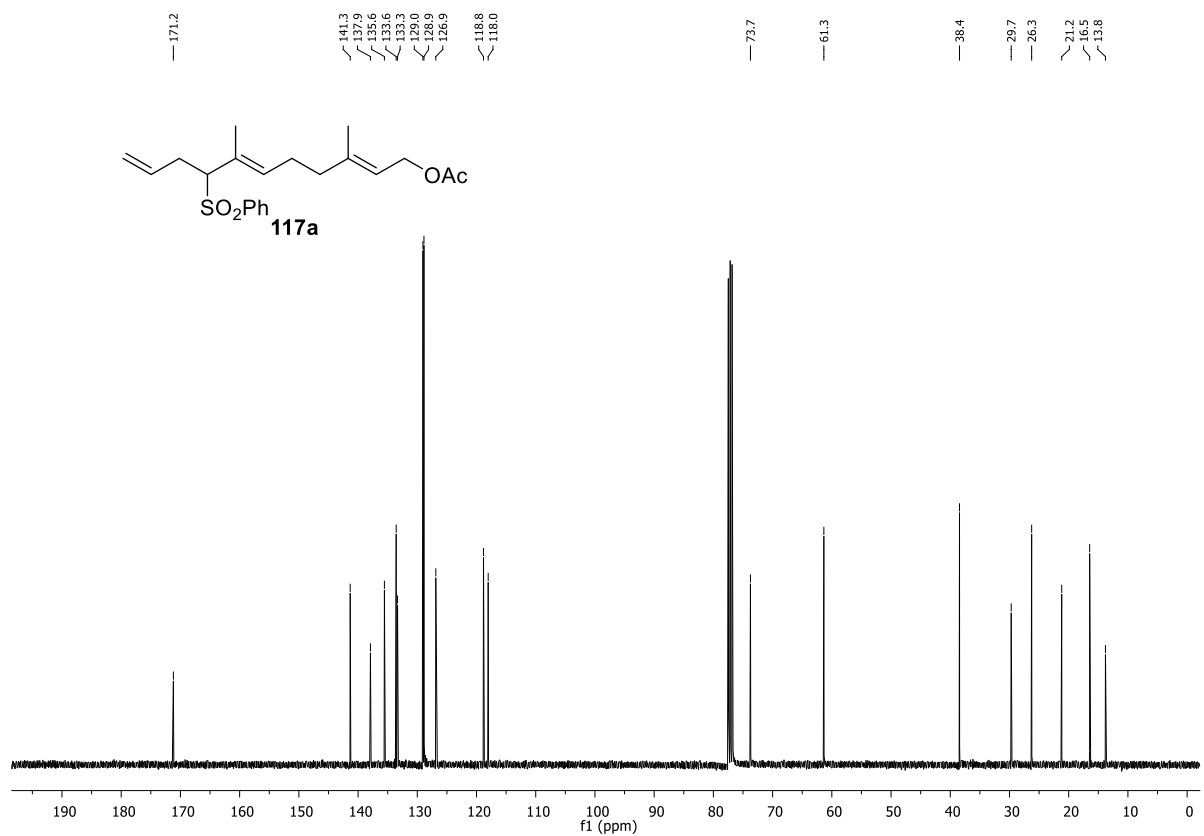
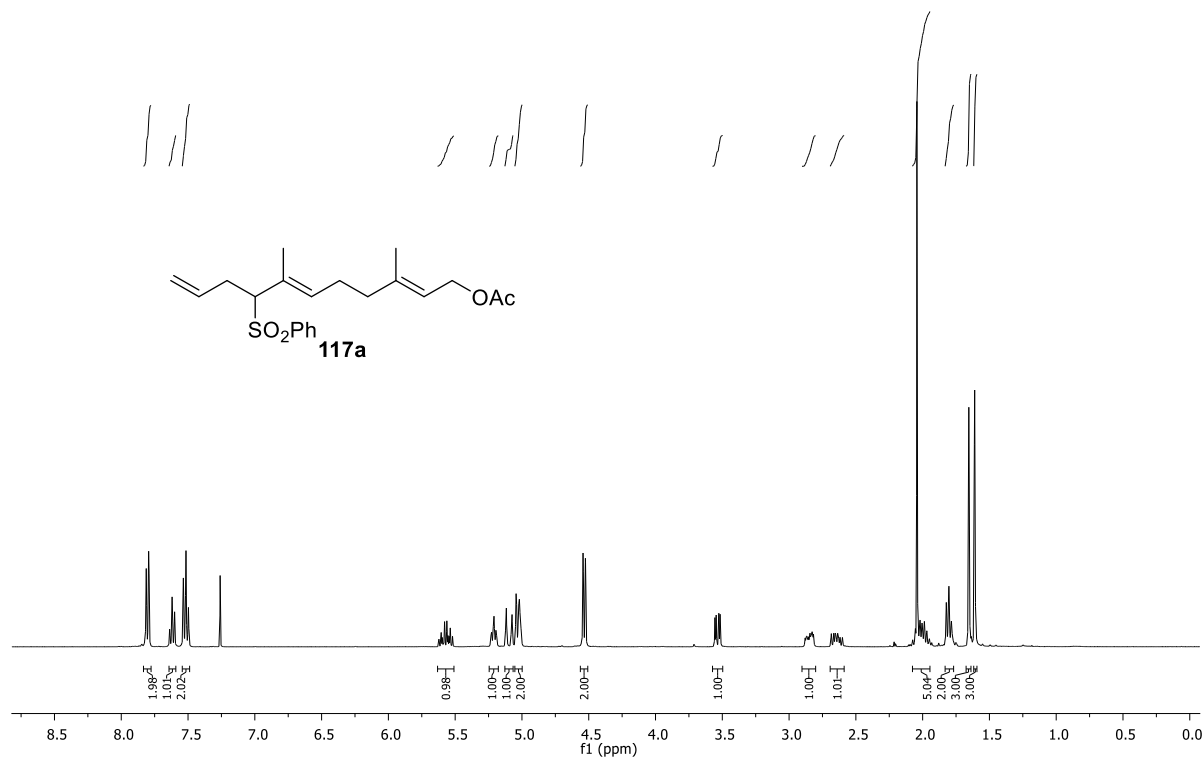
<sup>141</sup> R. Silvestri, M. G. Cascio, G. La Regina, F. Piscitelli, A. Lavecchia, A. Brizzi, S. Pasquini, M. Botta, E. Novellino, V. Di Marzo, D. Corelli, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1560–1576.

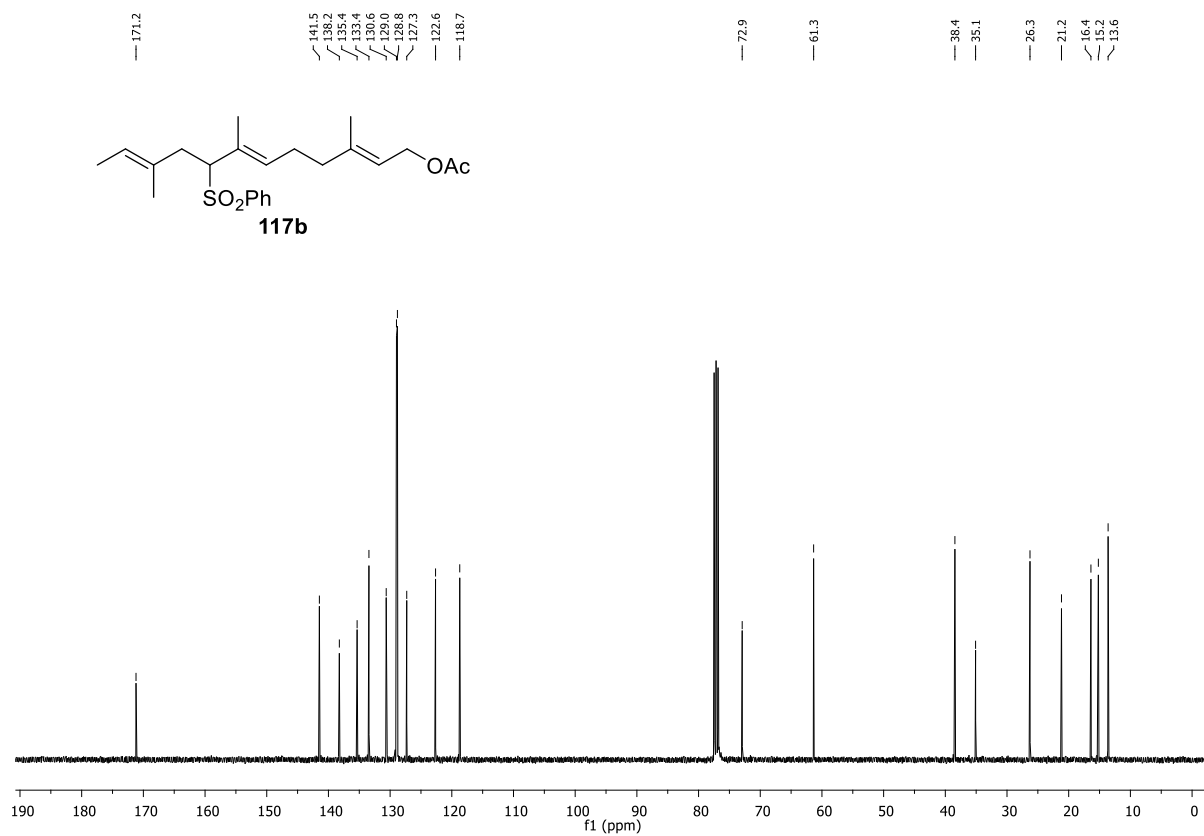
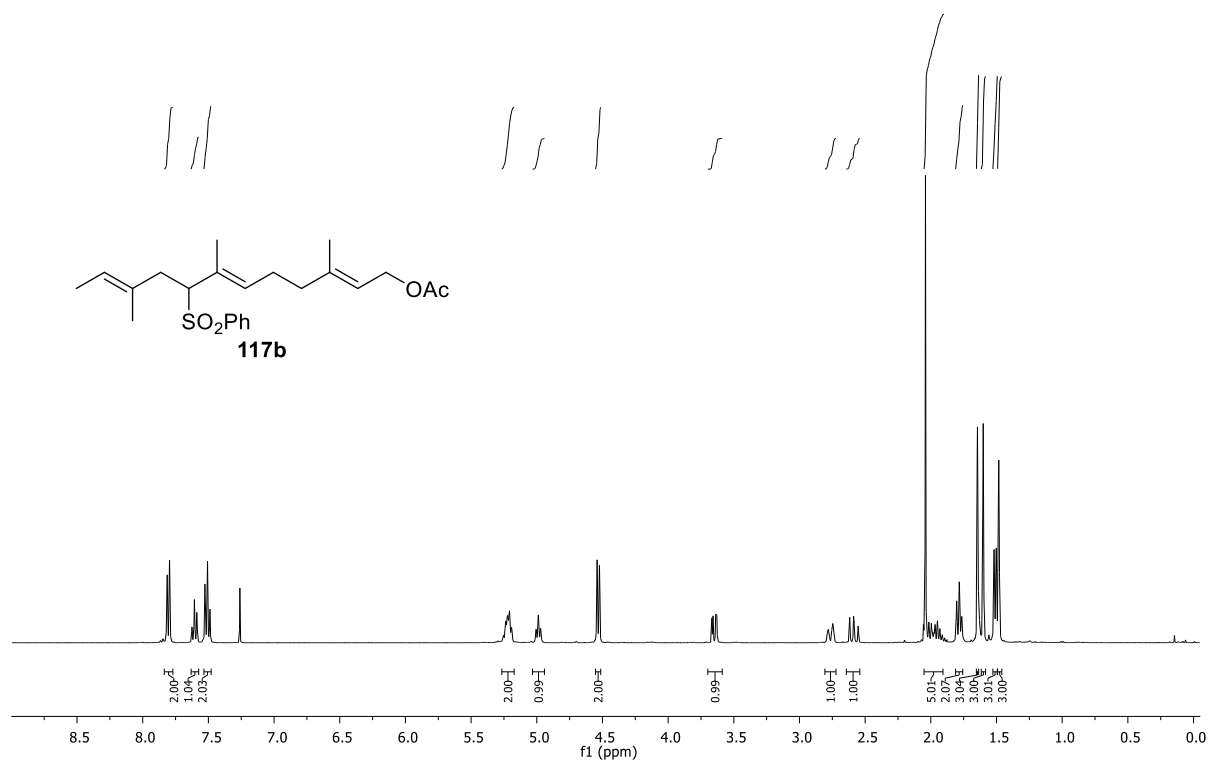
<sup>142</sup> H. Nishida, Y. Arikawa, K. Jirase, Patent US2009/156642 A1, **2009**.

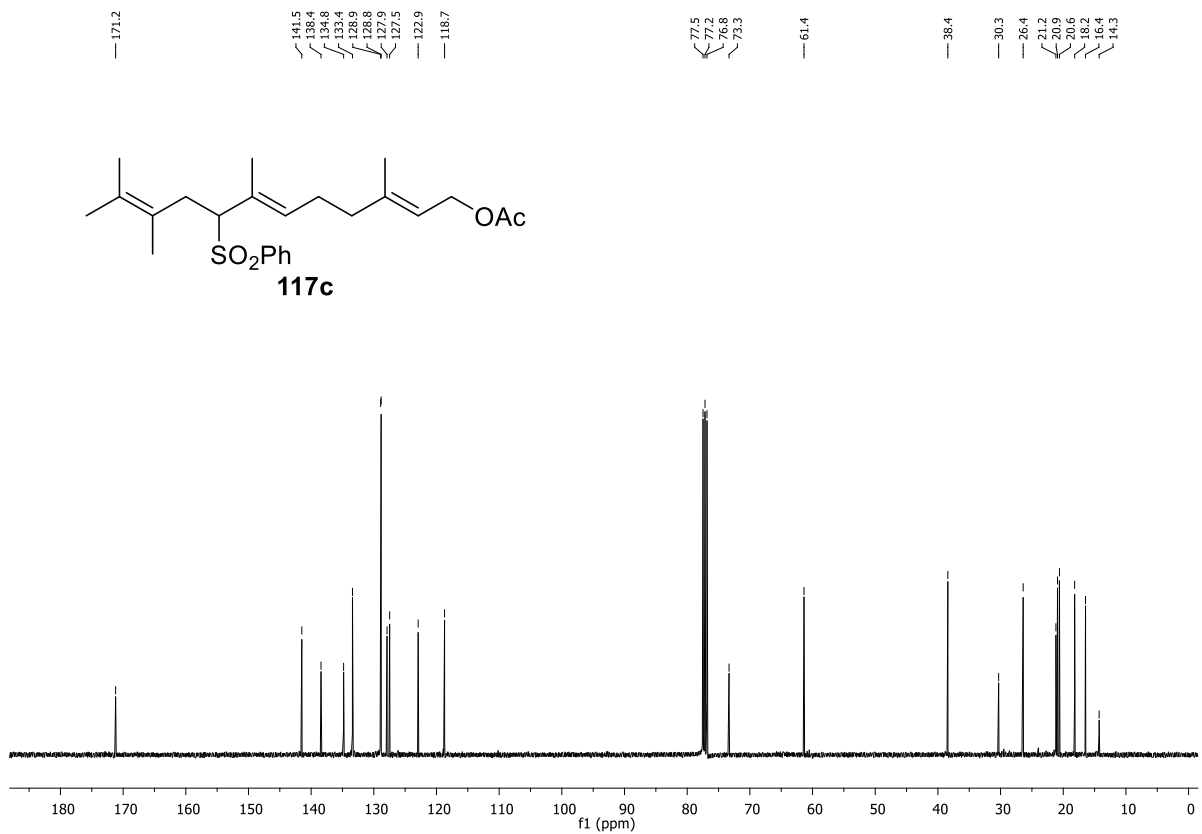
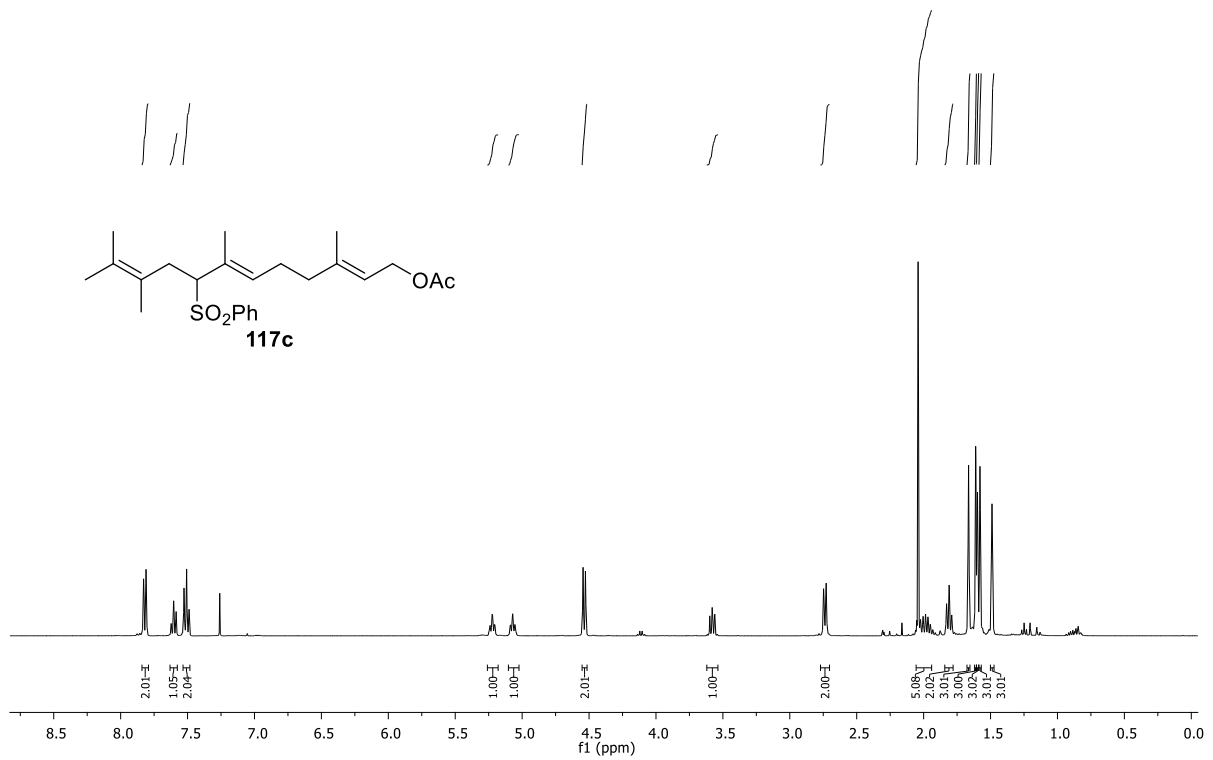
<sup>143</sup> W. Meng, R. P. Brigance, H. J. Chao, A. Fura, T. Harrity, J. Marcinkeviciene, S. P. O’Conor, J. K. Tamura, D. Xie, Y. Zhang, H. E. Klei, K. Kish, C. A. Weigelt, H. Turdi, A. Wang, R. Zahler, M. S. Kirby, L. G. Hamann, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5620.

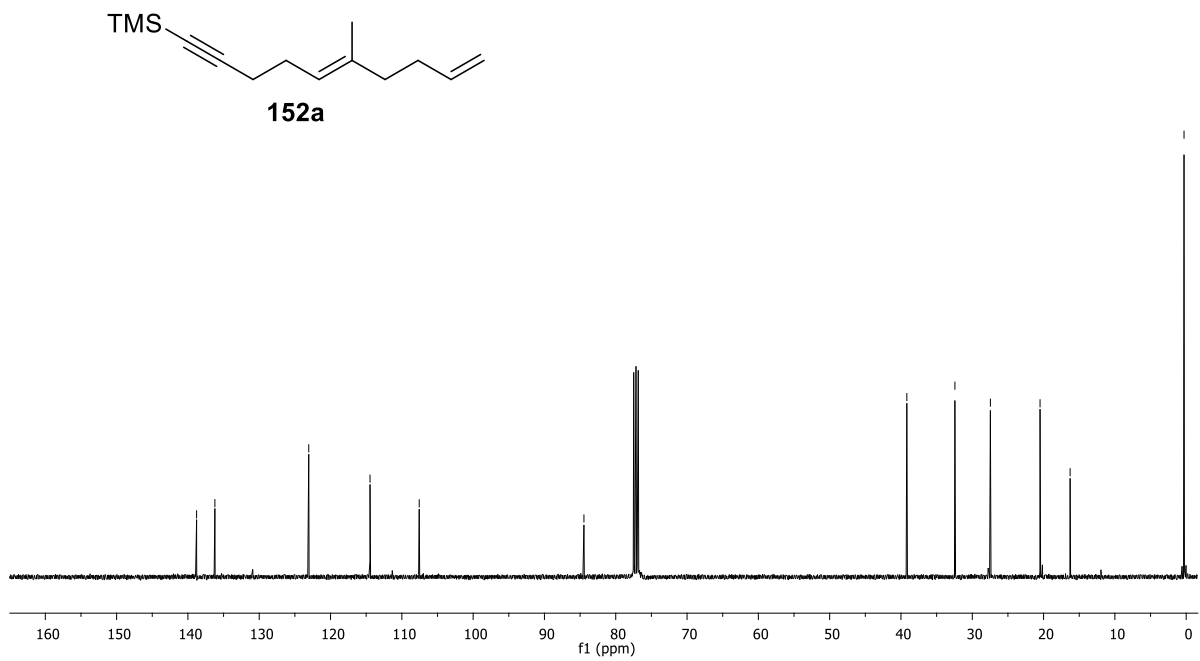
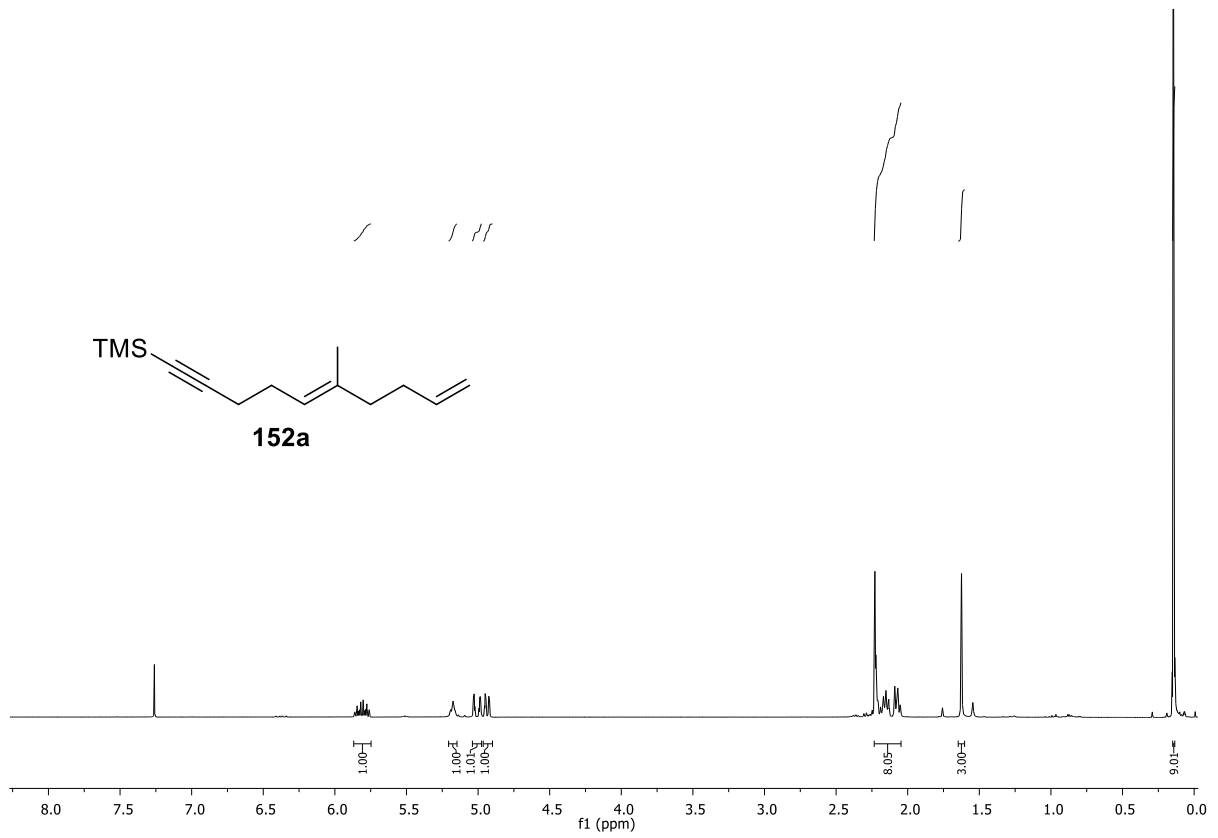


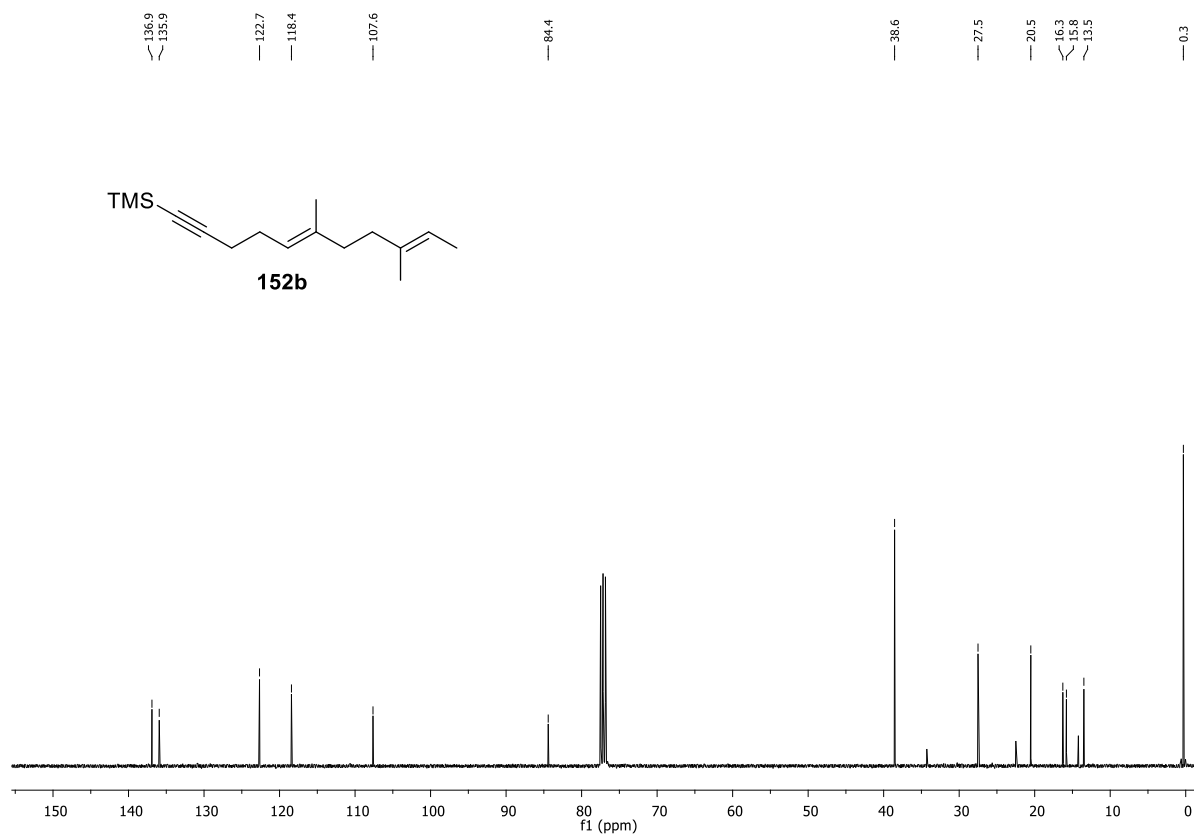
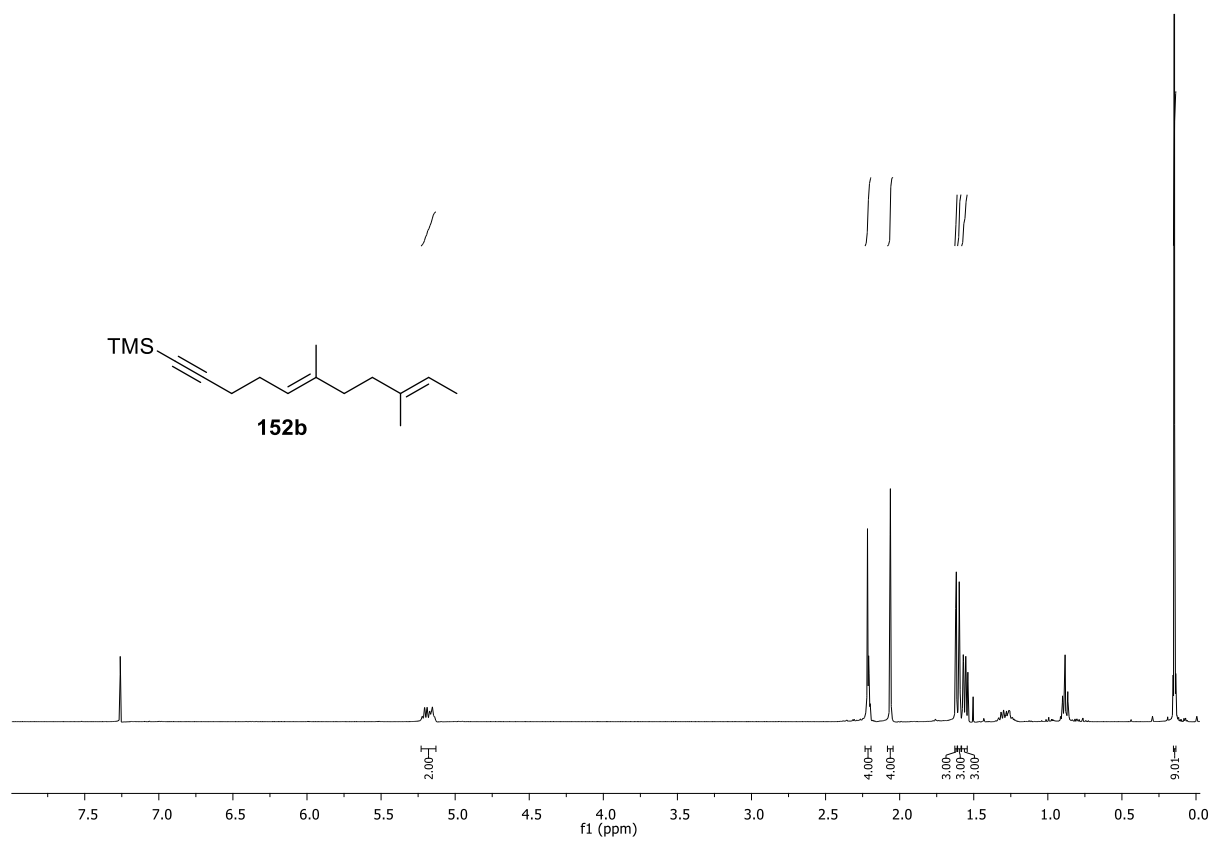
## 11 Anhang

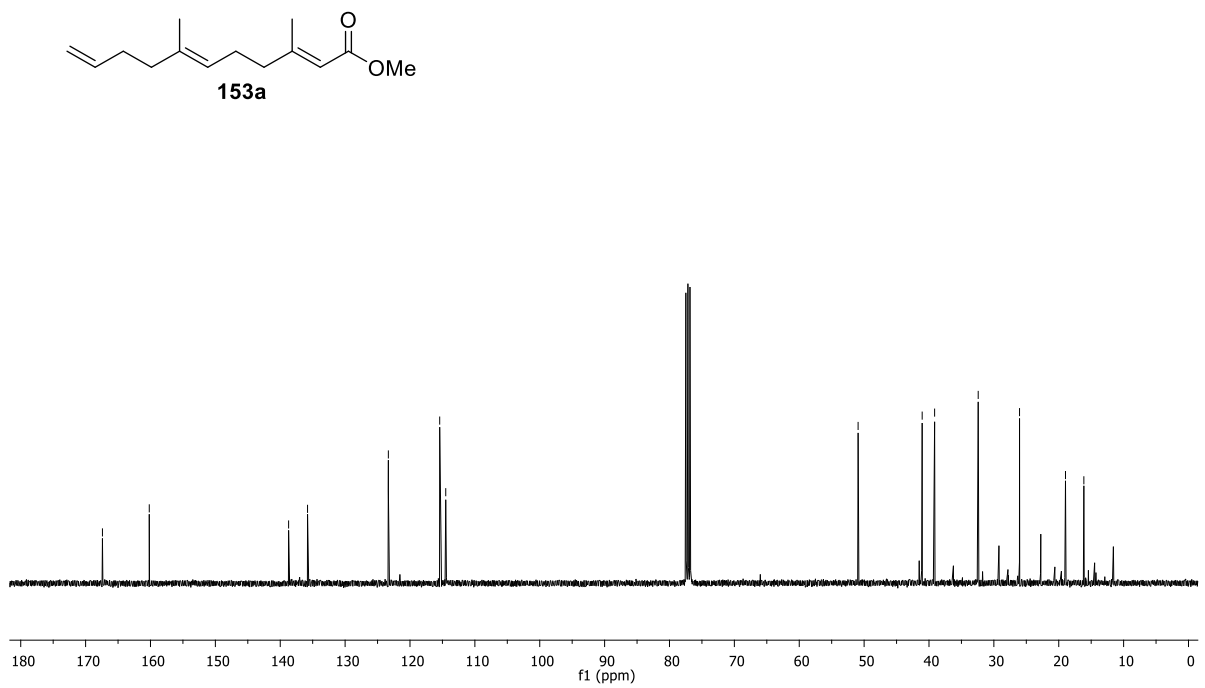
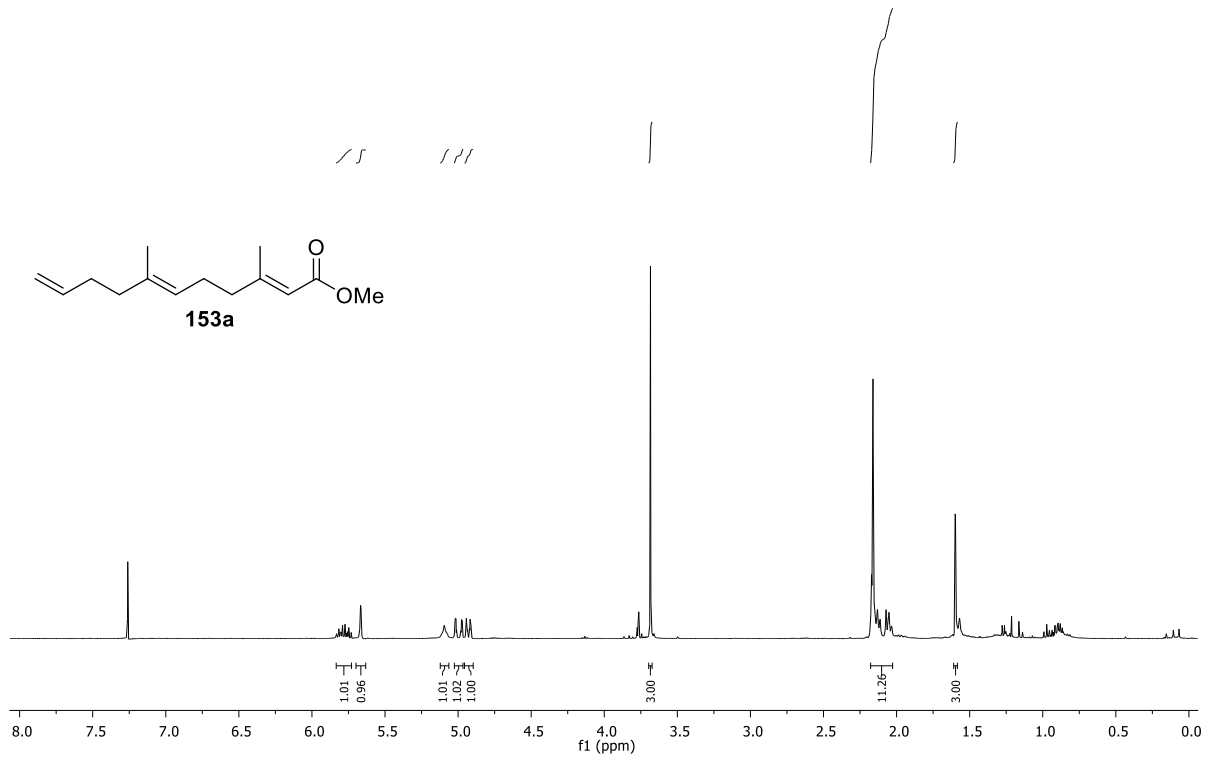


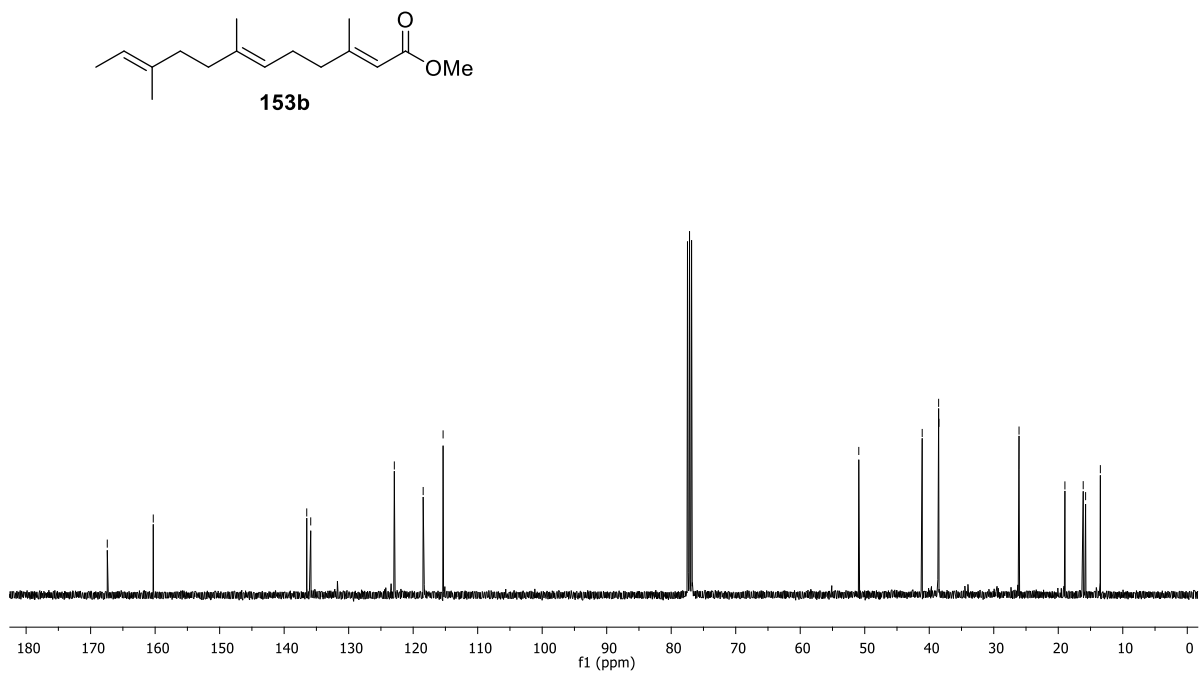
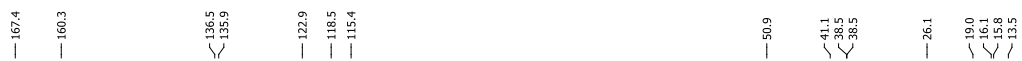
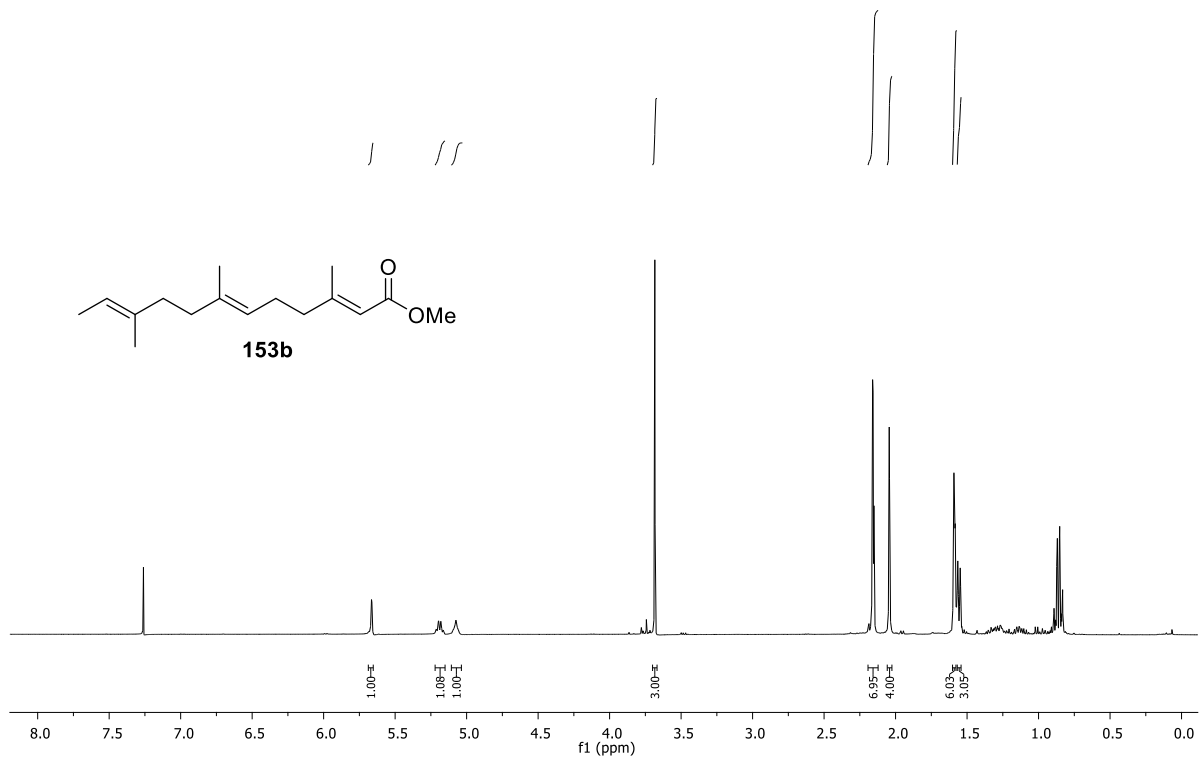


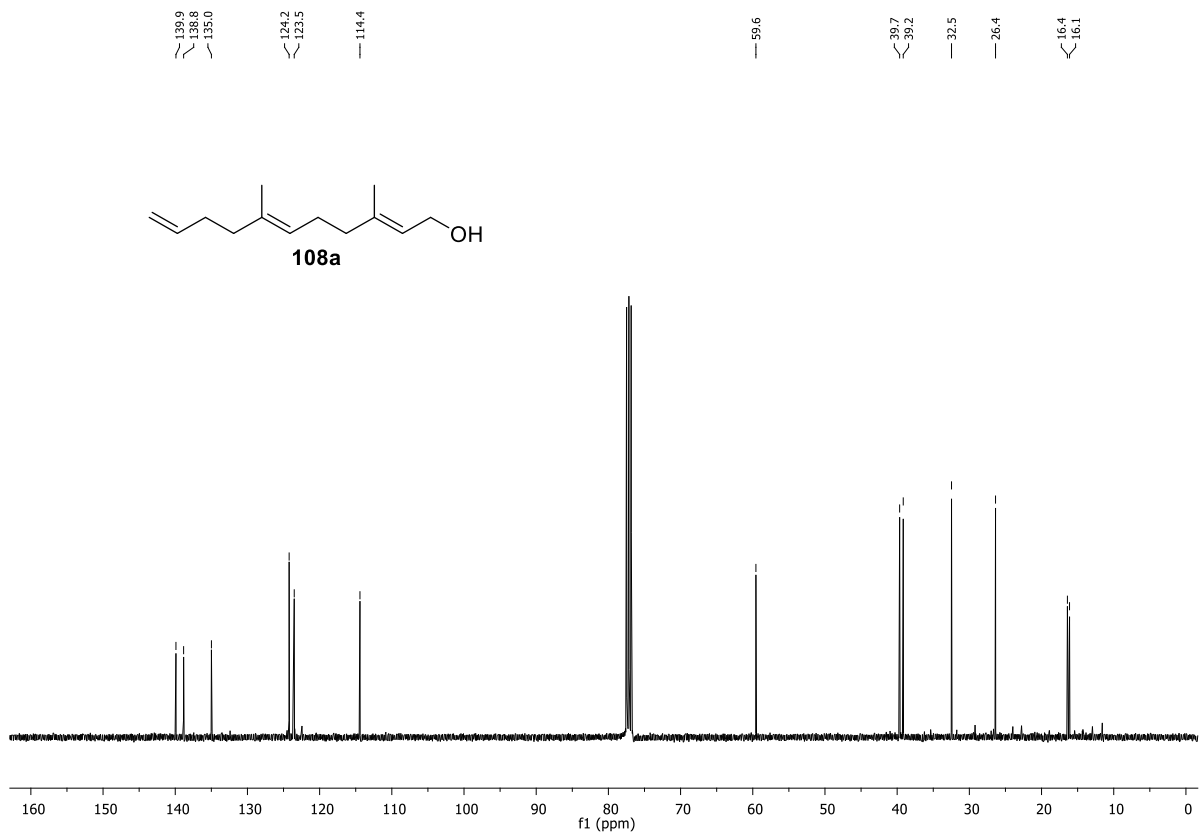
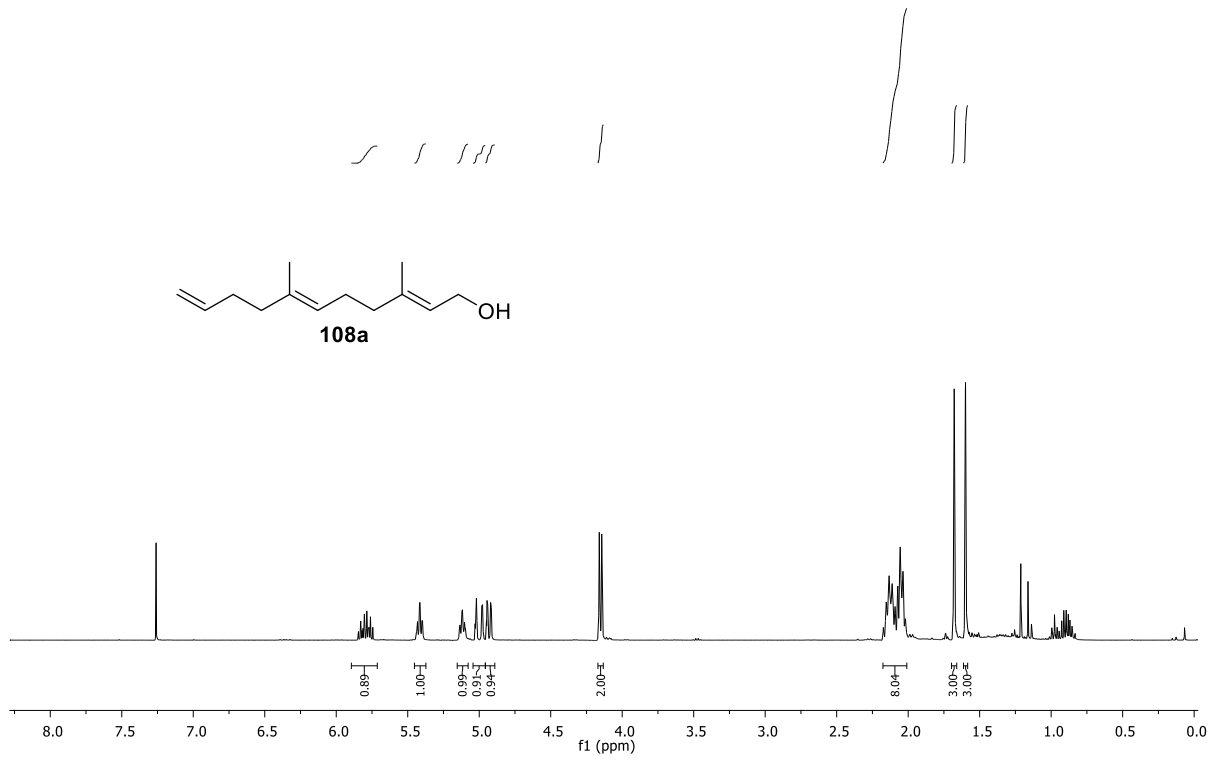




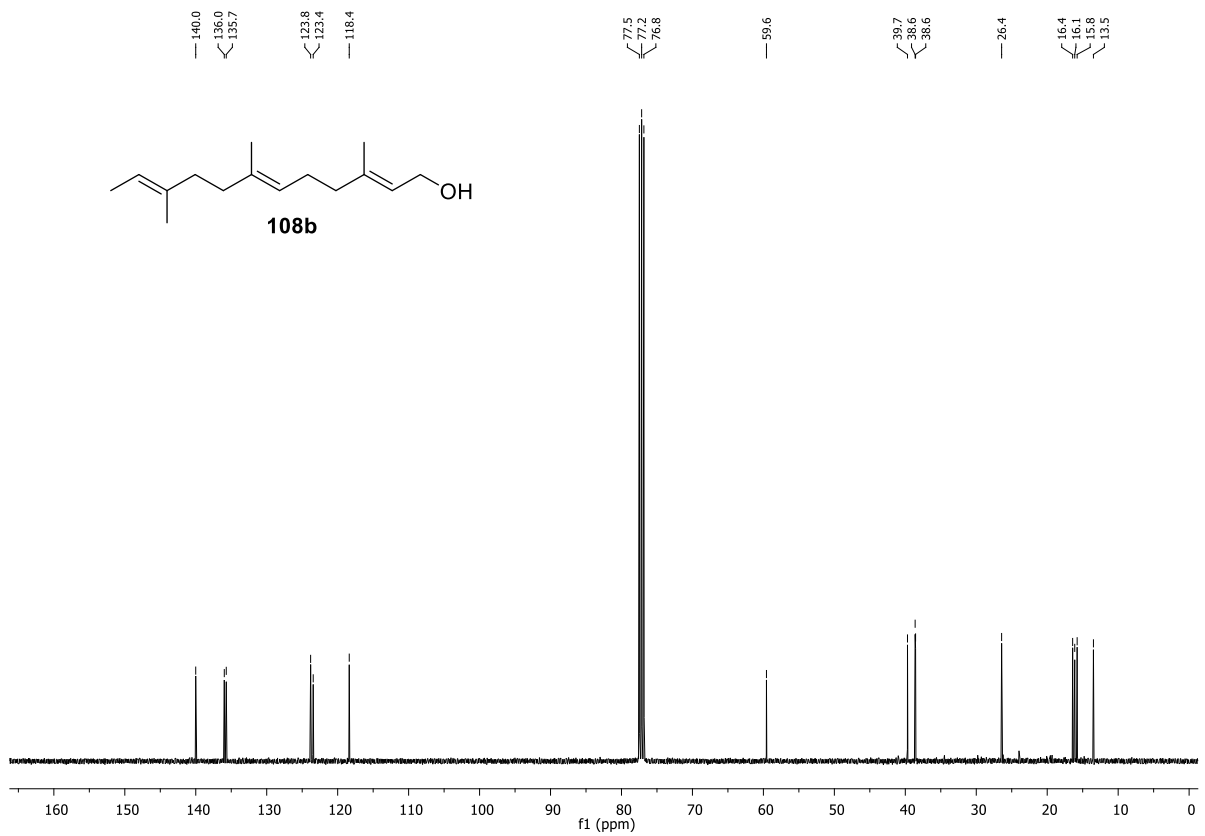
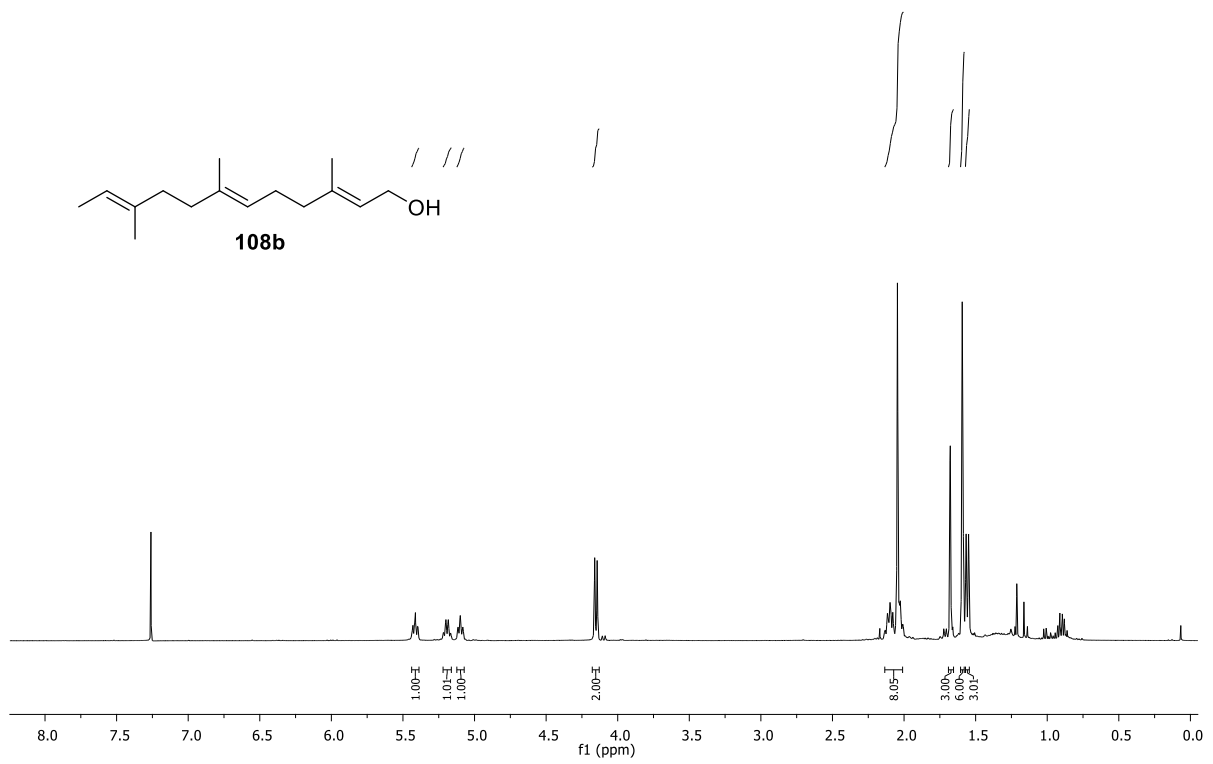


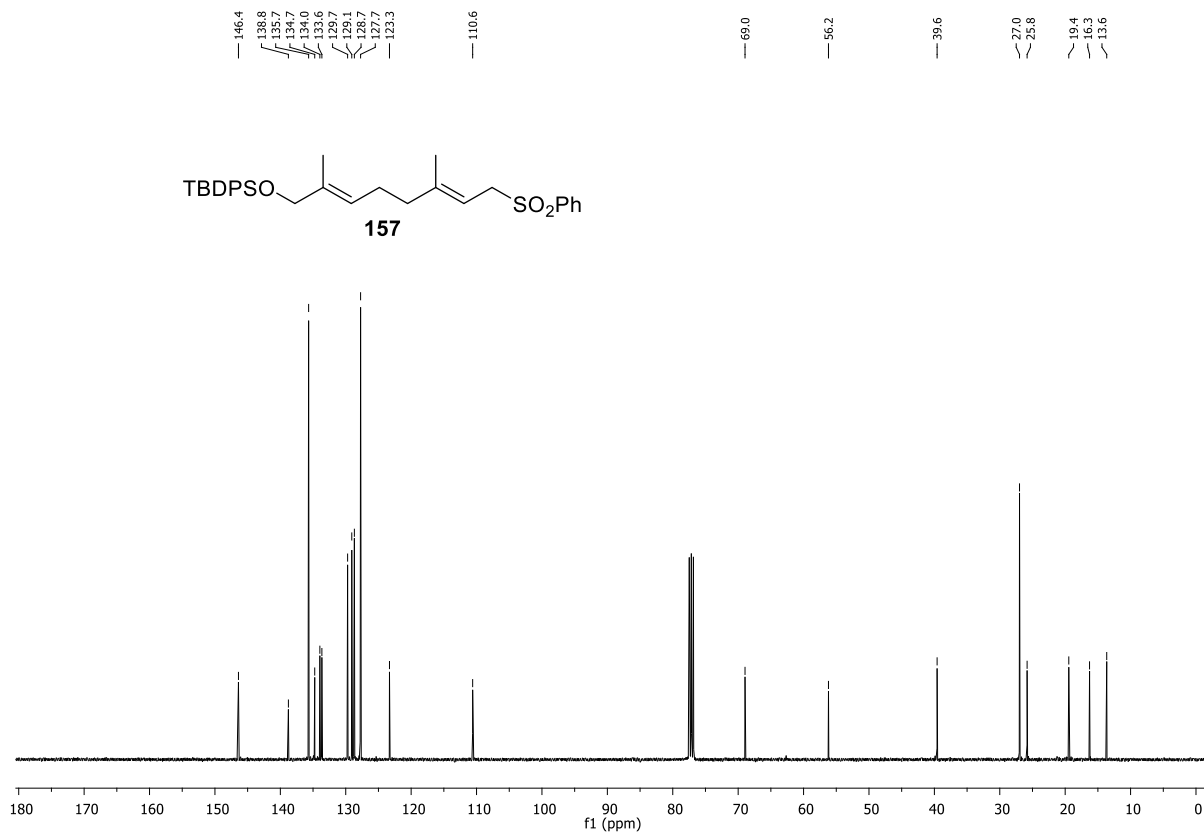
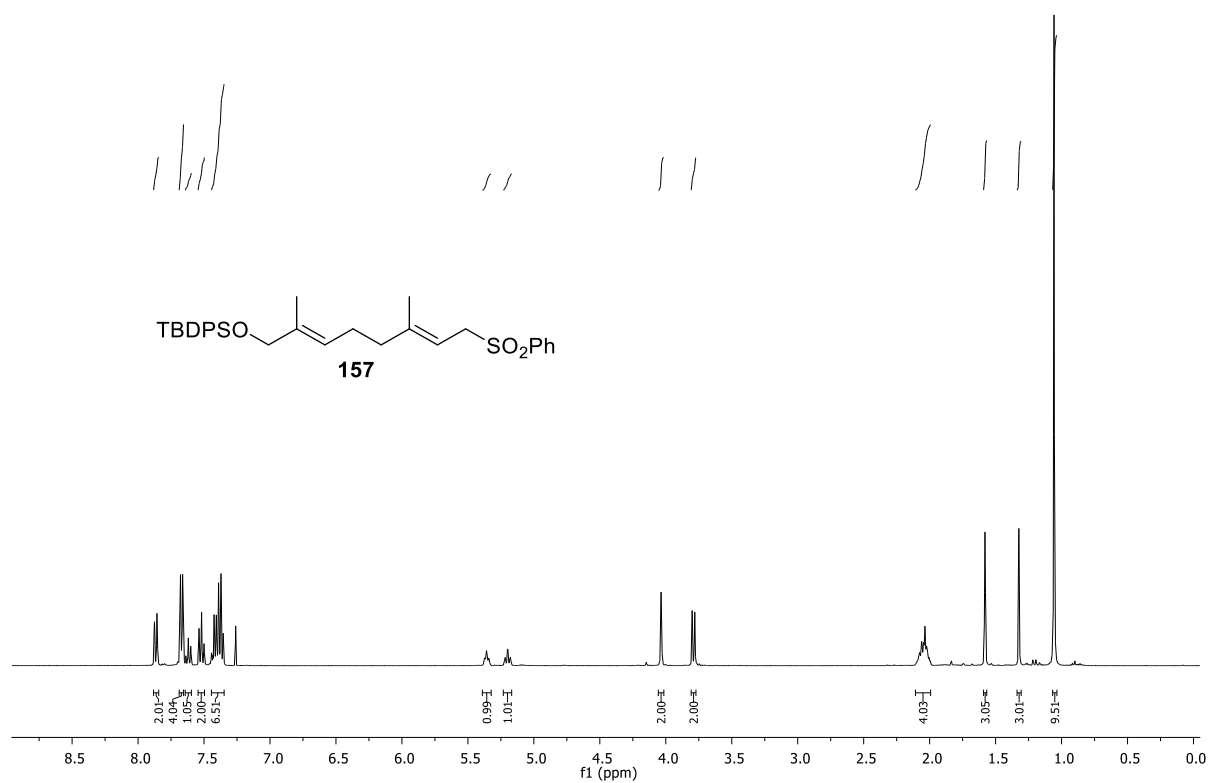


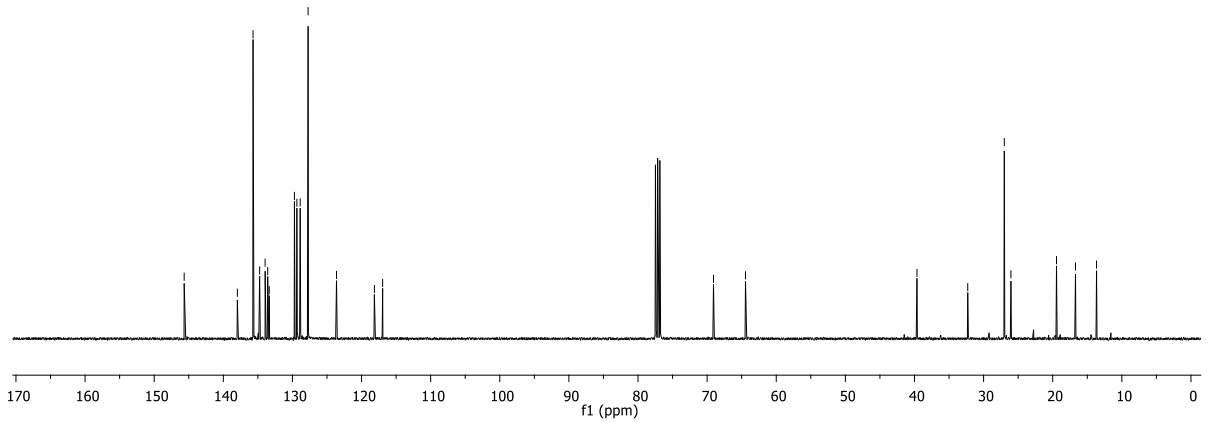
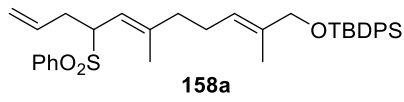
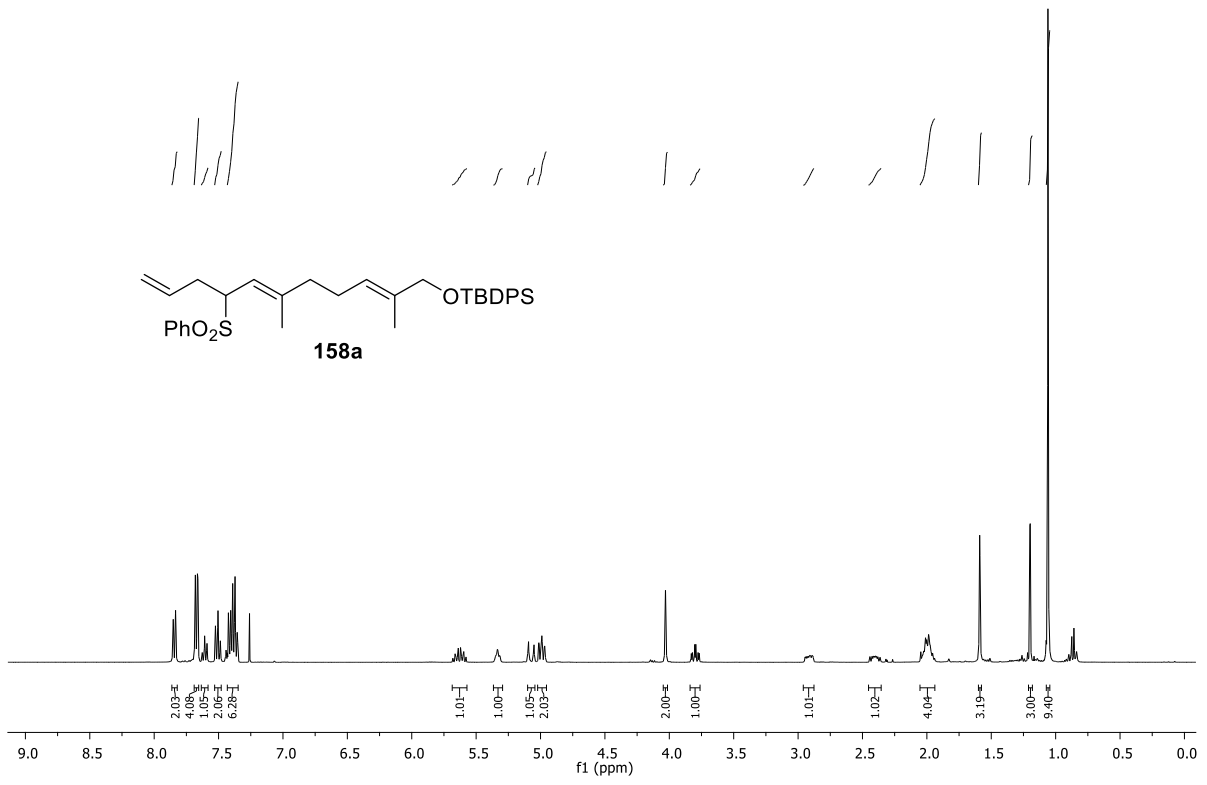


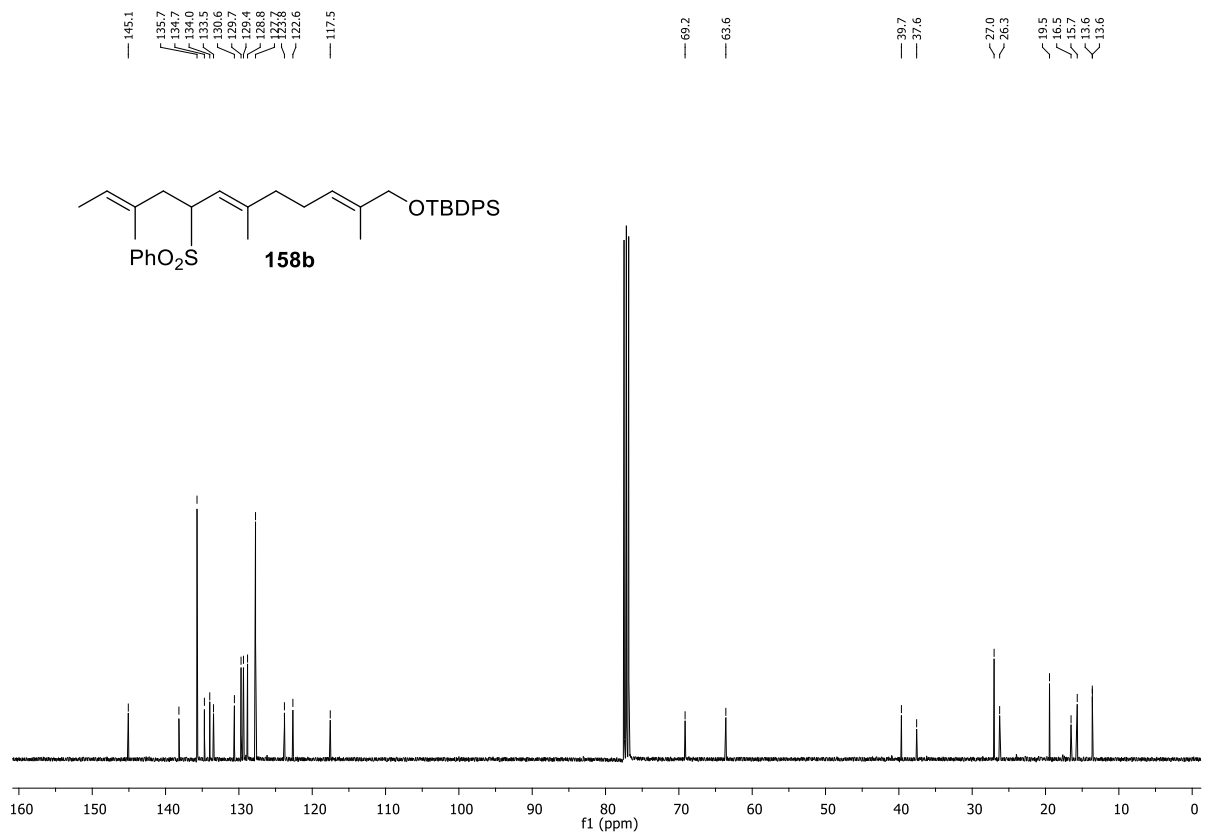
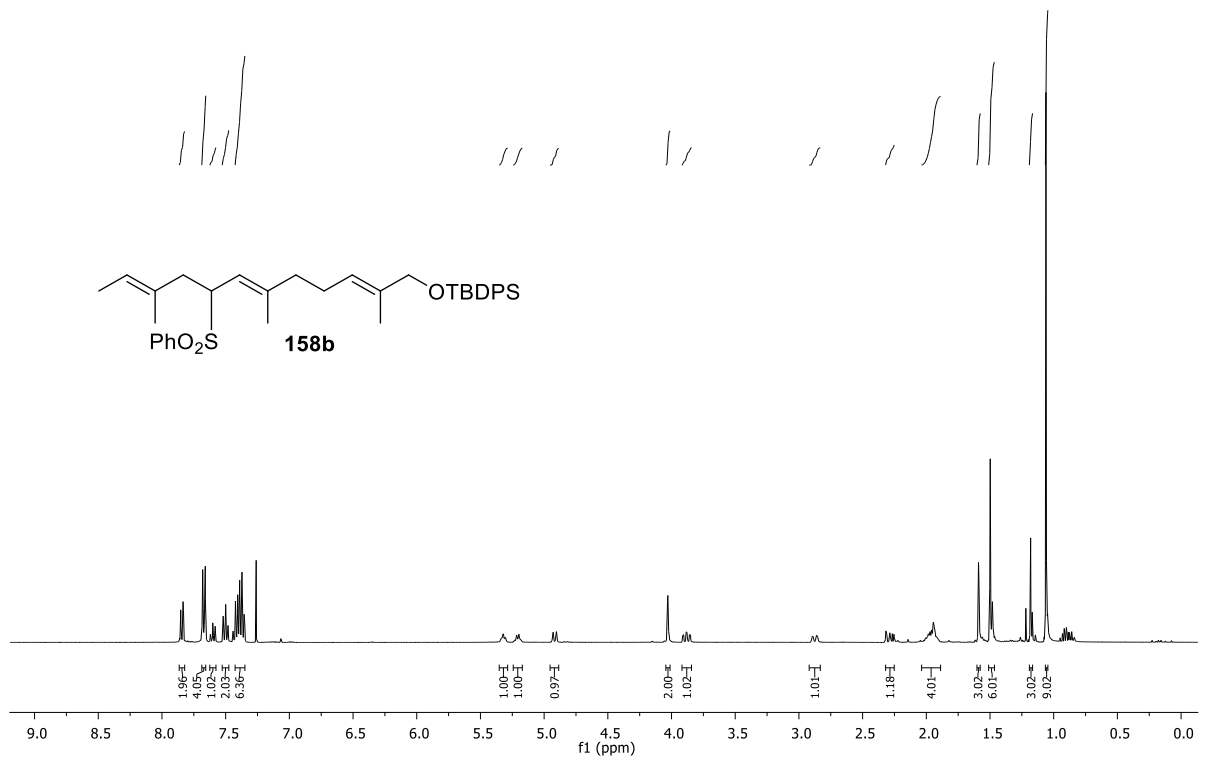


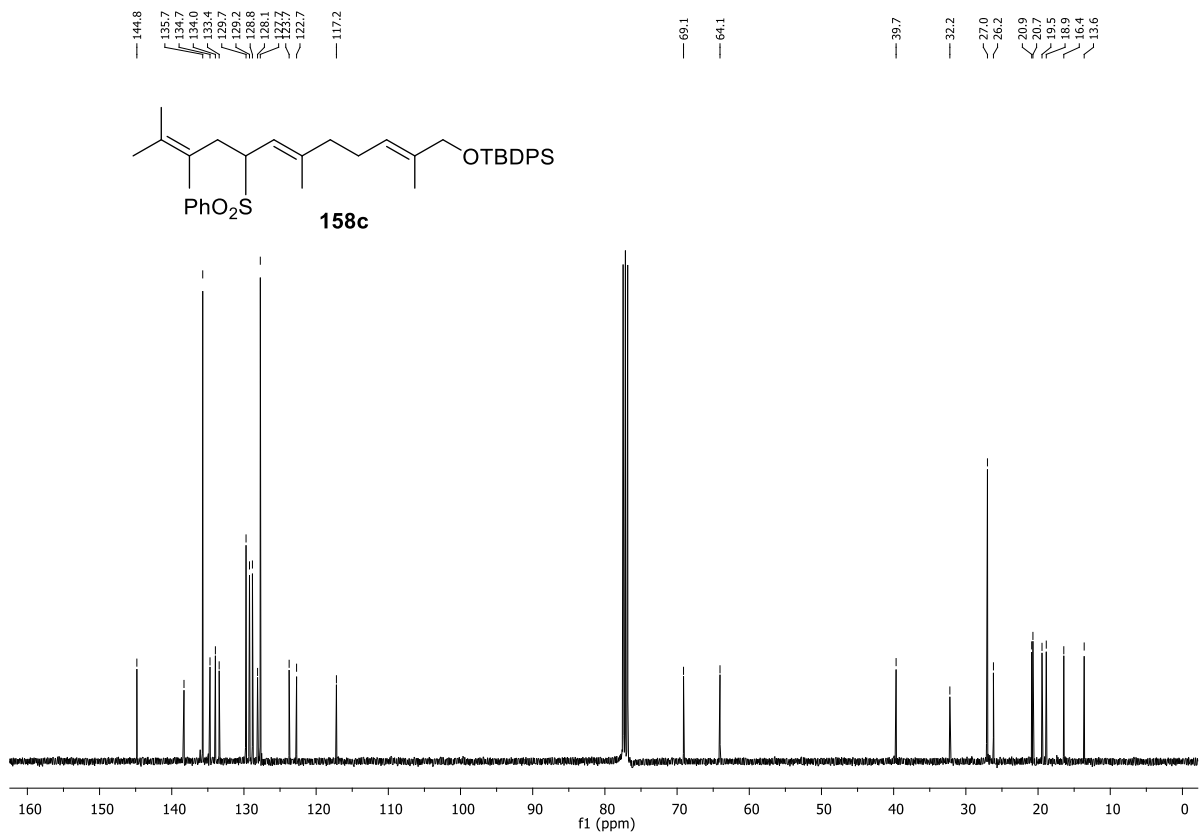
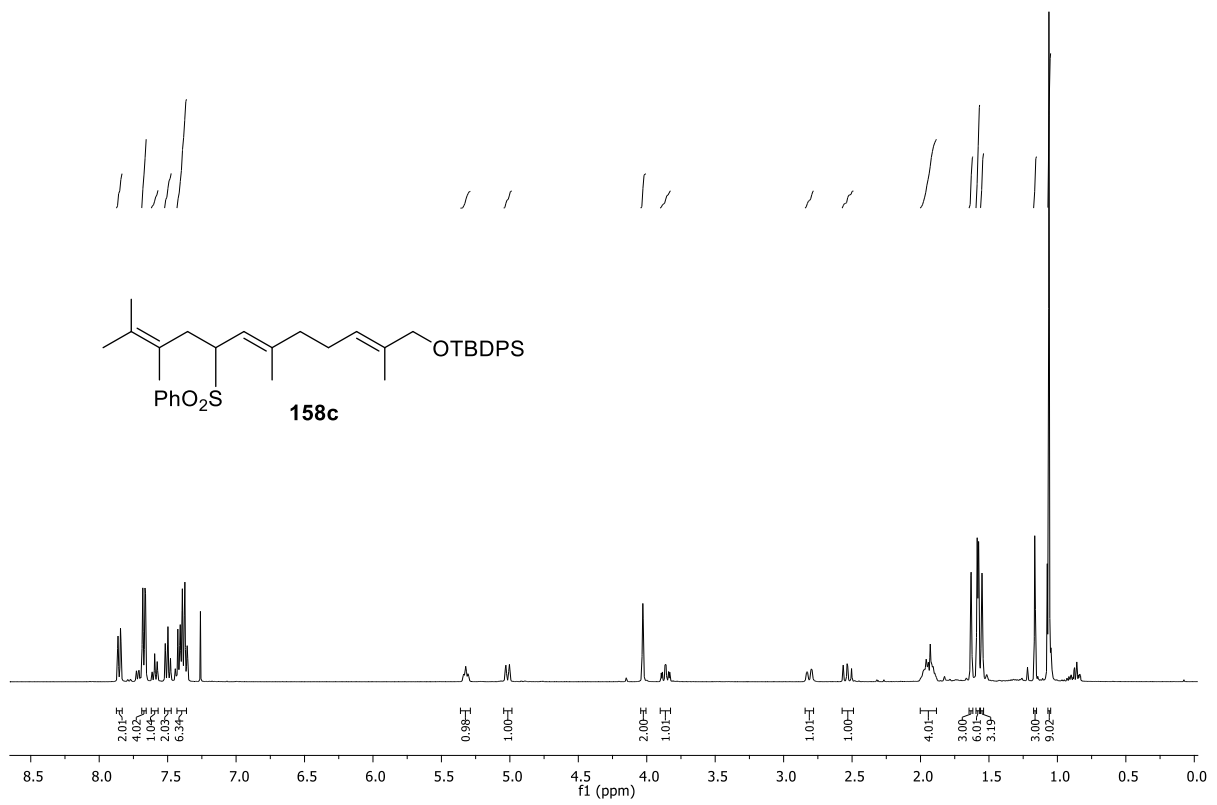


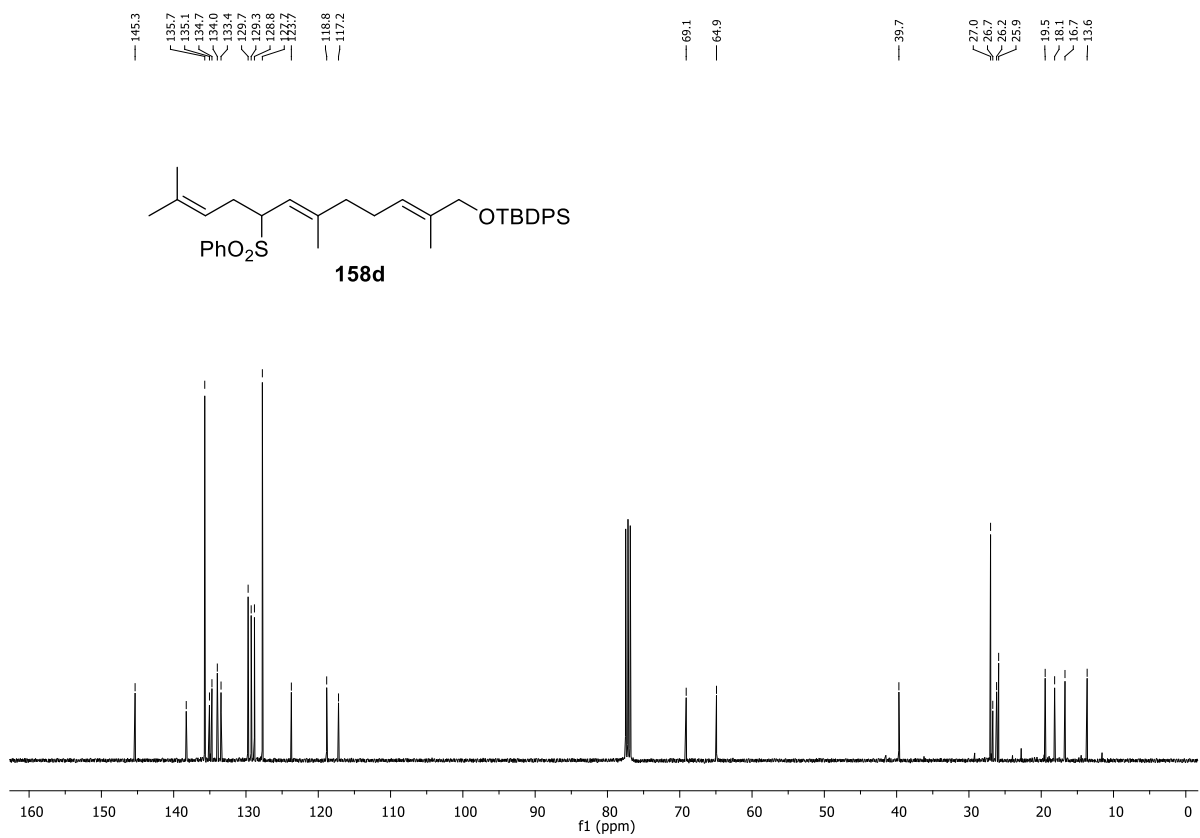
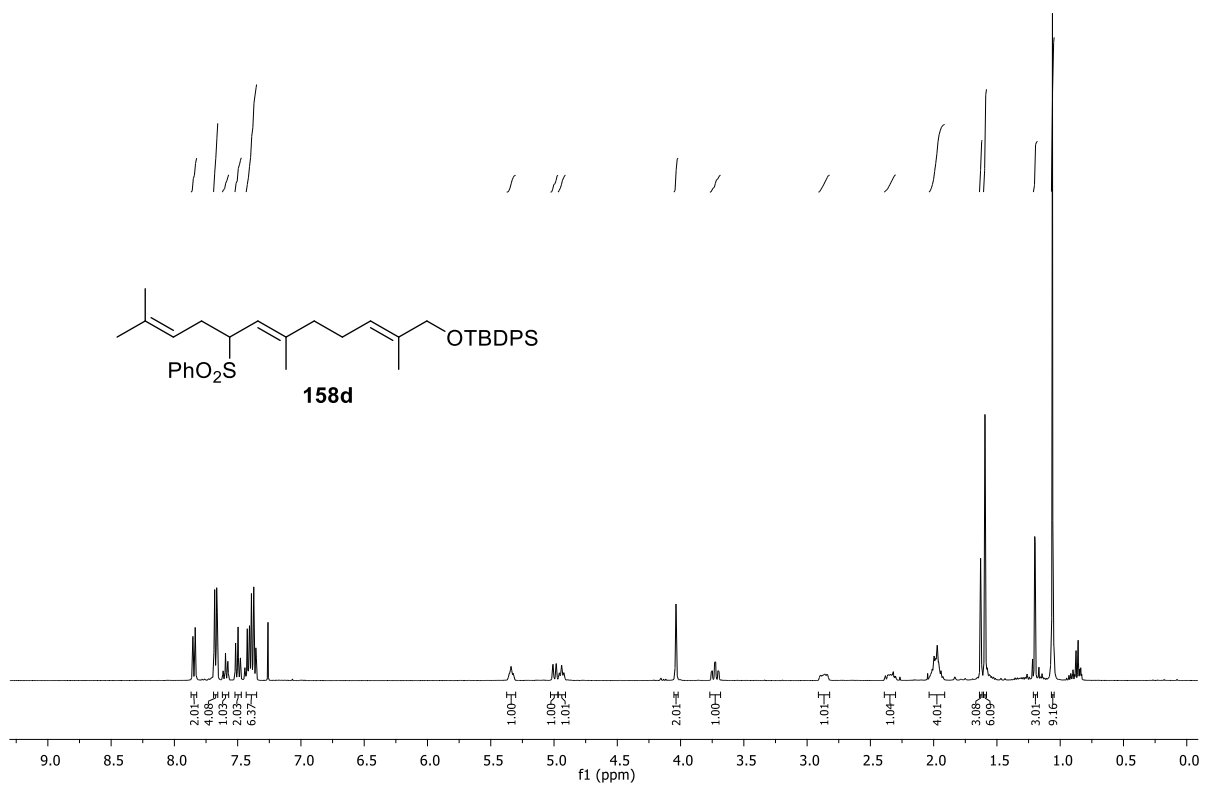


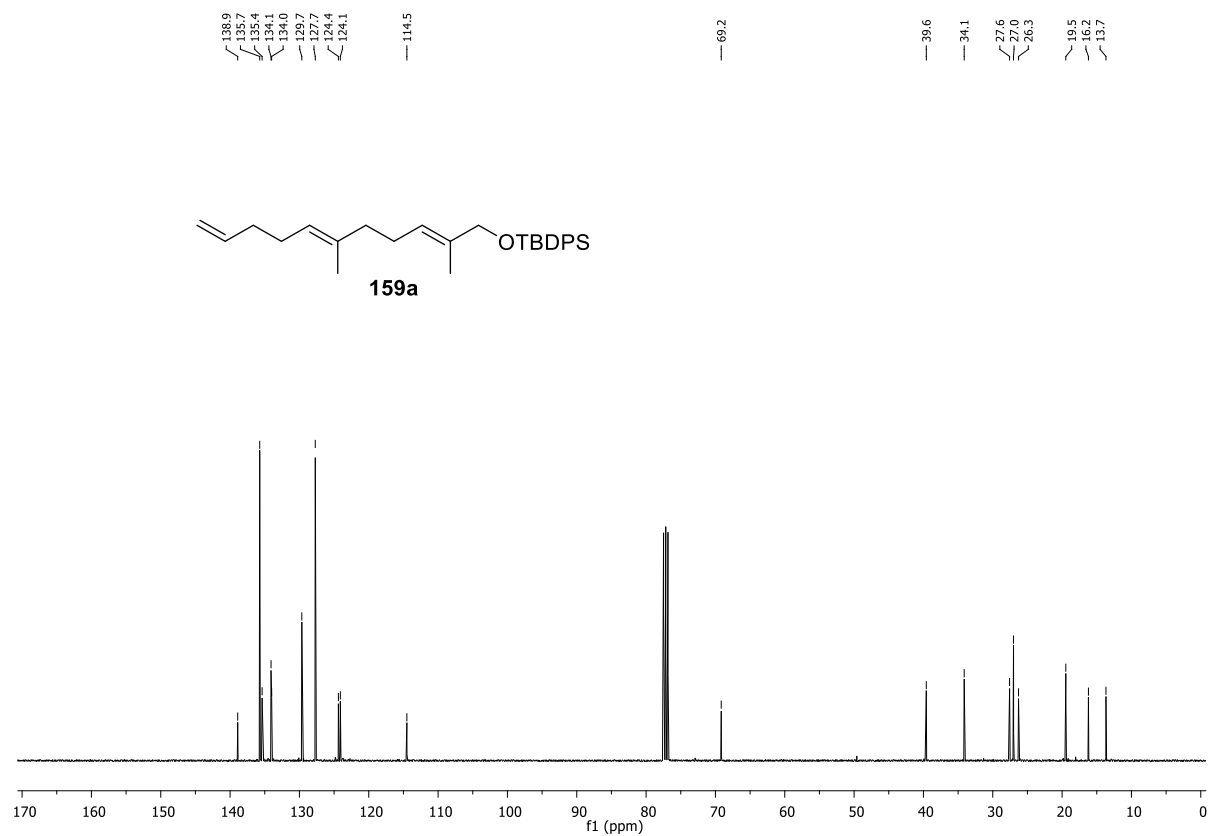
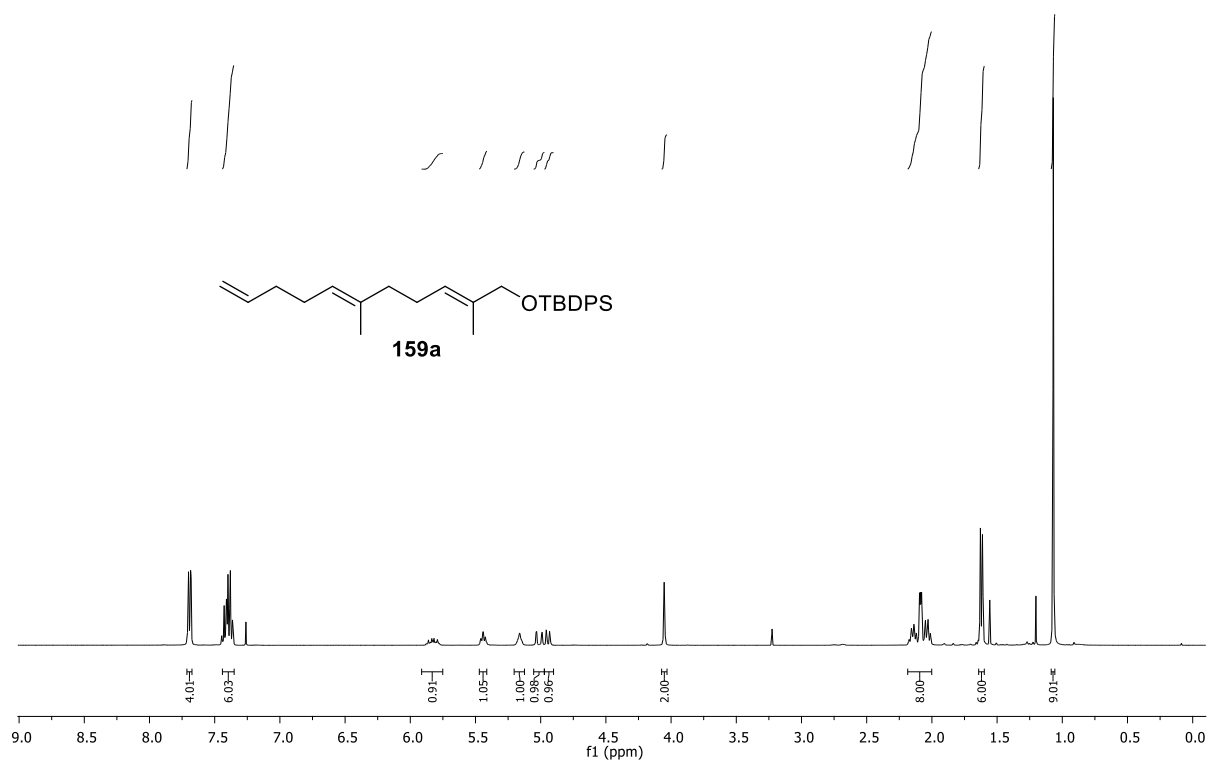


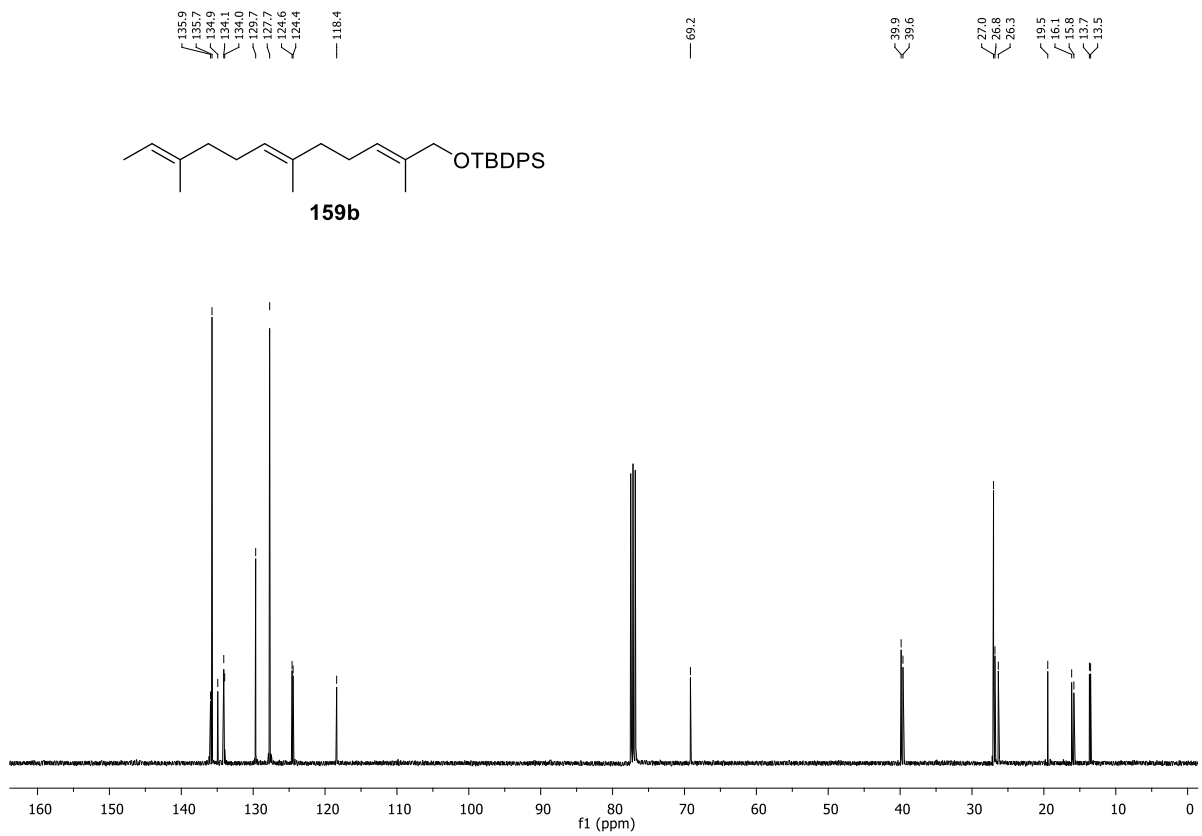
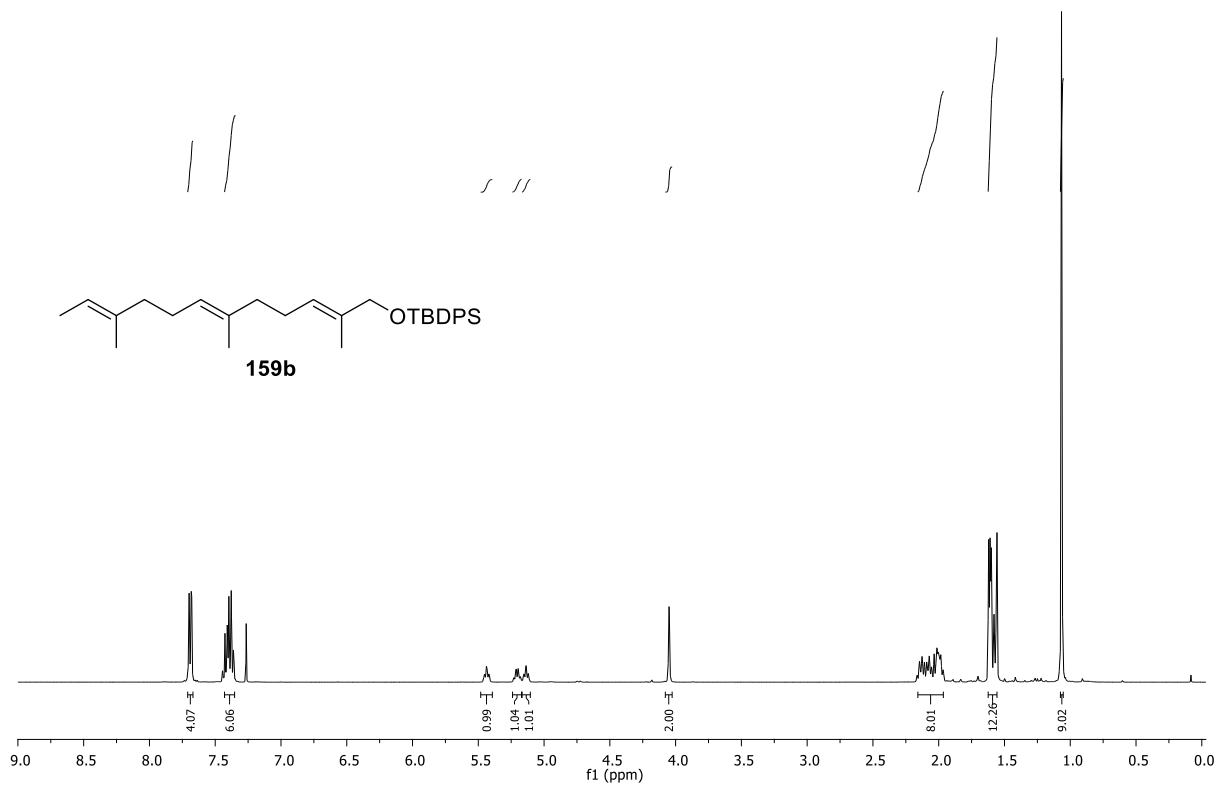




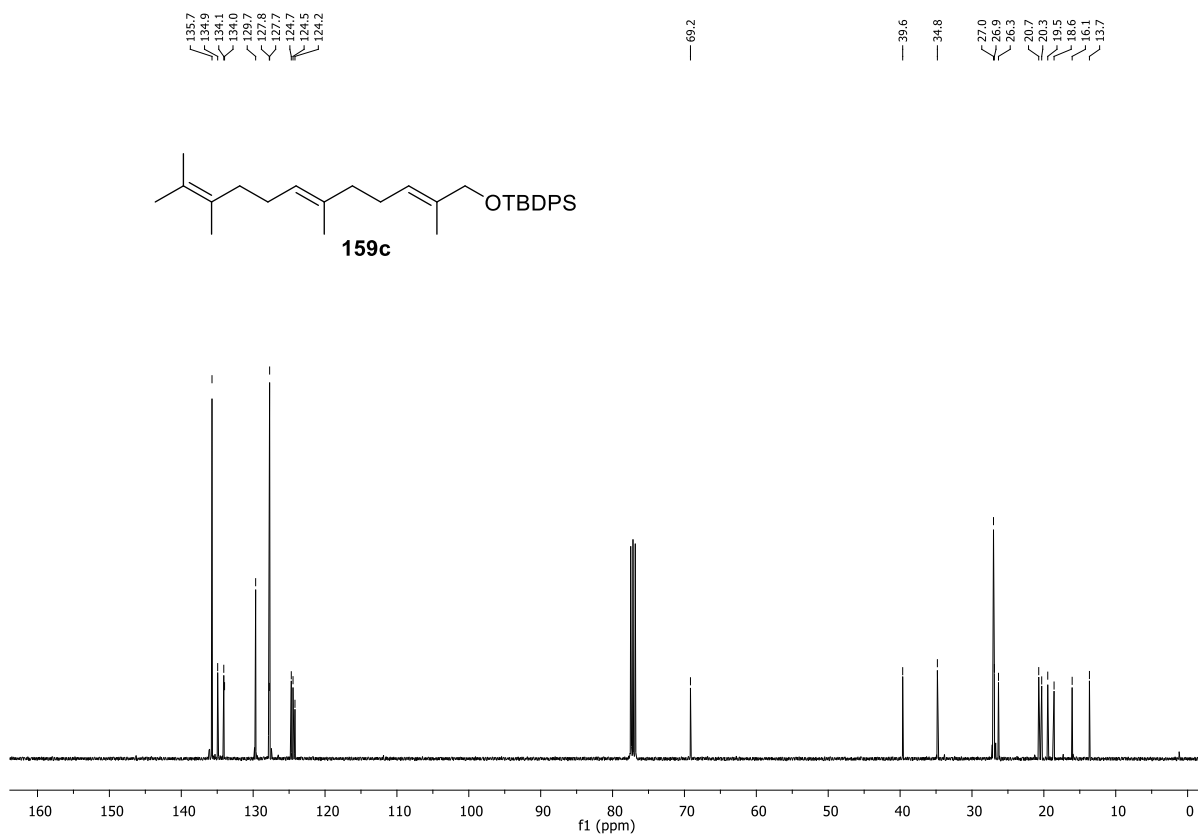
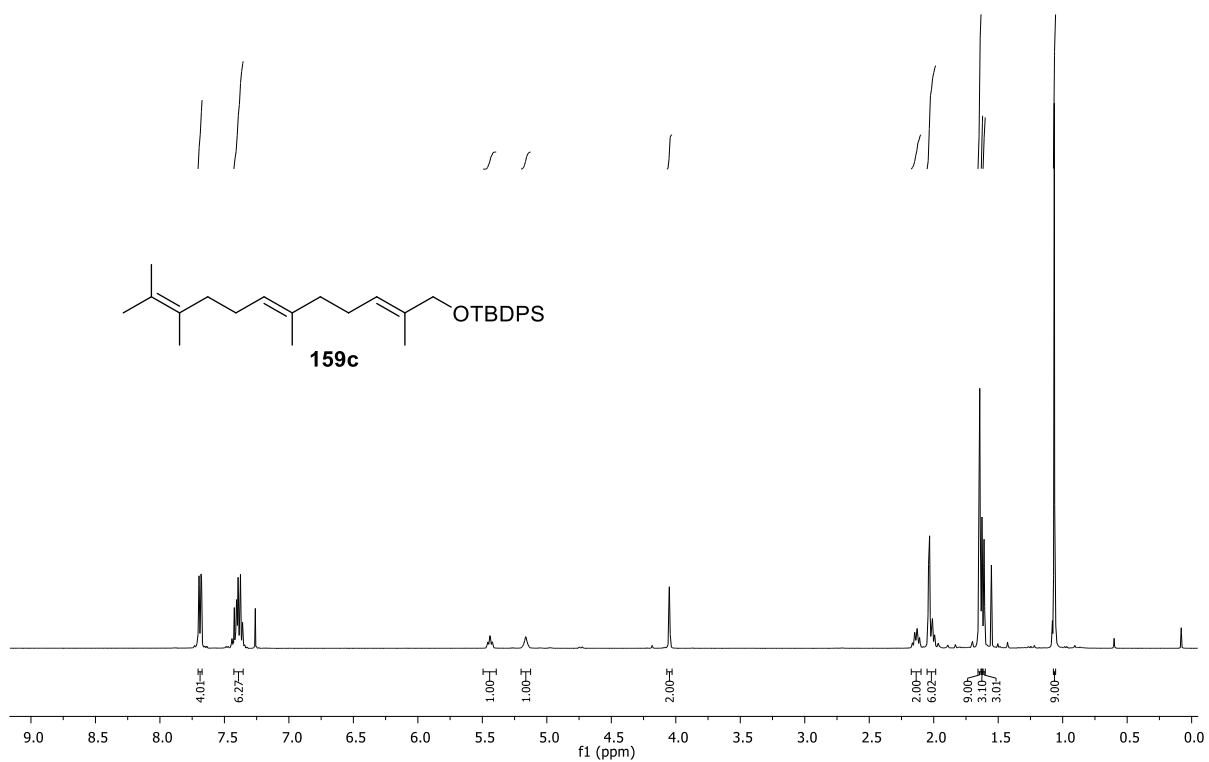


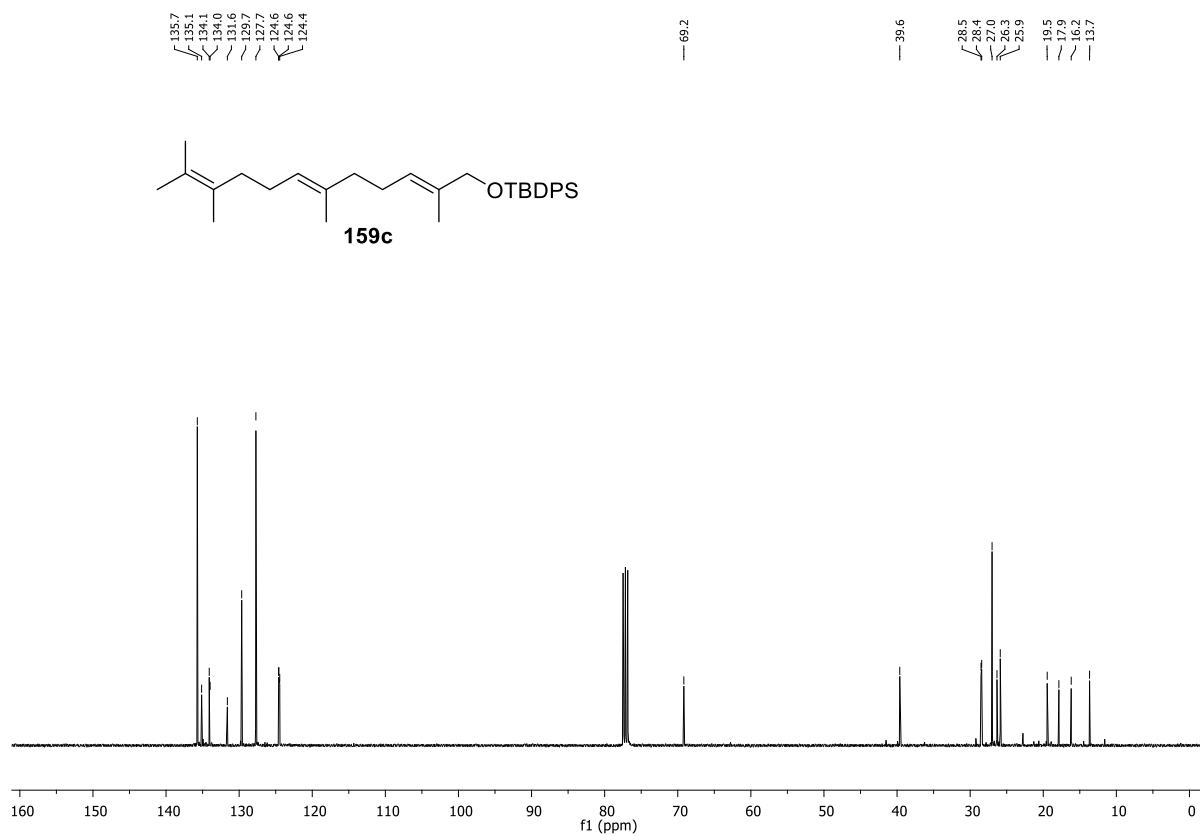
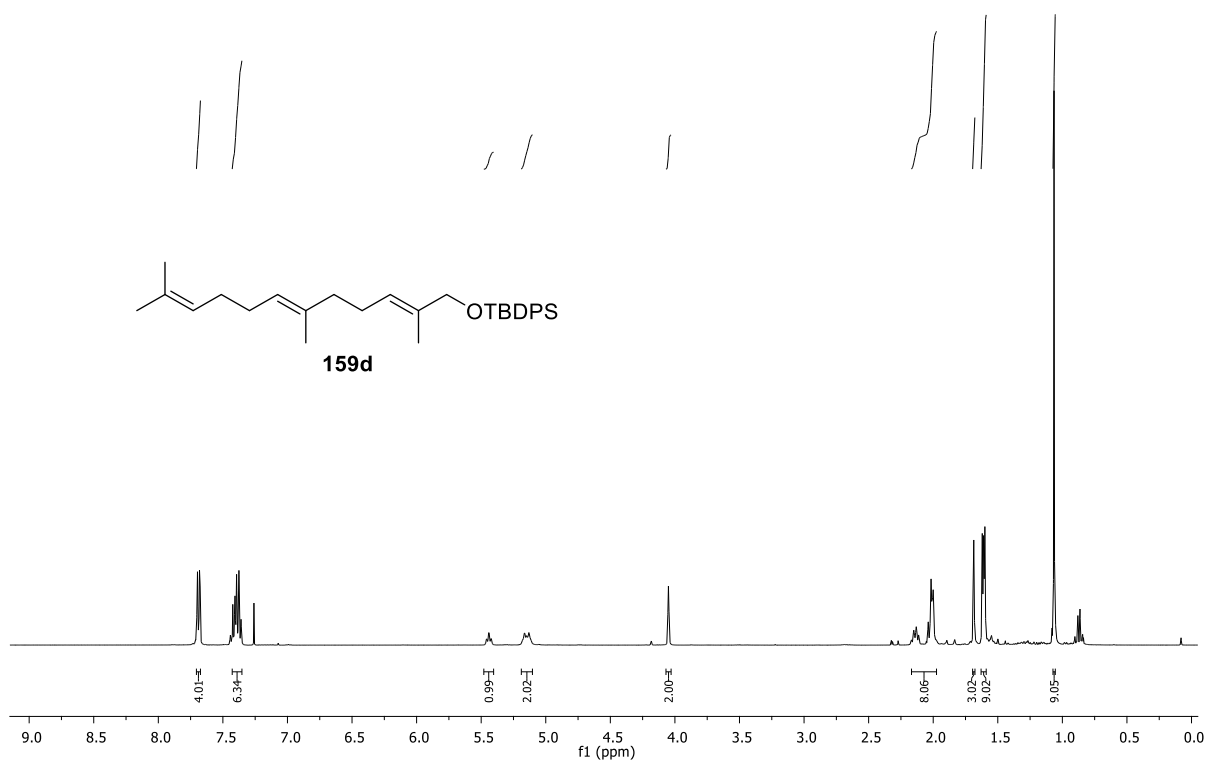


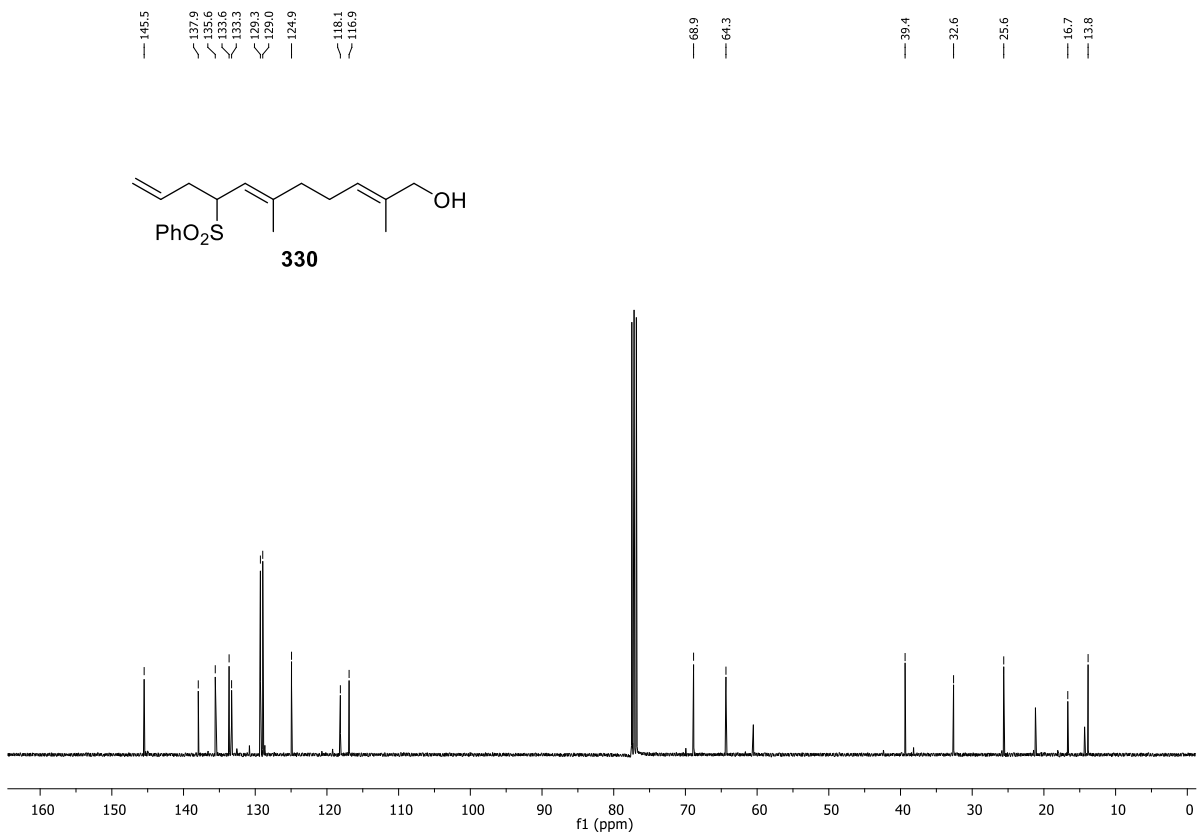
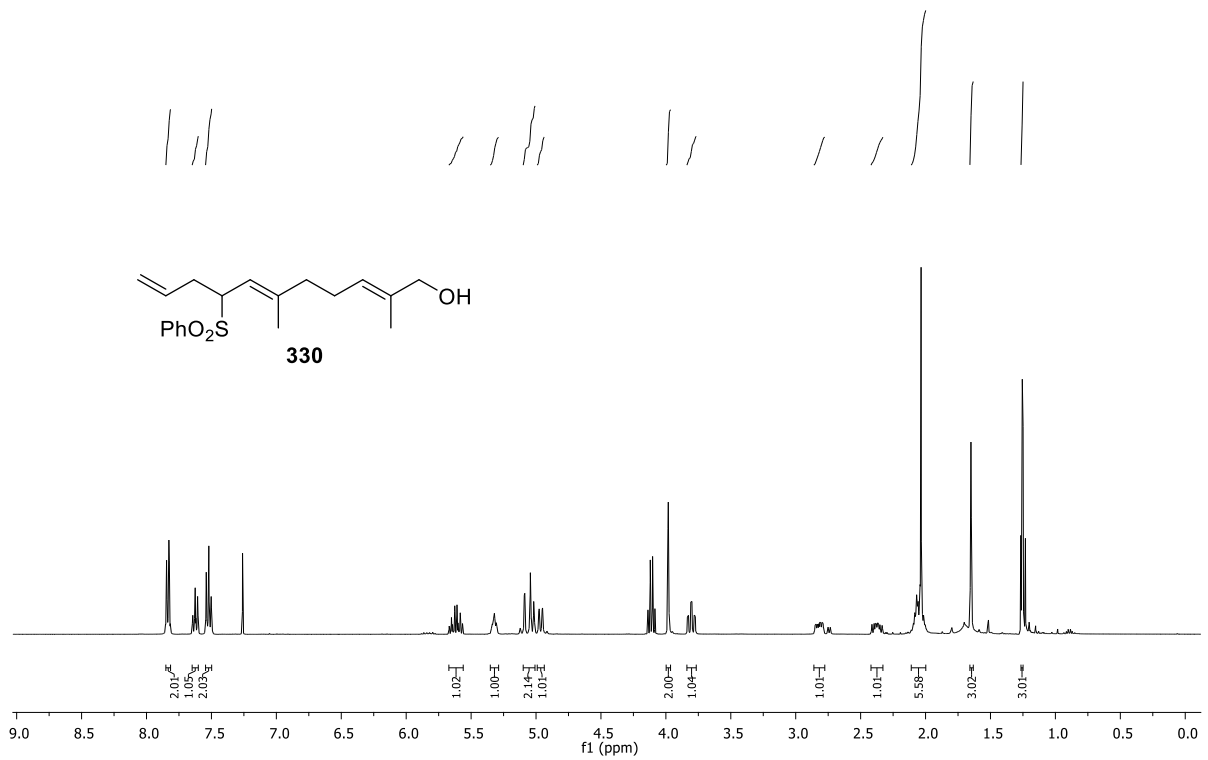


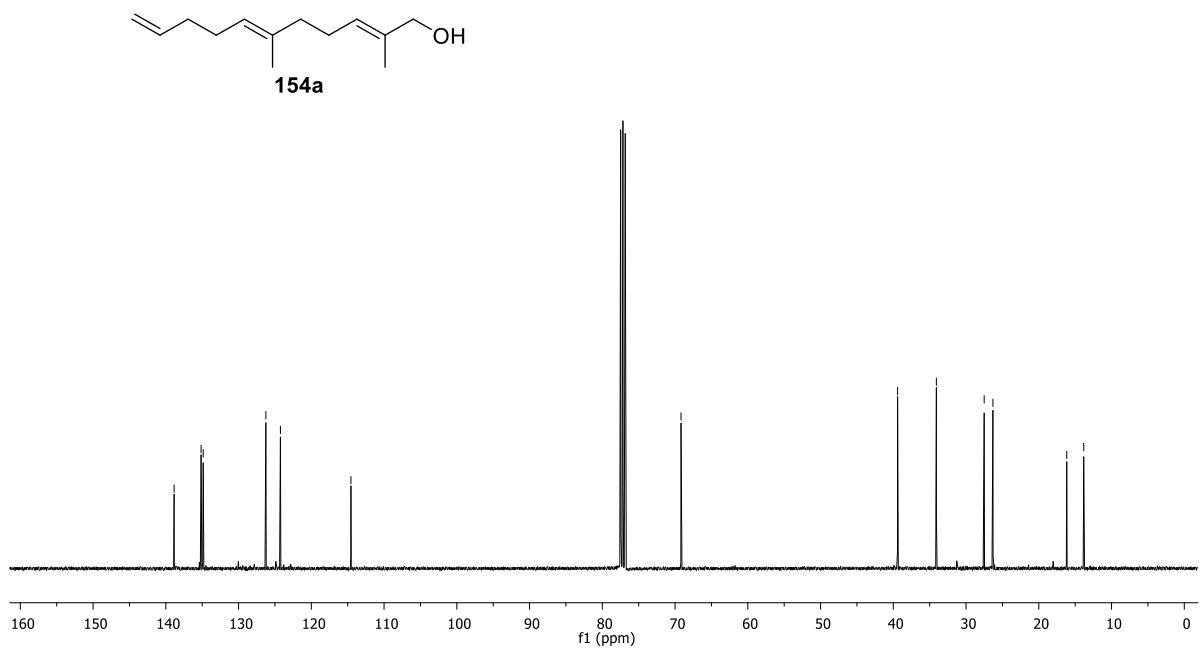
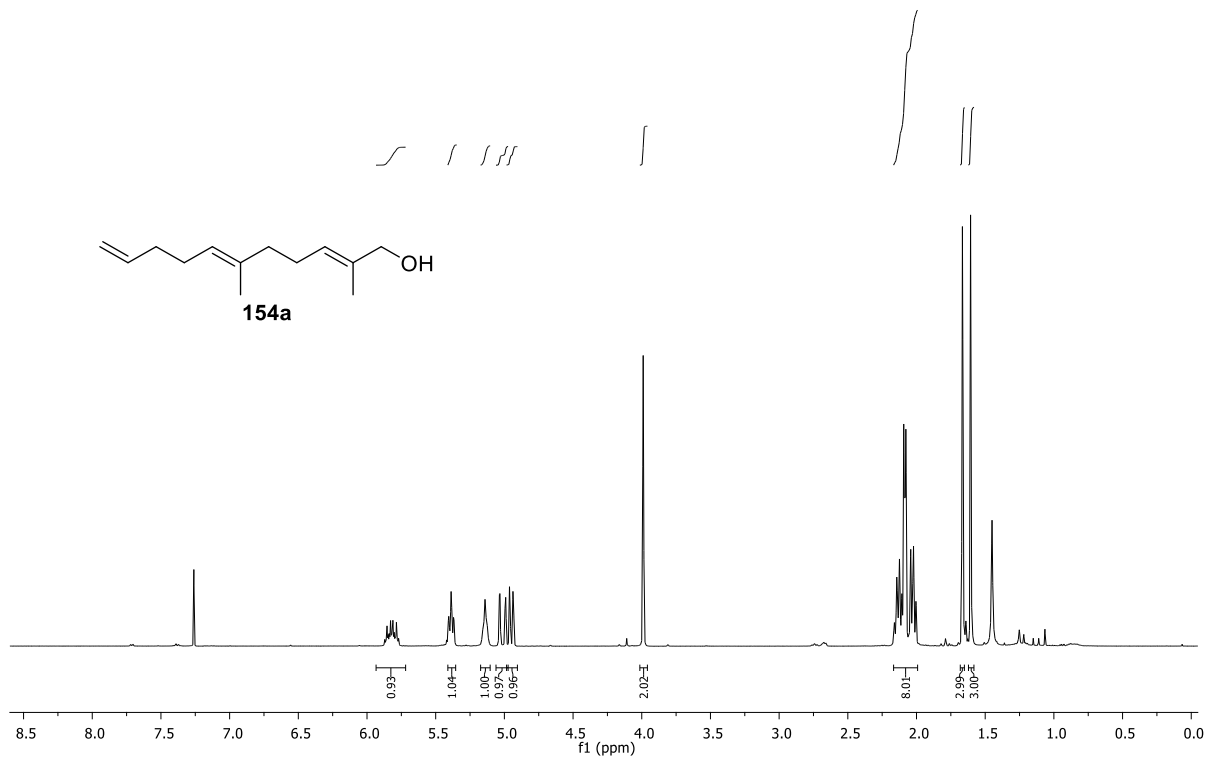


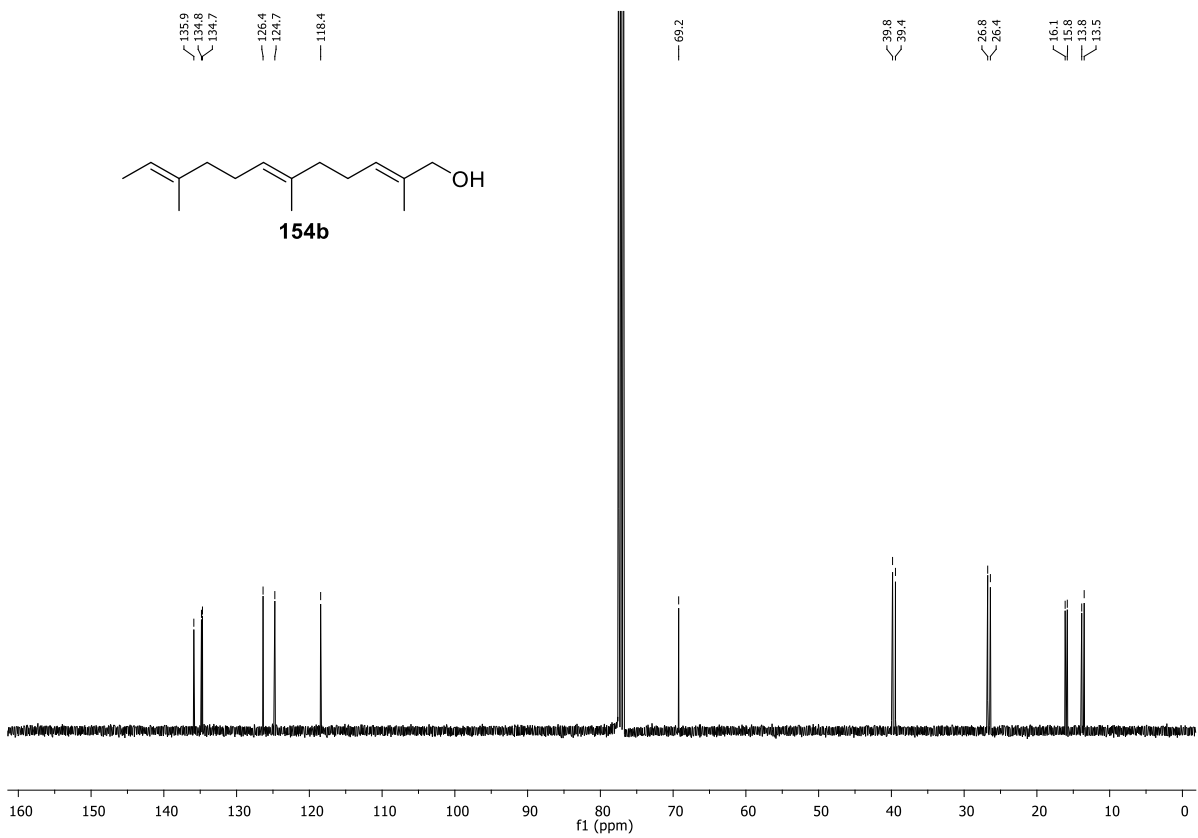
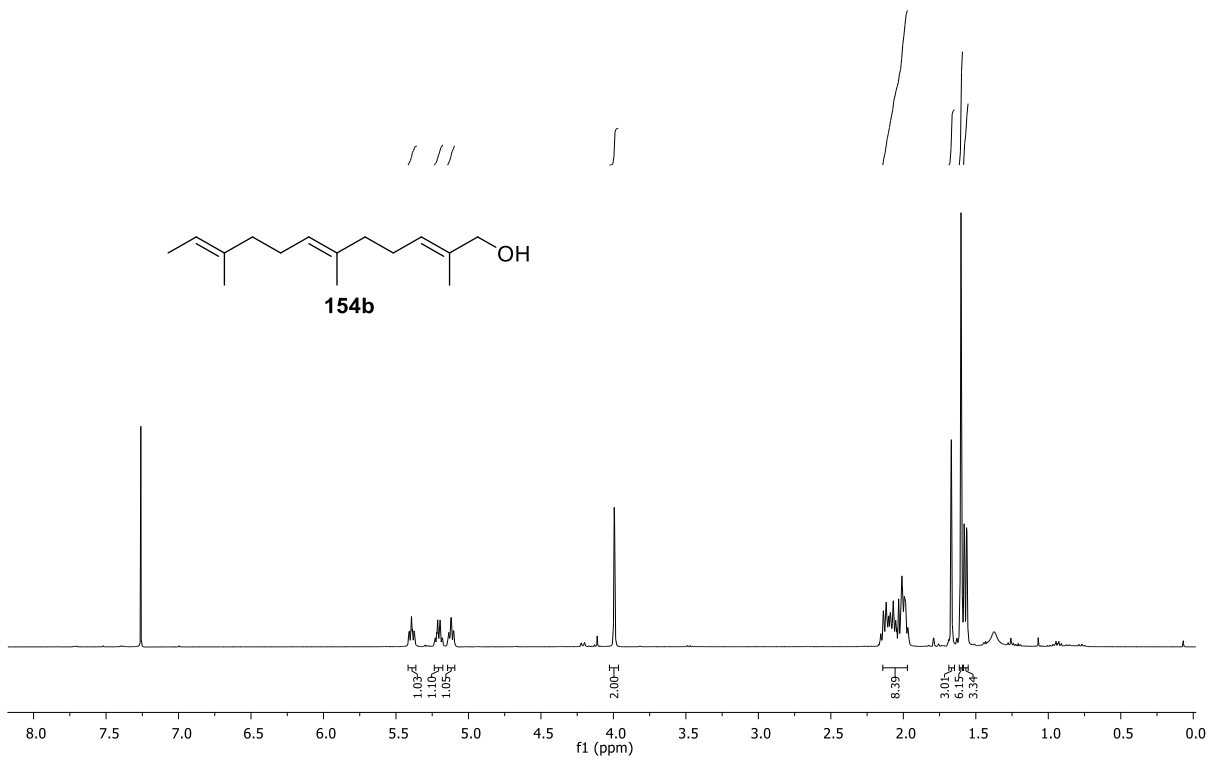


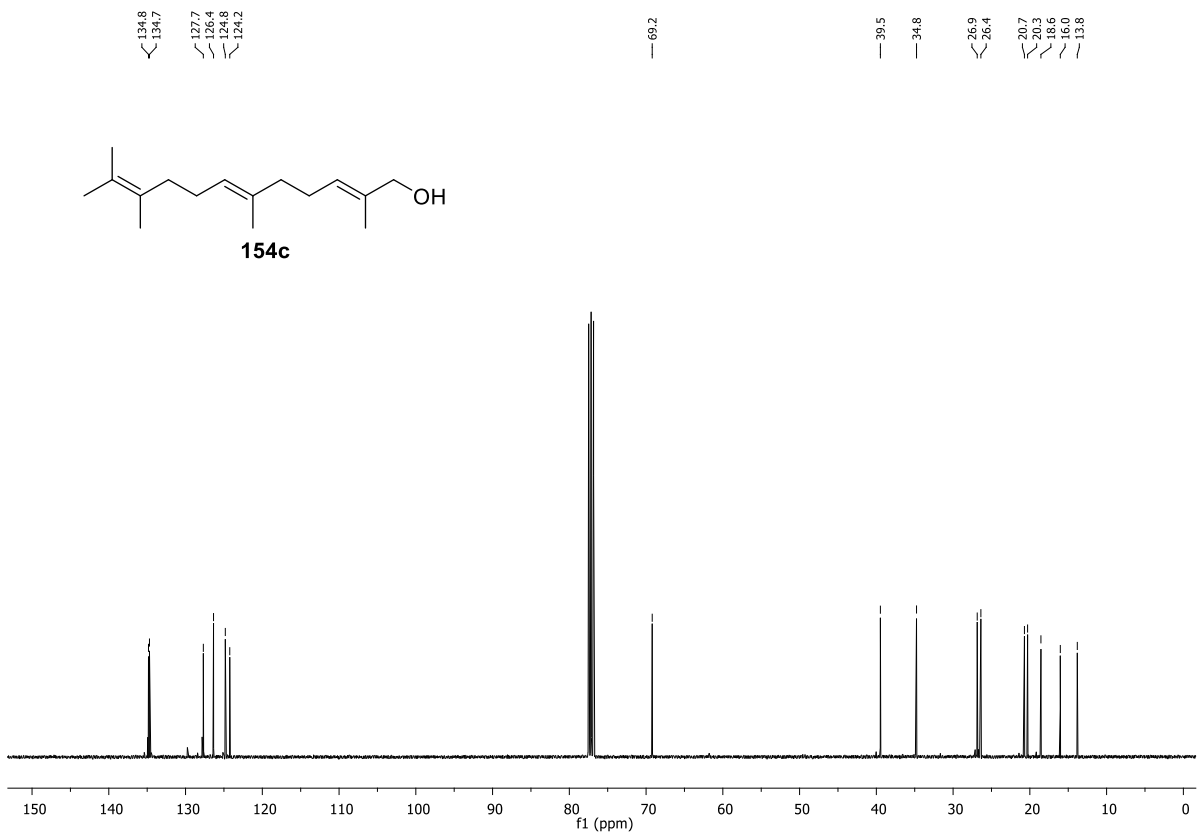
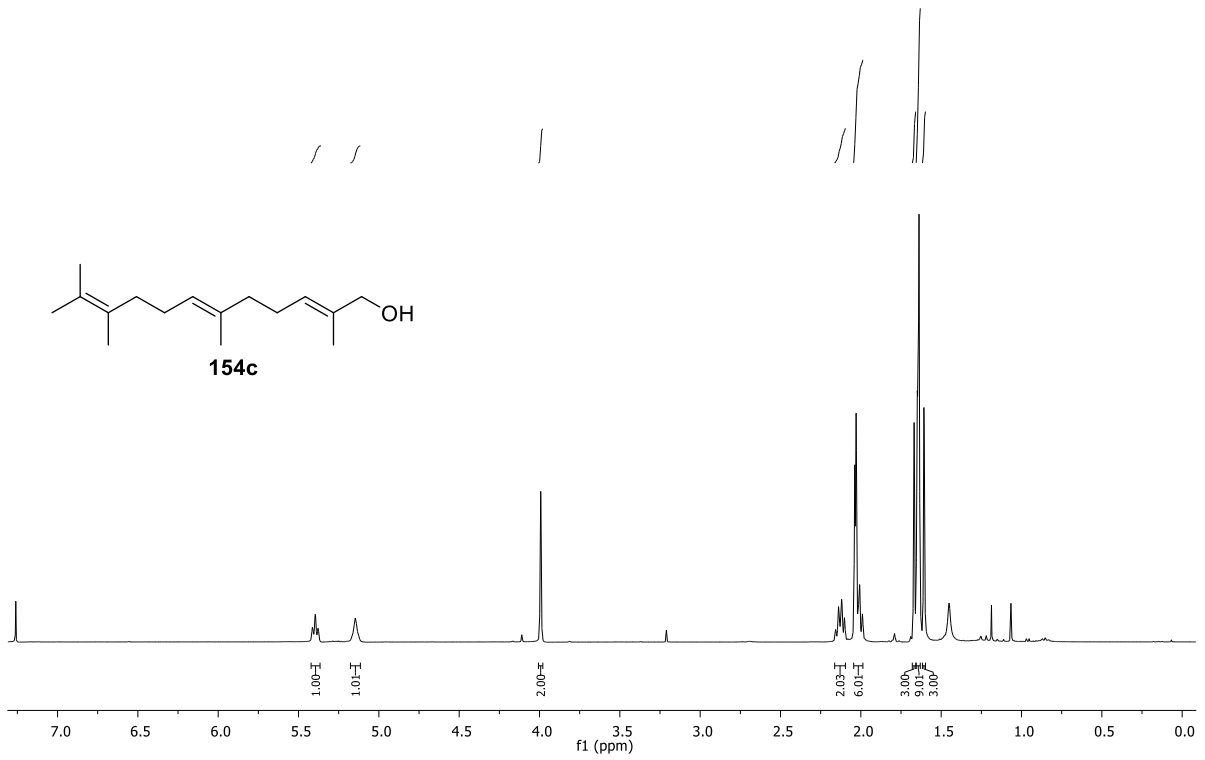


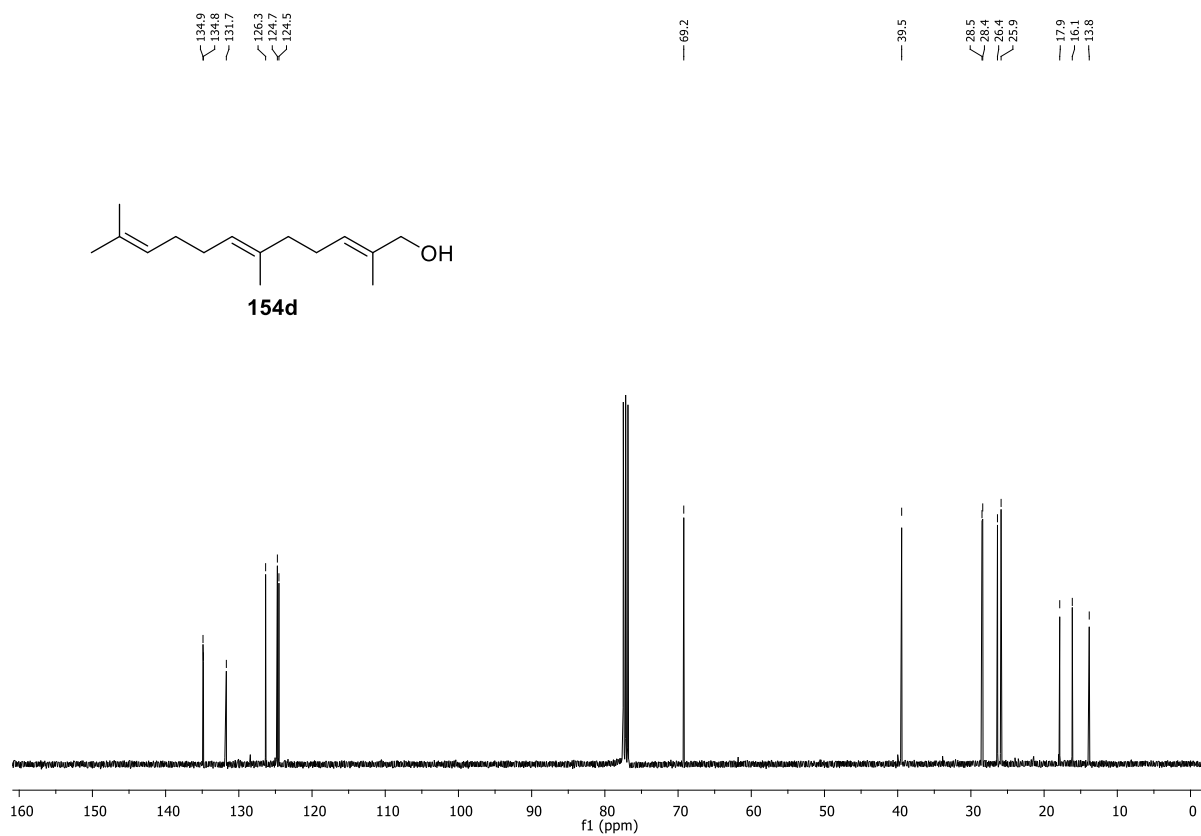
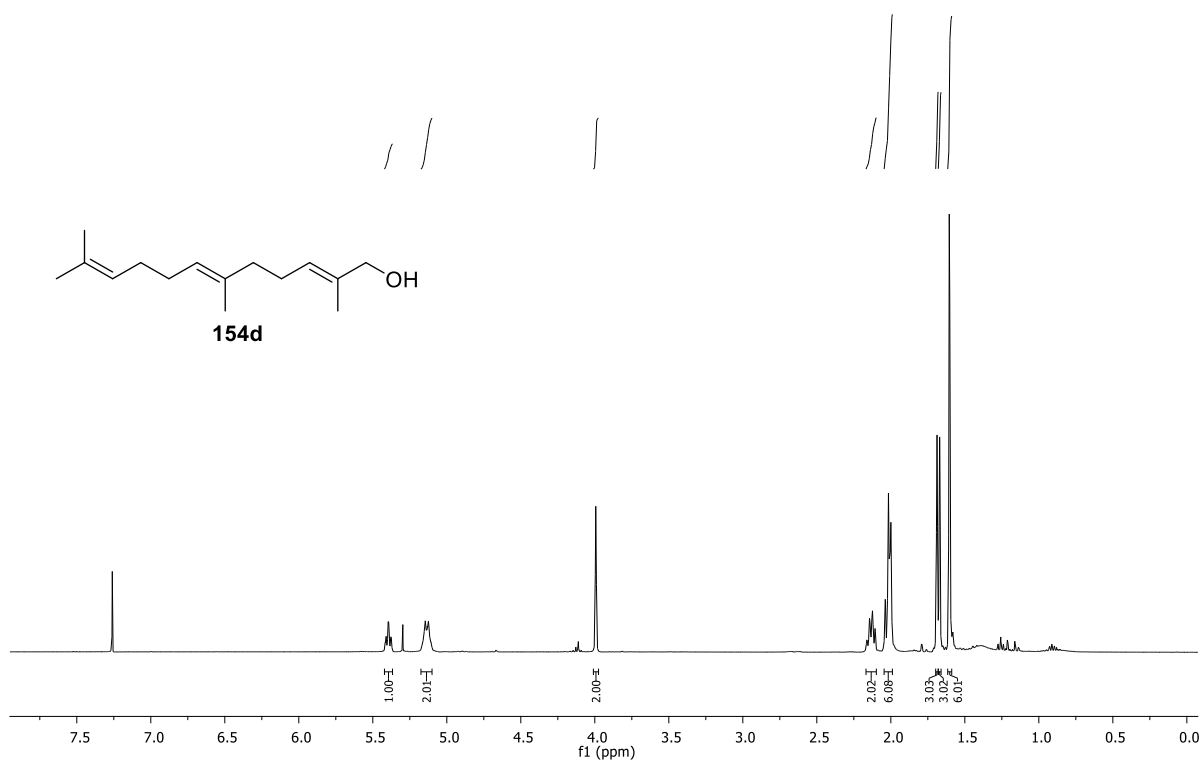


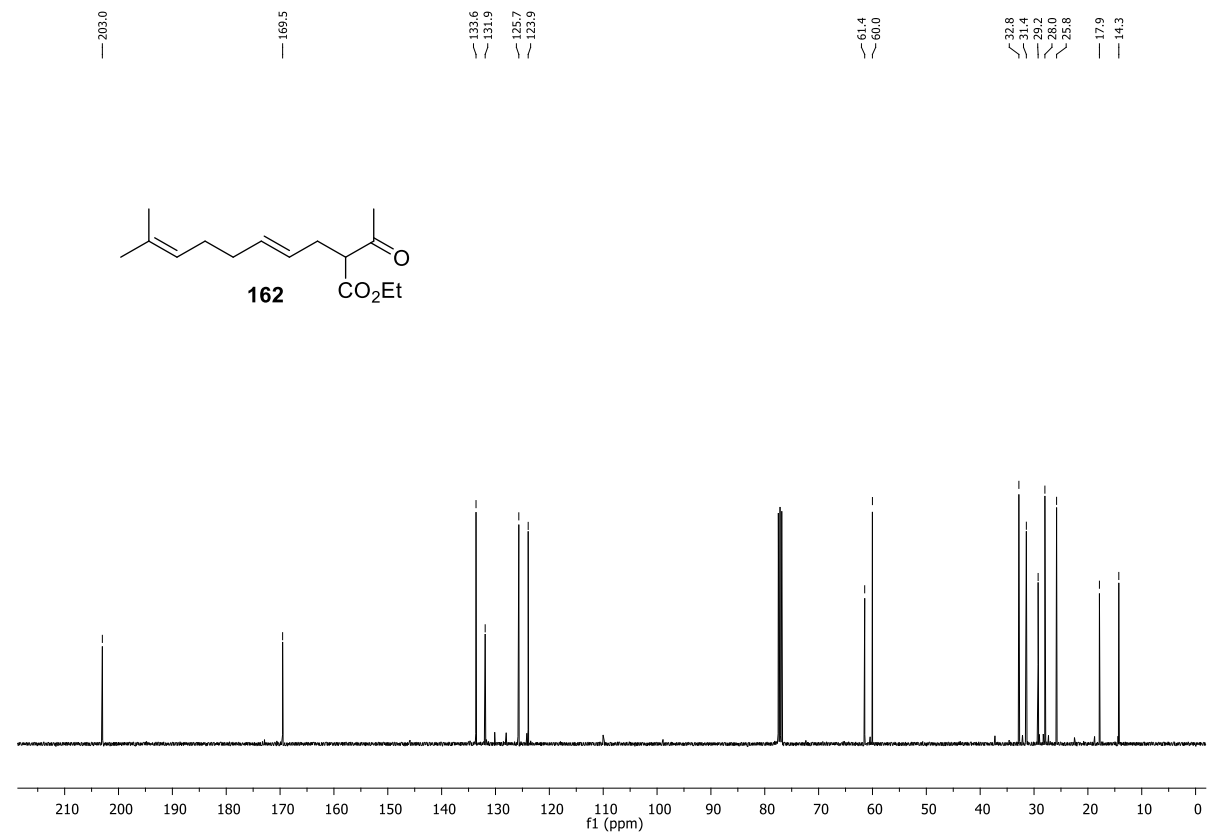
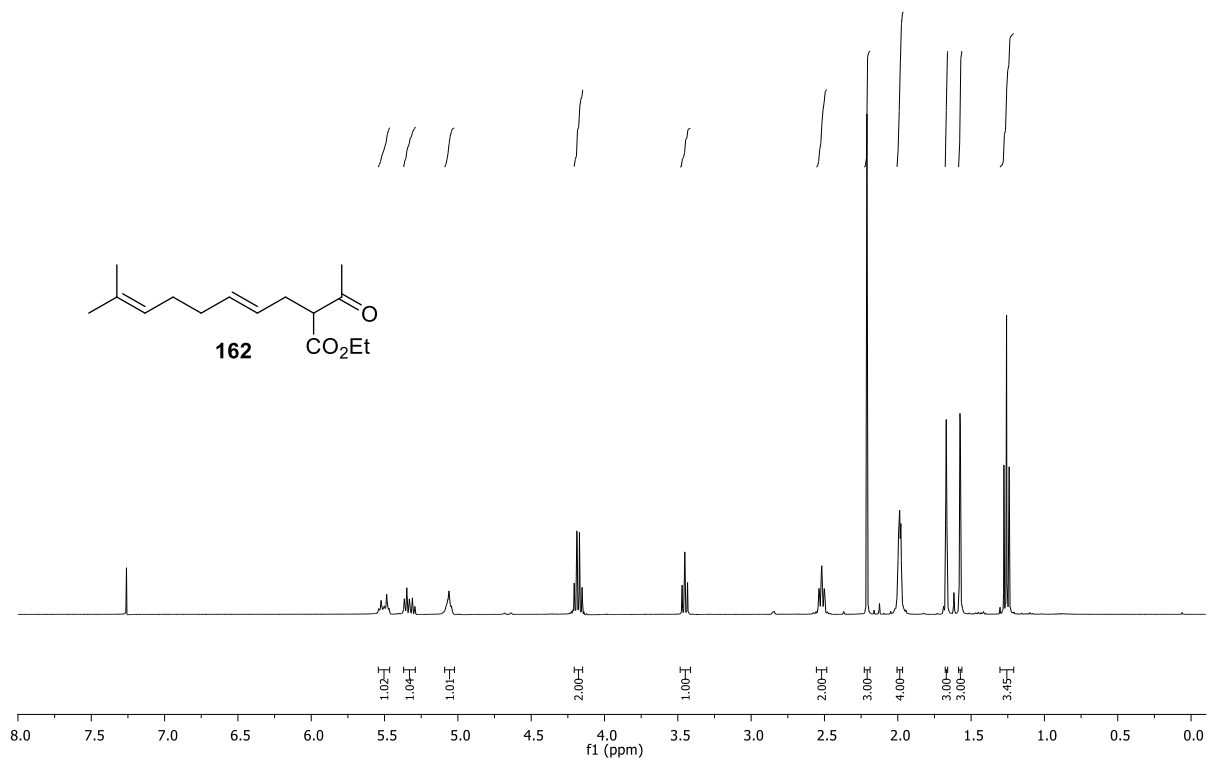




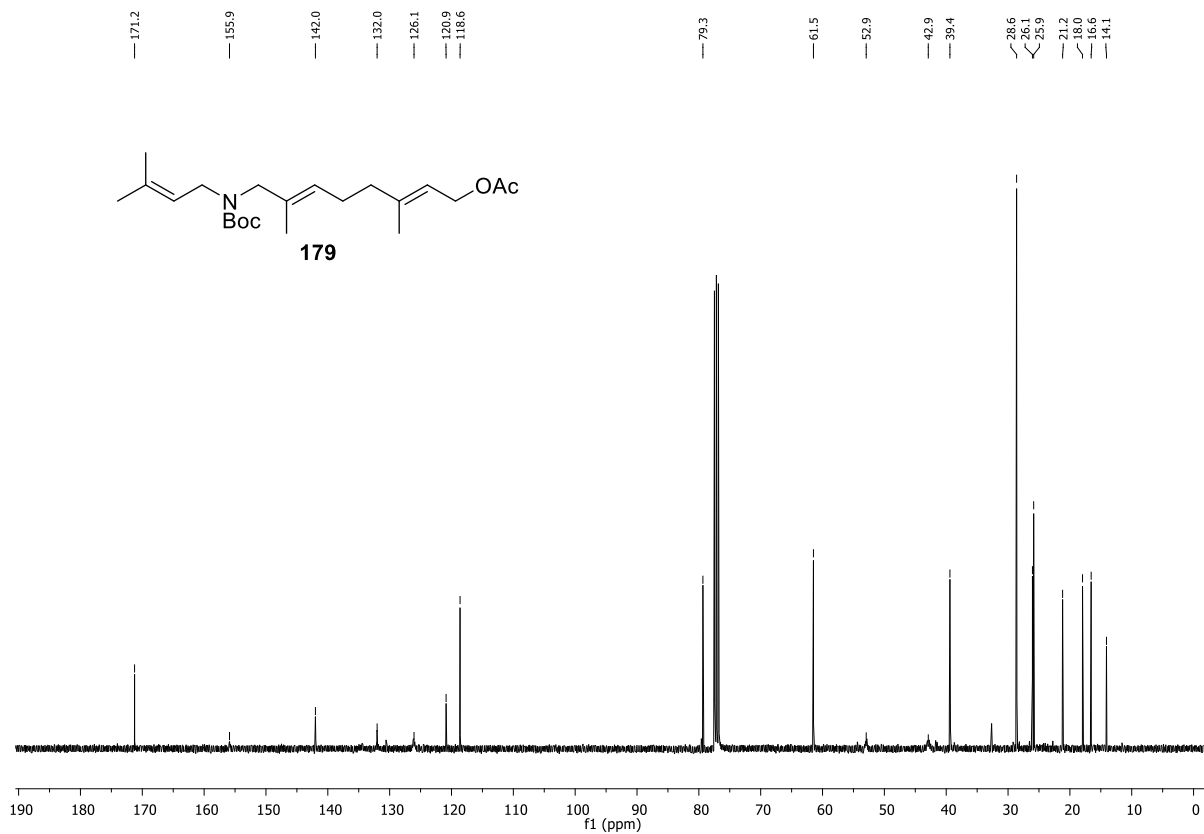
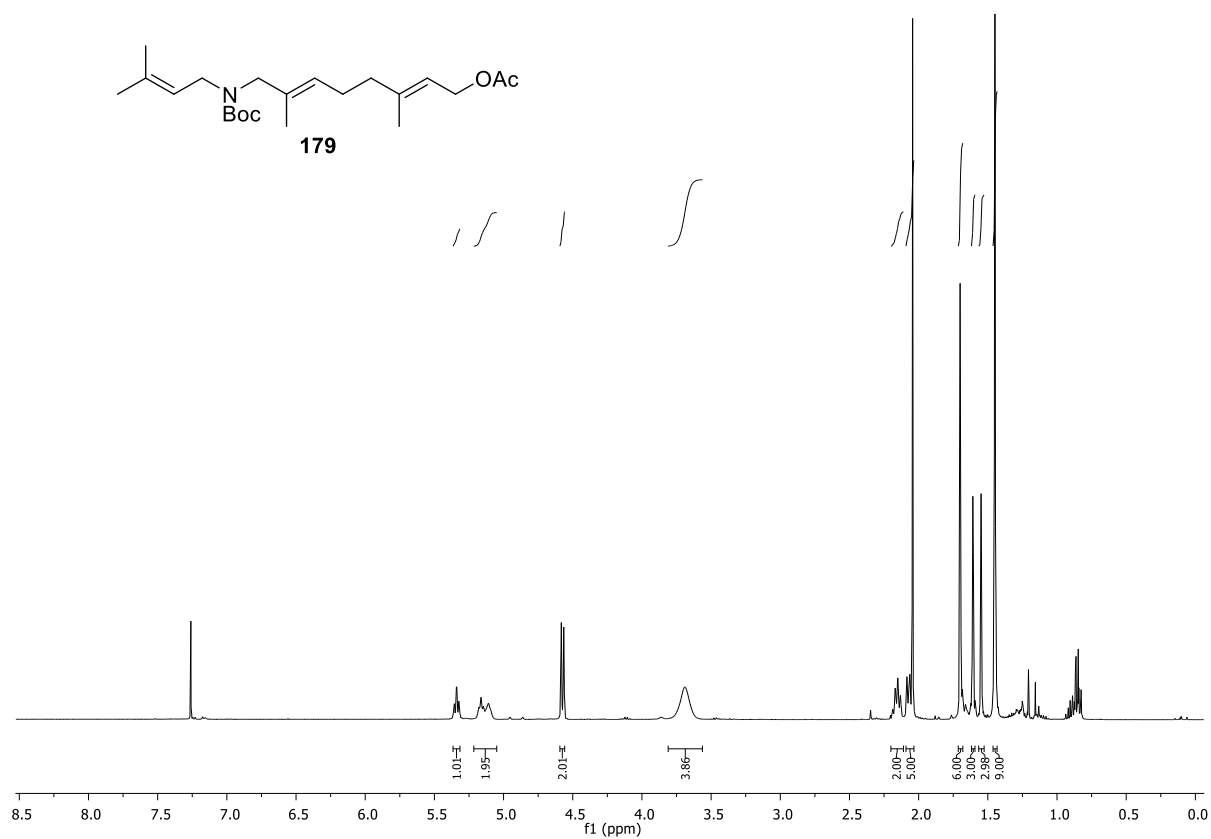


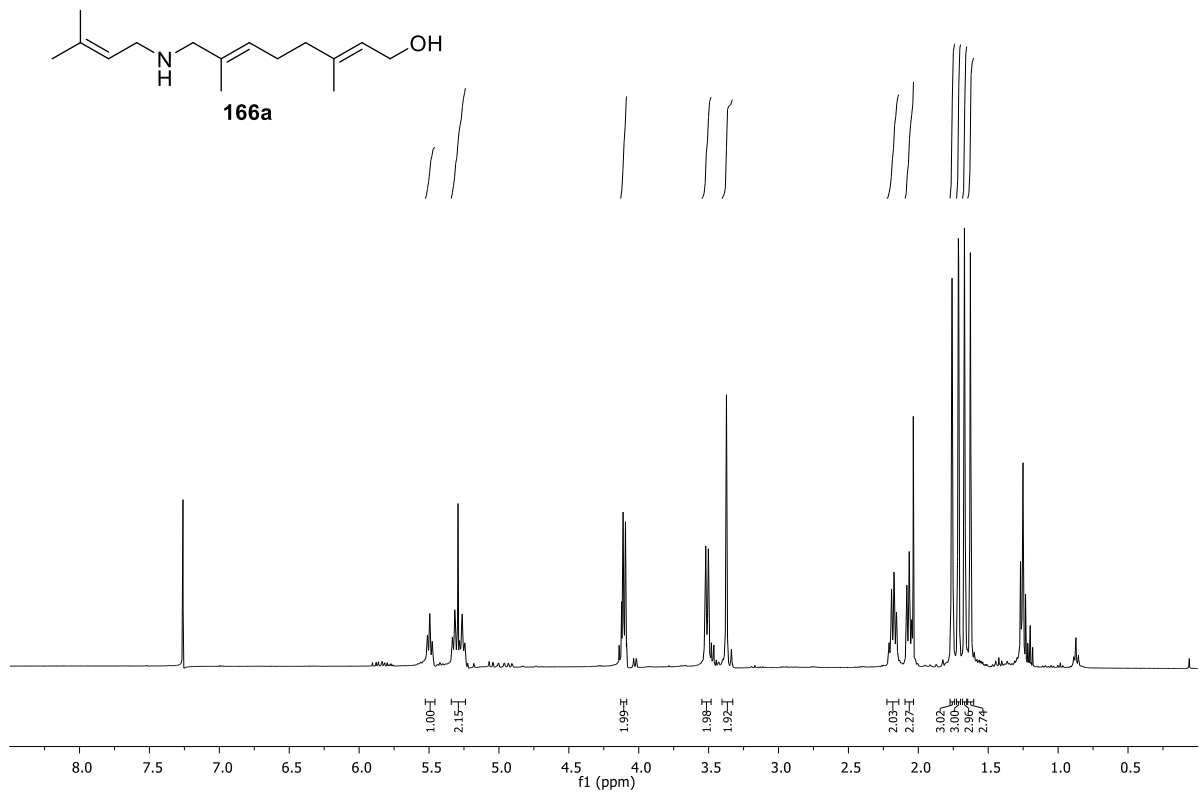
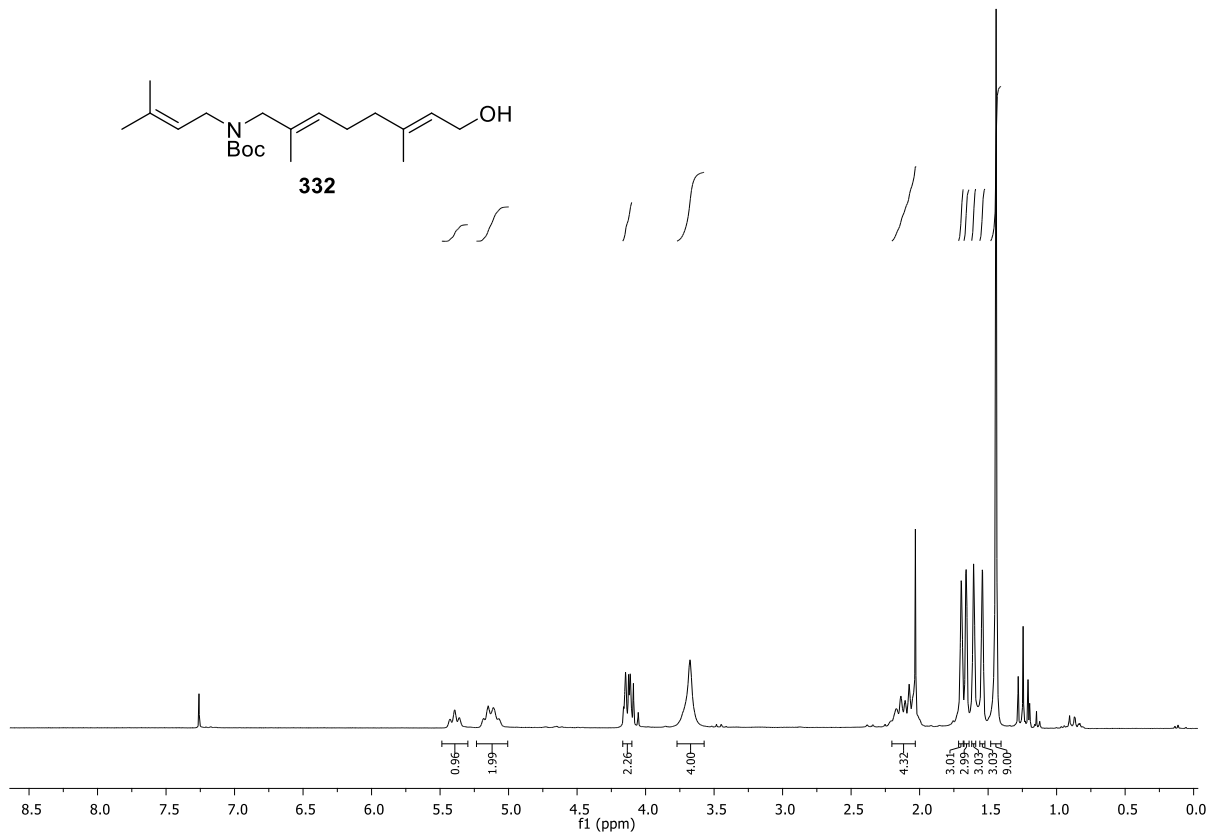


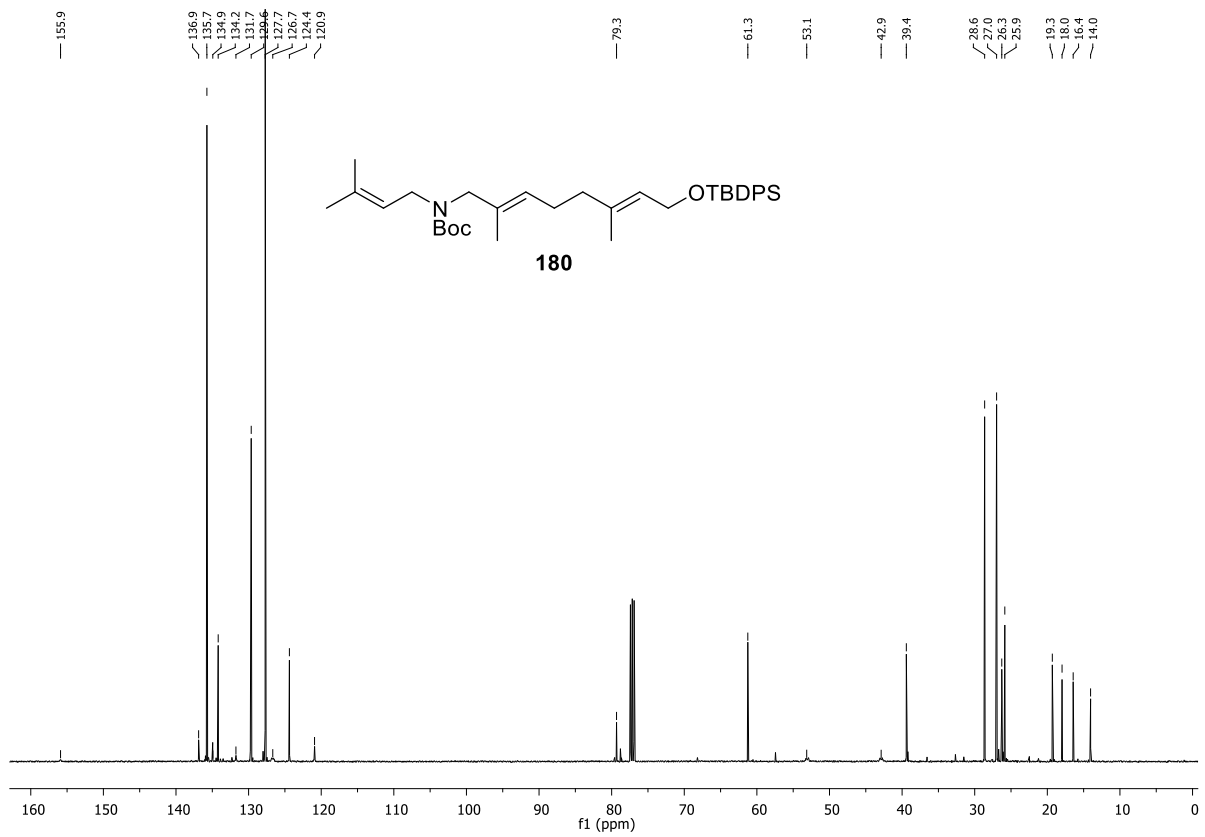
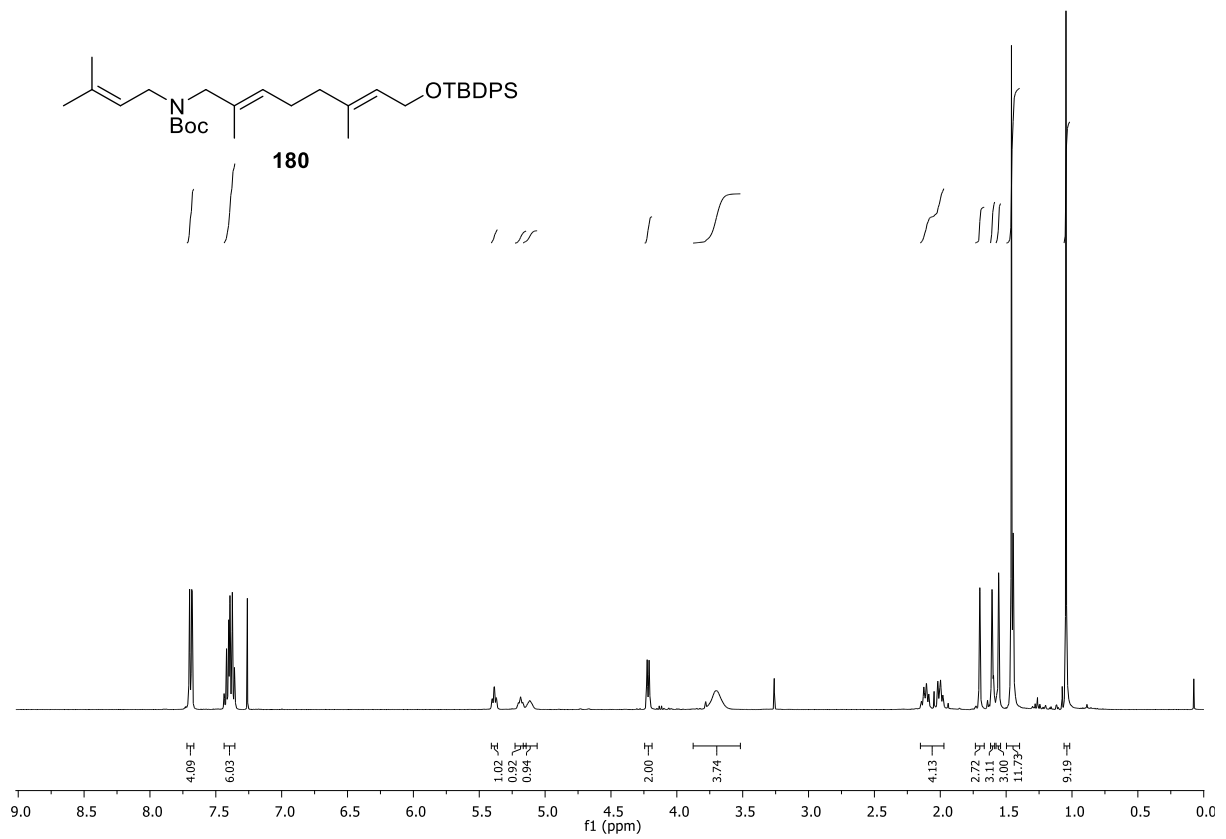


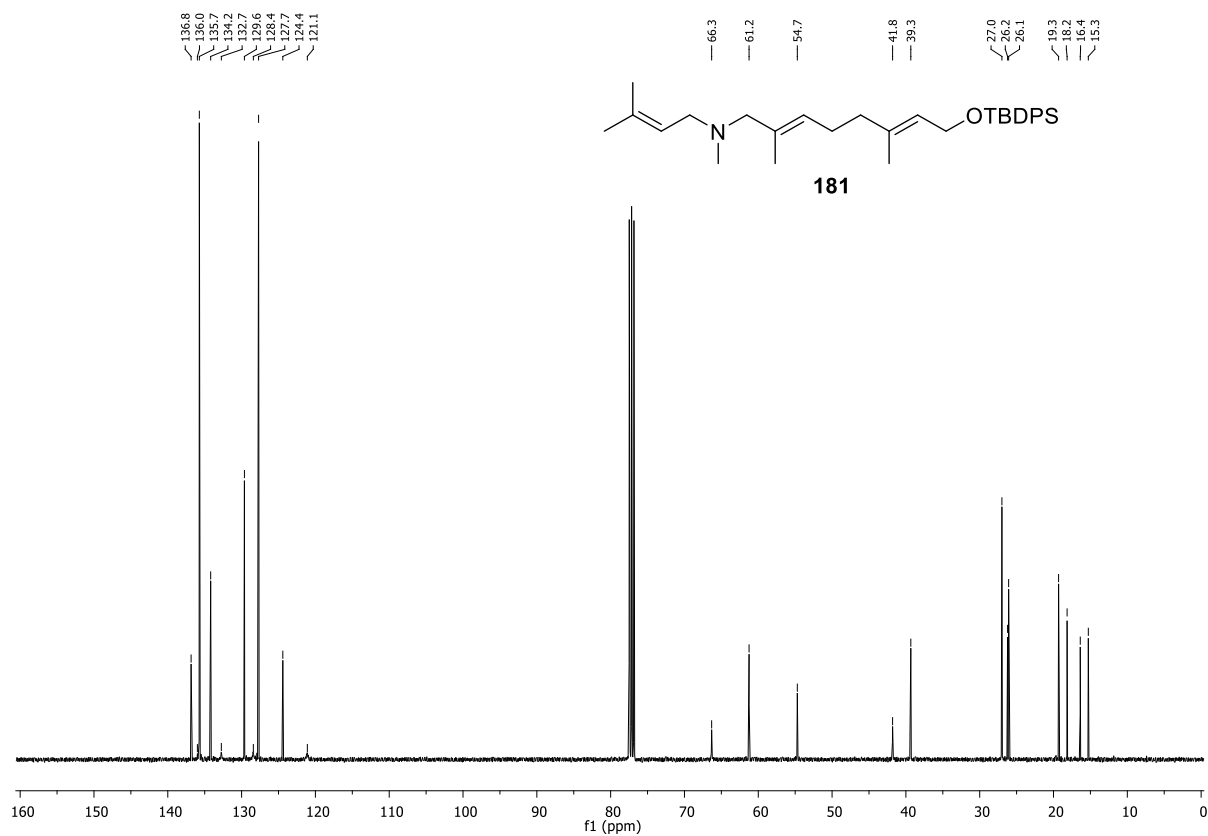
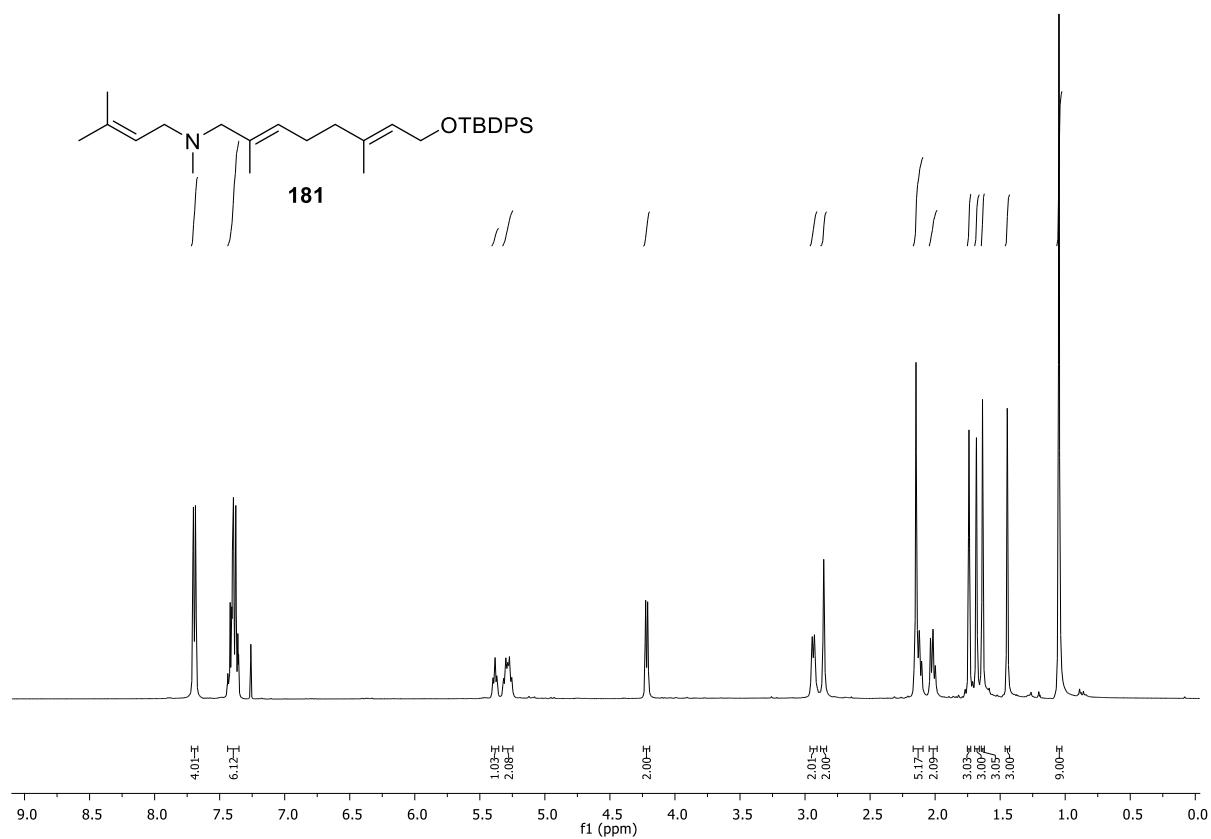


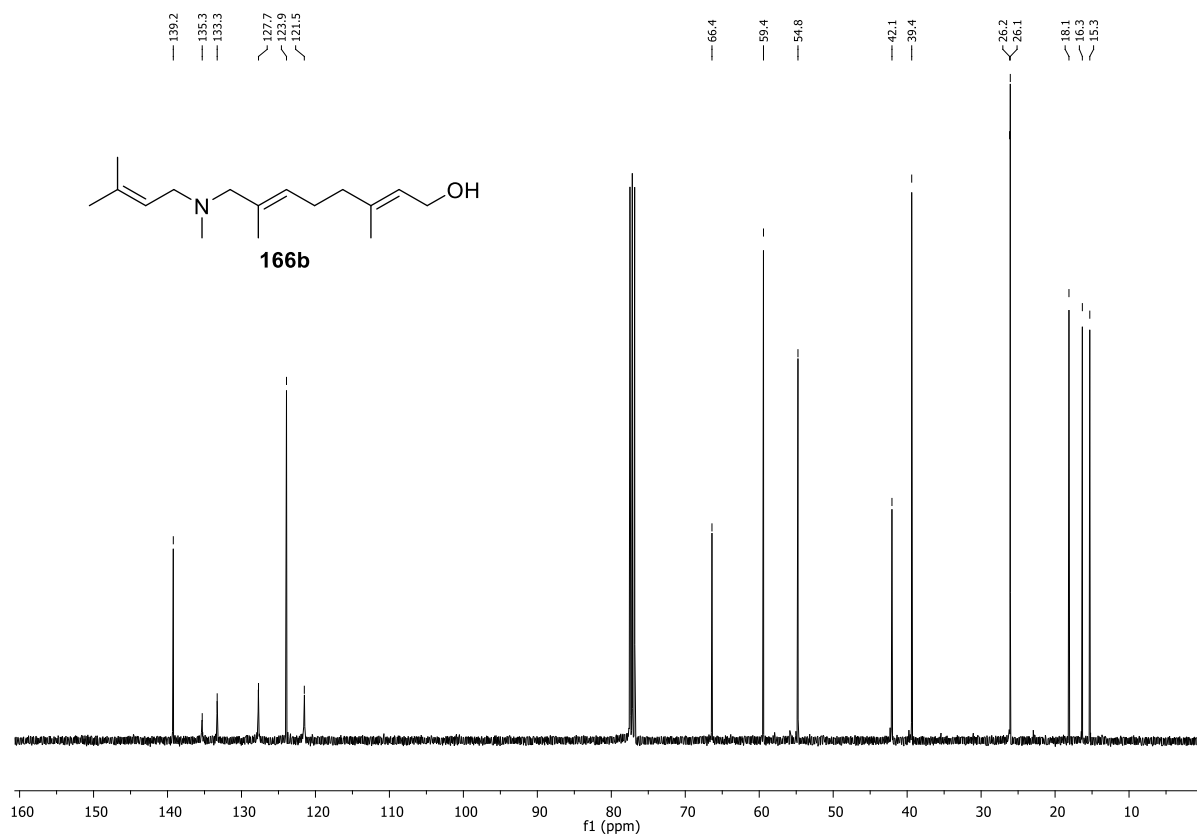
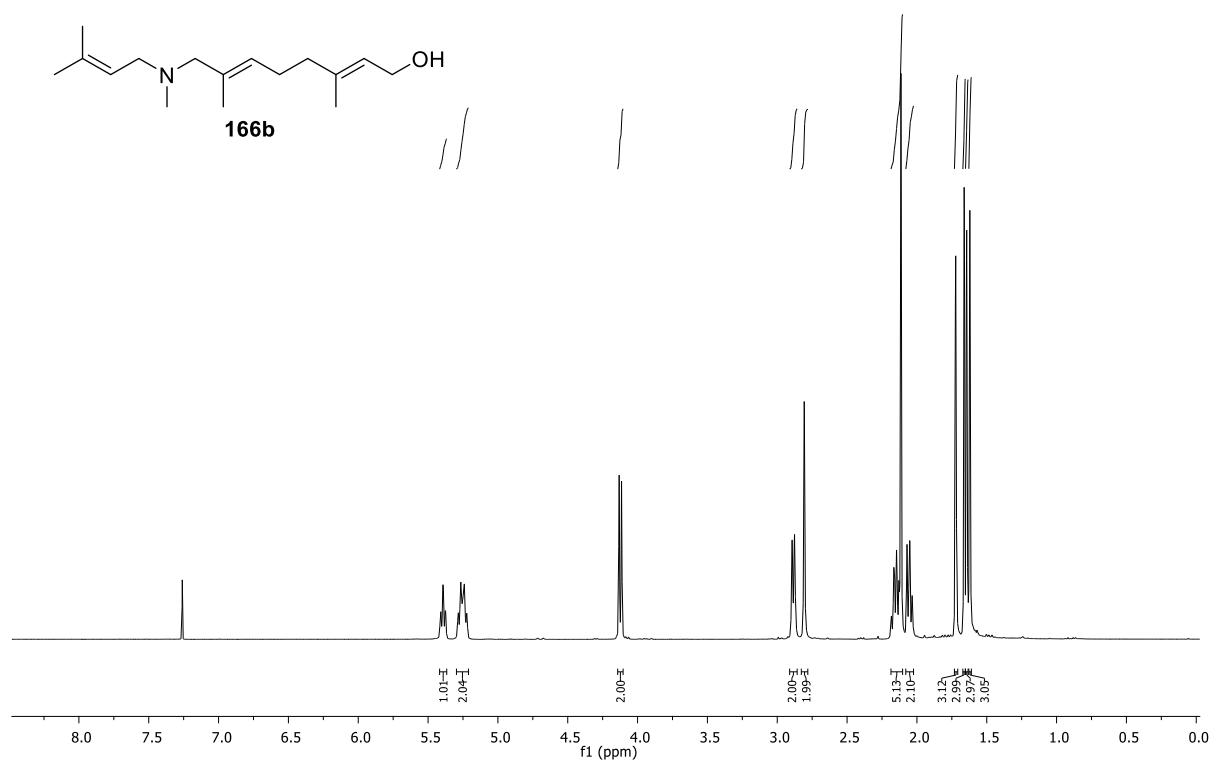


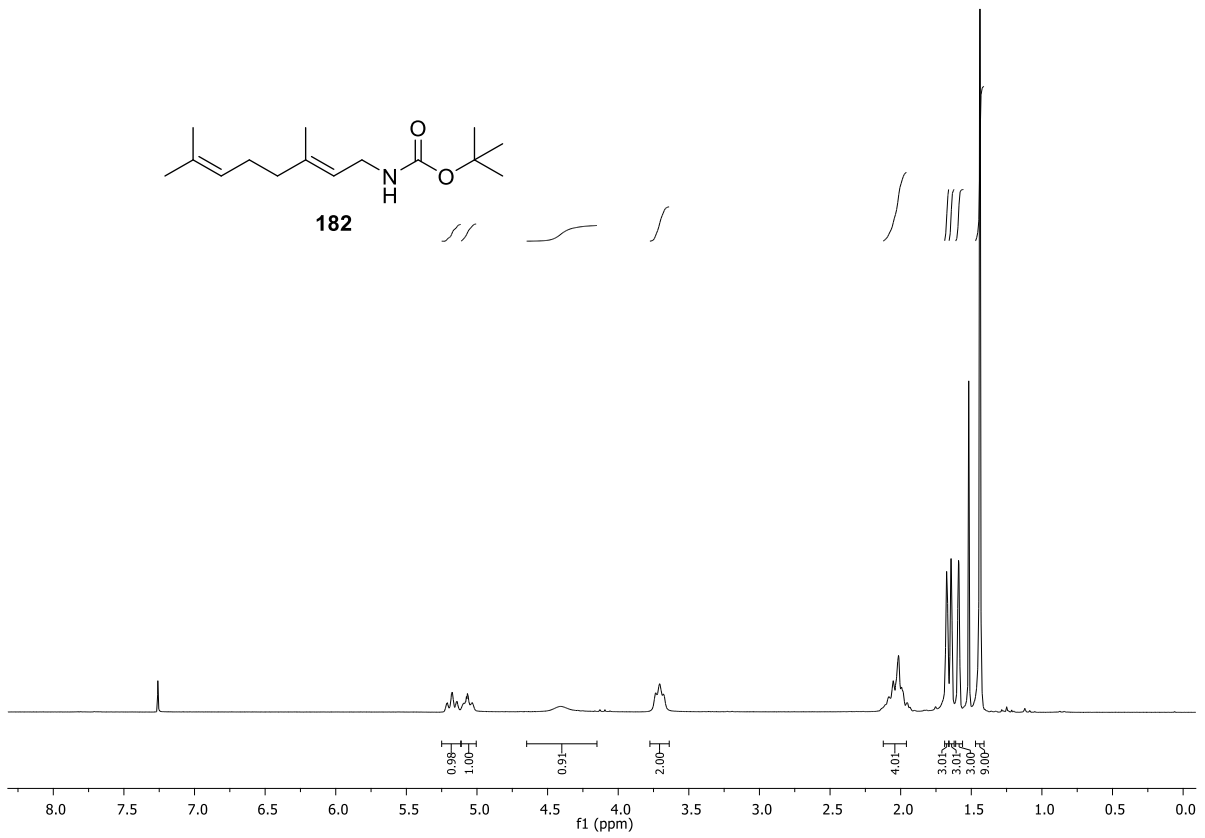


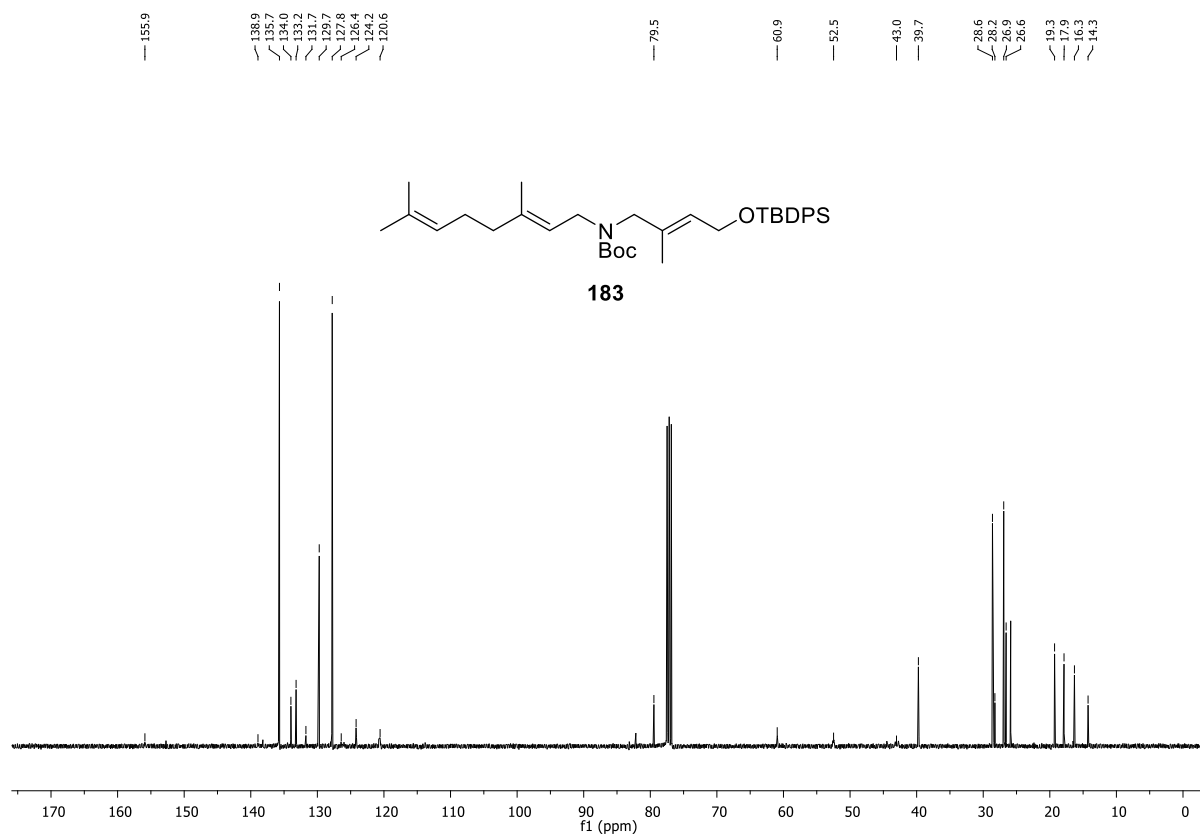
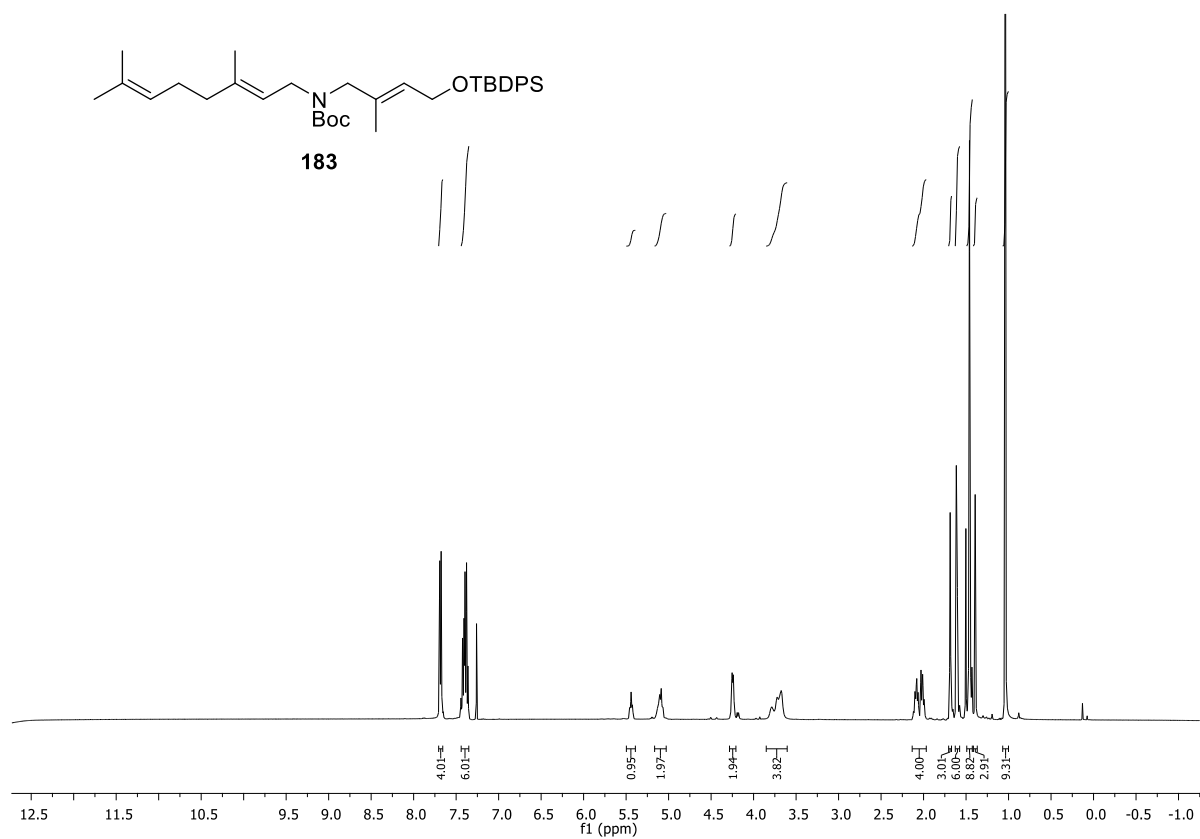


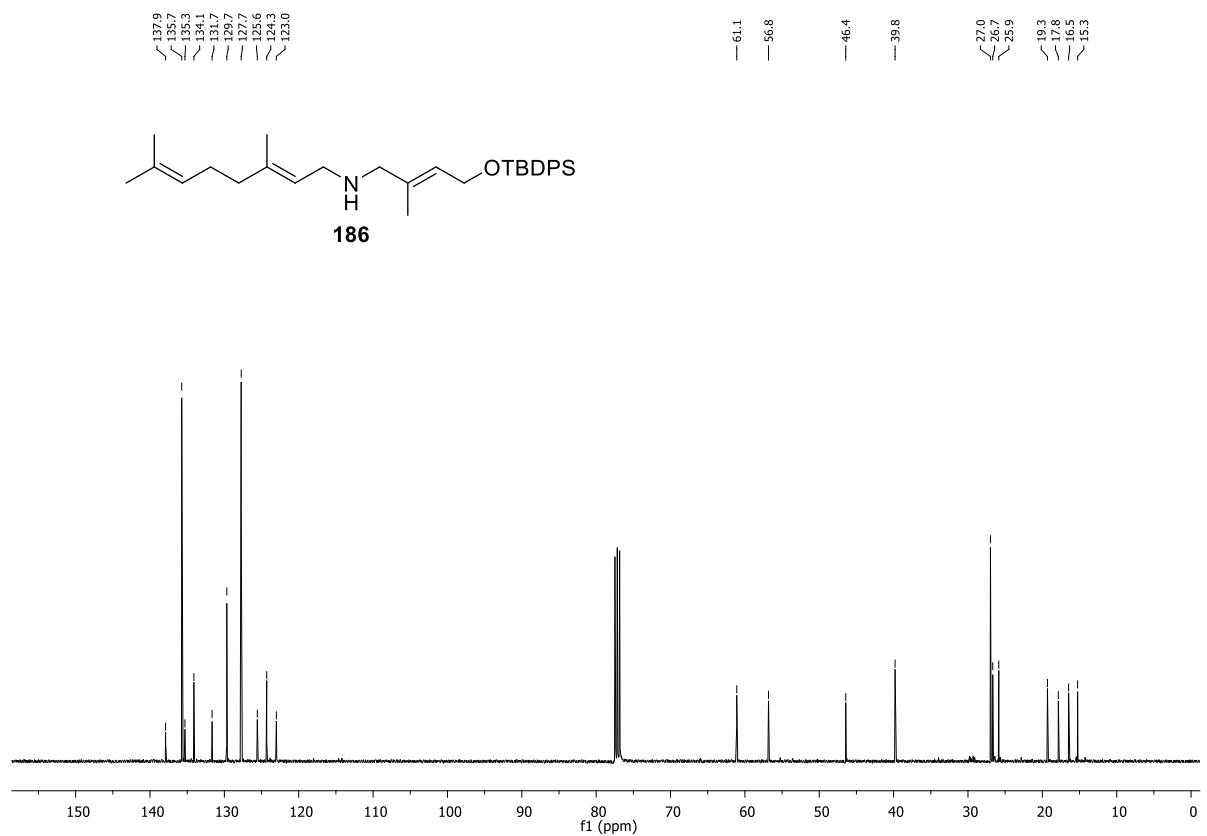
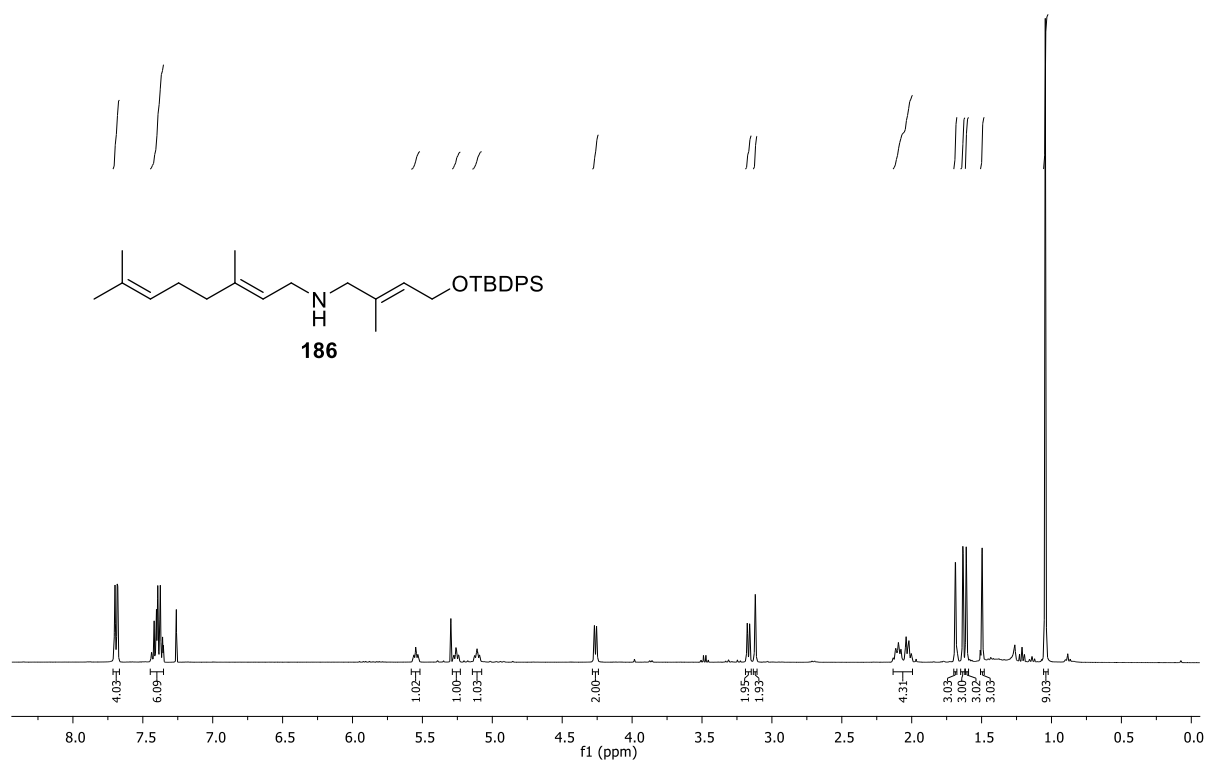




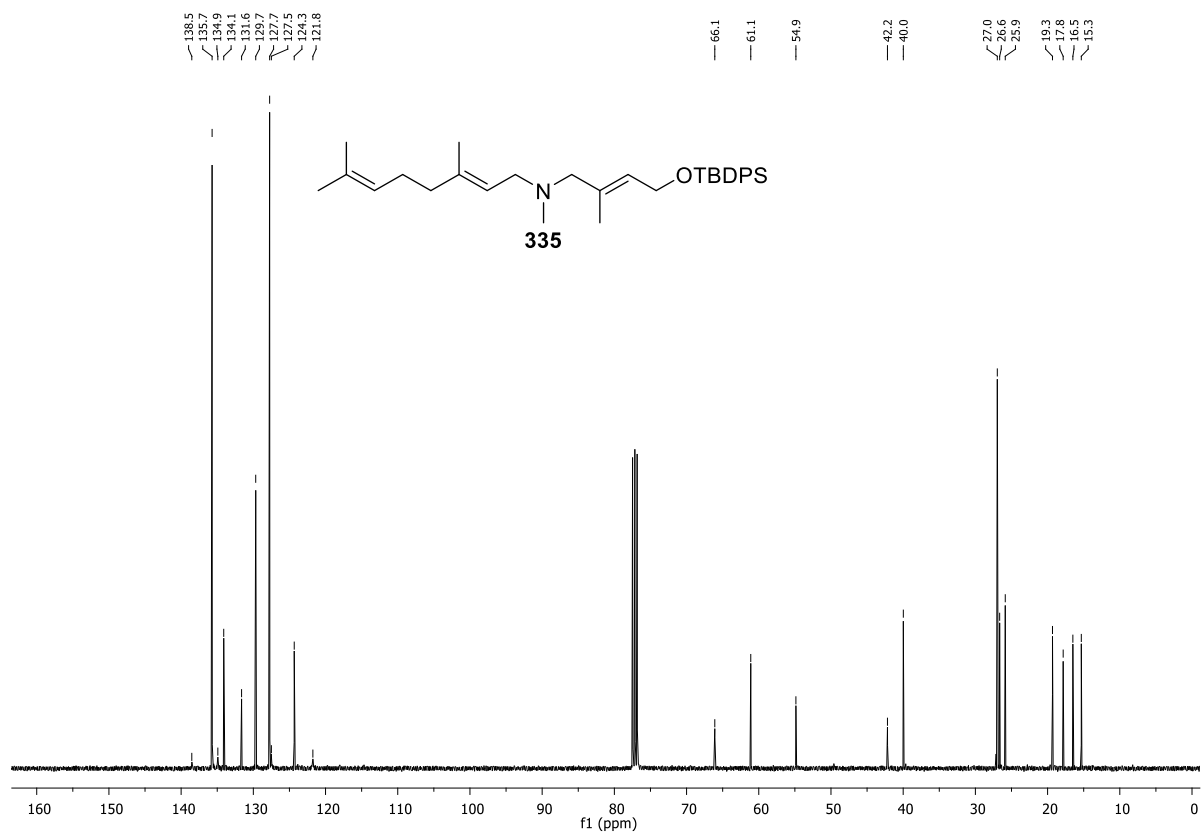
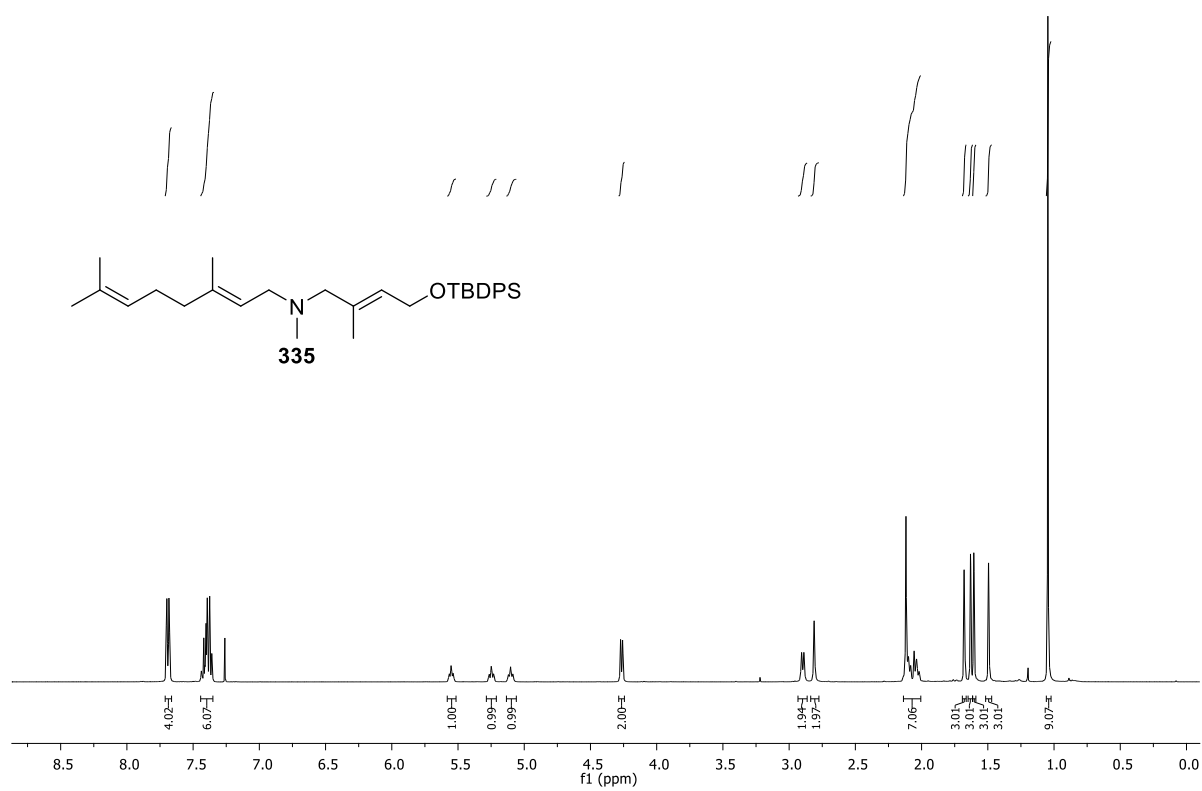


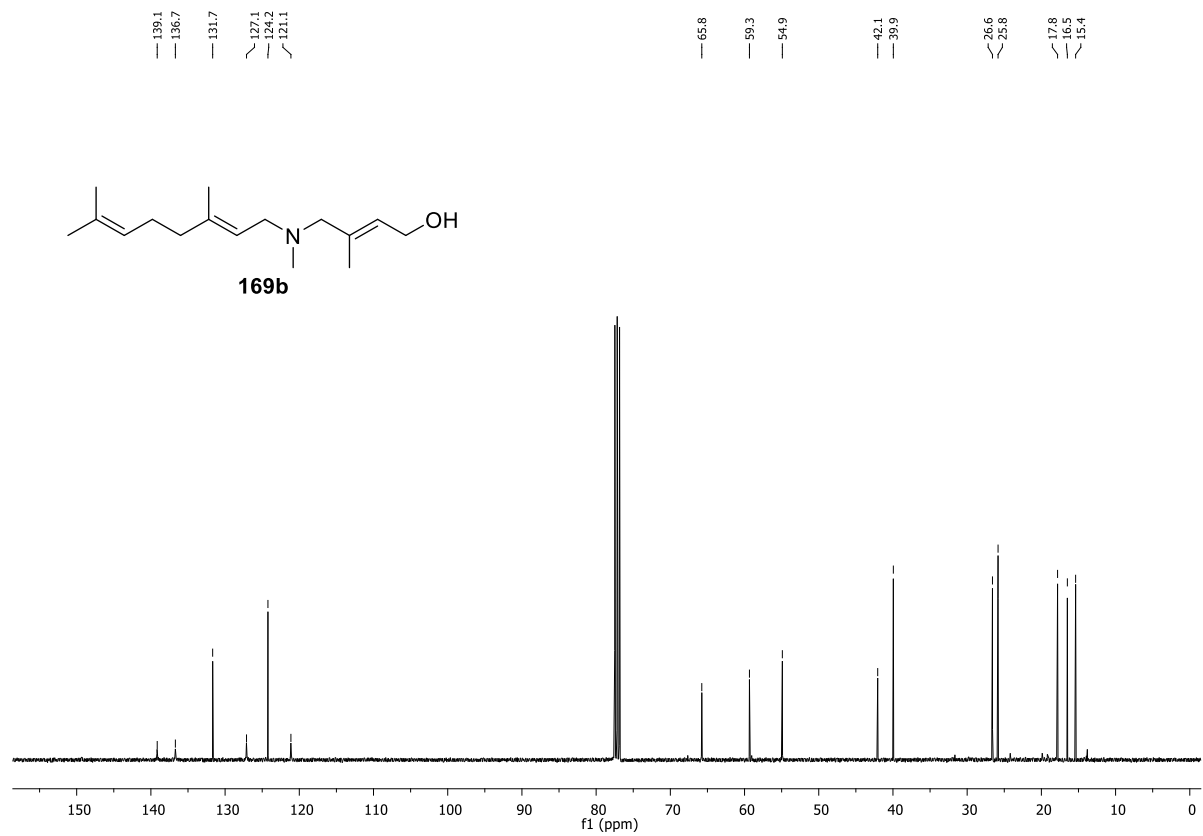
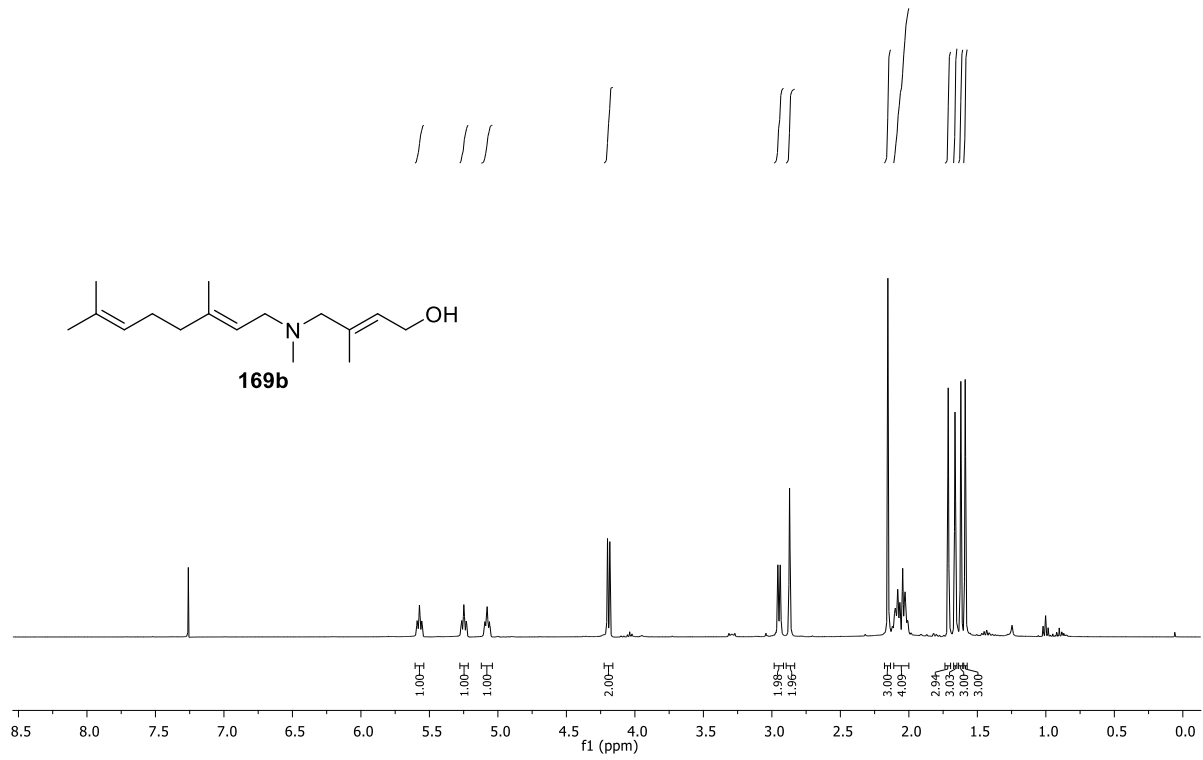


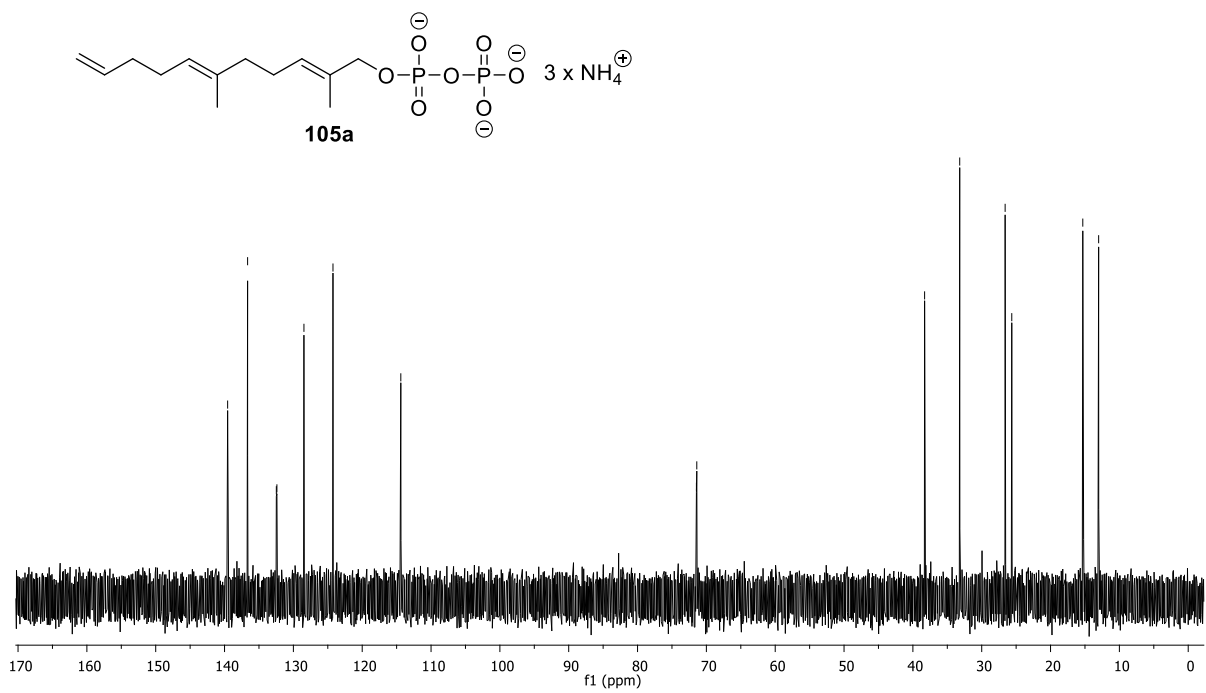
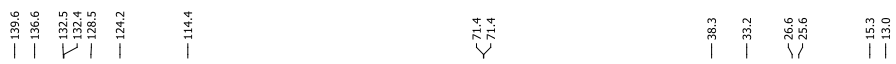
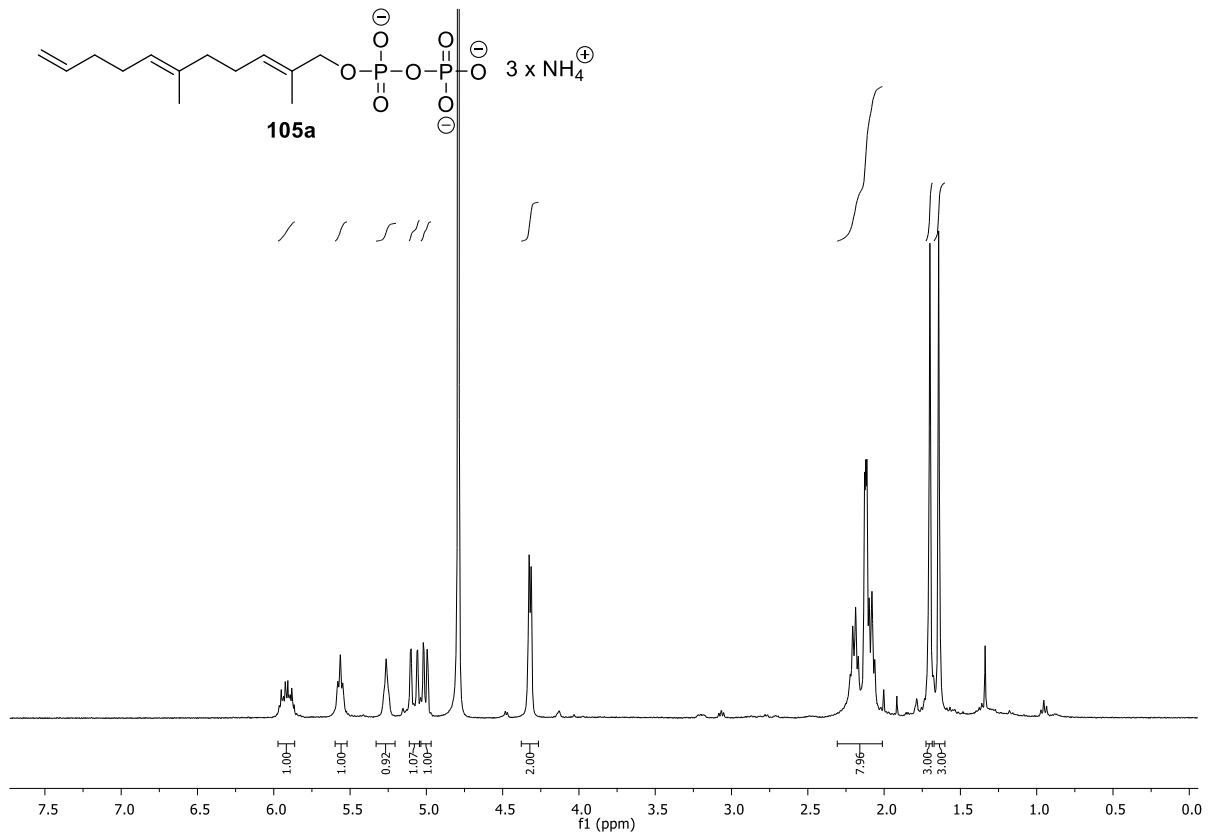


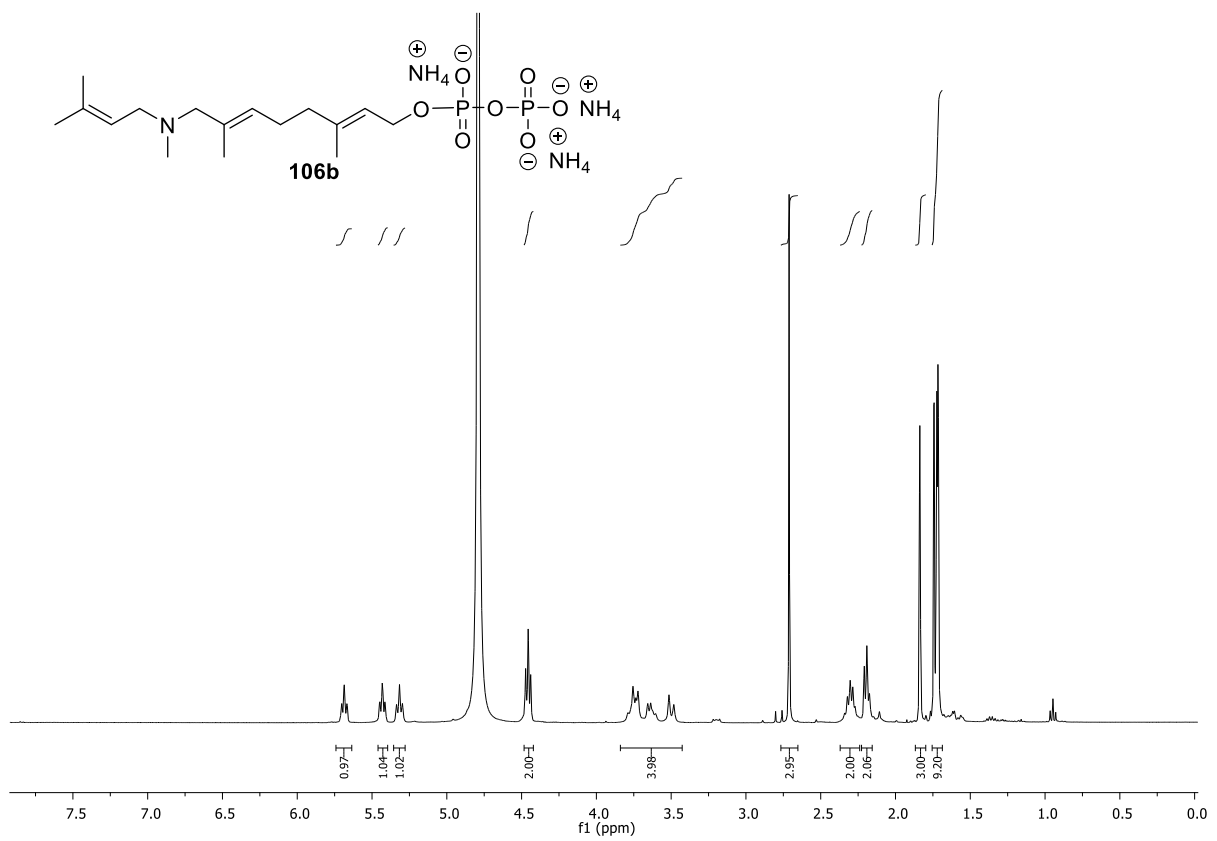
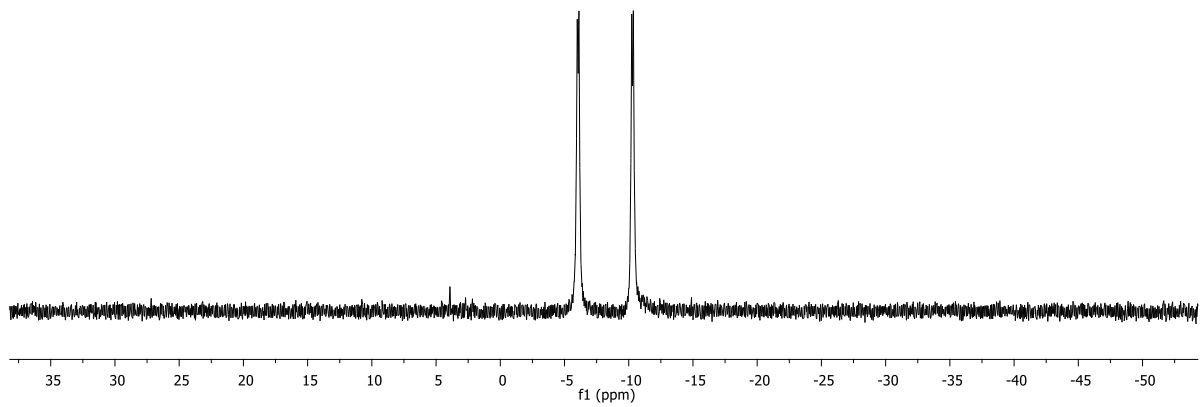
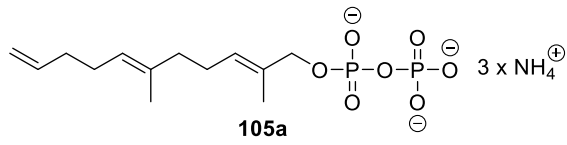




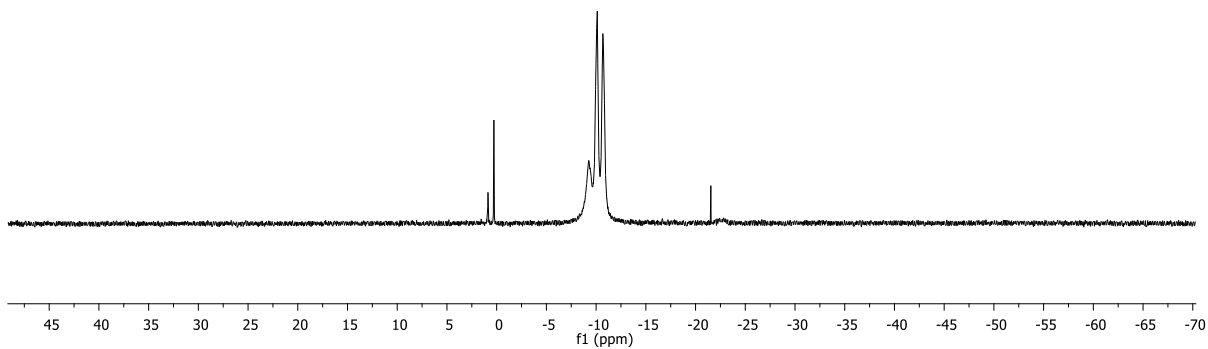
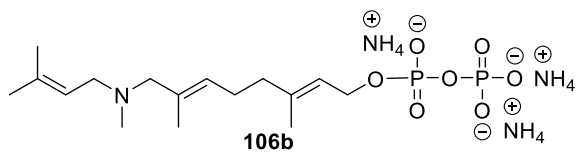
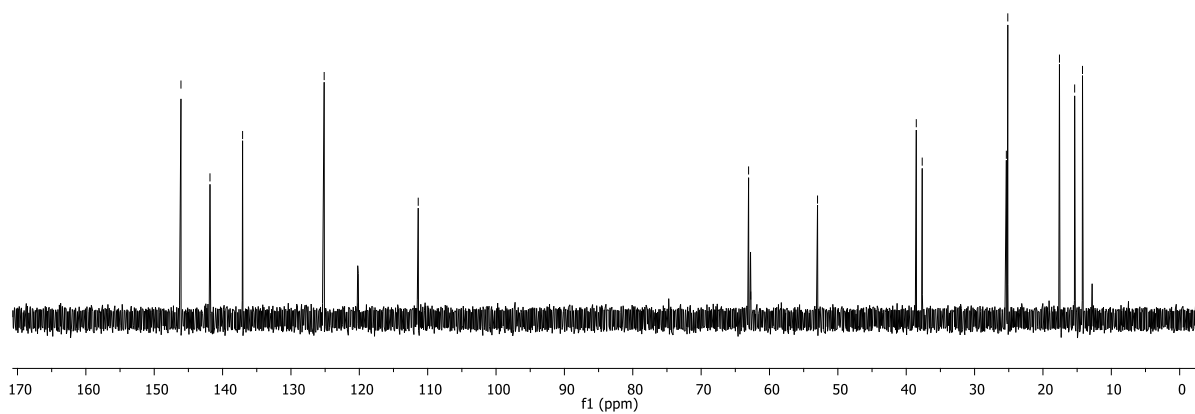
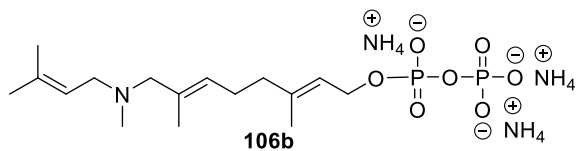


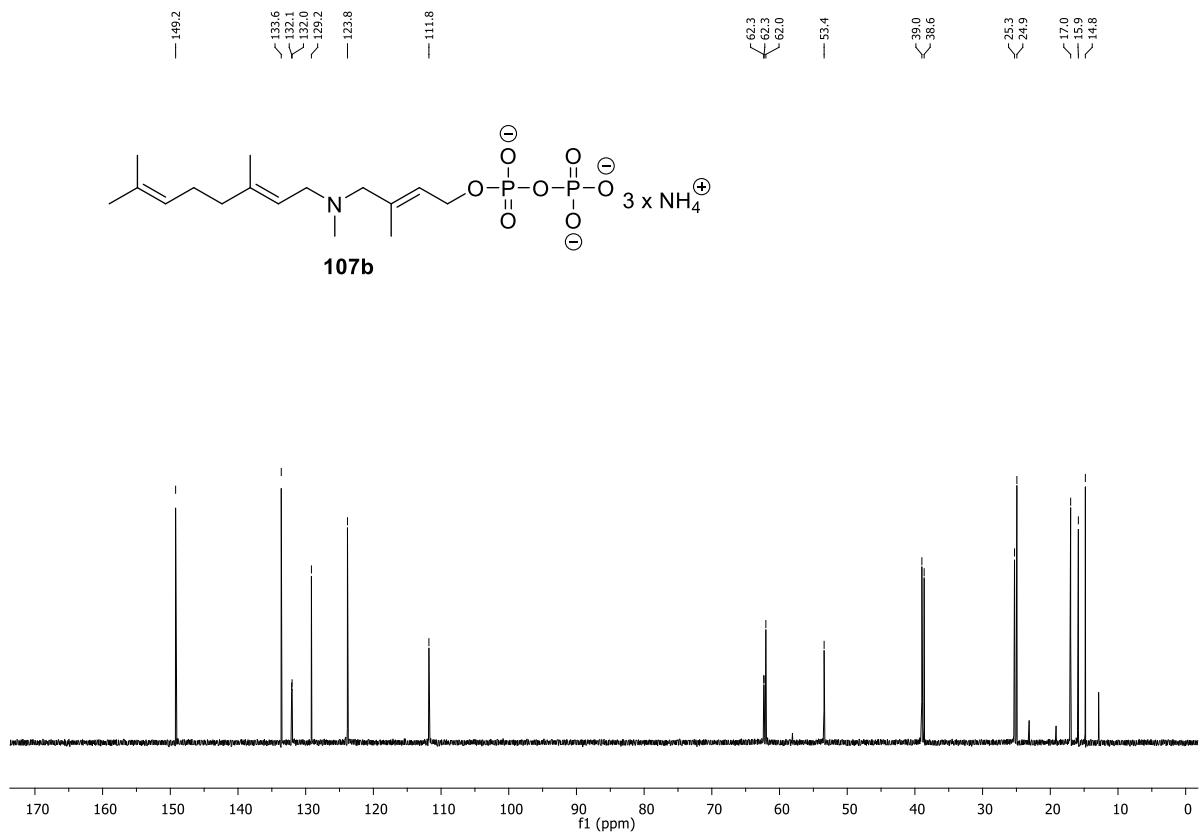
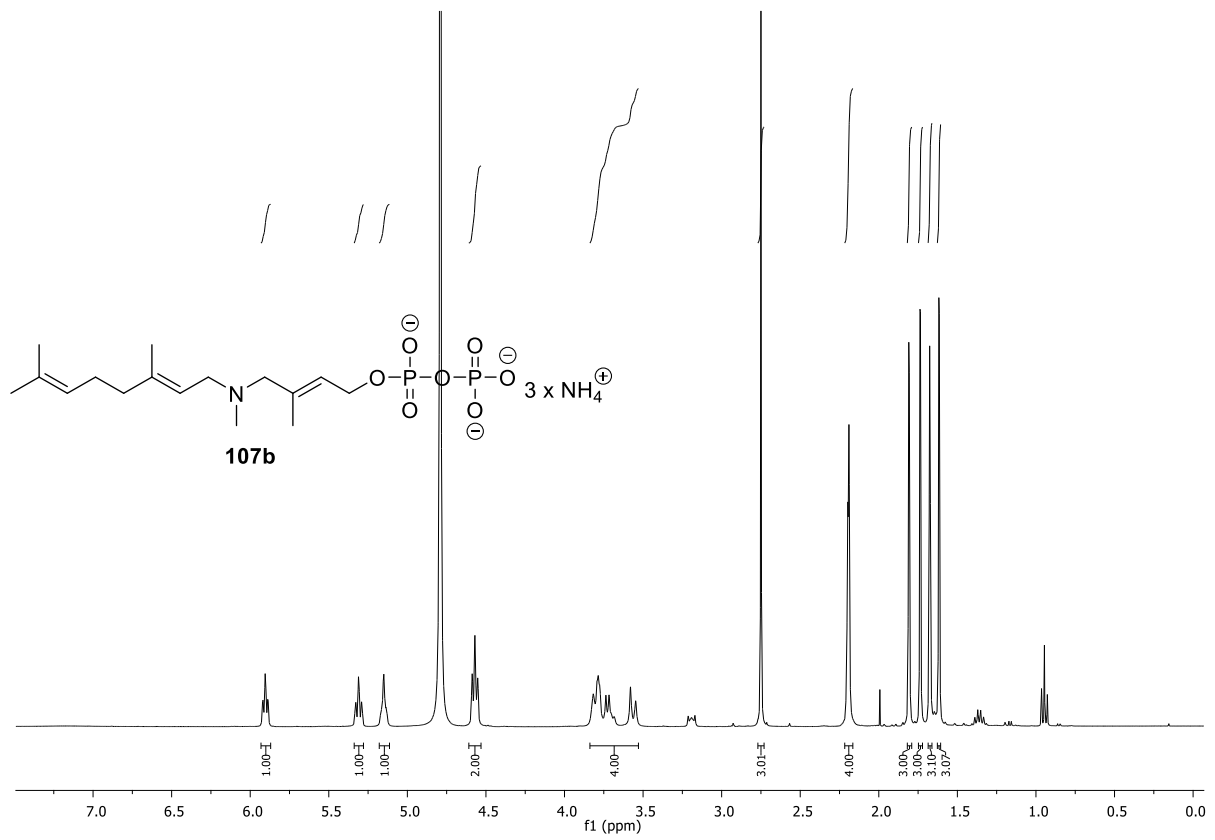


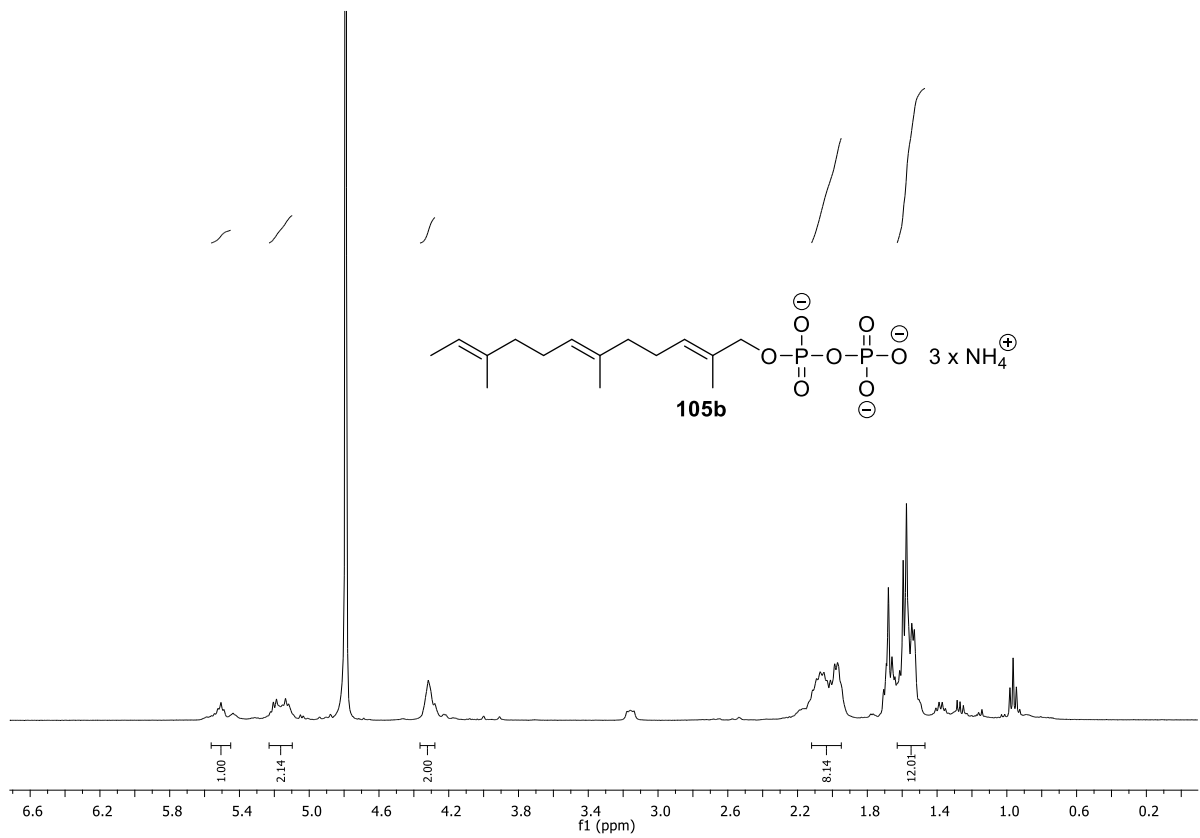
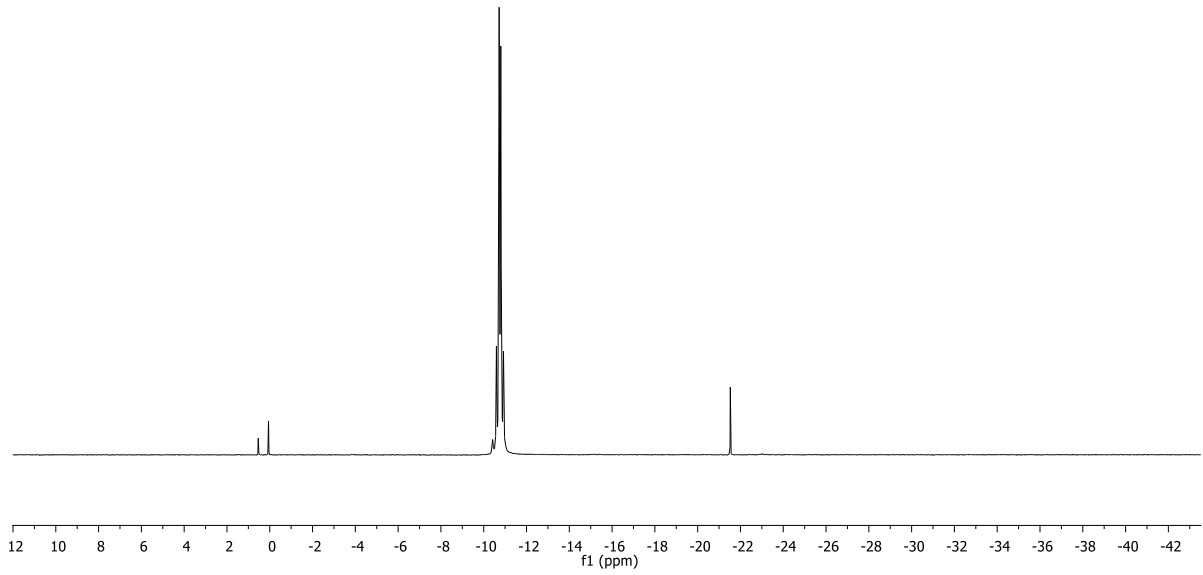
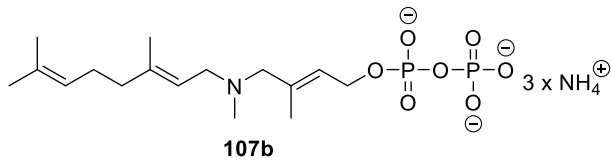


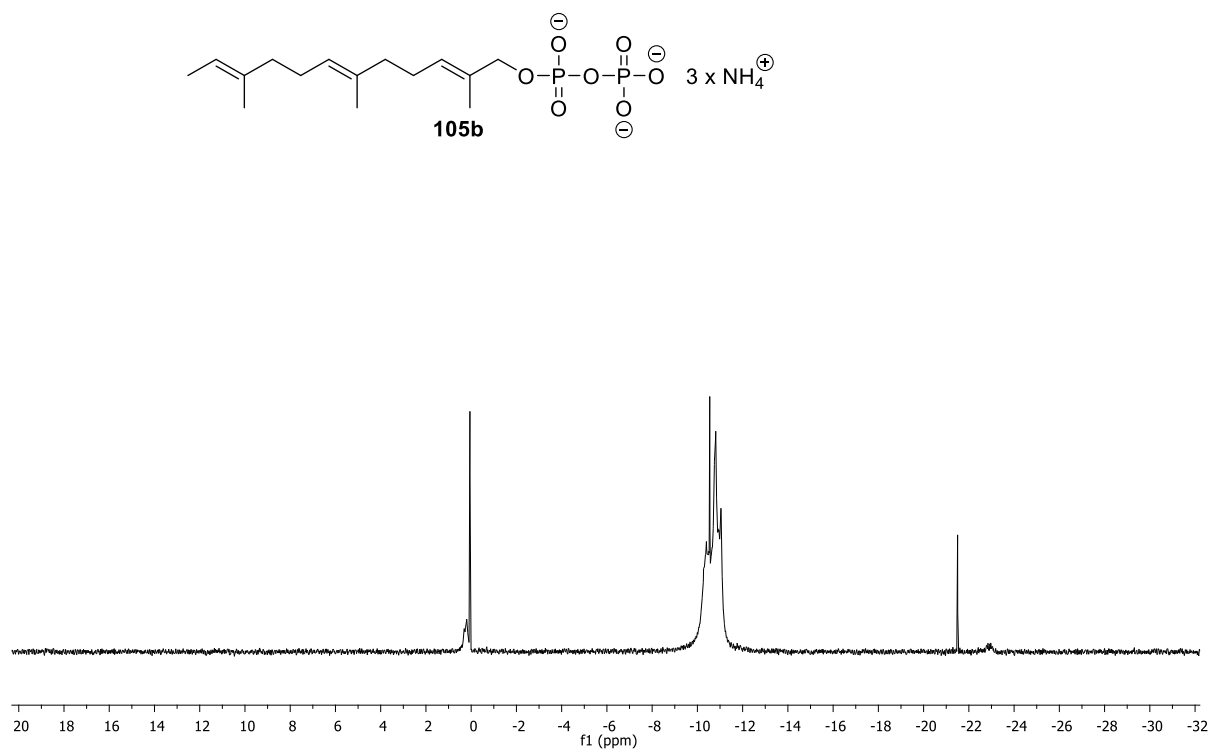
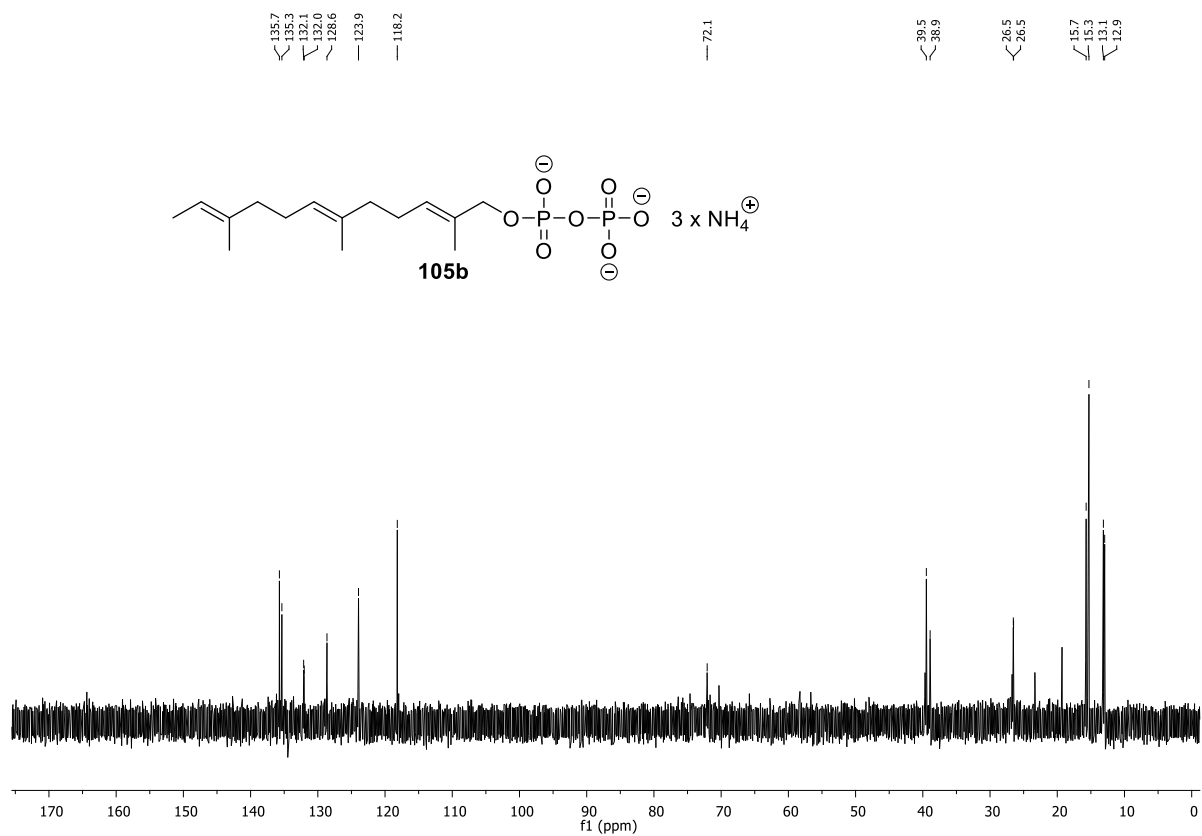


146.1  
141.8  
137.1  
125.1  
120.2  
111.4  
63.1  
62.7  
53.0  
38.5  
37.7  
25.4  
25.1  
17.6  
15.4  
14.2

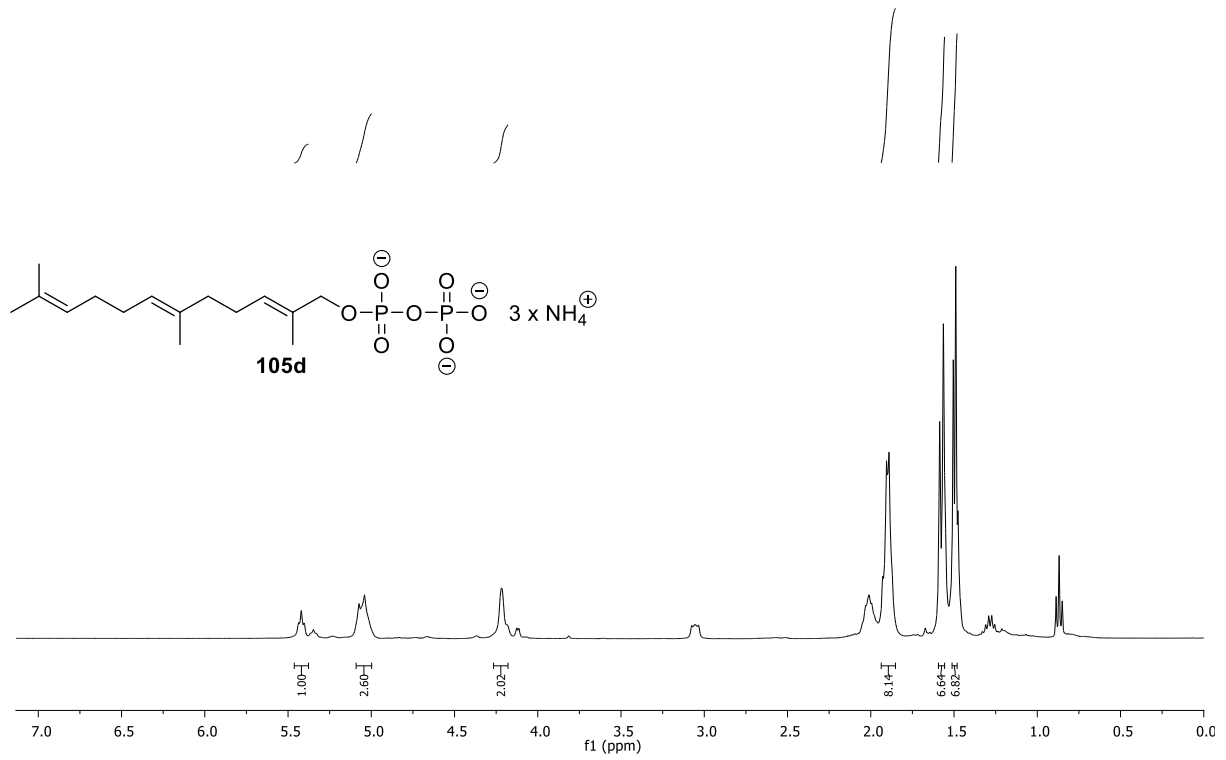












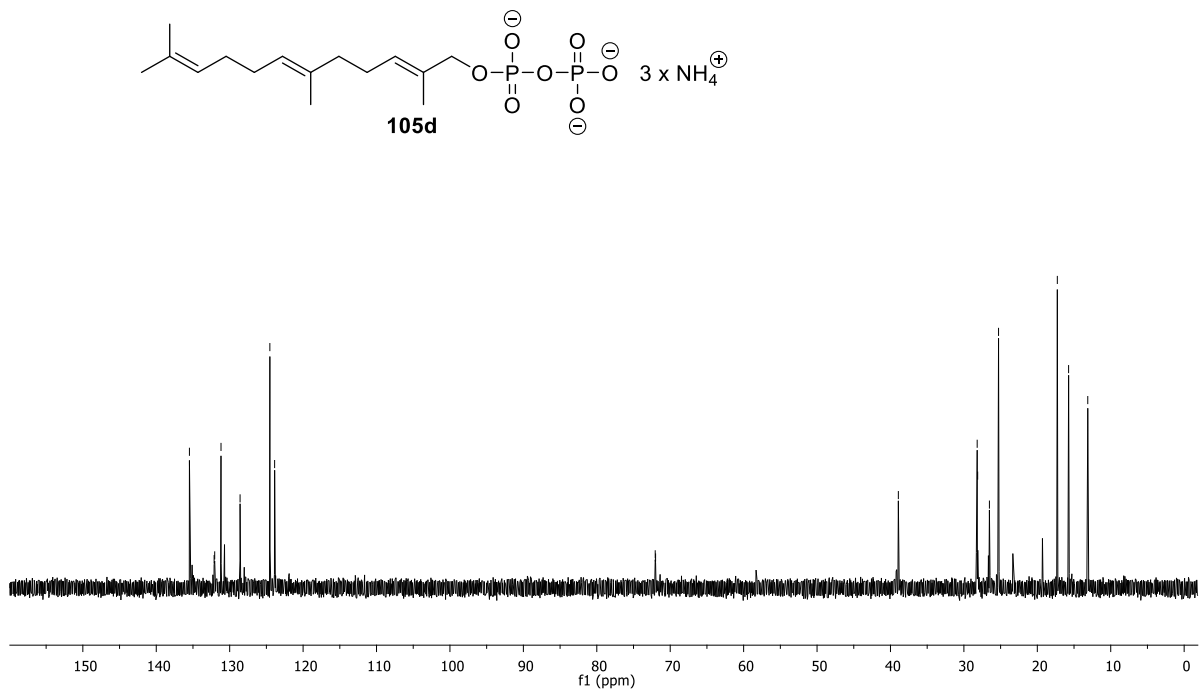
135.5  
132.1  
132.0  
131.2  
128.6  
124.5  
123.9

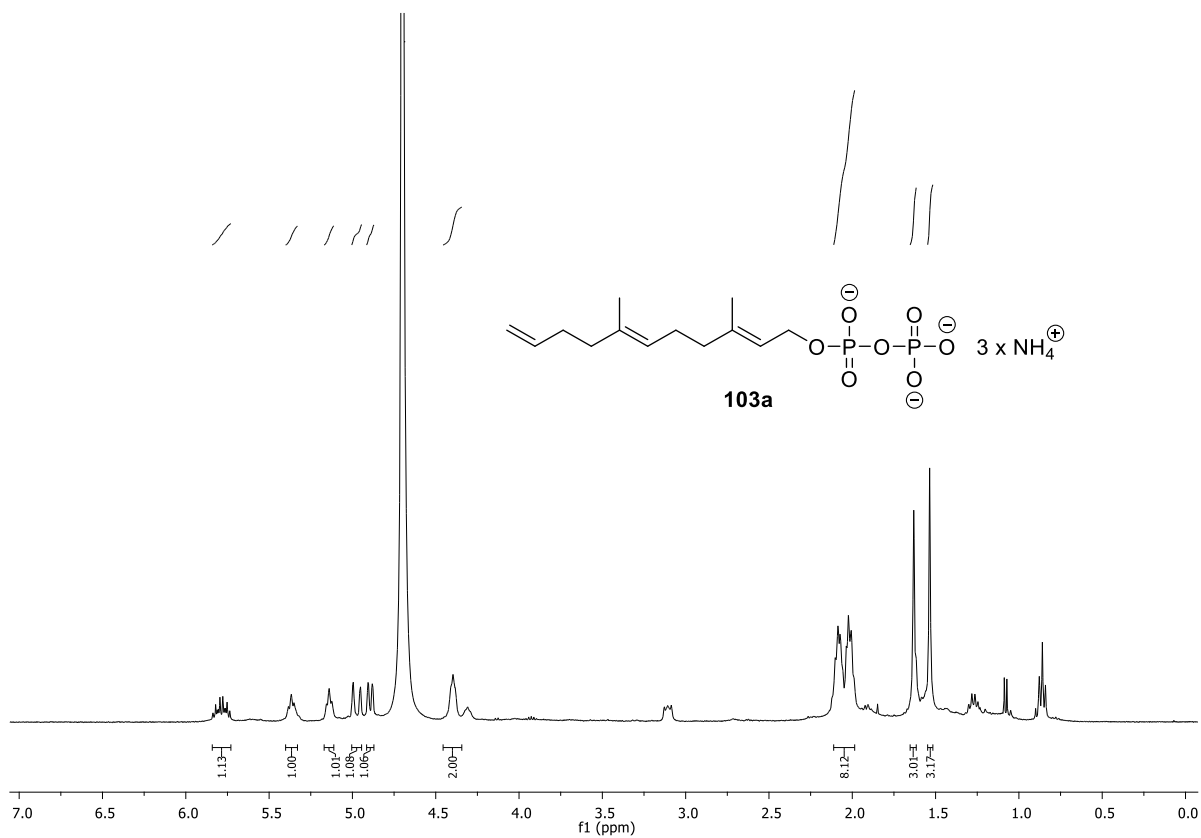
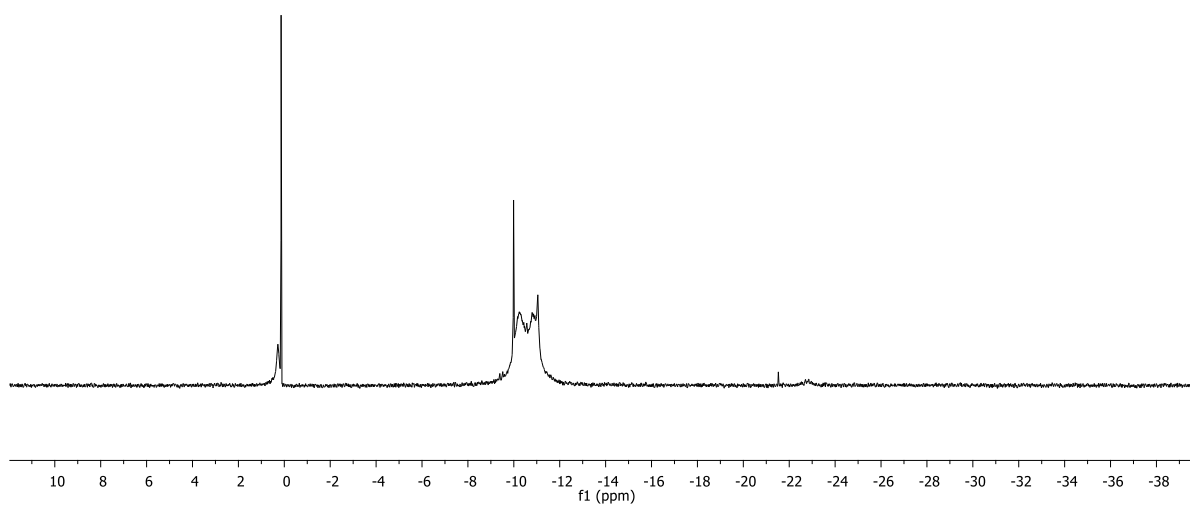
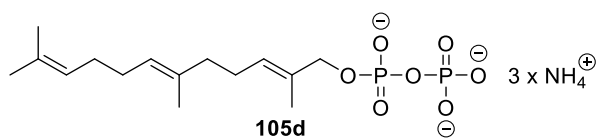
72.0  
72.0

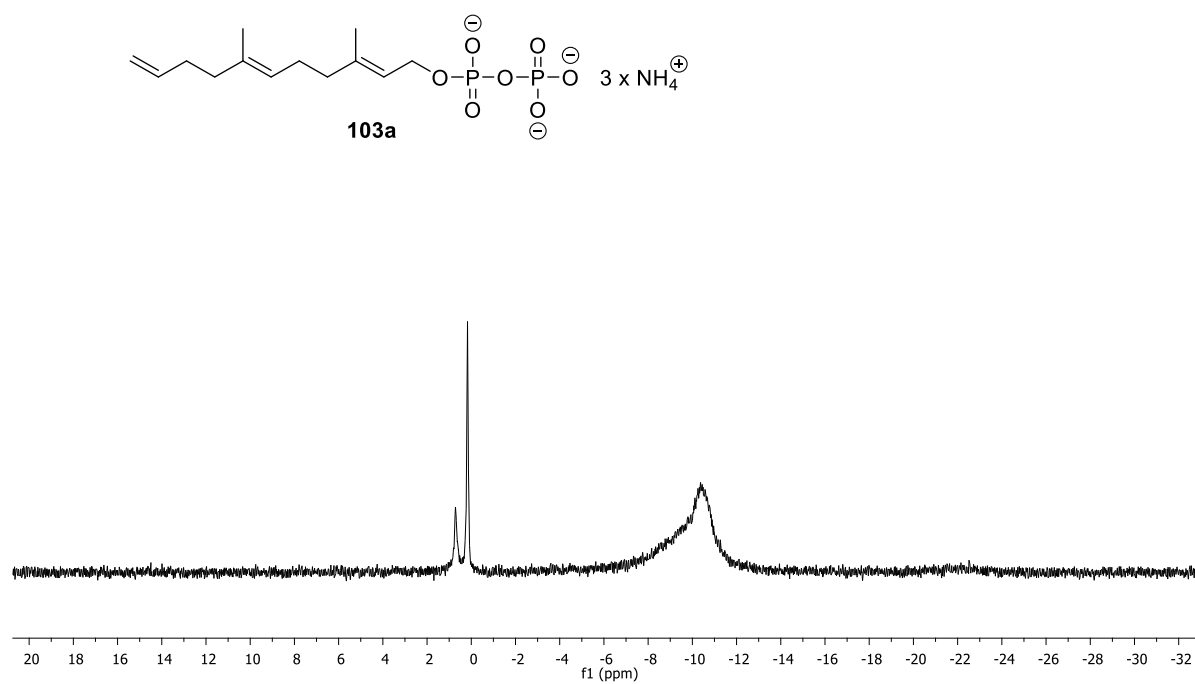
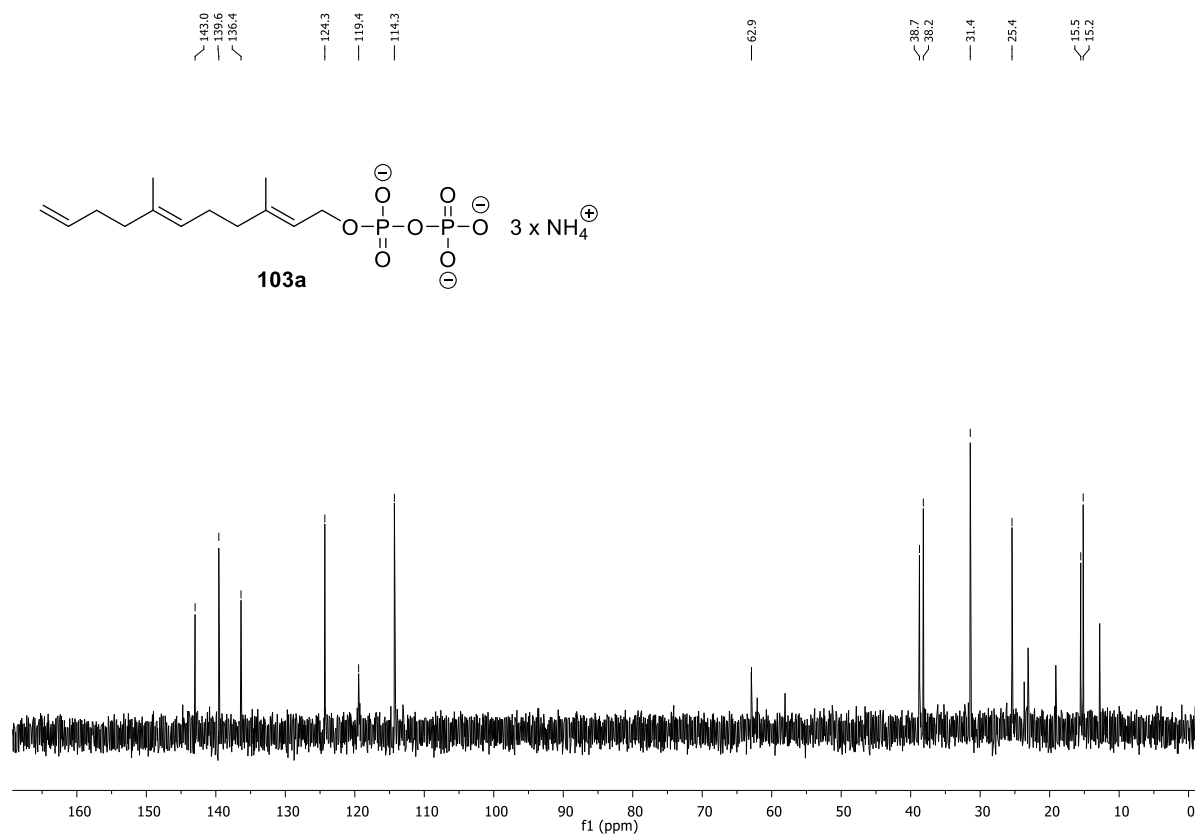
38.9

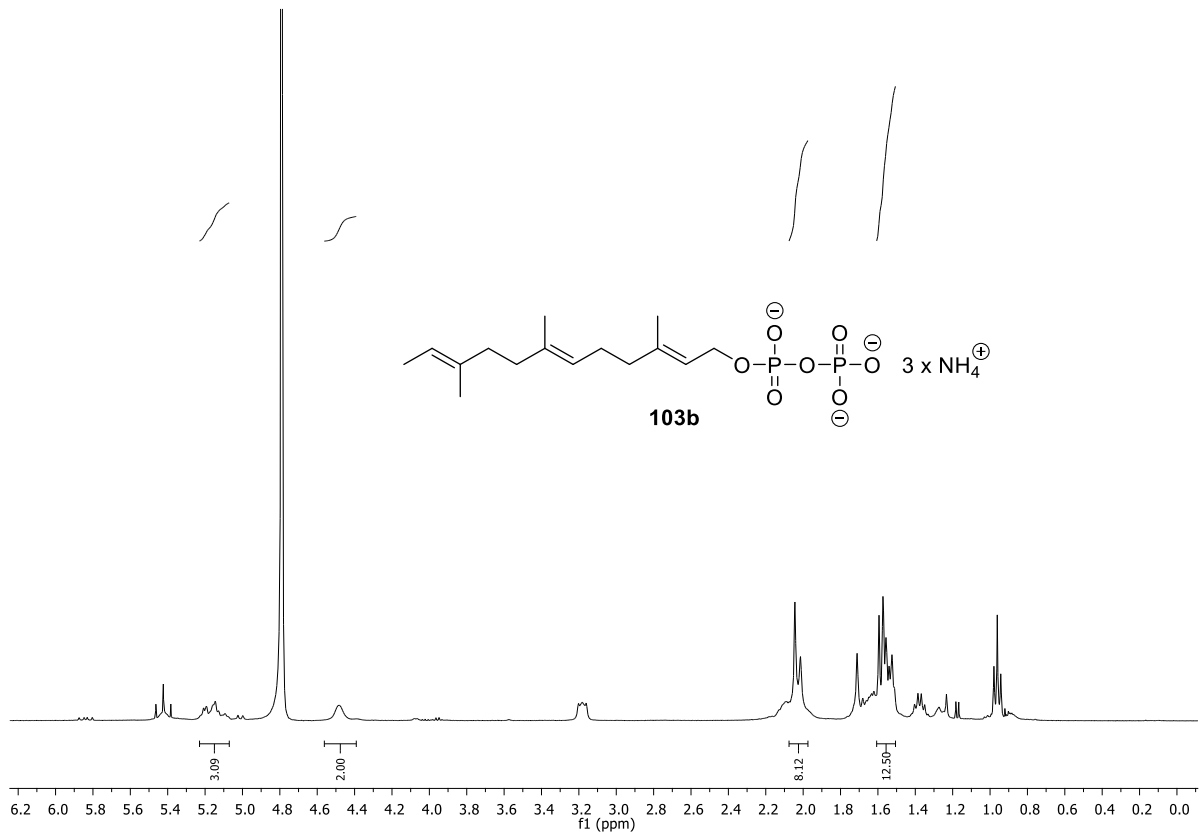
28.2  
28.1  
26.5  
25.3

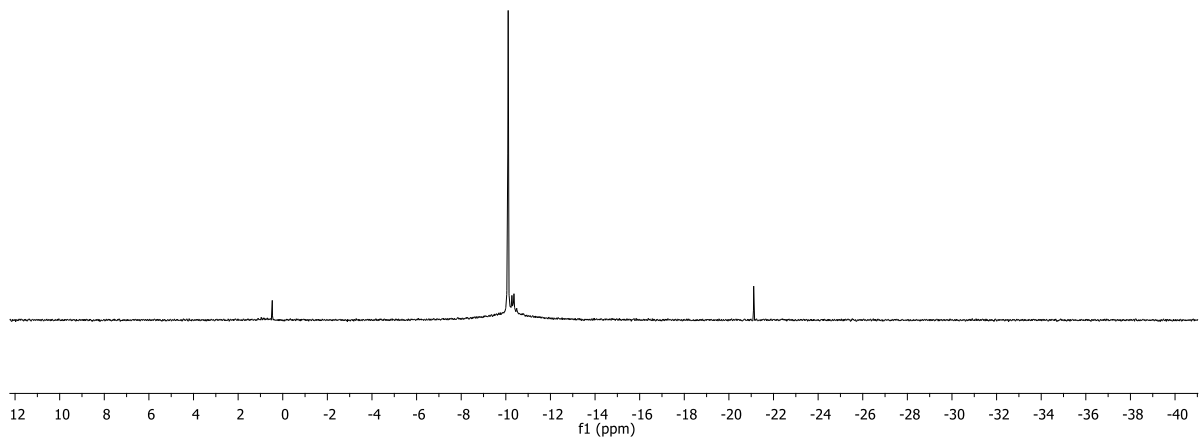
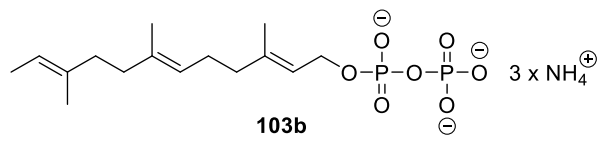
17.3  
15.7  
13.1

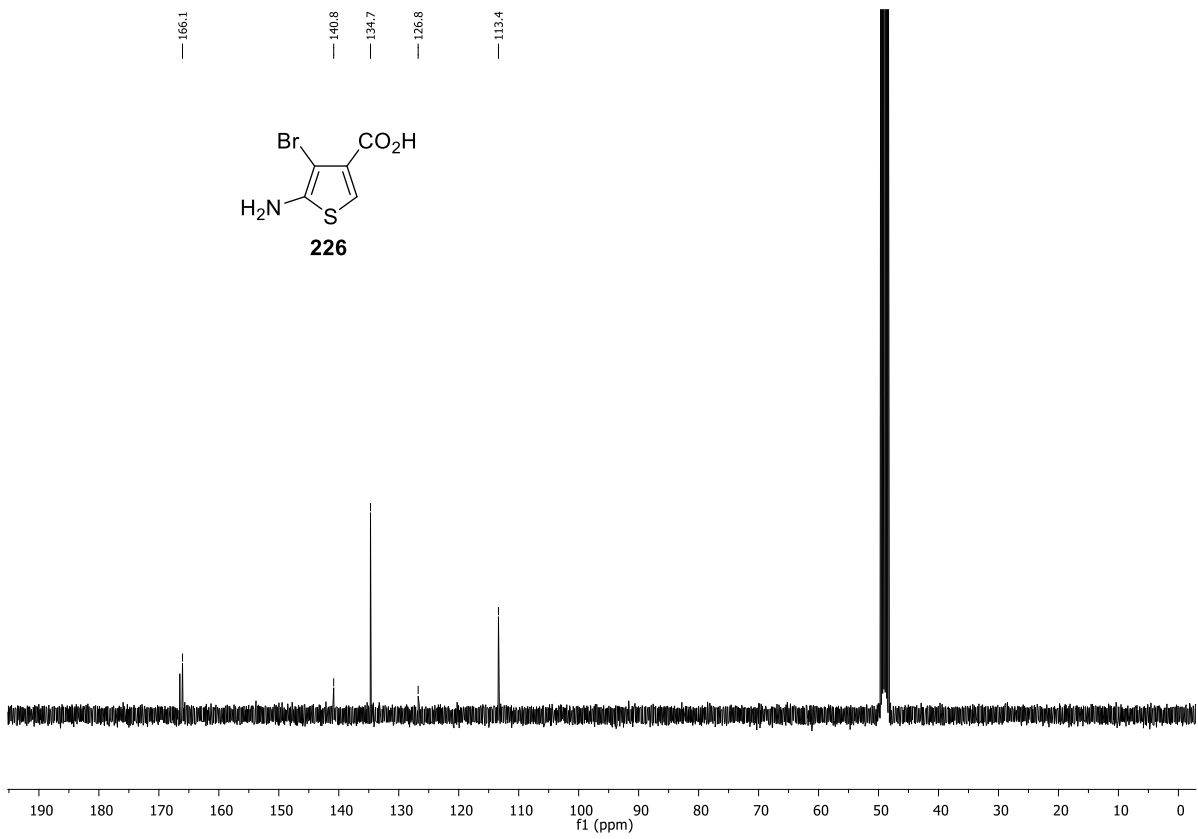
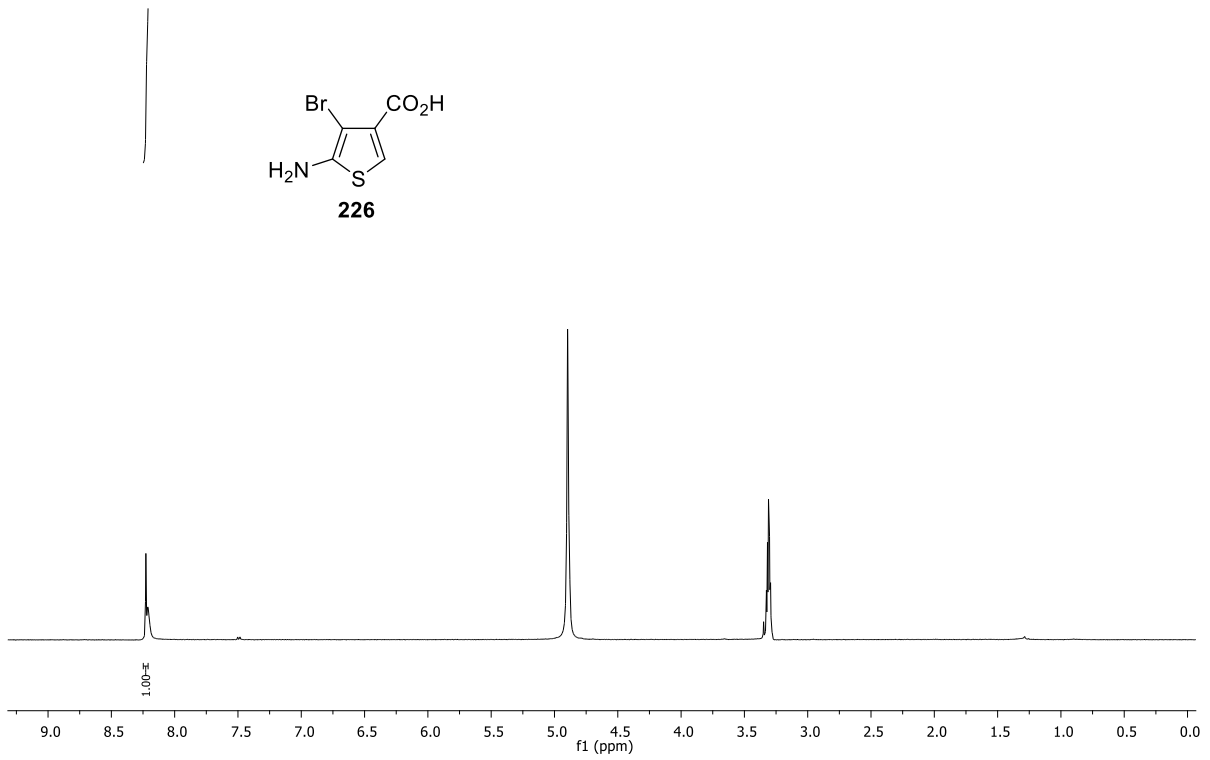


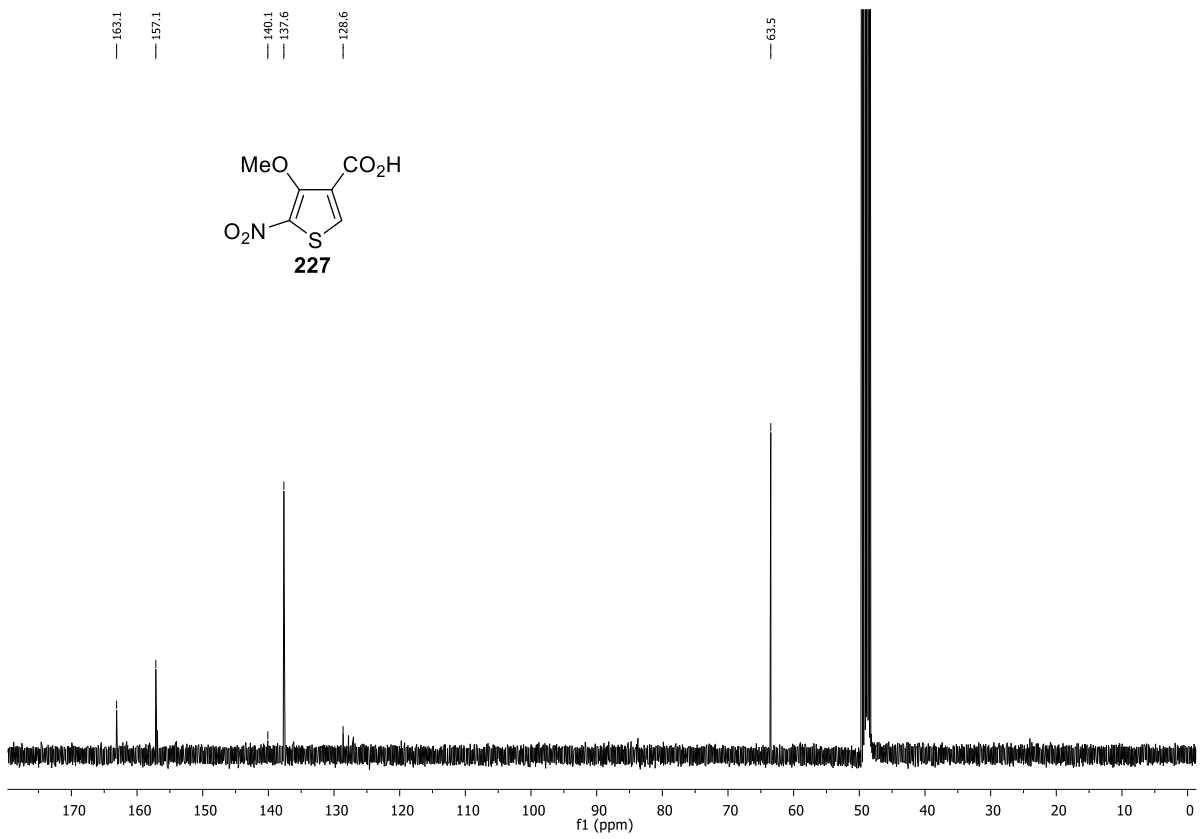
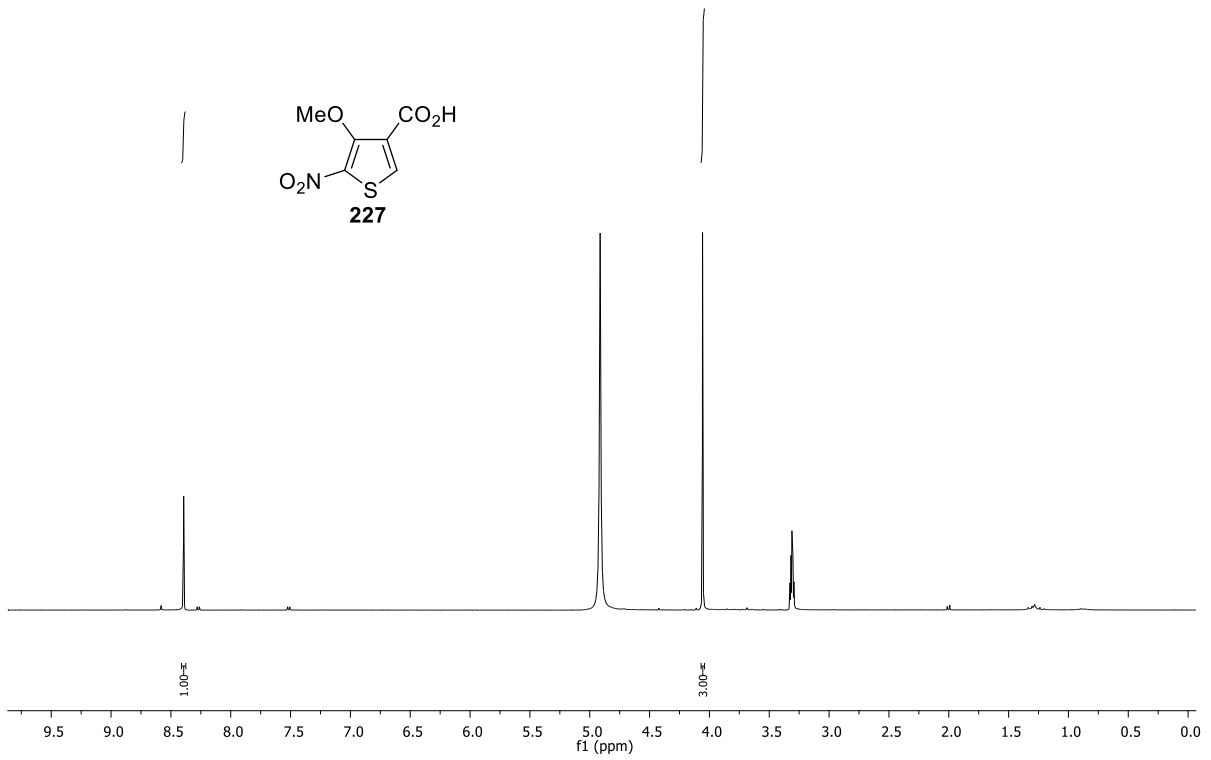


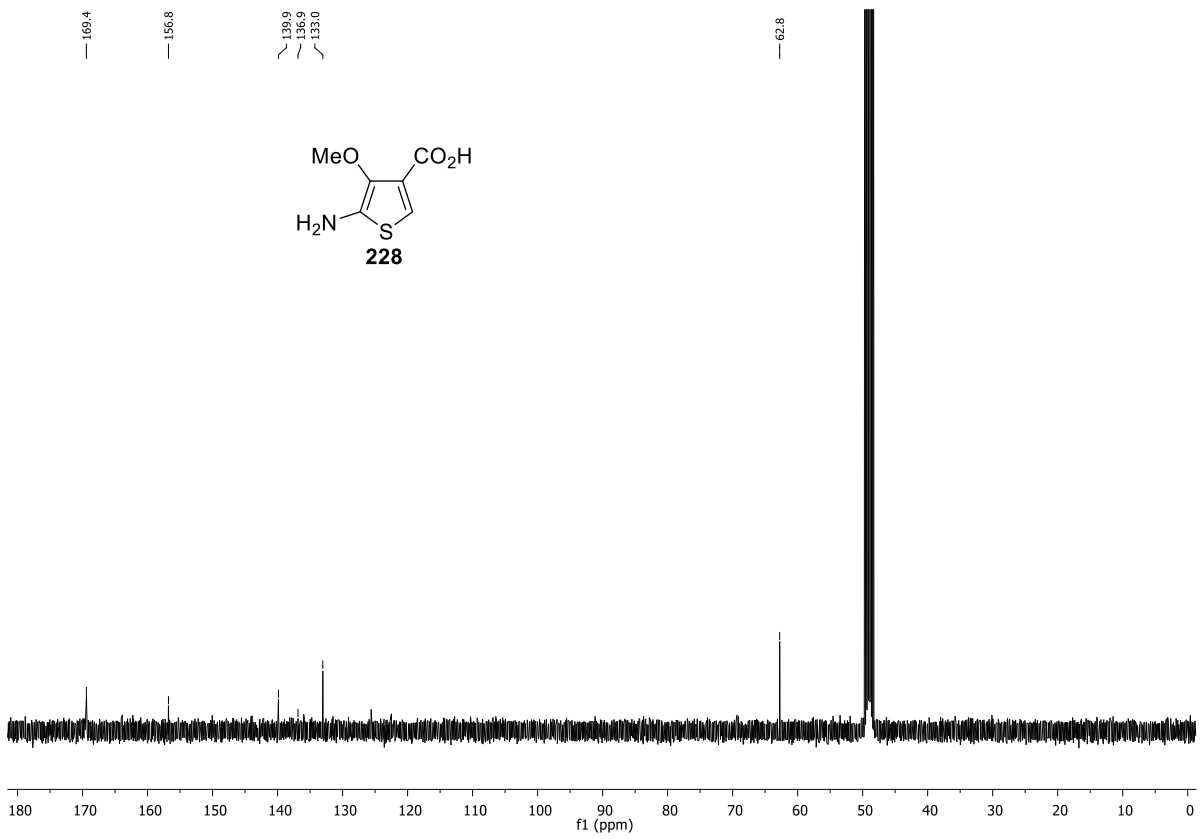
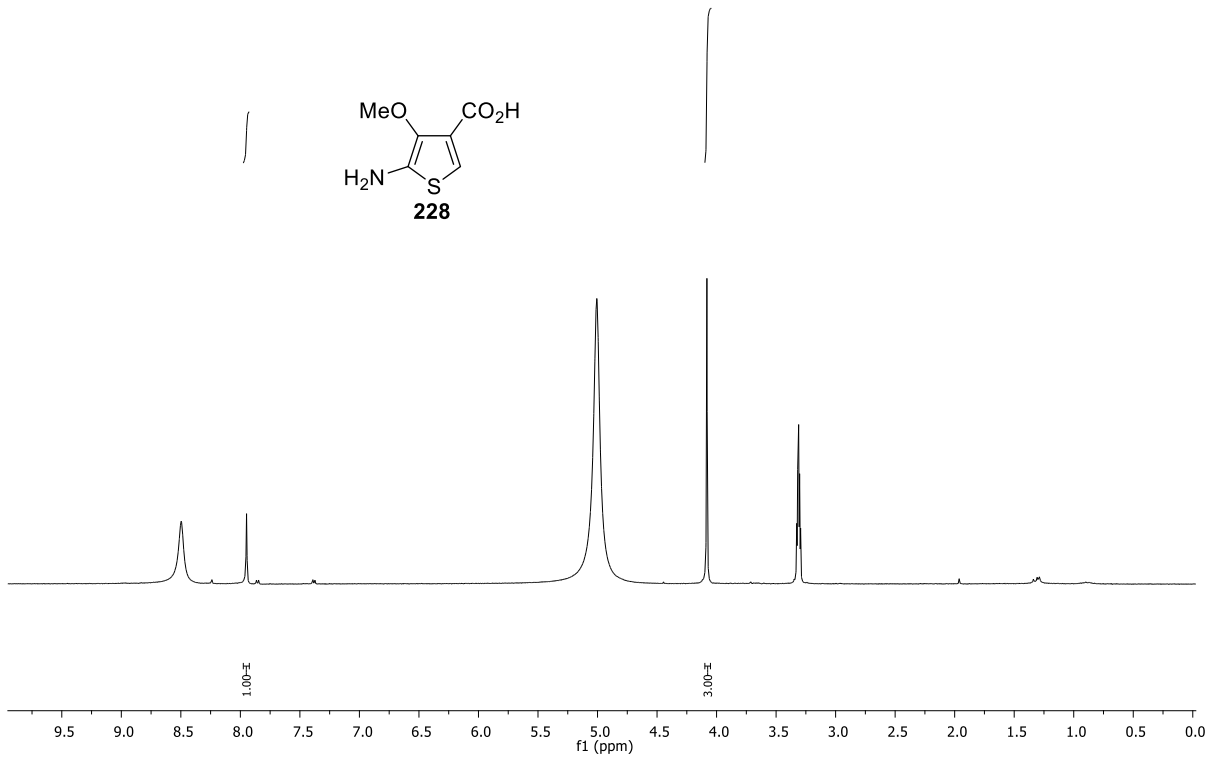




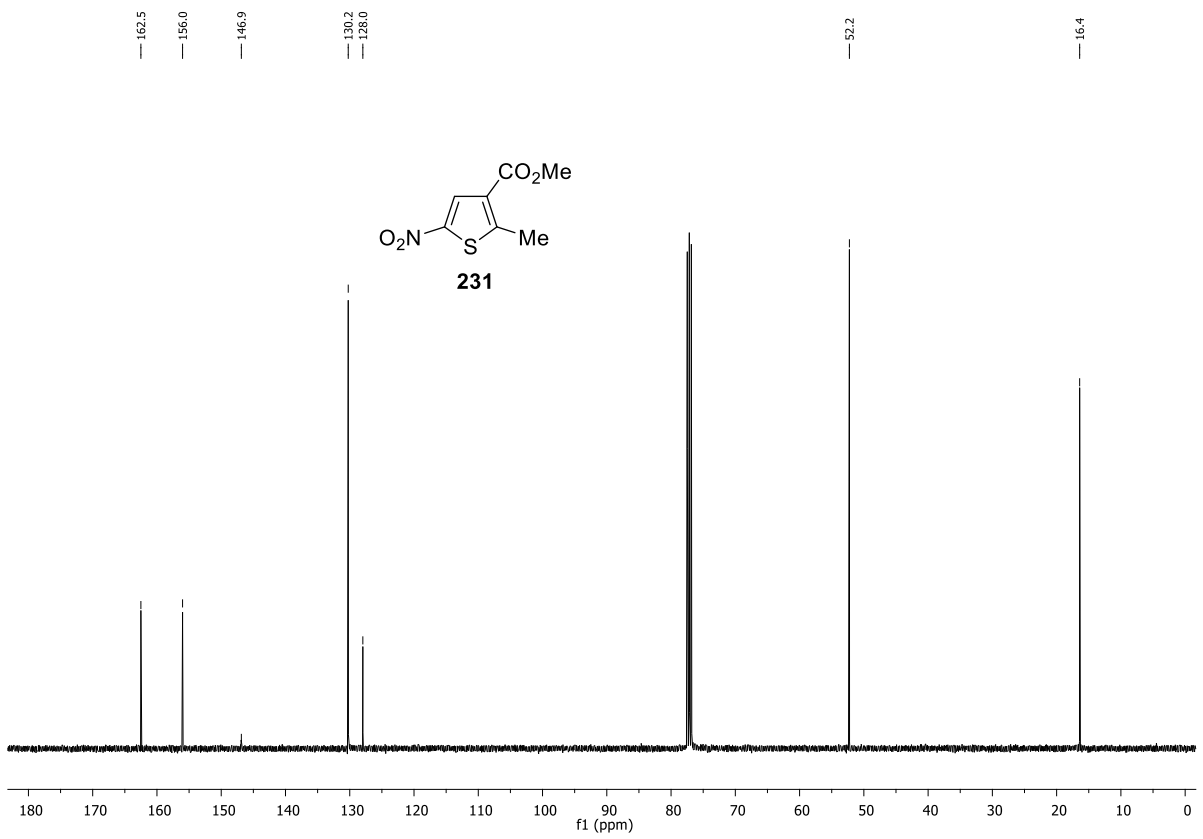
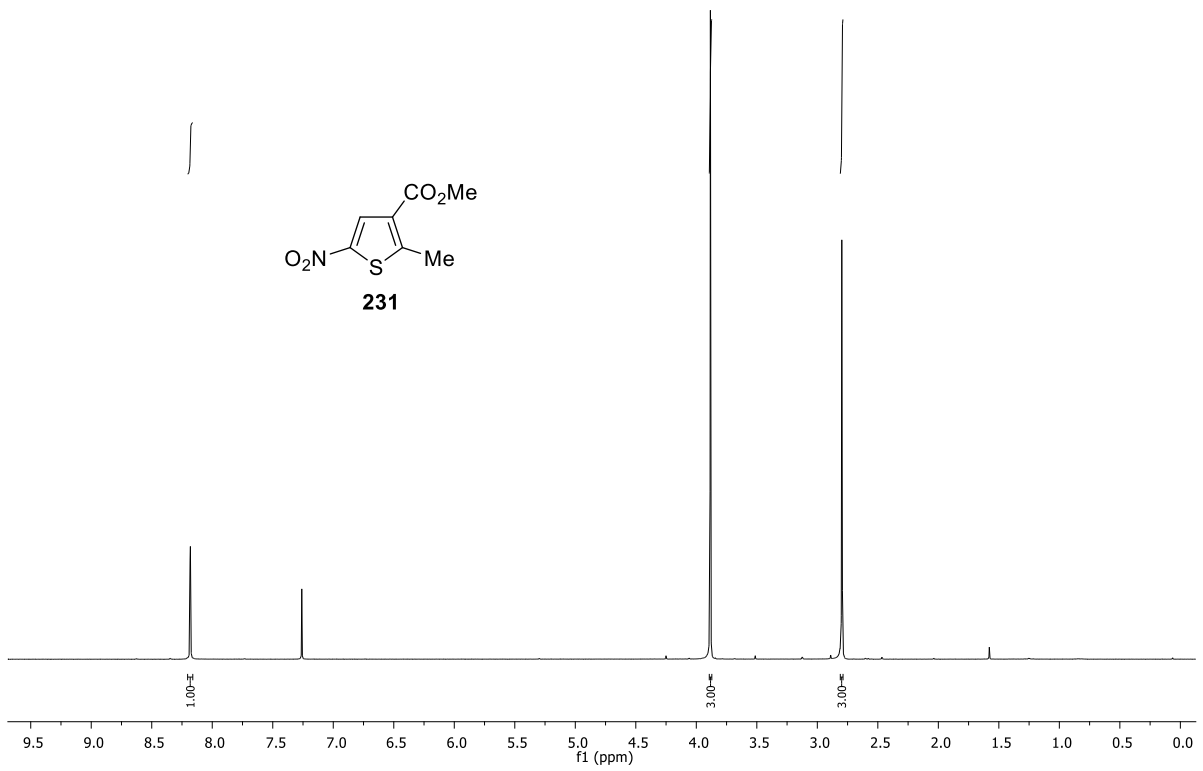


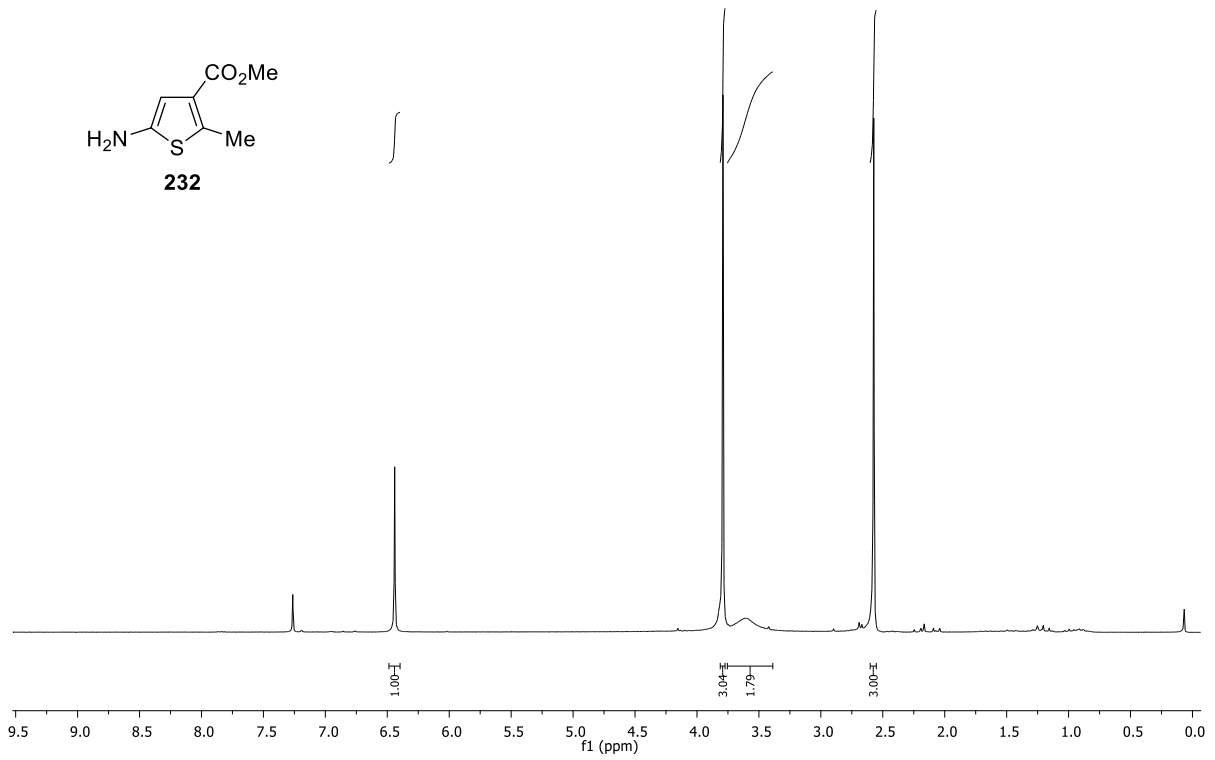




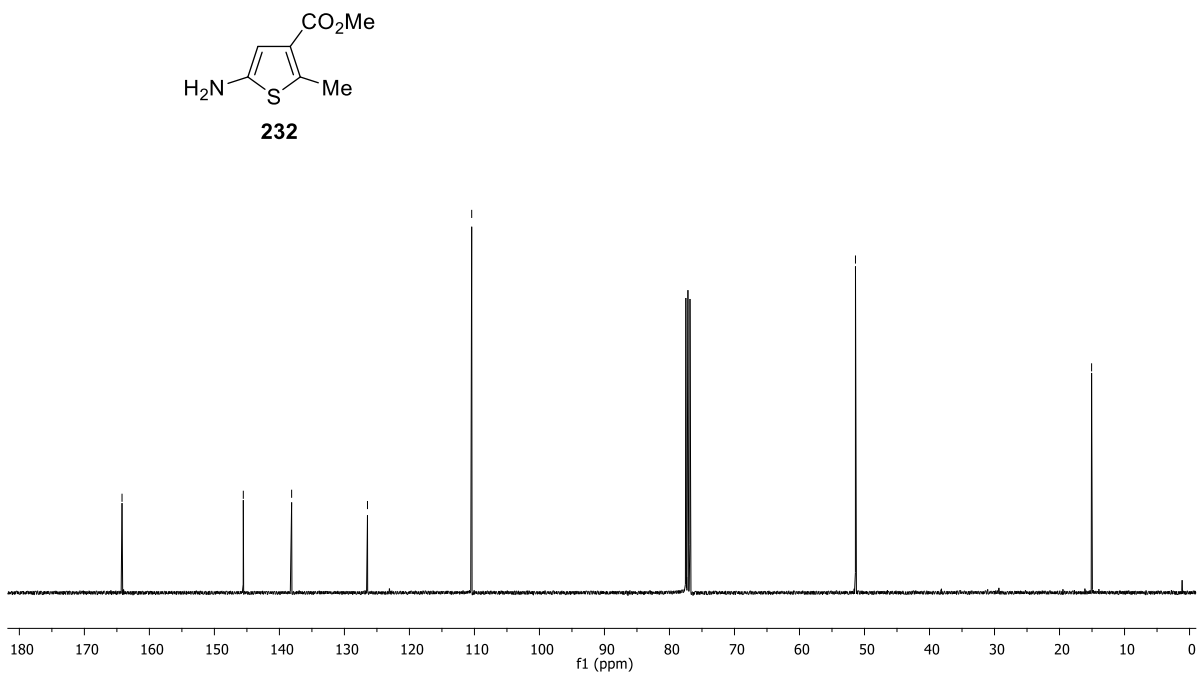


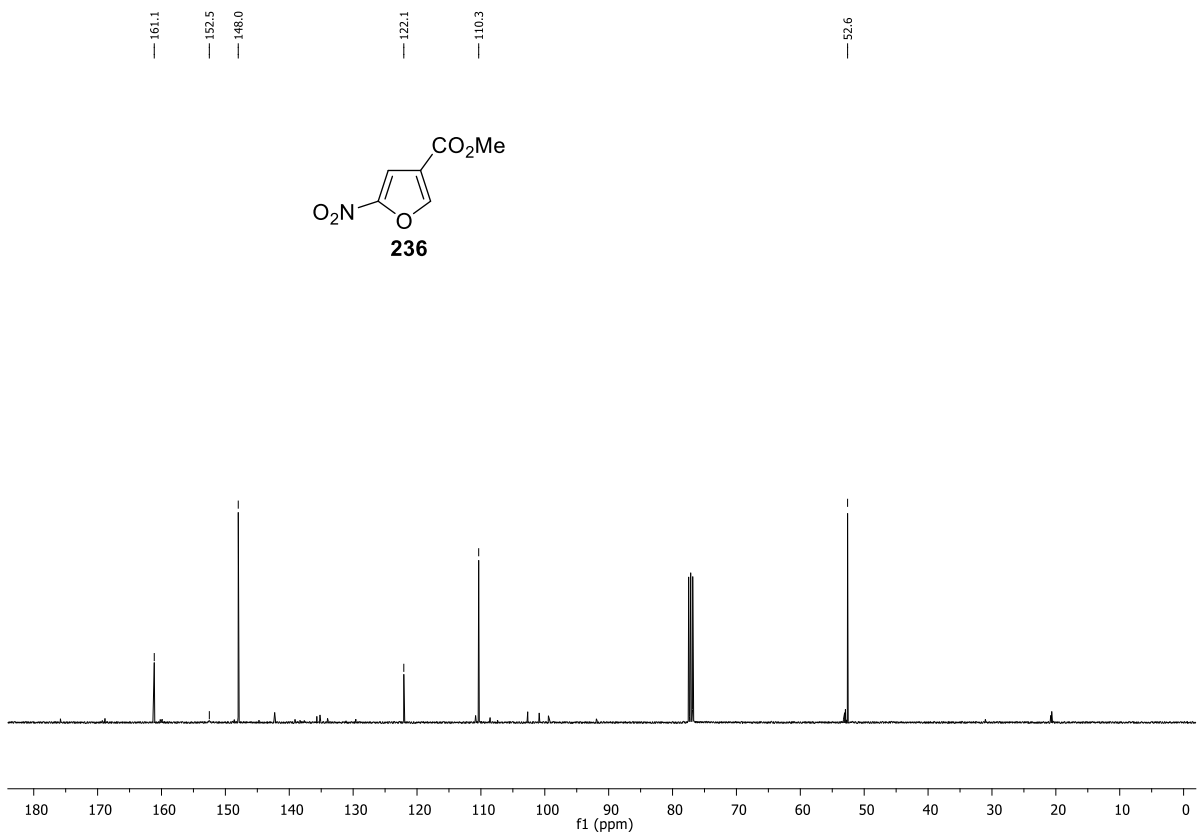
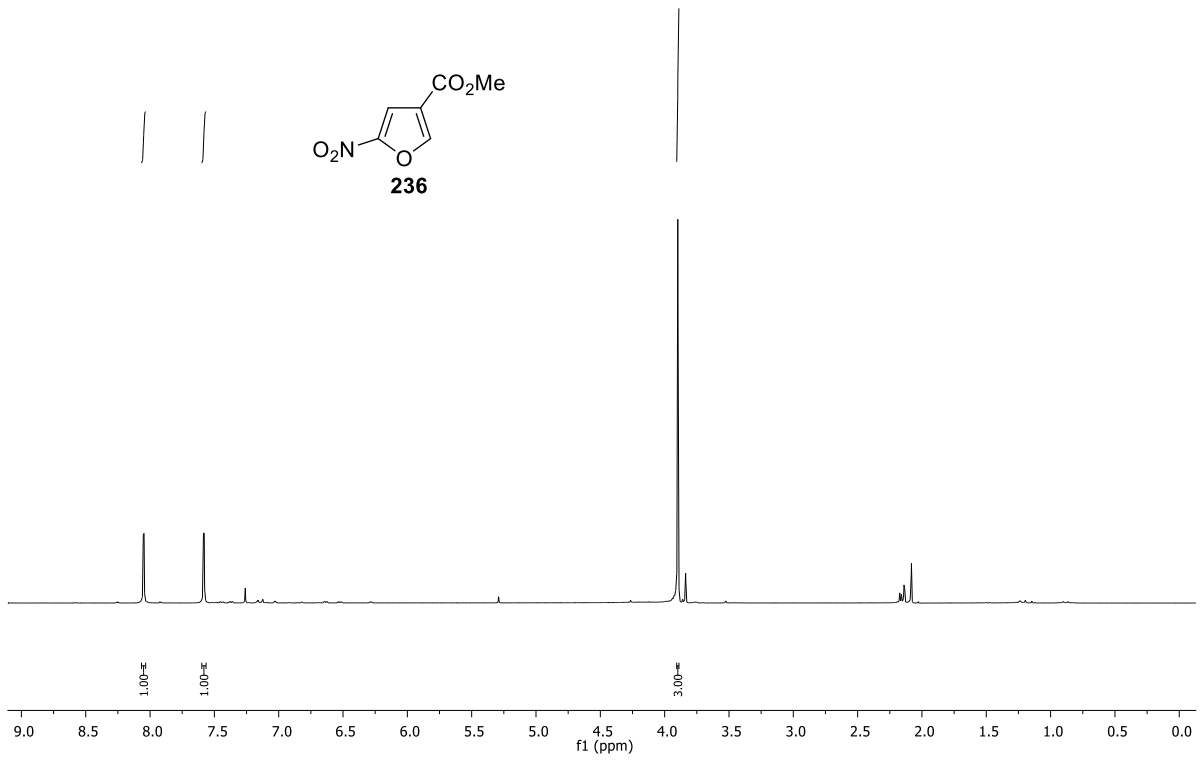


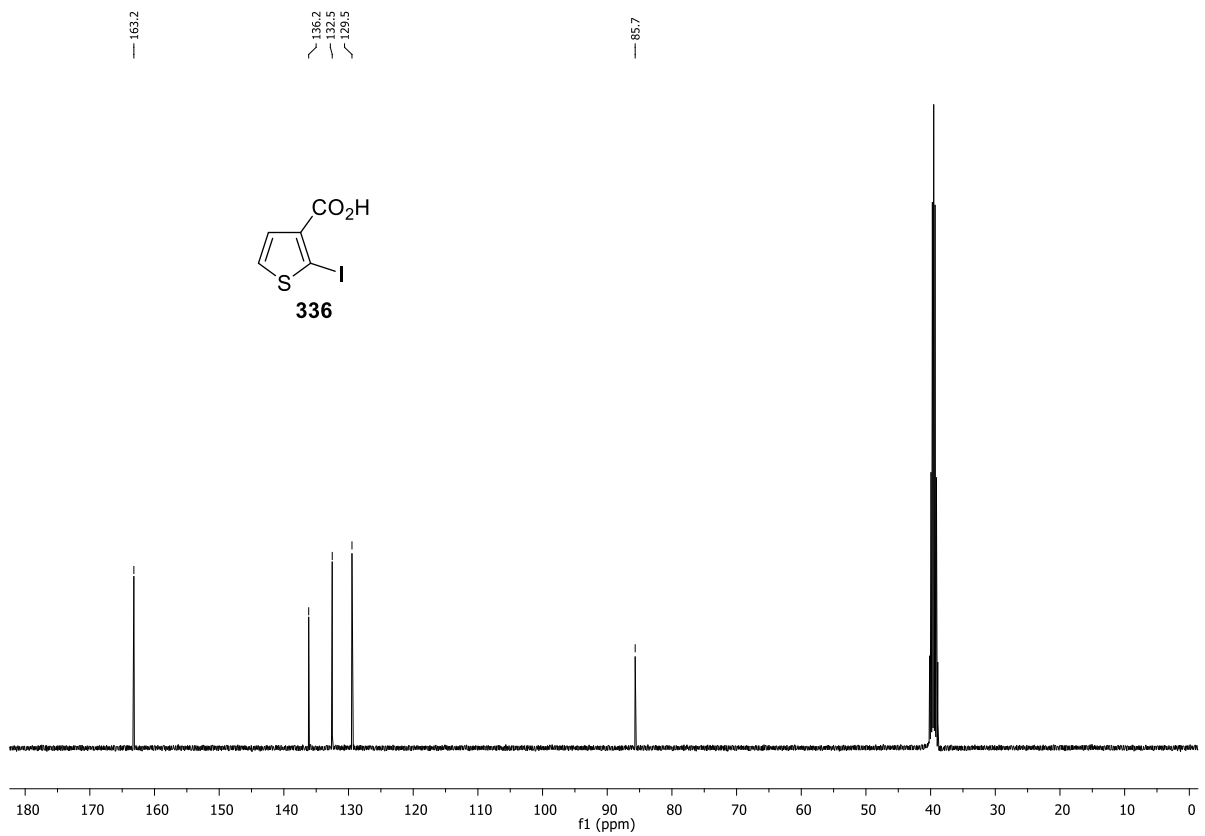
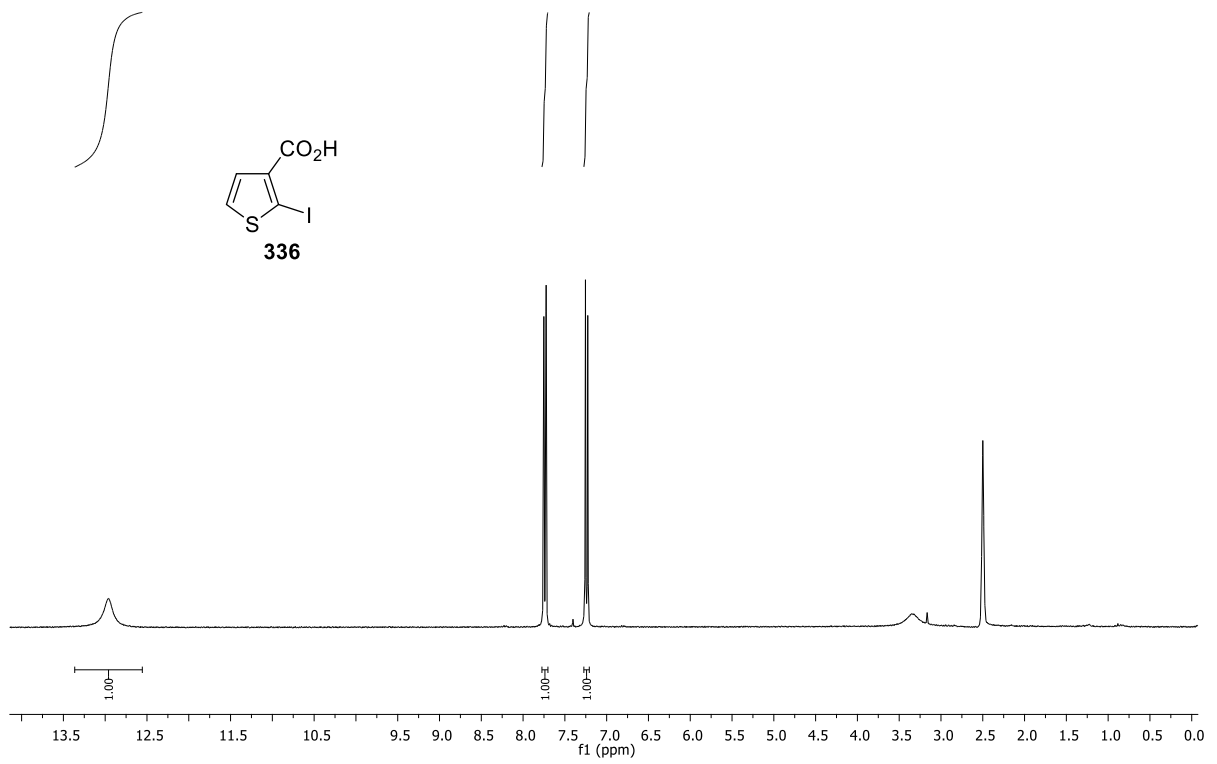


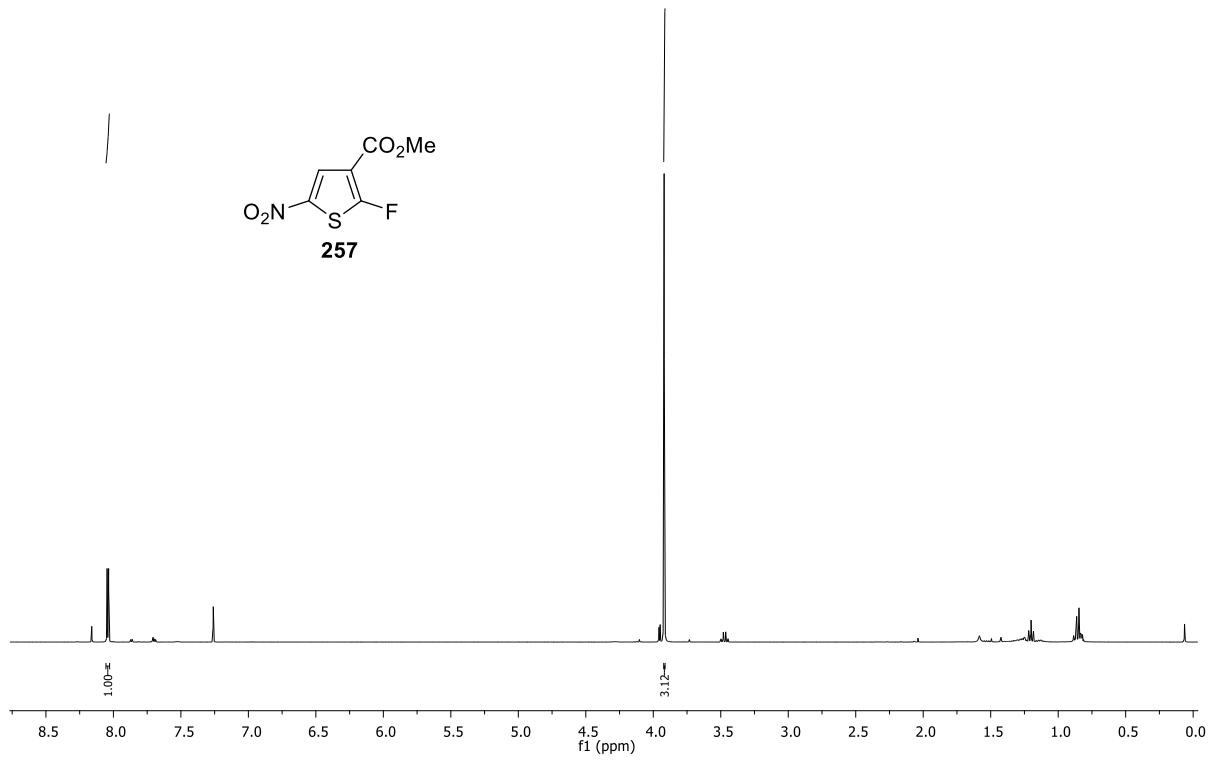


164.2 145.6 138.1 126.5 110.4 51.4 15.1

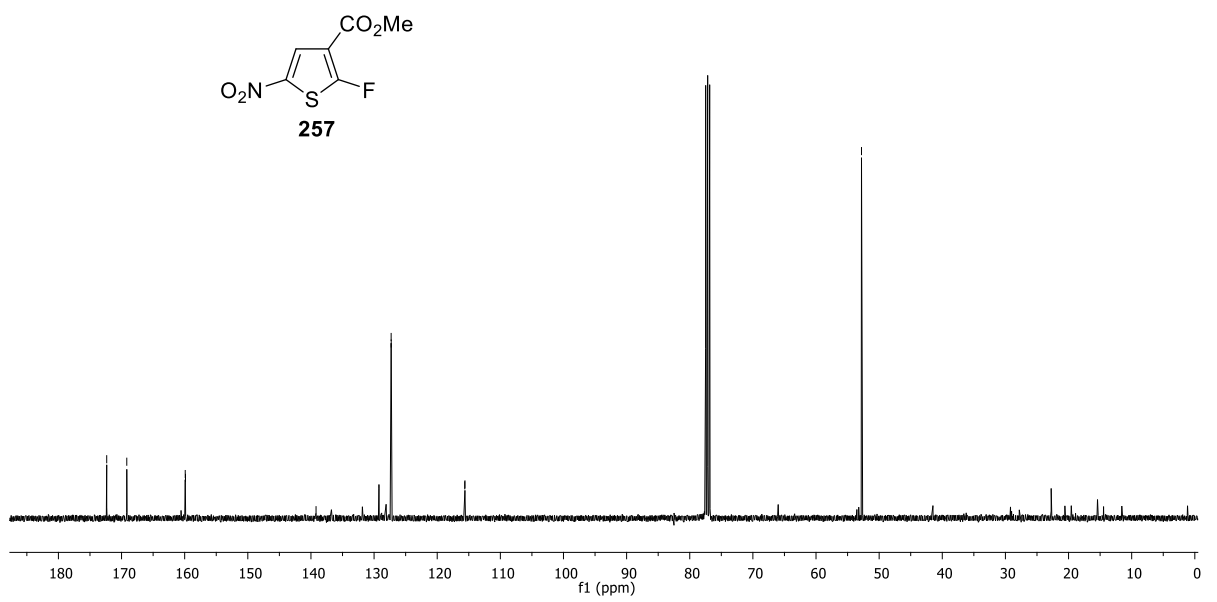


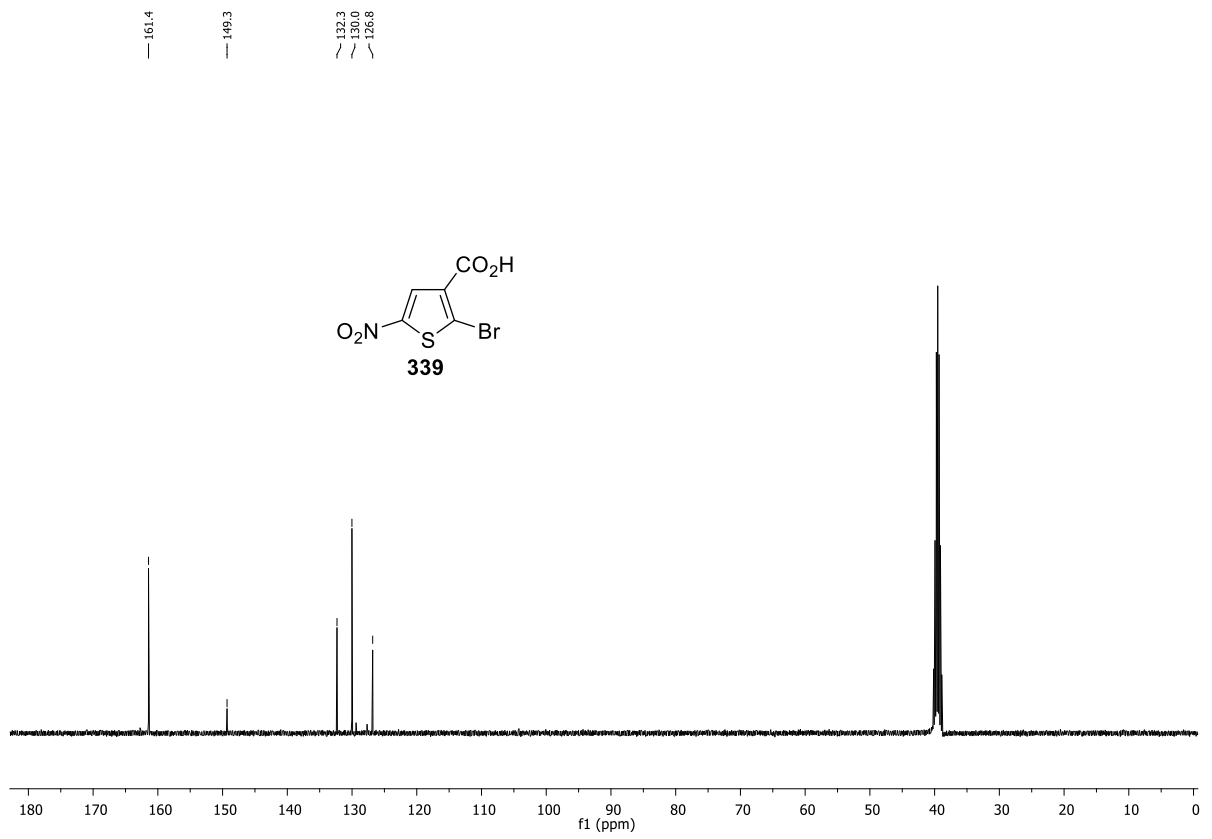
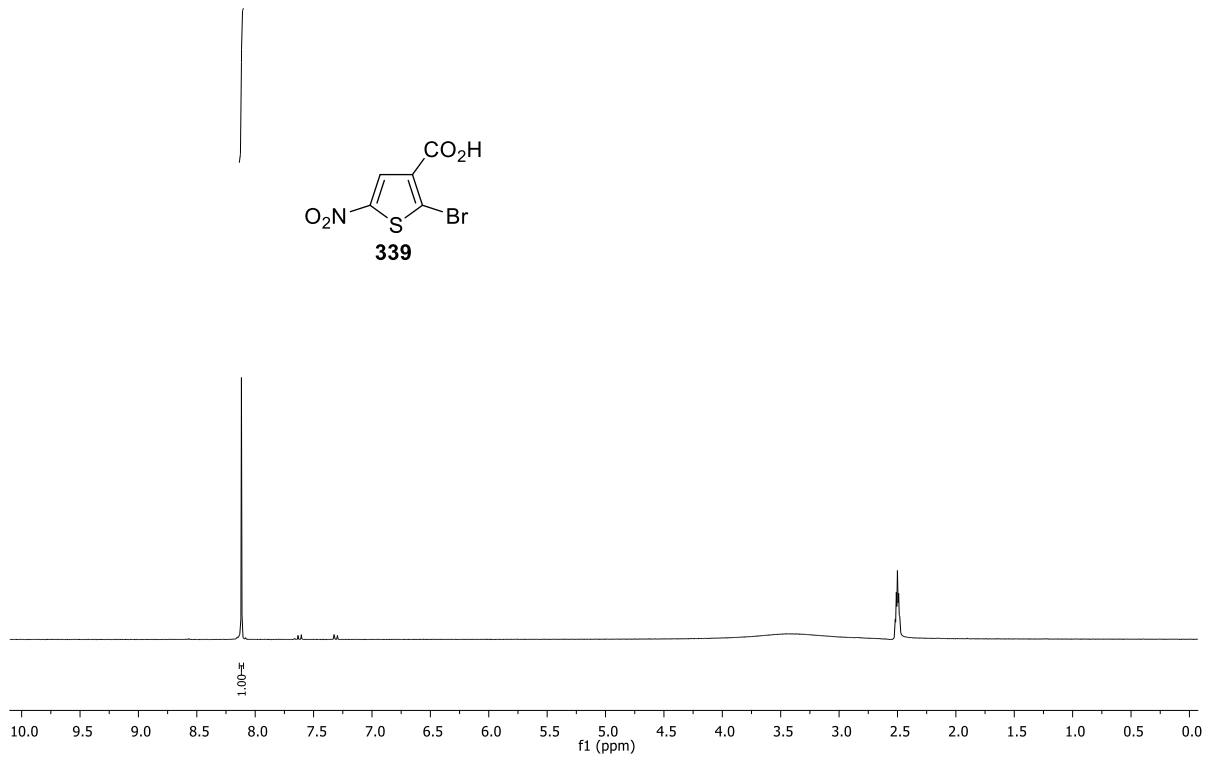


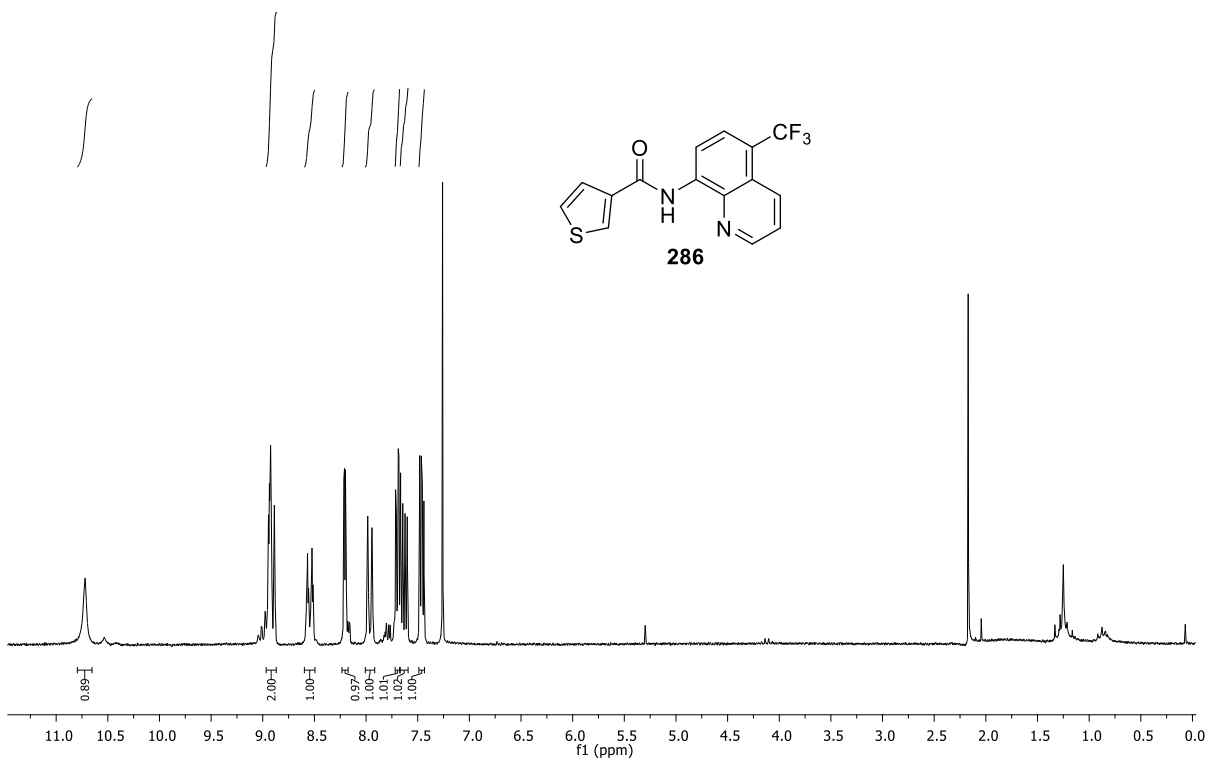
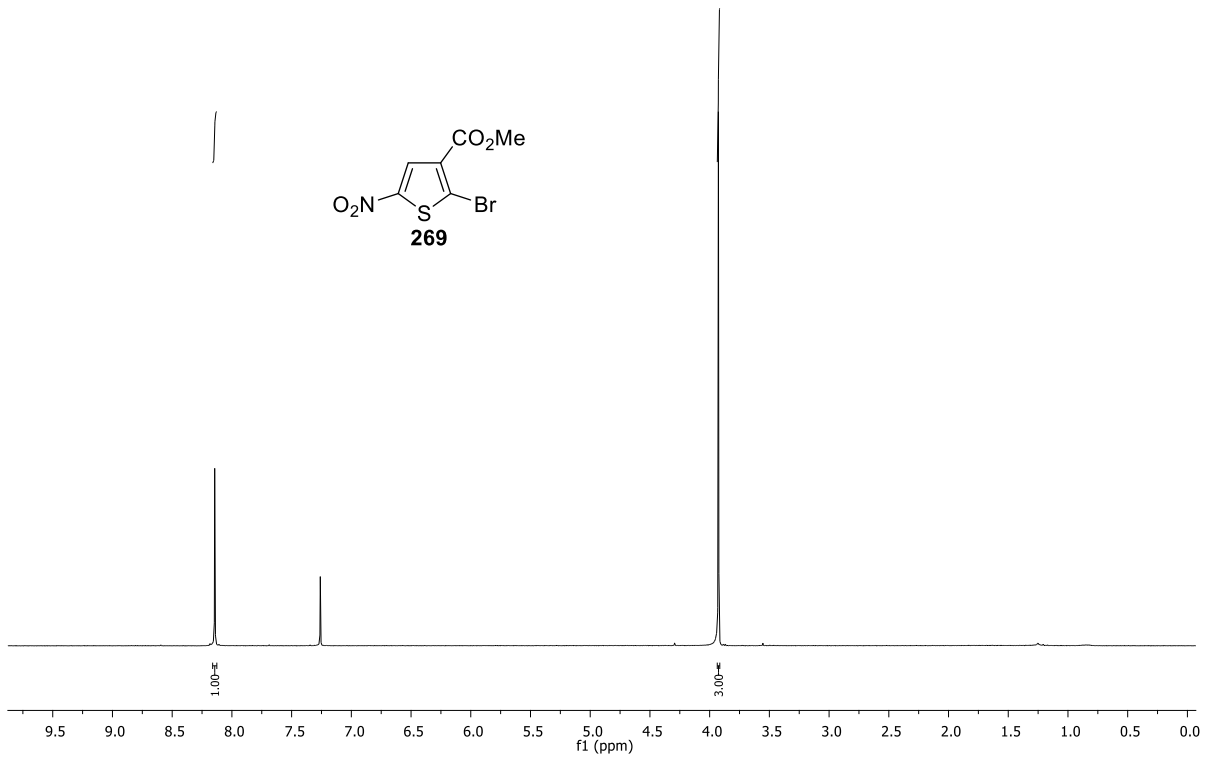


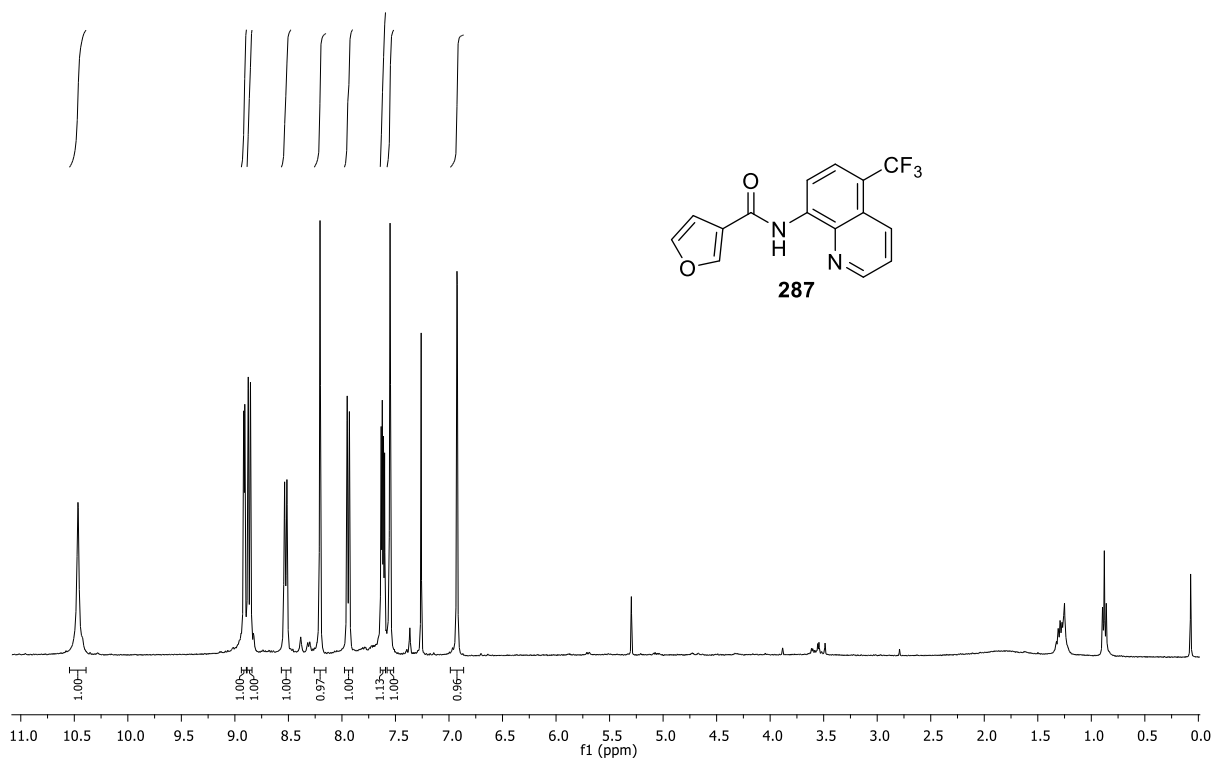
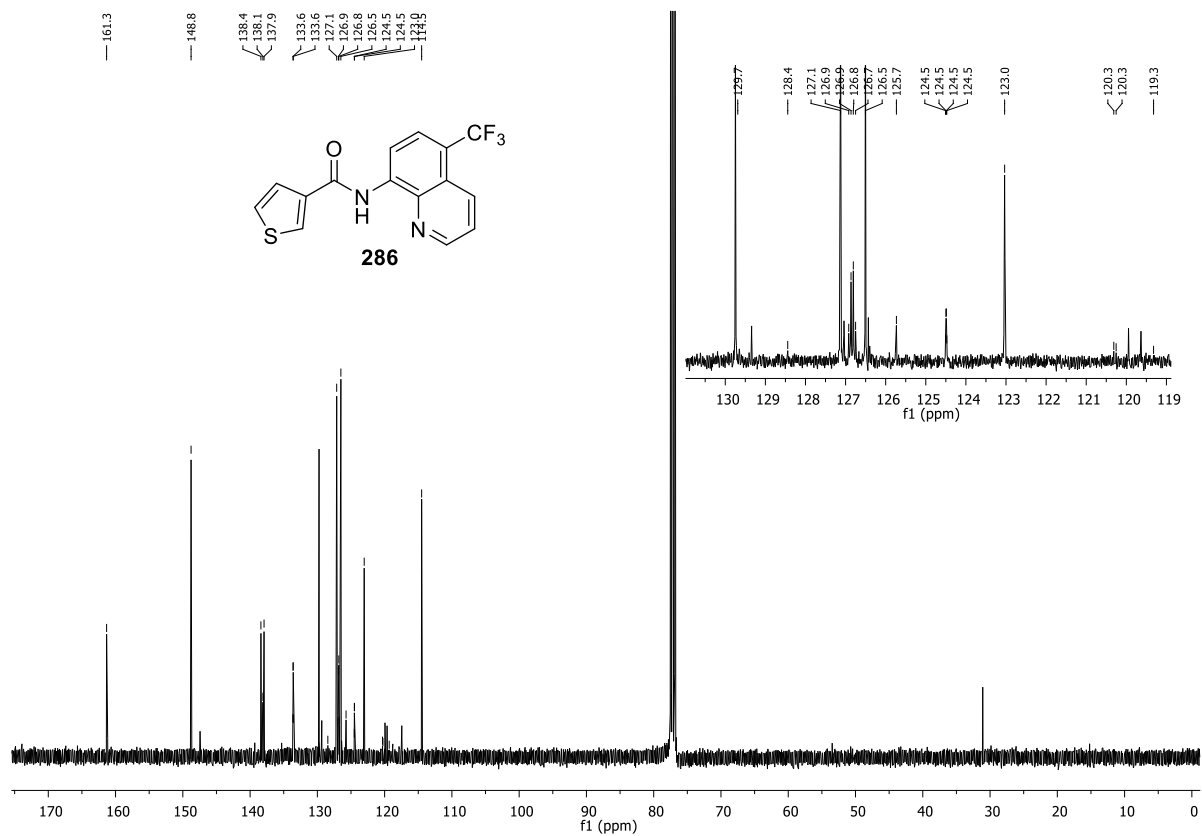


172.3  
169.2  
159.9  
159.9  
139.2  
127.3  
127.3  
115.6  
115.6  
52.8

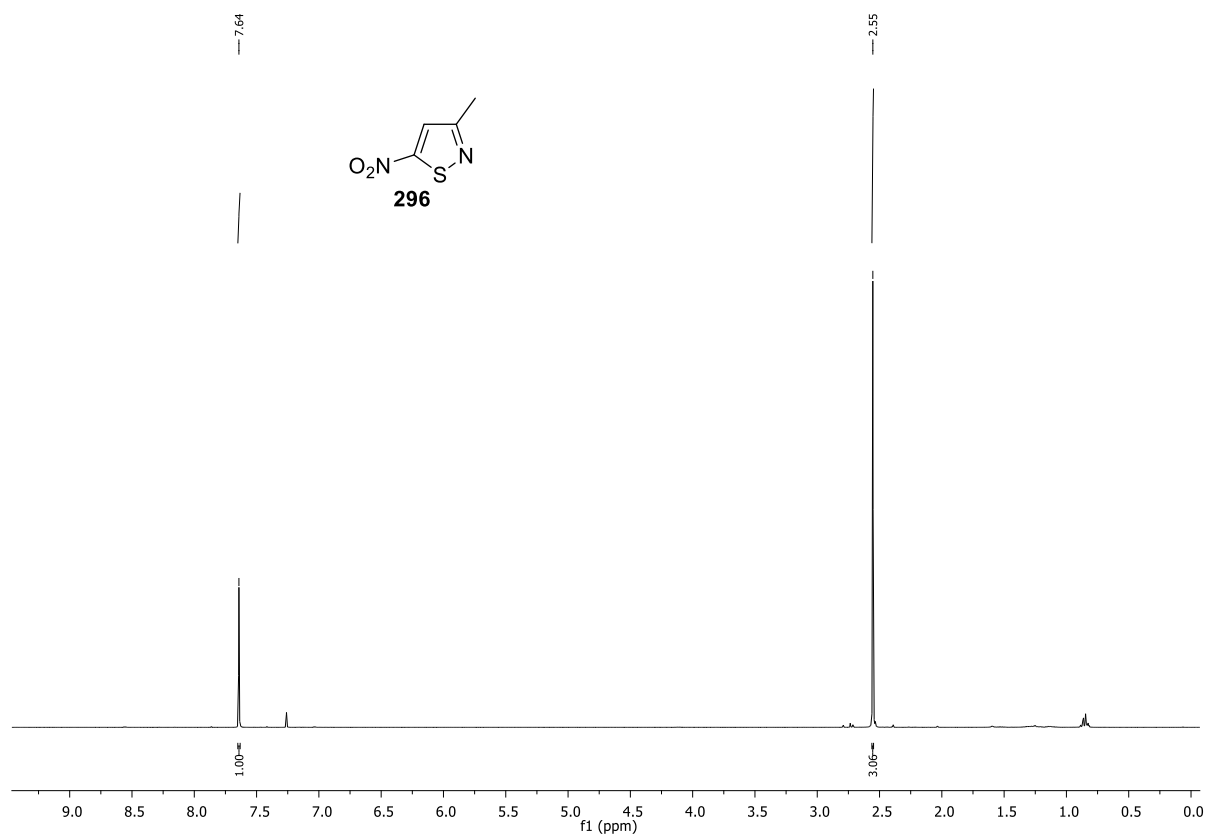
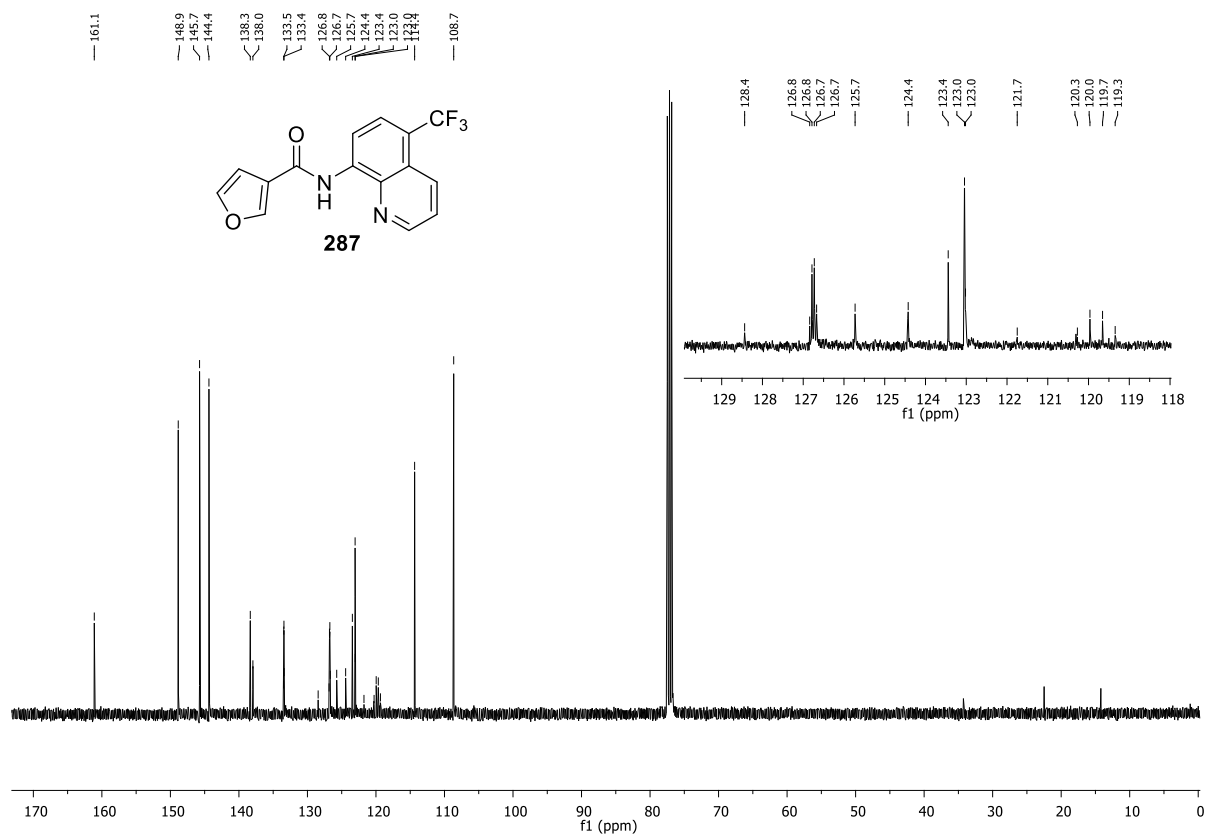


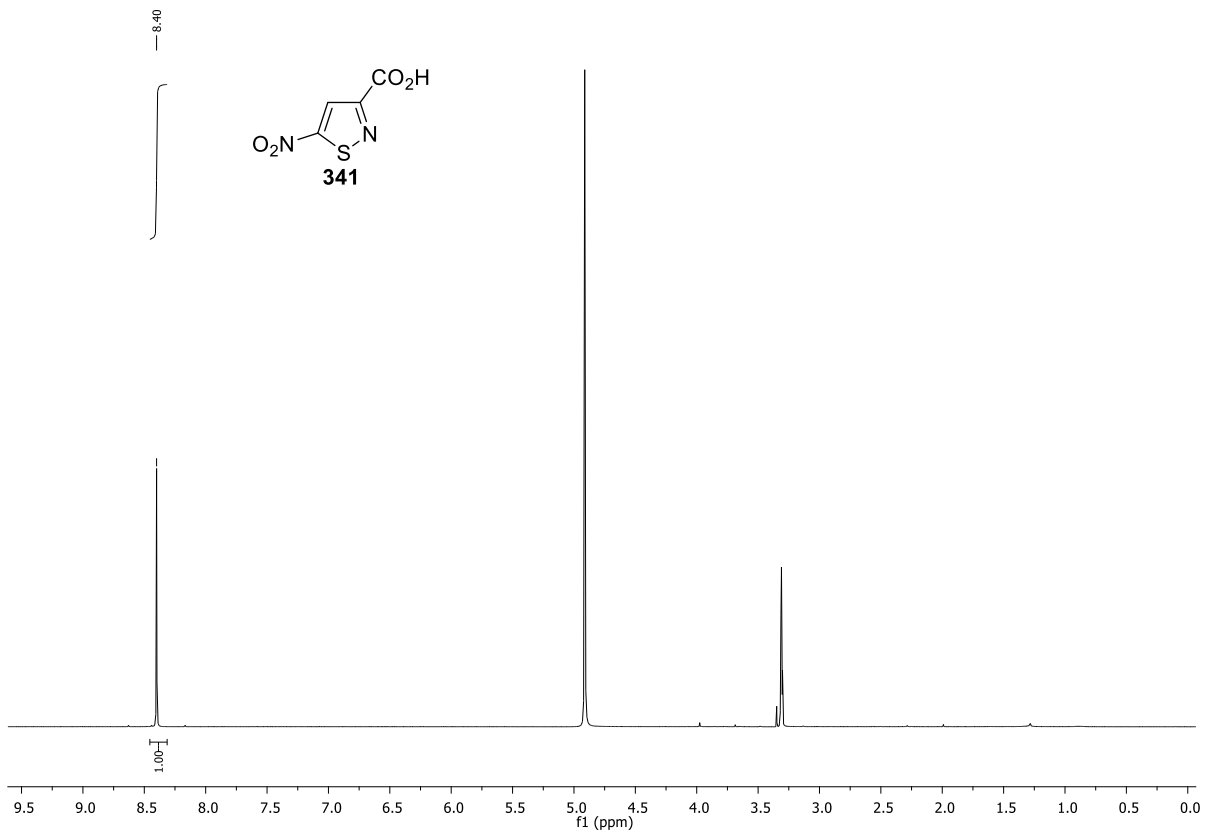
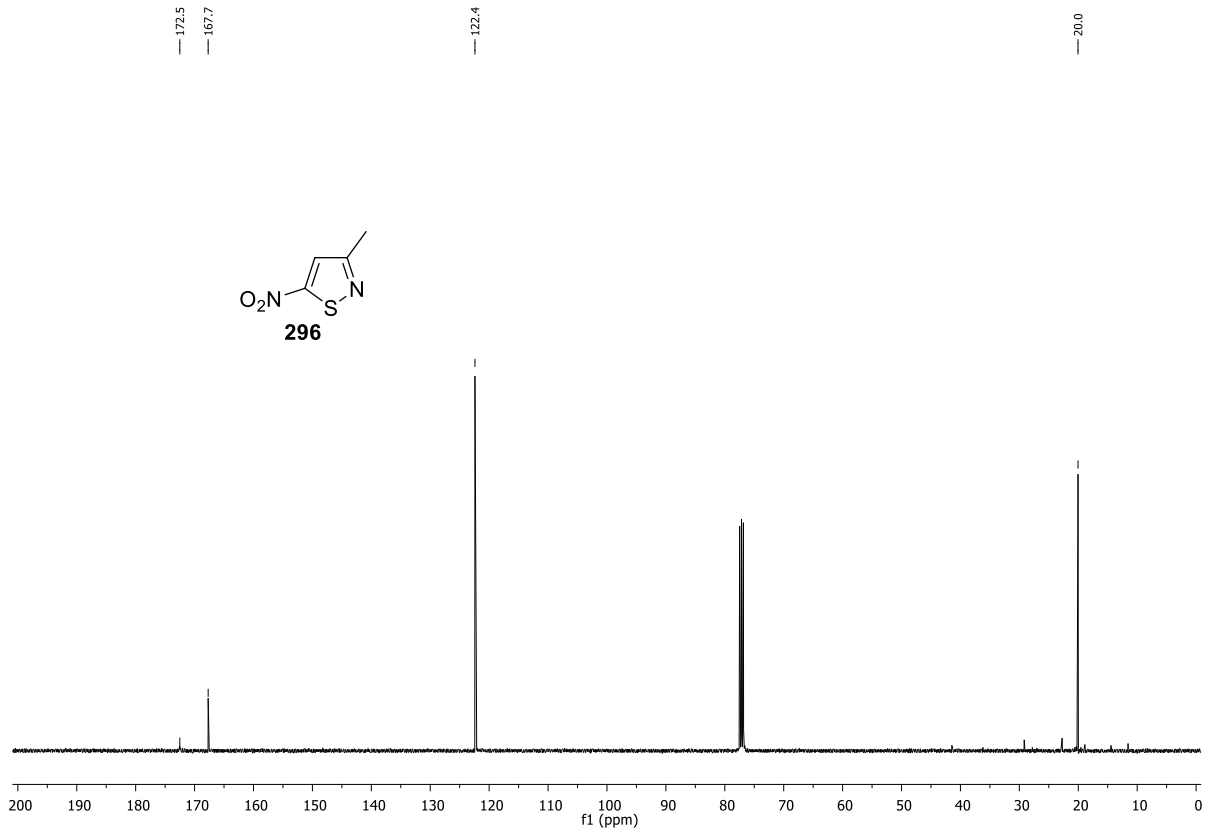


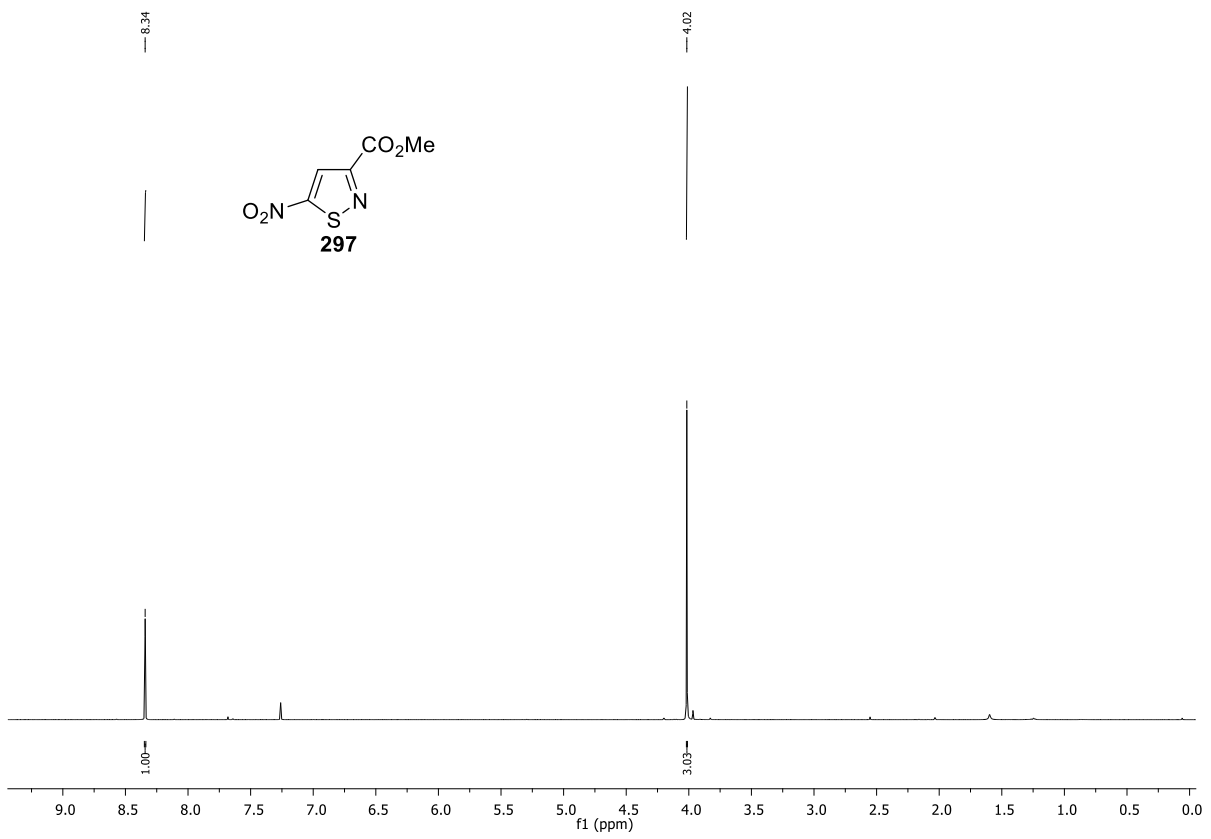
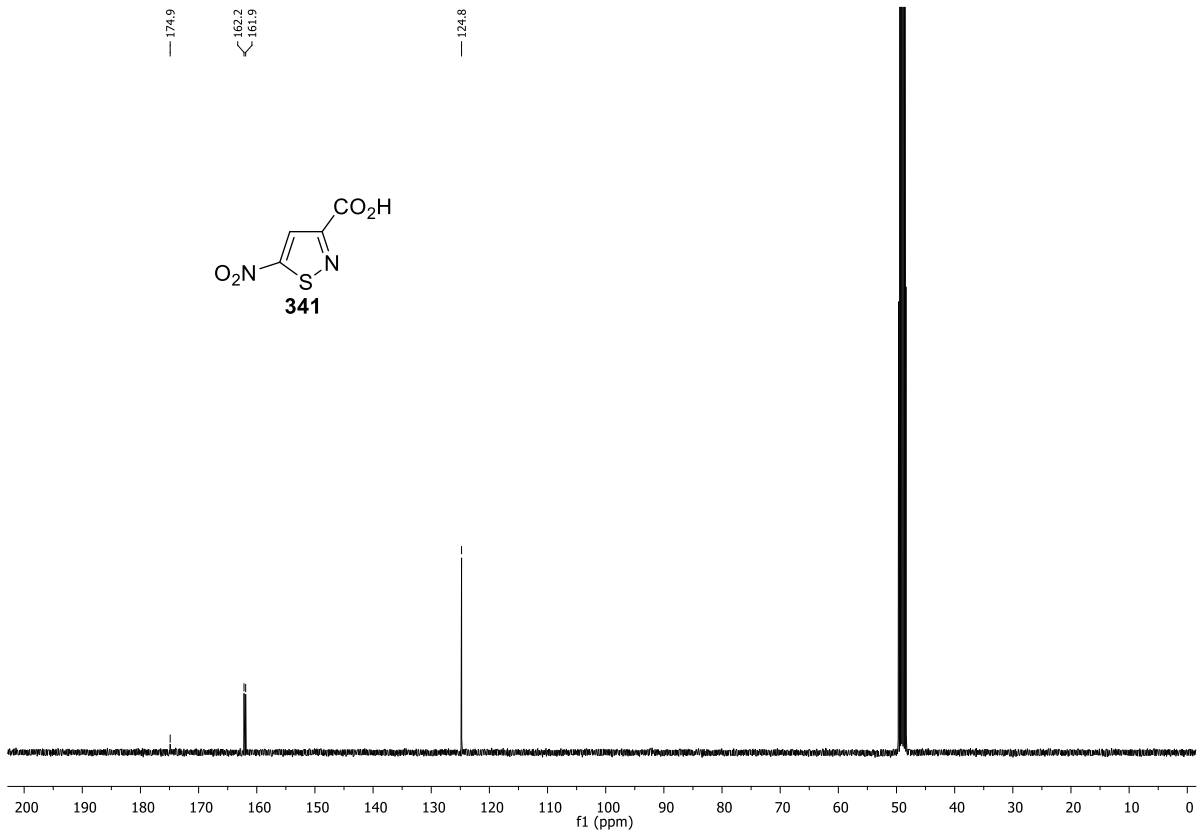


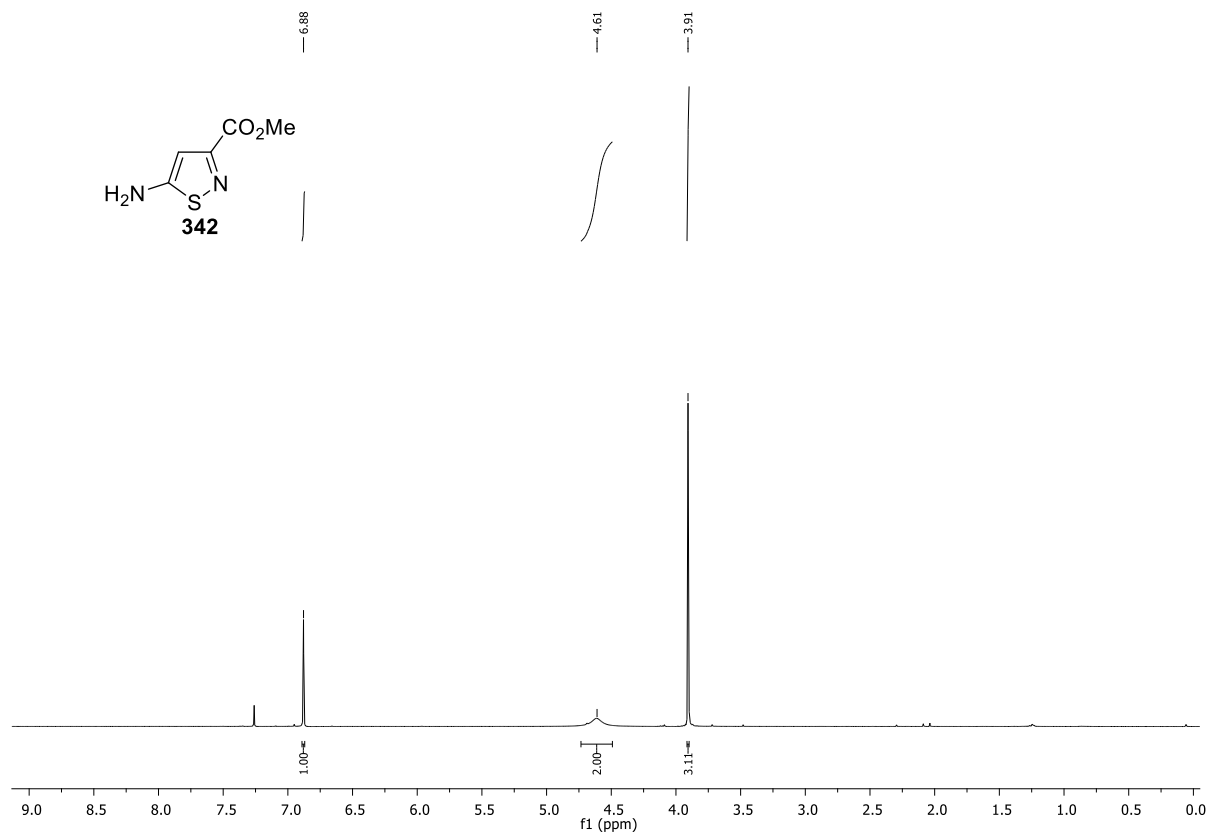
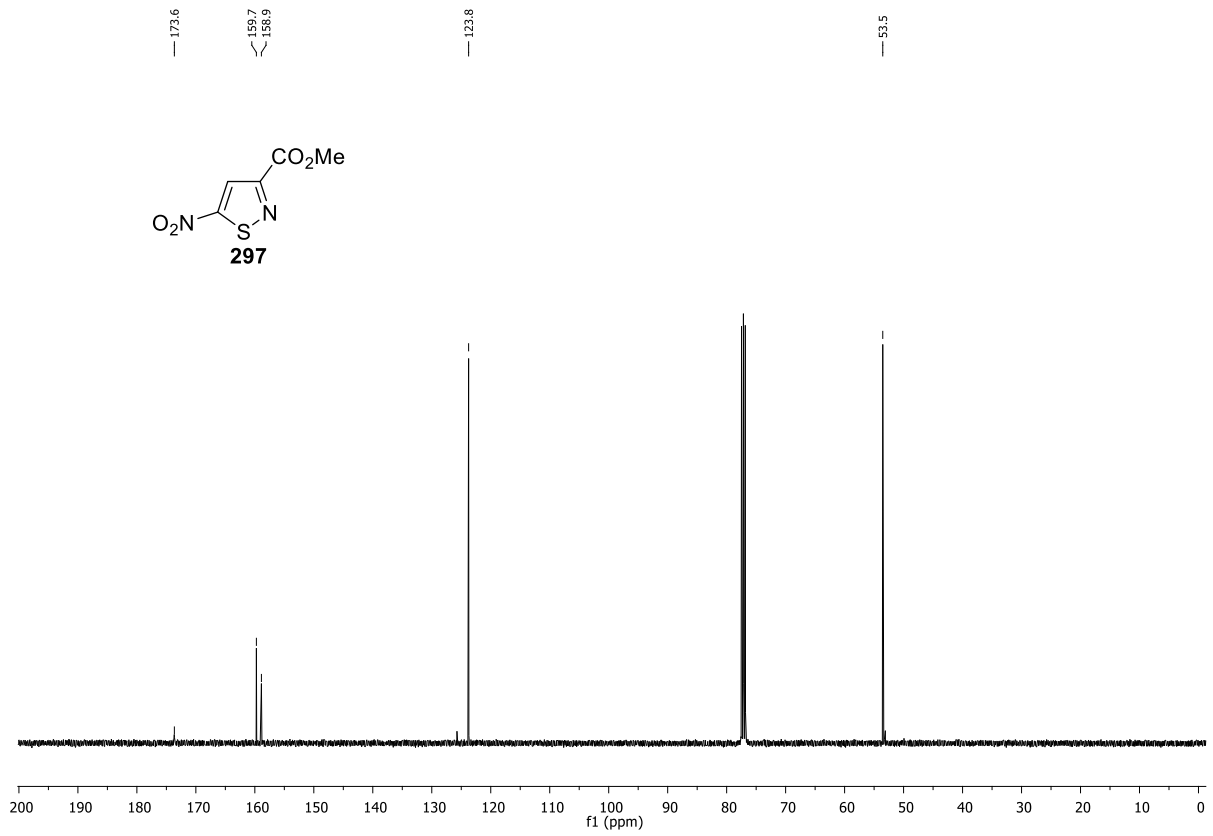


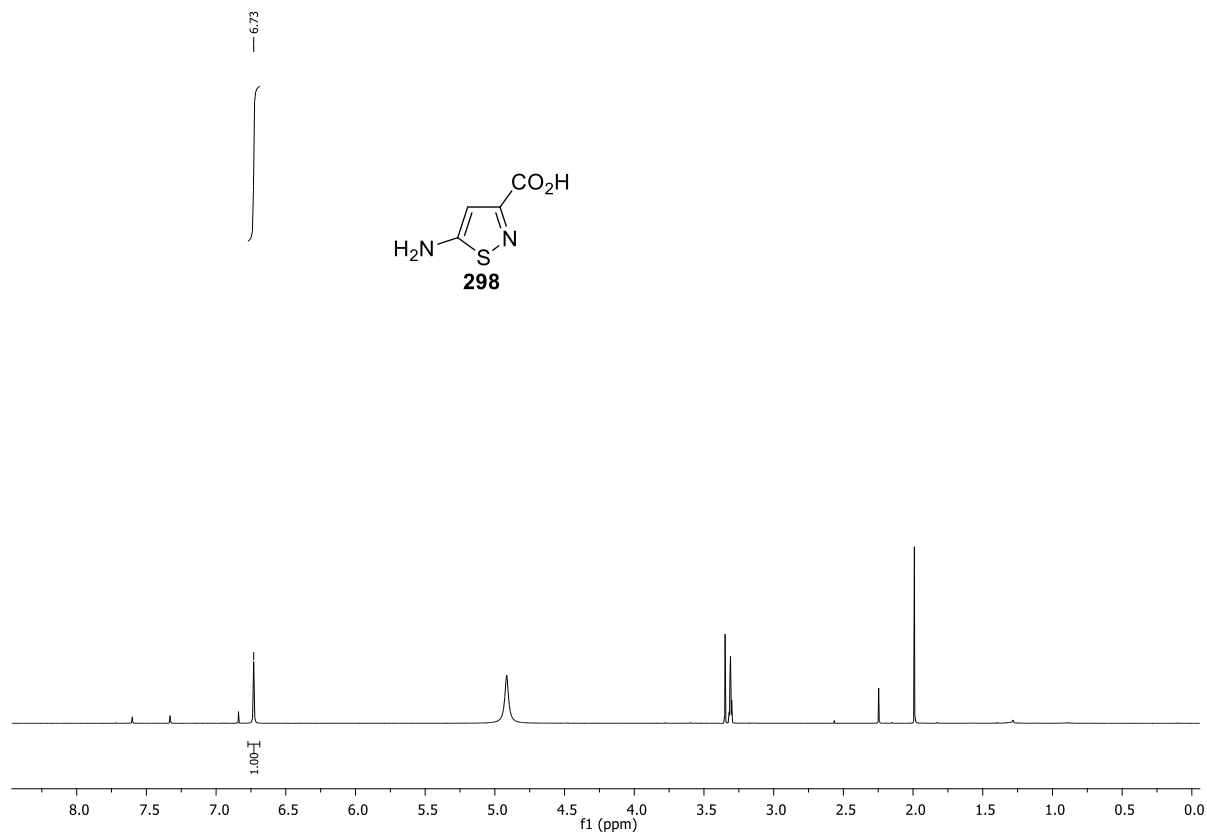
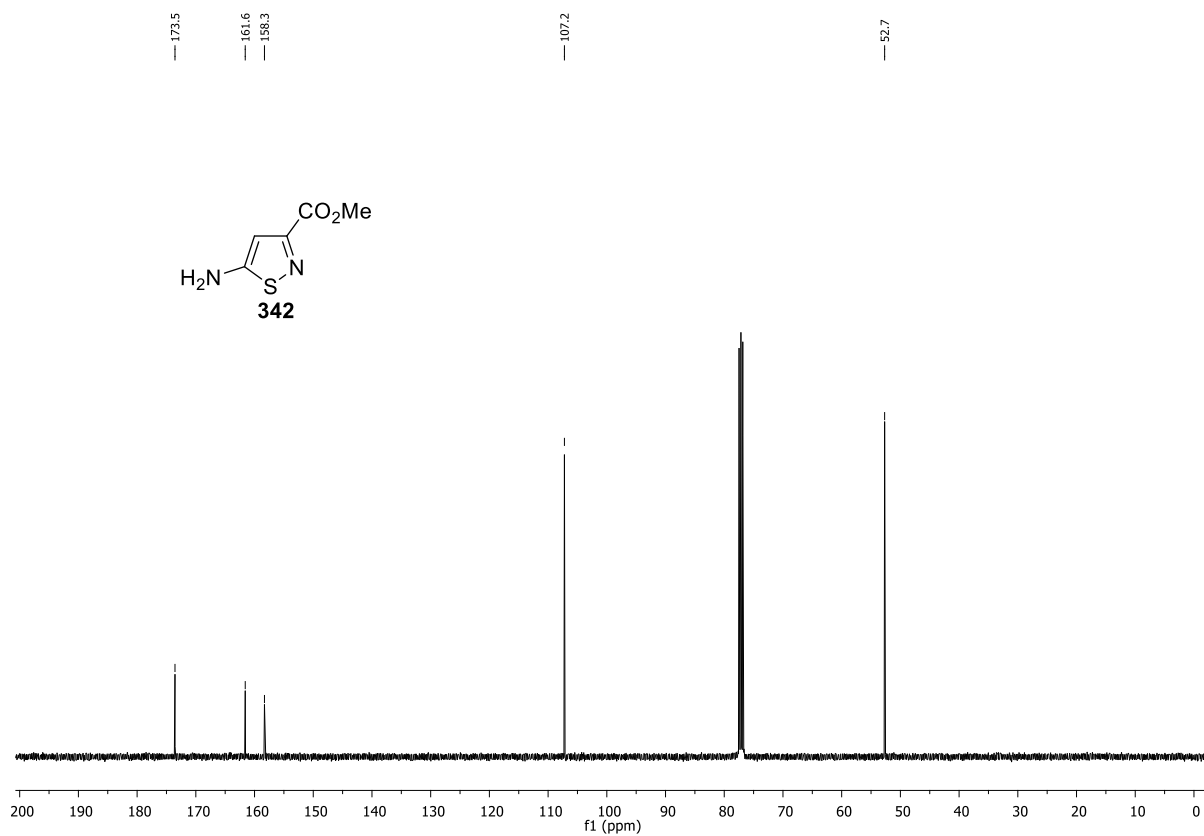


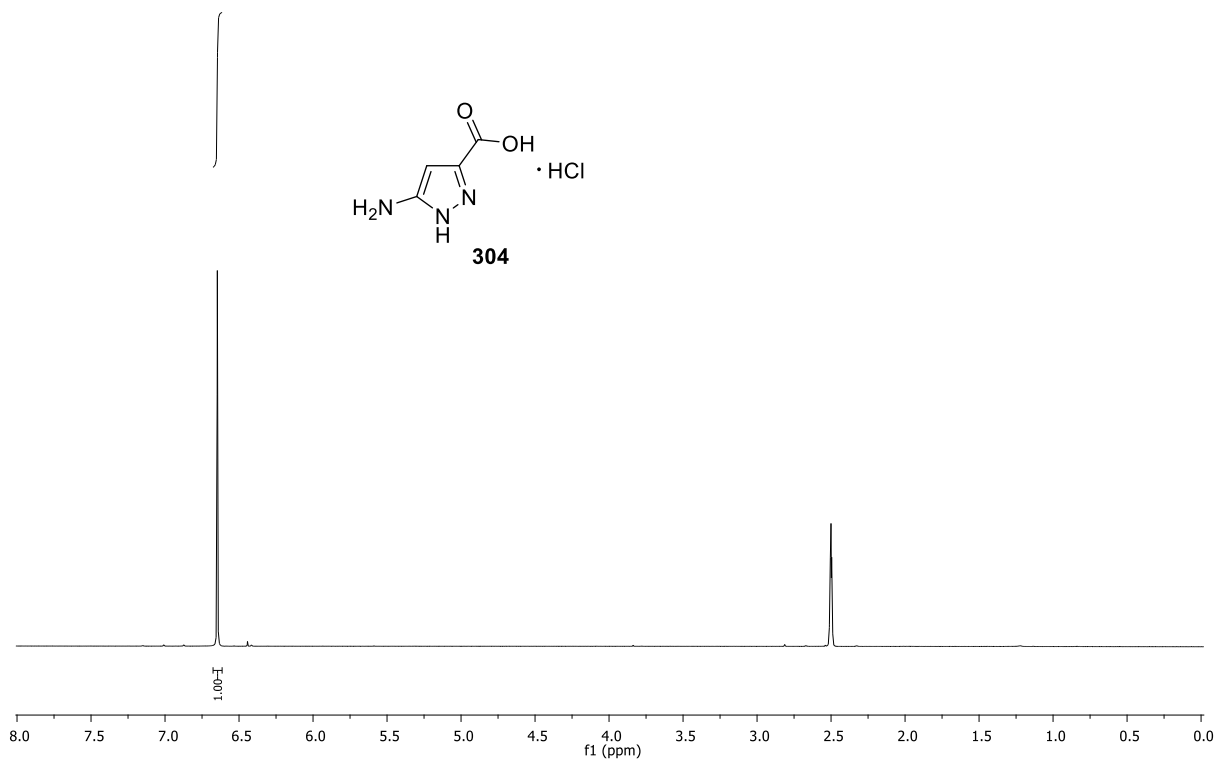
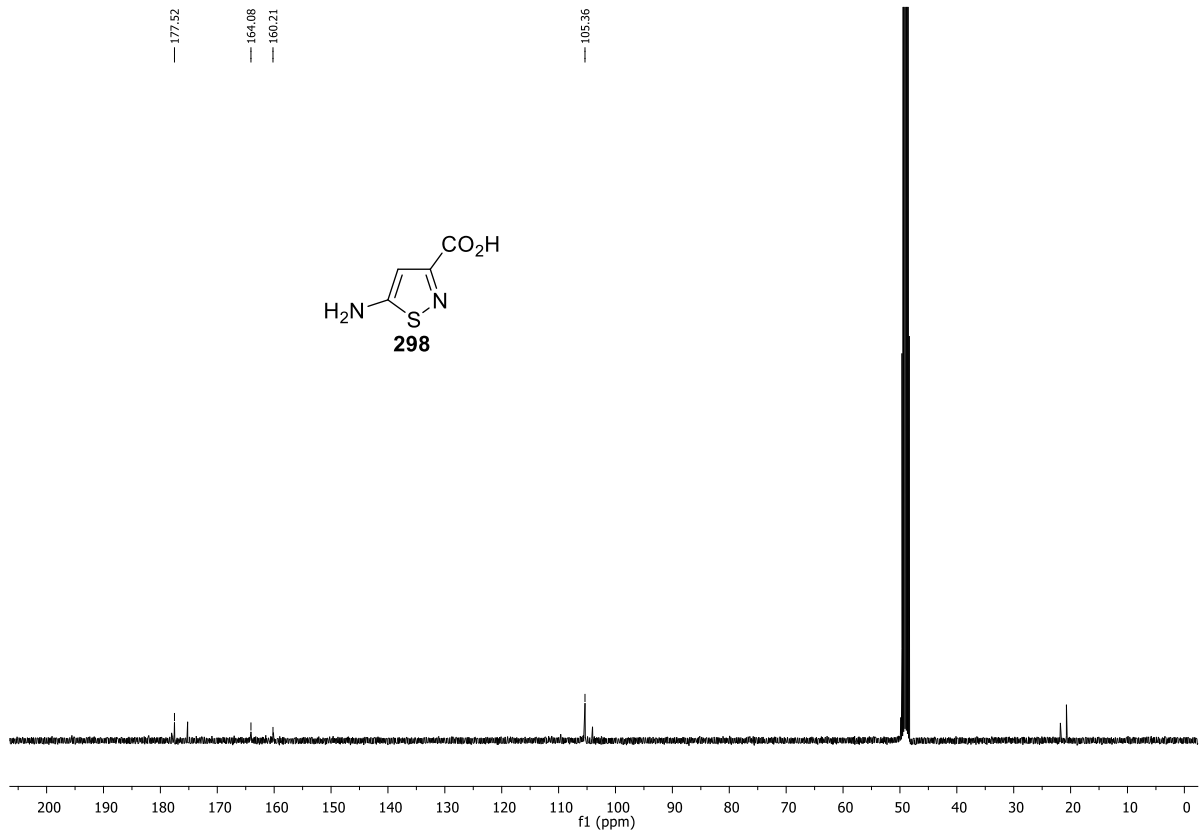


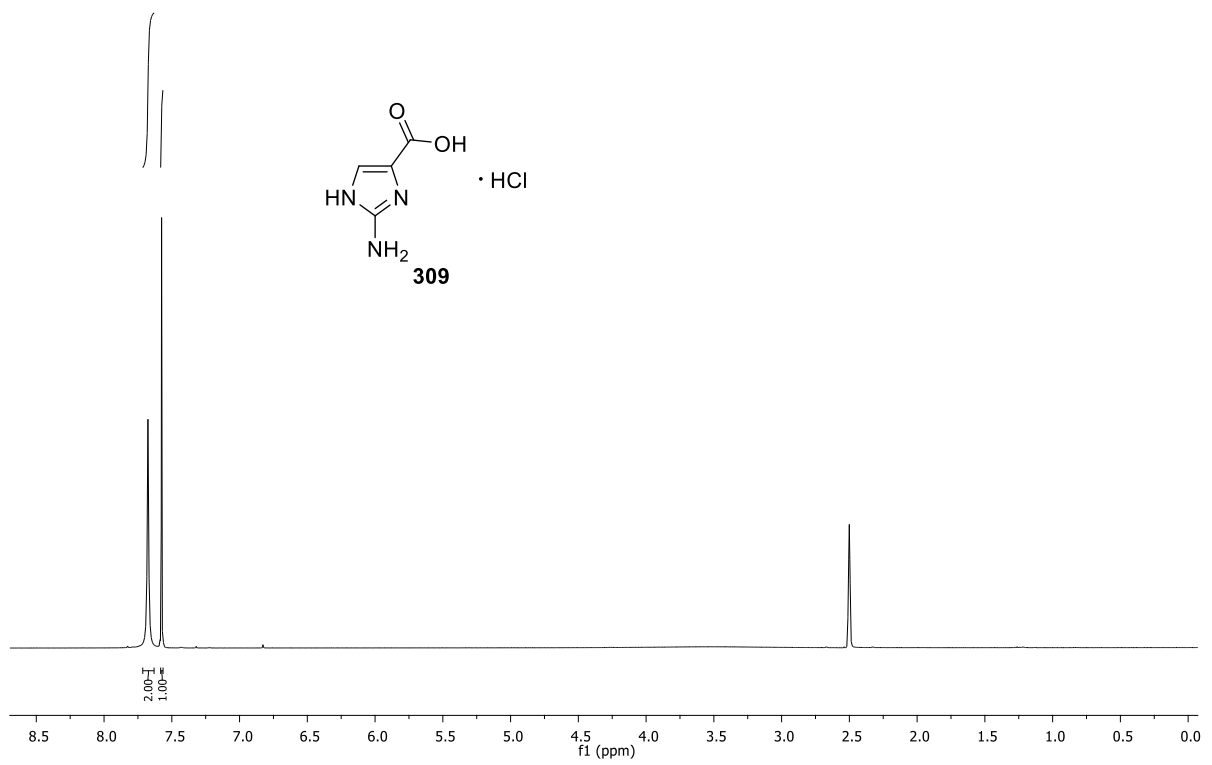
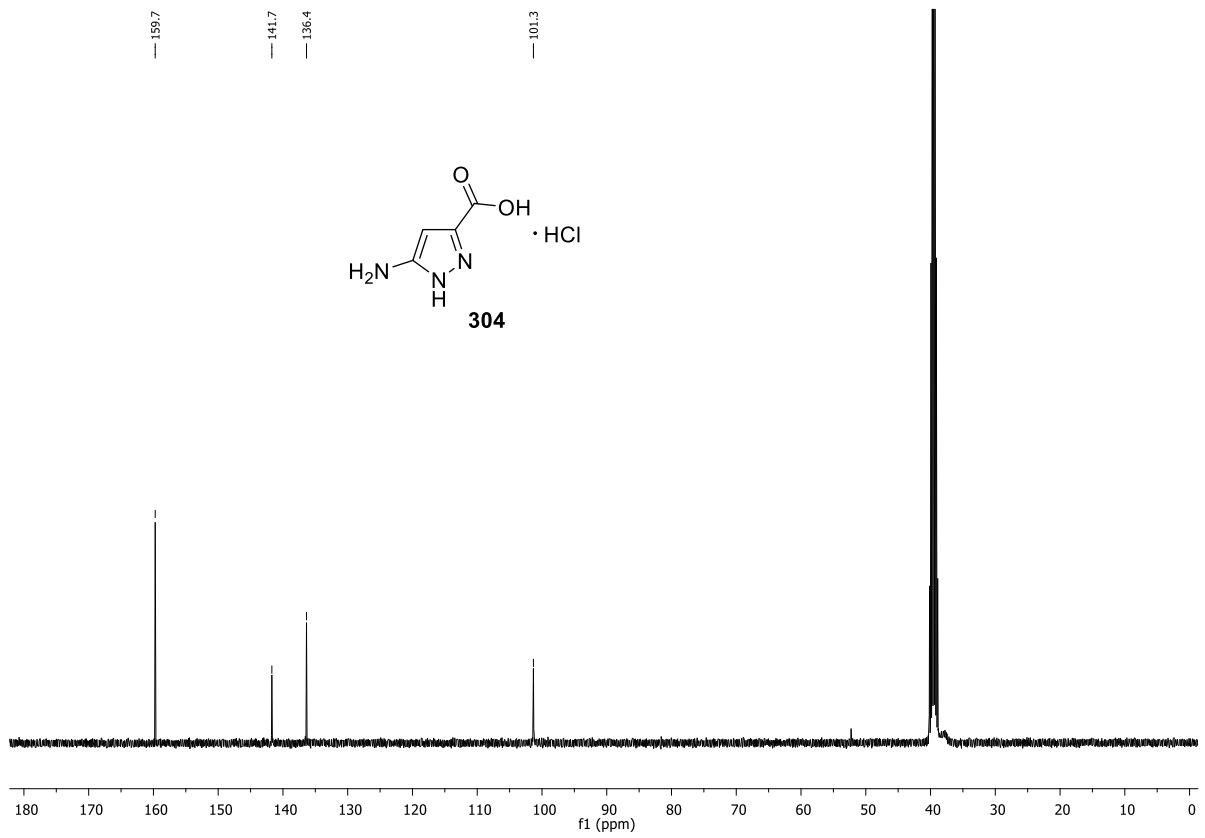


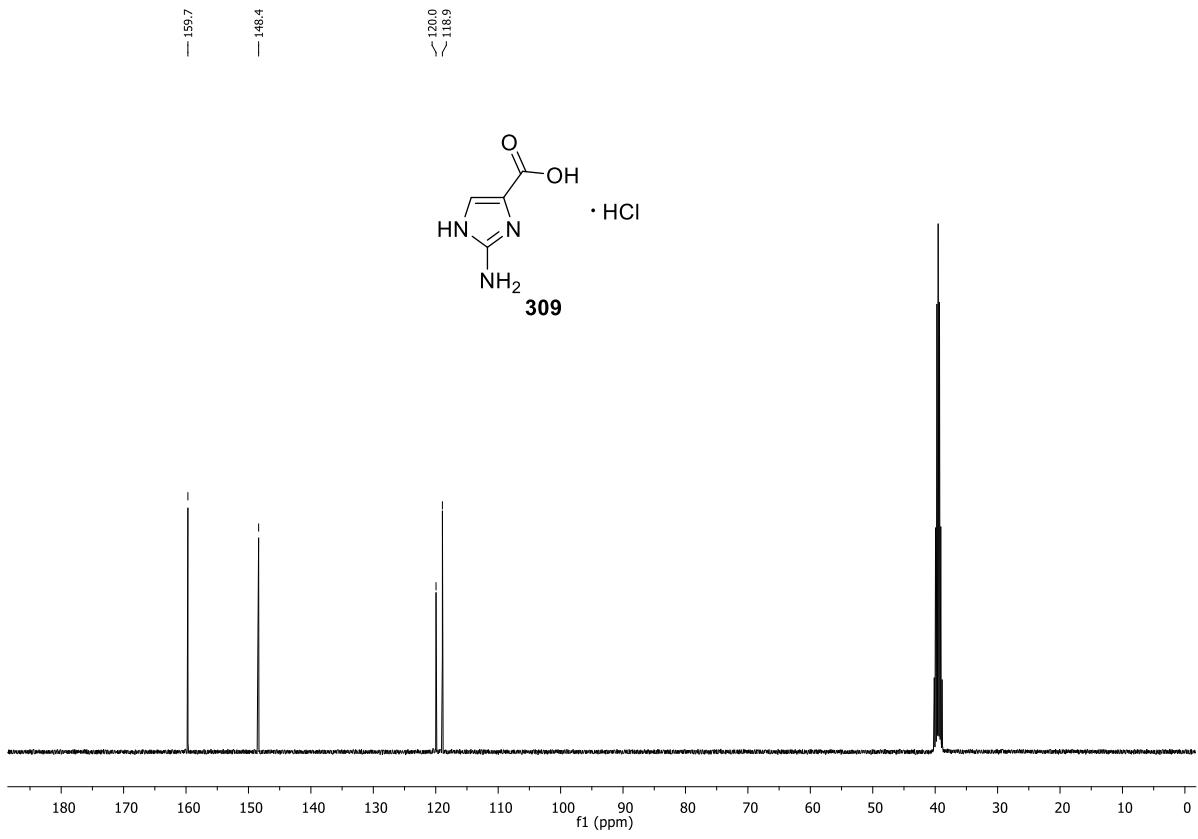














## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessante Themenstellung für diese Arbeit und die gute Betreuung.

Herrn Prof. Dr. Oliver Plettenburg danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Herrn Prof. Dr. Thomas Scheper danke ich für die freundliche Übernahme des Drittprüfers.

Herrn Dr. Gerald Dräger danke ich für jegliche Hilfestellung und Unterstützung bei persönlichen und fachlichen Fragen und Problemen.

Ein herzlicher Dank gilt meinen ehemaligen Labor- und Bürokollegen, Nadine Kandziora, Marius Schröder, Katja Seidel, Ilona Bulyszko, Dobromira Lekova, Janina Meyer, Clara Oberhauser und Anja Heutling, für die gute Zusammenarbeit und angenehme Atmosphäre.

Ich danke Clara Oberhauser, Michael Wolling, Janina Meyer und Dobromira Lekova für die freundliche und hilfreiche Korrektur dieser Arbeit

Ich danke allen ehemaligen und jetzigen Mitgliedern des Arbeitskreises Kirschning und Hahn für die verbrachte Zeit und Unterstützung während meiner Promotion. Sowie allen anderen ehemaligen und jetzigen Arbeitskreisen des OCI und BMWZ.

Meinen Bachelorstudenten, Merlin Kardaß und Dennis Krygier, danke ich für die gute Zusammenarbeit und erfolgreiche Unterstützung bei meinen Projekten.

Ich danke allen Kollegen und Mitarbeitern außerhalb der Forschungsgruppen für Ihre freundliche Unterstützung. Besonderer Dank gilt den Sekretariaten, Monika Griese, Ines-Britta Roloff, Kristine Bartetzko, Kristina Struckmeier, Heike Lovelock und Annette Kandil, den Analytik-Mitarbeitern, Dagmar Körtje, Monika Rettstadt, Dr. Jörg Fohrer, Roswitha Reichel, Anne Schulz, dem BMWZ-Team, besonders Katja Körner und Mihail Astratov sowie Joachim Küster.

Der größte Dank gilt meiner Familie, besonders meinen Eltern, die mich immer ausnahmslos unterstützt haben und Dobromira Lekova, die mir in allen Lebenslagen halt und Unterstützung gab.

---

## Curriculum Vitae

### Persönliche Daten

---

Name	Benjamin Schröder
Geburtsdatum/-ort	12.06.1987 in Varel
Nationalität	deutsch

### Akademischer Werdegang

---

11/2013 – 01/2018	<b>Promotion</b> an der Leibniz Universität Hannover, Institut für organische Chemie, Arbeitskreis Prof. Dr. A. Kirschning Titel: „Synthese unnatürlicher Farnesylderivate als Substrate für Sesquiterpenzyklen – Mutasyntetischer Zugang zu heteroaromatischen Geldanamycin-Derivaten“
10/2011 – 09/2013	<b>Masterstudium Chemie</b> an der Georg-August-Universität Göttingen Masterarbeit am Institut für organische und biomolekulare Chemie, Prof. Dr. L. Ackermann Titel: „Kupfer-vermittelte Funktionalisierung von $sp^2$ C–H-Bindungen durch bidentate dirigierende Gruppen“
09/2012 – 01/2013	<b>Auslandsstudium</b> an der Tallinn University of Technology (Estland), Arbeitskreis Prof. Dr. T. Kanger (ERASMUS Stipendium)
10/2008 – 07/2011	<b>Bachelorstudium Chemie</b> an der Georg-August-Universität Göttingen
06/2007	<b>Abitur</b> (Allgemeine Hochschulreife) am Lothar-Meyer-Gymnasium Varel

---

**Wissenschaftliche Beiträge**

---

Posterpräsentationen

- (1) „Mutasyntetic approach towards new heteroaromatic geldanamycin derivatives“, The Chemistry and Biology of Natural Products Symposium VIII, Warwick, UK, Juni **2014**.
- (2) „Mutasyntetic approach towards new heteroaromatic geldanamycin derivatives“, 19<sup>th</sup> European Symposium on Organic Chemistry, Lissabon, Portugal, Juli **2016**.

Publikationen

- (1) H. Sommer, M. Braun, B. Schröder, A. Kirschning, 4-Ethoxy-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one (ETFBO), a Versatile Precursor for Trifluoromethyl-Substituted Heteroarenes – a Short Synthesis of Celebrex® (Celecoxib), *Synlett* **2017**, 28, DOI: 10.1055/s-0036-1589097.