

# **Totalsynthese der Rubrolide I, K, L, M, O und Analoga als Leitstruktur zur Steigerung der antiviralen Aktivität**

Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften

Fachbereich Chemie, Institut für Pharmazie

der Universität Hamburg

## **Dissertation**

Zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

Vorgelegt von

**Herrn Maik Assmann**

aus

**Daun**

**Hamburg 2020**



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von 2016 bis 2020 im Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Betreuung von Prof. Dr. Nina Schützenmeister angefertigt.

**Gutachter der Dissertation**

Erstgutachterin: Prof. Dr. Nina Schützenmeister

Zweitgutachter: Prof. Dr. Wolfgang Maison

**Prüfungskommission**

Vorsitz: Prof. Dr. Nina Schützenmeister

Stellv. Vorsitz: Prof. Dr. Christian Betzel

Dr. Stephan Enthaler

**Datum der Disputation: 16.10.2020**



## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich all jenen Menschen danken, die mich auf meinem bisherigen Weg durch das Studium, die Promotion und insbesondere in der Endphase während des Schreibens der Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Bei Prof. Dr. Nina Schützenmeister bedanke ich mich für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Dissertation in ihrem Arbeitskreis.

Ich danke ebenfalls Prof. Dr. Wolfgang Maison für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Für die Teilnahme an der Prüfungskommission bedanke ich mich bei Prof. Dr. Christian Betzel und Dr. Stephan Enthaler.

Ich danke allen Serviceabteilungen der Universität Hamburg für die großartige Arbeit, die sie jeden Tag leisten. Insbesondere der Kristallographieabteilung und Isabelle Nevoigt für die stets schnelle Bearbeitung der unzähligen Proben. Auch Annette Kloodt, Kathleen Pruntsch, Sabine Badziong und Rainer danke ich für ihre hilfsbereite Art und unermüdliche Arbeit.

Auch möchte ich mich bei den Mitgliedern der Arbeitskreise Maison und Schützenmeister bedanken, die zu jeder Zeit freundlich und hilfsbereit waren, selbst wenn diese Hilfe manchmal nur aus einer entspannenden Tasse Kaffee oder einem feinerben Holsten Edel bestand. Insbesondere möchte ich mich hier bei Matze, Moritz, Malte und Tom bedanken. Es hat richtig Spaß gemacht, mit euch zu promovieren. Ebenso danke ich meinem zeitweiligen Laborkollegen Christoph für die schöne, wenn auch nicht leichte Zeit, die wir zusammen hatten. Du warst ein großartiger Leidensgenosse.

Ich möchte mich ebenfalls bei meinen Praktikanten Roderich Ralph Rudolph „Hot Rod“ Meißner, Vincent Mittag, Jessica de Vries und Berk Kocar für die großartige und wertvolle Arbeit, die sie geleistet haben, bedanken.

Ich möchte an dieser Stelle auch meinen Korrekturlesern Matze, Adrian, Max und Jessica danken.

Weiterhin danke ich meinen Eltern und meiner Familie für ihre bedingungslose Bereitschaft, mir bei allen Problemen zur Seite zu stehen.

Ganz besonderer Dank gilt dem Team MA (einschließlich Biermax), dank denen mir meine Studienzzeit für immer unvergesslich bleiben wird und die außerdem während meiner

Promotion in schwierigen Situationen immer für mich da waren. Natürlich danke ich auch allen Mitgliedern des Stübchens dafür, dass ich immer bei ihnen abhängen durfte.

Mein größter Dank geht an Anne alias Schnuu. Von ihr WURDE mir immer sehr geholfen und sie steht mir, auch wenn es nicht immer leicht mit mir ist, stets zur Seite.

*„What we know is a drop, what we don't know is an ocean.“*

-Sir Isaac Newton-





## I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis.....	I
II.	Abkürzungsverzeichnis .....	III
1	Einleitung .....	1
2	Theoretische Grundlagen .....	2
2.1	Rubrolide .....	2
2.1.1	Totalsynthese von Rubrolide.....	5
2.2	Cadiolide.....	8
2.2.1	Totalsynthese der Cadiolide .....	10
2.3	Kreuzkupplung .....	13
2.3.1	Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.....	14
2.3.2	Negishi-Kreuzkupplung .....	17
2.4	Halogenierungsreaktionen via <i>N</i> -Halogensuccinimid .....	20
2.5	Aldolkondensation.....	22
3	Zielsetzung .....	26
4	Ergebnisse und Diskussion.....	28
4.1	Totalsynthese der Rubrolide I, K, L, M, O und deren Analoga .....	28
4.1.1	Untersuchung zur Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung .....	28
4.1.2	Untersuchungen zur schutzgruppenfreien Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.....	32
4.1.3	Synthese der halogenierten Vorläuferverbindungen .....	42
4.1.4	Synthese von Rubroliden und deren Analoga .....	55
4.1.5	Biologische Daten der Rubrolid Derivate .....	74
4.2	Untersuchungen neuer Methoden zur Totalsynthese von Cadioliden und deren Analoga .....	75
4.2.1	Untersuchungen der carbonylierenden Suzuki Kreuzkupplung.....	76
4.2.2	Untersuchung der Negishi-Kreuzkupplung mit Benzylzinkderivaten .....	80

4.2.3	Versuch der Darstellung von Cadiolid B .....	84
4.2.4	Untersuchungen der Prolin-katalysierten Aldoladdition.....	90
5	Zusammenfassung .....	94
6	Conclusion.....	97
7	Experimenteller Teil.....	100
7.1	Methoden und Materialien.....	100
7.1.1	Allgemeine Arbeitstechniken .....	100
7.1.2	Chromatographische Methoden .....	100
7.1.3	Physikalische Daten .....	101
7.1.4	Einkristallröntgenstrukturanalyse.....	102
7.1.5	Literaturbekannte Verbindungen.....	103
7.2	Synthesevorschriften .....	104
7.2.1	Synthese der halogenierten Vorläuferverbindungen .....	104
7.2.2	Synthese von Rubrolidderivaten .....	117
7.2.3	Darstellung von Cadiolid-Analoga.....	169
8	NMR-Spektren .....	176
9	Kristallographischer Anhang.....	244
10	Gefahrstoffe.....	268
11	Literatur.....	275

## II. Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
ABTS	2,2'-Azino-di(3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonsäure)
ac	Acetyl
Ala	Alanin
Äq.	Äquivalente
Arg	Arginin
Asn	Asparagin
Asp	Asparaginsäure
atm	Atmosphäre
br	<i>broad</i>
( <i>n</i> -Butyl) <sub>3</sub> P	Tri- <i>n</i> -butylphosphan
CPME	Methoxycyclopentan
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett (NMR)
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
dppb	1,2-Bis(diphenylphosphano)butan
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphano)ethan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphano)ferrocen
DPPH	2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl

## Abkürzungsverzeichnis

---

dppm	Bis(diphenylphosphano)methan
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphano)propan
ED <sub>50</sub>	Wirkdosis
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
<i>et al.</i>	und andere
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
H1N1	Influenza-A-Virus H1N1
H3N2	Influenza-A-Virus H3N2
h	Stunde
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HTIB	[Hydroxy(tosyloxy)iod]benzol
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
<i>iPr</i>	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
JohnPhos	(2-Biphenyl)di- <i>tert</i> -butylphosphan
K	Kelvin
LB	<i>lysogeny broth</i>
Leu	Leucin
IV	

## Abkürzungsverzeichnis

---

LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
m	Multiplet
M	molar [mol/L]
MDCK	<i>Madin-Darby Canine Kidney cells</i>
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
Met	Methionin
mg	Milligramm
MIC	<i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
min	Minuten
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MRSA	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
MS	Molsieb
MSSA	<i>Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus</i>
MTBE	2-Methoxy-2-methylpropan
<i>m/z</i>	Verhältnis Masse zu Ladung
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
PBS	<i>phosphate-buffered saline</i>

## Abkürzungsverzeichnis

---

Ph	Phenyl
PMA	Phorbol-12-myristat-13-acetat
ppm	<i>parts per million</i>
Pro	Prolin
p.f.u.	<i>plaque forming unit</i>
q	Quartett (NMR)
Rf	Retentionsfaktor
R.T.	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
SPhos	2-Dicyclohexylphosphan-2',6'-dimethoxybiphenyl
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
<i>t</i> BuXPhos	2-Di- <i>tert</i> -butylphosphan-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
TFA	Trifluoressigsäure
Tf	Trifluormethansulfonyl
tfp	Tri-(2-furyl)-phosphin
THF	Tetrahydrofuran
Thr	Threonin
TMS	Trimethylsilyl
TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl
TON	<i>turnover number</i>
Trp	Tryptophan
Tyr	Tyrosin
VE	Valenzelektronen
XPhos	2-Dicyclohexylphosphan-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
VI	

## Abkürzungsverzeichnis

---

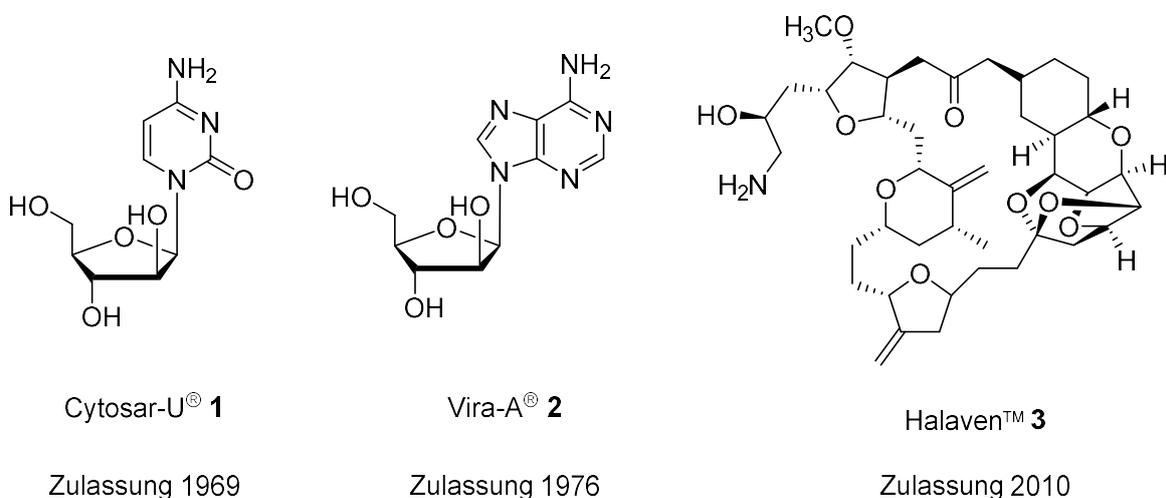
°C	Grad Celsius
$\lambda$	Wellenlänge
$\delta$	chemische Verschiebung
$\mu\text{mol}$	Mikromol
$\mu\text{M}$	Mikromolar



# 1 Einleitung

Von der im Jahr 2019 ausgebrochenen Pandemie des neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 wurden die meisten Länder überrascht und eine weltweite Krise wurde ausgelöst. Aus diesem Grund liegt der Schwerpunkt der Forschung vieler Arbeitsgruppen und Pharmaunternehmen in der Entwicklung eines neuen Impfstoffes bzw. eines gegen SARS-CoV-2 aktiven Virostatikums. Jedoch sind neben SARS-CoV-2 andere Viren nicht zu vernachlässigen. So starben an der saisonalen Grippe Influenza A mit ihren Subtypen im Winter 2017/2018 in Deutschland 25000 Menschen.<sup>[1]</sup> Weltweit wird davon ausgegangen, dass ca. 290000-650000 Menschen jährlich an der saisonale Grippe sterben.<sup>[2]</sup> Somit stellt die Entwicklung neuer Virostatika gegen die saisonale Grippe und deren Subtypen ein wichtiges Forschungsgebiet dar.

Bei der Suche nach neuen Medikamenten bedienen sich die Entwickler seit jeher an von der Natur abgeleiteten Strukturen. Eine interessante Klasse stellen marine Naturstoffe dar, welche von im Meer lebenden Lebewesen isoliert werden konnten. 1969 wurde mit Cytosar-U® **1** erstmals ein Medikament, welches von einem marinen Naturstoff abgeleitet wurde, zugelassen (**Abbildung 1.1**). Dabei handelt es sich um ein Pyrimidin Nucleosid, das als Zytostatikum bei Krebserkrankungen dient. Mit Vira-A® **2** wurde wenige Jahre später ein Purin Nucleosid als Virostatikum zugelassen.<sup>[3]</sup> Als ein weiteres Beispiel dient das 2010 zugelassene Halaven™ **3**, das als Zytostatikum gegen Brustkrebs verwendet wird.<sup>[4]</sup> Da das Potential von marinen Naturstoffen noch lange nicht ausgeschöpft ist, wurde in dieser Arbeit eine im Hinblick auf ihre biologische Aktivität besonders interessante Struktur als Leitstruktur zur Virostatikaentwicklung verwendet.

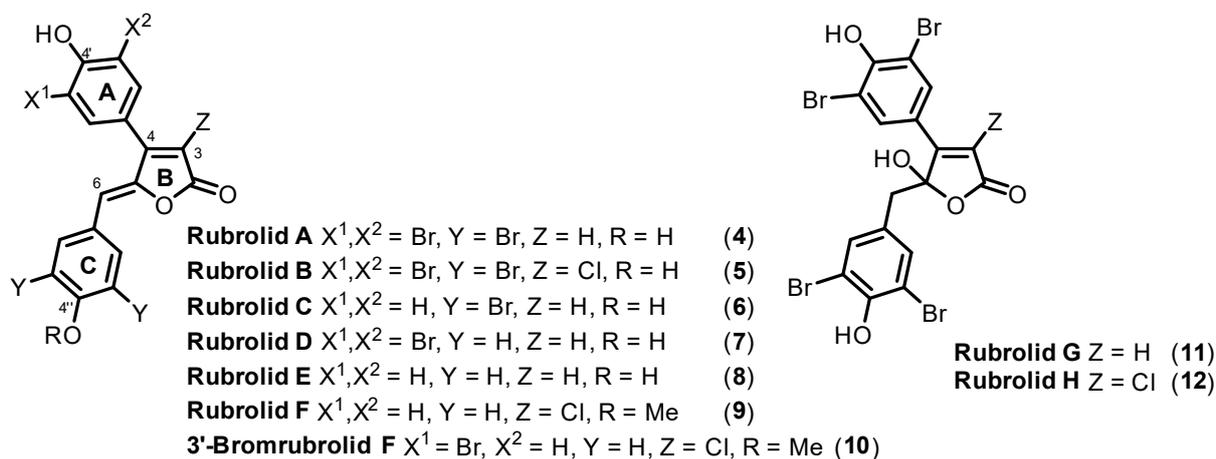


**Abbildung 1.1:** Beispiele für zugelassene Medikamente, die von marinen Naturstoffen abgeleitet wurden.<sup>[3,4]</sup>

## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Rubrolide

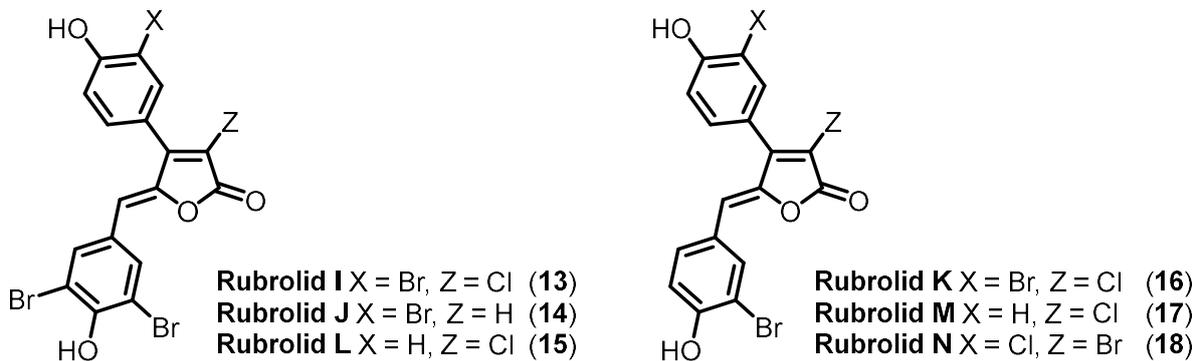
Bei der Klasse der Rubrolide handelt es sich um eine marine Naturstoffklasse, die erstmals von Andersen und Miao 1991 aus dem namensgebenden Manteltier *Ritterella rubra* isoliert werden konnte. Dabei handelte es sich um die Rubrolide A – H (4 – 9, 11 – 12), welche vielversprechende biologische Aktivitäten, wie die Inhibition der Enzyme Phosphatase 1 und 2A, sowie antibakterielle Eigenschaften, zeigten (**Abbildung 2.1**). Rubrolid B **5** zeigte gute antibakterielle Aktivität mit MICs bis 2 µg/mL für *Staphylococcus aureus* und *Bacillus subtilis*.<sup>[5]</sup> Sie zeichnen sich durch einen zweifach mit phenolischen Einheiten substituierten Furanonring aus, von denen ein phenolischer Substituent über eine Methylengruppe mit dem Furanonbaustein verbunden ist. Die Rubrolide unterscheiden sich hauptsächlich in ihren Halogenierungsmustern. Dazu sind die phenolischen Einheiten meist bromiert und können zusätzlich in Position 3 chloriert sein. Die Rubrolide G – H (11 – 12) weisen statt eines Olefins eine  $\gamma$ -Hydroxygruppe auf. 2012 konnte die Arbeitsgruppe um McPhail aus einer südafrikanischen Spezies der Seescheide *Synoicum* ebenfalls die Rubrolide E **8** und F **9**, sowie vier weitere bromierte Derivate isolieren. Gerade das Derivat 3'-Bromrubrolid F **10** zeichnet sich durch antibakterielle Aktivität gegen *E. faecalis* mit einer Wachstumsinhibition von 98% bei 100 µg/mL aus.<sup>[6]</sup>



**Abbildung 2.1:** Überblick der von Andersen und Miao ersten isolierten Rubrolide A – H (4 – 9, 11 – 12) aus *Ritterella rubra* und der Seescheide *Synoicum* isoliertes 3'-Bromrubrolid F **10**.<sup>[5,6]</sup>

2000 konnten von der Arbeitsgruppe um Salva sechs weitere Vertreter der Rubrolide aus der Seescheide *Synoicum blochmanni* isoliert werden (**Abbildung 2.2**).<sup>[7]</sup> Diese strukturell ähnlichen Rubrolide zeigen hingegen neue Halogenierungsmuster. So ist der phenolische **A** Ring einfach halogeniert und der phenolische **B** Ring zeigt eine einfache als auch zweifache

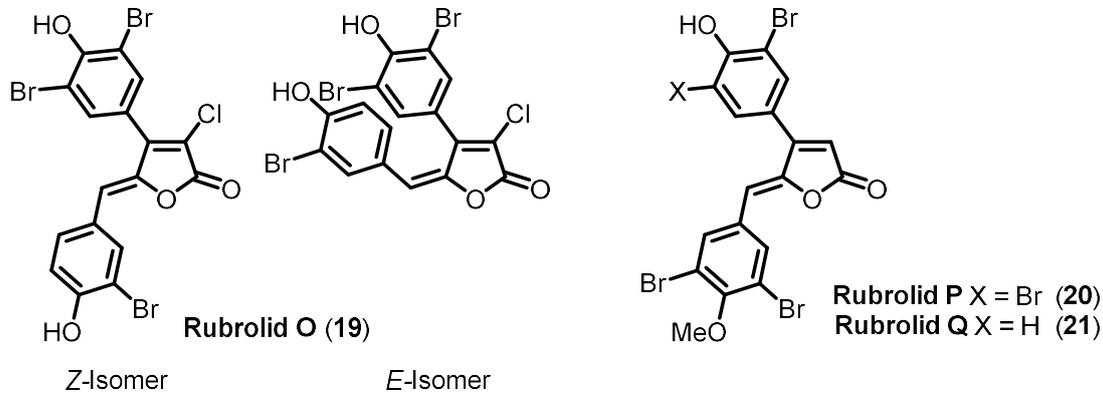
Bromierung. Rubrolid N **18** unterscheidet sich im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Rubroliden im Halogenierungsmuster, da dort die 3-Position erstmals bromiert und ebenfalls erstmals einer der phenolischen Substituenten chloriert ist. Diese isolierten Rubrolide wurden anschließend gegen verschiedene Krebszelllinien getestet und die Rubrolide I, L, K und M (**13**, **15** – **17**) konnten signifikante Verlangsamung des Zellwachstums zeigen. Rubrolid M **17** zeigte die höchste Aktivität mit ED<sub>50</sub>-Werten von 1.2 µg/mL für vier getestete Zelllinien. Auch Rubrolid K **16** zeigte hohe Aktivität gegen die Zelllinie HAT-29 mit ED<sub>50</sub>-Werten von 1.2 µg/mL.<sup>[7]</sup> Die Arbeitsgruppe um Rossi konnte in einem Assay zeigen, dass Rubrolid M **17** das Wachstum von drei verschiedenen Krebszelllinien bis auf 0% Wachstum hemmen kann.<sup>[8]</sup> Rubrolid M **17** zeigte sich ebenfalls sehr potent als Aldose Reduktase Inhibitor. Die Inhibition der Aldose Reduktase verhindert schwerwiegende Folgeschäden durch die Einlagerung von Sorbitol in Augen und Nieren bei z.B. Diabetes Patienten und stellt somit ein interessantes Target in der Arzneistoffentwicklung dar.<sup>[9]</sup> Es zeigte eine IC<sub>50</sub>-Wert von nur 0.8 µM und ist somit fünffach so aktiv wie Sorbinil, einem potenten Aldose Reduktase Inhibitor, welcher als Referenz verwendet wurde.<sup>[10]</sup>



**Abbildung 2.2:** Überblick der neuen aus *Synoicum blochmanni* isolierten Rubrolide.<sup>[7]</sup>

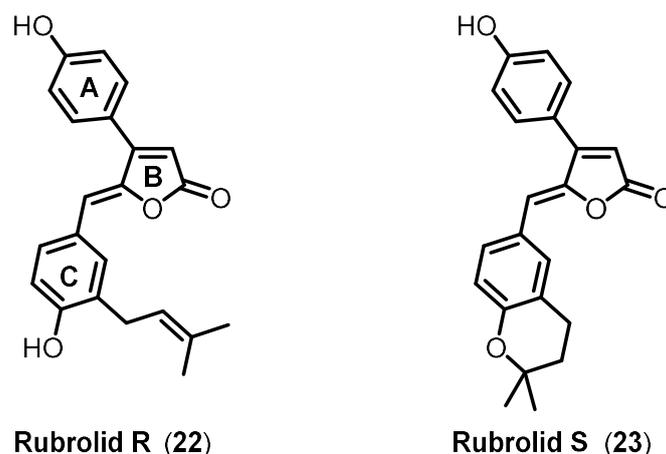
Eine *E/Z*-Mischung (1:9) von Rubrolid O **19** (**Abbildung 2.3**) konnten 2007 von der Arbeitsgruppe um Copp aus der neuseeländischen Seescheide *Synoicum* n. sp. isoliert werden. Diese Verbindung zeigte eine vielversprechende entzündungshemmende Wirkung. In einem *in vitro* Assay mit menschlichen neutrophilen Granulozyten konnte ein IC<sub>50</sub>-Wert von 35 µg/mL ermittelt werden. Zusätzlich wurde die PMA (Phorbol-12-myristat-13-acetat) induzierte Adhäsion von Neutrophilen durch Rubrolid O **19** festgestellt.<sup>[11]</sup> 2012 konnte die Arbeitsgruppe um Kang aus dem koreanischen Manteltier *Pseudodistoma antinboja* zwei Vertreter in Form der Rubrolide P **20** und Q **21** isolieren (**Abbildung 2.3**). Strukturell weisen diese Rubrolide bromierte phenolische Substituenten auf. Zusätzlich weisen diese eine Methoxygruppe auf.<sup>[12]</sup> Diese neuen Rubrolide zeigten nur geringe antibakterielle Aktivität

mit MICs von  $>32 \mu\text{g/mL}$  für die meisten Bakterienstämme. Einzig für *Kocuria rhizophila* (ATCC-9341) zeigten Rubrolid P **20** und Rubrolid Q **21** eine MIC von  $6.3 \mu\text{g/mL}$  bzw.  $3.1 \mu\text{g/mL}$ .<sup>[12]</sup>



**Abbildung 2.3:** Überblick der Rubrolide O – Q (**19 – 21**), isoliert aus *Synoicum* n. sp. und *Pseudodistoma antinboja*.<sup>[11,12]</sup>

2014 konnten zwei weitere Vertreter der Rubrolide, welche sich strukturell leicht unterscheiden, isoliert werden (**Abbildung 2.4**). Rubrolid R **22** konnte zum einen aus der Seescheide *Synoicum*<sup>[13]</sup> und zum anderen aus dem Pilz *Aspergillus terreus* OUCMDZ-1925 isoliert werden, aus welchem ebenfalls Rubrolid S **23** isoliert werden konnte.<sup>[14]</sup> Die Rubrolide R **22** und S **23** sind nicht halogeniert und im Fall von Rubrolid R **22** weist der C-Ring eine Prenylkette auf. Statt des C-Ringes ist in Rubrolid S **23** ein 2,2-Dimethylchroman vorhanden. Beide weisen interessante biologische Eigenschaften auf. So zeigte besonders Rubrolid S **23** Aktivität gegen Influenza A (H1N1) mit einem  $\text{IC}_{50}$ -Wert von  $87.1 \mu\text{M}$ . Im Vergleich dazu zeigte Rubrolid R **22** einen  $\text{IC}_{50}$ -Wert von  $221.6 \mu\text{M}$ .



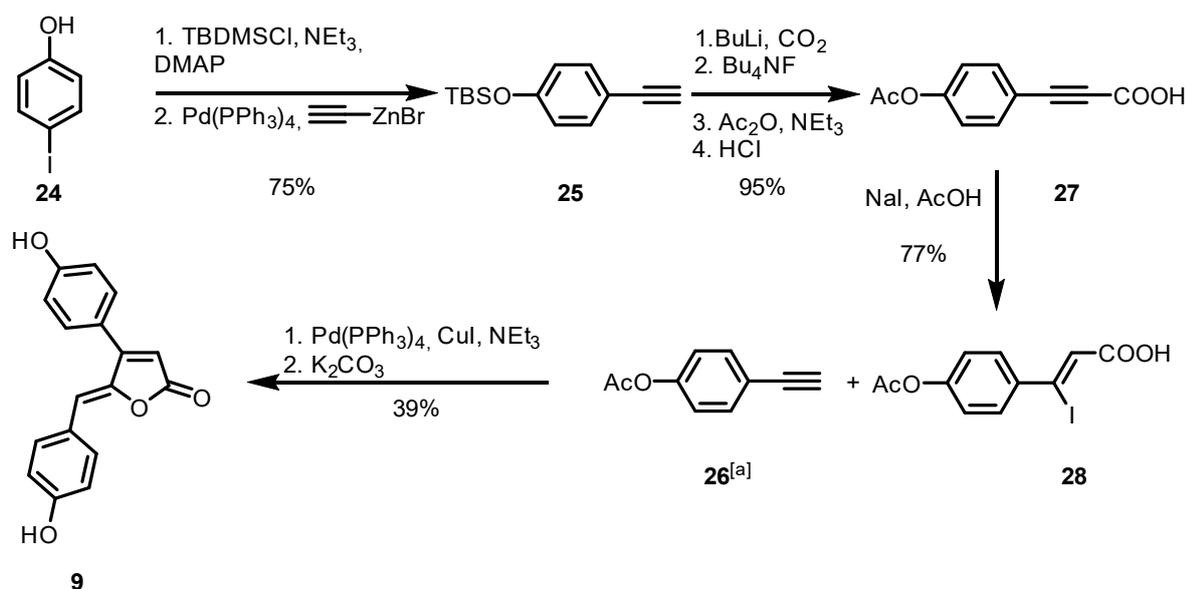
**Abbildung 2.4:** Rubrolide R **22** und S **23**, isoliert aus *Aspergillus terreus* OUCMDZ-1925 bzw. *Synoicum*.<sup>[13,14]</sup>

Zusätzlich wurde die anti-oxidative Wirkung unter Verwendung von DPPH und ABTS getestet. Rubrolid R **22** zeigte schwache Aktivität gegen DPPH, aber sehr gute gegen ABTS.<sup>[14]</sup> Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Rubrolide R **22** und S **23** eine antivirale

Aktivität gegen *p*H1N1 (pandemische Schweinegrippe) und H3N2 (saisonale Grippe) aufweisen.<sup>[15]</sup>

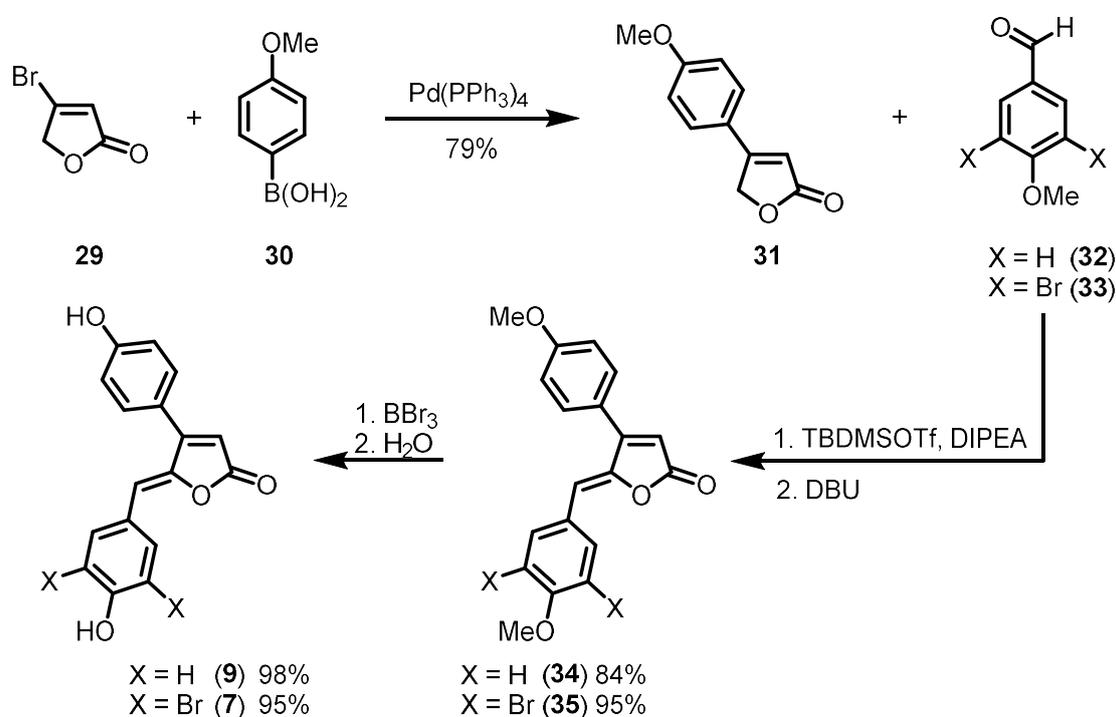
### 2.1.1 Totalsynthese von Rubroliden

Die erste Totalsynthese von Rubroliden konnte bereits 1997 von Negishi und Mitarbeitern gezeigt werden (**Schema 2.1**).<sup>[16]</sup> Ausgehend von 4-Iodphenol **24** wurde zunächst die Hydroxygruppe TBS-geschützt und anschließend über eine Negishi-Kupplung<sup>[17,18]</sup> die Ethinspezies **25** gebildet. Durch Lithiierung und Carboxylierung konnte die Alkensäure **27** synthetisiert werden. Ausgehend von dieser konnte über eine Hydroiodierung<sup>[19]</sup> mit Natriumiodid und Essigsäure die Synthese des Bausteins **28** erfolgen. Anschließend erfolgte in der Kreuzkupplung-Lactonisierung der Schlüsselschritt der Synthese. Mit Reaktionsbedingungen ähnlich einer Sonogashira-Kreuzkupplung<sup>[20]</sup> konnte in einer Domino-Kreuzkupplungs-Oxypalladierungsreaktion<sup>[21]</sup> der acetatgeschützten Bausteine **26** und **28** das Diacetat von Rubrolid **5** synthetisiert werden. Durch abschließende Entschützung mittels Kaliumcarbonat konnte der Naturstoff Rubrolid **5** erhalten werden. Nach der Bromierung von 4-Iodphenol **24** mit Brom/Kaliumbromid in einer Mischung von Wasser/1,4-Dioxan(1:1) zu 2,6-Dibrom-4-iodphenol konnten anschließend die bromierten Derivate der Bausteine **26** und **28** erzeugt werden. Sonogashira Reaktion und Entschützung mittels Kaliumcarbonat führte anschließend unter Verwendung der bromierten Bausteine zur Synthese der bromierten Rubrolide A, C und D (**4, 6 – 7**)(ohne Abb.).



**Schema 2.1:** Totalsynthese von Rubrolid E **9**; [a] Reaktionsbedingungen für die Synthese von Verbindung **26**: 1) 4-Iodphenol (1.00 Äq.), Acetylchlorid (1.10 Äq.), Triethylamin (1.10 Äq.), DCM, 2) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (0.36 Äq.), Ethynylzinkbromid (1.50 Äq.), DCM.<sup>[16]</sup>

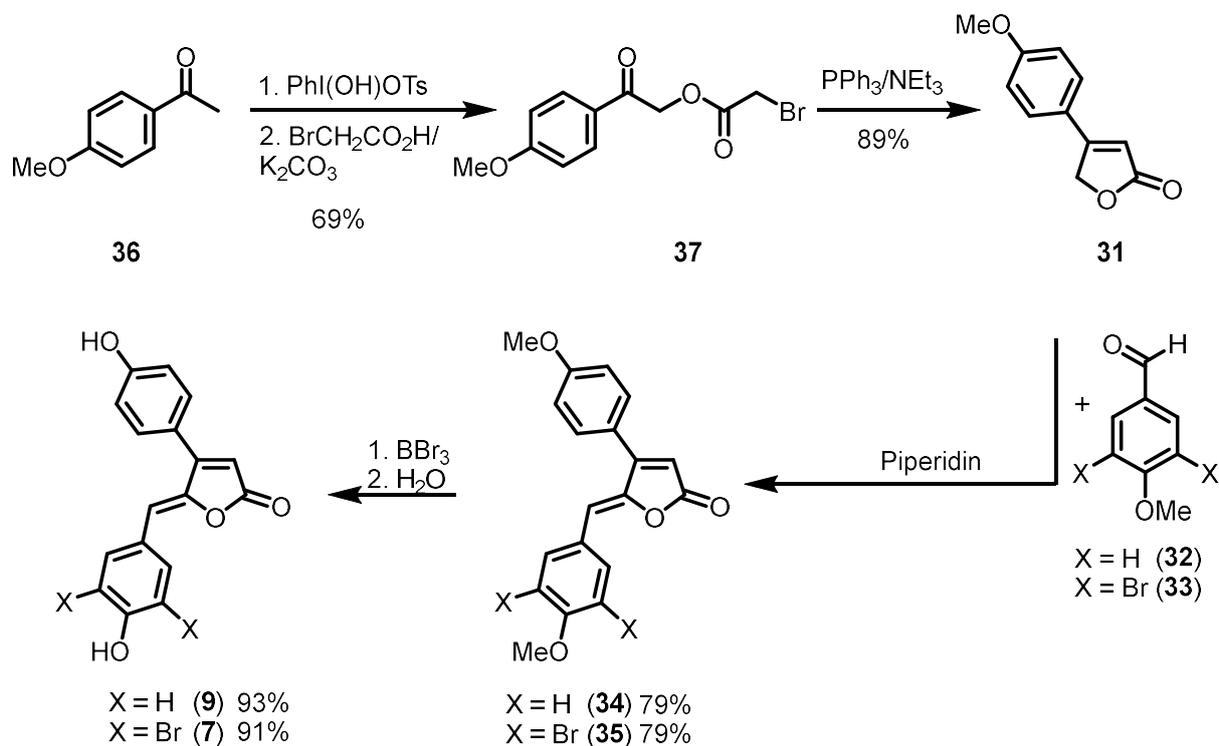
1998 konnte die Gruppe um Boukouvalas einen neuen Syntheseweg für die Totalsynthese der Rubrolide **C 7** und **E 9** realisieren (**Schema 2.2**).<sup>[22]</sup> Ausgehend von 4-Brom-2(5*H*)-furanon **29** konnte in einer Palladium-katalysierten Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung<sup>[23]</sup> mit *p*-Methoxyphenylboronsäure **30** Verbindung **31** aufgebaut werden. In einer anschließenden vinylogen Aldolkondensation mit den Aldehyden **32** und **33** konnten die zweifach methylierten Rubrolide **34** und **35** erhalten werden. Abschließend erfolgte die Entschützung mittels Bortribromid zu den Rubroliden **C 7** und **E 9**. Diese Syntheseroute zeigte sich als besonders vielversprechend und universell, da bis heute über vergleichbare bzw. davon abgeleitete optimierte Syntheserouten einige Totalsynthesen von Rubroliden und deren Derivate realisiert werden konnten.<sup>[8,15,24–31]</sup>



**Schema 2.2.** Von Boukouvalas beschriebene Totalsynthese der Rubrolide **C 7** und **E 9**.<sup>[22]</sup>

2012 konnten Karade und Mitarbeiter über eine intramolekulare Wittig-Reaktion eine weitere interessante neue Syntheseroute für die Rubrolide **C 7** und **E 9** entwickeln (**Schema 2.3**).<sup>[32]</sup> Ausgehend von 4-Methoxyacetophenon **36** wurde zunächst mit dem hypervalenten Iodierungsreagenz HTIB (Koser Reagenz) eine  $\alpha$ -Tosylierung<sup>[33]</sup> und anschließender nukleophiler Substitution der Tosylaustrittsgruppe mit Bromessigsäure in Gegenwart von Kaliumcarbonat zu Verbindung **37** durchgeführt. Anschließend konnte über einer intramolekulare Wittig Reaktion<sup>[34]</sup> der Ringschluss des Furanons zu Verbindung **31** erfolgen. Von diesem Punkt an ähnelt die Synthese der zuvor beschriebenen Synthese von Boukouvalas.<sup>[22]</sup> Über eine vinyloge Aldolkondensation erfolgte die Bildung der zweifach

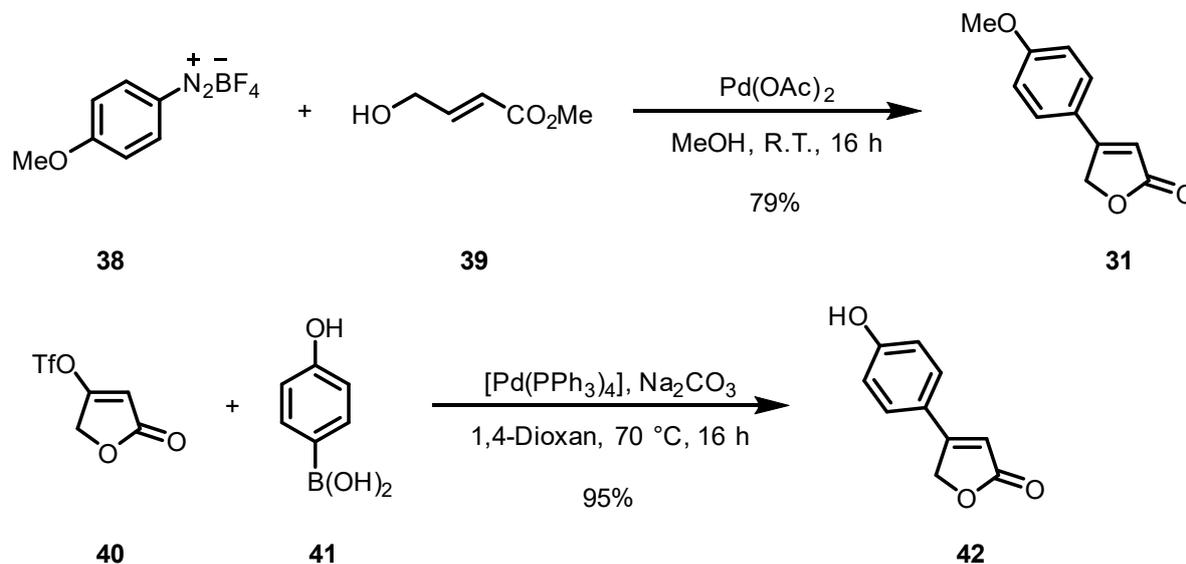
methylierten Rubrolide **34** und **35**, welche abschließend mit Bortribromid zu den Rubroliden **C 7** und **E 9** entschützt wurden.



**Schema 2.3:** Von Karade beschriebene Totalsynthese der Rubrolide **C 7** und **E 9** via intramolekularer Wittig-Reaktion.<sup>[32]</sup>

Neben den hier gezeigten Totalsynthesen konnten noch weitere Syntheserouten in der Literatur beschrieben werden. So konnten Karade und Mitarbeiter die Totalsynthese von Rubrolid **E 9** mittels Meerwein-Kopplung von *p*-Anisyldiazoniumchlorid mit *n*-Phenylmaleimid und anschließender regioselektiver Reduktion als Schlüsselschritt für die Synthese von Verbindung **31** entwickeln (ohne Abb.).<sup>[35]</sup> Cacchi und Mitarbeiter konnten mittels Heck-Reaktion von Arendiazonium-tetrafluoroborat mit 4-Hydroxybut-2-enolat als Schlüsselschritt die Totalsynthese von Rubrolid **E 9** realisieren (**Schema 2.4**, oben).<sup>[36]</sup> Kalkote und Mitarbeiter konnte mittels Ringschlussmetathese, Aldolkondensation und Reformatsky-Reaktion als Schlüsselschritte ebenfalls die Totalsynthese von Rubrolid **E** durchführen.<sup>[37]</sup> Jun konnte über eine Wittig-Horner-Reaktion mit anschließender Selendioxid induzierter oxidativer Zyklisierung Baustein **31** aufbauen. Durch anschließende Aldolkondensation konnten die Rubrolide **E 9**, **F 10**, **R 22** und **S 23** sowie weitere Derivate synthetisiert werden (ohne Abb.).<sup>[38]</sup> Die erste schutzgruppenfreie Totalsynthese von Rubroliden konnten Schützenmeister und Mitarbeiter anhand von Rubrolid **R 22** und **S 23** zeigen. Ausgehend von Verbindung **40** konnte in einer schutzgruppenfreien Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit 4-Hydroxyphenylboronsäure **41** zunächst Furanon **42** aufgebaut werden

(**Schema 2.4**, unten). Durch anschließende vinyloge Aldolkondensation konnten die Rubrolide R **22** und S **23** erhalten werden.

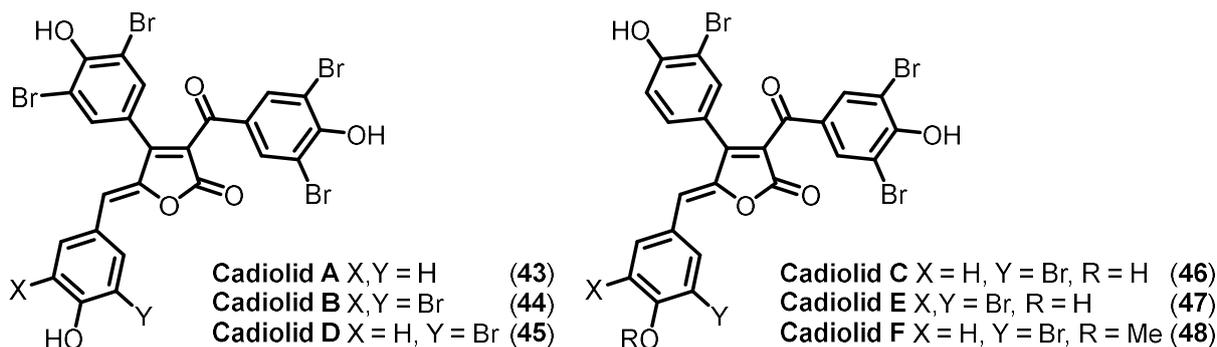


**Schema 2.4:** Oben: Von Cacchi und Mitarbeitern gezeigte Heck-Reaktion zu Verbindung **31**; unten: Von Schützenmeister und Mitarbeitern gezeigte schutzgruppenfreie Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zum Furanon **42**.<sup>[15,36]</sup>

## 2.2 Cadiolide

Neben den Rubroliden konnte 1998 eine weitere interessante, stickstofffreie marine Naturstoffklasse aus der indonesischen Seescheide *Botryllus* sp. von Ireland und Mitarbeitern isoliert werden.<sup>[39]</sup> Dabei handelt es sich um die mit den Rubroliden strukturell verwandten Cadiolide (**Abbildung 2.5**, Cadiolide A **43** und B **44**), welche das gleiche Grundgerüst aufweisen, jedoch in  $\beta$ -Stellung des Lactons mit einem weiteren Arylsubstituenten verknüpft sind. Wie bereits für die Rubrolide beschrieben, weisen Cadiolide bromierte Phenylringe auf und unterscheiden sich zumeist in den Halogenierungsmustern. 2012 isolierte die Arbeitsgruppe um Kang aus dem Manteltier *Pseudodistoma antinboja* weitere vier Vertreter der Cadiolide (**Abbildung 2.5**, Cadiolide C – F (**45** – **48**)).<sup>[12]</sup> Auch diese unterscheiden sich hauptsächlich in den unterschiedlichen Bromierungsmustern, Cadiolid F **48** zeichnet sich zudem durch eine methylgeschützte Hydroxygruppe aus. Cadiolid E **47** konnte zusätzlich von der Arbeitsgruppe um Oh und Shin aus der Seescheide *Synoicum* sp. isoliert werden.<sup>[40]</sup> Die Cadiolide D – F (**45**, **47** – **48**) zeigten eine gute antibakterielle Aktivität gegen  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum resistente Gram-positive Stämme. Die Cadiolide C **46** und E **47** zeigten besonders hohe Bioaktivität mit MICs von 0.2 bis 3.1  $\mu\text{g/mL}$  gegen verschiedene Gram-positive Stämme (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Kocuria rhizophila*, *Bacillus subtilis*) und 0.13 bis 0.5  $\mu\text{g/mL}$  gegen resistente Gram-positive Stämme (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Durch diese Bioassays kamen die Autoren zu

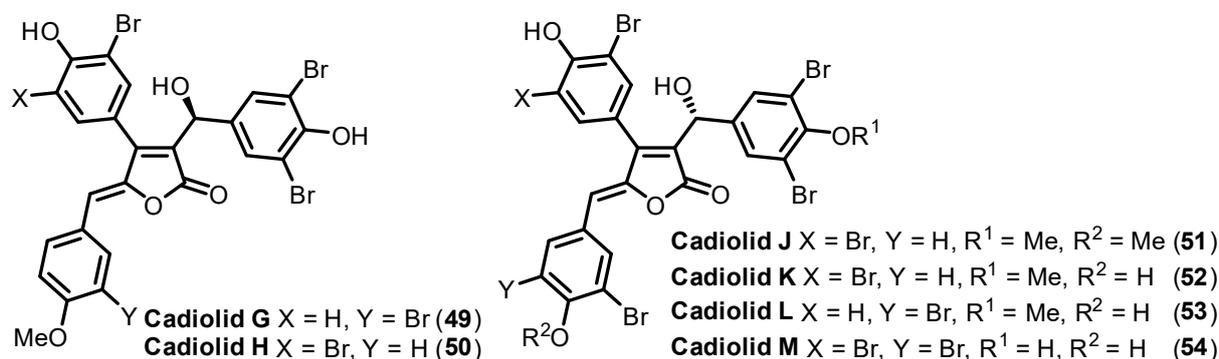
dem Schluss, dass durch die Benzoyleinheit, im Vergleich zu Rubroliden, eine höhere Bioaktivität gegen Gram-positive Bakterienstämme erreicht wird. Ebenfalls kommen sie zum Schluss, dass die Halogenierungsmuster und Hydroxygruppen einen großen Einfluss auf die Hemmung des Wachstums haben. So konnte Cadiolid F **41** auf Grund der Methoxygruppe eine vergleichsweise moderate Wachstumshemmung erreichen.<sup>[12]</sup> Cadiolid B **44** zeigte ferner eine gute antivirale Wirkung gegen das Japanische Enzephalitis Virus bei Konzentrationen von 1 µg/mL.<sup>[13]</sup>



**Abbildung 2.5:** 1998 von Irland isolierte Cadiolide A **43** und B **44** aus *Botryllus* sp.,<sup>[39]</sup> von Kang isolierten Cadiolide C – F (**45 – 48**) aus *Pseudodistoma antinboja*.<sup>[12,40]</sup>

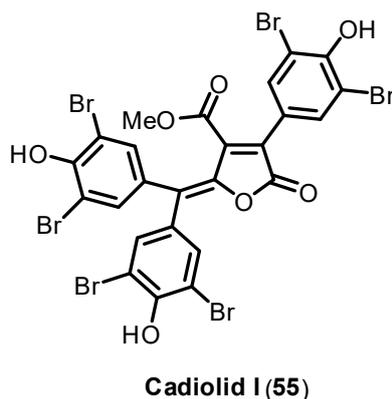
Neben den zuvor beschriebenen Cadioliden A – F (**43 – 48**) konnte die Arbeitsgruppe um Oh und Shin 2012 die Cadiolide G – H (**49 – 50**) aus der Seescheide *Synoicum* sp. isolieren, in welchen das Keton zum Alkohol reduziert vorliegt. (**Abbildung 2.6**).<sup>[40]</sup> Dabei ist die Hydroxygruppe *R*-konfiguriert. Die Gruppe um Kang konnte 2016 aus dem koreanischen Manteltier *Pseudodistoma antinboja* die Cadiolide J – M (**51 – 54**) isolieren, welche eine chirale Hydroxygruppe aufweisen. Zusätzlich konnte Cadiolid H **50** ebenfalls aus *Pseudodistoma antinboja* isoliert werden.<sup>[40]</sup> Auch diese chiralen Vertreter der Cadiolide zeichnen sich durch eine gute Bioaktivität gegen diverse Bakterienstämme aus. So besitzen die Cadiolide G – H (**49 – 50**) MIC zwischen 1.6 – 6.3 µg/mL für Gram-positive Bakterien (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Kocuria rhizophila*) und zwischen 0.8 – 3.1 µg/mL für Gram-negative Bakterien (*Salmonella enterica*, *Proteus hauseri*, *Escherichia coli*) aus.<sup>[40]</sup> Die Cadiolide J – M (**51 – 54**) zeichnen sich durch MICs zwischen 0.5 – 8 µg/mL gegen Gram-positive Bakterien (MSSA, MRSA) aus. Besonders deutlich wird durch diese Ergebnisse der Einfluss der freien Hydroxygruppen. So sinkt die Aktivität mit steigender Zahl an Methylgruppen. Die aktivste Verbindung ist Cadiolid M **54** mit einem MIC zwischen 1.0 und 2.0 µg/mL bei Gram-positiven Stämmen (MSSA, MRSA). Dazu hat Cadiolid M **54** eine höhere bzw. vergleichbare antibakterielle Wirkung im Vergleich zu bereits zugelassenen Antibiotika wie Platensimycin, Linezolid und Vancomycin. Beim Vergleich mit den

Cadioliden A – F (**43 – 48**) konnte jedoch gezeigt werden, dass die Cadiolide J – M (**51 – 54**) durch die chirale Hydroxygruppe eine höhere Bioaktivität aufweisen.<sup>[41]</sup>



**Abbildung 2.6:** Von Oh und Shin isolierte Cadiolide G – H (**43 – 48**),<sup>[40]</sup> von Kang isolierte Cadiolide J – M (**51 – 54**).<sup>[41]</sup>

Das 2012 aus der Seescheide *Synoicum* sp. isolierte Cadiolid **I 55** unterscheidet sich strukturell von den zuvor beschriebenen Cadioliden (**Abbildung 2.7**). Statt eines phenolischen Substituenten in C-4 Stellung des Furanonrings befindet sich ein Methylester, während sich in C-3 Stellung statt einer Benzoyleinheit bzw. eines Benzylalkohols ein phenolischer Substituent befindet. Ebenfalls ist die Doppelbindung in C-5 mit zwei phenolischen Einheiten substituiert. Alle aromatischen Ringe sind in *ortho*-Position der Hydroxygruppen vollständig bromiert.<sup>[40]</sup> Auch Cadiolid **I 55** zeigte gute antibakterielle Aktivität mit MIC von 0.8 µg/mL für Gram-positive (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Kocuria rhizophila*) und 1.6 bis 6.3 µg/mL für Gram-negative Bakterien (*Salmonella enterica*, *Proteus hauseri*, *Escherichia coli*).<sup>[40]</sup>

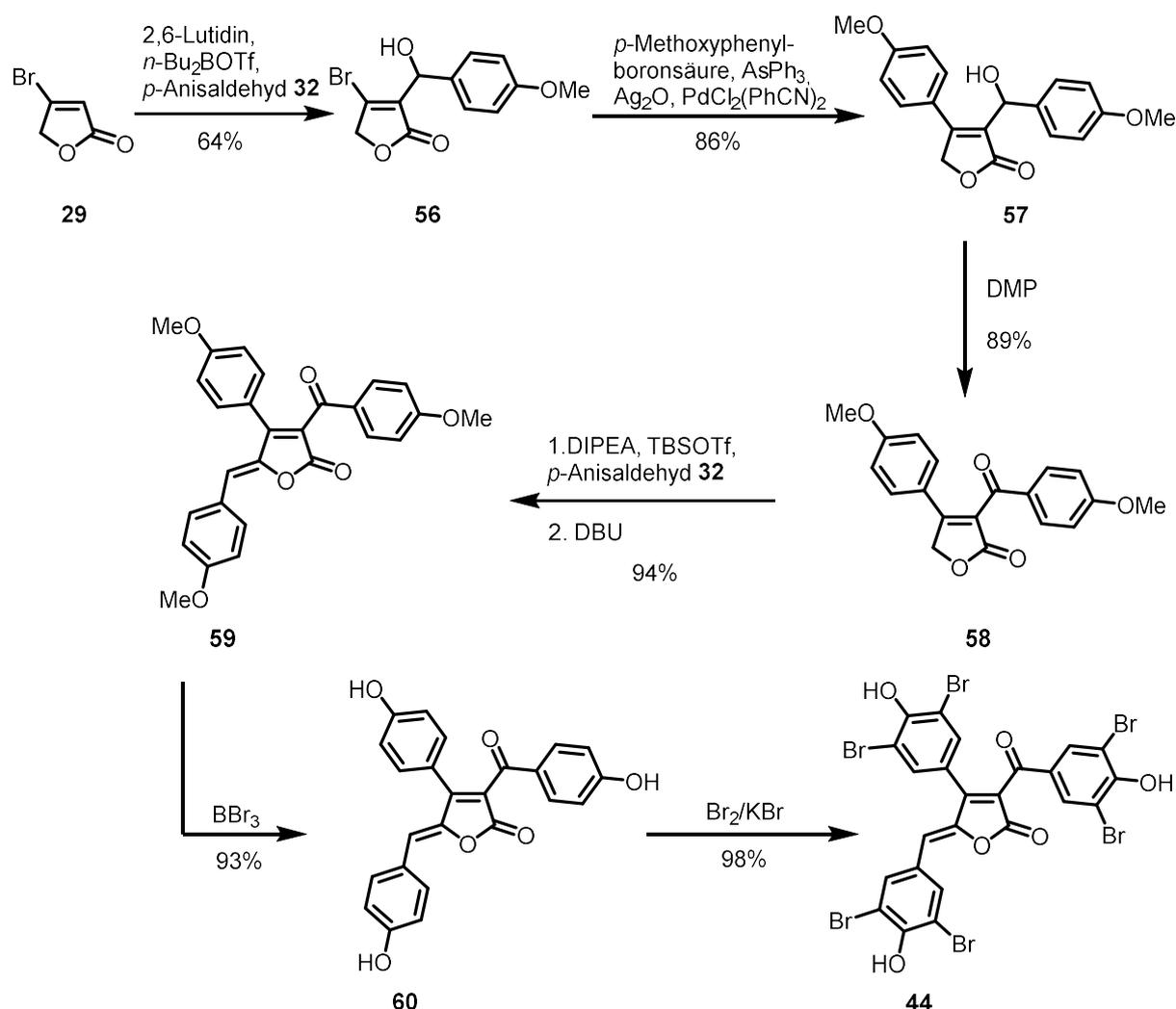


**Abbildung 2.7:** Von Oh und Shin isoliertes Cadiolide **I 55**.<sup>[40]</sup>

### 2.2.1 Totalsynthese der Cadiolide

Die erste Totalsynthese der Cadiolide konnte 2005 von der Arbeitsgruppe um Boukouvalas beschrieben werden (**Schema 2.5**).<sup>[42]</sup> Ausgehend von 4-Brom-2(*5H*)-furanon **29** konnte in einer regiospezifischen Aldolreaktion<sup>[43]</sup> mittels *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf in der Gegenwart von 2,6-Lutidin

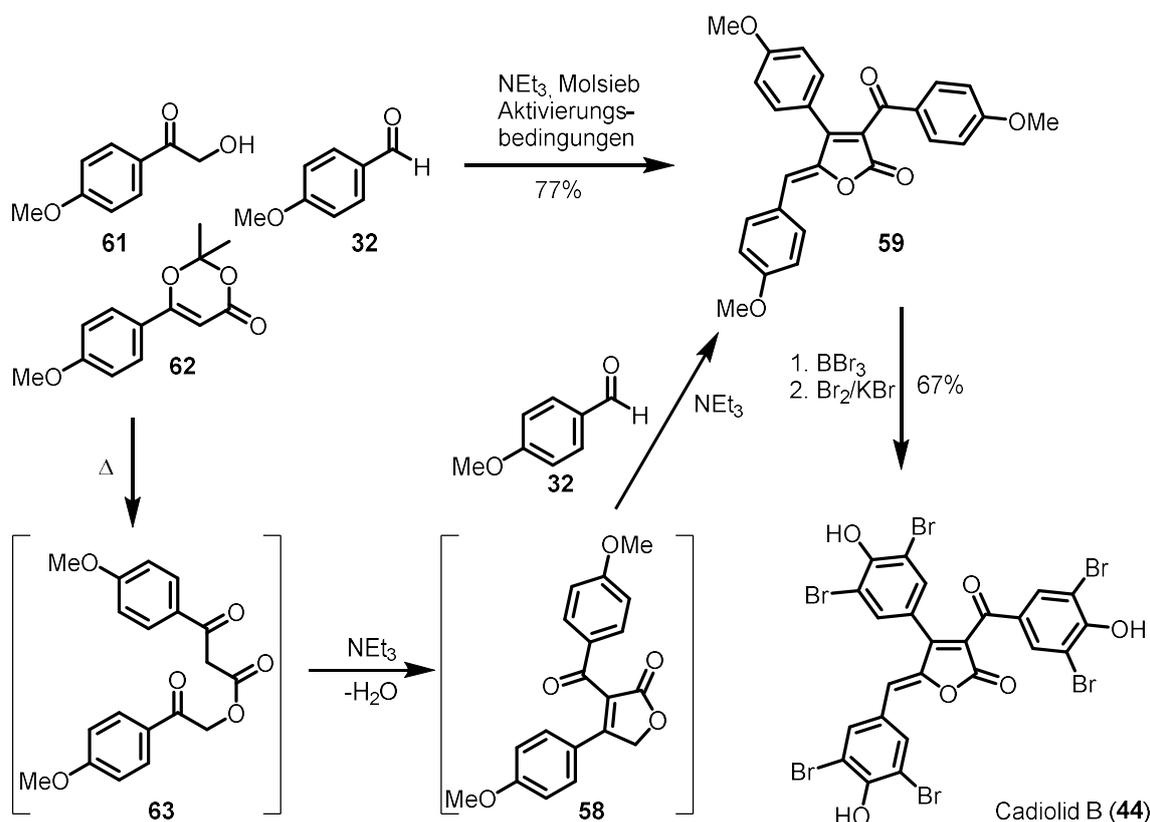
das entsprechende Dibutyl(furan-2-yloxy)boran gebildet werden. Durch anschließende *in situ* Aldolreaktion mit *p*-Anisaldehyd **32** konnte der gewünschte Alkohol **56** aufgebaut werden. In einer Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung<sup>[23]</sup> konnte unter Verwendung der von Johnson beschriebenen Bedingungen<sup>[44]</sup> mit *p*-Methoxyphenylboronsäure **30** Alkohol **57** synthetisiert werden. Anschließende Oxidation des Alkohols mittels Dess-Martin-Periodinan<sup>[45]</sup> resultierte in der Bildung des Ketons **58**. Die restliche Synthesesequenz ähnelt der Synthese der Rubrolide. Mittels vinyloger Aldolkondensation mit *p*-Anisaldehyd **32** konnte die methylgeschützte Verbindung **59** aufgebaut werden. Durch anschließende Entschützung mit Bortribromid und Bromierung mit Brom und Kaliumbromid konnte Cadiolid B **44** erhalten werden.



**Schema 2.5:** Erste von Boukouvalas beschriebene Totalsynthese von Cadiolid B **44**.<sup>[42]</sup>

2013 gelang Frank eine neue Syntheseroute für Cadiolid B (**Schema 2.6**).<sup>[46]</sup> Diese erfolgt über eine Eintopf-Multikomponentenreaktion von *p*-Anisaldehyd **32**, Dioxinon **62** und dem  $\alpha$ -Hydroxyketon **61**. Dabei erfolgt zunächst thermisch die Bildung eines  $\beta$ -Acylketens<sup>[47]</sup> aus

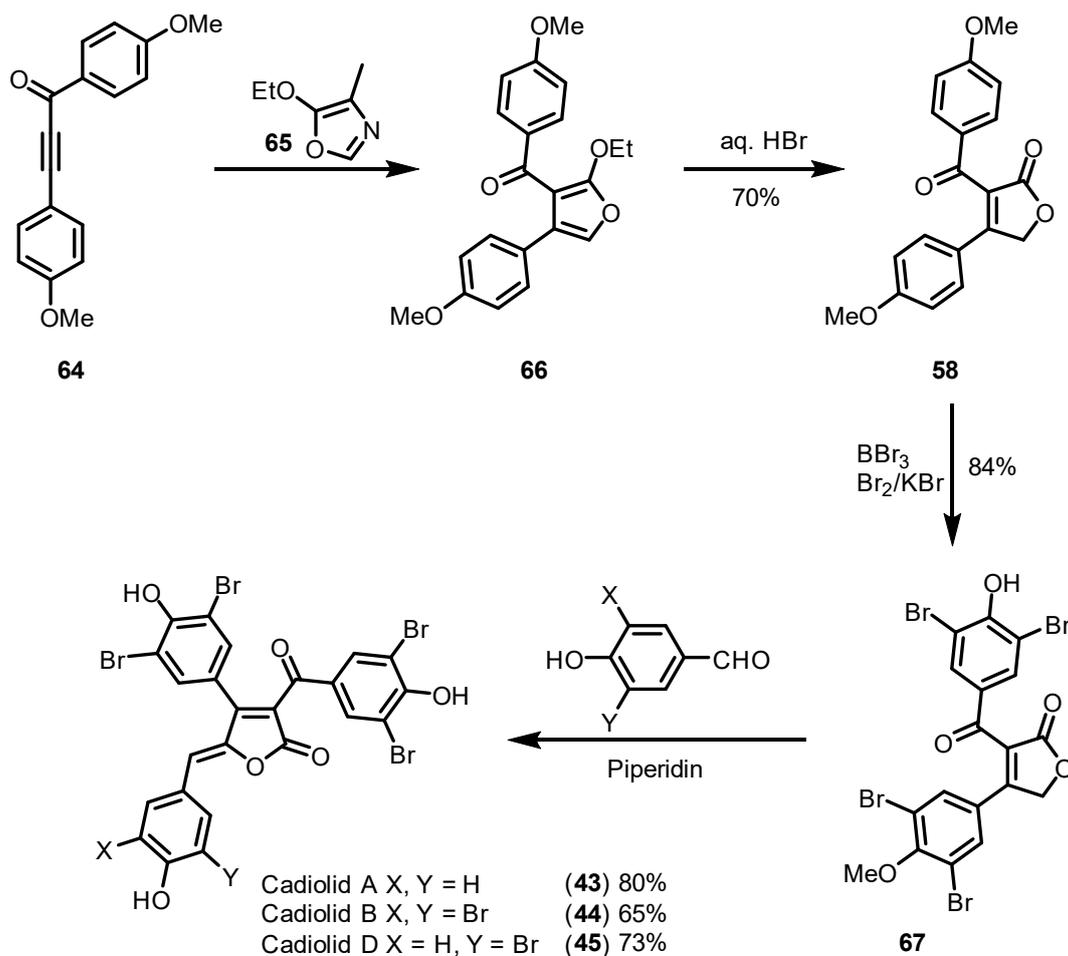
Dioxinon **62**, welches weiter mit  $\alpha$ -Hydroxyketon **61** zu dem  $\beta$ -Ketoester **63** reagiert. In einer intramolekularen Knoevenagel Kondensation wird aus  $\beta$ -Ketoester **63** die schon von Boukouvalas beschriebene Verbindung **52** gebildet. In einer anschließenden vinylogenen Aldolkondensation wird aus **58** und *p*-Anisaldehyd **32** das methygeschützte Cadiolid **59** gebildet. Durch Entschützung mit Bortribromid und Bromierung mittels Brom und Kaliumbromid konnte Cadiolid B **44** erhalten werden. Die Synthese von Dioxinon **62** konnte über zwei Wege erfolgen. So konnte die Synthese zum einen durch eine Zyklisierung eines  $\beta$ -Ketoester und Aceton<sup>[48]</sup> und zum anderen durch direkte Funktionalisierung des Lithiumenolates<sup>[49]</sup> erfolgen. Es zeigte sich, dass diese Syntheseroute sehr variabel ist und verschiedene Derivate der Bausteine **32**, **61** und **62** verwendet werden konnten. 2015 konnte Frank mittels dieser Syntheseroute und Verwendung bromierter Derivate der Bausteine **32**, **61** und **62** die Totalsynthese von Cadiolid A **43**, C **46** und vieler weiterer Derivate zeigen.<sup>[50]</sup>



**Schema 2.6:** Von Frank gezeigte Totalsynthese von Cadiolid B **44**.<sup>[46]</sup>

Ebenfalls 2015 konnten Boukouvalas und Mitarbeiter eine neue Syntheseroute für die Totalsynthese der Cadiolide A **43**, B **44** und D **45** entwickeln (**Schema 2.7**).<sup>[51]</sup> Ausgehend von Ynon **64**, das über eine Palladium-katalysierte Kupplung von 4-Methoxybenzoylchlorid und 1-Ethynyl-4-methoxybenzol synthetisiert wurde,<sup>[52]</sup> konnte in einer Diels-Alder Cycloaddition-Cycloreversion<sup>[53]</sup> mit 5-Ethoxy-4-methyloxazol **65** das Furan **66** aufgebaut

werden. Mittels oxidativer Etherspaltung<sup>[54]</sup> mit Bromwasserstoff konnte Verbindung **58** erhalten werden, welche anschließend durch Umsetzung mit Bortribromid entschützt wurde. Durch Bromierung mit Brom und Kaliumbromid konnte der bromierte Baustein **67** erhalten werden. Abschließend wurde dieser in einer Aldolkondensation mit Knoevenagel Bedingungen<sup>[55]</sup> mit unterschiedlichen Aldehyden zu den Cadioliden A **43**, B **44** und D **45** umgesetzt.

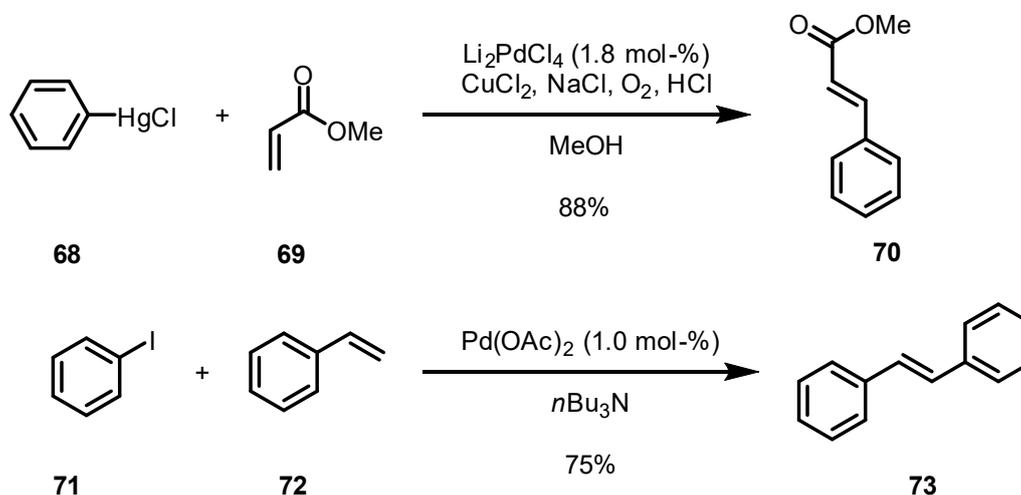


Schema 2.7: Von Boukouvalas beschriebene Totalsynthese der Cadiolide A **43**, B **44** und D **45**.<sup>[51]</sup>

### 2.3 Kreuzkupplung

Die 2010 mit dem Nobelpreis ausgezeichnete Entdeckung der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung der Preisträger Heck,<sup>[56]</sup> Negishi<sup>[57]</sup> und Suzuki<sup>[58]</sup> stellt eine fundamental wichtige Methode der C-C-Bindungsknüpfung dar. Das Gebiet der Kreuzkupplungen verzeichnet besonders in der heutigen Zeit einen hohen Zuwachs an Patenten und Veröffentlichungen.<sup>[59,60]</sup> Durch die Weiterentwicklung der Kreuzkupplung kann heute auf ein breites Spektrum an verschiedenen Kupplungen zurückgegriffen werden. Als Beispiele dienen hier Stille-,<sup>[61]</sup> Sonogashira-,<sup>[20]</sup> Kumada-<sup>[62]</sup> und Buchwald-Hartwig-Kupplung<sup>[63,64]</sup> und viele mehr.

Die erste Palladium-katalysierte Kreuzkupplung wurde 1968 von Heck veröffentlicht (**Schema 2.8**).<sup>[65]</sup> So konnte dieser die Reaktion von Organoquecksilberverbindung **68** mit Olefin **69** in Gegenwart von katalytischen Mengen an Dilithiumtetrachloropalladat beschreiben.

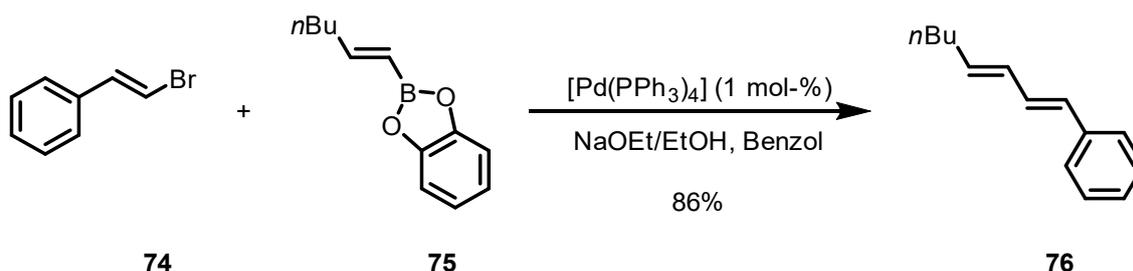


**Schema 2.8:** Von Heck beschriebene Kreuzkupplung.<sup>[56,65]</sup>

Um die Verwendung von giftigen Organoquecksilberverbindungen zu vermeiden, konnte Heck auf den Arbeiten von Fittron, der als erstes das Produkt einer oxidativen Addition eines Arylhalogenids an  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  charakterisierte,<sup>[66]</sup> aufbauen und 1972 schließlich die Palladium-katalysierte Kupplung von Iodbenzol **71** mit Styrol **72** zu *E*-Stilben **73** und viele weitere Beispiele mit Phenyl-, Benzyl- und Styrylhalogeniden zeigen.<sup>[56]</sup> Unabhängig davon wurde zeitgleich von Mizoroki ebenfalls die Palladium-katalysierte Reaktion von Iodbenzol mit verschiedenen Olefinen beschrieben.<sup>[67]</sup>

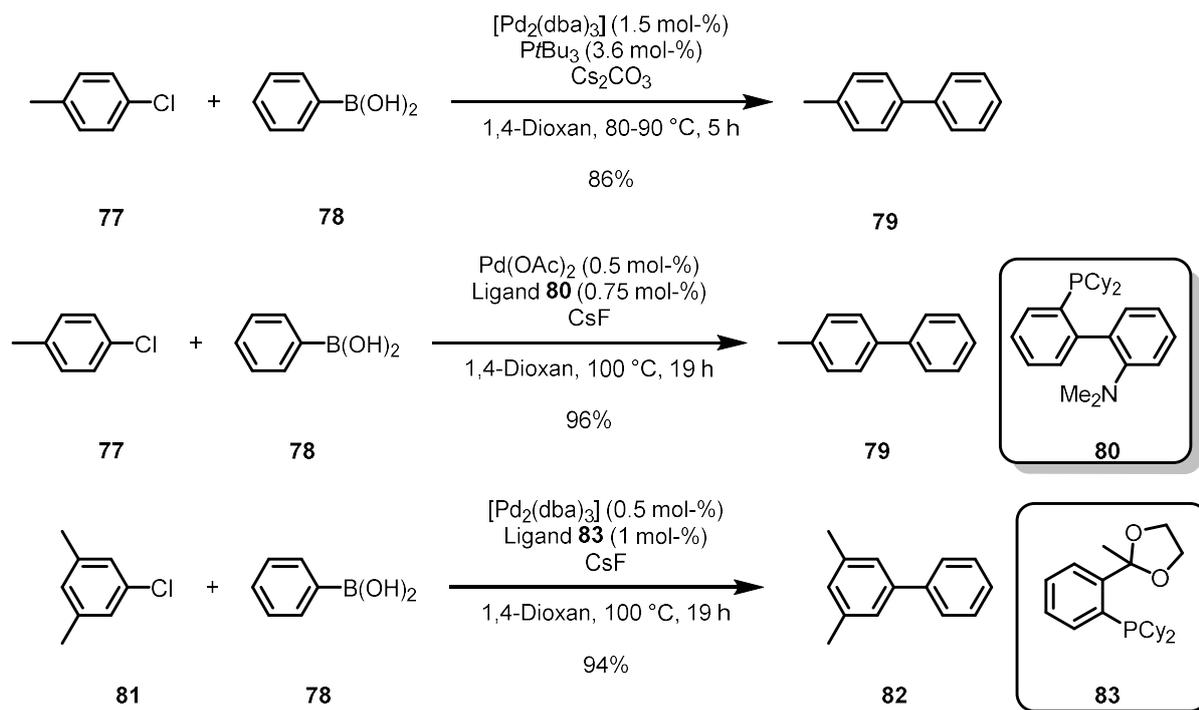
### 2.3.1 Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

Die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung wurde 1979 von Suzuki und Miyaura beschrieben und verwendet Organoborane als Kupplungspartner. Bei der ersten beschriebenen Suzuki-Miyaura-Kupplung handelt es sich um die 1979 veröffentlichte Arbeit der Palladium-katalysierten Kupplung von 1-Alkenylboranen und Alkenylhalogeniden (**Schema 2.9**).<sup>[23]</sup>



**Schema 2.9:** Erste von Suzuki beschriebene Kreuzkupplung.<sup>[23]</sup>

Dabei war lange Zeit die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung limitiert in der Verwendung der Arylhalogeniden in Form von Iodiden und Bromiden bzw. elektronenarmer Chloride, wohingegen elektronenreiche Arylchloride nicht verwendet werden konnten. Auf Grund der deutlich geringeren Kosten der Arylchloride gab es erhebliche Bemühungen, diese zugänglich zu machen, was Ende der 90er Jahre von verschiedenen Gruppen unabhängig voneinander realisiert werden konnte. Als Beispiele dienen die Arbeiten von Fu,<sup>[68]</sup> Buchwald<sup>[69]</sup> und Guram<sup>[70]</sup> (Schema 2.10).

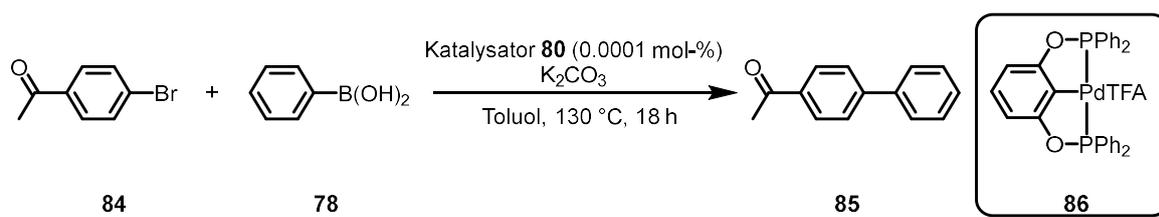


Schema 2.10: Erste von Fu, Buchwald und Guram beschriebene Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung mit Arylchloriden.<sup>[68-70]</sup>

Fu verwendete dafür ein Katalysatorsystem aus  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  mit Tri-*tert*-butylphosphan und Cäsiumcarbonat als Base. Unter diesen Bedingungen war es möglich, *p*-Chlortoluol **77** mit Phenylboronsäure **78** zum entsprechenden Biphenyl **79** in sehr guter Ausbeute von 86% umzusetzen.<sup>[68]</sup> Neben der hier gezeigten Reaktion konnte Fu unter diesen Bedingungen eine große Bandbreite an verschiedenen elektronenreichen Arylchloriden umsetzen. Zeitgleich konnte Buchwald die gleiche Reaktion mit einem anderen Katalysatorsystem beschreiben, bei dem er den elektronenreichen, zweizähligen Liganden **80** verwendete. So konnte auch Buchwald die Reaktion *p*-Chlortoluol **77** mit Phenylboronsäure **78** zum entsprechenden Biphenyl **79** in einer Ausbeute von 96% beschreiben. Darüber hinaus konnte er zeigen, dass das neu entwickelte Katalysatorsystem selbst bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 90%<sup>[69]</sup> sehr gute Ergebnisse erzielt. Guram entwickelte Liganden **83**, um elektronenreiche sowie elektronenarme Arylchloride umzusetzen. So konnte er mit einem Katalysatorsystem aus  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  und Ligand **83** die Reaktion des Arylchlorides **81** und der

Phenylboronsäure **78** zum entsprechenden Biphenyl in einer sehr guten Ausbeute von 94%<sup>[70]</sup> umsetzen.

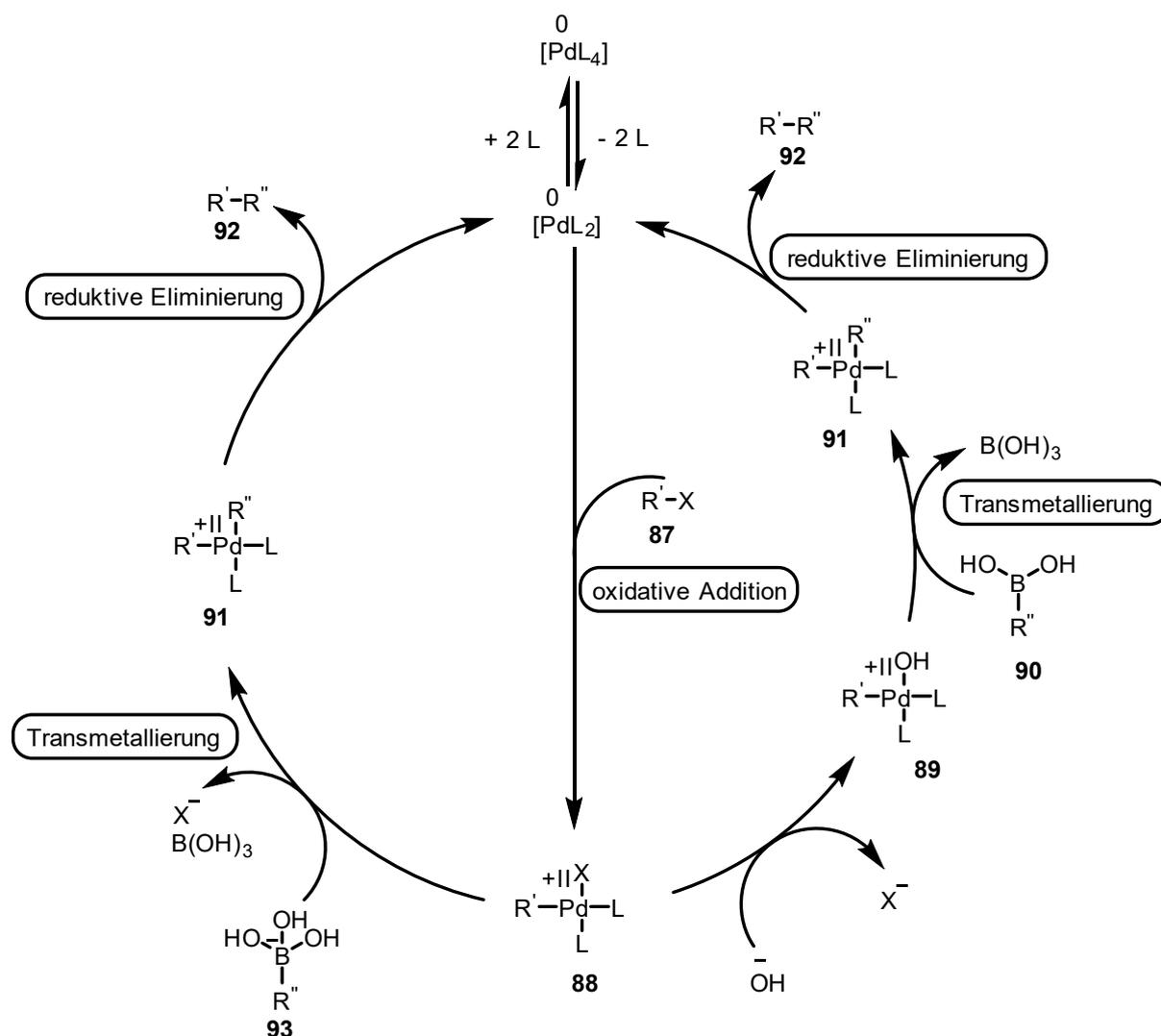
Auch mit Pinzettenkomplexen konnten sehr gute Ergebnisse in Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungen erzielt werden. So konnte Bedford mit dem PCP-Palladiumkomplex **86** bei der Reaktion von 4-Brom-Acetophenon **84** und Phenylboronsäure **78** zum Biphenyl **85** (**Schema 2.11**) sehr gute TONs von bis zu 190000 erreichen. Dabei betrug die Katalysatorbeladung lediglich 0.0001 mol-%.<sup>[71]</sup>



**Schema 2.11:** Von Bedford gezeigte Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mittels PCP-Palladium Pinzettenkomplex.<sup>[71]</sup>

Auf Grund ihrer sehr großen Anwendungsmöglichkeiten ist die Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung für die industrielle Anwendungen interessant. So wird heute 2-(4-Tolyl)benzonnitril, das eine wichtige Zwischenstufe in der Herstellung moderner Angiotensin II Antagonisten darstellt, im Hunderttonnenmaßstab über diese Kreuzkupplung synthetisiert.<sup>[72]</sup> Daneben konnte von Koning die Synthese des Tumorthapeutikums Crizotinib im 50 kg Maßstab über eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung beschrieben werden.<sup>[73]</sup>

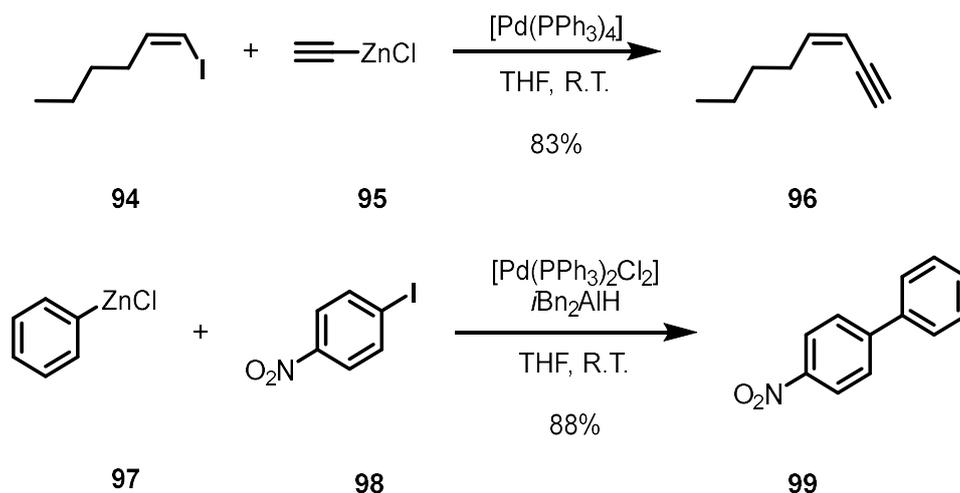
Der Katalysezyklus der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung in **Schema 2.12** ist nach den von Thomas und Denmark veröffentlichten Daten gezeigt. Die Reaktion startet mit der Aktivierung des Katalysators. Dabei gibt der 18 VE-Palladiumkomplex  $[\text{PdL}_4]$  zwei Liganden unter Bildung des 14 VE-Palladium(0)komplex  $[\text{PdL}_2]$  ab, welcher die aktive Spezies in dieser Katalyse darstellt. In der anschließenden oxidativen Addition inseriert der Palladiumkomplex in die C-X-Bindung des Eduktes **87** und bildet den Palladium(II)komplex **88**. Die Transmetallierung kann über zwei Wege erfolgen. Zum einen kann zunächst ein Halogen-Hydroxid Austausch an Verbindung **88** zum Komplex **89** erfolgen. Dieser reagiert anschließend in einer Transmetallierungsreaktion mit der Boronsäure **90** zum Komplex **91**. Zum anderen kann die Transmetallierung auch direkt an Komplex **88** mit dem basenaktivierten Boronat **93** erfolgen. In der abschließenden reduktiven Eliminierung wird unter Abspalten des Produktes **92** der Palladium(0)komplex reaktiviert.<sup>[74,75]</sup>



Schema 2.12: Katalysezyklus der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.<sup>[75]</sup>

### 2.3.2 Negishi-Kreuzkupplung

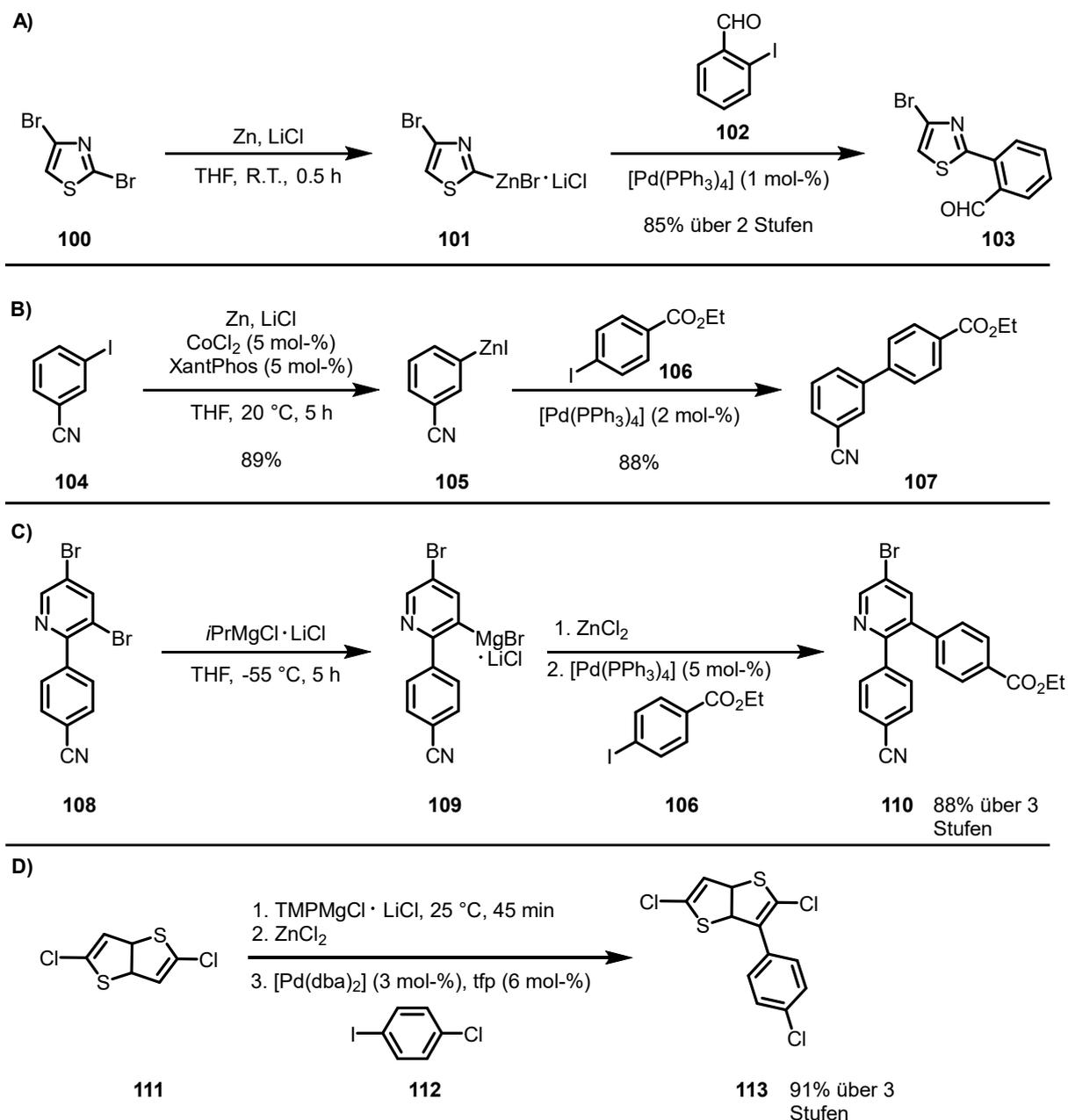
Bei der Negishi-Kreuzkupplung handelt es sich um eine erstmals von Negishi 1976 beschriebene Kreuzkupplungsreaktion, die Zinkorganyle als Kupplungspartner nutzt.<sup>[17]</sup> Als erstes Beispiel dient die Synthese von terminalen und internal konjugierten Enine **96** durch Palladium-katalysierte Reaktion von Alkynylzinkreagenzien **95** und Alkenylhalogenide **94** (Schema 2.13). In einem weiteren Beispiel konnte Negishi die Reaktion von Phenylzinkchlorid **97** mit 1-Iodo-4-nitrobenzol **98** zum unsymmetrischen Biaryl **99** zeigen.<sup>[76]</sup> Die Verwendung des Aluminiumorganyls  $iBn_2AlH$  dient in diesem Fall als Reduktionsmittel zur Aktivierung des Präkatalysators  $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ .



**Schema 2.13:** Erstmals von Negishi gezeigte Kreuzkupplung.<sup>[17,76]</sup>

Die Synthese der Organozinkspezies kann dabei über verschiedene Wege erfolgen (**Schema 2.14**). Zum einen kann diese über eine oxidative Addition von Zink (**A**) geschehen. Schon früh konnte beobachtet werden, dass die Gegenwart von Lithiumchlorid die direkte Insertion von Zink in Aryliodide bzw. -bromide erleichtert.<sup>[77]</sup> Die Gruppe um Knochel konnte über diese Route interessante Beispiele für funktionalisierte Heteroaryl-Zink-Reagenzien zeigen. So reagiert in der Gegenwart von Lithiumchlorid 2,4-Dibromthiazol **100** mit Zinkpulver regioselektiv zu dem entsprechenden Thiazol **101**, welches weiter in einer Negishi-Kreuzkupplung mit 2-Iodbenzaldehyd **102** zum arylierten Thiazol **103** reagiert (**Schema 2.14**).<sup>[78]</sup> Eine weitere Methode stellt die Metall-katalysierte Darstellung von Organozinkreagenzien dar (**B**). Yoshikai konnte 2010 die Kobalt-katalysierte Darstellung von Arylzinkreagenzien zeigen.<sup>[79]</sup> So konnte in dieser Katalyse ausgehend von 3-Iodbenzonnitril **104** die entsprechende Organozink-Verbindung **105** dargestellt werden. Lithiumchlorid diente auch hier wieder zur Unterstützung der Reaktion. Die anschließende Negishi-Kreuzkupplung mit Ethyl 4-iodobenzoat **106** führte zur Bildung des gewünschten Biphenyls **107** (**Schema 2.14**).<sup>[79]</sup> Ebenfalls kann die Synthese über eine Transmetallierung von Organomagnesium-, -aluminium oder -lithium Verbindungen erfolgen (**C**). Die Arbeitsgruppe um Knochel konnte in einem regioselektiven Br/Mg Austausch von 3,-5-Dibrompyridin **108** zunächst die entsprechende Grignard-Verbindung **109** darstellen. Durch anschließende Transmetallierung mit Zinkchlorid wurde zunächst die entsprechende Organozink-Verbindung synthetisiert, welche in einer Negishi-Kreuzkupplung mit Ethyl-4-iodobenzoat **106** zum zweifach arylierten Pyridin **110** umgesetzt werden konnte.<sup>[80]</sup> Bei der letzten Methode handelt es sich um die direkte Metallierung mittels TMP-Basen (**D**). Umsetzungen des Thiophens **111** mit  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  führen zur Bildung der entsprechenden

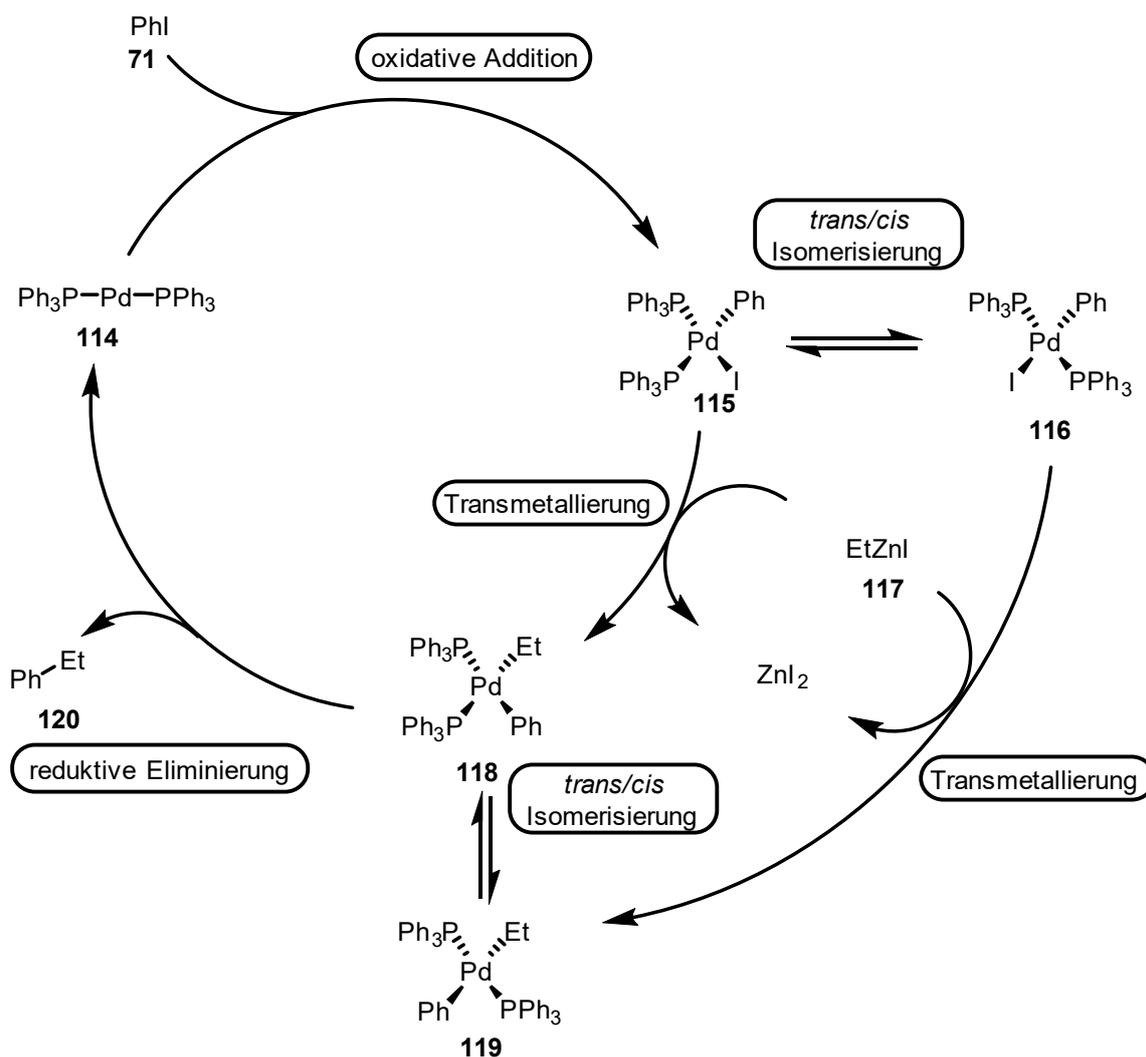
Magnesiumverbindung, welche anschließend durch Transmetallierung mit Zinkchlorid in die entsprechende Organozinkverbindung überführt wurde. In einer Negishi-Kreuzkupplung kann dann durch Umsetzung mit 1-Chlor-4-iodbenzol **112** das einfach arylierte Thienothiophen **113** gebildet werden (Schema 2.14).<sup>[81]</sup>



**Schema 2.14:** Verschiedene Möglichkeiten der Darstellung von Organozinkreagenzien und die anschließende NEGISHI-Kreuzkupplung; (A) oxidative Addition von Zinkpulver; (B) Metall-katalysierte Darstellung von Organozinkreagenzien; (C) Transmetallierung von Organomagnesium, -aluminium oder -lithium- Verbindungen; (D) direkte Metallierung.<sup>[78-81]</sup>

In **Schema 2.15** ist der Katalysezyklus der Negishi-Kupplung nach Polynski und Pidko anhand der Reaktion von Iodbenzol **71** und Ethylzinkiodid **117** gezeigt.<sup>[82]</sup> Dieser startet mit dem 14 VE-Komplex  $[\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_2]$ , welcher die katalytisch aktive Spezies darstellt. Diese insertiert in einer oxidativen Addition in die Kohlenstoff-Iod-Bindung des Iodbenzols **71** zum

14-VE-Palladium(II)komplex **115**. An diesem Punkt sind zwei unterschiedliche Wege der Transmetallierung möglich. Zum einen die direkte Transmetallierung des Komplexes **115** mit Ethylzinkiodid **117** zu Komplex **118**. Zum anderen wird zunächst durch eine *trans/cis*-Isomerisierung Komplex **116** gebildet, welcher anschließend in einer Transmetallierungsreaktion mit Ethylzinkiodid **117** Komplex **119** bildet. Durch anschließende *trans/cis*-Isomerisierung wird aus Komplex **119** ebenfalls Komplex **118** erhalten. Durch reduktive Eliminierung wird unter Abspaltung des Produktes **120** der 14-Valenzelektronen-Komplex  $[\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_2]$  zurückgewonnen.

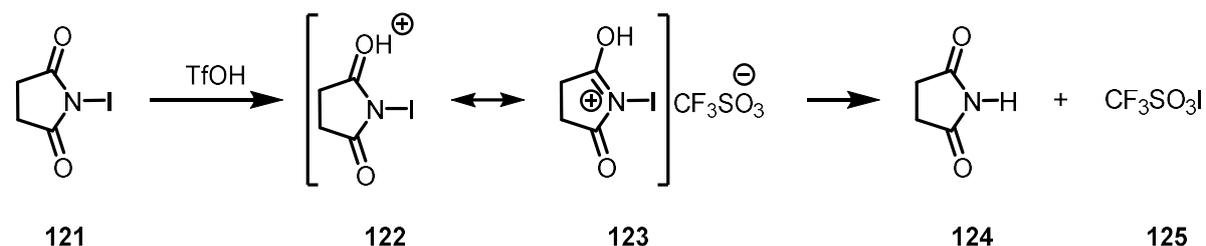


Schema 2.15: Katalysezyklus der Negishi-Kreuzkupplung zu von Iodbenzol **71** und Ethylzinkiodid **117**.<sup>[82]</sup>

## 2.4 Halogenierungsreaktionen via *N*-Halogensuccinimid

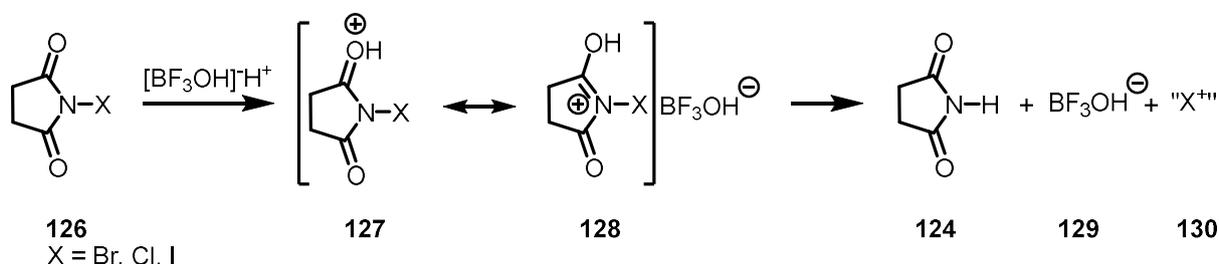
Für die Bromierung von Phenolen wurden bereits einige etablierte Methoden beschrieben, wie die Bromierung mit Brom in Essigsäure<sup>[83]</sup> oder in chlorierten Lösungsmitteln.<sup>[84]</sup> Aber auch mildere Reagenzien, wie 1,4-Dioxan-Dibromid,<sup>[85]</sup> DBU-Hydrobromid-Perbromid<sup>[86]</sup> und Tetraalkylammoniumtribromid<sup>[87]</sup> wurden bereits erfolgreich für die Bromierung von

Phenolen verwendet, wobei diese Reagenzien selektiv in *para*-Position zur Hydroxygruppe bromieren. Als selektives Bromierungsreagenz für die *ortho*-Position der Phenole wurde bereits eine Mischung aus Brom und *tert*-Butylamin beschrieben.<sup>[88]</sup> Aber auch *N*-Bromsuccinimid eignet sich hervorragend zur Bromierung von Phenolen<sup>[87]</sup> und kann durch den Einsatz von Additiven, wie starken Säuren, zur selektiven Monobromierung verwendet werden.<sup>[89]</sup> Dabei ist die Verwendung von *N*-Halogensuccinimiden nicht nur auf die Anwendung zur Bromierung beschränkt. Daneben können die analogen Chlor- und Iod-Verbindungen ebenfalls als Chlorierungs- bzw. Iodierungsreagenzien verwendet werden. Dabei können durch die Verwendung von Additiven wie Trifluormethansulfonsäure superelektrophile Halogenierungsreagenzien dargestellt werden (**Schema 2.16**).<sup>[90]</sup> Zunächst erfolgt die Protonierung von NIS **121** durch Trifluormethansulfonsäure unter Bildung der mesomeren Grenzformeln **122** und **123**. Unter Abspaltung eines Iodkations bildet sich das superelektrophile Iod(I)trifluormethansulfonat **125** und Succinimid **124**. Mittels dieser Iodierungsreagenz konnte anschließend die Monoiodierung verschiedener Aromaten gezeigt werden.<sup>[90]</sup>



**Schema 2.16:** *In situ* Bildung des superelektrophilen Iod(I)trifluormethansulfonat **125**.<sup>[90]</sup>

Diese Aktivierung läuft vergleichbar unter Verwendung von katalytischen Mengen Trifluoressigsäure ab und konnte erfolgreich für die Monoiodierung von verschiedenen elektronenreicher Aromaten verwendet werden.<sup>[91]</sup>



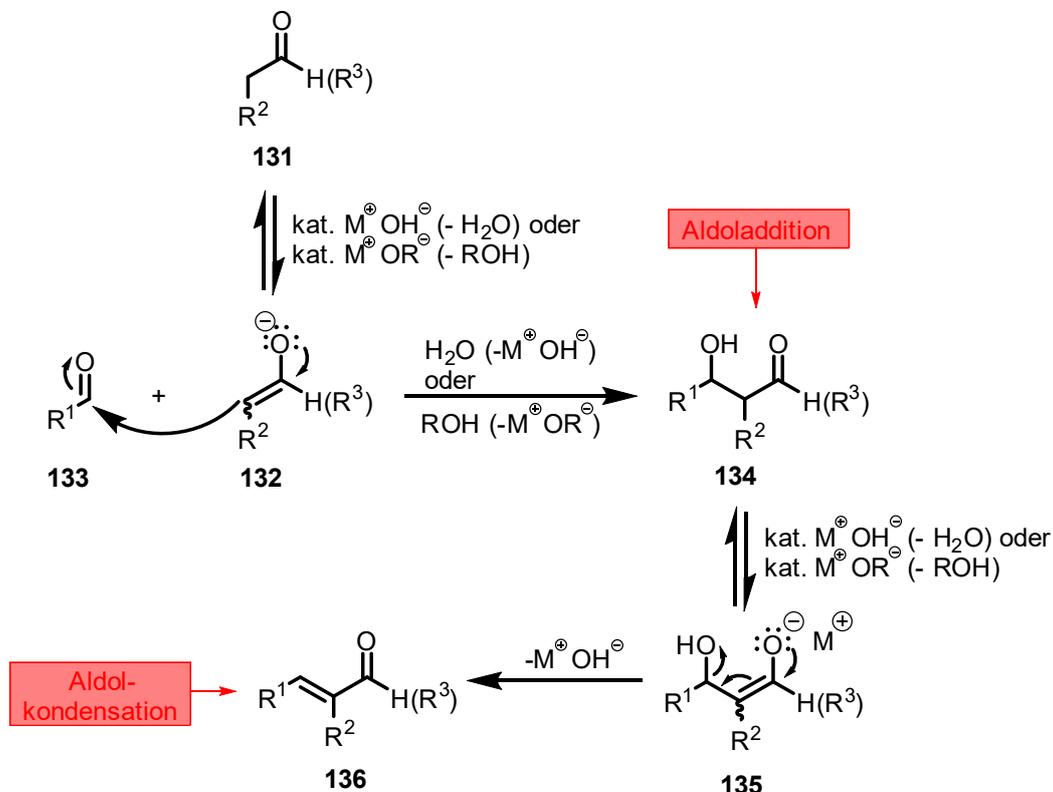
**Schema 2.17:** Bortrifluorid vermittelte Aktivierung von *N*-Halogensuccinimid **117**.<sup>[92]</sup>

Ein ebenfalls interessantes Additiv ist Bortrifluorid in Gegenwart von Wasser, was ebenfalls zur Aktivierung von *N*-Halogensuccinimiden führt und der formalen Bildung eines

Halogenkations **130** (Schema 2.17). Diese Methode konnte ebenfalls erfolgreich für die Monohalogenierung verschiedener Aromaten genutzt werden.<sup>[92]</sup>

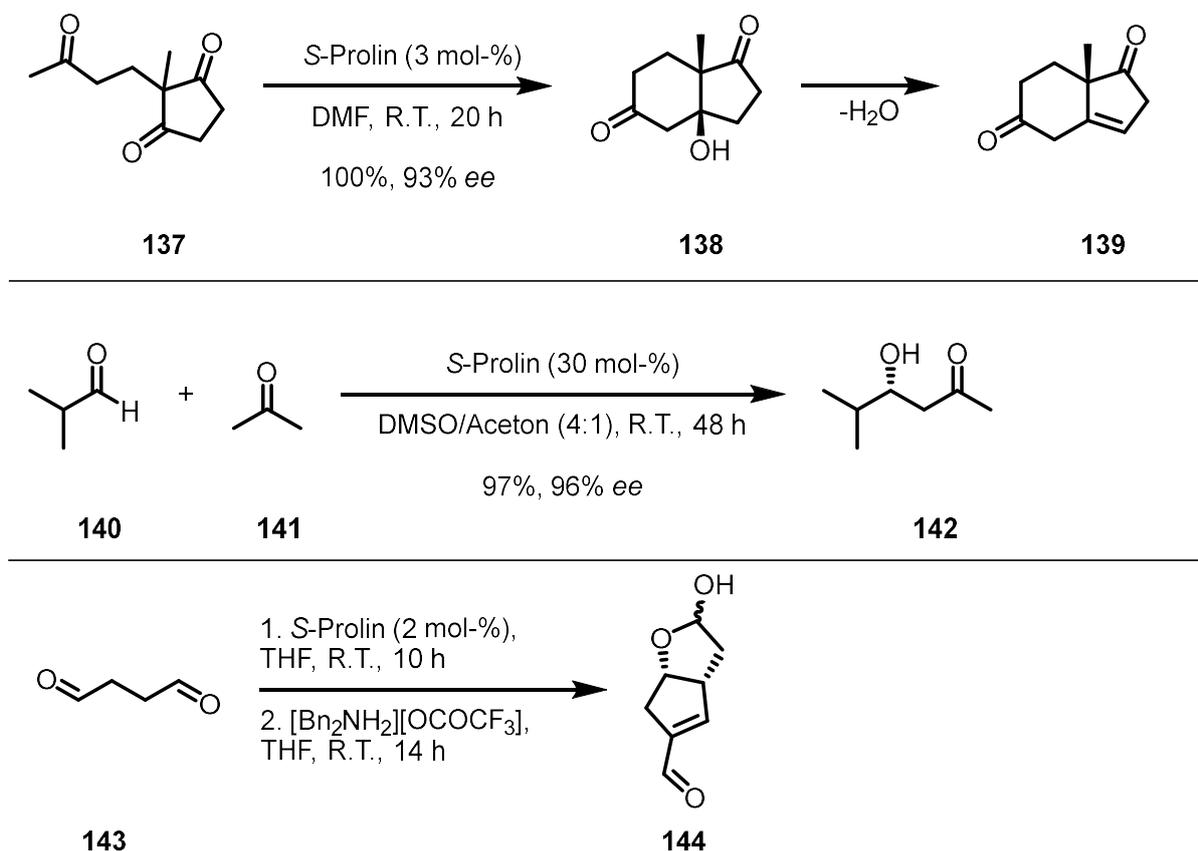
## 2.5 Aldolkondensation

Die Aldolkondensation ist eine wichtige Synthesemethode, welche vielfältige Anwendungen der C-C-Bindungsknüpfung in der organischen Synthese hat. Dabei reagieren zwei Carbonylverbindungen, wobei eine als Nukleophil und eine als Elektrophil agiert. Der Mechanismus der Aldolkondensation ist zweistufig. Der erste Teil ist die Aldoladdition, bei der die Reaktionspartner zu einem  $\beta$ -Hydroxyaldehyd (Aldol) bzw. zum  $\beta$ -Hydroxyketon reagieren. Wenn ein eliminierbares H-Atom zugegen ist, kann es im zweiten Teil zur Aldolkondensation kommen, bei der unter Wasserabspaltung eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen gebildet wird. In Schema 2.18 ist der Reaktionsmechanismus der Basenkatalysierten Aldolkondensation gezeigt. Ausgehend von Verbindung **131** wird zunächst die Enol-Form deprotoniert und das daraus resultierende Nukleophil **132** greift den Aldehyd **133** an. Durch anschließende Protonierung wird der Alkohol **134** gebildet. Durch Deprotonierung der Enol-Form wird abschließend unter Abspaltung eines Hydroxidions das Kondensationsprodukt **136** gebildet.<sup>[93]</sup>



Schema 2.18: Mechanismus der Aldolkondensation.<sup>[93]</sup>

Neben der Basen- bzw. Säure-katalysierten Aldolkondensation konnten neue Katalysatoren erschlossen werden, um auch asymmetrische Reaktionen durchzuführen. Ein besonders interessanter Ansatz ist die Verwendung von Organokatalysatoren. So konnte bereits 1971 die erste intramolekulare asymmetrische Prolin-katalysierte Aldolkondensation beschrieben werden (**Schema 2.19**, oben).<sup>[94-96]</sup>

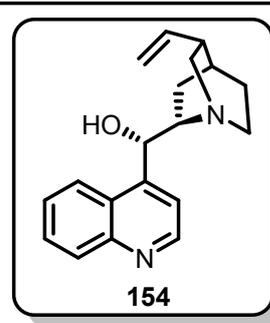
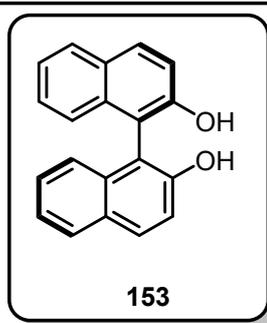
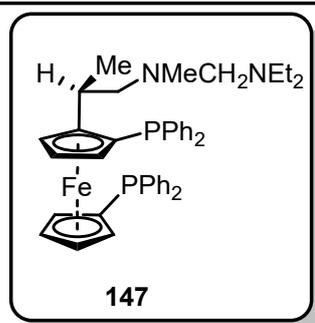
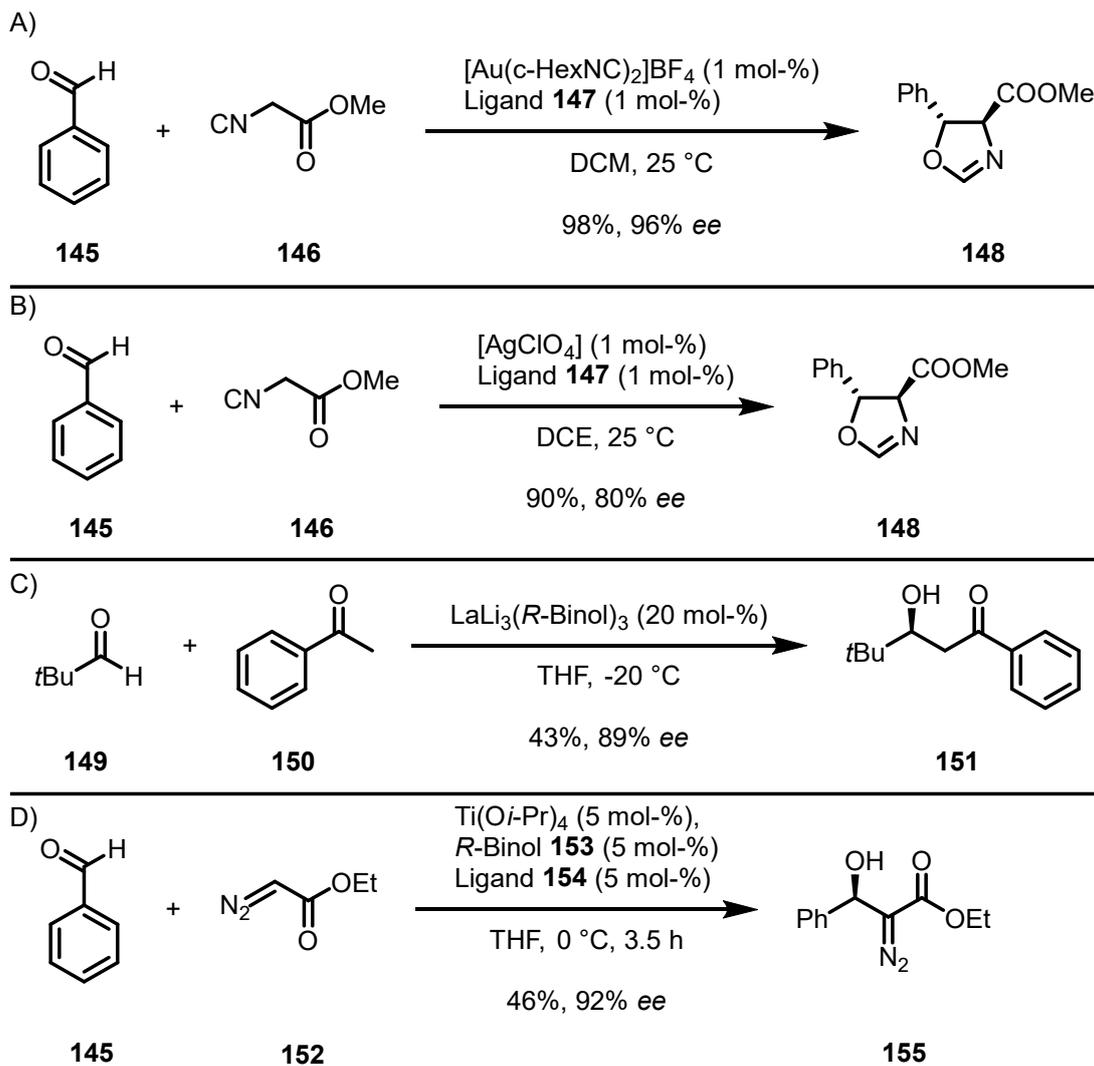


**Schema 2.19:** Oben: Erste intramolekulare *S*-Prolin-katalysierte Aldolkondensation;<sup>[94-96]</sup> Mitte: Erste von List gezeigte intermolekulare Prolin-katalysierte Aldolkondensation;<sup>[97]</sup> Unten: Von Aggarwal gezeigte Prolin-katalysierte Aldolkondensation zum Aggarwal Enal **144**.<sup>[98]</sup>

Dabei handelt es sich um die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion, bei welcher zunächst in einer Aldoladdition ein bicyclisches β-Hydroxyketon **138** gebildet wird, welches anschließend in einer Kondensationsreaktion zu Verbindung **139** reagiert.<sup>[96]</sup> Erst 30 Jahre später konnte die intermolekulare *S*-Prolin-katalysierte Aldolkondensation von der Arbeitsgruppe um List beschrieben werden.<sup>[97]</sup> In dem gezeigten Beispiel reagiert *iso*-Butylaldehyd **140** mit Aceton **141** unter Bildung des Aldolprodukts **142** in sehr guter Ausbeute und Enantiomerenüberschuss von 96%. 2012 konnte Aggarwal in einer *S*-Prolin-katalysierten Aldol-Dominoreaktion ausgehend von Succinaldehyd **143** das Aggarwal Enal **144** aufbauen (**Schema 2.19**, unten).<sup>[98]</sup> Ausgehend von diesem Enal **144** konnte

anschließend Prostaglandin F<sub>2α</sub> in nur 4 Stufen synthetisiert und damit die Sequenz deutlich verkürzt werden.<sup>[99]</sup>

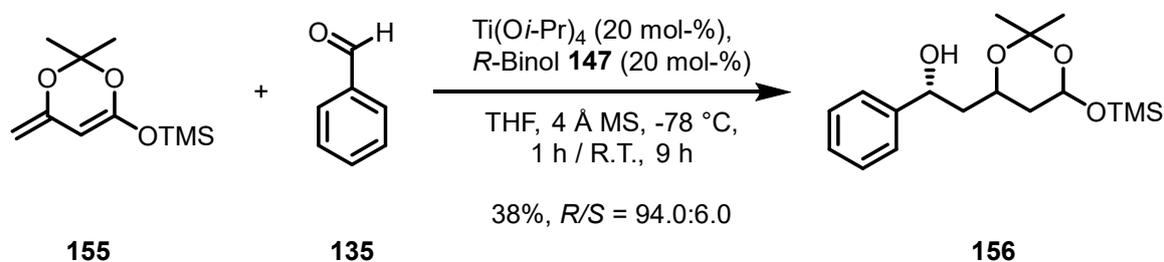
Neben Organokatalysatoren eignen sich auch Metalle bzw. Metallkomplexe als Katalysatoren für die Aldolreaktion. So konnte die Arbeitsgruppe um Ito 1986 die asymmetrische Reaktion von Benzaldehyd **145** mit Isocyanoacetat **146** mittels chiralen Gold(I)-Komplex zeigen (Schema 2.20, A).<sup>[100]</sup>



Schema 2.20: Beispiele der Metall-katalysierten asymmetrischen Aldolreaktion.<sup>[100–103]</sup>

Dabei handelt es sich bei dem Liganden um chirales Ferrocenylphosphanderivat **147**. Unter Verwendung dieses chiralen Ferrocenylphosphanderivats **147** als Ligand konnte ebenfalls die Reaktion von Benzaldehyd **145** mit Isocyanoacetat **146** unter Verwendung von Silber(I)-katalysatoren gezeigt werden (Schema 2.20, B).<sup>[102]</sup> Aber auch andere Liganden und Metalle eignen sich hervorragend für die Katalyse der asymmetrischen Aldolreaktion. Bei einem dieser Liganden handelt es sich um *R*-Binol **153**, mit welchem Shibasaki bereits 1997 die asymmetrische Aldoladdition von *tert*-Butylaldehyd **149** und Acetophenon **150** in einer Lanthan-katalysierten Reaktion zeigen konnte (Schema 2.20, C).<sup>[103]</sup> Feng konnte schließlich mittels eines bifunktionellen Titankomplexes die Synthese von  $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -hydroxyestern **155** in einem sehr guten Enantiomerenüberschuss bis 92% zeigen (Schema 2.20, D).<sup>[101]</sup>

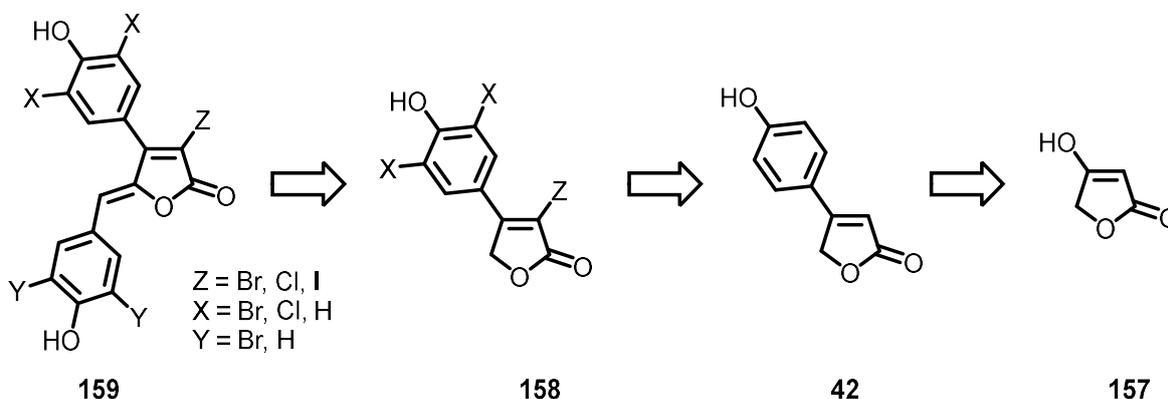
Bei der vinylogenen Aldolreaktion handelt es sich um einen Sonderfall der Aldolreaktionen, bei denen die Reaktion an einer vinylogenen Position des Moleküls erfolgt, da in  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen der Einfluss einer funktionellen Gruppe über die konjugierte Doppelbindung erweitert wird.<sup>[104]</sup> Auch bei der vinylogenen Aldolreaktion kamen bereits Titankatalysatoren zum Einsatz. Ausgehend von dem Dienolat **155** konnten Sato und Mitarbeiter in einer Titan-katalysierten vinylogenen Aldolreaktion den chiralen Alkohol **156** synthetisieren (Schema 2.21). Als Ligand kam auch bei dieser Reaktion *R*-Binol zum Einsatz.<sup>[105]</sup>



Schema 2.21: Titan-katalysierte vinyloge Aldolreaktion des Dienolats **155** mit Benzaldehyd **135**<sup>[105]</sup>.

### 3 Zielsetzung

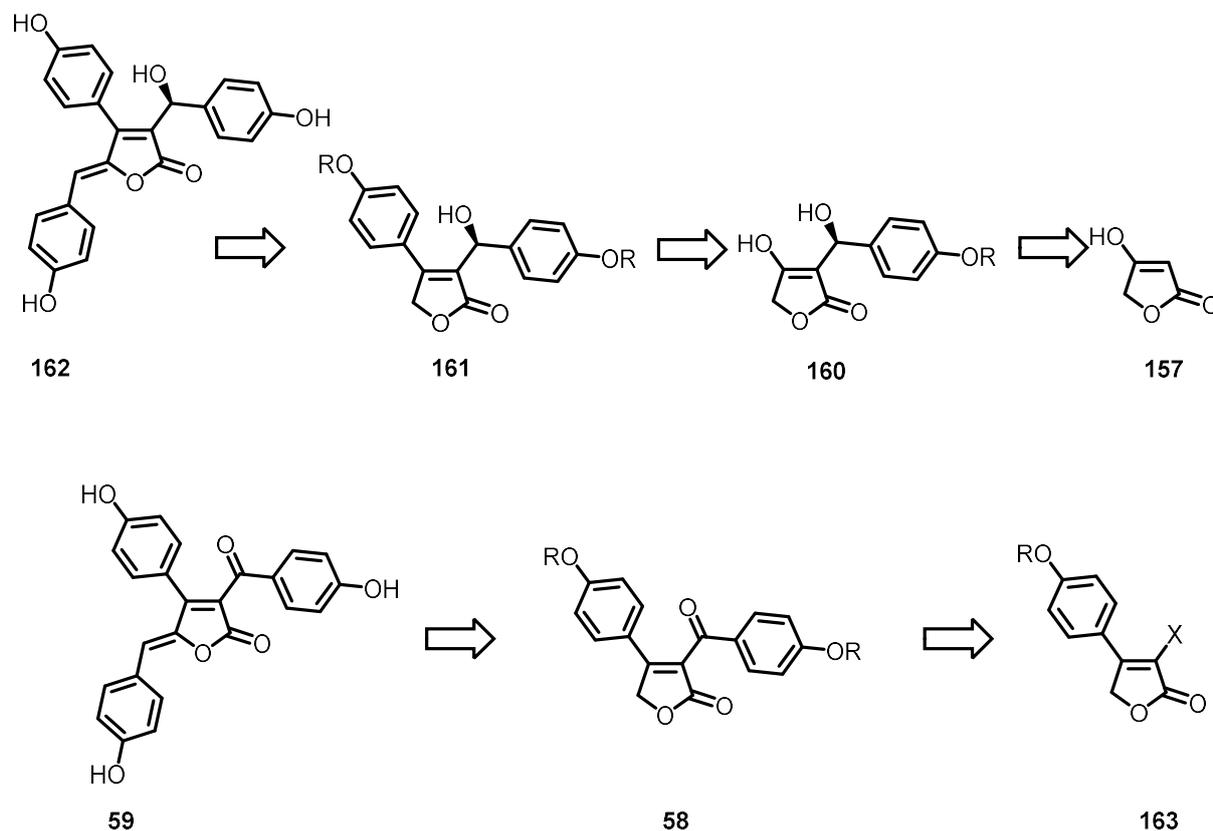
Basierend auf der Totalsynthese der Rubrolide B, I, K und O<sup>[25]</sup> und deren biologischer Aktivität, sowie bereits in diesem Arbeitskreis veröffentlichten Daten der Totalsynthese von Rubrolid R und S<sup>[15]</sup>, sollten Derivate mit neuartigen Halogenierungsmustern synthetisiert werden. Anschließend sollten die biologischen Aktivitäten der Substanzen gegen die Influenza Viren von Typen pH1N1 und H3N2, sowie gegen verschiedene Bakterienstämme untersucht werden. Dabei sollte der Einfluss des Halogen-Substituenten in 3-Position sowie verschiedener Halogenierungsmuster der arylischen Substituenten untersucht werden. Retrosynthetisch können die Vertreter der Verbindungsklasse an zwei Stellen geschnitten werden. Ausgehend von Tetronsäure **157** soll zunächst eine Abgangsgruppe in Form eines Triflats installiert werden. Anschließend soll Verbindung **42** durch eine Suzuki-Kreuzkupplung aufgebaut werden. Die so erhaltene Verbindung soll anschließend halogeniert werden, um die unterschiedlichen Halogenierungsmuster zu erhalten. Im letzten Schritt soll die Zielverbindung via vinyloger Aldolkondensation aufgebaut werden. Dabei sollten unterschiedliche Aldehyde verwendet werden, um eine Vielzahl an neuen Derivaten zu synthetisieren. Zum einen sollte *p*-Hydroxybenzaldehyd und bromierte Analoga davon verwendet werden. Zum anderen sollten Aldehyde verwendet werden, die zu Analoga der Rubrolide R **22** und S **23** führen.



Schema 3.1: Retrosynthese der Rubrolide.

Neben den Derivaten der Rubrolide sollten die hier gewonnen Erkenntnisse verwendet werden, um eine neue Syntheseroute zu den strukturell verwandten Cadioliden zu etablieren. Dabei soll zum einen die Synthese zu den chiralen Cadioliden G-H (**49 – 50**) bzw. J-M (**51 – 54**) durch eine *S*-Prolin vermittelte asymmetrische Aldolkondensation zum chiralen Alkohol **160** untersucht werden. Abschließend sollten durch Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung und anschließende Aldolkondensation die Cadioliden G–M (**49 – 54**) erhalten werden

(**Schema 3.2**, oben). Zum anderen soll durch carbonylierende Kreuzkupplung an Verbindung **163** der Zugang zu den Cadioliden A – F (**43 – 48**) untersucht werden (**Schema 3.2**, unten). Als weitere Möglichkeit sollte eine Negishi-Kreuzkupplung mit Benzylderivaten und anschließender benzyllischer Oxidation untersucht werden. Im Anschluss sollten auch die erhaltenen Cadiolid Derivate bezüglich ihrer biologischen Aktivität evaluiert werden.



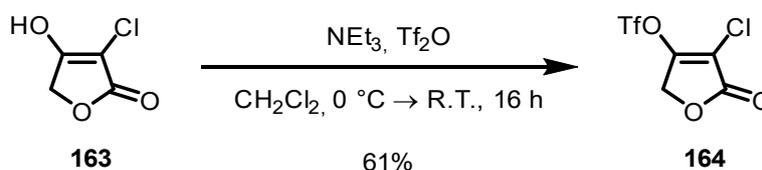
**Schema 3.2:** Retrosynthese der Cadiolide.

## 4 Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Totalsynthese der Rubrolide I, K, L, M, O und deren Analoga

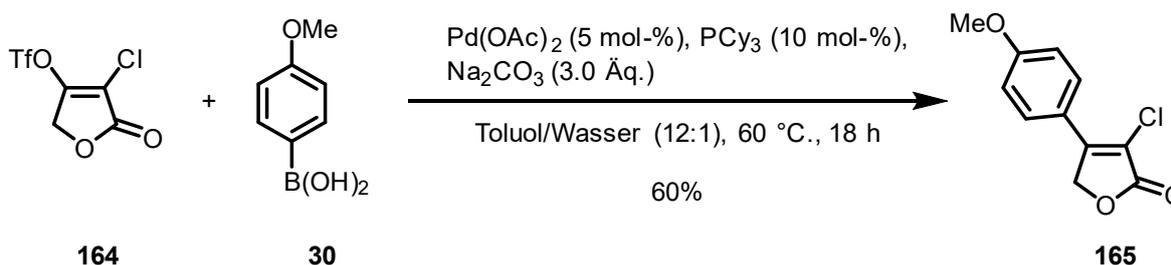
#### 4.1.1 Untersuchung zur Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

Zunächst stand die Synthese der in 3-Position chlorierten Rubrolide R **22** und S **23** im Vordergrund dieser Arbeit. Diese sollte zunächst analog zur Totalsynthese der Rubrolide R **22** und S **23** erfolgen.<sup>[15]</sup> Dazu wurde ausgehend von Chlortetronsäure **163** in einer modifizierten Synthese von Boukouvalas und McCann<sup>[24]</sup> eine Austrittsgruppe in Form eines Triflats eingeführt (**Schema 4.1**).



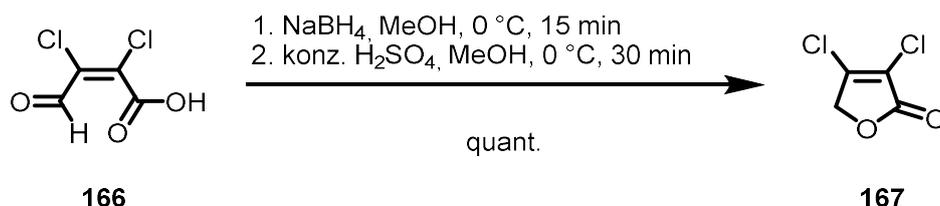
**Schema 4.1:** Synthese von Triflat **164**.

Anschließend wurden Untersuchungen der bereits bekannten Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit *p*-Methoxyphenylboronsäure **30** durchgeführt.<sup>[24]</sup> Als Katalysatorsystem diente dazu Palladium(II)acetat und Tricyclohexylphosphan und als Base Natriumcarbonat in einem Lösungsmittelgemisch von Toluol und Wasser. Die literaturbekannte Ausbeute von 87% konnte jedoch nicht erreicht werden. Ebenso wurde bei Raumtemperatur keine Umsetzung beobachtet, weshalb die Reaktion auf 60 °C erhitzt wurde. Nach 18 h wurde eine vollständige Umsetzung des Substrates beobachtet. Die gewählten Reaktionsbedingungen führten zu einer Ausbeute von 60%.



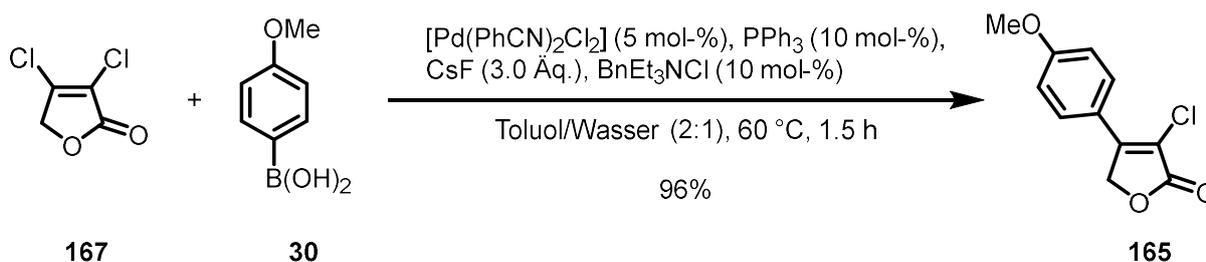
**Schema 4.2:** Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zum 3-Chloro-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5*H*)-on **165**.

Neben diesen Bedingungen wurde die Synthese von Verbindung **165**, ausgehend von Mucochlorsäure **166**, untersucht. Dazu wurde zunächst nach literaturbekanntem Protokoll Verbindung **167**, ausgehend von Mucochlorsäure **166**, dargestellt (**Schema 4.3**).<sup>[106]</sup>



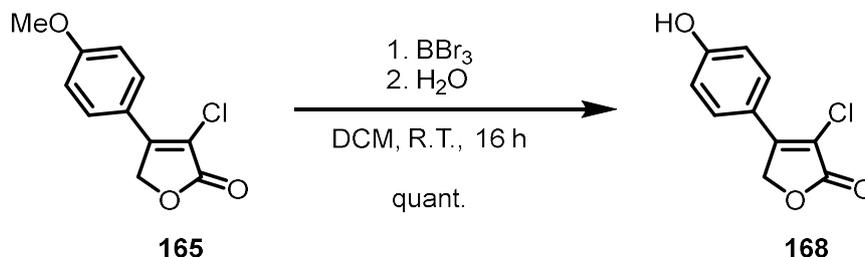
**Schema 4.3:** Darstellung von 3,4-Dichlorofuran-2(5H)-on **167**.<sup>[106]</sup>

Anschließend wurde nach literaturbekanntem Protokoll<sup>[25]</sup> versucht, Verbindung **165** darzustellen. Als Katalysatorsystem diente dazu [PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>] (5 mol-%) und Triphenylphosphan (10 mol-%) und als Base Cäsiumfluorid (3.0 Äq.) in einem Lösungsmittelgemisch von Toluol und Wasser (2:1). Zusätzlich wurde BnEt<sub>3</sub>NCl (10 mol-%) als Phasentransferkatalysator verwendet. Da dies lediglich zu einer Ausbeuten von 49% führte, wurde versucht, die Reaktion zu optimieren. Durch Verringerung der Äquivalente an Boronsäure **26** von 3.0 Äq. auf 1.5 Äq. und der Reaktionsdauer von 12 h auf 1.5 h konnte das gewünschte Produkt **165** in einer Ausbeute von 96% erhalten werden (**Schema 4.4**).



**Schema 4.4:** Optimierte Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zur Methyl-geschützten Vorläuferverbindung **165**.

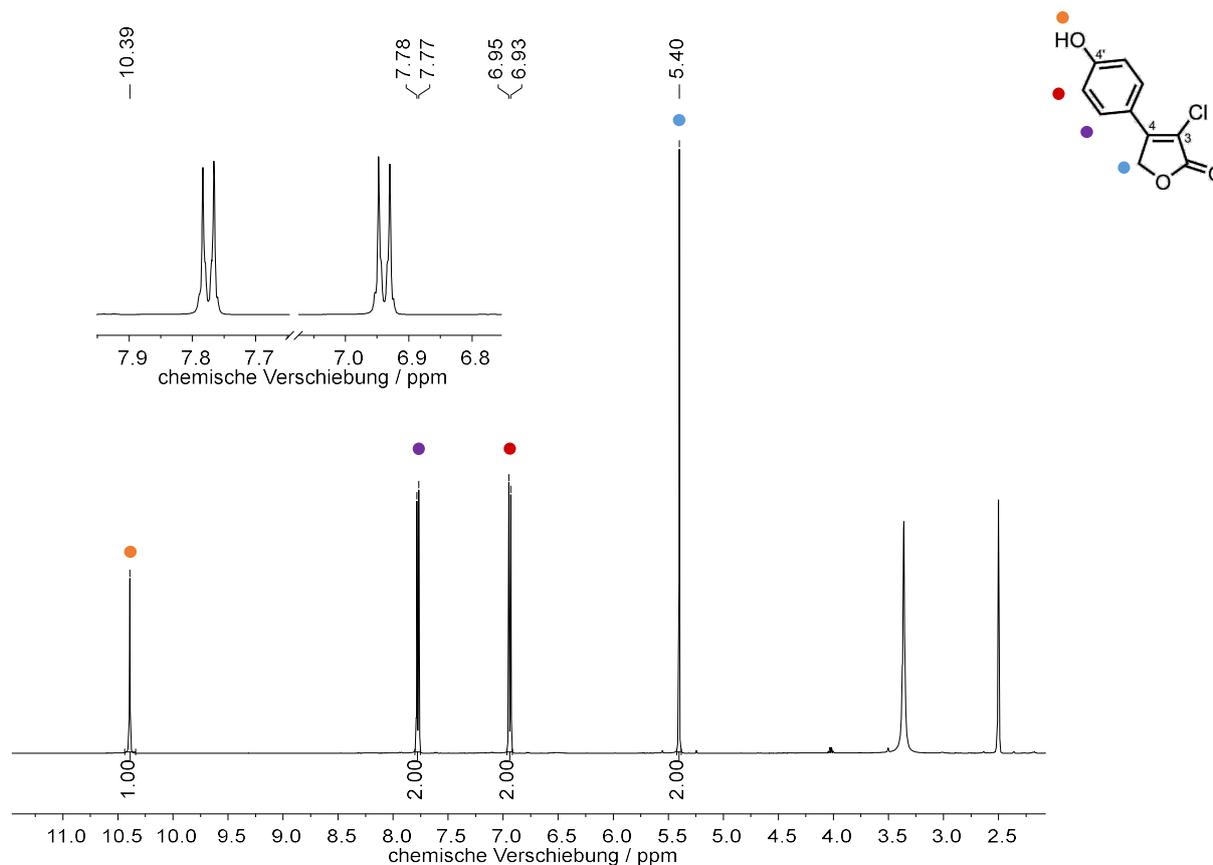
Um anschließend zur entschützten Verbindung **168** zu kommen, wurde nach literaturbekanntem Protokoll eine *O*-Demethylierung durchgeführt (**Schema 4.5**).<sup>[107]</sup> Dazu wurde Verbindung **165** unter Schutzgas in absolutiertem Dichlormethan vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und anschließend mit Bortribromid versetzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 h gerührt.



**Schema 4.5:** *O*-Demethylierung der methylgeschützten Verbindung **165**.<sup>[107]</sup>

Nach wässriger Aufarbeitung und Entfernung des Lösungsmittels konnte die entschützte Verbindung **168** ohne weitere Reinigung verwendet werden.

In **Abbildung 4.1** ist das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der entschützten Verbindung **168** abgebildet. Aufgenommen wurde das Spektrum in deuterierten Dimethylsulfoxid, um den Austausch des aziden Protons der Hydroxygruppe mit dem deuterierten Lösungsmittel zu unterdrücken. So konnte eine Resonanz bei 10.39 ppm (s) mit einem Integral von 1.00 beobachtet werden, welche zweifelsfrei der Hydroxygruppe zugeordnet werden kann. Dieses liegt somit in dem erwarteten Bereich für phenolische Hydroxygruppen in  $\text{DMSO-}d_6$ .<sup>[25]</sup> Neben dieser wurde eine charakteristische Resonanz bei 5.40 ppm (s) mit einem Integral von 2.00 erhalten, welches den allylischen Protonen in 5-Position zugeordnet wurde. Diese Verschiebung ist wie erwartet im gleichen Bereich wie die Signale des Eduktes **86** und ähnlicher Furanone.<sup>[25]</sup> Ferner finden sich zwei weitere Resonanzen im aromatischen Bereich bei 6.94 ppm bzw. 7.78 ppm mit jeweils einem Integral von 2.00, welche zum Dublett aufspalten und eine Kopplungskonstante von 8.8 Hz aufweisen. Durch die stärkere Abschirmung der Protonen in 3'- und 5'-Position durch den +M-Effekt der phenolischen Substituenten wurden diese der hochfeldverschobenen Resonanz bei 6.94 ppm zugeordnet. Dieses kann mit der Zuordnung ähnlicher Phenole in Einklang gebracht werden.<sup>[25]</sup>

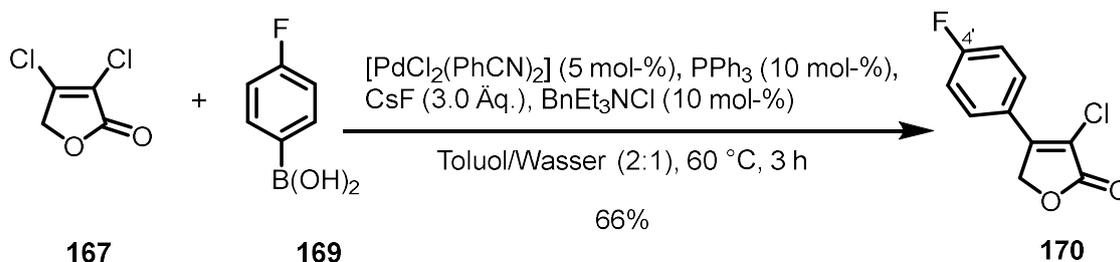


**Abbildung 4.1:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K) von 3-Chlor-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **168**.

Mittels HMBC- bzw. HMQC-NMR Spektren konnten die erhaltenen Resonanzen des  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrums zweifelsfrei zugeordnet werden und stimmen mit den

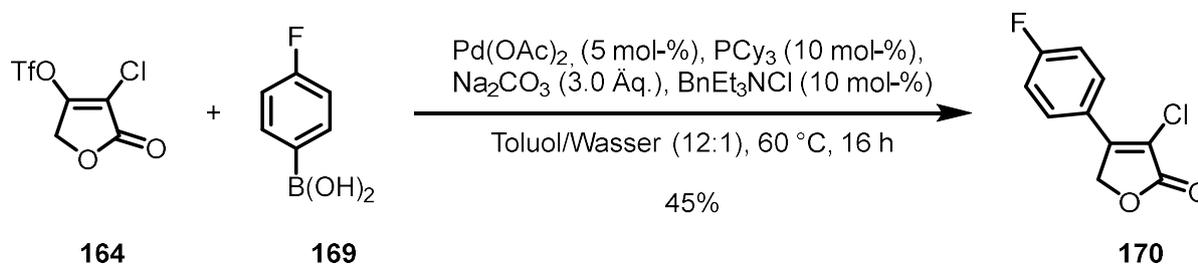
Literaturdaten überein.<sup>[25]</sup> Zusätzlich konnte die Summenformel der Verbindung mittels Massenspektrometrie (ESI) mit einer Abweichung von 2.87 ppm hochaufgelöst bestätigt werden. Im IR-Spektrum sind drei charakteristische Signale zu sehen. Zum einen eine breite Bande bei 3242 cm<sup>-1</sup>, welche der O-H Streckschwingung zugeordnet werden kann. Zusätzlich kann die Bande bei 1275 der C-O-H Beugeschwingung der Hydroxygruppe zugeordnet werden. Ferner gibt es eine starke Bande bei 1724 cm<sup>-1</sup>, welche der C-O Streckschwingung der Carbonylgruppe zugeordnet werden kann.

Da auch fluorierte Verbindungen hergestellt werden sollten, in denen die Hydroxygruppe in 4'-Position gegen einen Fluorsubstituenten ersetzt ist, wurde zunächst Verbindung **170** dargestellt. Dazu wurde zunächst die literaturbekannte Synthese der Gruppe von Boukouvalas<sup>[108]</sup> verwendet. Dabei konnte das gewünschte Produkt **170** in einer Ausbeute von 66% erhalten werden (**Schema 4.6**).



**Schema 4.6:** Literaturbekannte Synthese zur fluorierten Vorläuferverbindung **170**.<sup>[108]</sup>

Neben dieser wurde ebenfalls die in **Schema 4.7** beschriebene Suzuki-Miyaura-Kupplung mit dem Triflat **164** als Edukt untersucht. Diese wurde dazu zunächst unter Schutzgas in einer Mischung aus Toluol/Wasser (12:1) vorgelegt und anschließend mit Boronsäure **169**, Präkatalysator, Ligand, Base und Phasentransferkatalysator versetzt. Die Lösung wurde 16 h bei 60 °C gerührt, über Celite filtriert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

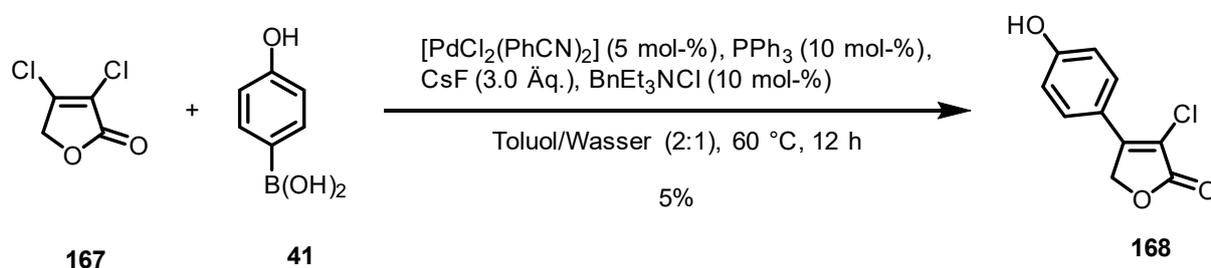


**Schema 4.7:** Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zum 3-Chlor-4-(4-fluorophenyl)furan-2(5H)-on **170** ausgehend von Triflat **164**.

Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde die fluorierte Verbindung **10** in einer Ausbeute von 45% erhalten.

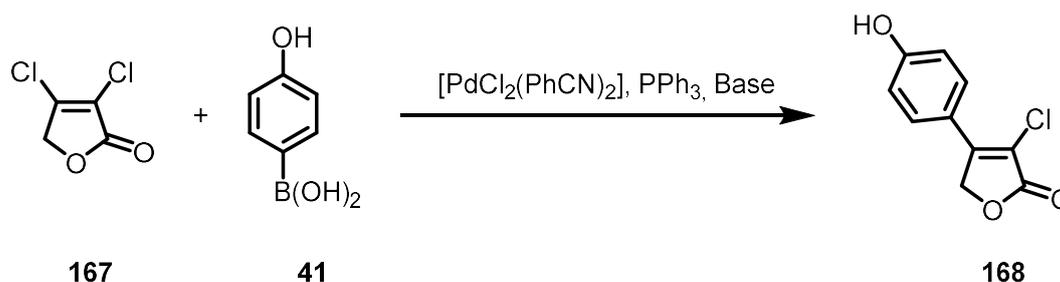
#### 4.1.2 Untersuchungen zur schutzgruppenfreien Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

Um die *O*-Demethylierung zu umgehen und damit die Synthesesequenz zu verkürzen, wurde untersucht, inwiefern die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit 4-Hydroxyphenylboronsäure **160** durchgeführt werden kann. Dazu wurde zunächst ein literaturbekanntes Protokoll der Gruppe um Boukouvalas verwendet.<sup>[25]</sup> Als Startmaterial diente bei dieser Synthese, wie bereits bei der Synthese von 3-Chlor-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5*H*)-on **165** (siehe **Schema 4.4**), 3,4-Dichlorfuran-2(5*H*)-on **167**. Dieses wurde in einer Mischung aus Toluol/Wasser (2:1) vorgelegt, *p*-Hydroxyphenylboronsäure **160**,  $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$ , Triphenylphosphan, Cäsiumfluorid und  $\text{BnEt}_3\text{NCl}$  zugegeben und anschließend für 3 h bei 60 °C gerührt. Da nach dieser Zeit noch keine vollständige Umsetzung beobachtet werden konnte, wurde die Lösung für weitere 12 h gerührt. Nach insgesamt 15 h konnte die vollständige Umsetzung des Startmaterials beobachtet werden. Jedoch kam es nach dieser Zeit auch zur Bildung verschiedener Nebenprodukte, wie Homokupplungsprodukte und Dehalogenierungsprodukte. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die Verbindung säulenchromatographisch gereinigt und konnte in einer Ausbeute von 5% erhalten werden. Da dieses keine zufriedenstellende Ausbeute darstellte, wurde anschließend in einem Screening versucht die Reaktion zu optimieren.



**Schema 4.8:** Synthese von 3-Chloro-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5*H*)-on **168** nach literaturbekanntem Protokoll.<sup>[25]</sup>

Dazu wurden zunächst unter Verwendung des Präkatalysators  $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$  mit Triphenylphosphan als Ligand verschiedene Lösungsmittel, Basen und der Einfluss der Temperatur untersucht (**Schema 4.9**). 3,4-Dichlorofuran-2(5*H*)-on **167** diente hier zunächst als Edukt für dieses Screening.



**Schema 4.9:** Durchgeführtes Screening zur Synthese von 3-Chloro-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **168** unter Verwendung des Präkatalysators  $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$  und Triphenylphosphan als Ligand.

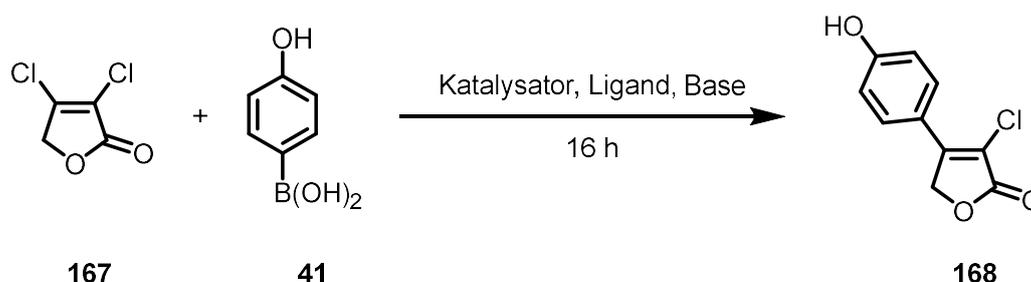
**Tabelle 4.1:** Durchgeführtes Screening zur Synthese von 3-Chloro-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **168**. Reaktionsbedingungen: Furanon **167** (1.0 Äq.), Boronsäure **41** (1.5 Äq.),  $[\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2]$  (5.0 mol-%),  $\text{PPh}_3$  (10 mol-%), Base (3.0 Äq.), 16 h ;[a] mit Phasentransferkatalysator TBABr (10 mol-%); [b] Microwellenreaktion (Reaktionszeit 3 h); [c] Boronsäure (3.0 Äq.).

Eintrag	Lösungsmittel	Base	Temperatur / °C	Ausbeute
1 <sup>[a]</sup>	Toluol/Wasser (2:1)	CsF	80	-
2 <sup>[a,b]</sup>	Toluol/Wasser (2:1)	CsF	60	-
3	Toluol	$\text{K}_3\text{PO}_4$	60	-
4	Toluol	$\text{K}_3\text{PO}_4$	80	Spuren
5	Toluol	$\text{K}_3\text{PO}_4$	100	-
6	1,4-Dioxan	$\text{K}_3\text{PO}_4$	100	17%
7	THF	$\text{K}_3\text{PO}_4$	100	-
8	CPME	$\text{K}_3\text{PO}_4$	100	Spuren
9	MTBE	$\text{K}_3\text{PO}_4$	100	Spuren
10	1,4-Dioxan	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	100	11%
11	1,4-Dioxan	KF	100	1%
12	1,4-Dioxan	CsF	100	Spuren
13	1,4-Dioxan	NaOH	100	7%
14	1,4-Dioxan	KOH	100	8%
15	1,4-Dioxan	NaOAc	100	15%
16	1,4-Dioxan	NaOMe	100	Spuren
17	1,4-Dioxan	$\text{K}_2\text{HPO}_4$	100	-
18	1,4-Dioxan/Wasser (2:1)	$\text{K}_3\text{PO}_4$	100	-
19	1,4-Dioxan/Wasser (9:1)	$\text{K}_3\text{PO}_4$	100	-
20	1,4-Dioxan (nicht absolutiert)	$\text{K}_3\text{PO}_4$	100	-
21 <sup>[a]</sup>	1,4-Dioxan/Wasser (2:1)	$\text{K}_3\text{PO}_4$	60	-
22 <sup>[a]</sup>	1,4-Dioxan/Wasser (9:1)	$\text{K}_3\text{PO}_4$	60	-
23 <sup>[a]</sup>	1,4-Dioxan (nicht absolutiert)	$\text{K}_3\text{PO}_4$	60	Spuren

24 <sup>[c]</sup>	1,4-Dioxan	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	100	-
-------------------	------------	--------------------------------	-----	---

In **Tabelle 4.1** sind die Ergebnisse dieses ersten Screenings zu sehen. Zunächst wurde die Reaktion mit den publizierten Bedingungen von Boukouvalas<sup>[25]</sup> statt bei 60 °C bei 80 °C durchgeführt (Eintrag 1). In diesem Fall wurde eine vollständige Umsetzung des 3,4-Dichlorofuran-2(5*H*)-ons **167** beobachtet, jedoch konnte kein Produkt erhalten werden. In Eintrag 2 wurde eine mikrowelleninduzierte Reaktion untersucht. Jedoch konnte unter diesen Bedingungen keine Umsetzung des Substrates beobachtet werden. In den Einträgen 3 – 5 wurde der Einfluss der Temperatur untersucht. Als Base diente in diesem Fall Kaliumphosphat statt Cäsiumfluorid, welche in der Literatur für ähnliche Reaktionen häufig verwendet wurde.<sup>[109]</sup> Jedoch wurde bei 60 °C nur sehr wenig Umsatz des Substrates und keine Bildung des Produktes beobachtet. Bei 80 °C wurde ebenfalls nur eine geringe Umsetzung beobachtet, es konnte jedoch die Bildung des Produktes festgestellt werden. Dabei wurde ein Produkt/Edukt Verhältnis von 1:47 erhalten. Bei 100 °C wurde das Edukt fast vollständig umgesetzt, jedoch konnte keine Bildung des Produkts beobachtet werden, was für eine Temperaturempfindlichkeit der Reaktion spricht. Bei der Verwendung von 1,4-Dioxan als Lösungsmittel (Eintrag 6) konnte bei 100 °C zwar kein vollständiger Umsatz beobachtet werden, jedoch wurde ein Produkt/Edukt Verhältnis von 1:1 erhalten und das Produkt konnte in einer Ausbeute von 17% erhalten werden. Bei der Verwendung von THF (Eintrag 7) wurde bei 100 °C zwar eine vollständige Umsetzung erhalten, jedoch konnte auch hier kein Produkt isoliert werden. Stattdessen wurde die Bildung des Produktes der Homokupplung der Boronsäure beobachtet. Durch Umsetzung in CPME (Eintrag 8) und MTBE (Eintrag 9) wurde eine vollständige Umsetzung und Spuren des Produkts erhalten. Somit wurde davon ausgegangen, dass für die folgenden Reaktionen die Verwendung von 1,4-Dioxan am erfolgversprechendsten sei. Anschließend wurde der Einfluss der Base untersucht (Einträge 10–17). So wurden die erfolgversprechenden Bedingungen aus Eintrag 6 verwendet und nur die Base variiert. Bei der Verwendung von Natriummethanolat wurde keine Bildung des Produktes beobachtet. Durch einen Wechsel zu Dikaliumhydrogenphosphat oder Cäsiumfluorid konnte ein sehr geringer Umsatz beobachtet und nur Spuren des Produkts erhalten werden. Ebenfalls geringer Umsatz wurde bei der Verwendung von Kaliumfluorid beobachtet, hier konnte das Produkt in einer Ausbeute von 1% isoliert werden. Durch die Reaktion mit Kaliumhydroxid bzw. Natriumhydroxid konnte das Produkt in einer Ausbeute von 8% bzw. 7% erhalten werden. Bei der Verwendung von Natriumcarbonat konnte nur ein geringer Umsatz erhalten werden (Edukt/Produkt 9:1), jedoch konnte hier das Produkt in einer

Ausbeute von 11% isoliert werden. Ebenfalls erfolgreich verlief die Reaktion mit Natriumacetat als Base. In dem Fall wurde eine vollständige Umsetzung beobachtet und das Produkt wurde in einer Ausbeute von 15% erhalten. Zusätzlich konnte die Bildung von signifikanten Mengen an Homokupplungsprodukt beobachtet werden. Anschließend wurde der Einfluss von Wasser untersucht (Einträge 18 – 20). Dazu wurden weiter die Bedingungen aus Eintrag 6 verwendet und eine definierte Menge an Wasser zugegeben. So wurde hier zum einen nicht absolutiertes, entgastes 1,4-Dioxan verwendet. In diesem Fall konnte eine vollständige Umsetzung beobachtet werden, jedoch nicht die Bildung des Produktes. Bei der Verwendung von Lösungsmittelgemischen von 1,4-Dioxan und Wasser im Verhältnis 2:1 bzw. 9:1 konnte eine vollständige Umsetzung des Eduktes beobachtet werden, jedoch konnte kein Produkt erhalten werden. Als Nebenprodukt konnte in diesen Fällen die Bildung von Phenol beobachtet werden, was das Produkt der Deborylierung darstellt. In den Einträgen 21 – 23 wurde der Einfluss eines Phasentransferkatalysators untersucht und die Reaktion bei 60 °C durchgeführt. Im Fall des nicht absolutierten 1,4-Dioxans wurde keine vollständige Umsetzung beobachtet, jedoch auch die Bildung von Spuren des Produktes. Neben diesem wurde wieder die Bildung von Phenol beobachtet. Bei der Verwendung eines Gemisches aus Wasser und 1,4-Dioxan wurde eine vollständige Umsetzung beobachtet, jedoch nicht die Bildung des Produktes. In diesen Fällen wurde wiederum Phenol als Nebenprodukt erhalten. Abschließend kann anhand dieser Ergebnisse festgehalten werden, dass für die Suzuki Miyaura-Kreuzkupplung der Einsatz von Wasser zu der Deborylierung der Boronsäure führt. Es wurde noch untersucht, inwiefern die Katalysatorbeladung Einfluss auf die Reaktion hat (Eintrag 24). Dazu wurde die Reaktion mit den Reaktionsbedingungen aus Eintrag 6 und der Verwendung von 1.0 mol-% Präkatalysator und 2.0 mol-% Ligand durchgeführt. Es wurde ein vollständiger Umsatz, jedoch keine Bildung des Produktes beobachtet, was darauf schließen lässt, dass eine erhöhte Katalysatorbeladung von 5.0 mol-% zielführender ist.



**Schema 4.10:** Durchgeführtes Katalysatorscreening zur Synthese von 3-Chloro-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **168** ausgehend von 3,4-Dichlorofuran-2(5H)-on **167**.

## Ergebnisse und Diskussion

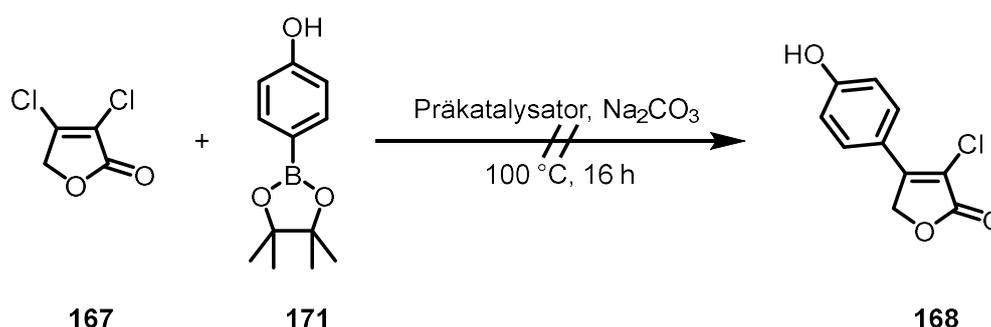
**Tabelle 4.2:** Durchgeführtes Katalysatorscreening zur Synthese von 3-Chloro-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5*H*)-on **168**. Reaktionsbedingungen: Furanon **167** (1.0 Äq.), Boronsäure **41** (1.5 Äq.), Katalysator (5.0 mol-%), Ligand (10 mol-%), Base (3.0 Äq.), 16 h; [a] mit Phasentransferkatalysator TBABr (10 mol-%); [b] Microwellenreaktion (Reaktionszeit 3 h).

Eintrag	Präkatalysator / Ligand	Lösungsmittel	Base	Temperatur / °C	Ausbeute
1 <sup>[a,b]</sup>	[PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub> ] / PCy <sub>3</sub>	Toluol/Wasser (2:1)	CsF	60	-
2 <sup>[a,b]</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> / PPh <sub>3</sub>	Toluol/Wasser (2:1)	CsF	60	-
3 <sup>[a,b]</sup>	Pd(TFA) <sub>2</sub> / PPh <sub>3</sub>	Toluol/Wasser (2:1)	CsF	60	-
4 <sup>[a,b]</sup>	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	Toluol/Wasser (2:1)	CsF	60	-
5 <sup>[a]</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> / PCy <sub>3</sub>	Toluol/Wasser (2:1)	CsF	80	-
6 <sup>[a]</sup>	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	Toluol/Wasser (2:1)	CsF	80	-
7 <sup>[a]</sup>	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] / <i>n</i> Butyl <sub>3</sub> P	Toluol/Wasser (2:1)	CsF	80	-
8 <sup>[a]</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> / JohnPhos	Toluol/Wasser (2:1)	CsF	80	-
9	Pd(OAc) <sub>2</sub> / PCy <sub>3</sub>	Toluol	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	80	Spuren
10	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	Toluol	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	80	-
11	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] / <i>n</i> Butyl <sub>3</sub> P	Toluol	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	80	-
12	Pd(OAc) <sub>2</sub> / JohnPhos	Toluol	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	80	-
13	Pd(OAc) <sub>2</sub> / PCy <sub>3</sub>	1,4-Dioxan	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	100	-
14	[Pd( <i>t</i> BuCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] / PPh <sub>3</sub>	1,4-Dioxan	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	100	-
15	[Pd(MeCN) <sub>2</sub> (C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> SO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] / PPh <sub>3</sub>	1,4-Dioxan	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	100	-
16	Pd(OAc) <sub>2</sub> / PCy <sub>3</sub>	THF	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	100	-

Neben dem zuvor gezeigten Screening wurde der Einfluss des Katalysators in einem weiteren Screening untersucht (**Schema 4.10**). In **Tabelle 4.2** sind die Ergebnisse dieses Screenings zu sehen. In den Einträgen 1 – 8 wurden leicht variierte Reaktionsbedingungen zu den von Boukouvalas veröffentlichten Bedingungen (Cäsiumfluorid als Base in einem Lösungsmittelgemisch von Toluol und Wasser von 2:1)<sup>[25]</sup> mit unterschiedlichen Katalysatoren verwendet. Die Reaktionen der Einträge 1 – 4 wurden zusätzlich unter mikrowelleninduzierten Bedingungen und einer Reaktionszeit von 3 h durchgeführt. Auch unter diesen Bedingungen wurde kein Umsatz des Substrates beobachtet. Dieses kann zum einen mit der verkürzten Reaktionszeit erklärt werden. Zum anderen scheint sich diese Reaktion nicht als Mikrowellenreaktion zu eigenen, da bei allen Versuchen keine Umsetzung beobachtet wurde. Aus diesem Grund wurden alle weiteren Reaktionen unter konventionellen

Bedingungen unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Bei den Einträgen 4 – 8 wurde bei allen Reaktionen eine vollständige Umsetzung, jedoch keine Bildung des Produkts beobachtet. Dies ließ darauf schließen, dass die Verwendung von einem Lösungsmittelgemisch von Toluol/Wasser im Verhältnis 2:1 bzw. die Verwendung von Cäsiumchlorid zu harsch für die Bildung des Produkts war. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen aus dem zuvor beschriebenen Screening (vgl. **Tabelle 4.1**, Eintrag 12 und Einträge 18 – 20). Anschließend wurde die Reaktion in absolutiertem Toluol unter der Verwendung von Kaliumphosphat als Base mit unterschiedlichen Katalysatoren durchgeführt (Einträge 9 – 12). Bei der Verwendung eines Katalysatorsystems aus Palladium(II)acetat und Tricyclohexylphosphan wurde keine vollständige Umsetzung, jedoch Bildung von Spuren des Produkts beobachtet. Bei den Reaktionen der Einträge 10 – 12 wurde weder ein Umsatz noch die Bildung des Produkts beobachtet. Diese Ergebnisse wurden auf der Verwendung von Toluol als Lösungsmittel zurückgeführt. Anschließend wurde als Lösungsmittel 1,4-Dioxan verwendet, da sich dieses als deutlich erfolgsversprechender erwies (vgl. **Tabelle 4.1**, Eintrag 6). Die hier gezeigten Versuche in 1,4-Dioxan (Einträge 13 – 15) sowie in THF (Eintrag 16) waren jedoch nicht zielführend. Da in diesem gesamten Katalysatorscreening bestenfalls Spuren des Produkts erhalten wurden, wurde davon ausgegangen, dass das Katalysatorsystem  $[Pd(PhCN)_2Cl_2]$  /  $PPh_3$  besser für diese Reaktion geeignet war.

Um den Einfluss der Borspezies zu untersuchen, wurde ebenfalls ein Screening durchgeführt, bei dem der Pinakolboronsäureester **161** zum Einsatz kam.



**Schema 4.11:** Durchgeführtes Screening zur Synthese von 3-Chloro-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **168** um den Einfluss der Boronsäure zu untersuchen.

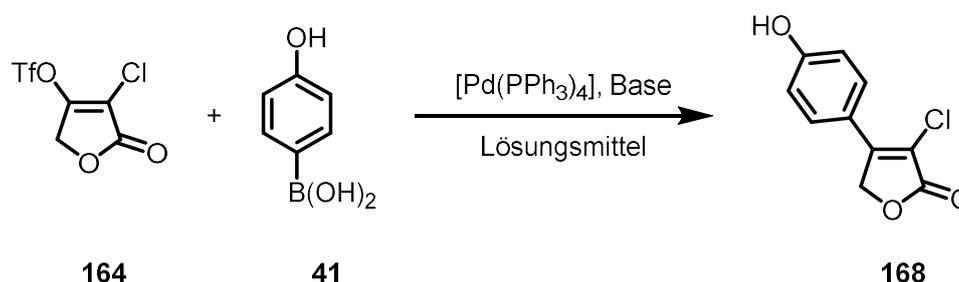
**Tabelle 4.3:** Durchgeführtes Screening zur Synthese von 3-Chloro-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **168**. Reaktionsbedingungen: Furanon **167** (1.0 Äq.), Boronsäureester **171** (1.5 Äq.), Katalysator (5.0 mol-%), Ligand (10 mol-%),  $Na_2CO_3$  (3.0 Äq.), 100 °C, 16 h.

Eintrag	Präkatalysator / Ligand	Lösungsmittel	Ausbeute
1	$[PdCl_2(PhCN)_2]$ / $PPh_3$	1,4-Dioxan	-

2	[PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub> ] / PPh <sub>3</sub>	Toluol	-
3	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	1,4-Dioxan	-
4	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	Toluol	-
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> / PCy <sub>3</sub>	1,4-Dioxan	-
6	Pd(OAc) <sub>2</sub> / PCy <sub>3</sub>	Toluol	-

Bei diesem Screening kamen drei Katalysatoren zum Einsatz. Zu sehen sind die Ergebnisse in **Tabelle 4.3**. In den Einträgen 1 – 2 wurde die Reaktion mit dem von Boukouvalas beschriebenen Katalysatorsystem [PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>] / PPh<sub>3</sub><sup>[25]</sup> zum einen in 1,4-Dioxan und zum anderen in Toluol durchgeführt. Jedoch konnte bei beiden Reaktionen kein vollständiger Umsatz und keine Bildung des Produkts beobachtet werden. Auch bei der Verwendung des Katalysators [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] und des Katalysatorsystems Pd(OAc)<sub>2</sub> / PCy<sub>3</sub> konnten ebenfalls keine vollständigen Umsetzungen und keine Bildung des Produkts beobachtet werden (Einträge 4 – 6). Da in allen Reaktionen neben 3,4-Dichlorofuran-2(5*H*)-on **167** auch viel von der nicht umgesetzten Boronsäure zurückgewonnen wurde, konnte davon ausgegangen werden, dass die Pinakolboronsäure **171** nicht reaktiv genug für diese Art von Reaktion war und wurde nicht weiter untersucht.

Anschließend wurde der Einfluss der Austrittsgruppe untersucht. So wurde hier Triflat **164** für ein weiteres Screening als Edukt verwendet (**Schema 4.12**). Da sich in Vorversuchen als Katalysator [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] als vielversprechend erwies, wurde zunächst dieser verwendet und der Einfluss von Base und Lösungsmittel untersucht.



**Schema 4.12:** Durchgeführtes Basen- und Lösungsmittelscreening zur Synthese von 3-Chloro-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5*H*)-on **168** ausgehend von Verbindung **164**.

## Ergebnisse und Diskussion

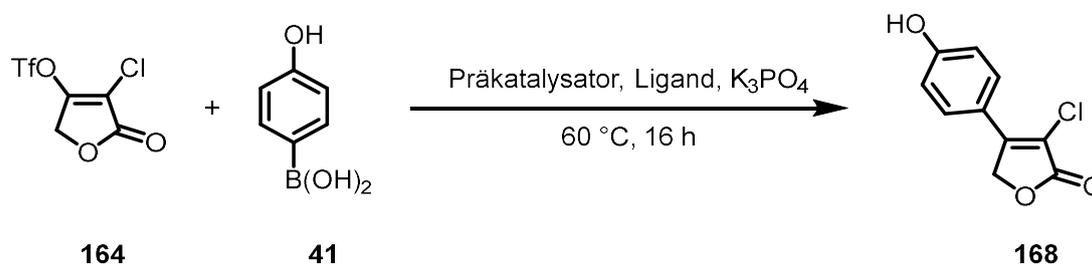
**Tabelle 4.4:** Durchgeführtes Screening zur Synthese von 3-Chloro-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **168**. Reaktionsbedingungen: Furanon **164** (1.0 Äq.), Boronsäure **41** (1.5 Äq.), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (5 mol-%), Base (3.0 Äq.), 16 h; [a] mit Phasentransferkatalysator TBABr (10 mol-%).

Eintrag	Lösungsmittel	Base	Temperatur / °C	Ausbeute
1	1,4-Dioxan	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	60	-
2	1,4-Dioxan	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	40	Spuren
3	1,4-Dioxan	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60	33%
4 <sup>[a]</sup>	1,4-Dioxan	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60	Spuren
5	1,4-Dioxan	KF	60	-
6	1,4-Dioxan	NaOAc	60	-
7	1,4-Dioxan	KOH	60	-
8	1,4-Dioxan	NaOH	60	-
9	1,4-Dioxan	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	60	-
10	Toluol	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	40	-
11	THF	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	40	-
12	MTBE	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	40	-
13	DMF	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	40	-
15 <sup>[a]</sup>	Toluol	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60	-
16 <sup>[a]</sup>	THF	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60	-
17 <sup>[a]</sup>	MTBE	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60	-
18 <sup>[a]</sup>	DMF	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60	-

Die Ergebnisse dieses Screenings sind in **Tabelle 4.4** aufgeführt. Zunächst wurden die vielversprechendsten Bedingungen (Eintrag 1) aus den zuvor beschriebenen Screenings verwendet (vgl. **Tabelle 4.1**), dabei konnte jedoch unter Verwendung des Substrates **164** keine Bildung des Produkts beobachtet werden. Stattdessen konnte die Bildung des Homokupplungsprodukts und von Phenol beobachtet werden. Durch den Wechsel der Base zu Natriumcarbonat konnten bei einer Temperatur von 40 °C (Eintrag 2) Spuren des Produkts erhalten werden. Durch Erhöhung der Temperatur auf 60 °C (Eintrag 3) konnte das Produkt in moderater Ausbeute von 33% isoliert werden. Dies zeigte, dass, wie schon zuvor beschrieben, Base und Temperatur einen wichtigen Einfluss auf die Reaktion haben. Durch Zugabe des Phasentransferkatalysators Tetrabutylammoniumbromid wurden bei den sonst gleichen Reaktionsbedingungen nur Spuren des Produkts erhalten (Eintrag 4). Bei den Einträgen 5 – 9 wurde der Einfluss der Base untersucht. Es konnte in diesen Reaktionen zwar eine

vollständige Umsetzung, jedoch nicht die Bildung des Produktes beobachtet werden. Stattdessen wurde auch in diesen Fällen die Bildung von Phenol und das Produkt der Homokupplung der Boronsäure beobachtet. Anschließend wurde der Einfluss des Lösungsmittels weiter untersucht. Da erst nachträglich auf die wichtige Rolle der Temperatur geschlossen wurde, wurden diese Reaktionen nur bei 40 °C durchgeführt. Zusätzlich wurde zu diesem Zeitpunkt davon ausgegangen, dass bei Verwendung des Triflats **164** weniger harsche Reaktionsbedingungen gewählt werden sollten. Mit dem Wechsel zu Toluol, THF, MTBE und DMF (Einträge 10 – 13) konnte keine Bildung des Produkts beobachtet werden, was wieder zeigte, dass es sich bei 1,4-Dioxan um das vielversprechendste Lösungsmittel für diese Reaktion handelte. Anschließend wurden diese zuvor beschriebenen Reaktionen nochmals bei einer Temperatur von 60 °C und unter Verwendung von Tetrabutylammoniumbromid durchgeführt (Einträge 15 – 18). Dieses führte ebenfalls nicht zu der Bildung des gewünschten Produkts. Stattdessen wurde auch hier die Bildung des Homokupplungsproduktes und von Phenol beobachtet.

Anschließend wurde auch hier der Einfluss des Katalysators in unterschiedlichen Lösungsmitteln untersucht (**Schema 4.13**). Als Base wurde hierfür Kaliumphosphat verwendet und die Reaktion für 16 h bei 60 °C durchgeführt.



**Schema 4.13:** Durchgeführtes Katalysatorscreening zur Synthese von 3-Chlor-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **168** ausgehend von Verbindung **164**.

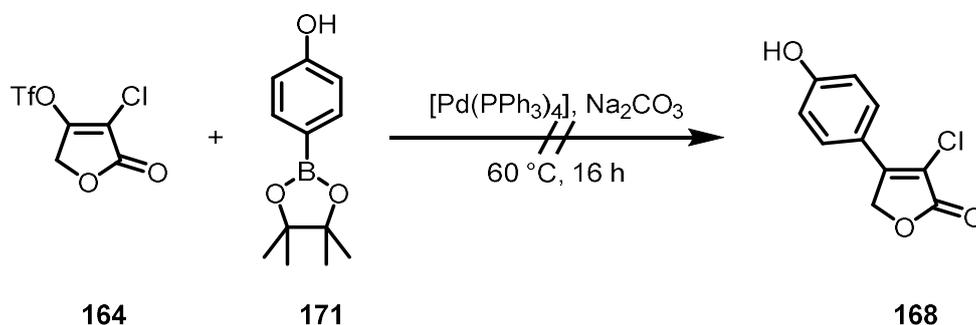
**Tabelle 4.5:** Durchgeführtes Katalysatorscreening zur Synthese von 3-Chlor-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **168**. Reaktionsbedingungen: Furanon **164** (1.0 Äq.), Boronsäure **41** (1.5 Äq.), Präkatalysator (5.0 mol-%), Ligand (10 mol-%), Kaliumphosphat (3.0 Äq.), 60 °C, 16 h;[a] mit Phasentransferkatalysator  $\text{BnEt}_3\text{NCl}$  (10 mol-%), Base Natriumcarbonat (3.0 Äq.).

Eintrag	Präkatalysator / Ligand	Lösungsmittel	Ausbeute
1	$[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2] / \text{PPh}_3$	1,4-Dioxan	12%
2	$[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2] / \text{PPh}_3$	THF	-
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PCy}_3$	Toluol	-
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PCy}_3$	1,4-Dioxan	-
5	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PCy}_3$	THF	-

6 <sup>[a]</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> / PCy <sub>3</sub>	Toluol	-
7	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] / <i>n</i> Butyl <sub>3</sub> P	1,4-Dioxan	-
8	Pd(OAc) <sub>2</sub> / JohnPhos	1,4-Dioxan	-

Die Ergebnisse dieses Katalysatorscreenings sind in **Tabelle 4.5** dargestellt. In Eintrag 1 kam zunächst das auch von Boukouvalas verwendete Katalysatorsystem [Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] / PPh<sub>3</sub><sup>[25]</sup> in 1,4-Dioxan zum Einsatz. Hier konnte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 12% erhalten werden. Durch den Wechsel zu THF als Lösungsmittel (Eintrag 2) konnte kein Produkt isoliert werden. Anschließend wurde das System aus Pd(OAc)<sub>2</sub> und PCy<sub>3</sub> mit den Lösungsmitteln Toluol, 1,4-Dioxan und THF getestet (Einträge 3 – 5). Hier konnte vollständiger Umsatz, jedoch keine Bildung des Produkts beobachtet werden. In Eintrag 6 kam neben dem Katalysatorsystem Pd(OAc)<sub>2</sub> / PCy<sub>3</sub>, zusätzlich der Phasentransferkatalysator BnEt<sub>3</sub>NCl zum Einsatz. Als Base wurde hier Natriumcarbonat verwendet. Es wurde eine vollständige Umsetzung beobachtet, jedoch wurde anstatt des gewünschten Produktes Phenol erhalten. Der Wechsel zu den Katalysatorsystemen [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] / *n*Butyl<sub>3</sub>P und Pd(OAc)<sub>2</sub> / JohnPhos (Einträge 7 – 8) brachte keine erkennbare Verbesserung und es konnte nicht das gewünschte Produkt isoliert werden.

Auch unter Verwendung von Triflat **164** sollte der Einfluss der Boronsäure untersucht werden (vgl. **Schema 4.11**). Dazu wurden wieder die vielversprechendsten Reaktionsbedingungen (vgl. **Tabelle 4.4**, Eintrag 3) eingesetzt. Als Katalysator diente dazu [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] und als Base Natriumcarbonat. Als weiteres Substrat wurde der Pinakolboronsäureester **171** verwendet und unterschiedliche Lösungsmittel untersucht.



**Schema 4.14:** Durchgeführtes Screening zur Synthese von 3-Chloro-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **168** um den Einfluss der Boronsäure zu untersuchen.

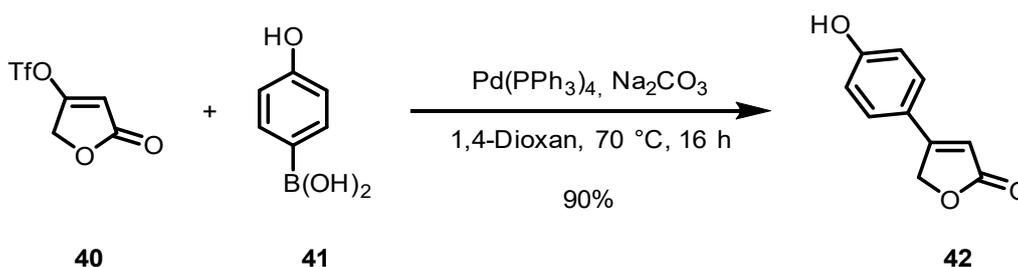
**Tabelle 4.6:** Durchgeführtes Screening zur Synthese von 3-Chloro-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5*H*)-on **168** um den Einfluss der Boronsäure zu untersuchen. Reaktionsbedingungen: Furanon **164** (1.0 Äq.), Boronsäureester **171** (1.5 Äq.), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (5.0 mol-%), Natriumcarbonat (3.0 Äq.), 60 °C, 16 h.

Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute
1	1,4-Dioxan	-
2	Toluol	-
3	MTBE	-
4	THF	-
5	DMF	-

In **Tabelle 4.6** sind die Ergebnisse dieser Untersuchung aufgeführt. Für alle beschriebenen Reaktionen (Eintrag 1 – 5) wurden nur eine geringe Umsetzung und keine Bildung des Produktes beobachtet. Dieses wurde mit der zu geringen Aktivität des Pinakolboronsäureesters **171** in Verbindung gebracht, weshalb keine weiteren Reaktionen mit diesem Substrat durchgeführt wurden.

#### 4.1.3 Synthese der halogenierten Vorläuferverbindungen

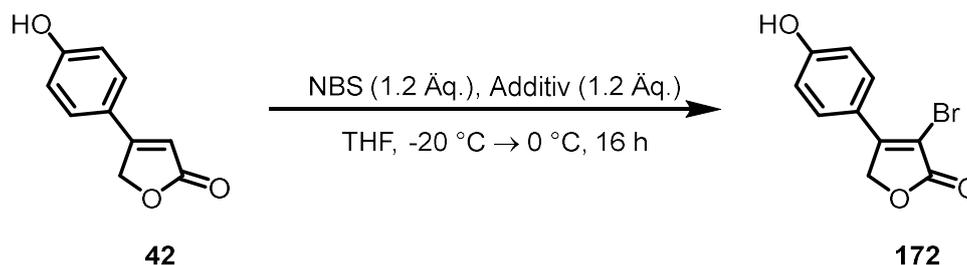
Um zum einen eine alternative Synthese zu Verbindung **168** zu untersuchen und zum anderen weitere Vorläuferverbindungen für die Synthese von Rubrolid Derivaten zu erhalten, wurden ausgehend von Verbindung **42** verschiedene Halogenierungen durchgeführt. Die Synthese des Furanons **42** erfolgte nach literaturbekanntem Protokoll von Schützenmeister und Mitarbeiter (**Schema 4.15**).<sup>[15]</sup>



**Schema 4.15:** Palladiumkatalysierte, schutzgruppenfreie Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zum Furanon **42**.<sup>[15]</sup>

Anschließend wurden Untersuchungen mit *N*-Bromsuccinimid durchgeführt, um die bromierte Spezies **172** zu erhalten (**Schema 4.16**). Zunächst wurde der Einfluss von Additiven in der Reaktion untersucht. Dabei kamen sowohl Brønsted-Säuren wie TfOH<sup>[89]</sup>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, *p*-Toluolsulfonsäure und TFA<sup>[91]</sup> als auch Lewis-Säuren wie AlCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub> und BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O<sup>[92]</sup> zum Einsatz. Bekannt war, dass beim Einsatz von Lewis-Säuren bei benzyli-

Systemen eher eine  $sp^2$  Halogenierung des Rings bevorzugt wird, wohingegen bei Brønsted-Säuren eher  $sp^3$  Zentren bevorzugt halogeniert werden.<sup>[110]</sup>



**Schema 4.16:** Untersuchung des Einflusses von Additiven bei der Bromierung von Verbindung **42**.

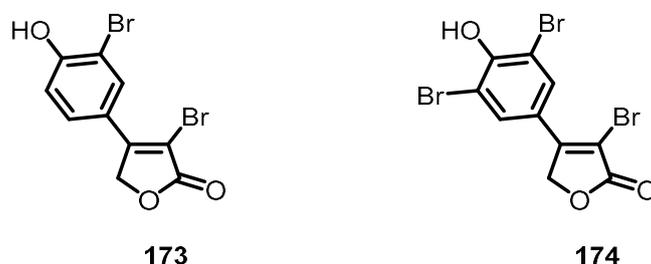
**Tabelle 4.7:** Durchgeführtes Screening der Additive bei der Bromierung von Verbindung **42** durch Umsetzung mit NBS. Reaktionsbedingungen: Additiv (1.2 Äq.), NBS (1.2 Äq.), THF, -20 °C zu R.T., 16 h.

Eintrag	Additiv	Ausbeute
1	TfOH	59%
2	AlCl <sub>3</sub>	40%
3	TiCl <sub>4</sub>	nicht selektiv
4	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	nicht selektiv
5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-
6	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	andere Verbindung
7	TFA	andere Verbindung

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in **Tabelle 4.7** aufgeführt. Die Reaktionen wurden in THF durchgeführt und sowohl Additiv als auch NBS bei einer Temperatur von -20 °C zugegeben. Das beste Ergebnis konnte bei der Verwendung von TfOH mit einer Ausbeute von 59% erhalten werden (Eintrag 1). Die Reaktion lief selektiv zur monobromierten Verbindung **172** ab. Jedoch kam es bei der Reaktion zu einer Polymerisation des Lösungsmittels, wodurch die mäßige Ausbeute erklärt werden konnte. Ebenfalls konnte unter der Verwendung der Lewis-Säure Aluminiumtrichlorid (Eintrag 2) eine selektive Reaktion beobachtet werden, jedoch nur in Ausbeuten von 40%. Die Verwendung von TiCl<sub>4</sub> und *p*-Toluolsulfonsäure (Einträge 3 – 4) führte nicht zu selektiven Reaktionen. Da die Verbindungen mit unterschiedlichen Halogenierungsgraden nicht säulenchromatographisch getrennt werden konnten, wurden diese unselektiven Reaktionsbedingungen nicht weiter verfolgt. Bei der Umsetzung mit Schwefelsäure (Eintrag 5) wurde keine Bildung des Produktes beobachtet.

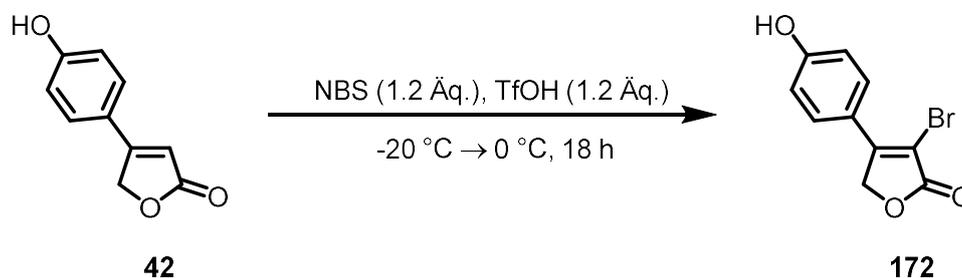
Bei der Umsetzung mit Bortrifluorid (Eintrag 6) konnte ebenfalls eine selektive Reaktion, jedoch nicht die Bildung des gewünschten Produktes beobachten werden. Bei der gebildeten Verbindung handelt es sich um die zweifach bromierte Verbindung **173** (**Abbildung 4.2**).

Auch bei der Umsetzung mit NBS und TFA (Eintrag 7) wurde eine selektive Reaktion zu einem Nebenprodukt beobachtet, welches sich als die dreifach bromierte Spezies **174** herausstellte. Diese Beobachtungen stellten zu diesem Zeitpunkt ein sehr interessantes Ergebnis dar, da dies neue Möglichkeiten für neue Halogenierungsmuster eröffnete.



**Abbildung 4.2:** Isolierte Nebenprodukte bei der Bromierung von Verbindung **42**.

Um die mäßige Ausbeute bei der Bromierung von Verbindung **42** zu optimieren, wurde der Einfluss des Lösungsmittels bei der Reaktion untersucht (**Schema 4.17**) und alternative Lösungsmittel verwendet, welche nicht beim Einsatz von TfOH polymerisieren. Da davon ausgegangen wurde, dass die Verwendung von koordinierenden Lösungsmitteln für eine selektive Reaktion essentiell sei, beschränkt sich das Screening hauptsächlich auf die Verwendung von Ethern.



**Schema 4.17:** Lösungsmittelscreening der Bromierung von Furanon **42** unter Verwendung von TfOH als Additiv.

**Tabelle 4.8:** Lösungsmittelscreening der Bromierung von Furanon **42** unter Verwendung von TfOH als Additiv. Reaktionsbedingungen: TfOH (1.2 Äq.), NBS (1.2 Äq.), -20 °C zu R.T., 18 h; [a] Reaktionstemperatur R.T.

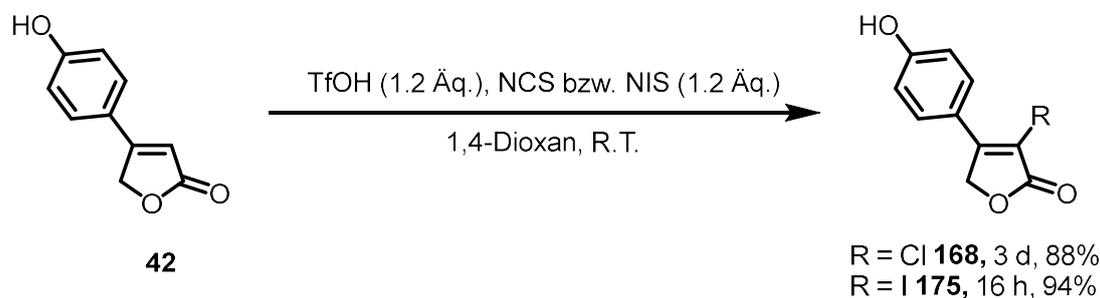
Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute
1	THF	59%
2	MTBE	-
3	Et <sub>2</sub> O	-
4	CPME	12%
5 <sup>[a]</sup>	1,4-Dioxan	quant.
6	MeCN	-

Die Ergebnisse dieses Screenings sind in **Tabelle 4.8** zu sehen. Eintrag 1 beschreibt dabei nochmals die bereits zuvor beschriebenen Ergebnisse. Bei den Einträgen 2 – 3 kamen die

Lösungsmittel MTBE und Et<sub>2</sub>O zum Einsatz. Bei diesen wurde jedoch keine Umsetzung beobachtet und das Edukt **42** konnte isoliert werden. Dies ist auf die zu geringe Löslichkeit des Edukts in MTBE und Et<sub>2</sub>O zurückzuführen. In CPME (Eintrag 4) konnte nur eine geringe Umsetzung beobachtet werden. Die Reaktion verlief in diesem Fall selektiv und das gewünschte Produkt konnte in einer Ausbeute von 12% isoliert werden. Diese geringe Ausbeute konnte, wie bereits zuvor beschrieben, auf die schlechte Löslichkeit des Edukts zurückgeführt werden. Anschließend wurde 1,4-Dioxan als Lösungsmittel untersucht. Da die Schmelztemperatur von 1,4-Dioxan bei 12 °C<sup>[111]</sup> liegt, wurde die Lösung nicht auf -20 °C gekühlt und TfOH und NBS bei Raumtemperatur zugegeben. Bei dieser Reaktion wurde eine vollständige Umsetzung beobachtet und das gewünschte, monobromierte Produkt **172** konnte in einer quantitativen Ausbeute erhalten werden. Durch mehrmaliges Waschen mit gesättigter Natriumhydrogensulfit-Lösung konnte das entstandene Succinimid entfernt werden und Verbindung **172** wurde ohne weitere Reinigung in Reinform erhalten. Später wurde zur leichteren Abtrennung des Succinimids und besserer Reproduzierbarkeit die Verbindung über Umkehrphasensäulenchromatographie gereinigt, wodurch jedoch nur eine Ausbeute von 87% erreicht wurde. In Eintrag 6 wurde ferner Acetonitril als Lösungsmittel verwendet, was zu einer vollständigen Umsetzung führte. Jedoch konnte keine Bildung des gewünschten Produkts beobachtet werden und es wurde eine Vielzahl an verschiedenen Verbindungen erhalten.

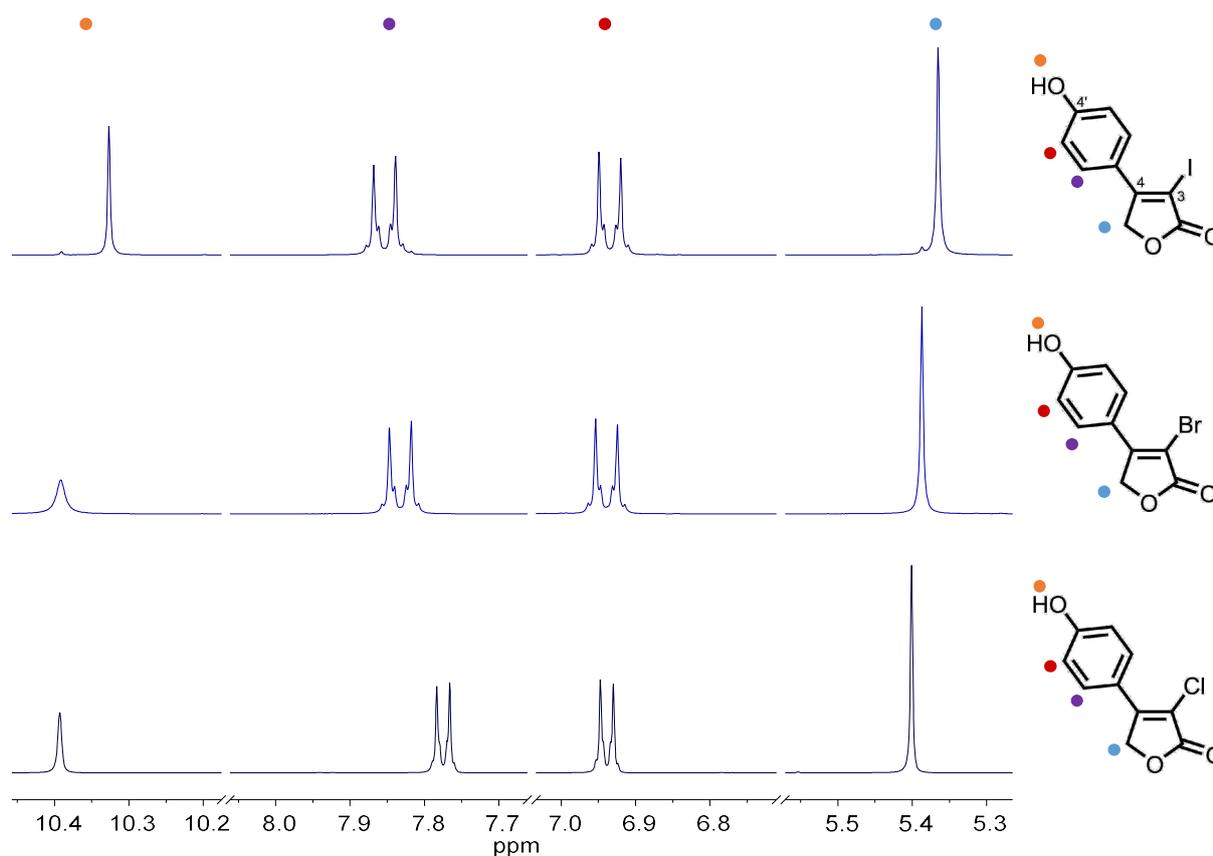
Nachdem die Reaktionsbedingungen optimiert waren, stand als nächstes die Synthese von verschiedenen halogenierten Verbindungen im Fokus. So sollte weiter untersucht werden, ob die Verwendung von NIS bzw. NCS ebenfalls zu den gewünschten einfach halogenierten Verbindungen führt. Dazu wurde das Edukt **42** in 1,4-Dioxan vorgelegt und anschließend mit Trifluormethansulfonsäure und den entsprechenden *N*-Halogensuccinimiden versetzt und bei Raumtemperatur gerührt (**Schema 4.18**). Im Fall der Iodierung konnte nach 16 h die vollständige Umsetzung des Edukts **42** beobachtet werden. Im Fall der Chlorierung verlief die Reaktion deutlich langsamer und es dauerte 72 h bis zur vollständigen Umsetzung des Edukts **148**. Wie bereits für die Bromierung beschrieben, wurde die Reaktionslösung mehrfach mit gesättigter Natriumhydrogensulfitlösung gewaschen, um das gebildete Succinimid abzutrennen. Somit konnte die chlorierte Verbindung **168** und die iodierte Verbindung **175** ebenfalls in quantitativen Ausbeuten erhalten werden. Auch hier wurden in späteren Versuchen die Verbindungen mittels Umkehrphasenchromatographie gereinigt, um die leichtere Abtrennung des Succinimids zu ermöglichen. Dieses reduzierte die Ausbeute leicht aufgrund der nicht optimalen Löslichkeit in dem verwendeten Lösungsmittelgemisch

aus Acetonitril und Wasser. Im Fall der chlorierten Verbindung **168** konnte die Verbindung nach Umkehrphasenchromatographie in einer Ausbeute von 88% und im Fall der iodierten Verbindung **175** in 94% nach Umkehrphasenchromatographie erhalten werden.



**Schema 4.18:** TfOH vermittelte Monohalogenierung zu den entsprechenden Vorläuferverbindungen **168** und **175**.

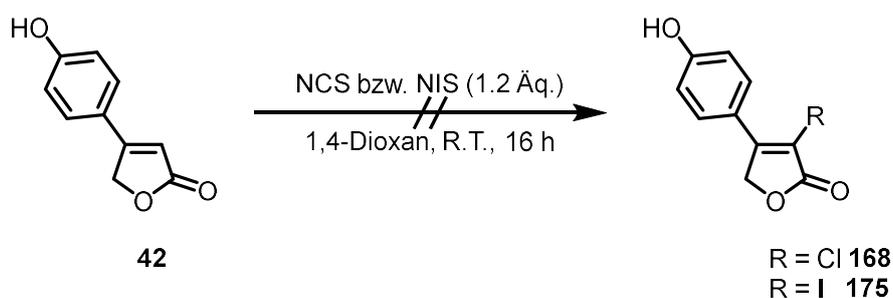
In **Abbildung 4.3** sind die  $^1\text{H-NMR}$  Spektren der einfachhalogenierten Verbindungen **140**, **163** und **166** im Vergleich zu sehen. Das Proton der aromatischen Hydroxygruppe ist bei der iodierten Verbindung im Vergleich zu der chlorierten bzw. bromierten Verbindung leicht hochfeldverschoben.



**Abbildung 4.3:** Oben:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K) der monoiodierten Verbindung **175**; Mitte:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 296 K) der monobromierten Verbindung **172**; Unten:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 296 K) der monochlorierten Verbindung **168**.

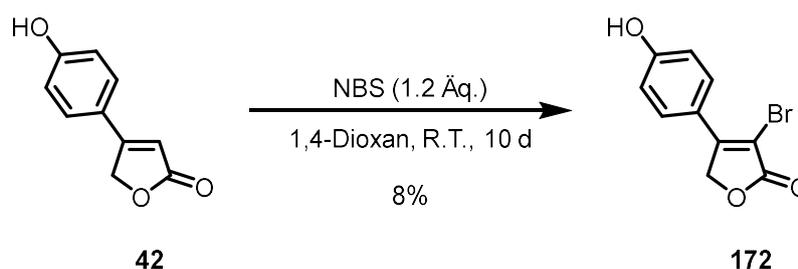
Ebenfalls leicht hochfeldverschoben ist die Resonanz der 5-H<sub>2</sub>-Protonen. Die aromatischen Protonen von 3'-H und 5'-H befinden sich bei allen Verbindungen wie erwartet im gleichen Bereich. Die Resonanz der Protonen 2'-H und 6'-H der chlorierten Verbindung **168** ist leicht hochfeldverschoben im Vergleich zu den anderen Verbindungen. Zusätzlich zu sehen ist, dass es sich bei den aromatischen Resonanzen um Spinsysteme höherer Ordnung handelt, was durch die nicht mehr klar aufgelösten Dubletts ersichtlich wird.

Anschließend wurden Experimente durchgeführt, um den Einfluss von Trifluormethansulfonsäure zu untersuchen. So wurden Reaktionen durchgeführt, bei denen kein Additiv zugegeben wurde. So konnte bei der Umsetzung ohne Additive keine Chlorierung oder Iodierung erhalten und das Edukt reisoliert werden (**Schema 4.19**). Dies zeigt, dass die Verwendung von Additiven, in diesem Fall Trifluormethansulfonsäure, essenziell ist.



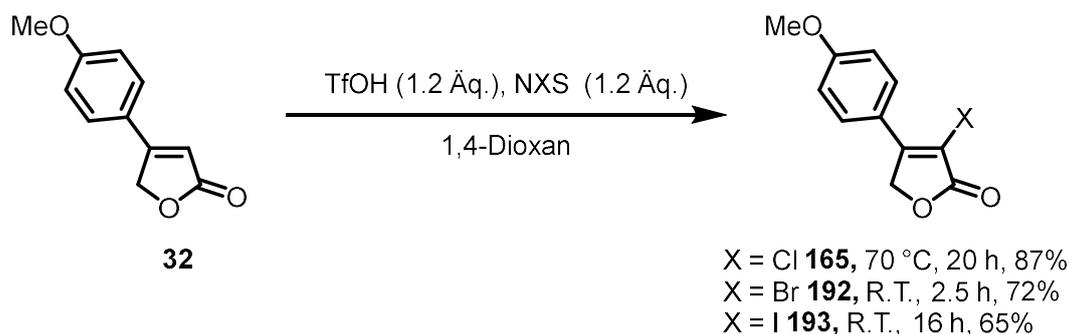
**Schema 4.19:** Synthese der monochlorierten bzw. monoiodierten Verbindungen **168** und **175** ohne die Verwendung von Additiven.

Im Fall der Bromierung mit NBS konnte nach 24 h wenig Umsetzung, jedoch die Bildung des gewünschten Produktes beobachtet werden. Da jedoch selbst nach 10 Tagen kein vollständiger Umsatz zu beobachtetem war, wurde die Reaktion abgebrochen und aufgearbeitet. Nach umkehrphasenchromatographischer Reinigung wurde das gewünschte Produkt **172** in einer Ausbeute von 8% erhalten. Hier konnte zwar die gewünschte Verbindung dargestellt werden, jedoch zeigen Ausbeute und Reaktionsdauer, dass die Verwendung von Additiven in diesem Fall unerlässlich ist.



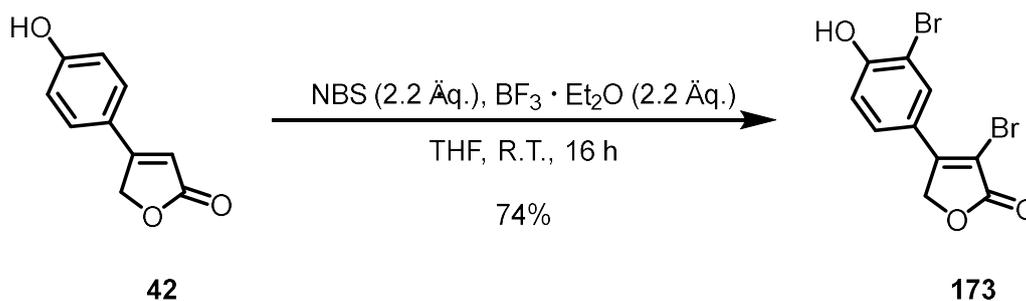
**Schema 4.20:** Synthese der monobromierten Verbindungen **172** ohne die Verwendung von Additiven.

Zusätzlich wurde versucht, ausgehend von der methoxygeschützten Verbindung **31**, die entsprechenden halogenierten Verbindungen darzustellen (**Schema 4.21**). Für die Chlorierung zu Verbindung **165** wurde die Reaktionslösung erhitzt, da bei Raumtemperatur keine Umsetzung beobachtet wurde. Nach 20 h wurde bei 70 °C vollständige Umsetzung beobachtet, worauf die Lösung wässrig mit gesättigter Natriumhydrogensulfitlösung aufgearbeitet wurde. Nach anschließender säulenchromatographischer Reinigung konnte das gewünschte Produkt **165** in einer Ausbeute von 87% erhalten werden. Die Synthese der bromierten Verbindung **176** konnte bei Raumtemperatur erfolgen. Dazu wurde das Edukt **32** in 1,4-Dioxan vorgelegt, mit TfOH und NBS versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2.5 h wurde eine vollständige Umsetzung beobachtet, worauf die Lösung wie zuvor beschrieben aufgearbeitet und gereinigt wurde. Das gewünschte Produkt **192** konnte in einer Ausbeute von 72% erhalten werden. Ebenso konnte die iodierte Verbindung **193** synthetisiert werden. In diesem Fall konnte eine vollständige Umsetzung nach 16 h beobachtet werden und das gewünschte Produkt nach Aufarbeitung und Reinigung in einer Ausbeute von 65% erhalten werden.



**Schema 4.21:** Synthese der methoxygeschützten, monohalogenierten Verbindungen **165**, **192** und **193** ausgehend von 4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **32**.

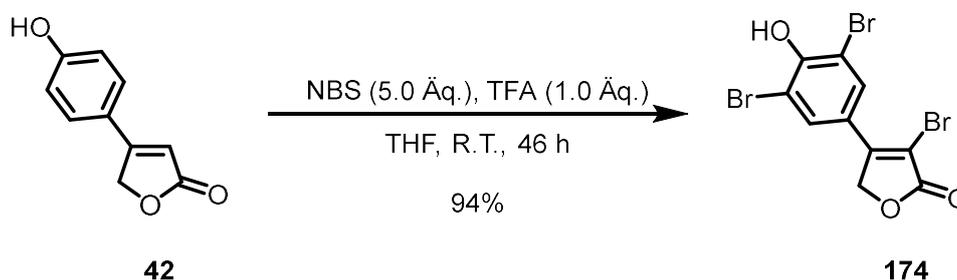
Da noch weitere Halogenierungsmuster erschlossen werden sollten, wurde die Reaktion zu den di- und tribromierten Verbindungen **173** – **174** (vgl. **Abbildung 4.2**) weiter untersucht und optimiert. Dazu wurde zunächst die Bortrifluorid vermittelte Dibromierung zu Verbindung **173** untersucht. Dazu wurde das Edukt **42** in THF vorgelegt, anschließend mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2.20 Äq.) und NBS (2.20 Äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 16 h konnte eine vollständige Umsetzung und mittels Roh-NMR eine selektive Dibromierung beobachtet werden, worauf die Reaktionslösung wässrig mit gesättigter Natriumhydrogensulfitlösung aufgearbeitet wurde. Auch hier wurde zum einfacheren Entfernen des Succinimids das Produkt mittels Umkehrphasenchromatographie gereinigt.



**Schema 4.22:**  $BF_3 \cdot Et_2O$  vermittelte Dibromierung zu Verbindung **164**.

Das gewünschte Produkt **173** konnte in einer Ausbeute von 74% erhalten werden. Die geringer Ausbeute kann hier, wie schon beschrieben, mit der mäßigen Löslichkeit des Produkts im Laufmittelgemisch der Umkehrphasenchromatographie erklärt werden.

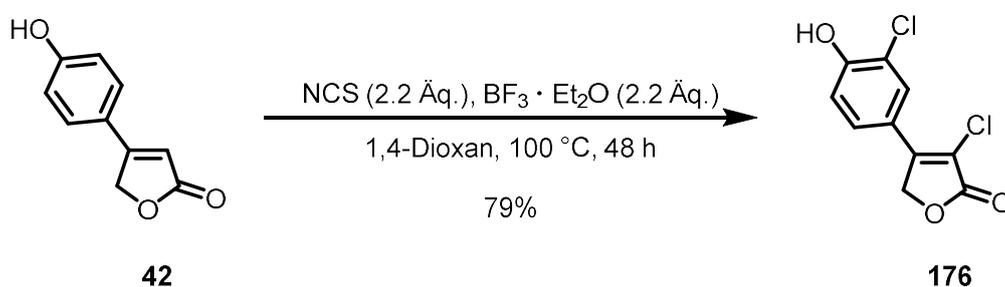
Anschließend wurde die TFA vermittelte Tribromierung zu Verbindung **174** untersucht. Hierzu wurden zunächst leicht veränderte Reaktionsbedingungen im Vergleich zu der ersten Synthese dieser Verbindung verwendet (vgl. **Schema 4.16**) und die Äquivalente entsprechend der Tribromierung angepasst (**Schema 4.23**). Da in Vorversuchen beobachtet wurde, dass geringere Mengen an TFA zu guter Selektivität und Ausbeute führte, wurde nur 1.00 Äquivalente für die Reaktion verwendet. So wurde zunächst Verbindung **42** in THF vorgelegt und anschließend mit TFA (1.00 Äq.) und NBS (3.30 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, was zu einer teilweisen Umsetzung führte. Nach weiteren 12 h wurde immer noch keine vollständige Umsetzung beobachtet und daher nochmals NBS (1.70 Äq.) zugegeben. Nach weiteren 18 h wurde eine vollständige Umsetzung beobachtet und das gewünschte Produkt **174** nach wässriger Aufarbeitung mit Natriumhydrogensulfidlösung in einer Ausbeute von 94% ohne weitere Reinigung erhalten.



**Schema 4.23:** TFA vermittelte Tribromierung zu Verbindung **174**.

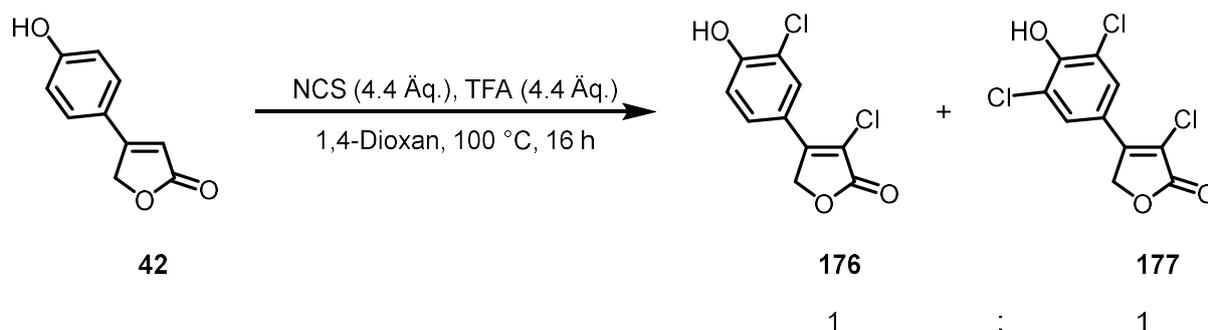
Neben der Bromierung sollte ebenfalls die Mehrfachchlorierung untersucht werden. Dazu wurden zunächst die gleichen Reaktionsbedingungen wie bei der Dibromierung (vgl. **Schema 4.22**) verwendet. Dazu wurde das Edukt **42** in THF vorgelegt und mit NCS und Bortrifluorid (jeweils 2.20 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Diese

Bedingungen führten nicht zur Umsetzung des Eduktes zum gewünschten Produkt. Anschließend wurde die Reaktion in 1,4-Dioxan durchgeführt. Nach 22 h konnte ein geringer Umsatz des Eduktes beobachtet werden, worauf die Lösung für weitere 2 d auf 50 °C erhitzt wurde. Dieses führte zu einer vollständigen Umsetzung des Eduktes, jedoch wurde ein Gemisch aus Verbindung **168** und Verbindung **176** im Verhältnis 1:2 erhalten. Da diese sich nicht säulenchromatographisch trennen ließen, wurden die Reaktionsbedingungen optimiert. Dazu wurden die zuvor beschriebenen Bedingungen verwendet, jedoch die Lösung für 2 d auf 100 °C erhitzt (**Schema 4.24**), was zu einer vollständigen Umsetzung und einer selektiven Reaktion zum gewünschten Produkt führte. Nach Umkehrphasensäulenchromatographie wurde das Produkt **176** in einer Ausbeute von 79% erhalten.



**Schema 4.24:**  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  vermittelte Dichlorierung zu Verbindung **176**.

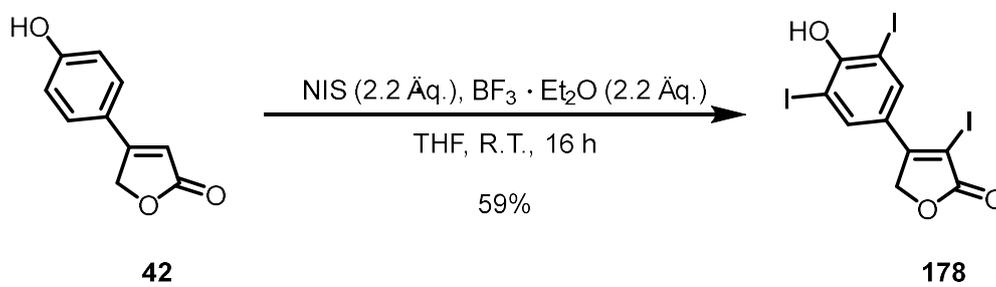
Es wurde ebenfalls die Trichlorierung von Verbindung **148** untersucht. Dazu wurden Reaktionsbedingung äquivalent zu der Tribromierung (vgl. **Schema 4.23**) verwendet. Das Edukt **148** wurde in 1,4-Dioxan vorgelegt und anschließend mit NCS (4.4 Äq.) und TFA (4.4 Äq.) versetzt. Da durch Ergebnisse der Dichlorierung davon ausgegangen wurde, dass die Chlorierung bei höheren Temperaturen durchgeführt werden muss, wurde die Reaktionslösung auf 100 °C erhitzt (**Schema 4.25**). Nach 16 h konnte eine vollständige Umsetzung des Edukts **42** beobachtet werden und nach  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Analyse der Reaktionslösung konnte ein 1:1 Verhältnis der di- und trichlorierter Verbindung **176** und **177** festgestellt werden.



**Schema 4.25:** Versuch der TFA-vermittelten Trichlorierung zu Verbindung **177**.

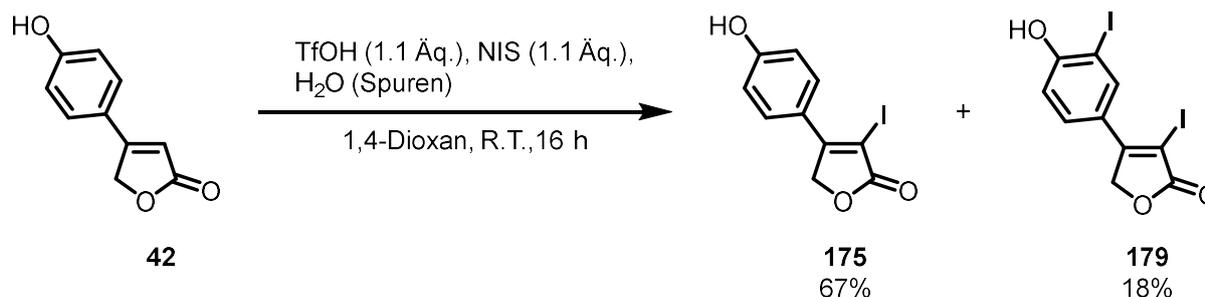
Es wurde erneut NCS (2.2 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 24 h bei 100 °C gerührt, was jedoch zu keiner selektiven Trichlorierung führte. Da die beiden Derivate nicht säulenchromatographisch trennbar waren, wurde der Versuch der Trichlorierung verworfen.

Neben der Chlorierung sollte anschließend die Mehrfachiodierung untersucht werden. Zunächst sollte dazu die Umsetzung mit Bortrifluorid und NIS untersucht werden. Dazu wurde das Edukt **42** in THF vorgelegt und anschließend mit NIS und Bortrifluorid versetzt und die Lösung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde keine vollständige Umsetzung des Eduktes beobachtet und es keine Diiodierung erhalten. Stattdessen wurde bereits das triiodierte Produkt **177** isoliert (**Schema 4.26**). Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das Produkt in einer Ausbeute von 59% erhalten werden.



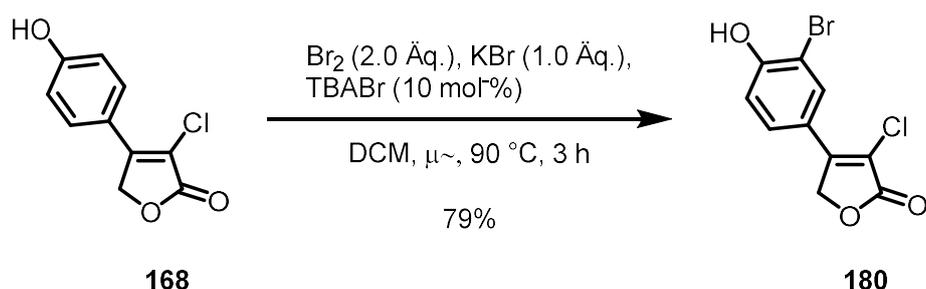
**Schema 4.26:**  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  vermittelte Triiodierung zu Verbindung **178**.

Die diiodierte Verbindung **179** konnte als Nebenprodukt bei der Synthese der monoiodierten Verbindung **175** erhalten werden. Dies konnte darauf zurückgeführt werden, dass bei der Synthese mit Wasser verunreinigtes NIS verwendet wurde (**Schema 4.27**). Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Trennung konnte ein deutlicher Überschuss an monoiodierter Verbindung **175** in einer Ausbeute von 68% erhalten werden. Die zweifachiodierte Verbindung **179** konnte in einer Ausbeute von 18% erhalten werden. Da diese Verbindung nur als Nebenprodukt erhalten wurde, wurde die Synthese dieser Verbindung nicht weiter untersucht.



**Schema 4.27:** Synthese der iodierten Verbindungen **175** und **179**.

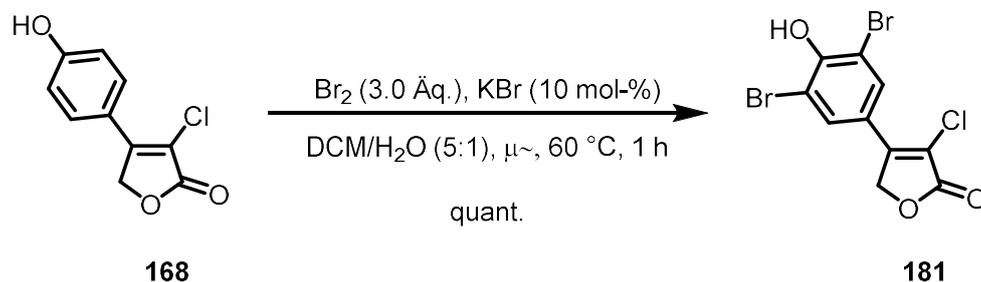
Neben den bereits beschriebenen Halogenierungsmustern sollten auch Verbindungen untersucht werden, welche gemischte Halogenierungsmuster aufweisen. Dazu sollte ausgehend von der chlorierten Verbindung **168** zunächst nach literaturbekannter Synthese die Einfachbromierung des phenolischen Substituenten durchgeführt werden.<sup>[25]</sup> Dazu wurde das Edukt **168** in absolutem DCM vorgelegt, anschließend mit Kaliumbromid und Brom versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 16 h konnte keine vollständige Umsetzung beobachtet werden, weshalb die Lösung für weitere 24 h gerührt wurde. Auch dies führte nicht zur vollständigen Umsetzung. Eine längere Reaktionszeit und weitere Zugabe von Brom zeigte keine Verbesserung. Es wurde lediglich ein Gemisch aus Edukt **168** und Produkt **180** erhalten, welches säulenchromatographisch nicht trennbar war. Ein möglicher Grund dafür ist die schlechte Löslichkeit des Eduktes **168** in DCM. Aus diesem Grund wurde die Reaktionslösung erhitzt. Um eine möglichst hohe Temperatur zu erreichen, wurde dieses mittels Mikrowellenstrahlung durchgeführt (**Schema 4.28**). Dazu wurden Edukt **168**, Brom und Kaliumbromid in DCM vorgelegt. Zusätzlich wurde noch Tetrabutylammoniumbromid verwendet, da DCM sich aufgrund des geringen Dipolmoments schlecht unter Mikrowellenbestrahlung erhitzen lässt. Die Reaktionslösung wurde anschließend für 3 h auf 90 °C erhitzt. Dieses führte zu einer selektiven Reaktion und vollständigen Umsetzung des Eduktes **168**. Nach wässriger Aufarbeitung mit gesättigter Natriumsulfitlösung und anschließender säulenchromatographischer Reinigung konnte das gewünschte Produkt **180** in einer Ausbeute von 79% erhalten werden.



**Schema 4.28:** Kaliumbromid vermittelte Bromierung zu Verbindung **180**.

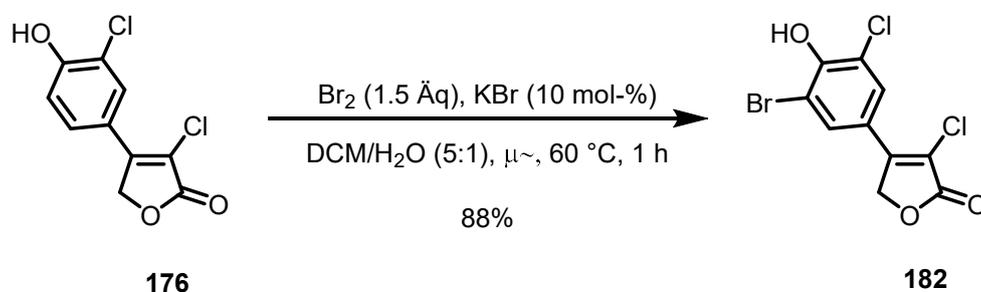
Zusätzlich sollte auch ausgehend von Verbindung **168** die Dibromierung des phenolischen Substituenten untersucht werden. Bei Vorversuchen konnte festgestellt werden, dass die Verwendung von Brom und Kaliumbromid in einem Lösungsmittelgemisch aus DCM und Wasser zu einer Dibromierung führt. So wurde das Edukt **168** in einem Lösungsmittelgemisch aus DCM und Wasser (Verhältnis 5:1) vorgelegt und anschließend mit Kaliumbromid und Brom versetzt. Die Reaktionslösung wurde anschließend für 1 h mittels Mikrowellenstrahlung auf 60 °C erhitzt (**Schema 4.29**). Es wurde eine vollständige Umsetzung beobachtet und das

Produkt **181** konnte ohne weitere Reinigung nach wässriger Aufarbeitung in einer quantitativen Ausbeute erhalten werden.



**Schema 4.29:** Kaliumbromid vermittelte Dibromierung zu Verbindung **181** in einem Lösungsmittelgemisch aus DCM und Wasser (5:1).

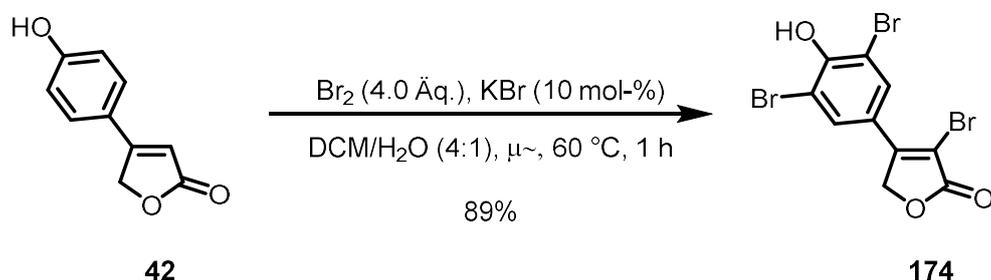
Anschließend wurde versucht, die zuvor beschriebenen Bedingungen auf die Bromierung der zweifachchlorierten Verbindung **176** zu übertragen (**Schema 4.30**). So wurde das Edukt **176** in einem Gemisch aus DCM und Wasser (5:1) vorgelegt und anschließend mit Brom und Kaliumbromid versetzt. Die Lösung wurde für 1 h mittels Mikrowellenstrahlung auf 60 °C erhitzt, was zu einer vollständigen Umsetzung des Eduktes **176** führte. Nach wässriger Aufarbeitung und Umkehrphasenchromatographie wurde die gewünschte Verbindung **182** in einer Ausbeute von 88% erhalten.



**Schema 4.30:** Kaliumbromid vermittelte Bromierung zu Verbindung **182**.

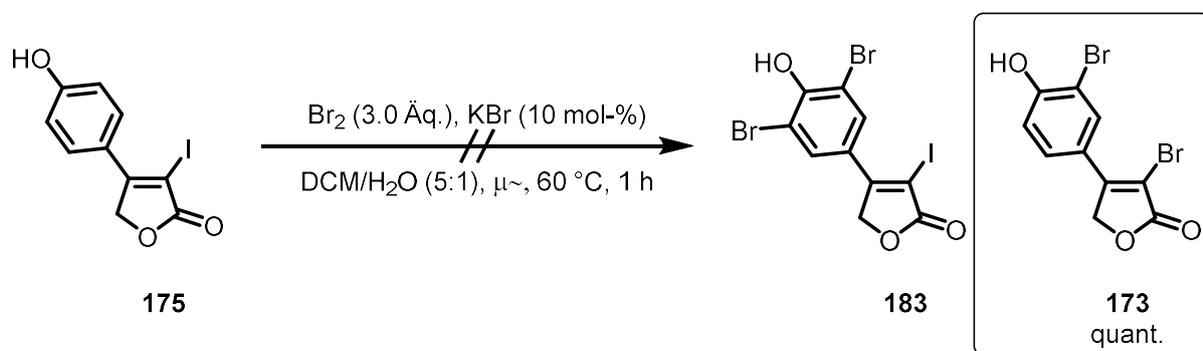
Um eine schnellere und einfachere Synthese zur tribromierten Verbindung **165** zu erreichen (vgl. **Schema 4.23**), wurde ebenfalls versucht, diese robuste Methode für die Tribromierung von Verbindung **42** zu verwenden. Dazu wurden äquivalente Reaktionsbedingungen, wie zuvor beschrieben, verwendet (vgl. **Schema 4.29**). Das Edukt **42** wurde in DCM/Wasser (4:1) vorgelegt und anschließend mit Kaliumbromid und Brom versetzt. Die Lösung wurde für 1 h mittels Mikrowellenstrahlung auf 60 °C erhitzt (**Schema 4.31**), was zu einer vollständigen Umsetzung des Eduktes **42** führte. Nach wässriger Aufarbeitung und Umkehrphasensäulenchromatographie konnte das gewünschte Produkt **174** in einer Ausbeute von 89% erhalten werden. Die Ausbeute ist zwar im Vergleich zu der Tribromierung mit NBS und TFA

geringer, jedoch konnte die Reaktionszeit mit dieser Methode um 45 h verkürzt werden. Ebenso ist diese Methode deutlich robuster und kann ohne die Verwendung von Schutzgastechiken durchgeführt werden.



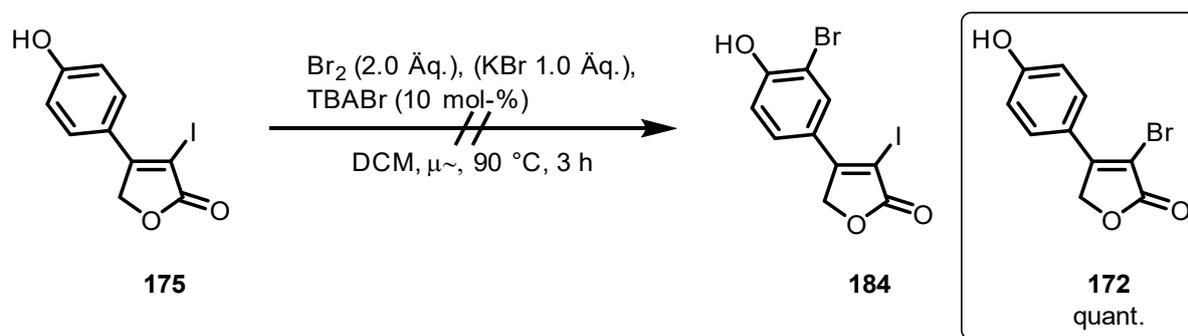
**Schema 4.31:** Mikrowellen induzierte Tribromierung von Verbindung **42**.

Weiterhin sollte untersucht werden, inwiefern eine Bromierung des Aromaten der monoiodierten Verbindung **175** möglich ist. Dazu wurde das Edukt **175** in DCM/Wasser (5:1) vorgelegt und anschließend mit Brom und Kaliumbromid versetzt (**Schema 4.32**). Erhitzen auf 60 °C für 1 h mittels Mikrowellenstrahlung führte zu einer vollständigen Umsetzung des Eduktes **175**, jedoch konnte nicht die gewünschte Verbindung **183** erhalten werden. Stattdessen wurde ein Austausch des Iod-Substituenten gegen Brom beobachtet. Zusätzlich wurde die 3'-Position des phenolischen Substituenten bromiert und es konnte Verbindung **173** in quantitativer Ausbeute erhalten werden.



**Schema 4.32:** Versuch der Darstellung der gemischt halogenierten Verbindung **183** durch Bromierung der monoiodierten Verbindung **175**.

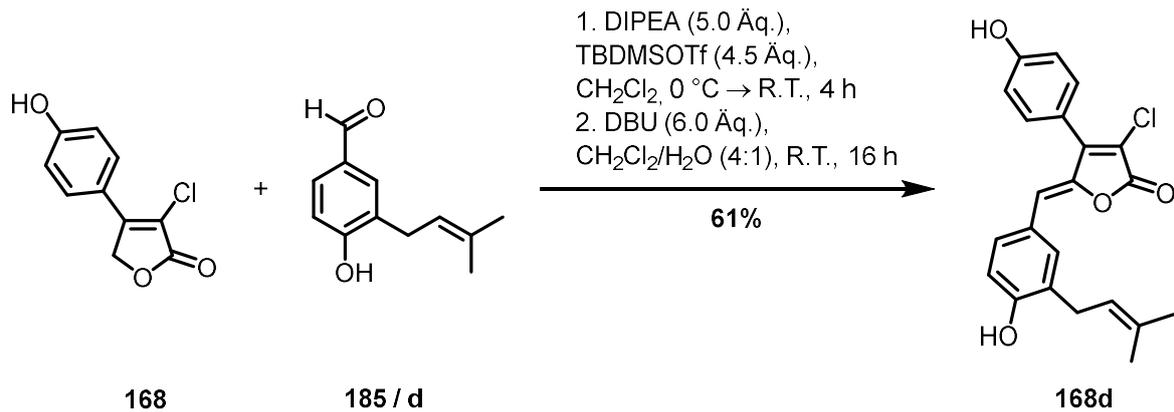
Zusätzlich wurde die Methode in absolutem DCM untersucht (vgl. **Schema 4.28**), um eine Monobromierung des phenolischen Substituenten zu erhalten. Dazu wurde das iodierte Edukt **175** in DCM vorgelegt, mit Brom, Kaliumbromid und Tetrabutylammoniumbromid versetzt und anschließend 3 h mittels Mikrowellenstrahlung auf 90 °C erhitzt. Es konnte auch hier eine vollständige Umsetzung des Edukts beobachtet werden, jedoch wurde nicht das gewünschte Produkt **184** erhalten. Stattdessen wurde ein quantitativer Austausch des Iod-Substituenten gegen Brom zur monobromierten Verbindung **172** beobachtet (**Schema 4.33**) und konnte per HRMS und NMR-Spektroskopie bestätigt werden.



**Schema 4.33:** Versuch der Darstellung der gemischt halogenierten Verbindung **184** durch Bromierung der monoiodierten Verbindung **175**.

#### 4.1.4 Synthese von Rubroliden und deren Analoga

Mit diesen synthetisierten halogenierten Vorläuferverbindungen konnten Untersuchungen zur Synthese der Rubrolide und deren Analoga durchgeführt werden. Im Fokus standen zunächst das chlorierte Analogon von Rubrolid R **22** (**Schema 4.34**). Dazu wurden modifizierte Bedingungen von Boukouvalas verwendet.<sup>[25]</sup> Als Base diente dazu zunächst DIPEA, von welcher 2.0 Äquivalente addiert mit nochmals 1.5 Äquivalente pro Hydroxygruppe verwendet wurde. Daneben kam noch *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethanesulfonat (TBDMSOTf) zum Einsatz, welches zum einen als *in situ* Schutzgruppe der Hydroxygruppe diente und zum anderen zur Aktivierung des Furanons eingesetzt wurde. Hiervon wurden 1.5 Äquivalente addiert mit nochmals 1.5 Äquivalente pro Hydroxygruppe verwendet. Besonders bei der Synthese von Rubrolid R Derivaten musste darauf geachtet werden, dass mehr Base als TBDMSOTf verwendet wurde, um einen Ringschluss in einem zu sauren Milieu zu verhindern. So wurde das chlorierte Edukt **168** in DCM unter wasserfreien Bedingungen vorgelegt und bei 0 °C mit Base und TBDMSOTf versetzt. Diese Lösung wurde 30 Minuten gerührt und anschließend ein Überschuss des Aldehyds **185** / **d** zugegeben. Die Lösung wurde weitere 30 Minuten bei 0 °C und anschließend 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Entfernung der TBDMS-Schutzgruppe und als Reagenz für die Kondensation wurde abschließend DBU und Wasser zugegeben. Diese Lösung wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt, was zur vollständigen Umsetzung des Eduktes und Bildung des gewünschten Produktes führte. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Dabei wurde ein *E/Z*-Gemisch des Produktes von 1/>20 erhalten. Da für die Evaluierung der biologischen Aktivität das reine *Z*-Derivat benötigt wurde, musste das Produkt **168d** weiter über Umkehrphasenchromatographie gereinigt werden, wodurch das reine *Z*-Isomer in einer Ausbeute von 61% erhalten wurde.



Schema 4.34: Synthese von 3-Chlor-Rubrolid R **168d**.

In **Abbildung 4.4** ist das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Produktes **140d** zu sehen. Im Hochfeld sind zwei Resonanzen bei 1.68 bzw. 1.70 ppm zu sehen. Diese sind nicht aufgespalten und weisen jeweils ein Integral von 3.00 auf. Aufgrund des Integrals und der nicht vorhandenen Aufspaltung konnten diese den Methylgruppen der Prenylkette zugeordnet werden. Interessanterweise handelt es sich dabei zwar um chemisch, aber nicht um magnetisch äquivalente Protonen. Dieses Phänomen konnte bereits bei vergleichbaren Verbindungen beobachtet werden.<sup>[112]</sup>

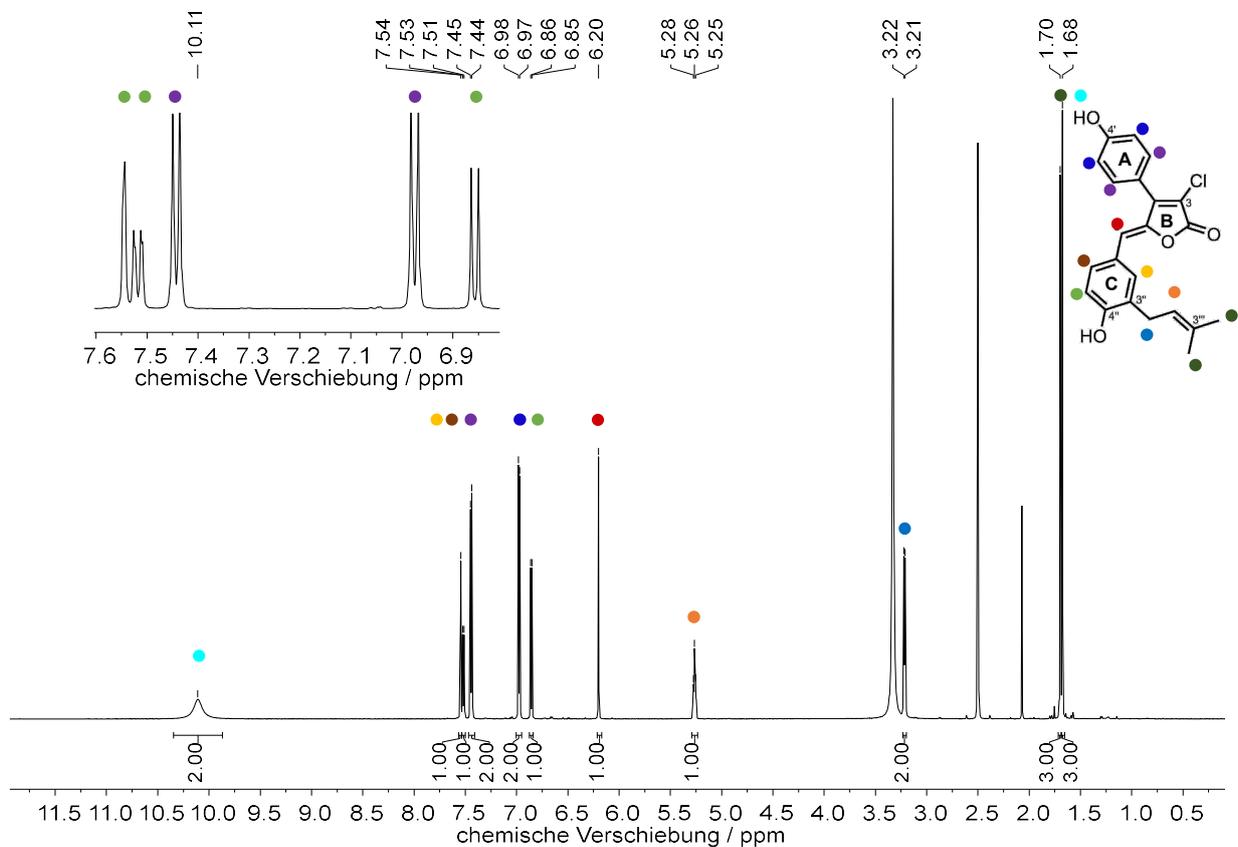


Abbildung 4.4: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-Rubrolid R **168d**.

Von der Prenylkette können noch zwei Resonanzen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum gefunden werden. Zum einen eine Resonanz, welche um 3.21 ppm verschoben und zum Dublett aufgespalten ist. Diese kann den Protonen der Methylengruppe zugeordnet werden und liegt somit ebenfalls in dem erwarteten Bereich. Zusätzlich kann eine für Prenylketten charakteristische, zum Triplet aufgesplattene, Resonanz mit einem Integral von 1.00 bei 5.26 ppm gefunden werden. Diese kann zweifelsfrei dem Proton in 2''-Position zugeordnet werden. Die Resonanz bei 6.20 ppm mit einem Integral von 1.00 und ohne Aufspaltung kann dem Proton der vinylischen Position 6-H zugeordnet werden und liegt somit in dem erwarteten Bereich literaturbekannter Rubrolide.<sup>[25]</sup> Neben diesem sind noch weitere 5 aromatische Resonanzen zu finden. Zwei davon weisen ein Integral von 2.00 auf und können somit zweifelsfrei den Protonen des A-Rings zugeordnet werden. Sie sind zum Dublett aufgespalten und weisen eine Kopplungskonstante von 8.7 Hz auf, was ebenfalls in dem erwarteten Bereich für eine  $^3J$ -Kopplung für aromatische Resonanzen liegt. Dabei kann die tieffeldverschobenere Resonanz bei 7.45 ppm den Protonen 2'-H bzw. 6'-H zugeordnet werden. Dementsprechend wurden die Protonen 3'-H bzw. 5'-H der Resonanz bei 6.98 ppm zugeordnet. Die tieffeldverschobene, sehr breite Resonanz bei 10.11 ppm mit einem Integral von 2.00 konnte aufgrund ihrer Verschiebung und Breite den Protonen der Hydroxygruppen zugeordnet werden.

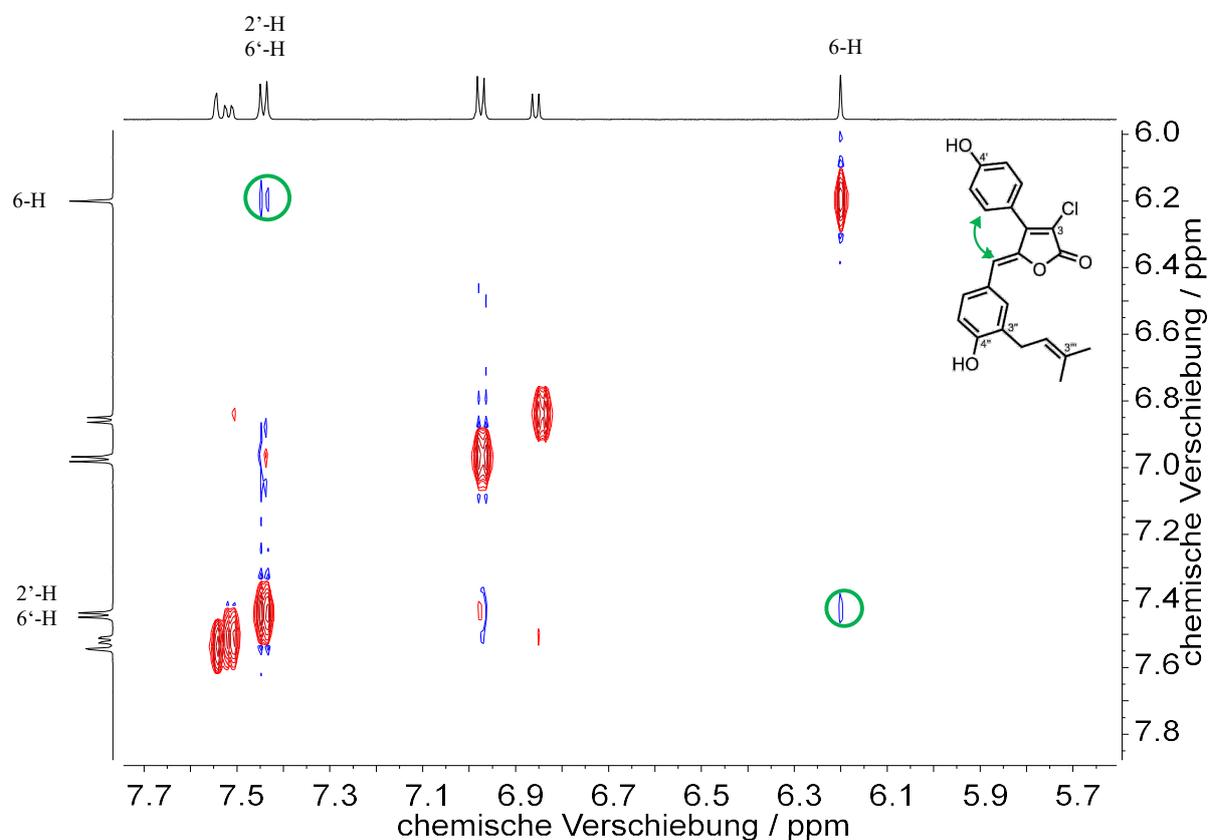
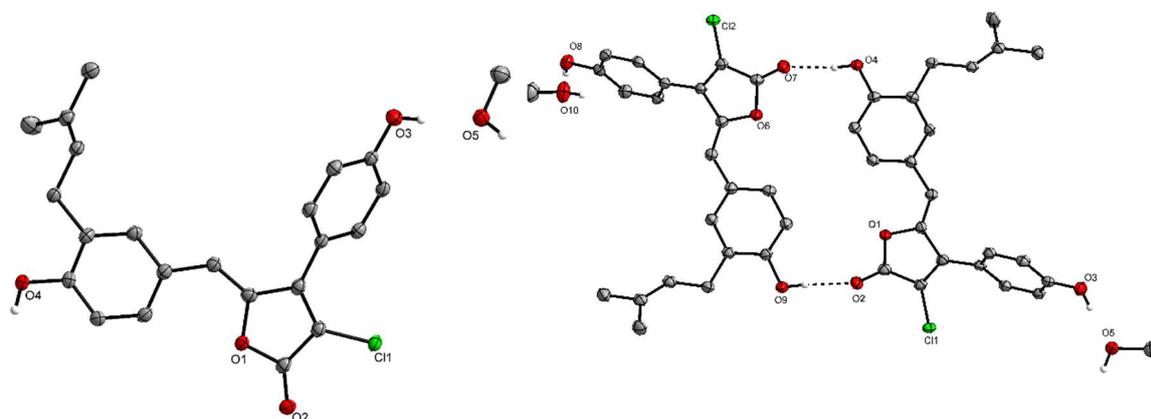


Abbildung 4.5: NOESY-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K) von 3-Chlor-Rubrolid R 168d.

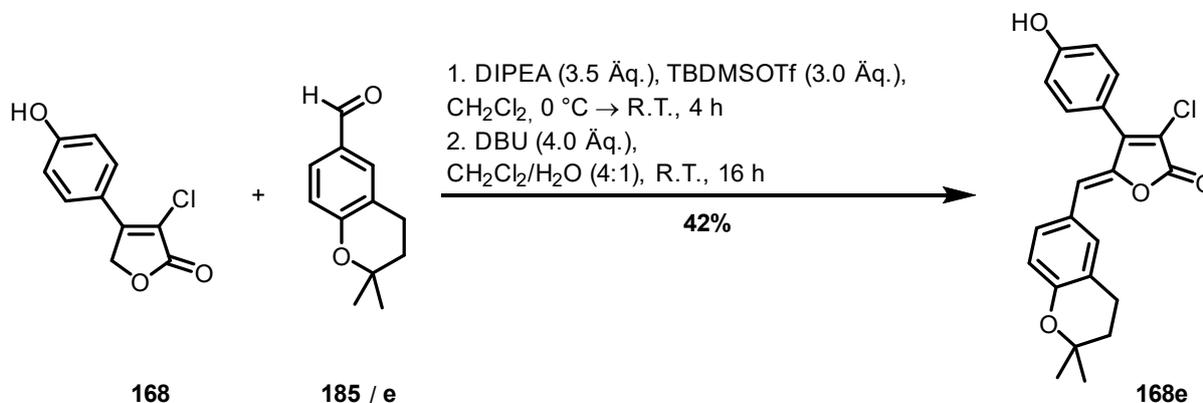
Die restlichen Resonanzen, welche jeweils ein Integral von 1.00 aufweisen, konnten wegen ihres Aufspaltungsmusters den entsprechenden Protonen zugeordnet werden. Die Resonanz bei 7.52 ppm, welche zum Dublett vom Dublett aufspaltet, wurde dem Proton 6''-H zugeordnet. Die Resonanz bei 7.54 ppm weist eine Aufspaltung zum Dublett mit einer Kopplungskonstante von 2.0 Hz auf, was für eine  $^4J$ -Kopplung spricht und somit dem Proton 2'-H zugeordnet wurde. Das Dublett bei 6.86 ppm weist eine Kopplungskonstante von 8.4 Hz auf und liegt somit in dem erwarteten Bereich einer  $^3J$ -Kopplung und kann somit zweifelsfrei dem Proton 5'-H zugeordnet werden. Um die Konformation der dargestellten Verbindung zu belegen, wurde ein NOESY-NMR-Spektrum aufgenommen (**Abbildung 4.5**). Als NOE-Kopplung von Interesse war in diesem Fall die Kopplung zwischen 6-H und 6'-H (oranger Kreis), welche zweifelsfrei die Darstellung des *Z*-Isomers von 3-Chlor-Rubrolid R **168d** belegen konnte. Neben dieser Methode wurde ebenfalls versucht, Einkristalle zu erhalten, um diese röntgendiffraktometrisch zu untersuchen. Durch Übersichten von Wasser mit einer Lösung aus 3-Chlor-Rubrolid R **168d** in Methanol konnten messbare Einkristalle erhalten werden. In **Abbildung 4.6** ist die Molekülstruktur im Einkristall von 3-Chlor-Rubrolid R **168d** gezeigt. Zu sehen ist zum einen die reine Struktur der Verbindung (links) und zum anderen die asymmetrische Einheit. Die Verbindung kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe *Pbcn* und es befinden sich jeweils zwei Moleküle von 3-Chlor-Rubrolid R **168d** und Methanol in der asymmetrischen Einheit. Mit Hilfe dieser Kristallstruktur kann ebenfalls zweifelsfrei belegt werden, dass es sich um das *Z*-Isomer der Verbindung handelt. In der asymmetrischen Einheit ist zu erkennen, dass die Verbindung im Festkörper ein Dimer bildet, in welchem zwei Moleküle über Wasserstoffbrücken zwischen den carbonylischen Sauerstoffatomen des Furanonrings und den Wasserstoffatomen der Hydroxygruppe des arylischen Substituenten miteinander verbunden sind. Dabei liegen die Atome dieses arylischen Substituenten und des Furanonrings in einer fast planaren Ebene und die restlichen arylischen Substituenten sind in einem Winkel von  $50.44(6)^\circ$  bzw.  $48.49(7)^\circ$  aus dieser Ebene herausgedreht. Die beiden rausgedrehten arylischen Substituenten stehen in einem Winkel von  $2.68(9)^\circ$  zueinander und sind somit fast parallel. Die Cl-C Bindungen liegen mit  $1.702(3) \text{ \AA}$  bzw.  $1.698(3) \text{ \AA}$  in dem zu erwartenden Bereich, sind jedoch im Vergleich zu anderen  $sp^2$ -hybridisierten Molekülen leicht verkürzt.<sup>[113,114]</sup> Neben dieser lag das Interesse auf der Bindungslänge der vinylogenen Position. Die C-C-Bindungslänge liegt zwischen C5 und C6 mit  $1.340(4) \text{ \AA}$  bzw.  $1.342(4) \text{ \AA}$  ebenfalls im erwarteten Bereich. Die Länge der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den beiden Molekülen betragen  $1.864(2) \text{ \AA}$  bzw.  $1.912(2) \text{ \AA}$  und unterscheiden sich somit leicht voneinander. Neben der bisher beschriebenen

Analytik konnte die Summenformel von 3-Chlor-Rubrolid R **168d** mittels HRMS (ESI) mit einer Abweichung von 3.15 ppm bestätigt werden.



**Abbildung 4.6:** Molekülstruktur im Einkristall von 3-Chlor-Rubrolid R **168d**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

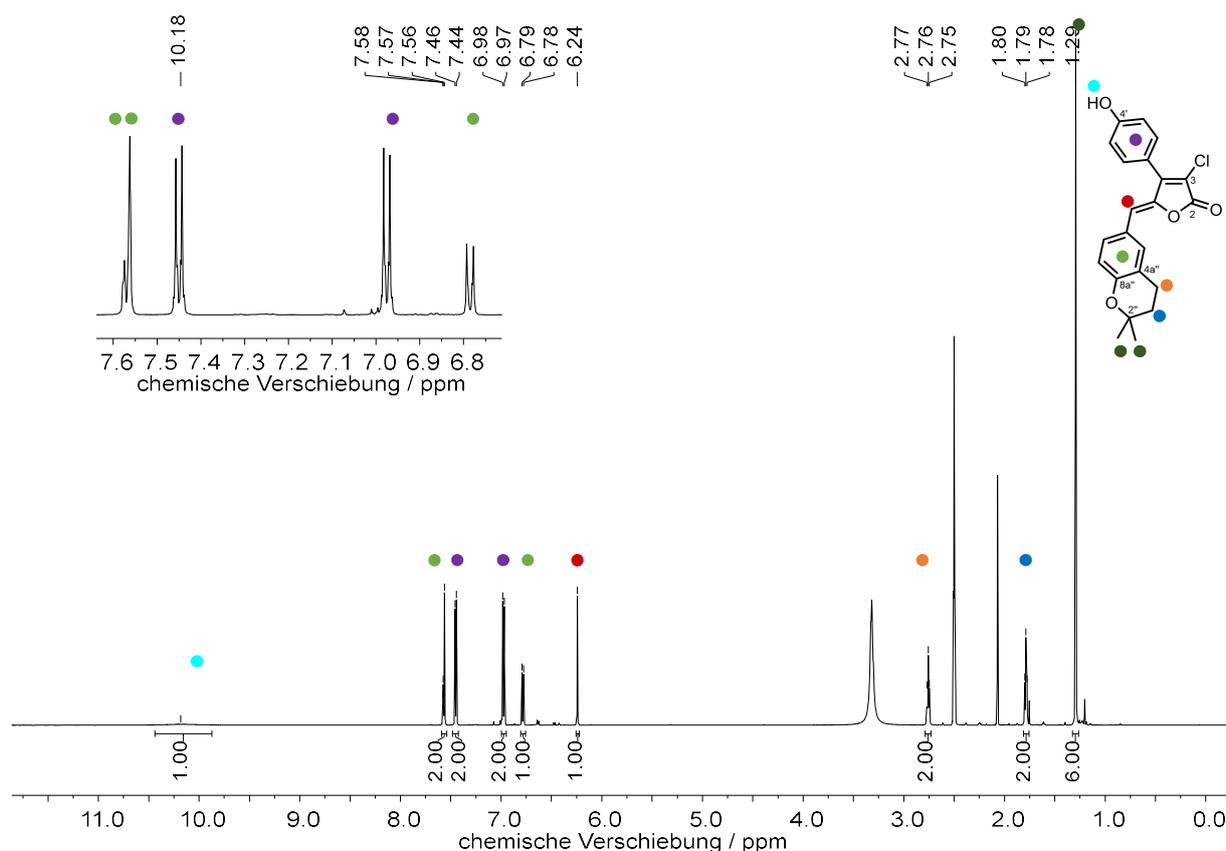
Neben der Synthese des halogenierten Derivats von Rubrolid R **168d** stand die Synthese der äquivalenten Verbindung von Rubrolid S **168e** im Fokus. Dazu wurden ähnliche Reaktionsbedingungen wie bei der Synthese von 3-Chlor-Rubrolid R **168d** verwendet. So wurde zunächst das Edukt **168** in absolutem Dichlormethan vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und anschließend mit TBDMSOTf (3.0 Äq.) und DIPEA (3.5 Äq.) versetzt. Aufgrund der geringeren Anzahl an Hydroxygruppen wurden hier jeweils 1.5 Äquivalente im Vergleich zu 3-Chlor-Rubrolid R **168d** weniger verwendet. Die Lösung wurde weiter für 30 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor der entsprechende Aldehyd **186 / e** zugegeben wurde. Die Lösung wurde nun weitere 30 min bei 0 °C und anschließend 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Zum Entschütten und für die Eliminierung wurde DBU (4.0 Äq.) und Wasser zugegeben und die Lösung für 16 h gerührt.



**Schema 4.35:** Synthese von 3-Chlor-Rubrolid S **168e**.

Nach anschließender Normalphasenchromatographie konnte die Verbindung **168e** in einem *E/Z*-Verhältnis von 1/>20 erhalten werden. Durch anschließende Umkehrphasensäulenchromatographie konnte das reine *Z*-Isomer in einer Ausbeute von 42% erhalten werden.

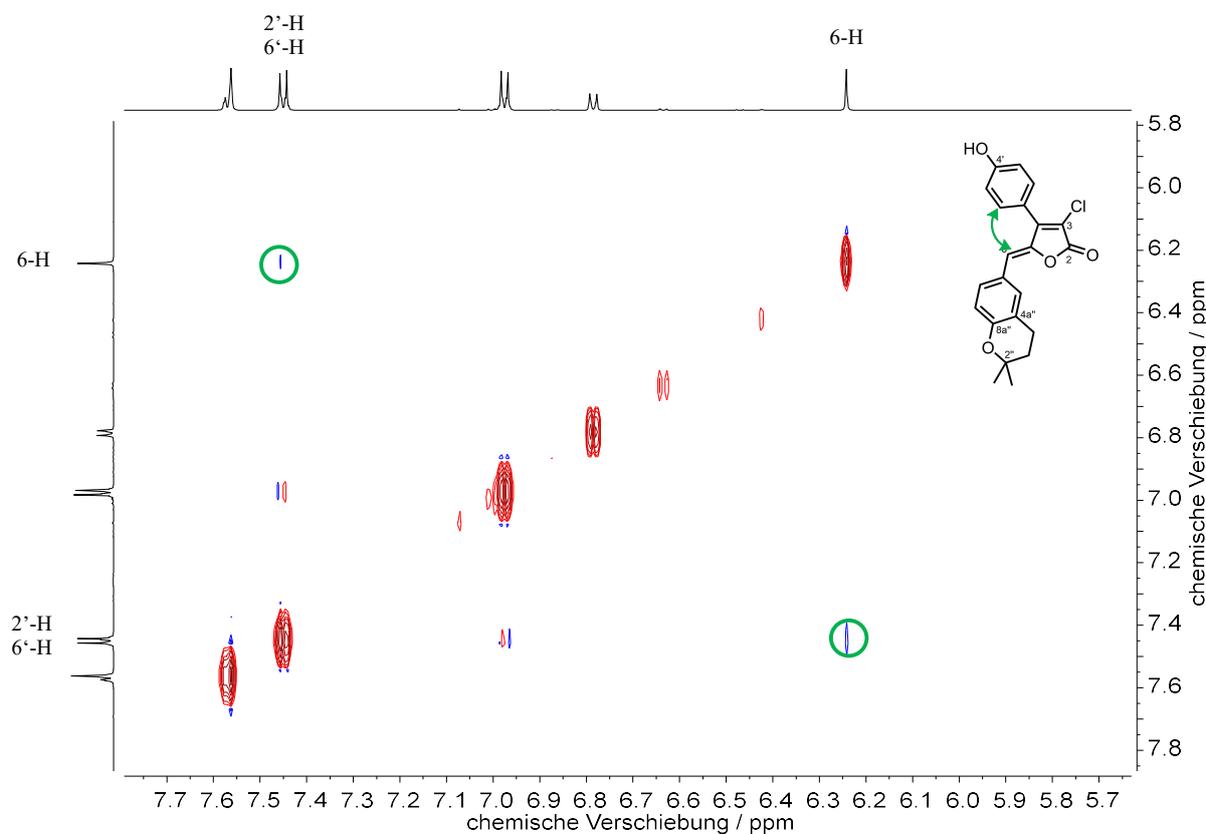
In **Abbildung 4.7** ist das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3-Chlor-Rubrolid S **168e** gezeigt. Im Hochfeld befindet sich eine Resonanz ohne Aufspaltung mit einer Verschiebung von 1.29 ppm und einem Integral von 6.0, welche zweifelsfrei den Methoxygruppen des Chromans (C-Ring, hellgrün) zugeordnet werden kann. Daneben befinden sich zwei Resonanzen, welche zum Triplet aufgespalten sind und ein Integral von 2.0 aufweisen. Mit jeweils einer Kopplungskonstante von 6.7 Hz liegen diese in dem erwarteten Bereich einer  $^3J$ -Kopplung von Methylengruppen und wurden den Methylengruppen des Chromanrings zugeordnet. Über HMBC-NMR-Spektroskopie konnten diese beiden Resonanzen weiter zugeordnet werden. So wurde die Resonanz bei einer Verschiebung von 1.79 ppm den Protonen 3''-H<sub>2</sub> und die Resonanz bei 2.76 ppm den Protonen 4''-H<sub>2</sub> zugeordnet.



**Abbildung 4.7:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-Rubrolid S **168e**.

Im aliphatischen Bereich konnte die charakteristischste Resonanz von 3-Chlor-Rubrolid S **168e** gefunden werden. Dabei handelt es sich um das Proton der Doppelbindung 6-H, welches dem Singulett bei 6.24 ppm mit Integral 1.0 zugeordnet wurde. Im Tieffeld, bei

10.18 ppm, wurde eine sehr breite Resonanz mit einem Integral von 1.0 beobachtet, welche aufgrund der Verschiebung und der Breite dem Proton der Hydroxylgruppe zugeordnet wurde. Neben diesen Resonanzen wurden noch vier aromatische Resonanzen beobachtet. Zwei von diesen sind zum Dublett, mit einer Kopplungskonstanten von jeweils 8.6 Hz, aufgespalten und weisen ein Integral von 2.0 auf. Diese konnten zweifelsfrei den Protonen des Rings B zugeordnet werden. Mittels HMBC-NMR-Spektroskopie konnten diese genauer zugeordnet werden. Somit wurde die Resonanz bei 6.98 ppm den Protonen 3'-H und 5'-H und die Resonanz bei 7.45 ppm den Protonen 2'-H und 6'-H zugeordnet. Bei 6.79 ppm wurde eine Resonanz, welche zum Dublett aufspalteten ist, beobachtet. Diese weist ein Integral von 1.0 und eine Kopplungskonstante von 9.2 Hz auf, was für eine aromatische  $^3J$ -Kopplung spricht. Somit wurde die Resonanz dem Proton 8''-H zugeordnet. Bei der letzten Resonanz handelt es sich um ein Multiplett mit Integral 2.0. Es ist direkt ersichtlich, dass es sich dabei um 2 Resonanzen handelt, welche überlagern. Dabei handelt es sich zum einen um ein Dublett mit sehr kleinen Kopplungskonstanten und zum anderen um ein Dublett vom Dublett. Diese Signale können den Protonen 5''-H und 7''-H zugeordnet werden.

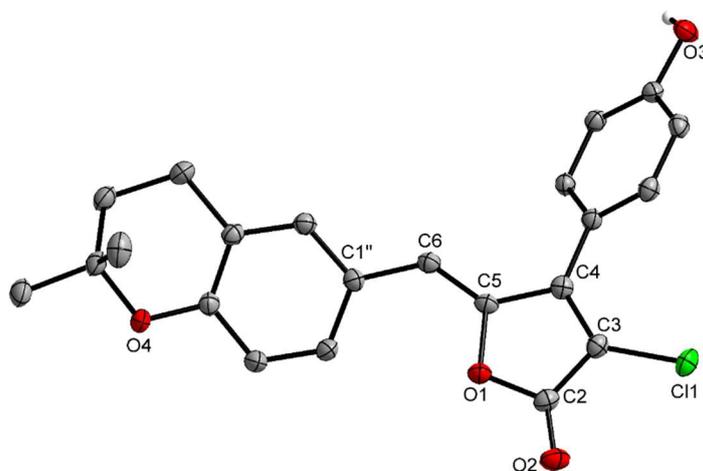


**Abbildung 4.8:** NOESY-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-Rubroid S **168e**.

Um die Konformation der Verbindung zu bestimmen, wurde diese ebenfalls mittels NOESY-NMR-Spektroskopie untersucht. Eine Kopplung zwischen den Protonen 6-H und 6'-H wurde

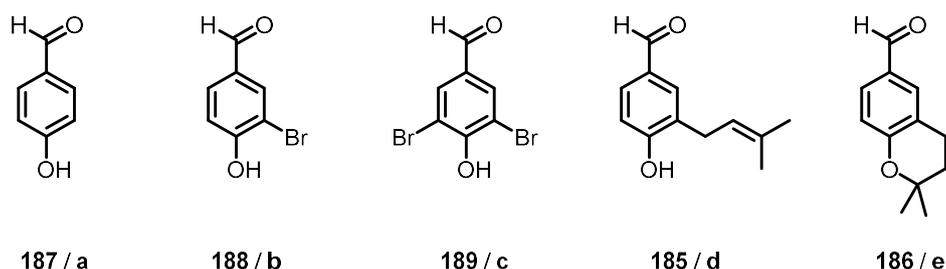
dabei beobachtet (**Abbildung 4.8**), welche das Vorliegen des *Z*-Isomers belegt. Die Summenformel der Verbindung konnte mittels HRMS (ESI) mit einer Abweichung von 0.79 ppm bestätigt werden.

Durch Überschichten von Wasser mit einer Lösung aus 3-Chlor-Rubrolid S **168e**, gelöst in Methanol, konnten Einkristalle in Form von gelben Blöcken erhalten werden, welche röntgendiffraktometrisch untersucht wurden. In **Abbildung 4.9** ist die Molekülstruktur im Einkristall von 3-Chlor-Rubrolid S **168e** gezeigt. Die Verbindung kristallisiert in der triklinen Raumgruppe *P*-1 mit einem Molekül pro asymmetrischer Einheit. Der Chromanring ist im Festkörper um 21.79(3)° aus der Ebene des Furanonrings herausgedreht. Im Vergleich dazu ist der arylische Substituent deutlich stärker mit 45.01(2)° aus dieser Ebene herausgedreht. Die Bindungslänge der C-Cl Bindung ist mit 1.705(1) Å leicht länger als die entsprechende Bindungslänge von 3-Chlor-Rubrolid R **168d**. Die C-C Bindungslänge der Doppelbindung zwischen C-5 und C-6 ist mit 1.343(2) Å ebenfalls in dem Bereich wie bereits für 3-Chlor-Rubrolid R **168d** beschrieben. Der Winkel zwischen den Atomen C-1'', C-6 und C-5 beträgt 128.8(1)° und der Winkel zwischen C-6, C-5 und C-4 ist 129.9(1)° und somit sind beide Winkel leicht größer als für eine sp<sup>2</sup>-Hybridisierung erwartet. Dahingegen liegt der Winkel zwischen C-6, C-5 und O-1 mit 121.6(1)° exakt in dem zu erwartenden Bereich. Die C-O Bindungslänge des Carbonyls ist mit 1.213(2) Å in dem zu erwartenden Bereich.<sup>[115]</sup> Die Bindungslänge zwischen C-3 und C-4 ist mit 1.357(2) Å leicht länger als erwartet. Die C-O Bindungslänge der Hydroxygruppe ist 1.363(2) Å ebenfalls in dem erwarteten Bereich.<sup>[15]</sup>



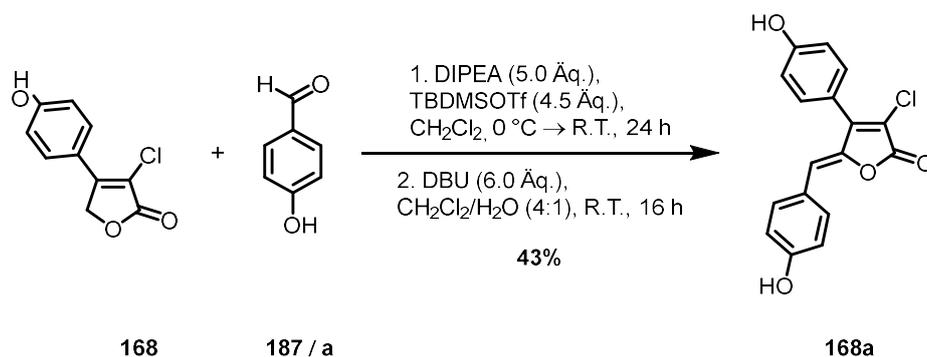
**Abbildung 4.9:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung **168e**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Ausgehend von diesen Ergebnissen sollte eine Bibliothek an neuen Rubrolid Derivaten synthetisiert werden. Dazu wurden die in Kapitel 4.1.3 synthetisierten Vorläuferverbindungen verwendet, um eine Vielzahl an unterschiedlichen Halogenierungsmustern zu erhalten. Zusätzlich wurden die in **Abbildung 4.10** gezeigten Aldehyde für die Synthese verwendet, um von jeder zuvor dargestellten Vorläuferverbindung fünf Derivate zu synthetisieren. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse bezogen auf die biologischen Daten und sollten Trends aufweisen, um den Einfluss der Halogenatome auf die biologische Aktivität besser zu verstehen.



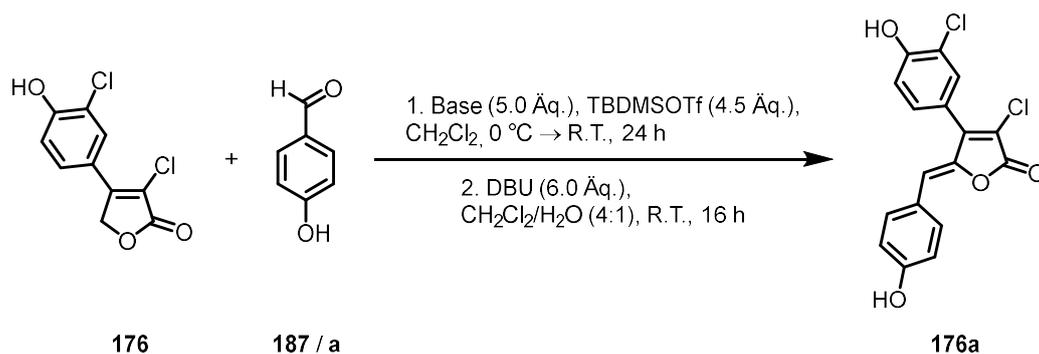
**Abbildung 4.10:** Für die Synthese der Rubrolid Bibliothek verwendete Aldehyde.

Aufgrund der Vielzahl an Derivaten sollte zunächst eine allgemeine Arbeitsvorschrift entwickelt werden, um die Synthese zu vereinfachen. Dazu wurden zunächst die zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen aufgegriffen und mittels Reaktionskontrolle für verschiedene Derivate die optimale Reaktionszeit untersucht. Es stellte sich heraus, dass eine Reaktionszeit von 24 h für die Aldolreaktion und 16 h für die Eliminierung und Entschützung optimal war. Die optimierte Reaktionszeit ist in **Schema 4.36** am Beispiel der Synthese von 3-Chlor-Rubrolid E **168a** gezeigt.



**Schema 4.36:** Am Beispiel der Synthese von 3-Chlor-Rubrolid E **168a** gezeigte Reaktionszeitoptimierung.

Neben der Reaktionszeit wurde versucht, die Reaktionsbedingungen zu optimieren. Der Fokus lag dabei zunächst auf der verwendeten Base. Die Optimierung erfolgte bei der Synthese von 3,3'-Chlor-Rubrolid E **176a** (**Schema 4.37**).



**Schema 4.37:** Optimierung der Reaktionsbedingungen durch Variation der Base bei der Synthese von 3,3'-Chlor-Rubrolid E **176a**.

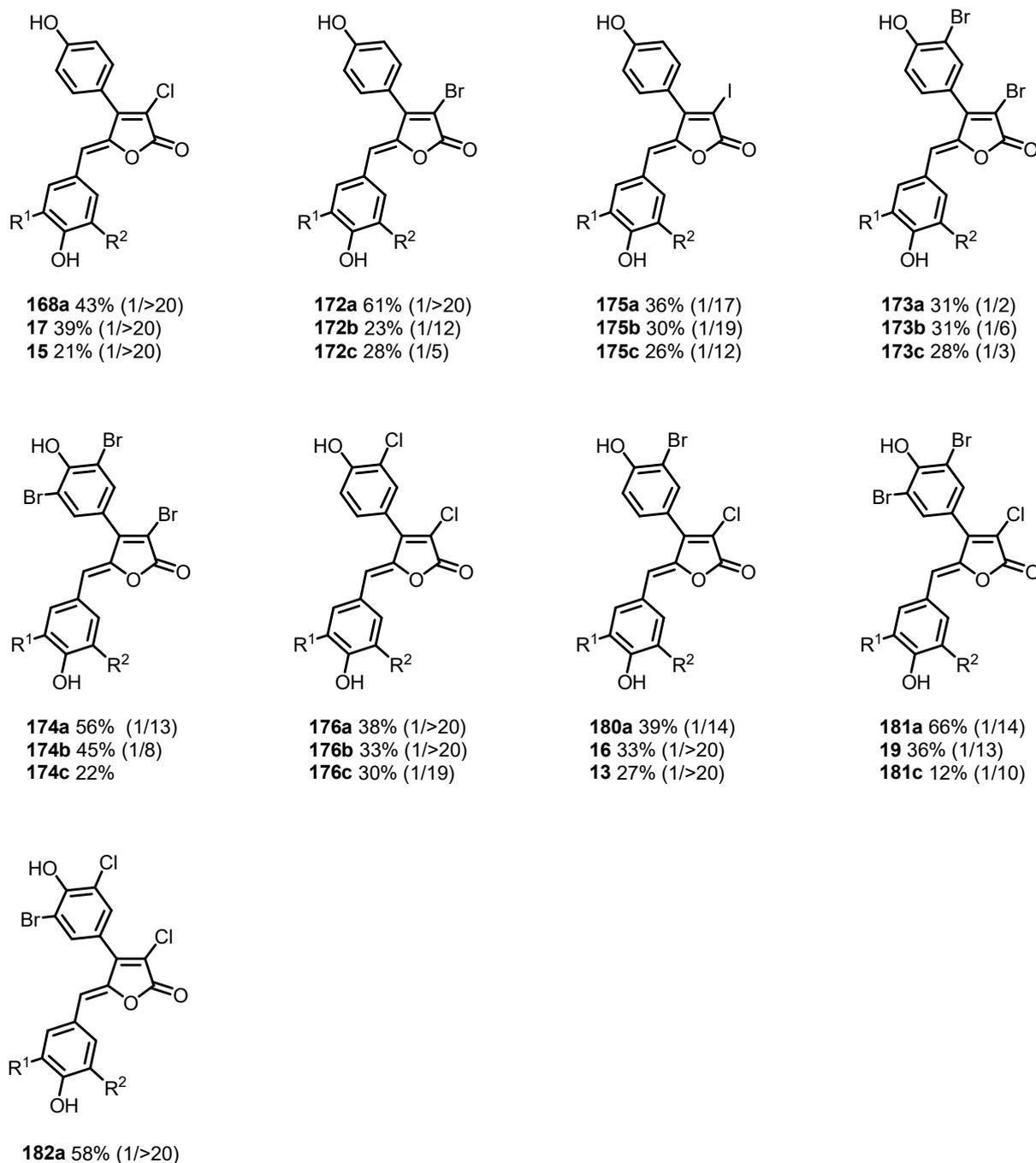
**Tabelle 4.9:** Durchgeführtes Basenscreening bei der Synthese von 3,3'-Chlor-Rubrolid E **176a**. Reaktionsbedingungen: Halogenierte Vorläuferverbindung **176** (1.0 Äq.), Aldehyd **187 / a** (1.5 Äq.), Base (5.0 Äq.), TBDMSOTf (4.5 Äq.), DBU (6.0 Äq.), 1. 0 °C zu R.T., 24 h; 2. Zugabe H<sub>2</sub>O, R.T. 16 h; [a] Microwellenreaktion 1. 60 °C, 30 min + 30 min; 2. 60 °C, 1 h.

Eintrag	Base	Lösungsmittel	Ausbeute
1	DIPEA	DCM	38%
2	NEt <sub>3</sub>	DCM	57%
3	Piperidin	DCM	35%
4	Piperidin	Toluol	14%
5 <sup>[a]</sup>	DIPEA	DCM	12%

In **Tabelle 4.9** sind die Ergebnisse dieses Basenscreenings zu sehen. Zunächst wurden die zuvor beschriebenen Bedingungen mit DIPEA als Base getestet und das gewünschte Produkt **176a** wurde in einer Ausbeute von 38% erhalten. In Eintrag 2 wurde die Base durch Triethylamin ersetzt, was zu einer deutlich verbesserten Ausbeute von 57% führte. Ebenfalls wurde Piperidin als Base verwendet (Eintrag 3), was zu einer Ausbeute von 35% führte. Dieses ist vergleichbar mit der Ausbeute bei der Verwendung von DIPEA als Base. Es wurden zusätzlich die literaturbekannten Bedingungen<sup>[35,116]</sup> mit Piperidin als Base und Toluol als Lösungsmittel verwendet (Eintrag 4). Dies führte zu einer deutlich verschlechterten Ausbeute von 14%. Ebenso wurde untersucht, ob sich die Reaktionszeit mittels Mikrowellenstrahlung verkürzen ließ. Dazu wurde das Edukt **176** in DCM vorgelegt und bei 0 °C mit DIPEA und TBDMSOTf versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 30 min weiter bei 0 °C gerührt, anschließend Aldehyd **187 / a** zugegeben und die Lösung 30 min unter Mikrowellenbestrahlung auf 60 °C erhitzt. Abschließend wurden DBU und Wasser zugegeben und die Reaktionslösung weitere 60 min unter Mikrowellenbestrahlung auf 60 °C erhitzt. Dies führte zu einer geringen Ausbeute von 12%, was auf die zu kurze Reaktionszeit zurückgeführt werden konnte. Da sich jedoch die Reaktionskontrolle generell bei der

Synthese von Rubroliden und besonders bei Mikrowellenreaktionen als schwierig erwies, wurde dieser Ansatz nicht weiterverfolgt. Somit wurden die Reaktionsbedingungen von Eintrag 3 zunächst als besonders vielversprechend betrachtet.

Nachdem sowohl die Reaktionszeit als auch die Reaktionsbedingungen für die Synthese einer Substanzbibliothek optimiert waren, wurden die entsprechenden Verbindungen synthetisiert.

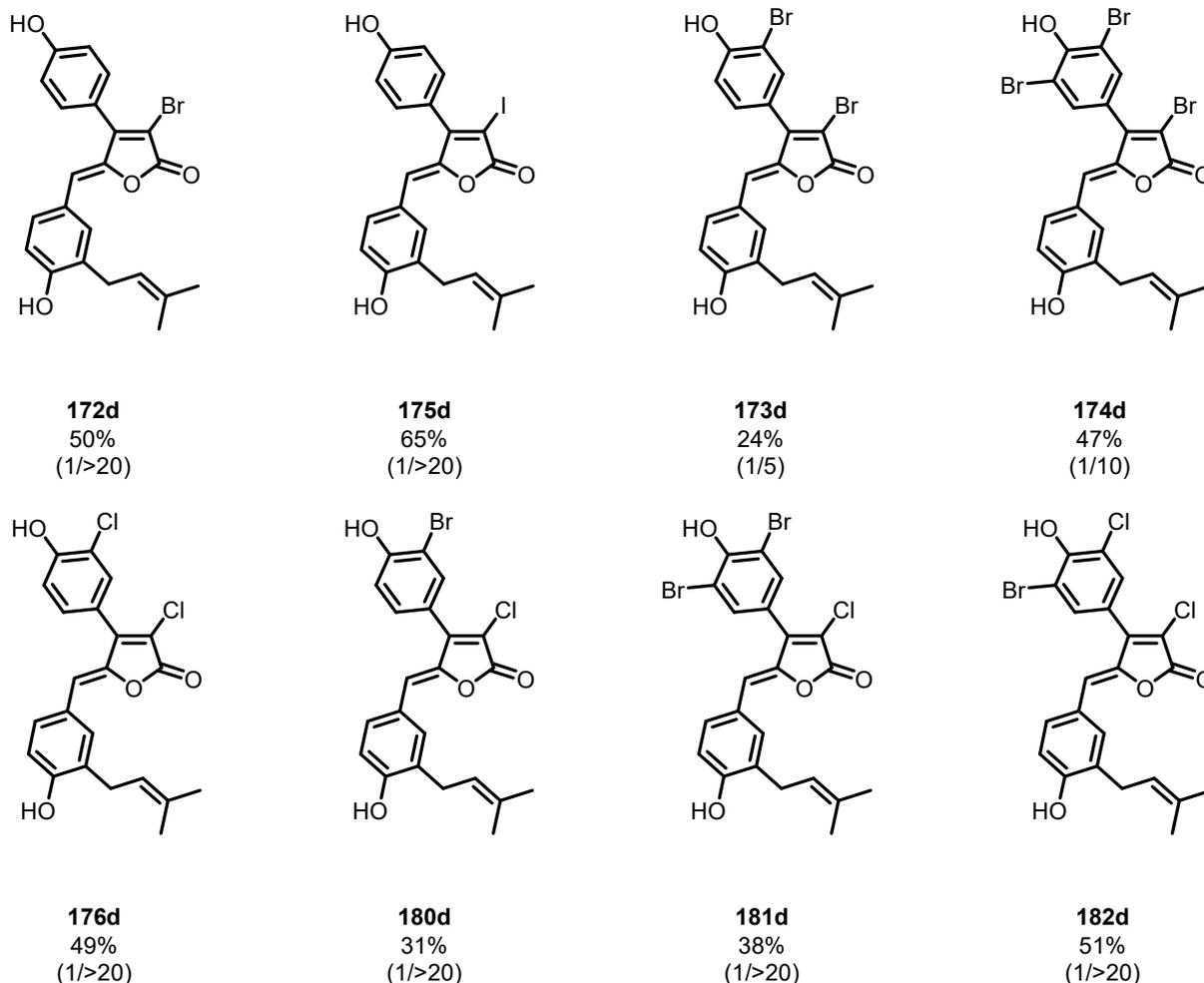


**Abbildung 4.11:** Überblick der Rubrolid Derivate, welche mit den Aldehyden **187–189 / a–c** synthetisiert wurden. Es ist nur das Z-Isomer der Rubrolid Derivate abgebildet. Die Zahlen in Klammern zeigen das E/Z-Verhältnis vor Umkehrphasenchromatographie.

In **Abbildung 4.11** ist ein Überblick der Derivate, welche durch Verwendung der Aldehyde **187 – 189 / a – c** synthetisiert wurden. Neben der Ausbeute ist dort auch das nach Normalphasenchromatographie erhaltene *E/Z*-Isomerenverhältnis gezeigt. Generell ist die Ausbeute niedriger, je mehr Bromatome das Produkt aufweist. So sind besonders die Ausbeuten der Verbindungen, welche mit 3,5-Dibrom-4-hydroxy-benzaldehyd **189 / c** synthetisiert wurden, mit Ausbeuten von 12%–43% eher gering. Dahingegen sind die Ausbeuten der Produkte, welche mit 4-Hydroxybenzaldehyd **187 / a** synthetisiert wurden, mit Ausbeuten von 31%–61% durchweg gut. So konnte die Verbindung **172a** in einer guten Ausbeute von 61% erhalten werden. Die Verbindungen **176a**, **181a** und **182a** weisen akzeptable Ausbeuten auf. Die iodierten Rubrolid Analoga **175a – 175c** zeichnen sich generell durch mäßige Ausbeuten von 26%–36% aus, wobei hier der Trend der sinkenden Ausbeuten mit steigendem Bromierungsgrad bestätigt wird. Die Ausbeute von Verbindung **174a** ist mit 56% überraschenderweise gut und entspricht nicht dem Trend. Verbindung **174c** zeichnet sich dem Trend folgend durch eine schlechte Ausbeute von nur 22% aus. Daneben handelt es sich bei dieser Verbindung um eine der am schwierigsten zu reinigenden und konnte nur durch mehrfache Umkehrphasenchromatographie als reines *Z*-Isomer erhalten werden. Verbindung **181c** konnte ebenfalls nur in einer Ausbeute von 12% erhalten werden. Bei diesen Verbindungen ist zu erkennen, dass kein direkter Zusammenhang zwischen *E/Z*-Isomerenverhältnis und der Ausbeute besteht. Bei den Verbindungen **13**, **15**, **16**, **17** und **19** handelt es sich um Naturstoffe Rubrolid I (**13**), L (**15**), K (**16**), M (**17**) und O (**19**).

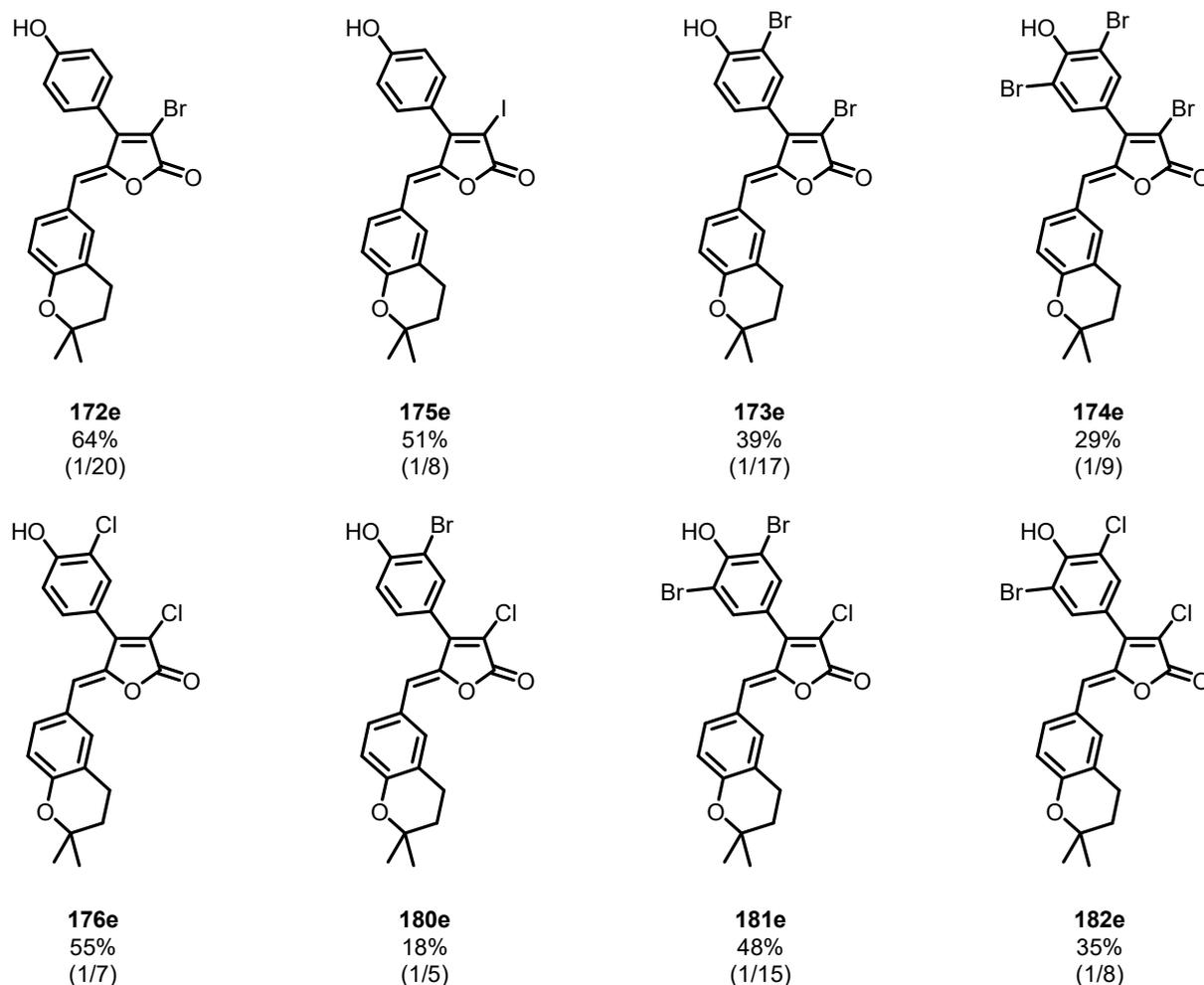
Es konnten neben der bereits beschriebenen Verbindung 3-Chlor-Rubrolid R **168e** weitere acht Rubrolid R Derivate synthetisiert werden. Die Ausbeuten sind hier überwiegend gut. Jedoch zeigte sich auch hier, dass bei einem höheren Bromierungsgrad eine geringere Ausbeute erhalten wurde. So wurde die dibromierte Verbindung **173d** lediglich in einer Ausbeute von 24% erhalten. Ebenfalls wurde bei der Synthese ein hoher Anteil an *E*-Isomer erhalten, was sich in dem *E/Z*-Verhältnis von 1/5 widerspiegelte und mitverantwortlich für die geringe Ausbeute ist. Auch die bromierten Vertreter **180d** und **181d** wurden in mäßigen Ausbeuten erhalten. Jedoch wurde hier ein sehr gutes *E/Z*-Verhältnis von 1/>20 erhalten. Interessanterweise wurde die tribromierte Verbindung **174d** in einer guten Ausbeute von 47% und einem Isomerenverhältnis vom 1/10 erhalten, was im Widerspruch zu dem zuvor beschriebenen Trend steht. Ebenfalls diesem Trend nicht folgend konnte die Verbindung **182d** in einer guten Ausbeute von 51% erhalten werden. Die monohalogenierten

Vertreter **172d** und **175d** wurden in ordentlichen Ausbeuten von 50% bzw. 65% erhalten. Die dichlorierte Verbindung **176d** konnte in eine guten Ausbeute von 49% erhalten werden.



**Abbildung 4.12:** Überblick der synthetisierten Rubrolid R 22 Derivate. Es ist nur das Z-Isomer der Rubrolid Derivate abgebildet. Die Zahlen in Klammern zeigen das E/Z-Verhältnis vor Umkehrphasenchromatographie.

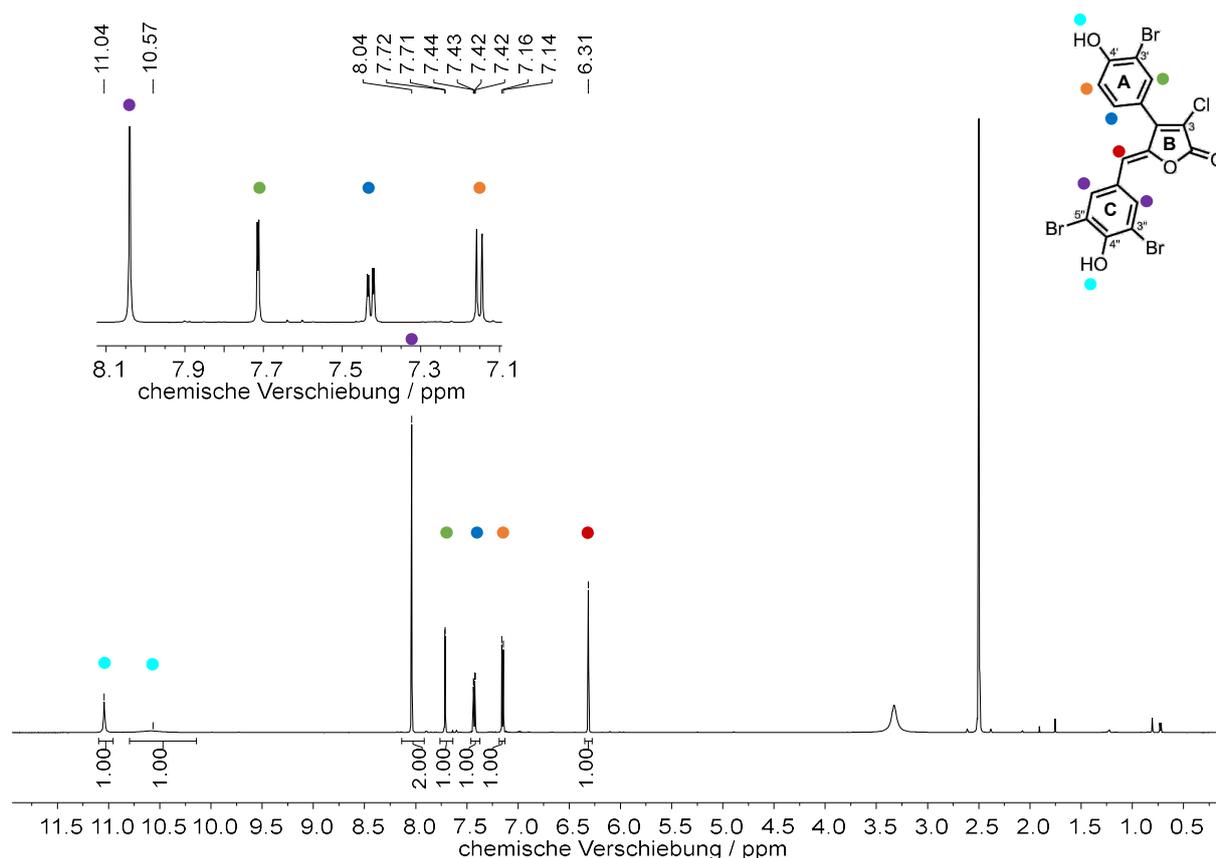
In **Abbildung 4.13** sind neben der bereits beschriebenen Verbindung 3-Chlor-Rubrolid S **168e** weitere acht synthetisierte Rubrolid S Derivate gezeigt. Generell wurden die meisten dieser Derivate in geringeren Ausbeuten als ihre entsprechenden Rubrolid R Analoga erhalten. Die monohalogenierten Vertreter **172e** und **175e** konnten in guten Ausbeuten von 64% bzw. 51% erhalten werden. Dabei wurde die bromierte Verbindung **172e** in einer höheren Ausbeute als das bromierte Rubrolid R Analogon **172d** erhalten. Bei der monoiodierten Verbindung **175e** ist dieser Trend genau umgekehrt. Interessanterweise konnte die dibromierte Verbindung **173e** in einer mäßigen Ausbeute von 39% und die tribromierten Verbindung **174e** in einer geringeren Ausbeute von 29% erhalten werden. Bei den entsprechenden Rubrolid R Analoga **173d** und **174d** wurde ein gegenläufiger Trend beobachtet. So konnte Verbindung **173d** in einer geringen Ausbeute von 24% und Verbindung **174d** in einer deutlich besseren Ausbeute von 47% erhalten werden.



**Abbildung 4.13:** Überblick der synthetisierten Rubrolid S **23** Derivate. Es ist nur das Z-Isomer der Rubrolid Derivate abgebildet. Die Zahlen in Klammern zeigen das E/Z-Verhältnis vor Umkehrphasenchromatographie.

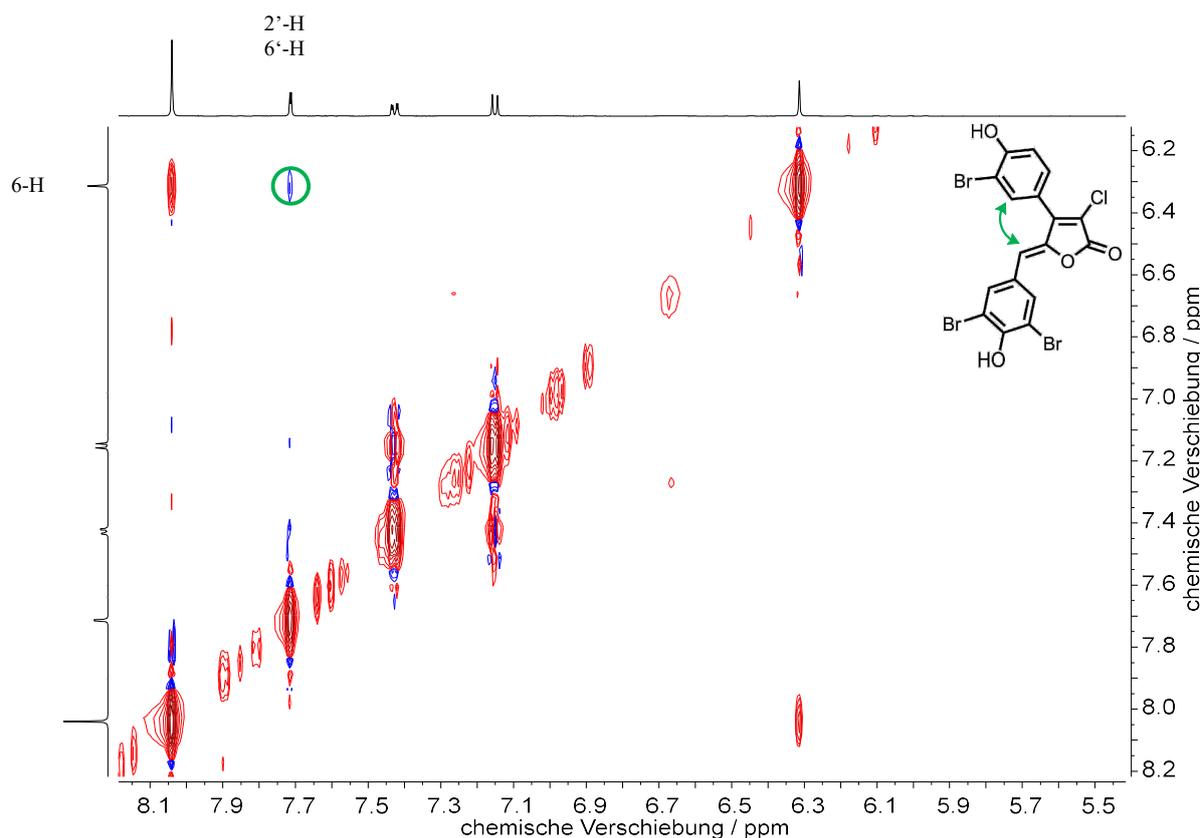
In **Abbildung 4.14** ist das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Rubrolid I **13** gezeigt. Das Singulett bei 6.31 ppm mit Integral 1.0 zeigt die charakteristische Resonanz des 6-H Protons. Damit ist diese leicht tieffeldverschoben im Vergleich zu der entsprechenden Resonanz der Verbindungen bei 3-Chlor-Rubrolid R **168d** und S **168e**. Neben dieser wurden in diesem Fall zwei Singuletts mit jeweils einem Integral von 1.0 bei 10.57 ppm und 11.04 ppm gefunden, welche den Protonen der Hydroxygruppen zugeordnet wurde. Interessanterweise unterscheiden sich die Protonen in diesem Molekül, was bei dem zuvor beschriebenen 3-Chlor-Rubrolid R **168d** nicht der Fall ist. Zusätzlich unterscheiden sich die Resonanzen in ihrer Form, da die Resonanz bei 11.04 ppm ein relativ scharfes Singulett darstellt, wohingegen die Resonanz bei 10.57 ppm ein sehr breites Singulett darstellt. Dieser Befund könnte mit der unterschiedlichen Anzahl an Bromatomen in den arylischen Substituenten in Zusammenhang gebracht werden. Jedoch kann keine genaue Zuordnung der Protonen der Hydroxygruppen erfolgen. Daneben sind noch vier weitere aromatische Resonanzen zu sehen. Zum einen ein Singulett mit Integral 2.0 bei 8.04 ppm, welches aufgrund der fehlenden

Kopplung zweifelsfrei den Protonen 2'-H und 6'-H zugeordnet werden kann. Die restlichen Resonanzen weisen ein Integral von 1.0 auf und können so zweifelsfrei den Protonen des einfach bromierten arylischen Substituenten (A-Ring) zugeordnet werden, da diese sich magnetisch unterscheiden. Das Dublett bei 7.72 ppm weist eine sehr kleine Kopplung von 2.2 Hz auf, was für eine  $^4J$ -Kopplung spricht. Somit kann diese Resonanz dem Proton 2'-H zugeordnet werden.



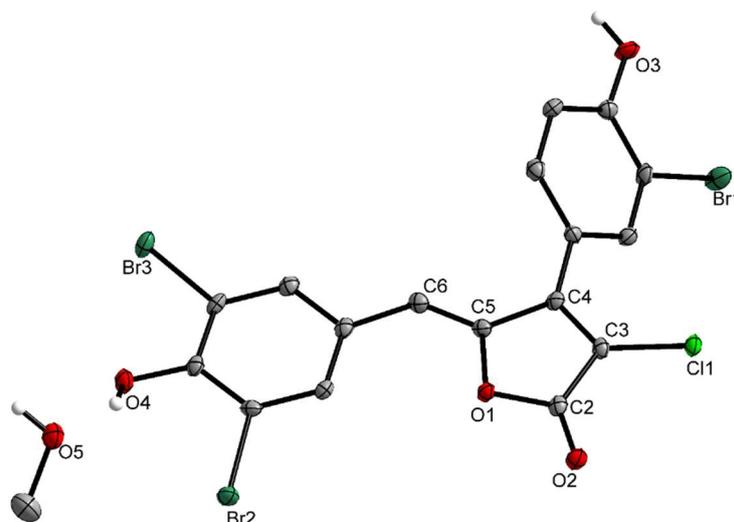
**Abbildung 4.14:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K) von Rubrolid I **13**.

Die Resonanz bei 7.43 ppm ist zu einem Dublett vom Dublett aufgespalten mit Kopplungskonstanten von 2.2 Hz und 8.4 Hz und kann somit dem Proton 6'-H zugeordnet werden. Das Dublett bei 7.15 ppm weist eine Kopplungskonstante von 8.4 Hz auf, welches für eine  $^3J$ -Kopplung spricht und somit dem Proton 5'-H zugeordnet wurde. Durch HMBC-NMR Spektren konnte die beschriebene Zuordnung bestätigt werden. Die Summenformel der Verbindung konnte mittels HRMS (ESI $^+$ ) mit einer Abweichung von 1.82 ppm bestätigt werden. Um die Konformation der Verbindung zu bestimmen, wurden hier, wie bereits für 3-Chlor-Rubrolid R **168d** und S **168e** beschrieben, NOESY-NMR Spektren aufgenommen. In **Abbildung 4.15** ist das NOESY-NMR-Spektrum von Rubrolid I **13** gezeigt. Hier ist die Kopplung zwischen dem Proton der Doppelbindung 6-H und dem Proton 2'-H zu sehen, welche das Vorliegen des Z-Isomers belegt.



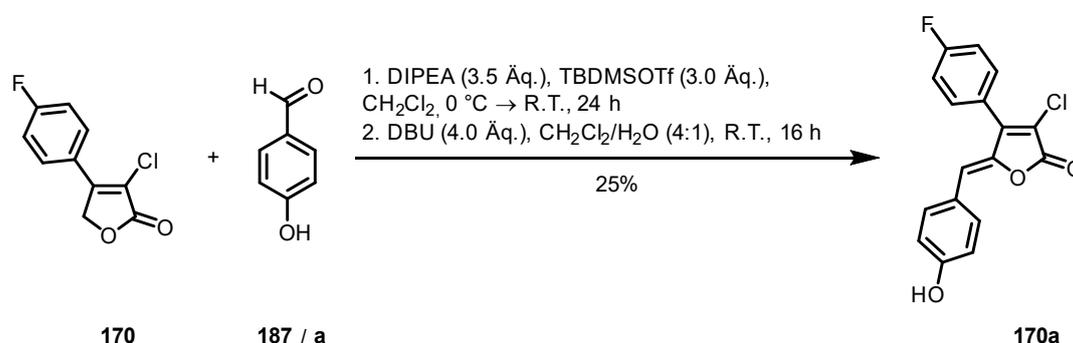
**Abbildung 4.15:** NOESY-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K) von Rubrolid I **13**.

Eine weitere Möglichkeit die Konformation zu bestätigen, bestand in der röntgendiffraktometrischen Untersuchung von Einkristallen. Durch Überschichten von Wasser mit einer Lösung aus Rubrolid I **13** in Methanol konnten Einkristalle in Form von gelben Nadeln erhalten werden, welche röntgendiffraktometrisch untersucht wurden. Die Verbindung kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe  $P2_1/c$  mit jeweils einem Molekül von 3-Brom-Rubrolid I **13** und Methanol pro asymmetrischer Einheit. Dabei befindet sich im Festkörper der Furanonring und der arylische Substituent des Aldehyds in einer Ebene und der arylische Substituent an C-4 ist mit  $47.81(8)^\circ$  aus dieser Ebene herausgedreht. Die C-Cl Bindungslänge liegt mit  $1.705(3) \text{ \AA}$  im gleichen Bereich wie bereits für 3-Chlor-Rubrolid R **168d** und 3-Chlor-Rubrolid S **168e** beschrieben. Die C-Br Bindungslängen liegen mit  $1.890(2) \text{ \AA}$ ,  $1.895(2) \text{ \AA}$  und  $1.884(3) \text{ \AA}$  in dem zu erwarteten Bereich, unterscheiden sich jedoch deutlich voneinander. Die C-C Bindungslänge zwischen C-5 und C-6 liegt mit  $1.341(4) \text{ \AA}$  ebenfalls in dem Bereich der zuvor beschriebenen Verbindungen.



**Abbildung 4.16:** Molekülstruktur im Einkristall von Rubrolid I **9**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Da neben dem Einfluss verschiedener Halogenierungsmuster auch der Einfluss der Hydroxygruppe sowie der Einfluss von Fluoratomen auf die biologische Aktivität von Interesse war, wurden noch weitere fluorierte Rubrolid Derivate synthetisiert.

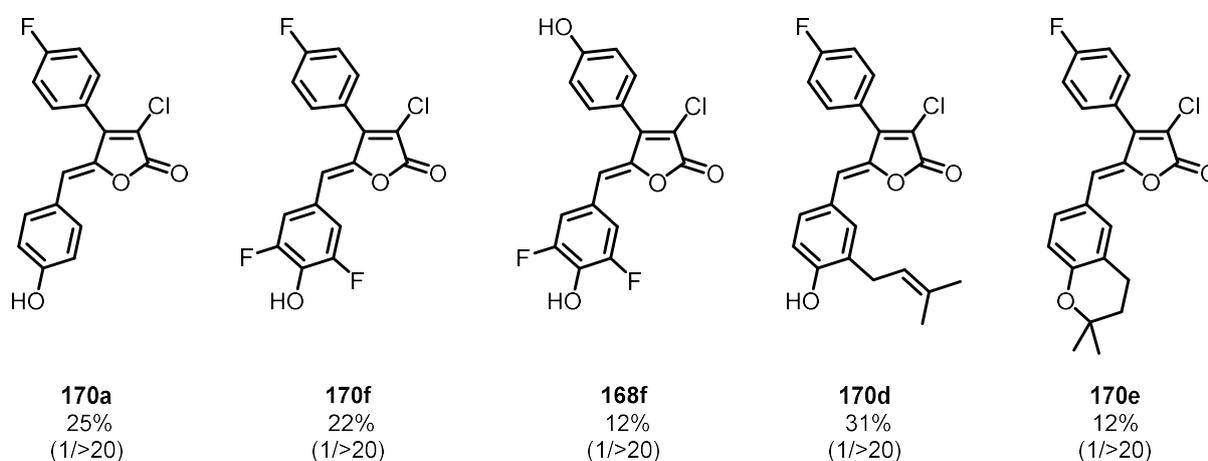


**Schema 4.38:** Synthese von 3-Chlor-4'-Fluor-Rubrolid E **70a**.

Die Synthese der fluorierten Vorläuferverbindung wurde bereits in **Schema 4.6** beschrieben. Ausgehend davon wurde mit 4-Hydroxybenzaldehyd **187 / a** die in **Schema 4.38** gezeigte Verbindung 3-Chlor-4'-Fluor-Rubrolid E **170a** in einer mäßigen Ausbeute von 25% synthetisiert.

Neben dieser Verbindung konnten noch vier weitere fluorierte Verbindungen synthetisiert werden. In **Abbildung 4.17** ist ein Überblick über die synthetisierten Verbindungen zu sehen. Unter Verwendung des Aldehyds 3,5-Difluor-4-hydroxybenzaldehyd **190 / f** konnte die trifluorierte Verbindung **170f** in 22% aufgebaut werden. Ebenfalls mit diesem Aldehyd **190 / f** konnten, ausgehend von der Vorläuferverbindung **168**, Rubrolide **168f** in einer schlechten

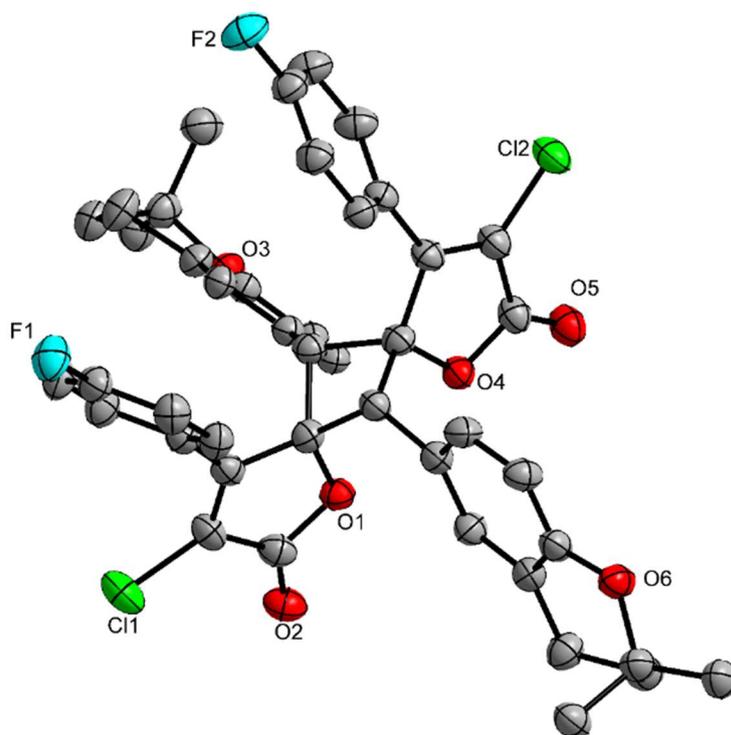
Ausbeute von 12% synthetisiert werden. Generell sind die Ausbeuten für diese fluorierten Rubrolid Derivate gering. Neben diesen bereits erwähnten Verbindungen konnten, ausgehend von der fluorierten Vorläuferverbindung **170**, die entsprechenden Rubrolid R **170d** und Rubrolid S **170e** Analoga in 31% bzw. 12% synthetisiert werden. Dabei ist das entsprechende Rubrolid S Derivat **170e** besonders empfindlich gegenüber photochemischer Isomerisierung. Dies ist ein Befund, welcher bei vielen Rubrolid Derivaten beobachtet wurde, jedoch ist dieser bei Verbindung **170e** besonders ausgeprägt. Dadurch kann die recht geringe Ausbeute von nur 12% erklärt werden. Eine weitere Erklärung ist die sehr schwierige Reinigung der Verbindung, da erst nach mehrfacher umkehrphasenchromatographischer Reinigung die Verbindung isomerenrein erhalten wurde.



**Abbildung 4.17:** Überblick der fluorierten Rubrolid Derivate **170a**, **170f**, **168f**, **170d**, **170e**. Es ist nur das Z-Isomer der Rubrolid Derivate abgebildet. Die Zahlen in Klammern zeigen das E/Z-Verhältnis vor Umkehrphasenchromatographie.

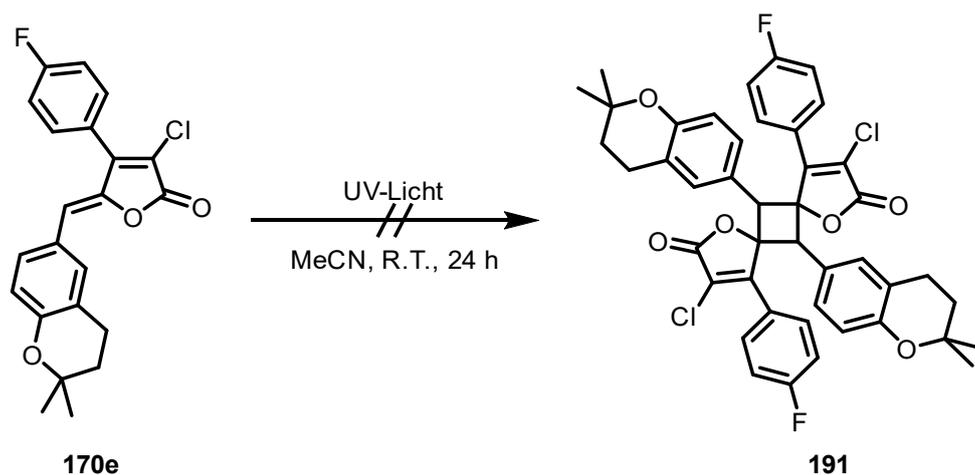
Die Verbindung zeigte noch eine weitere interessante Eigenschaft. Durch Überschichten von Wasser mit einer Lösung aus in Methanol gelöstem 3-Chlor-4'-Fluor-Rubrolid S **170e** konnten Einkristalle in Form von gelben Blöcken erhalten werden, welche röntgendiffraktrometrisch untersucht wurden. Statt der erwarteten Struktur von 3-Chlor-4'-Fluor-Rubrolid S **170e** wurde die Kristallstruktur des Dimers von dieser Verbindung erhalten, welche durch [2+2]-Cycloaddition gebildet werden kann (**Abbildung 4.18**, **Schema 4.39**). Die Verbindung kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe  $P2_12_12_1$  mit einer Formeleinheit pro asymmetrischer Einheit. Sowohl die Furanonringe als auch die Chromanringe liegen sich in Verbindung **191** gegenüber. Die beiden fluorierten arylische Substituenten sind dabei fast parallel zueinander. Die C-C Bindungslängen des Cyclobutanrings liegen zwischen 1.555(4) Å und 1.575(4) Å und unterscheiden sich somit voneinander. Dies ist ein Befund, welcher bereits bei vergleichbaren Verbindungen beobachtet werden konnte und die Bindungslängen liegen im gleichen Bereich.<sup>[117]</sup> Die

inneren Winkel des Cyclobutanrings liegen zwischen  $88.3(2)^\circ$  und  $86.9(2)^\circ$  und sind leicht kleiner als in vergleichbaren Verbindungen.<sup>[118]</sup> Die C-F Bindungslängen betragen  $1.359(5) \text{ \AA}$  und  $1.356(4) \text{ \AA}$  und sind somit deutlich länger als in vergleichbaren Cyclobutan Spirocyclen.<sup>[119]</sup> Die C-O Bindungslängen des Carbonyls sind mit  $1.199(5) \text{ \AA}$  und  $1.197(4) \text{ \AA}$  leicht verlängert im Vergleich zu anderen halogenierten Furanonringen.<sup>[120]</sup> Die C-Cl Bindungslängen sind mit  $1.716(3) \text{ \AA}$  und  $1.7121(3) \text{ \AA}$  minimal länger als in vergleichbaren chlorierten Furanonringen.<sup>[121]</sup>



**Abbildung 4.18:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung **191**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Aufgrund der interessanten Struktur wurde versucht, die Synthese der Verbindung **191** zu verstehen und gezielt zu synthetisieren. Dazu wurde nach abgewandeltem literaturbekanntem Protokoll<sup>[122]</sup> versucht, mittels UV-Bestrahlung die Verbindung zu synthetisieren (**Schema 4.39**). Dazu wurde das Monomer **170e** in MeCN vorgelegt und anschließend für 24 h unter UV-Strahlung (UV-A 370 nm und UV-B 450 nm) bei Raumtemperatur gerührt. Jedoch konnte bei keiner der Versuche eine Umsetzung zum gewünschten Produkt **176** beobachtet werden. In allen Versuchen konnte lediglich eine *E/Z*-Isomerisierung des Monomers **176** festgestellt werden.

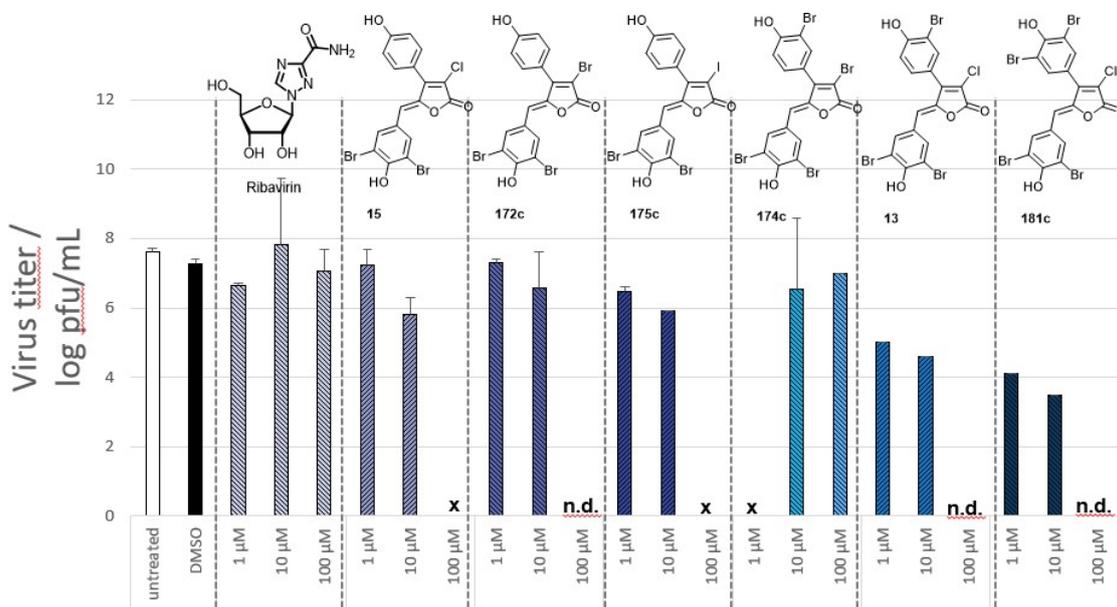


**Schema 4.39:** Versuch der Darstellung des [2+2]-Cycloadditionsprodukt **191** von 3-Chlor-4'-Fluor-Rubrolid S **170e**.

#### 4.1.5 Biologische Daten der Rubrolid Derivate

Die vorliegenden Zytotoxizitätsassays und Plaque Inhibitions Assays wurden von Jessica de Vries und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Gülsah Gabriel durchgeführt.<sup>[123,124]</sup> Um die antiviralen Eigenschaften der synthetisierten Verbindungen zu untersuchen, wurden diese in einem Plaque Inhibitions Assays an Madin Darby Canine Kidney Zellen (MDCK Zellen) durchgeführt. Da nur Substanzen getestet werden konnten, die bei den gewählten Konzentrationen nicht zytotoxisch auf die MDCK Zellen wirken, wurden zunächst Zytotoxizitätsassays durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass alle getesteten Rubrolid R und S Derivate bei Konzentrationen ab 100  $\mu\text{M}$  zytotoxisch auf die MDCK Zellen wirken und daher nicht getestet wurden. Insgesamt konnten 16 der synthetisierten Rubrolide im Plaque Inhibitions Assay getestet werden. Für den Plaque Inhibitions Assay wurde mit einer 6-fachen Virus-Verdünnung in PBS gearbeitet und der Virus sowie die MDCK Zellen mit Konzentrationen von 1-100  $\mu\text{mol}$  der entsprechenden Verbindung behandelt. Vor der endgültigen Inkubation werden die Viren wieder entnommen, da in diesem Assay nur infizierte Zellen betrachtet werden. Im Abschluss der Inkubationszeit werden die Zellen angefärbt und es werden kreisrunde Aussparungen sichtbar, welche anschließend in einen logarithmischen Zusammenhang gebracht werden. Damit kann die plaque forming unit (p.f.u.) pro mL bestimmt werden. Die in der folgenden Abbildung gezeigten Ergebnisse stellen dabei das Mittel von drei unabhängigen Experimenten dar. Zu sehen sind zum einen die Positivkontrolle in Form des Nährmediums (untreated) und zum anderen des Nährmediums mit 0.1% DMSO (DMSO). Als Referenzkontrolle wurde Ribavirin in den Konzentrationen 1, 10 und 100  $\mu\text{M}$  verwendet. Ribavirin wird zur Behandlung von Hepatitis C, Herpes und Influenza Infektion eingesetzt.<sup>[125]</sup> In **Abbildung 4.19** sind beispielhaft die

Ergebnisse der Verbindungen **168c**, **172c**, **175c**, **174c**, **13** und **181c** für H3N2 gezeigt. Hier ist zu erkennen, dass die Derivate, welche mit 3,5-Dibrom,4-Hydroxybenzaldehyd **189** / **c** synthetisiert wurden, in hoher Konzentration zytotoxisch auf die MDCK Zellen wirken. Für H3N2 zeigten die Verbindungen **13** und **181c** bei 1  $\mu\text{M}$  und 10  $\mu\text{M}$  eine sehr gute Aktivität zwischen 3.5 –5.0 log p.f.u./mL. Zusätzlich zeigten Verbindung **13** und **181c** bei 100  $\mu\text{M}$  eine vollständige Unterdrückung der Virusreplikation. Verbindung **172c** zeigte bei niedriger Konzentration keine besondere Aktivität, was vergleichbar mit Ribavirin ist. Es konnte aber bei 100  $\mu\text{M}$  eine vollständige Inhibition der Virusreplikation sichtbar gemacht werden. Die Verbindungen **174c** und **175c** zeigten eine mit Ribavirin vergleichbare Aktivität. Neben den hier dargestellten Substanzen konnte noch eine weitere Verbindung (**16**) eine vollständige Inhibition der Virusreplikation von H3N2 zeigen.



**Abbildung 4.19:** Auswertung der *Plaque Inhibitions Assays* an MDCK-Zellen und H3N2 (rechts) der getesteten 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzaldehyd Rubrolid Derivate **15**, **172c**, **175c**, **174c**, **13** und **181c**; **untreated** - Substanzfrei, **DMSO** - 0.1 % DMSO, **n.d.** - keine Plaques detektierbar, **x** - zytotoxisch.

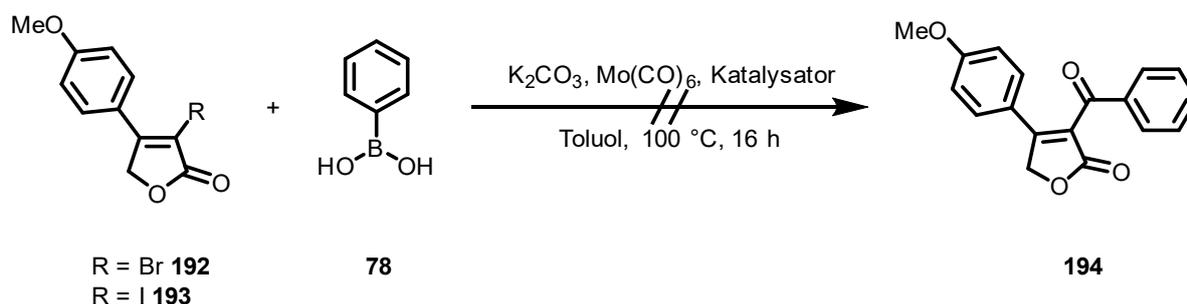
## 4.2 Untersuchungen neuer Methoden zur Totalsynthese von Cadioliden und deren Analoga

Cadiolide sind strukturell sehr ähnlich zu den zuvor beschriebenen Rubroliden und die zuvor beschriebene Reaktionen können zur Totalsynthese der Cadiolide verwendet werden. So sollte ausgehend von den Verbindungen **165**, **192** und **193** mittels Kreuzkupplung eine neue Syntheseroute untersucht werden. Als denkbare Kreuzkupplungen sollte zum einen die carbonylierende Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung und zum anderen die Negishi Kreuzkupplung mit Benzylchloridderivaten und anschließender Oxidation untersucht werden.

Zusätzlich sollte mittels *S*-Prolin-katalysierter Aldoladdition ein Zugang zu den chiralen Cadioliden G – M (**49–54**) gefunden werden.

#### 4.2.1 Untersuchungen der carbonylierenden Suzuki Kreuzkupplung

Zunächst wurden die Reaktion an einem Testsystem untersucht (**Schema 4.40**) und verschiedene Katalysatorsysteme getestet. Als Edukt wurden die methoxygeschützten Furanone **192** und **193** mit unterschiedlichen Austrittsgruppen verwendet. Als Boronsäure wurde Phenylboronsäure **78**, als Base Kaliumcarbonat verwendet und das Kohlenstoffmonoxidgas *in situ* aus Molybdänhexacarbonyl erzeugt.<sup>[126]</sup>



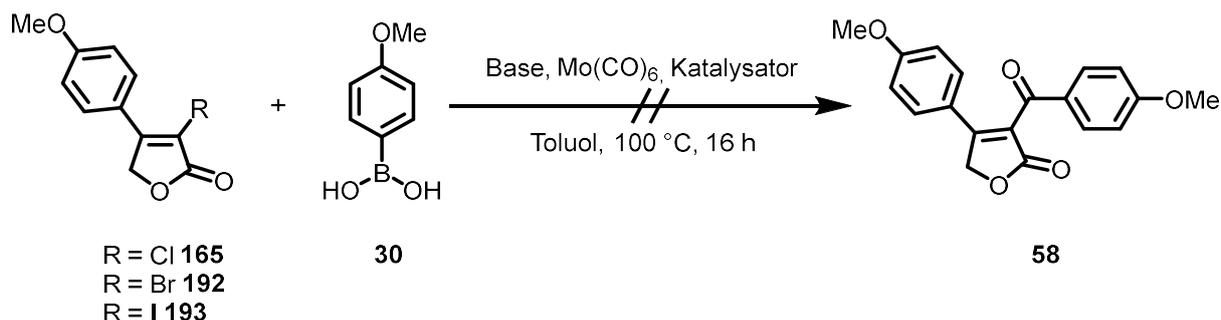
**Schema 4.40:** Schematische Darstellung der carbonylierenden Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung der Furanone **192** und **193** mit Phenylboronsäure **78**.

In **Tabelle 4.10** sind die Ergebnisse dieses Screenings zu sehen. In Eintrag 1 wurde ein Katalysatorsystem untersucht, welches bereits von Schützenmeister und Mitarbeitern beschrieben wurde.<sup>[126]</sup> Jedoch konnte nicht das gewünschte Produkt **194** nachgewiesen werden. Als Nebenprodukte wurden das Produkt der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung in 50% Ausbeute und die dehalogenierte Verbindung **42** in 43% Ausbeute erhalten. Dabei konnten hier bereits zwei Probleme ermittelt werden. Die Suzuki-Miyaura-Reaktion scheint im Vergleich zur carbonylierenden Kupplung deutlich bevorzugt zu sein, außerdem kommt es zur Dehalogenierung, was für dieses Substrat ein erhebliches Problem darstellte. Es wurde zunächst versucht, durch den Einsatz unterschiedlicher Katalysatorsysteme diese Probleme zu umgehen. Bei dem Einsatz der Standardkatalysatorsysteme Bis(benzonitril)-palladium(II)dichlorid mit Triphenylphosphan (Eintrag 2) und Tetrakis(triphenylphosphan)-palladium(0) (Eintrag 3) wurden jedoch ebenfalls nur die beiden zuvor beschriebenen Nebenprodukte erhalten. So wurde anschließend versucht, durch Austausch der Austrittsgruppe von Iod zu Brom das Problem zu beheben. Jedoch konnte auch hier nicht das gewünschte Produkt erhalten werden und nur die bereits beschriebenen Nebenprodukte isoliert werden.

**Tabelle 4.10:** Durchgeführtes Screening der carbonylierenden Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung der Furanone **192** und **193** mit Phenylboronsäure **78**.

Eintrag	Austrittsgruppe R	Präkatalysator / Ligand	Ausbeute
1	I	Pd(TFA) <sub>2</sub> / PCy <sub>3</sub>	-
2	I	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / PPh <sub>3</sub>	-
3	I	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	-
4	Br	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	-
5	Br	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / PPh <sub>3</sub>	-

Da die Reaktion mit dem vermeintlich einfacheren Testsystem nicht erfolgreich war, wurde anschließend die Reaktion mit 4-Methoxyphenylboronsäure **30**, untersucht (**Schema 4.41**). Als Base kamen hier sowohl Kaliumcarbonat als auch Kaliumfluorid zum Einsatz. Der Katalysator wurde in 5.0 mol-% und die Base in 3.0 Äquivalenten verwendet. Auch hier wurde das Kohlenstoffmonoxidgas *in situ* aus Molybdänhexacarbonyl erzeugt.



**Schema 4.41:** Schematische Darstellung der carbonylierenden Suzuki Kreuzkupplung der Furanone **165**, **192** und **193** mit 4-Methoxyphenylboronsäure **30**.

In **Tabelle 4.11** sind die Ergebnisse dieses Screenings gezeigt. In Eintrag 1 sind literaturbekannte Bedingungen von Schützenmeister zu sehen.<sup>[126]</sup> Auch hier konnte das gewünschte Produkt **58** nicht erhalten werden. Im Vergleich zu der Reaktion mit Phenylboronsäure wurde hier jedoch kein Produkt der regulären Suzuki Kupplung erhalten. Stattdessen wurde lediglich Homokupplungsprodukt und 4,4'-Dimethoxybenzophenon, welches das Produkt der carbonylierenden Homokupplung darstellt, erhalten. Neben diesen wurde wiederum das Produkt der Dehalogenierung erhalten. Durch Variation des Katalysatorsystems, der Austrittsgruppe und der Base wurde versucht, die Bildung dieser Verbindungen zu unterdrücken und die Bildung des gewünschten Produkts **58** zu bevorzugen. So wurde bei den Einträgen 2 – 6 durch Variation des Katalysators versucht, die Reaktion zu optimieren. Die Reaktionen mit Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (Eintrag 2) und

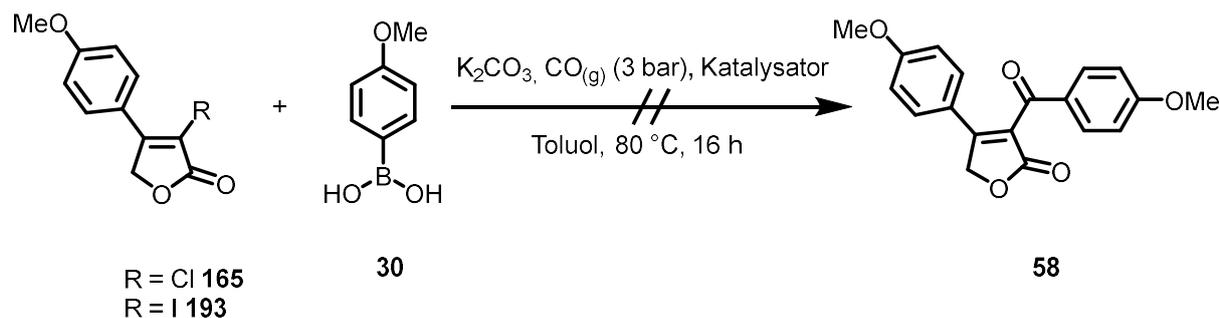
Bis(benzonitril)palladium(II)chlorid mit Triphenylphosphan (Eintrag 3) verliefen äquivalent zu der zuvor beschriebenen Reaktion. Im Gegensatz dazu wurden bei den Reaktionen mit Palladium(II)chlorid und den Liganden dppf, dppb und JohnPhos (Eintrag 4 – 6) nur Spuren von Homokupplung und 4,4'-Dimethoxybenzophenon gefunden. Als Hauptprodukt wurde auch hier das Produkt der Dehalogenierung beobachtet. Ein weiteres Problem stellte hier eine unvollständige Umsetzung dar. In Eintrag 7 wurde die Bromaustrittsgruppe gegen Iod getauscht und es kam als Präkatalysator Palladium(II)acetat und dppf als Ligand zum Einsatz. Es wurde eine vollständige Umsetzung beobachtet, jedoch konnte auch hier nicht das gewünschte Produkt isoliert werden. Es wurde wieder die Bildung des Produktes der Homokupplung der Boronsäure und 4,4'-Dimethoxybenzophenon beobachtet. Zusätzlich konnte hier erstmals das Homokupplungsprodukt der Furans **193** isoliert werden. Anschließend wurde der Einfluss von Chlor als Austrittsgruppe untersucht und zusätzlich Präkatalysator und Liganden ausgetauscht (Eintrag 8 – 11). Hier wurde jeweils als Hauptspezies die Bildung des Homokupplungsproduktes der Boronsäure und des Produktes der Dehalogenierung des Chlorides **165** beobachtet. Abschließend wurde der Einfluss der Base untersucht (Eintrag 12 – 15). So wurde Kaliumphosphat gegen Kaliumfluorid ausgetauscht, was dazu führte, dass keine Reaktion ablief und das Edukt **165** zurückgewonnen wurde.

**Tabelle 4.11:** Durchgeführtes Screening der carbonylierenden Suzuki Kreuzkupplung der Furanone **165**, **192** und **193** mit 4-Methoxyphenylboronsäure **30**; [a] 80 °C.

Eintrag	Austrittsgruppe	Präkatalysator / Ligand	Base	Ausbeute
1	Br	Pd(TFA) <sub>2</sub> / PCy <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-
2	Br	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-
3	Br	PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub> / PPh <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-
4	Br	PdCl <sub>2</sub> / dppf	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-
5	Br	PdCl <sub>2</sub> / dppb	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-
6	Br	PdCl <sub>2</sub> / JohnPhos	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-
7	I	Pd(OAc) <sub>2</sub> / dppf	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-
8	Cl	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> / PCy <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-
9	Cl	Pd(TFA) <sub>2</sub> / PCy <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-
10	Cl	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> / PPh <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-
11	Cl	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> / dppf	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-
12	Cl	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> / PPh <sub>3</sub>	KF	-
13	Cl	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> / PCy <sub>3</sub>	KF	-

14	Cl	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> / dppf	KF	-
15 <sup>[a]</sup>	Cl	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> / PCy <sub>3</sub>	KF	-

Um auszuschließen, dass die Probleme bei der Reaktion durch das Molybdänhexacarbonyl ausgelöst werden, wurde anschließend die Reaktion mit reinem Kohlenstoffmonoxidgas durchgeführt. Dabei wurde die Reaktion bei 3 bar durchgeführt, wodurch die Konzentration des Kohlenstoffmonoxidgases in der Reaktionslösung erhöht wurde.



**Schema 4.42:** Schematische Darstellung der carbonylierenden Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung der Furanone **165** und **193** mit 4-Methoxyphenylboronsäure **30** mit CO-Gas (3 bar).

In **Tabelle 4.12** sind die Ergebnisse dieses Screenings zu sehen. Zunächst wurde die Reaktion mit den von Schützenmeister<sup>[126]</sup> beschriebenen Standardbedingungen mit Palladium(II)-trifluoracetat als Präkatalysator und Tricyclohexylphosphan als Ligand verwendet. Als Austrittsgruppe dienten Chlorid (Eintrag 1) und Iodid (Eintrag 2). In beiden Fällen wurde eine vollständige Umsetzung, jedoch nicht die Bildung des gewünschten Produkts **58** beobachtet. Erhalten wurde das Produkt der Dehalogenierung und der carbonylierenden Homokupplung. Anschließend wurde versucht, durch Variation des Katalysatorsystems und des Lösungsmittels die Reaktion zu optimieren (Eintrag 3 – 6). Als Austrittsgruppe diente in diesem Fall Iod. In allen Fällen wurde jedoch keine Bildung des Produktes beobachtet und es wurde lediglich 4,4'-Dimethoxybenzophenon und das Produkt der Dehalogenierung erhalten.

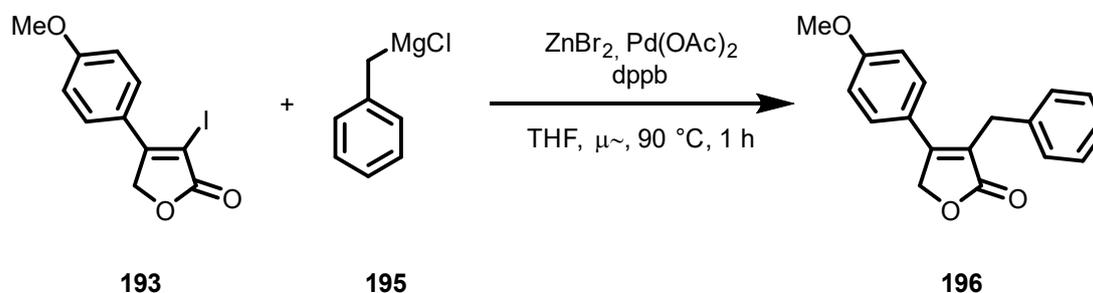
**Tabelle 4.12:** Durchgeführtes Screening der carbonylierenden Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung der Furanone **165** und **193** mit 4-Methoxyphenylboronsäure **30** mit CO-Gas (3 bar).

Eintrag	Austrittsgruppe	Präkatalysator / Ligand	Lösungsmittel	Ausbeute
1	Cl	Pd(TFA) <sub>2</sub> / PCy <sub>3</sub>	Toluol	-
2	I	Pd(TFA) <sub>2</sub> / PCy <sub>3</sub>	Toluol	-
3	I	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	Toluol	-
4	I	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	1,4-Dioxan	-
5	I	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	THF	-
6	I	Pd(TFA) <sub>2</sub> / dppf	Toluol	-

Da die carbonylierende Suzuki-Miyaura-Kupplung nicht erfolgreich war und bei allen Reaktionen keine Bildung des gewünschten Produkts beobachtet wurde, wurde diese Route nicht weiterverfolgt.

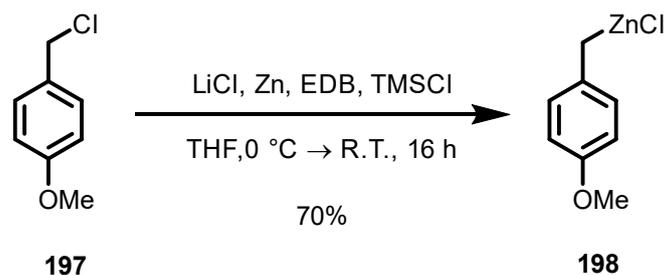
#### 4.2.2 Untersuchung der Negishi-Kreuzkupplung mit Benzylzinkderivaten

Ausgehend von Verbindung **168** sollte zunächst als Testsystem die Negishi-Kreuzkupplung mit Benzylchlorid untersucht werden. Dazu wurde zunächst die Organozinkspezies durch Versetzen von Benzylmagnesiumchlorid mit Zinkbromid in THF generiert. Anschließend wurde der Katalysator und Verbindung **193** zugegeben und die Lösung für 1 h mittels Mikrowellenstrahlung auf 90 °C erhitzt. Dabei konnte die Bildung des gewünschten Produkts beobachtet und in einer Ausbeute von 28% isoliert werden. Da es sich dabei nur um ein Testsystem handelt, wurden die Bedingungen nicht weiter optimiert.



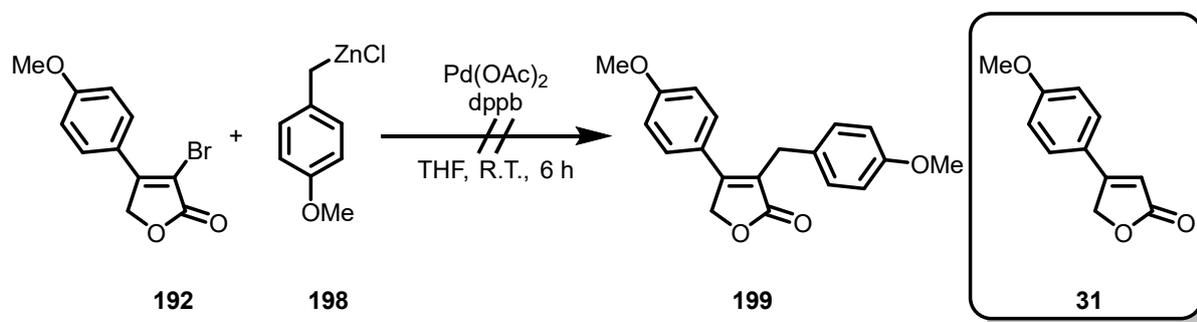
**Schema 4.43:** Synthese von Verbindung **196** mittels Negishi Kreuzkupplung ausgehend von Verbindung **193** und Benzylmagnesiumchlorid **194**.

Anschließend wurde die Reaktion mit 4-Methoxybenzylchlorid **197** untersucht. Dazu wurde zunächst die Organozinkspezies **198** nach literaturbekanntem Protokoll synthetisiert (**Schema 4.44**).<sup>[127]</sup> Dazu wurde Zinkpulver mit Salzsäure (1 M) aktiviert, mit Lithiumchlorid im Vakuum getrocknet und anschließend mit THF, 1,2-Dibromethan und Trimethylsilylchlorid versetzt. Bei 0 °C wurde anschließend 4-Methoxybenzylchlorid **180** zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Lösung wurde dekantiert und die Konzentration bestimmt.<sup>[128]</sup> Dabei wurde eine Konzentration von 0.88 M und eine gute Ausbeute von 70% erhalten.



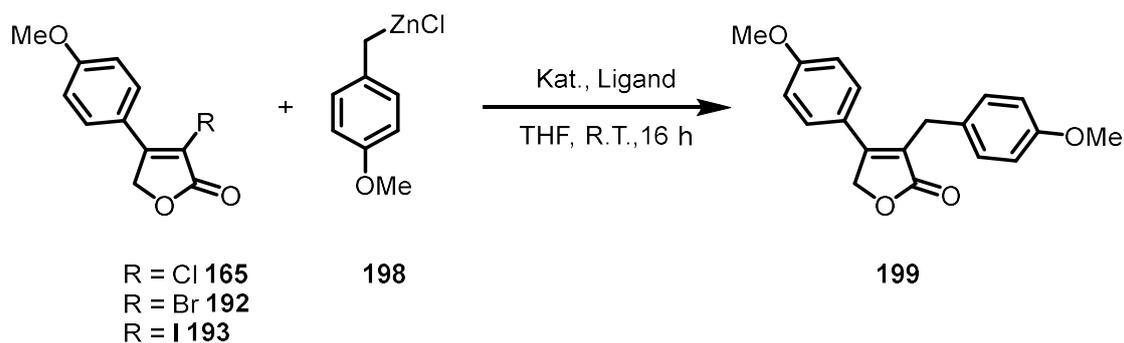
**Schema 4.44:** Darstellung der Organozinkspezies **181**.<sup>[127]</sup>

Anschließend konnte die Negishi Kreuzkupplung untersucht werden. Zunächst wurde die Reaktion mit den schon bekannten Bedingungen aus der Darstellung von Verbindung **196** verwendet. Es konnte nach 6 h eine vollständige Umsetzung des Eduktes beobachtet werden. Nach Aufarbeitung der Reaktion konnte jedoch nur eine reduktive Dehalogenierung zur Verbindung **31** festgestellt werden.



**Schema 4.45:** Versuch der Darstellung von Verbindung **199** via Negishi Kreuzkupplung.

Um die Dehalogenierung zu umgehen, wurden weitere Präkatalysatoren bzw. Ligandsysteme getestet.



**Schema 4.46:** Durchgeführtes Katalysator- und Austrittsgruppenscreening der Negishi Kreuzkupplung der Synthese von Verbindung **199**.

Neben diesen wurde die Rolle der Austrittsgruppe untersucht und neben der hier gezeigten Bromaustrittsgruppe ebenfalls die Verbindungen **165** und **193** mit Chlorid- bzw. Iodidaustrittsgruppen getestet (**Schema 4.46**). In **Tabelle 4.13** sind die Ergebnisse dieses Screenings zu sehen. Zunächst kamen Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) und Palladium(II)chlorid mit dppf als Ligand zum Einsatz (Eintrag 1 – 2). Als Austrittsgruppe wurde hier ebenfalls Bromid gewählt. Jedoch konnte auch hier nur eine vollständige reduktive Dehalogenierung festgestellt werden. Es wurde versucht das Problem zu umgehen, indem Katalysatoren mit höherer Aktivität verwendet wurden. So konnte das gewünschte Produkt unter Verwendung des Buchwaldkatalysators XPhosPd G3 mit einem zusätzlichen Äquivalent des Liganden Xphos erstmals in einer Ausbeute von 21% erhalten werden (Eintrag 3).

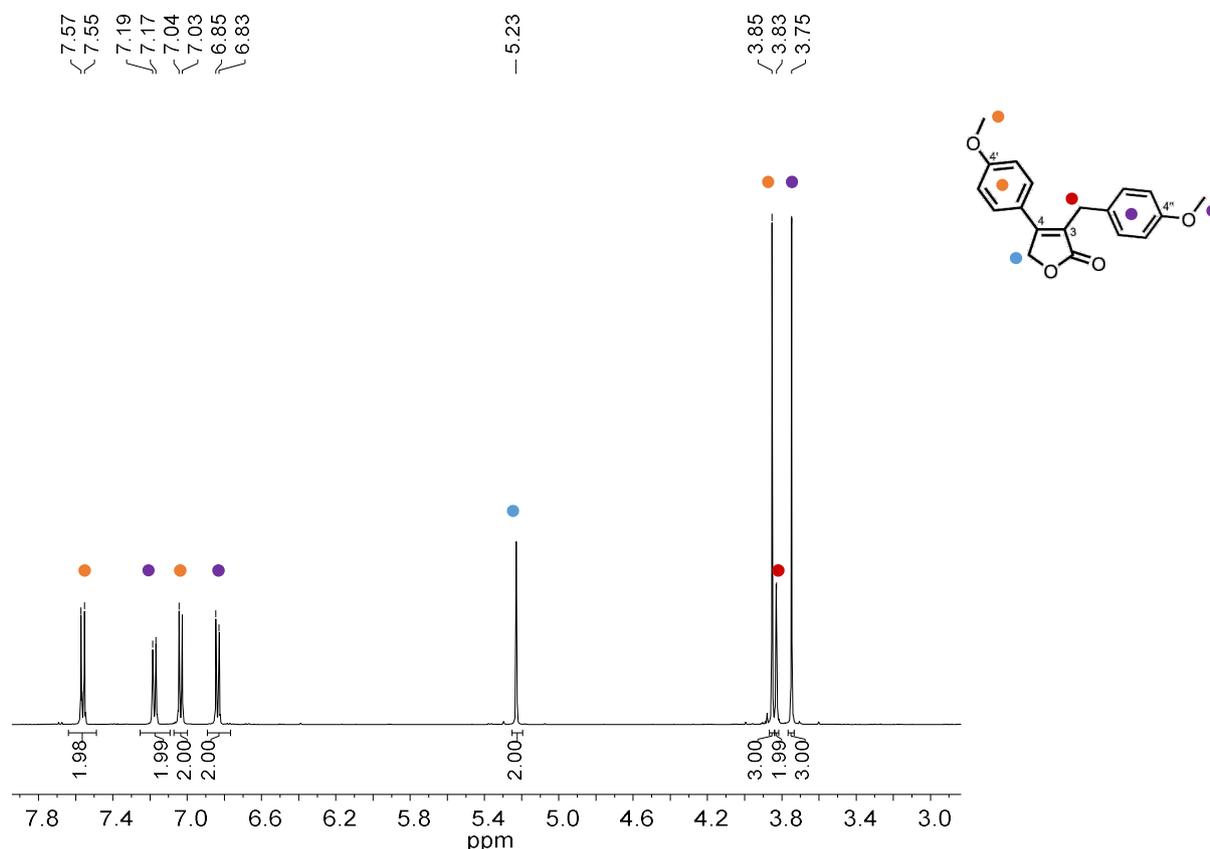
**Tabelle 4.13:** Durchgeführtes Katalysator- und Austrittsgruppenscreening der Negishi Kreuzkupplung der Synthese von Verbindung **199**.

Eintrag	Austrittsgruppe	Präkatalysator	Ligand	Ausbeute
1	Br	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	-	-
2	Br	PdCl <sub>2</sub>	dppf	-
3	Br	XPhosPd G3	XPhos	21%
4	I	XPhosPd G3	XPhos	20%
5	Cl	XPhosPd G3	XPhos	90%
6	Cl	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	tBuXphos	40%
7	Cl	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	SPhos	81%
8	Cl	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	JohnPhos	87%

Als Nebenprodukt wurde hier ebenfalls das Produkt der Dehalogenierung gefunden. Anschließend wurde versucht, die mäßige Ausbeute zu erhöhen. Dazu wurde zunächst der Einfluss der Austrittsgruppen untersucht. Unter Verwendung von Verbindung **193** konnte die Reaktion ebenfalls in einer Ausbeute von 20% durchgeführt werden (Eintrag 4). Jedoch konnte bei der Verwendung von Verbindung **165** eine deutlich bessere Ausbeute von 90% erhalten werden (Eintrag 5). Nach diesen Erkenntnissen wurden anschließend nochmals weitere Katalysatoren getestet. So konnte die Reaktion ebenfalls unter der Verwendung von Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) als Präkatalysator und der Ligand SPhos und JohnPhos in guten Ausbeuten von 81% bis 87% durchgeführt werden (Eintrag 7 - 8). Bei der Verwendung von tBuXphos wurde unter der Verwendung sonst gleicher Bedingungen nur eine Ausbeute von 40% erhalten (Eintrag 6).

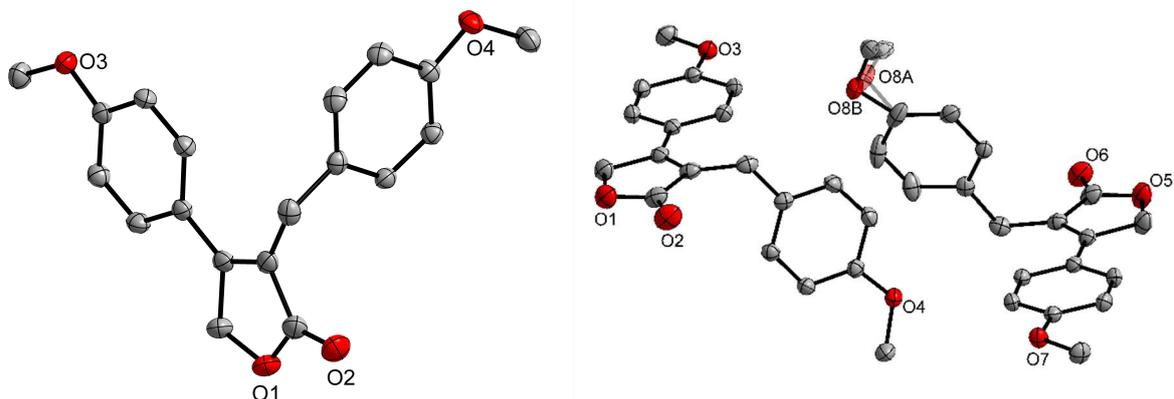
In **Abbildung 4.20** ist das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach Normalphasensäulenchromatographie der reinen Verbindung **199** zu sehen. Im aromatischen Bereich befinden sich vier Resonanzen mit jeweils einem Integral von 2.0, welche zum Dublett aufgespalten sind. Die Kopplungen liegen im Bereich von 8.7 Hz – 8.9 Hz und somit im erwarteten Bereich für aromatische <sup>3</sup>J-Kopplungen. Die tieffeldverschobeneren Resonanzen bei 7.56 ppm bzw. 7.18 ppm wurden mittels HMBC-NMR-Spektroskopie den Protonen von 2'-H und 6'-H bzw. 2''-H und 6''-H zugeordnet. Dies wird durch die räumliche Nähe zur Methoxygruppe verursacht, da der Kern dadurch stärker entschirmt und ins Tieffeld verschoben wird. Daraus ergibt sich, dass die beiden Resonanzen bei 7.03 ppm bzw. 6.84 ppm den Protonen 3'-H und 5'-H bzw. 3''-H und 5''-H zugeordnet wurden. Das charakteristische Singulett bei 5.23 ppm mit einem Integral von 2.0 befindet sich im gleichen Bereich wie im Edukt **165** und wurde den Protonen 5-H<sub>2</sub>

zugeordnet.<sup>[106]</sup> Aufgrund der Nähe zum Sauerstoff des Lactons ist diese CH<sub>2</sub>-Gruppe deutlich tieffeldverschoben im Vergleich zur benzylichen CH<sub>2</sub>-Gruppe, welche bei 3.83 ppm zu finden ist. Letztere liegt im gleichen Bereich wie vergleichbare, literaturbekannte Verbindungen, welche benzyliche Protonen aufweisen.<sup>[129]</sup> Ebenfalls im erwarteten Bereich resonieren die Protonen der beiden Methoxygruppen.



**Abbildung 4.20:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von Verbindung **199**.

Durch Überschichten von Wasser mit einer Lösung aus Produkt **182** und Methanol konnten Einkristalle erhalten werden, welche röntgendiffraktometrisch untersucht wurden. In **Abbildung 4.21** ist zum einen die Molekülstruktur im Einkristall gezeigt und zum anderen die asymmetrische Einheit der Verbindung. Diese kristallisierte in der monoklinen Raumgruppe *P*2<sub>1</sub>/*n* und es befinden sich zwei Moleküle in der asymmetrischen Einheit, was durch eine Fehlordnung an einer Methoxygruppen sowie des arylischen Substituenten an nur einem Molekül erklärt werden kann. Der Furanonring und der arylische Substituent an C-4 befinden sich in einer Ebene und der zweite Ring ist mit 81.84(3)° respektive 98.16(3)° aus dieser Ebene herausgedreht. Die Bindungslänge des Carbonyls C1-O2 liegt mit 1.210(2) Å im erwarteten Bereich.<sup>[130]</sup> Die Bindungslängen der aromatischen Kohlenstoffatome liegen im Bereich von 1.382(1) Å bis 1.407(1) Å und somit ebenfalls in einem Bereich wie ähnliche literaturbekannte Verbindungen, sind jedoch um 0.01 Å verlängert.<sup>[131]</sup>

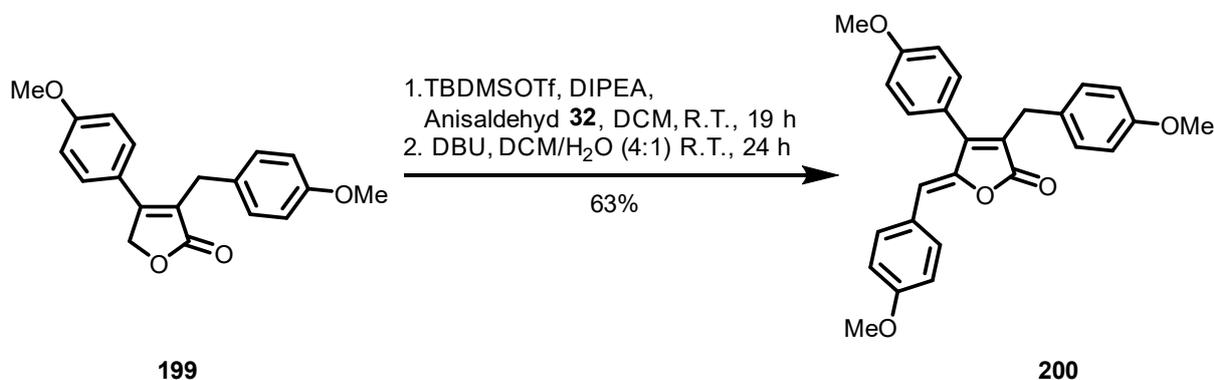


**Abbildung 4.21:** Molekülstruktur des Produktes der Negishi Kupplung **182** im Einkristall (links). Asymmetrische Einheit der Verbindung (rechts). Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Die Bindungslänge zwischen den arylischen Substituenten und den Sauerstoffatomen O3 bzw. O4 liegt mit 1.362(1) Å bzw. 1.370(1) Å ebenso wie die Bindungslänge dieser Sauerstoffatome zu den Methylgruppen mit 1.425(1) Å bzw. 1.435(1) Å im erwarteten Bereich.<sup>[131]</sup> Die Bindungslängen im Furanongerüst liegen ebenfalls in dem Bereich wie bereits für ähnlich substituierte Furanonverbindungen beschrieben.<sup>[130,132]</sup>

#### 4.2.3 Versuch der Darstellung von Cadiolid B

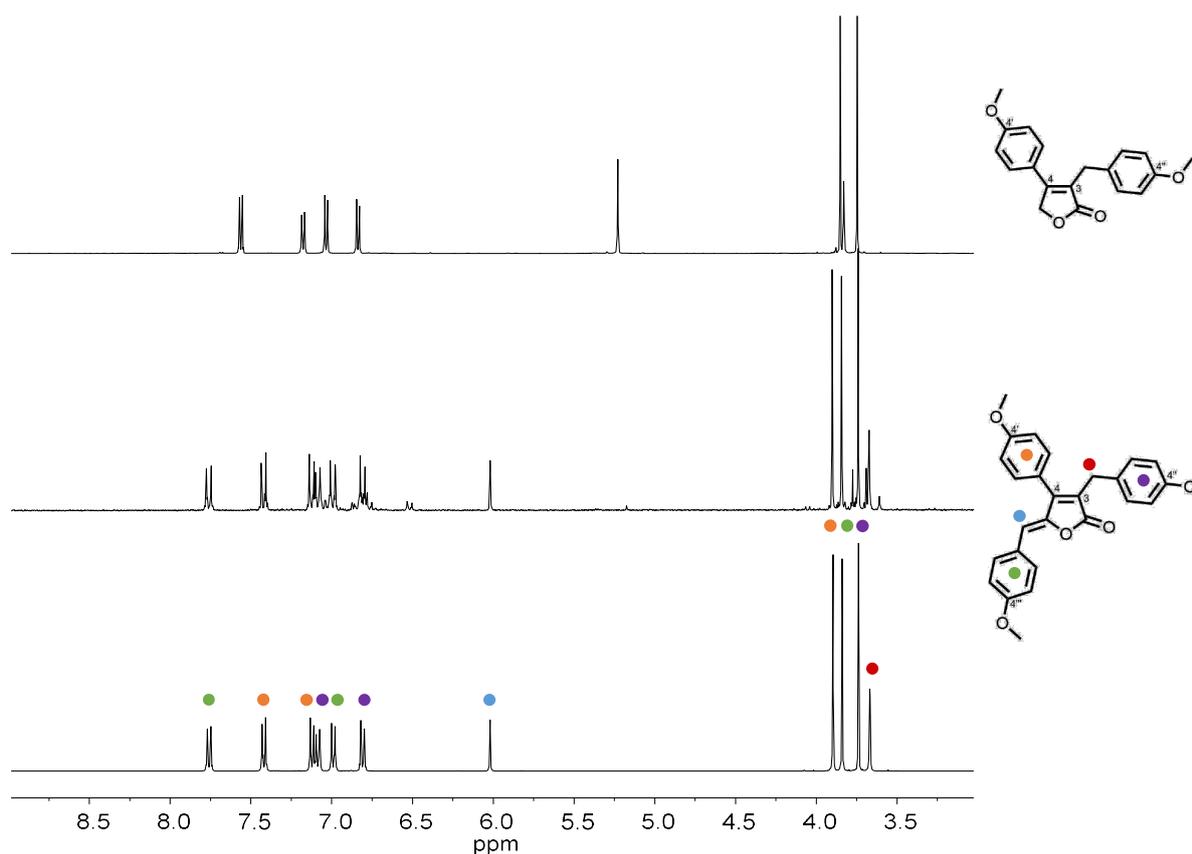
Mit der zuvor beschriebenen Verbindung konnten anschließend Untersuchungen der Aldolkondensation zu Verbindung **200** unternommen werden. Dazu wurden modifizierte Reaktionsbedingungen der Synthese der Rubrolide verwendet. Zunächst wurde die Reaktion mit zwei Äquivalenten an DIPEA als Base durchgeführt und Verbindung **200** konnte in 41% erfolgreich synthetisiert werden. Jedoch wurde zu wenig Base bzw. TBDMSOTf verwendet, was zu keiner vollständigen Umsetzung des Edukts **199** führte und es wurden 28% des Eduktes **199** reisoliert. Anschließend wurde die Reaktion mit drei Äquivalenten Base erneut durchgeführt.



**Schema 4.47:** Aldolkondensation von Verbindung **199** mit Anisaldehyd **32** zu Verbindung **200**.

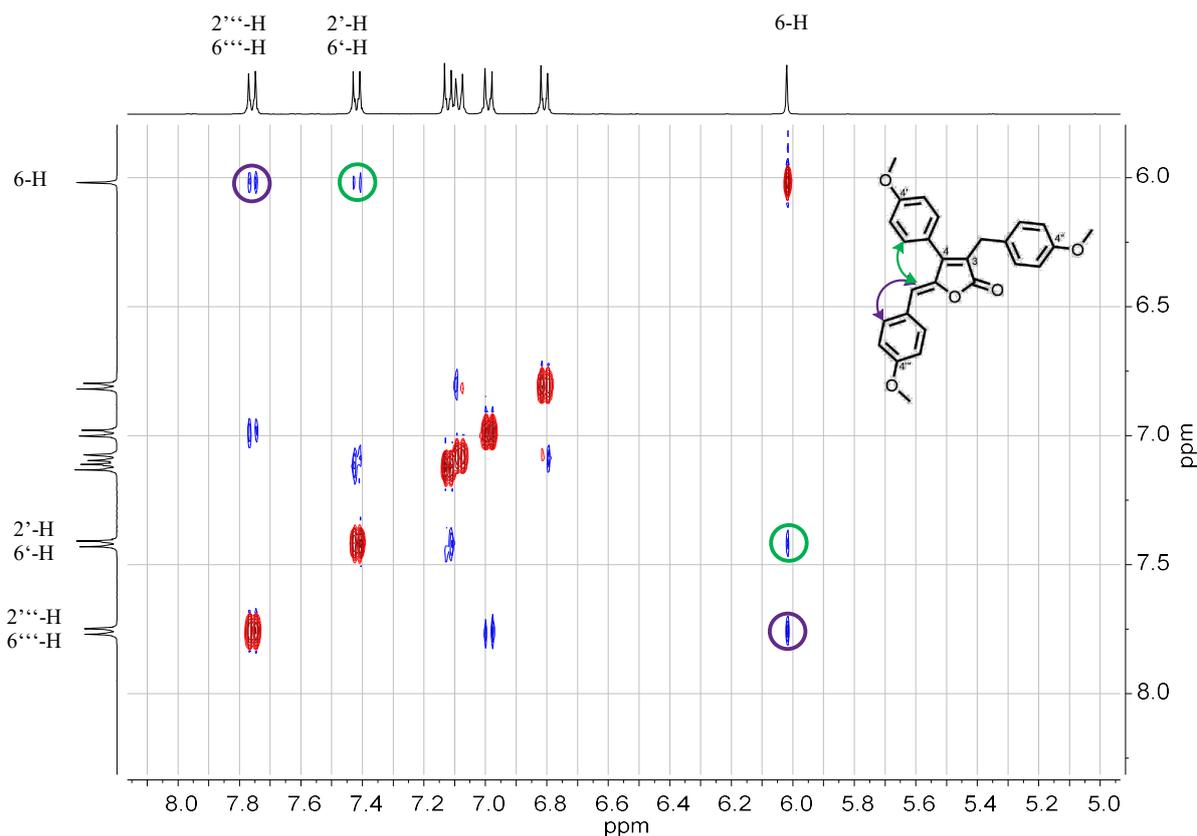
Nach 19 h Reaktionszeit wurde eine vollständige Umsetzung des Eduktes beobachtet. Anschließend wurden Wasser und DBU zugegeben und die Reaktion weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach anschließender Normalphasenchromatographie konnte das Produkt nicht in Reinform isoliert werden, weshalb es anschließend über eine Umkehrphasensäulenchromatographie gereinigt wurde und in einer Ausbeute von 63% isomerenrein erhalten wurde. Mechanistisch verläuft die Reaktion analog zu der bereits beschriebenen Aldolkondensation zur Synthese der Rubrolid Derivate.

In **Abbildung 4.22** ist das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **200** nach Normalphasenchromatographie im Vergleich zur anschließenden Umkehrphasenchromatographie gezeigt, sowie das Spektrum des Eduktes **199**. Zunächst ist im unteren Spektrum die reine Verbindung gezeigt. Dort zu sehen sind drei Singulett mit Integral 3.00 im Bereich von 3.50 – 4.00 ppm, welche den chemisch nicht äquivalenten Methoxygruppen zugeordnet wurden. Ebenfalls in diesem Bereich befindet sich das Singulett der benzylichen Protonen mit Integral 2.00. Neben diesen ist die charakteristische Resonanz des Protons der Doppelbindung 6-H in dem zu erwartenden Bereich bei 6.01 ppm mit einem Integral von 1.0 zu finden. Neben diesen werden noch sechs weitere aromatische Resonanzen mit Integral von jeweils 2.00 beobachtet, welche mittels HMBC- bzw. COSY-NMR Spektren zugeordnet werden konnten. Im mittleren Spektrum ist die Verbindung nach Normalphasenchromatographie gezeigt. Dort ist zunächst zu sehen, dass es sich bei der Verunreinigung nicht um das zweite Isomer von Verbindung **200** handelt. Zu erkennen ist dies zum einen daran, dass das charakteristische Singulett des Protons 6-H nur einmal zu finden ist. Ebenfalls fehlen im Bereich der Methoxygruppen Resonanzen, welche für ein zweites Isomer sprechen. Anschließend wurde bei den Resonanzen der Verunreinigung vermutet, dass es sich um das Edukt **199** handelt. Dafür sprachen sowohl die Resonanzen der Methoxygruppen als auch die Resonanz bei 5.17 ppm, welche den Protonen 5-H zugeordnet wurden. Jedoch konnte dieses nach Vergleichen des Eduktspektrums nicht bestätigt werden (**Abbildung 4.22**, oben). Abschließend konnte nicht gänzlich geklärt werden, um welche Verbindung es sich bei der Verunreinigung handelt. Interessanterweise konnten diese Daten belegen, dass im Vergleich zu der Synthese der Rubrolide bei der Aldolkondensation nur ein Isomer gebildet wird. Neben dieser hier gezeigten Analytik konnte die Summenformel von Verbindung **200** mittels HRMS mit einer Abweichung von 3.26 ppm bestimmt werden.



**Abbildung 4.22:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR Spektren von Verbindung **199** (oben) und dem Produkt **200** der Aldolkondensation nach Normalphasenchromatographie (Mitte) und anschließender Umkehrphasensäulenchromatographie (unten).

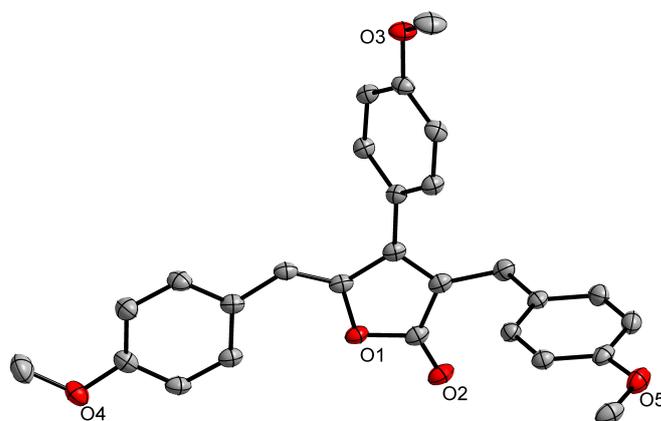
Um zweifelsfrei zu beweisen, um welches Isomer es sich handelt, wurde - wie bereits für die Rubrolide beschrieben - ein NOESY-NMR-Spektrum der Verbindung **200** aufgenommen (**Abbildung 4.23**). Zu sehen ist hier zunächst die in Grün gezeigte Kopplung zwischen dem Proton 6-H und der Protonen des methylenverbrückten arylischen Substituenten 2'''-H bzw. 6'''-H. In Grün ist die interessantere Kopplung zwischen dem Proton 6-H und der Protonen des phenolischen Substituenten an der C-4-Position 2'-H bzw. 6'-H zu sehen. Wie bereits für die Rubrolide veranschaulicht, beschreibt das NOESY-Spektrum Protonenkopplungen nicht über Bindungen, sondern über den Raum. Durch die beobachtete grüne Kopplung kann nachgewiesen werden, dass es sich bei der Verbindung um das *Z*-Isomer handelt, da nur dort die Kopplung auftritt. Im Vergleich dazu würde sich das Proton 6-H bei dem *E*-Isomer deutlich weiter entfernt zu den Protonen 2'-H bzw. 6'-H befinden, wodurch diese Kopplung nicht beobachtbar wäre.



**Abbildung 4.23:**NOESY-NMR-Spektrum (400 MHz, Aceton- $d_6$ , 296 °K) von Verbindung **200**.

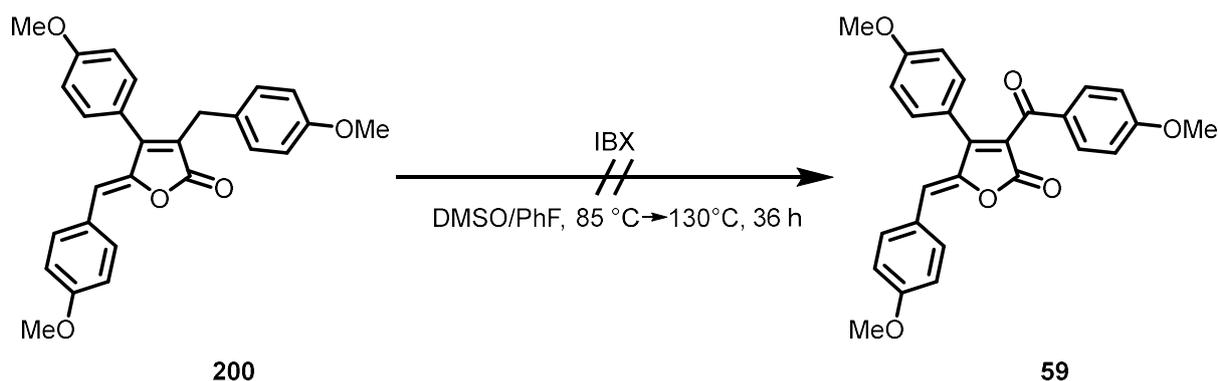
Durch Übersichten von Wasser mit einer Lösung aus Produkt **200** in Methanol konnten Einkristalle erhalten werden, welche röntgendiffraktometrisch untersucht wurden. In **Abbildung 4.24** ist die Molekülstruktur im Einkristall gezeigt. Die Verbindung kristallisiert in der triklinen Raumgruppe  $P-1$  und es befindet sich ein Molekül in der asymmetrischen Einheit. Zu sehen ist zunächst, dass es sich, wie bereits mit Hilfe des NOESY-NMR-Spektrums bestimmt, um das *Z*-Isomer der Verbindung handelt. Der Furanonring und der methylenverbrückte Phenylring befinden sich in einer Ebene und der arylische Substituent an C-3 ist mit einem Winkel von  $83.36(2)^\circ$  respektive  $96.64(2)^\circ$  aus dieser herausgedreht, was im gleichen Bereich liegt wie bereits für das Edukt **199** beschrieben (vgl. **Kapitel 3.2.3**). Ebenso ist der arylische Substituent an C-4 mit  $55.52(2)^\circ$  respektive  $124.48(2)^\circ$  deutlich schwächer aus der Ebene herausgedreht. Die Bindungslänge der aromatischen Kohlenstoffe liegt im erwarteten Bereich von  $1.377(2) \text{ \AA}$  und  $1.410(2) \text{ \AA}$  und weist eine höhere Abweichung auf als erwartet, liegt aber in einem literaturbekannten Bereich.<sup>[131]</sup> Der Vergleich der Bindungslängen von C5-C6 ( $1.342(1) \text{ \AA}$ ) mit C3-CH<sub>2</sub> ( $1.490(2) \text{ \AA}$ ) zeigt eindeutig den Unterschied zwischen Einfachbindung und verkürzter Doppelbindung. Die Bindung der Carbonylgruppe C1 zu O2 befindet sich mit  $1.205(1) \text{ \AA}$  im Bereich wie bereits für das Edukt **199** beschrieben. Die Bindungen des Furanonring und der Methoxygruppen

befindet sich in dem erwarteten Bereich vergleichbarer literaturbekannter Verbindungen.<sup>[130–132]</sup>



**Abbildung 4.24:** Molekülstruktur des Produktes der Aldolkondensation **200** im Einkristall. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

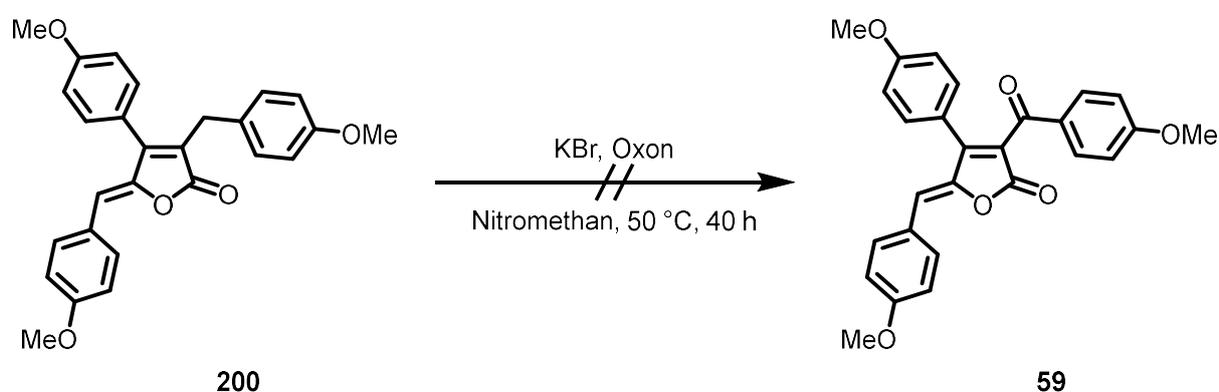
Anschließend wurde zunächst versucht, die benzyliche Position selektiv zum Keton zu oxidieren, bevor die asymmetrische Katalyse zum Hydroxid untersucht werden sollte. Dazu wurden zwei Wege untersucht. Bei der ersten Methode handelte es sich um eine von Baran beschriebene Oxidation mittels Iodoxybenzoesäure (**Schema 4.48**).<sup>[133,134]</sup> Dazu wurde Verbindung **200** in einer Mischung aus Dimethylsulfoxid und Fluorbenzol gelöst, mit IBX versetzt und zunächst auf 85 °C erhitzt. Nach 18 h konnte keine Umsetzung beobachtet werden, weshalb die Lösung für 6 h auf 95 °C erhitzt wurde.



**Schema 4.48:** Versuch der Oxidation von Verbindung **200** mit Hilfe von IBX.

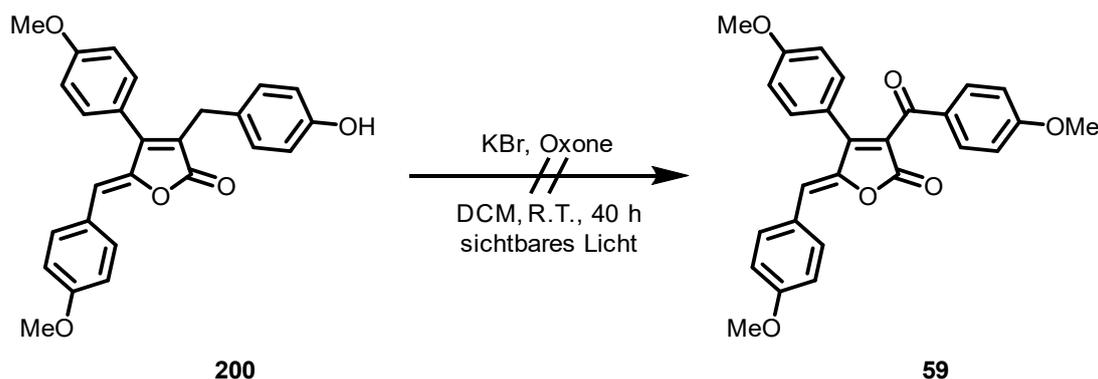
Da auch dies zu keiner Umsetzung führte, wurde die Lösung auf 130 °C für 12 h erhitzt. Dies führte zu einer vollständigen Umsetzung und die Reaktionslösung verfärbte sich zu einem intensiven Gelb. Jedoch konnte das erwartete Oxidationsprodukt **59** nicht beobachtet werden. Nach Normalphasenchromatographie wurde eine Vielzahl an verschiedenen Spezies erhalten, welche jedoch nicht eindeutig zugeordnet werden konnten. Aus diesem Grund wurde dieser

Ansatz nicht weiterverfolgt und der zweite Weg, ein von Togo beschriebenes Protokoll für die direkte und selektive benzyliche Oxidation mittels Kaliumbromid und Oxon, untersucht.<sup>[135]</sup> Der Vorteil dieser Methode schien die milden Reaktionsbedingungen zu sein, wodurch eine Zersetzung verhindert werden könnte. Es wurden zwei Methoden beschrieben, zum einen die thermische Oxidation (**Schema 4.49**) und zum anderen die photochemische Oxidation mit sichtbarem Licht (**Schema 4.50**). Für die thermische Oxidation wurde Verbindung **200** mit drei Äquivalenten an Oxon in Nitromethan vorgelegt. Ein Problem dieser Methode bestand darin, dass sich Verbindung **200** nicht vollständig in dem gewählten Lösungsmittel lösen lies. Anschließend wurde ein halbes Äquivalent an Kaliumbromid zugegeben und die Lösung für 40 h auf 50 °C erhitzt, was jedoch zu keiner Umsetzung des Eduktes **200** führte.



**Schema 4.49:** Versuch der Darstellung von Verbindung **59** mittels Oxidation mit Kaliumbromid und Oxon.

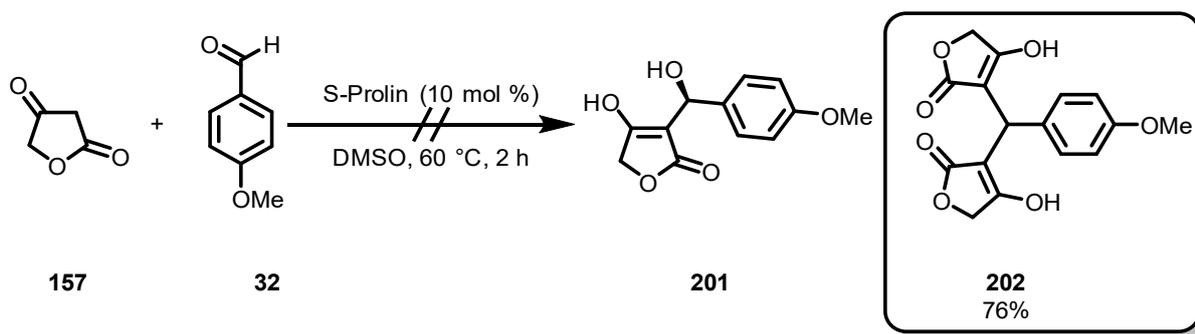
Für die photochemische Oxidation wurde Verbindung **200** mit 1.2 Äquivalenten an Oxon in einer Mischung aus Dichlormethan und Wasser (9:1) gelöst, ebenfalls 1.2 Äquivalente an Kaliumbromid zugegeben und die Lösung zunächst für 24 h bei Raumtemperatur mit einer LED-Lampe mit weißem Licht bestrahlt. Dies führte zu keiner vollständigen Umsetzung des Eduktes **200**. Unter diesen Bedingungen kam es zur Bromierung der arylischen Substituenten. Da dies für die folgende Syntheseplanung nicht störte, wurden weitere sechs Äquivalente an Kaliumbromid und Oxon zugegeben. Dies sollte dazu führen, dass alle drei arylischen Substituenten jeweils zweifach bromiert werden und noch ein Äquivalent für die benzyliche Oxidation übrigbliebe. Nach weiteren 16 h der Bestrahlung wurde eine vollständige Umsetzung des Eduktes **20** beobachtet. Jedoch konnte das gewünschte Produkt **59** nicht erhalten werden. Es wurde eine Vielzahl an Halogenierungsmustern erhalten und die Doppelbindung an C-6 vollständig bromiert. Aus diesem Grund wurde diese Methode als nicht erfolgsversprechend angesehen und nicht weiterverfolgt.



**Schema 4.50:** Versuch der Darstellung von Verbindung **59** mittels photochemischer Oxidation mit Kaliumbromid und Oxon durch Bestrahlung mit sichtbarem Licht.

#### 4.2.4 Untersuchungen der Prolin-katalysierten Aldoladdition

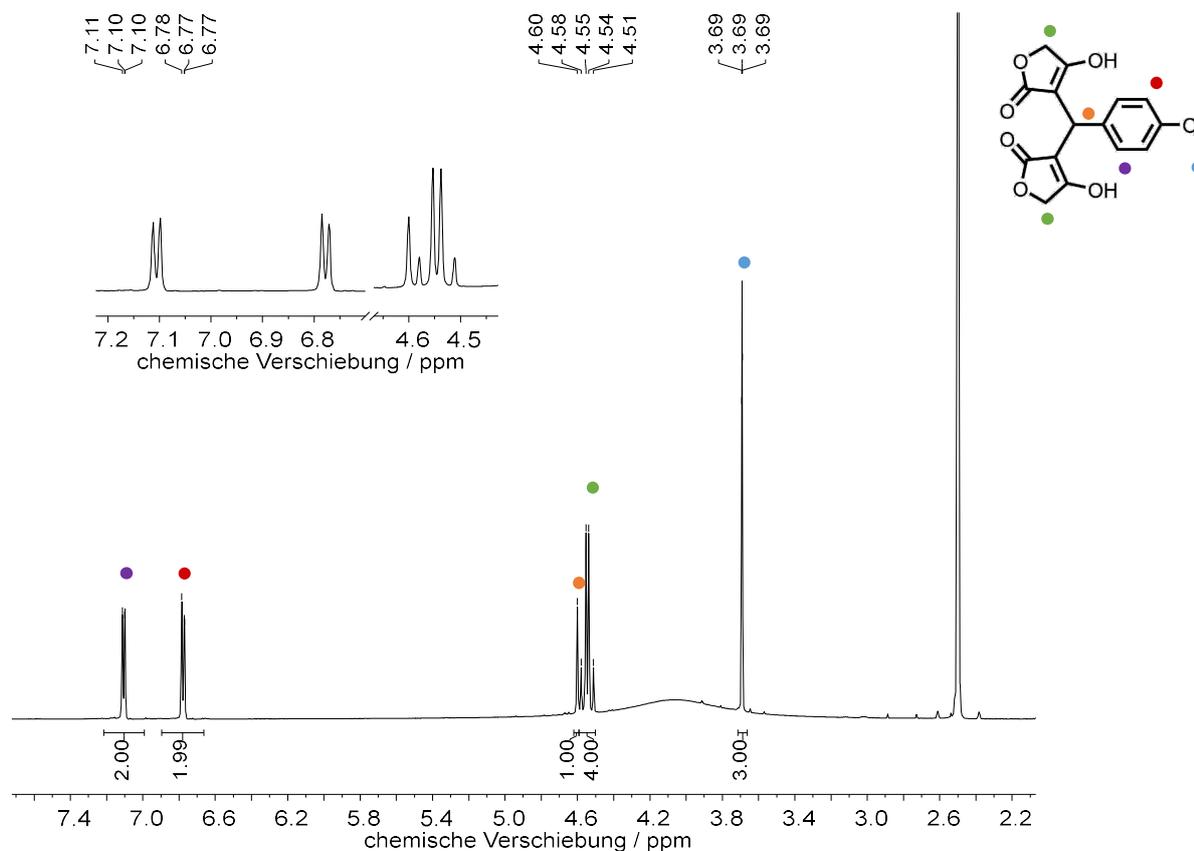
Um einen Zugang zur Synthese der chiralen Cadiolide G-M zu finden, wurde die prolinkatalysierte Aldoladdition untersucht. So wurde zunächst unter Standardbedingungen<sup>[97]</sup> Tetronsäure **157** mit Anisaldehyd **32** umgesetzt (**Schema 4.51**). Als Katalysator diente *S*-Prolin mit einer Katalysatorbeladung von 10 mol-%. Die Reaktion wurde zunächst für 30 min bei Raumtemperatur in DMSO gerührt, was jedoch zu keiner Umsetzung führte. Anschließend wurde die Reaktion auf 60 °C für 2 h erhitzt, wodurch die Edukte vollständig umgesetzt wurden. Anschließend wurde die Reaktion wässrig aufgearbeitet und säulenchromatographisch an der Umkehrphase gereinigt. Es wurde nur die Bildung von einer Hauptspezies beobachtet, dabei handelte es sich nicht um die gewünschte Verbindung **201**. Stattdessen wurde Verbindung **202** in einer Ausbeute von 76% (bezogen auf Tetronsäure **157**) erhalten.



**Schema 4.51:** Prolinkatalysierte Aldolkondensation von Tetronsäure **157** und Anisaldehyd **32**.

In **Abbildung 4.25** ist das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **202** zu sehen. Hier ist eine Resonanz bei einer Verschiebung vom 3.69 ppm mit einem Integral von 3.00 zu sehen, welcher der Methylgruppe zugeordnet wurde. Neben dieser sind noch zwei aromatische Resonanzen bei 7.10 ppm bzw. 6.77 ppm mit jeweils einem Integral von 2.00 zu sehen,

welche den aromatischen Protonen zugeordnet wurden. Diese sind zum Dublett mit einer Kopplungskonstanten von jeweils 8.3 Hz aufgespalten, was einer  $^3J$ -Kopplung entspricht.



**Abbildung 4.25:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K) von Verbindung **202**.

Neben diesen sind noch zwei weitere interessante Resonanzen zu finden. Zum einen ein Singulett bei 4.60 ppm mit einem Integral von 1.00, was dem zentralen Proton (orange) zugeordnet wurde. Neben diesem befindet sich eine leicht hochfeldverschobene Resonanz mit Integral von 4.00, welche zum Multipllett aufgespalten ist. Dabei handelt es sich um die Protonen der Methylengruppen, welche nicht chemisch äquivalent sind und somit untereinander koppeln. Die Kopplungskonstante entspricht 15.7 Hz, was somit einer  $^2J$ -Kopplung entspricht. Bei der Resonanz handelt es sich um vier übereinander liegende Dubletts. Per ESI-Massenspektrometrie konnte die Summenformel der Verbindung mit einer Abweichung von 2.51 ppm hochaufgelöst bestimmt werden.

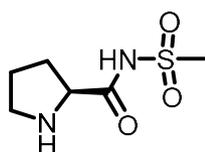
Es wurde davon ausgegangen, dass die Reaktion durch die erhöhte Temperatur ablief. Da bei der Reaktion jedoch bei Raumtemperatur keine Umsetzung festgestellt wurde, sollte durch ein Temperaturscreening untersucht werden, ob bei niedrigeren Temperaturen die Bildung des ungewünschten Produktes **202** unterdrückt werden kann. Ebenfalls sollte untersucht werden, ob durch stöchiometrische Mengen an *S*-Prolin und der daraus resultierenden erhöhten Aktivität die Reaktion bei niedrigeren Temperaturen durchgeführt werden kann. Dazu wurde

die Reaktion von 30 °C bis 80 °C in 10 °-Intervallen mit jeweils mit 10 mol-% bzw. 1 Äq. durchgeführt. In **Tabelle 4.14** sind die Ergebnisse dieses Screenings zu sehen. Dabei wurde festgestellt, dass bei Temperaturen unter 60 °C keine Umsetzung beobachtet wurde. Bei Erhöhung der Menge an *S*-Prolin konnte keine Veränderung beobachtet werden. Bei Temperaturen über 60 °C wurde, wie bereits zuvor beschrieben, das Reaktionsprodukt **202** erhalten.

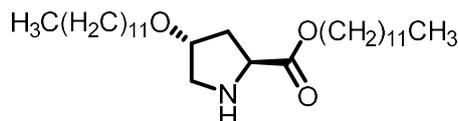
**Tabelle 4.14:** Durchgeführtes Temperaturscreening der *S*-Prolin vermittelten Reaktion von Tetronsäure **157** mit Anisaledhyd **32** in DMSO mittels Mikrowellenstrahlung für 1 h.

Eintrag	Temperatur / °C	Prolin	Verbindung
1	R.T.	1 Äq.	Edukt
2	R.T.	10 mol-%	Edukt
3	40	1 Äq.	Edukt
4	40	10 mol-%	Edukt
5	50	1 Äq.	Edukt
6	50	10 mol-%	Edukt
7	60	1 Äq.	<b>186</b>
8	60	10 mol-%	<b>186</b>
9	70	1 Äq.	<b>186</b>
10	70	10 mol-%	<b>186</b>
11	80	1 Äq.	<b>186</b>
12	80	10 mol-%	<b>186</b>

Um dieses Problem zu beheben, wurde versucht durch Verwendung von aktiveren Prolinderivaten die Reaktion bei niedrigeren Temperaturen durchzuführen. Aussichtsreich schienen dabei die literaturbekannteren Derivate **203** und **204** (**Abbildung 4.26**), welche bereits cyclische Aldehyde erfolgreich umsetzen konnten.<sup>[136,137]</sup>



**203**

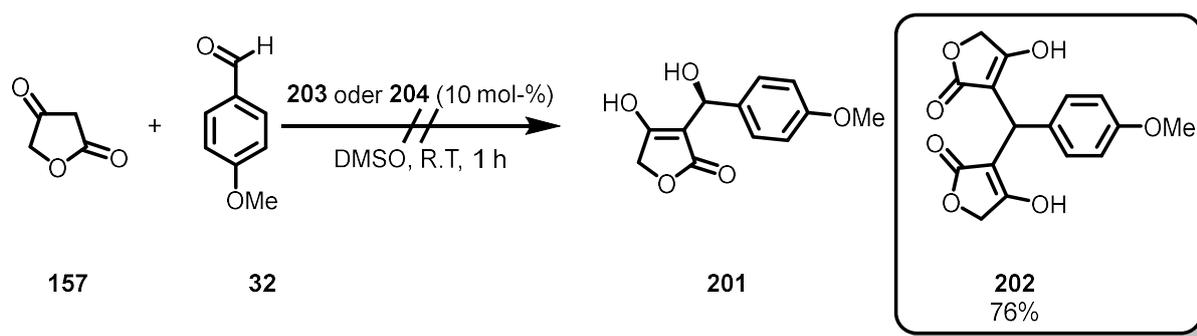


**204**

**Abbildung 4.26:** Verwendete Prolinderivaten mit erhöhter Aktivität.<sup>[136,137]</sup>

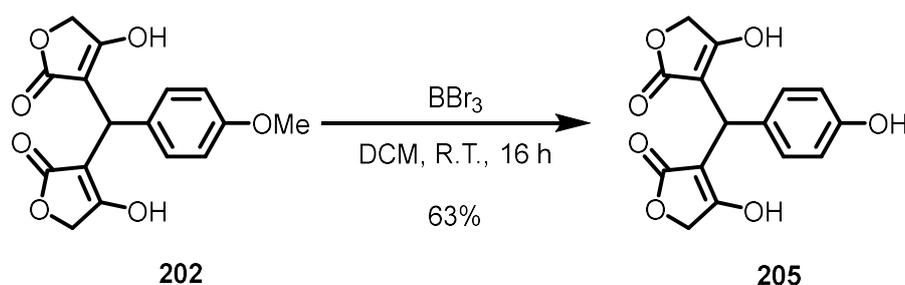
Ein weiterer Vorteil neben der erhöhten Aktivität bestand in der verbesserten Löslichkeit dieser Derivate. So kann die Reaktion in koordinierenden Lösungsmitteln wie THF durchgeführt werden, wohingegen als Standardlösungsmittel für die Verwendung von *S*-Prolin DMSO bzw. DMF dient.

Nach literaturbekannter Synthese der Derivate wurden diese in einer asymmetrischen Aldolreaktion getestet (**Schema 4.52**). So wurde Tetronsäure **157** und jeweils die Prolinderivate **203** und **204** (jeweils 10 mol-%) in THF gelöst und anschließend mit Anisaldehyd versetzt und anschließend bei Raumtemperatur gerührt. Für beide Reaktionen wurde nach einer Stunde eine vollständige Umsetzung der Tetronsäure **157** festgestellt. Zwar wurde das Problem der Temperatur behoben, es wurde aber auch bei der Verwendung der aktiveren Prolinderivate die Bildung des Kondensationsprodukt **202** beobachtet. Anschließend wurde die Reaktion erneut bei 0 °C durchgeführt, was jedoch nicht zur Umsetzung der Tetronsäure **157** führte. Aus diesem Grund wurde diese Route nicht weiterverfolgt.



**Schema 4.52:** Versuch der Darstellung von Verbindung **201** über eine asymmetrische Aldolreaktion mit katalytischen Mengen aktiver Prolinderivate.

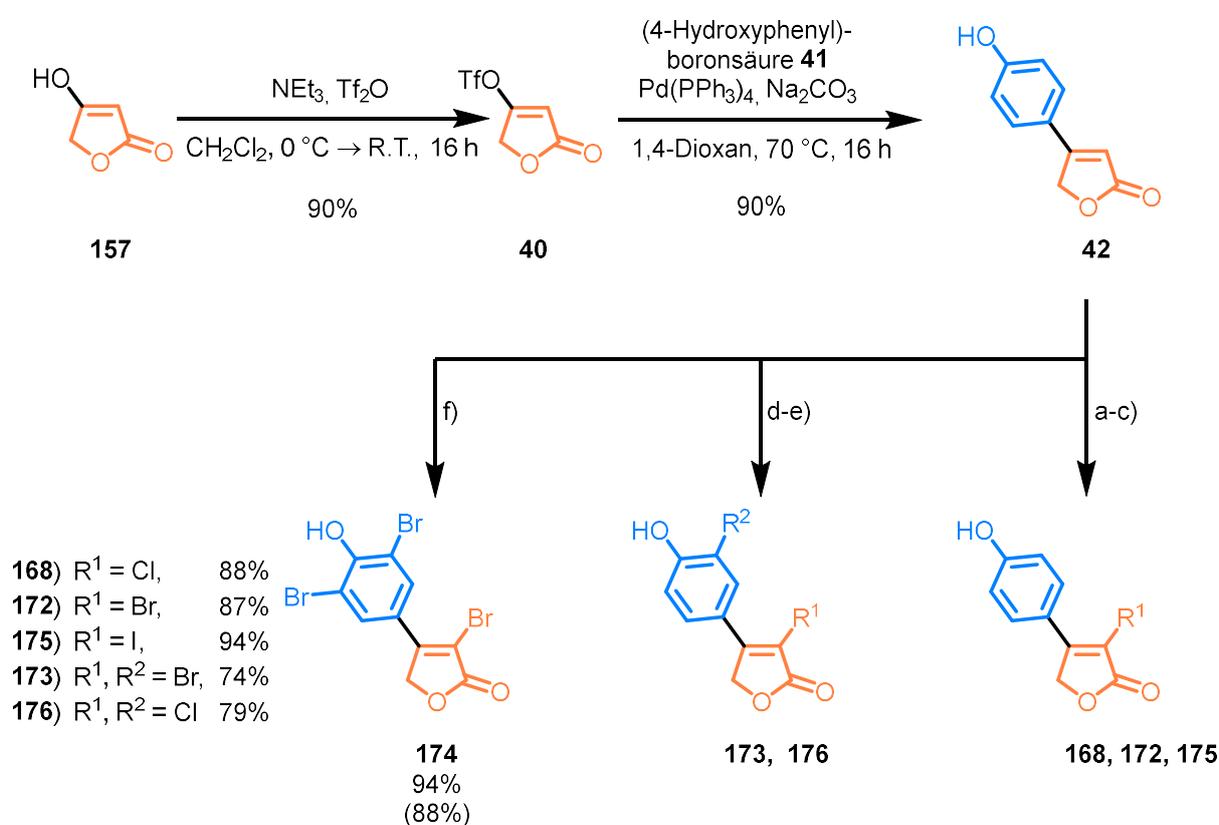
Hinsichtlich der interessanten Struktur von Verbindung **202** auf ihre biologische Aktivität wurde an dieser im Anschluss der Methylether mittels Bortribromid gespalten (**Schema 4.53**). Nach umkehrphasenchromatographischer Reinigung konnte die reine entschützte Verbindung **205** in einer Ausbeute von 63% erhalten werden.



**Schema 4.53:**  $\text{BBr}_3$  vermittelte Entschützung des Eliminationsprodukts **202**.

## 5 Zusammenfassung

Über eine einfache und effiziente Methode zur Darstellung unterschiedlicher Halogenierungsmustern konnte eine Vielzahl neuer Furanonstrukturen erschlossen werden. So konnte ausgehend von Tetronsäure **157** zunächst das Furanon **42** über eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung aufgebaut werden. Dieses konnte anschließend über eine Additiv-vermittelte Halogenierung mittels *N*-Halogensuccinimid (**Schema 5.1**) zu den Vorläuferverbindungen **168**, **172**, **173**, **174**, **175**, **176** in sehr guter Ausbeute umgesetzt werden. Als Additive dienten dabei Trifluormethansulfonsäure, Bortrifluorid und Trifluoressigsäure.



**Schema 5.1:** Synthese der halogenierten Vorläuferverbindungen; Reaktionsbedingungen: [a] TfOH (1.0 Äq.), NCS (1.05 Äq.), 1,4-Dioxan, R.T., 3d; [b] TfOH (1.1 Äq.), NBS (1.05 Äq.), 1,4-Dioxan, R.T., 16 h; [c] TfOH (1.1 Äq.), NIS (1.10 Äq.), 1,4-Dioxan, R.T., 16 h; [d] BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (2.2 Äq.), NBS (2.2 Äq.), THF, R.T., 2 d; [e] BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (2.2 Äq.), NCS (2.2 Äq.), 1,4-Dioxan, 100 °C, 2 d; [f] TFA (1.0 Äq.), NIS (5.0 Äq.), 1,4-Dioxan, R.T., 2 d.

Daneben konnten durch Bromierung mittels Brom und Kaliumbromid aus den chlorierten Verbindungen **168** und **176** die in **Abbildung 5.1** gezeigten Verbindungen **180**, **181** und **182** in sehr guter Ausbeute von 79% bis quantitativ dargestellt werden. Die Synthese erfolgte dabei durch Erhitzen mittels Mikrowelle auf 45 °C bzw. 60 °C für 45 min bzw. 3 h. Daneben konnte nach literaturbekanntem Protokoll die fluorierte Verbindung **170** über eine Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung dargestellt werden.

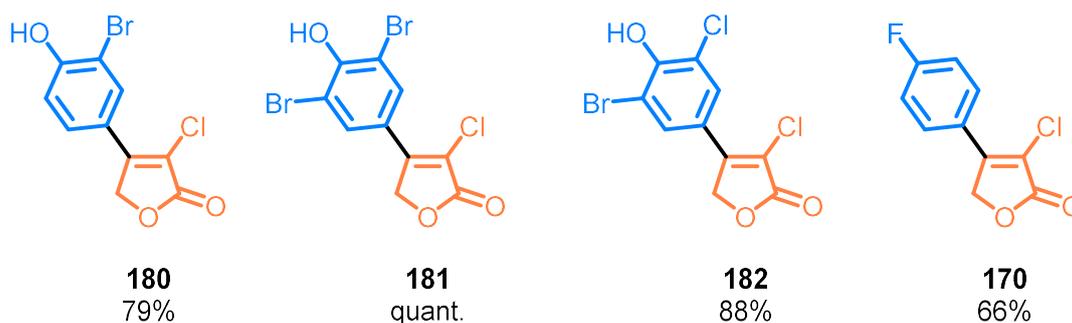
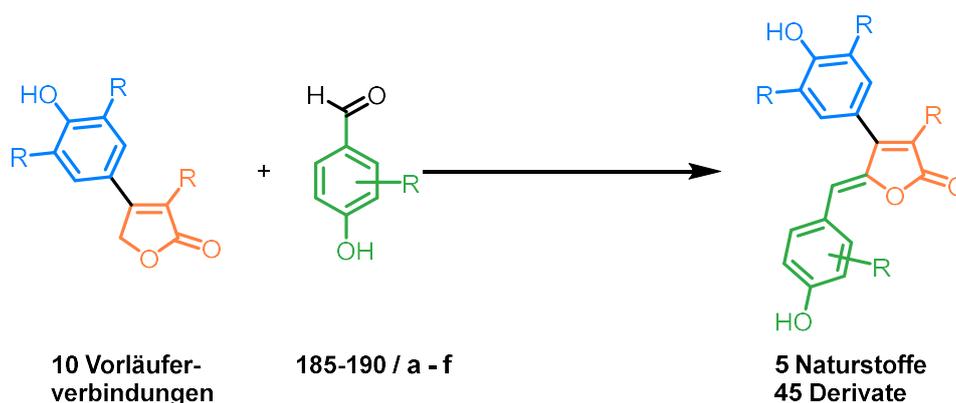


Abbildung 5.1: Mischhalogenierten Furanonstrukturen.

Anschließend konnten zwei Protokolle zur Synthese der Rubrolid Derivate über eine Aldolkondensation mit sechs verschiedenen Aldehyden (Schema 5.2) entwickelt werden. Durch Kombination der Vorläuferverbindungen **168**, **170**, **172**, **173**, **174**, **175**, **176**, **180**, **181** und **182** mit den Aldehyden **185–190 / a – f** konnten so insgesamt 50 verschiedene Rubrolide synthetisiert werden. Darunter auch die Rubrolide I (**13**), K (**16**), L (**15**), M (**17**) und O (**19**). Von 19 dieser Verbindungen konnten zudem Molekülstrukturen im Einkristall erhalten werden.

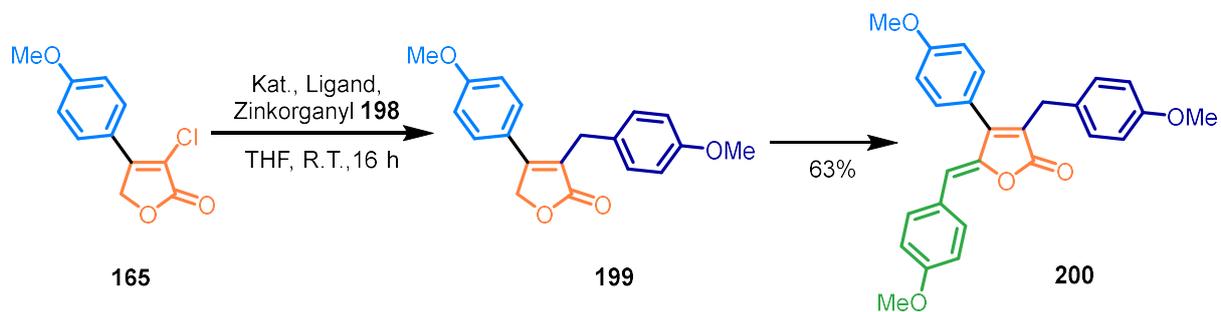


Schema 5.2: Synthese von Rubroliden und Derivaten.

Die synthetisierten Endstufen wurden von Jessica de Vries<sup>[123]</sup> und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Gülsah Gabriel<sup>[124]</sup> in einem Plaque Inhibitions Assay auf ihre antivirale Aktivität gegen die Influzaviren pH1N1 und H3N2 getestet. Dabei konnten die Rubrolide **13**, **16**, **172c** und **181c** eine vollständige Unterdrückung der Virusreplikation bei 100  $\mu\text{M}$  zeigen.

Es konnten die Benzylverbindung **200** aufgebaut und somit wichtige Vorarbeiten für die Totalsynthese von Cadiolid B geleistet werden. Dies geschah ausgehend von Furanon **165** in einer Negishi Kreuzkupplung mit (4-Methoxybenzyl)zinkchlorid **199** in einer sehr guten Ausbeute von 90%. Als Katalysator kam XPhosPd G3 und als Ligand ein Äquivalent an XPhos zum Einsatz. Nach anschließender Aldolkondensation konnte schließlich das Cadiolid-

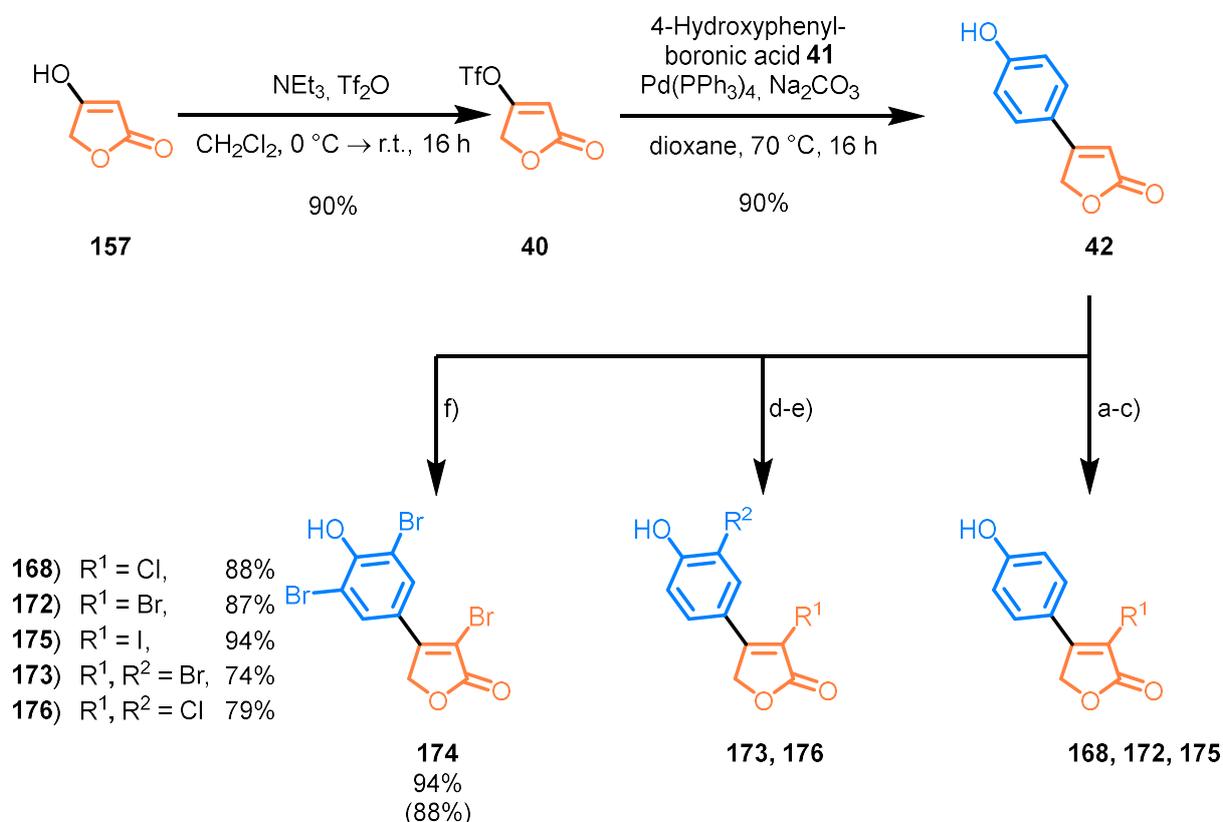
Analogon **200** in einer Ausbeute von 63% erhalten werden (**Schema 5.3**). Durch benzyliche Oxidation und anschließende Bromierung könnte Cadiolid B erhalten werden.



**Schema 5.3:** Darstellung des Cadiolid-Analogon **200**; Reaktionsbedingungen Aldolkondensation: 1) DIPEA (3.0 Äq.), TBDMSOTf (2.5 Äq.), Anisaldehyd (1.2 Äq.), DCM, 0 °C zu R.T., 19 h, 2) DBU (4.0 Äq.), DCM/Wasser (4:1), R.T., 24 h.

## 6 Conclusion

A variety of new furanone structures were synthesized by using a simple and efficient method for displaying different halogenation patterns. Starting from tetronic acid **157**, the furanone **42** could initially be built up via a *Suzuki-Miyaura* cross coupling. With the central building block in hand the halogenated precursor compounds **168**, **172**, **173**, **174**, **175**, **176** were obtained via an additive-mediated halogenation using *N*-halosuccinimides in very good yields (Scheme 6.1). Trifluoromethanesulfonic acid, boron trifluoride and trifluoroacetic acid served as additives.



**Scheme 6.1:** Synthesis of the halogenated precursors **168**, **172**, **173**, **174**, **175**, **176**; Reagents and conditions [a] TfOH (1.0 equiv.), NCS (1.05 equiv.), dioxane, r.t., 3 d; [b] TfOH (1.1 equiv.), NBS (1.05 equiv.), dioxane, r.t., 16 h; [c] TfOH (1.1 equiv.), NIS (1.10 equiv.), dioxane, r.t., 16 h; [d]  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2.2 equiv.), NBS (2.2 equiv.), THF, r.t., 2 d; [e]  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2.2 equiv.), NCS (2.2 equiv.), dioxane, 100 °C, 2 d; [f] TFA (1.0 equiv.), NIS (5.0 equiv.), dioxane, r.t., 2 d.

Furthermore, this methodology is enabled by bromination of the chlorinated compounds **168** and **176** using bromine and potassium bromide. The synthesis of the mixed halogenated compounds **180**, **181** and **182**, shown in Figure 6.1, were obtained in very good yields from 77% to quantitative. The synthesis was carried out by heating under microwave radiation at 45 °C and 60 °C for 45 minutes and 3 hours respectively. In addition, fluorinated

## Conclusion

compound **170** was synthesized via Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction by a literature known protocol.<sup>[108]</sup>

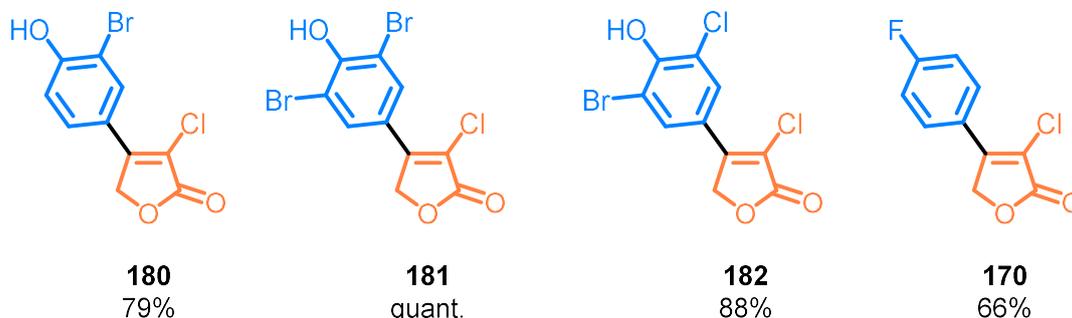
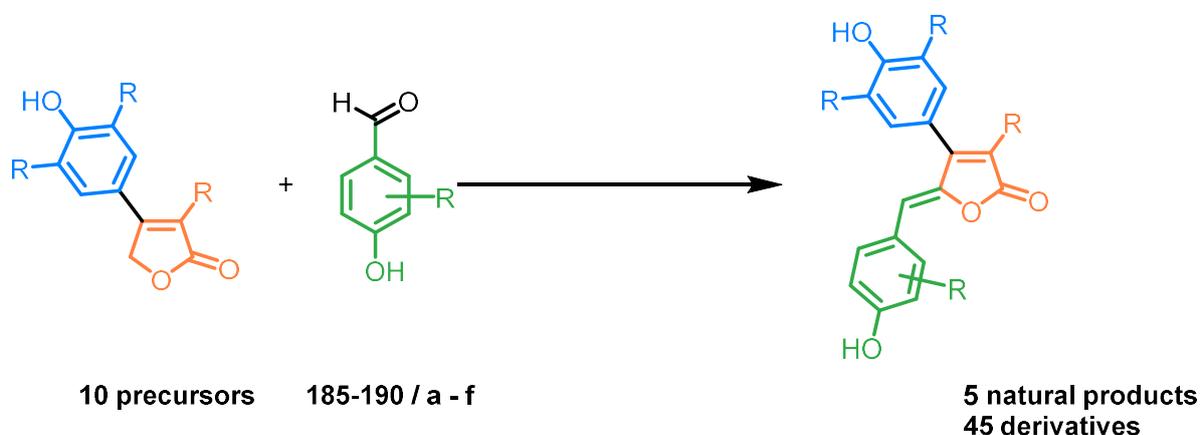


Figure 6.1: Mixed halogenated compounds.

In this thesis, two protocols were developed for the synthesis of the halogenated rubrolide derivatives via an aldol condensation (Scheme 6.2). By combining the precursors **168**, **170**, **172**, **173**, **174**, **175**, **176**, **180**, **181** and **182** with the aldehydes **185–190** / a – f, 50 different rubrolides were synthesized. These included the natural products rubrolides I (**13**), K (**16**), L (**15**), M (**17**) and O (**19**). Molecular structures of single crystals were also obtained for 19 of these compounds.

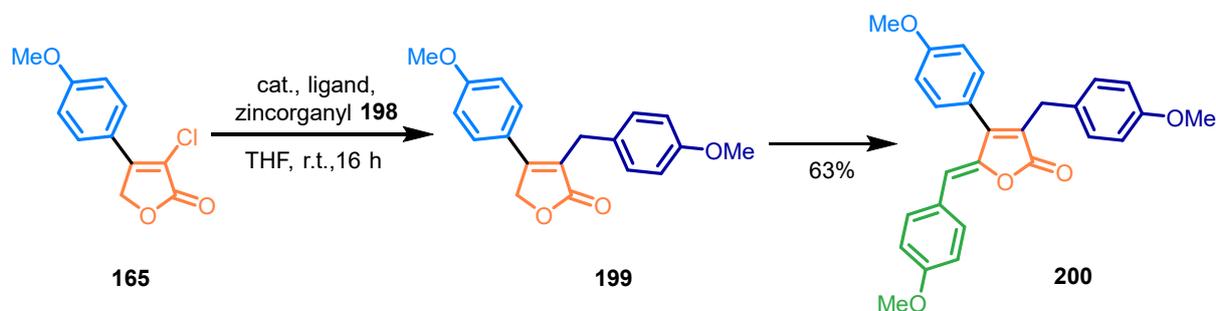


Scheme 6.2: Synthesis of rubrolides and derivatives.

The synthesized rubrolides were tested in a plaque inhibition assay by Jessica de Vries<sup>[123]</sup> and Prof. Dr. Gülsah Gabriel and Coworker<sup>[124]</sup> for their antiviral activity against the influenza types pH1N1 and H3N2. Rubrolides **13**, **16**, **172c** and **181c** were able to completely suppress virus replication at 100  $\mu\text{M}$ .

The benzyl compound **200** was built up and important preliminary work for the total synthesis of cadiolide B was carried out. The attachment of the benzylic building block **199** was done

from furanone **165** via Pd-catalyzed Negishi cross-coupling reaction with (4-methoxybenzyl)zinc-chloride **198** in a very good yield of 90%. Hereby, XPhosPd G3 as catalyst with XPhos as ligand showed the most promising result during the investigation. In analogy to the rubrolide synthesis, subsequent aldol condensation was applied. Benzylic compound **200** was successfully obtained in a yield of 63% (Scheme 6.3).



**Scheme 6.3:** Synthesis of benzylic compound **200**; Reagents and conditions for the aldol condensation: 1) DIPEA (3.0 equiv.), TBDMSOTf (2.5 equiv.), *p*-anisaldehyde **32** (1.2 Äq.), DCM, 0 °C to r.t., 19 h, 2) DBU (4.0 equiv.), DCM/Wasser (4:1), r.t., 24 h.

Cadiolide B might be obtained by benzylic oxidation and subsequent bromination of benzylic compound **200**.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Methoden und Materialien

#### 7.1.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Alle Reaktionen mit Einsatz von wasser- und sauerstoffempfindlichen Substanzen wurden an gängigen Schlenk-Apparaturen durchgeführt. Die Glasgeräte wurden kalt evakuiert und anschließend mit Argon befüllt. Zur Evakuierung wurde eine Drehschieberölpumpe der Firma Vacuubrand (Modell RZ5) genutzt. Trockene Lösungsmittel wurden von der Firma Acros Organics (Acroseal) bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet. Vor dem Einsatz nicht absoluter Lösungsmittel wurden diese am Rotationsverdampfer im Vakuum von höher siedenden Substanzen getrennt. Sofern nicht anders vermerkt, wurden kommerziell erhältliche Chemikalien ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Reaktionen, welche mittels Mikrowellenstrahlung durchgeführt wurden, wurden in einer Mikrowelle der Firma Biotage (Modell Initiator+ bzw. Initiator Classic) durchgeführt.

#### 7.1.2 Chromatographische Methoden

**Dünnschichtchromatographie:** Es wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 auf Aluminium von Macherey-Nagel (DC Kieselgel Alugram® Xtra SIL G/UV254, Plattendicke 0.2 mm) eingesetzt. Die Detektion erfolgte zum einen durch Fluoreszenenauslöschung unter Bestrahlung mit einer UV-Lampe ( $\lambda=254$  nm bzw. 345 nm). Zum anderen wurden die Platten in die folgende Lösung getaucht und durch Erwärmen mit einem Heißluftföhn entwickelt.

*Cer(IV)-sulfat/ Molybdätophosphorsäure-Tauchlösung:* (5.0 g Cer(IV)sulfat, 25 g Ammoniummolybdat, 50 mL Schwefelsäure (konz.) und 450 mL Wasser)

*Permanganat-Tauchlösung:* (3.0 g Kaliumpermanganat, 20 g Kaliumcarbonat, 5 mL 5 % Natronlauge und 300 mL Wasser)

**Normalphasensäulenchromatographie:** Die Normalphasensäulenchromatographie wurde auf einer Isolera Prime 3.0 der Firma Biotage durchgeführt. Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40-63  $\mu\text{m}$ ) der Firma Macherey-Nagel verwendet und in leere Säulen der Firma Macherey-Nagel (Cromabond 15 g – 80 g) gefüllt. Alternativ wurden fertig

gepackte Säulen der Firma Macherey-Nagel (Cromabond d 15 g – 80 g, Korngröße 40-63  $\mu\text{m}$ ) verwendet. Zum Auftragen der Probe wurde diese in wenig Laufmittel gelöst und mit einer Spritze ohne Kanüle aufgetragen. Für schwerlösliche Proben wurden diese in geeigneten und leichtsiedenden Lösungsmitteln gelöst und mit wenig Kieselgel versetzt. Durch Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck wurde die Probe auf Kieselgel aufgebracht und in eine kleine Säule überführt.

**Umkehrphasensäulenchromatographie:** Die Umkehrphasensäulenchromatographie wurde auf einer Isolera Prime 3.0 der Firma Biotage durchgeführt. Als stationäre Phase wurde Polygoprep100-50  $\text{C}_{18}$  der Firma Macherey-Nagel verwendet und in leere Säulen der Firma Macherey-Nagel (Cromabond 25 g bzw. 40 g) gefüllt. Alternativ wurde eine Säule der Firma Biotage (Snap Ultra 30 g  $\text{C}_{18}$  25  $\mu\text{m}$ ) verwendet. Zum Auftragen der Probe wurde diese in wenig Laufmittel gelöst und mit einer Spritze ohne Kanüle aufgetragen. Falls die Verbindung nicht in dem Laufmittel löslich war, wurden diese in einem Gemisch aus Aceton und Wasser gelöst und mit einer Spritze ohne Kanüle auf die Säule aufgetragen

### 7.1.3 Physikalische Daten

**Kernresonanzspektroskopie:** Die NMR-Spektren wurden an *F-300*, *AVI-400*, *AVII-400*, *AVIII-400*, *AV-500*, *DRX-500* und *AVIII-600* der BRUKER Corporation bei Raumtemperatur gemessen. Dabei wurden die Messungen am *AVI-400*, *AVII-400*, *AVIII-400*, *AV-500*, *DRX-500* und *AVIII-600* Spektrometer durch die Mitarbeiter der NMR-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg durchgeführt.

Als interner Standard zur Kalibrierung der Spektren dienten die chemischen Verschiebungen  $\delta$  der Restprotonen in den deuterierten Lösungsmitteln nach Tabelle 1. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden des Weiteren breitbandenkoppelt aufgenommen. Für die Zuordnung der Signalsätze wurden zusätzlich zweidimensionale COSY-, HMBC- bzw. HMQC-Spektren aufgenommen. Für die Zuordnung, um welches Isomer der Rubrolide es sich handelt, wurden NOESY-Spektren aufgenommen. Die Multiplizitäten der Signale sind durch s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett) und q (Quartett) gekennzeichnet, wobei Kombinationen möglich sind (z.B. dd Dublett vom Dublett). Sofern die Multiplizität der Signale nicht identifizierbar war, so ist diese mit m (Multiplett) angegeben.

Tabelle 7.1: NMR-Lösungsmittel-Verschiebungen.<sup>[138]</sup>

Lösungsmittel	<sup>1</sup> H-NMR Verschiebung $\delta$ [ppm]	<sup>13</sup> C-NMR Verschiebung $\delta$ [ppm]
CDCl <sub>3</sub>	7.26	77.16
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	2.50	39.52
Aceton- <i>d</i> <sub>6</sub>	2.05	29.84

**Infrarotspektroskopie:** IR-Spektren wurden mit einem FT/IR-4100 Interferometer der Firma JASCO mit einer ATR PRO470-H Einheit aufgenommen. Die Absorptionsbanden sind durch die Wellenzahl  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] ihrer Absorptionsmaxima gekennzeichnet.

**Massenspektrometrie:** Die Massenspektren (HR-ESI) wurden am maXis ESI-Q-TOF Massenspektrometer der Firma Bruker bzw. 6224 ESI-TOF der Firma Agilent durch die Mitarbeiter der analytischen Massenspektrometrie Abteilung des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg durchgeführt. Die Ionenmassen  $m/z$  sind in u angegeben.

**Schmelzpunkte:** Die Schmelzpunkte wurden mit einem M560 der Firma Büchi mit einseitig offenen Kapillaren gemessen und nicht korrigiert.

**UV/Vis:** UV/Vis Spektren wurden an einem Genesys 10 uv der Firma Thermo Fisher Scientific zwischen 220 nm und 600 nm aufgenommen und die Maxima in nm angegeben.

#### 7.1.4 Einkristallröntgenstrukturanalyse

Röntgenbeugungsexperimente wurden an einem 4-Kreis-Einkristalldiffraktometer der Firma Oxford Diffraction und 3-Kreis-Einkristalldiffraktometer der Firma Bruker mit Mo- bzw. Cu-K<sub>α</sub>-Strahlung durchgeführt.

### 7.1.5 Literaturbekannte Verbindungen

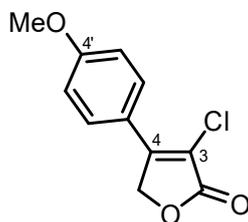
Folgende Verbindungen wurden nach literaturbekanntem Protokoll synthetisiert:

5-Oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl-trifluoromethanesulfonat (**40**),<sup>[139]</sup> 4-Chloro-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl-trifluoromethanesulfonat (**164**),<sup>[140]</sup> *tert*-Butyl(2-methylbut-3-en-2-yl)carbonat,<sup>[141]</sup> 3,4-Dichlorfuran-2(*5H*)-on (**167**),<sup>[106]</sup> 4-((2-Methylbut-3-en-2-yl)oxy)benzaldehyd,<sup>[142]</sup> 4-Hydroxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzaldehyd (**185 / d**)<sup>[143]</sup>, 2,2-Dimethylchroman-6-carbaldehyd (**186 / e**),<sup>[144]</sup> 3-Brom-4-hydroxybenzaldehyde (**188 / b**),<sup>[145]</sup> 3,5-Dibrom-4-hydroxy-benzaldehyd (**189 / c**),<sup>[146]</sup> (4-Methoxyphenyl)boronsäure (**30**),<sup>[147]</sup> 3-Chlor-4-(4-fluorophenyl)furan-2(*5H*)-on (**170**).<sup>[108]</sup>

## 7.2 Synthesevorschriften

### 7.2.1 Synthese der halogenierten Vorläuferverbindungen

#### 7.2.1.1. 3-Chlor-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **165**



**165**

Die Reaktion wurde nach modifiziertem Protokoll von Karak et al. durchgeführt.<sup>[25]</sup>

Zu einer Lösung von 3,4-Dichlorofuran-2(5H)-on **167** (500 mg, 3.27 mmol, 1.00 Äq.), (4-Methoxyphenyl)-boronsäure **30** (596 mg, 3.92 mmol, 1.20 Äq.), Benzyltriethylammoniumchlorid (74.5 mg, 327  $\mu$ mol, 10.0 mol-%), Triphenylphosphan (42.9 mg, 163  $\mu$ mol, 5.00 mol-%) und Bis(benzonitril)palladium(II)chlorid (31.3 mg, 81.7  $\mu$ mol, 2.50 mol-%) in Toluol (4.00 mL) wurde eine Lösung von Cäsiumfluorid (1.49 g, 9.81 mmol, 3.00 Äq.) in Wasser (2.00 mL) zugegeben und die Lösung für 10 min mit Argon entgast. Anschließend wurde die Lösung für 1.5 h auf 60 °C erhitzt. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit EtOAc (3  $\times$  25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (80 g SiO<sub>2</sub>, PE/DCM 3:1 zu 100% DCM) wurde 3-Chlor-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **165** (705 mg, 3.14 mmol, 96%) in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 178 °C.

**DC:**  $R_f = 0.27$  (PE/EtOAc 3:1).

**UV/Vis:** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 298 K)  $\lambda_{\max} = 229, 307$  nm.

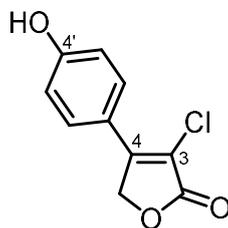
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 1749, 1604, 1510, 1444, 1333, 1254, 1201, 1185, 1074, 1022, 1005, 984, 829, 752, 736$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.19 (s, 2 H, 5-H), 7.01 (d, 2 H,  $J = 9.0$  Hz, 3'-H, 5'-H), 7.79 (d, 2 H,  $J = 9.0$  Hz, 2'-H, 6'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 70.1 (C-5), 114.8 (C-3', C-5'), 114.9 (C-3), 121.4 (C-1'), 129.2 (C-2', C-6'), 151.4 (C-4), 162.4 (C-4'), 169.6 (C-2) ppm.

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 225.0318 für C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClO<sub>3</sub><sup>+</sup>; gefunden: 225.0308  
( $\Delta$  = 4.44 ppm).

**7.2.1.2. 3-Chlor-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on 168**



**168**

**Methode 1:** Eine Suspension von Furanon **165** (550 mg, 2.45 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Dichlormethan (20.0 mL) wurde auf 0 °C gekühlt, mit Bortribromid (550 mg, 2.45 mmol, 1.00 Äq.) versetzt und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (30 mL) versetzt, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ohne weitere Reinigung wurde 3-Chlor-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **168** (503 mg, 2.39 mmol, 98%) in Form eines beigen Feststoffes erhalten.

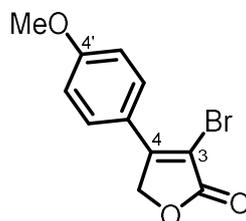
**Methode 2:** Eine Suspension von Furanon **42** (50 mg, 284 µmol, 1.00 Äq.) in abs. 1,4-Dioxan (2.00 mL) wurde mit Trifluormethansulfonsäure (24.9 µL, 284 µmol, 1.00 Äq.) und *N*-Chlorsuccinimid (39.8 mg, 298 µmol, 1.05 Äq.) versetzt und für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogensulfidlösung (10 mL) versetzt, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/ MeCN 4:1 zu 1:3) wurde 3-Chlor-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **168** (52.5 mg, 249 µmol, 88%) in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

**Methode 3:** Eine Suspension von 4-Chlor-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yltrifluormethansulfonat **164** (50 mg, 188 µmol, 1.00 Äq.), (4-Hydroxyphenyl)boronsäure **160** (38.8 mg, 281 µmol, 1.50 Äq.) Natriumcarbonat (59.6 mg, 563 µmol, 3.00 Äq.) und Tetrakis(triphenyl)palladium(0) (10.8 mg, 9.34 µmol, 5 mol-%) in 1,4-Dioxan (1.00 mL) wurde für 10 min mit Argon entgast. Anschließend wurde die Lösung für 16 h auf 60 °C erhitzt. Die Lösung wurde über Celite filtriert, mit gesättigter Natriumchloridlösung (25 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (15 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 19:1 zu 2:3) wurde 3-Chlor-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **168** (11.9 mg, 56.4 μmol, 30%) in Form eines beigen Feststoffes erhalten.

- Smp:** 262 °C.  
**DC:** R<sub>f</sub> = 0.27 (PE/EtOAc 3:2).  
**UV/Vis:** (MeCN, 298 K) λ<sub>max</sub> = 223, 301 nm.  
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3242, 1724, 1604, 1581, 1510, 1275, 1181, 1065, 1049, 1014, 834, 822, 751, 742, 678 cm<sup>-1</sup>.  
**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) δ (ppm) = 5.40 (s, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 6.94 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.77 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, 2'-H, 6'-H), 10.39 (s, 1 H, OH).  
**<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H-NMR:** (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) δ (ppm) = 70.4 (C-5), 111.5 (C-3), 116.0 (C-3', C-5'), 119.4 (C-1'), 129.7 (C-2', C-6'), 153.4 (C-4), 160.8 (C-4'), 169.2 (C-2).  
**HRMS (ESI):** *m/z* calcd: 209.0011 für C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>ClO<sub>3</sub><sup>-</sup>; gefunden: 209.0005 (Δ = 2.87 ppm).

### 7.2.1.3. 3-Brom-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **192**



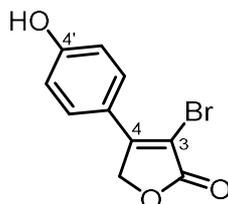
**192**

Eine Lösung von Furanon **31** (200 mg, 1.05 mmol, 1.00 Äq.) in abs. 1,4-Dioxan (6.00 mL) wurde mit Trifluormethansulfonsäure (100 μL, 1.14 mmol, 1.00 Äq.) und *N*-Bromsuccinimid (196 mg, 1.10 mmol, 1.05 Äq.) versetzt und für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogensulfidlösung (15 mL) versetzt, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (15 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 4:1 zu 2:1) wurde 3-Brom-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **192** (203 mg, 756 μmol, 72%) in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 133 °C.

- DC:**  $R_f = 0.29$  (PE/EtOAc 3:1).
- UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max} = 225, 303$  nm.
- IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 1745, 1601, 1504, 1261, 1179, 1018, 983, 827, 749, 573$   $\text{cm}^{-1}$ .
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 297 K)  $\delta$  (ppm) = 3.88 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.17 (s, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 7.02 (d, 2 H,  $J = 9.0$  Hz, 3'-H, 5'-H), 7.85 (d, 2 H,  $J = 9.0$  Hz, 2'-H, 6'-H).
- $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ -NMR:** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 297 K)  $\delta$  (ppm) = 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 71.7 (C-5), 104.1 (C-3), 114.7 (C-3', C-5'), 121.8 (C-1'), 129.2 (C-2', C-6'), 155.3 (C-4), 162.5 (C-4'), 170.2 (C-2).
- HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 268.9808 für  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrO}_3^-$ ; gefunden: 268.9838 ( $\Delta = 11.1$  ppm).

#### 7.2.1.4. 3-Brom-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **172**



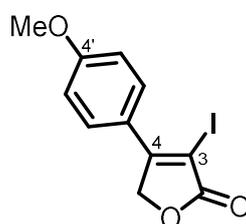
**172**

Eine Suspension von Furanon **42** (50.0 mg, 284  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in abs. 1,4-Dioxan (2.00 mL) wurde mit Trifluormethansulfonsäure (5.00  $\mu\text{L}$ , 57.0  $\mu\text{mol}$ , 20 mol-%) und *N*-Bromsuccinimid (53.0 mg, 298  $\mu\text{mol}$ , 1.05 Äq.) versetzt und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogensulfidlösung (10 mL) versetzt, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat ( $3 \times 25$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/ MeCN 4:1 zu 1:3) wurde 3-Brom-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **172** (63.1 mg, 247  $\mu\text{mol}$ , 87%) in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

- Smp:** 245 °C.
- DC:**  $R_f = 0.40$  (PE/EtOAc 3:2).
- UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max} = 225, 302$  nm.
- IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3256, 1722, 1606, 1578, 1508, 1271, 1228, 1206, 1179, 1060, 1040, 992, 834, 751, 734$   $\text{cm}^{-1}$ .

- <sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 296 K)  $\delta$  (ppm) = 5.39 (s, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 6.94 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.83 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, 2'-H, 6'-H), 10.39 (s, 1 H, OH).
- <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 296 K)  $\delta$  (ppm) = 72.0 (C-5), 101.0 (C-3), 115.9 (C-3', C-5'), 119.8 (C-1'), 129.6 (C-2', C-6'), 157.1 (C-4), 160.8 (C-4'), 170.0 (C-2).
- HRMS (ESI):** *m/z* calcd: 252.9506 für C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>BrO<sub>3</sub><sup>-</sup>; gefunden: 252.9497 ( $\Delta$  = 3.55 ppm).

#### 7.2.1.5. 3-Iod-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on 193



**193**

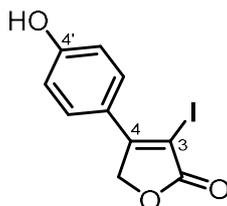
Eine Lösung von Furanon **31** (80 mg, 421  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) in abs. 1,4-Dioxan (3.00 mL) wurde mit Trifluormethansulfonsäure (40.6  $\mu$ L, 463  $\mu$ mol, 1.10 Äq.) und *N*-Iodsuccinimid (104 mg, 463  $\mu$ mol, 1.10 Äq.) versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogensulfidlösung (10 mL) versetzt, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (15 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 4:1 zu 2:1) wurde 3-Iod-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **193** (86.4 mg, 273  $\mu$ mol, 65%) in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

- Smp:** 119 °C.
- DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.29 (PE/EtOAc 3:1).
- UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max}$  = 224, 308 nm.
- IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 1738, 1505, 1260, 1175, 1061, 1018, 966, 826, 749, 571 cm<sup>-1</sup>.
- <sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297 K)  $\delta$  (ppm) = 3.89 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5.20 (s, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 7.03 (d, 2 H, *J* = 8.9 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.87 (d, 2 H, *J* = 8.9 Hz, 2'-H, 6'-H).

**$^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NMR:** (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 297 K)  $\delta$  (ppm) = 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 73.7 (C-5), 77.9 (C-3), 114.6 (C-3', C-5'), 122.5 (C-1'), 128.9 (C-2', C-6'), 161.9 (C-4), 162.5 (C-4'), 171.9 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 316.9669 für  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{IO}_3^-$ ; gefunden: 316.9721 ( $\Delta = 16.4$  ppm).

### 7.2.1.6. 3-Iod-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **175**



**175**

Eine Suspension von Furanon **42** (200 mg, 1.14 mmol, 1.00 Äq.) in abs. 1,4-Dioxan (8.00 mL) wurde mit Trifluormethansulfonsäure (110  $\mu\text{L}$ , 1.25 mmol, 1.10 Äq.) und *N*-Iodsuccinimid (281 mg, 1.25 mmol, 1.10 Äq.) versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogensulfidlösung (25 mL) versetzt, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat ( $3 \times 25$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ohne weitere Reinigung wurde 3-Iod-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **175** (324 mg, 1.07 mmol, 94%) in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 239 °C.

**DC:**  $R_f = 0.39$  (PE/EtOAc 3:2).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 223, 302$  nm.

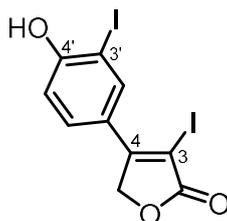
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3223, 1713, 1604, 1572, 1507, 1269, 1227, 1193, 1174, 1059, 1034, 973, 829, 733, 703$   $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -NMR:** (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 296 K)  $\delta$  (ppm) = 5.37 (s, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 6.93 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz, 3'-H, 5'-H), 7.85 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz, 2'-H, 6'-H), 10.33 (s, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C}$ -DEPTQ-NMR:** (101 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 296 K)  $\delta$  (ppm) = 73.8 (C-5), 76.8 (C-3), 116.1 (C-3', C-5'), 121.3 (C-1'), 129.7 (C-2' and C-6'), 161.1 (C-4'), 163.7 (C-4), 172.7 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>-</sup>):**  $m/z$  calcd: 300.9367 für  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{IO}_3^-$ ; gefunden: 300.9356 ( $\Delta = 3.66$  ppm).

7.2.1.7. 4-(4-Hydroxy-3-iodphenyl)-3-iodfuran-2(5H)-on **179**



**179**

Eine Suspension von Furanon **42** (100 mg, 568  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in abs. 1,4-Dioxan (4.00 mL) wurde mit Trifluormethansulfonsäure (54.8  $\mu\text{L}$ , 624  $\mu\text{mol}$ , 1.10 Äq.) und *N*-Iodsuccinimid (281 mg, 624  $\mu\text{mol}$ , 1.10 Äq., mit Wasser verunreinigt) versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogensulfidlösung (15 mL) versetzt, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat ( $3 \times 25$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 4:1 zu 1:3) wurde 4-(4-Hydroxy-3-iodphenyl)-3-iodfuran-2(5H)-on **179** (42.9 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 18%) in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 199 °C.

**DC:**  $R_f = 0.44$  (PE/EtOAc 3:2).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 230, 305$  nm.

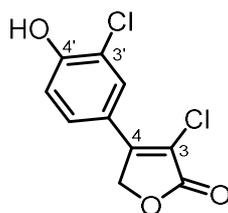
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3226, 1709, 1569, 1497, 1397, 1344, 1301, 1263, 1190, 1149, 1064, 1034, 978, 810, 671$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298 K)  $\delta$  (ppm) = (s, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 7.03 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz, 5'-H), 7.83 (dd, 1 H,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 6'-H), 8.30 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz, 2'-H), 11.21 (s, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298 K)  $\delta$  (ppm) = 73.8 (C-5), 78.4 (C-3), 85.1 (C-3'), 114.8 (C-5'), 123.0 (C-1'), 129.0 (C-6'), 137.9 (C-2'), 159.6 (C-4'), 162.0 (C-4), 172.0 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 428.8479 für C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>I<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>; gefunden: 428.8487 ( $\Delta = 1.87$  ppm).

**HRMS (ESI<sup>-</sup>):**  $m/z$  calcd: 426.8334 für C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>I<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup>; gefunden: 426.8362 ( $\Delta = 6.56$  ppm).

**7.2.1.8. 3-Chlor-4-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on 176****176**

Eine Suspension von Furanon **42** (550 mg, 3.12 mmol, 1.0 Äq.) in abs. 1,4-Dioxan (15.0 mL) wurde mit Bortrifluorid-Etherat (975 mg, 6.87 mmol, 2.2 Äq.) und *N*-Chlorsuccinimid (917 mg, 6.87 mmol, 2.2 Äq.) versetzt und für 48 h bei 100 °C gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogensulfidlösung (25 mL) versetzt, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 4:1 zu 1:3) wurde 3-Chlor-4-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **176** (606 mg, 2.47 mmol, 79%) in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 219 °C.

**DC:**  $R_f = 0.26$  (PE/EtOAc 3:2).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max} = 227, 297$  nm.

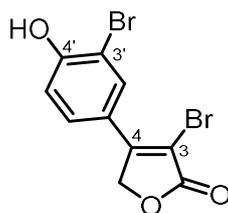
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3225, 1723, 1600, 1575, 1508, 1297, 1272, 1208, 1079, 1051, 1017, 820, 754, 742, 710$  cm<sup>-1</sup>.

**H-NMR:** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 5.41 (s, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 7.14 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz, 5'-H), 7.77 (dd, 1 H,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 6'-H), 7.86 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz, 2'-H), 11.23 (s, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 70.5 (C-5), 112.9 (C-3), 117.0 (C-5'), 120.5 (C-1' oder C-3'), 120.5 (C-1' oder C-3'), 128.1 (C-6'), 129.3 (C-2'), 152.3 (C-4), 156.2 (C-4'), 169.0 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 242.9621 C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup>; gefunden: 242.9619 ( $\Delta = 0.82$  ppm).

**7.2.1.9. 3-Brom-4-(3-brom-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on 173**



**173**

Eine Suspension von Furanon **42** (200 mg, 1.14 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (7.00 mL) wurde mit Bortrifluorid-Etherat (355 mg, 2.50 mmol, 2.2 Äq.) und *N*-Bromsuccinimid (445 mg, 250 mmol, 2.2 Äq.) versetzt und für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogensulfidlösung (15 mL) versetzt, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 4:1 zu 1:3) wurde 3-Brom-4-(3-brom-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **173** (280 mg, 837 µmol, 74%) in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 222 °C.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.30 (PE/EtOAc 3:2).

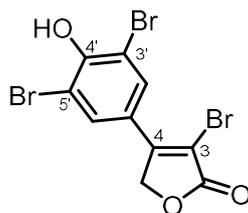
**UV/Vis:** (MeCN, 298 K) λ<sub>max</sub> = 214, 300 nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3282, 1748, 1600, 1563, 1505, 1307, 1293, 1276, 1197, 1157, 1066, 1042, 992, 815, 736 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) δ (ppm) = 5.39 (s, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 7.12 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 5'-H), 7.84 (dd, 1 H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.3 Hz, 6'-H), 8.08 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz, 2'-H), 11.27 (s, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) δ (ppm) = 72.0 (C-5), 102.5 (C-3), 109.9 (C-3'), 116.5 (C-5'), 121.4 (C-1'), 128.5 (C-6'), 132.2 (C-2'), 155.9 (C-4), 157.2 (C-4'), 169.7 (C-2).

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd: 330.8611 für C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup>; gefunden: 330.8624 (Δ = 3.93 ppm).

**7.2.1.10. 3-Brom-4-(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on 174****174**

**Methode 1:** Eine Suspension von Furanon **42** (150 mg, 851  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) und Kaliumbromid (10.1 mg, 84.5  $\mu\text{mol}$ , 10.0 mol-%) in abs. Dichlormethan (6.00 mL) und Wasser (1.50 mL) wurde 10 min mit Argon entgast. Brom (544 mg, 3.41 mmol, 4.00 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung 1 h mittels Mikrowellenstrahlung auf 60 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter Natriumsulfitlösung (20 mL) versetzt, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 4:1 zu 1:3) wurde 3-Brom-4-(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **174** (314 mg, 761  $\mu\text{mol}$ , 89%) in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

**Methode 2:** Eine Suspension von Furanon **42** (25.0 mg, 142  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in THF (1.00 mL, abs.) wurde mit Trifluoressigsäure (10.9  $\mu\text{L}$ , 142  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) und *N*-Bromsuccinimid (126 mg, 710  $\mu\text{mol}$ , 5.0 Äq.) versetzt und für 46 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogensulfitlösung (5 mL) versetzt, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ohne weitere Reinigung wurde 3-Brom-4-(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **174** (54. mg, 133  $\mu\text{mol}$ , 94%) in Form eines beigen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 264 °C.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (PE/EtOAc 3:2).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 232, 297, 394$  nm.

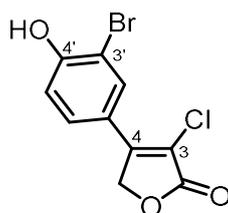
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3282, 1759, 1739, 1604, 1586, 1480, 1398, 1307, 1252, 1121, 1068, 1040, 993, 749, 725$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 5.39 (s, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 8.11 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 10.97 (s, 1 H, OH). "

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (76 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 72.1 (C-5), 104.4 (C-3), 112.0 (C-3', C-5'), 123.2 (C-1'), 131.4 (C-2', C-6'), 153.6 (C-4'), 154.9 (C-4), 169.5 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* calcd: 410.7862 für C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>Br<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>; gefunden: 410.7856 ( $\Delta$  = 1.46 ppm).

#### 7.2.1.11. 4-(3-Brom-4-hydroxyphenyl)-3-chlorfuran-2(5H)-on **180**



**180**

Eine Suspension von Furanon **168** (503 mg, 2.39 mmol, 1.00 Äq.), Kaliumbromid (284 mg, 2.89 mmol, 1.00 Äq.) und Tetrabutylammoniumbromid (77.1 mg, 239  $\mu$ mol, 10.0 mol-%) in abs. Dichlormethan (15.0 mL) wurde 10 min mit Argon entgast. Brom (763 mg, 4.78 mmol, 2.00 Äq.) wurde zugegeben und die Suspension 3 h mittels Mikrowellenstrahlung auf 90 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter Natriumsulfatlösung (20 mL) versetzt, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3  $\times$  50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 4:1 zu 1:3) wurde 4-(3-Brom-4-hydroxyphenyl)-3-chlorfuran-2(5H)-on **180** (537 mg, 1.86 mmol, 78%) in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 222 °C.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.22 (PE/EtOAc 3:2).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max}$  = 229, 294 nm.

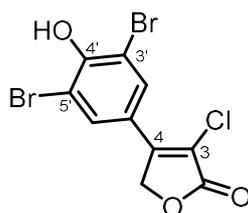
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3294, 1753, 1598, 1565, 1506, 1296, 1200, 1074, 1057, 1015, 815, 755, 743, 688, 627 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 5.42 (s, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 7.12 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 5'-H), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.2 Hz, 6'-H), 8.00 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz, 2'-H), 11.27 (s, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR:** (126 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 70.4 (C-5), 110.0 (C-3'), 112.8 (C-3), 116.6 (C-5'), 120.9 (C-1'), 128.7 (C-2'), 132.3 (C-6'), 152.2 (C-4), 157.2 (C-4'), 168.9 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 286.9116 für  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrClO}_3^-$ ; gefunden: 286.9112 ( $\Delta = 1.39$  ppm).

#### 7.2.1.12. 3-Chlor-4-(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **181**



**181**

Eine Suspension von Furanon **168** (178 mg, 845  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) und Kaliumbromid (10.1 mg, 84.5  $\mu\text{mol}$ , 10.0 mol-%) in abs. Dichlormethan (10.0 mL) und Wasser (2.00 mL) wurde 10 min mit Argon entgast. Brom (405 mg, 2.54 mmol, 3.00 Äq.) wurde zugegeben und die Suspension 1 h mittels Mikrowellenstrahlung auf 60 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter Natriumsulfitlösung (20 mL) versetzt, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ohne weitere Reinigung wurde 3-Chlor-4-(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **181** (311 mg, 0.843 mmol, quant.) in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 226 °C.

**DC:**  $R_f = 0.29$  (PE/EtOAc 3:2).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 233, 294, 391$  nm.

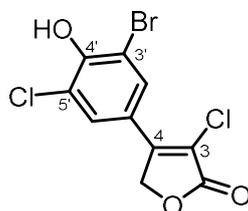
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3204, 1742, 1616, 1588, 1484, 1398, 1316, 1251, 1133, 1078, 1041, 1019, 855, 750, 728$   $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -NMR:** (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 297 K)  $\delta$  (ppm) = 5.43 (s, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 8.05 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 10.98 (br s, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR:** (101 MHz, DMSO- $d_6$ , 298 K)  $\delta$  (ppm) = 70.5 (C-5), 112.2 (C-3', C-5'), 114 (C-3), 122.3 (C-1'), 131.5 (C-2', C-6'), 151.1 (C-4), 153.8 (C-4'), 168.7.2 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 364.8221 für  $C_{10}H_4Br_2ClO_3^-$ ; gefunden: 364.8223 ( $\Delta = 0.55$  ppm).

**7.2.1.13. 4-(3-Brom-5-chlor-4-hydroxyphenyl)-3-chlorfuran-2(5H)-on 182**



**182**

Eine Suspension von Furanon **176** (460 mg, 1.88 mmol, 1.00 Äq.) und Kaliumbromid (2.3 mg, 188  $\mu$ mol, 10.0 mol-%) in abs. Dichlormethan (15.0 mL) und Wasser (3.00 mL) wurde 10 min mit Argon entgast. Brom (450 mg, 2.82 mmol, 1.50 Äq.) wurde zugegeben und die Suspension 1 h unter Mikrowellenstrahlung auf 60 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter Natriumsulfidlösung (20 mL) versetzt, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3  $\times$  50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ohne weitere Reinigung wurde 4-(3-Brom-5-chlor-4-hydroxyphenyl)-3-chlorfuran-2(5H)-on **182** (535 mg, 1.65 mmol, 88%) in Form eines leicht gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 264 °C.

**DC:**  $R_f = 0.32$  (PE/EtOAc 3:2).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{max} = 231, 292, 392$  nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3189, 1739, 1612, 1487, 1400, 1317, 1250, 1143, 1088, 1072, 1021, 774, 751, 736, 668$   $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -NMR:** (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 296 K)  $\delta$  (ppm) = 5.42 (s, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 7.92 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz, 3'-H), 8.02 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz, 5'-H), 11.18 (br s, 1 H, OH).

**$^{13}C$ -DEPTQ-NMR:** (76 MHz, DMSO- $d_6$ , 296 K)  $\delta$  (ppm) = 70.6 (C-5), 112.6 (C-3'), 112.4 (C-3), 120.6 (C-1'), 122.0 (d,  $J = 33.5$  Hz, C-5'), 128.5 (C-2'), 130.9 (C-6'), 151.2 (C-4), 152.8 (C-4'), 168.7 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 320.8726 für  $C_{10}H_4BrCl_2O_3^-$ ; gefunden: 320.8723 ( $\Delta = 0.93$  ppm).

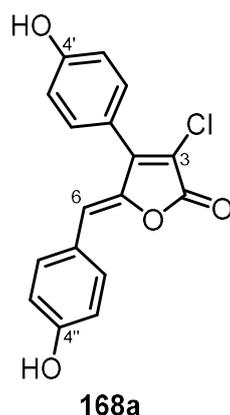
### 7.2.2 Synthese von Rubrolidderivaten

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 1:** Das entsprechende Furanon wurde in abs. DCM (0.75 – 1.0 M) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und langsam mit DIPEA (2.0 Äq. + 1.5 Äq. pro OH-Gruppe) und TBDMSOTf (1.5 Äq. + 1.5 Äq. pro OH-Gruppe) versetzt. Die Lösung wurde 30 min bei 0 °C gerührt, bevor der entsprechende Aldehyd (1.30 Äq.) zugegeben wurde. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 24 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit DBU (2.0 Äq. + 2.0 Äq. pro OH-Gruppe) und Wasser (0.5 mL – 1.0 mL) versetzt und 16 h gerührt. Die Lösung wurde mit HCl-Lösung (1 M, 5 mL) gewaschen,\* die Phasen separiert und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (25 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung der Produkte ist für jedes Derivat individuell beschrieben.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 2:** Das entsprechende Furanon wurde in abs. DCM (0.75 – 1.0 M) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und langsam mit Triethylamin (2.0 Äq. + 1.5 Äq. pro OH-Gruppe) und TBDMSOTf (1.5 Äq. + 1.5 Äq. pro OH-Gruppe) versetzt. Die Lösung wurde 30 min bei 0 °C gerührt, bevor der entsprechende Aldehyd (1.30 Äq.) zugegeben wurde. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 24 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit DBU (2.0 Äq. + 2.0 Äq. pro OH-Gruppe) und Wasser (0.5 mL – 1.0 mL) versetzt und 16 h gerührt. Die Lösung wurde mit HCl-Lösung (1 M, 5 mL) gewaschen,\* die Phasen separiert und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (25 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung der Produkte ist für jedes Derivat individuell beschrieben.

\* Für R-Derivate wurde die organische Phase zusätzlich mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (25 mL) gewaschen.

7.2.2.1. 3-Chlor-Rubrolid E 168a



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **168** (100 mg, 475  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 2:3) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  3:2 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Chlor-Rubrolid E **168a** (63.8 mg, 203  $\mu\text{mol}$ , 43%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 286 °C.

**DC:**  $R_f = 0.25$  (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 247, 365 \text{ nm}$ .

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3363, 1748, 1601, 1585, 1561, 1503, 1443, 1380, 1298, 1277, 1244, 1169, 1152, 1028, 830 \text{ cm}^{-1}$ .

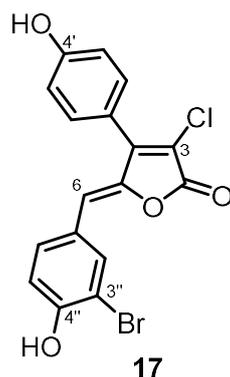
**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.27 (s, 1 H, 6-H), 6.93 (d, 2 H,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 3''-H, 5''-H), 7.07 (d, 2 H,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 3'-H, 5'-H), 7.52 (d, 2 H,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2'-H, 6'-H) 7.74 (d, 2 H,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2''-H, 6''-H), 8.99 (br s, 2 H, OH).

**$^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 115.4 (C-6), 116.4 (C-3), 116.8 (C-3', C-5'), 116.9 (C-3'', C-5''), 120.2 (C-1'), 125.8 (C-1''), 132.0 (C-2', C-6') 133.8 (C-2'', C-6''), 145.6 (C-5), 151.3 (C-4), 159.9 (C-4''), 160.4 (C-4'), 165.1 (C-2).

**HRMS (ESI+):**  $m/z$  calcd: 315.0419 für  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClO}_4^+$ ; gefunden: 315.0422 ( $\Delta = 0.95 \text{ ppm}$ ).

**HRMS (ESI-):**  $m/z$  calcd: 313.0273 für  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClO}_4^-$ ; gefunden: 313.0282 ( $\Delta = 2.88 \text{ ppm}$ ).

7.2.2.2. Rubrolid M 17



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **168** (100 mg, 475  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 2:3) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  3:2 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von Rubrolid M **17** (72.8 mg, 185  $\mu\text{mol}$ , 39%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 236 °C.

**DC:**  $R_f = 0.22$  (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 248, 359 \text{ nm}$ .

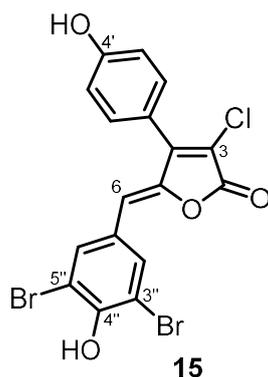
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3297, 1760, 1645, 1596, 1505, 1415, 1288, 1240, 1198, 1175, 1153, 1141, 1023, 810, 751 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.28 (s, 1 H, 6-H), 7.07 (d, 2 H,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 3'-H, 5'-H), 7.08 (d, 1 H,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 5''-H), 7.52 (d, 2 H,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2'-H, 6'-H), 7.73 (dd, 1 H,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 6''-H), 8.05 (d, 1 H,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 2''-H).

**$^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 110.9 (C-3''), 113.6 (C-6), 116.8 (C-3', C-5'), 117.1 (C-3), 117.6 (C-2''), 120.0 (C-1'), 127.5 (C-1''), 132.0 (C-2', C6'), 132.5 (C-6''), 136.4 (C-5''), 146.5 (C-5), 151.0 (C-4), 156.1 (C-4''), 160.5 (C-4'), 164.8 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 392.9524 für  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrClO}_4^+$ ; gefunden: 392.9514 ( $\Delta = 2.54 \text{ ppm}$ ).

7.2.2.3. Rubrolid L 15



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **168** (100 mg, 475  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 2:3) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  3:2 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von Rubrolid L **15** (46.3 mg, 98.0  $\mu\text{mol}$ , 21%) in Form eines orangen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 266 °C.

**DC:**  $R_f = 0.34$  (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 253, 349, 502$  nm.

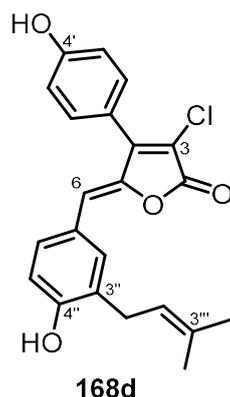
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3356, 1765, 1607, 1585, 1508, 1481, 1234, 1165, 1146, 1022, 836, 752, 734, 647$   $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.29 (s, 1 H, 6-H), 7.07 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz, 3'-H, 5'-H), 7.53 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz, 2'-H, 6'-H), 8.06 (s, 2 H, 2''-H, 6''-H).

**$^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 112.1 (C-3'', C-5''), 112.1 (C-6), 116.8 (C-3', C-5'), 117.6 (C-3), 119.8 (C-1'), 128.2 (C-1''), 132.1 (C-2', C-6'), 135.4 (C-2'', C-6''), 147.2 (C-5), 150.9 (C-4), 153.1 (C-4'), 160.5 (C-4'), 164.7 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 470.8629 für  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{ClO}_4^+$ ; gefunden: 470.8636 ( $\Delta = 1.49$  ppm).

7.2.2.4. 3-Chlor-Rubrolid R 168d



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **168** (100 mg, 475  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 4:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (30 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  1:1 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Chlor-Rubrolid R **168d** (110 mg, 288  $\mu\text{mol}$ , 61%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 208 °C.

**DC:**  $R_f = 0.34$  (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** ( $\text{MeCN}$ , 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 251, 374 \text{ nm}$ .

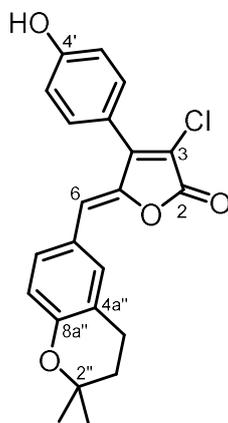
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3361, 1751, 1601, 1505, 1434, 1267, 1199, 1173, 1111, 1030, 930, 839, 817, 754, 684 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.68 (s, 3 H, C-3'''- $\underline{\text{CH}}_3$ ), 1.70 (s, 3 H, C-3'''- $\underline{\text{CH}}_3$ ), 3.22 (d, 2 H,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1'''-H<sub>2</sub>), 5.25–5.28 (m, 1 H, 2'''-H), 6.20 (s, 1 H, 6-H), 6.85 (d, 1 H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 5''-H), 6.97 (d, 2 H,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 3'-H, 5'-H), 7.44 (d, 2 H,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2'-H, 6'-H), 7.52 (dd, 1 H,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 6''-H), 7.54 (d, 1 H,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 2''-H), 10.15 (s, 2 H,  $\underline{\text{OH}}$ ).

**$^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 17.7(C-3'''- $\underline{\text{CH}}_3$ ), 25.5 (C-3'''- $\underline{\text{CH}}_3$ ), 27.8 (C-1'''), 114.1 (C-3), 115.2 (C-6), 115.4 (C-5''), 115.9 (C-3', C-5'), 118.1 (C-1'), 122.3 (C-2'''), 123.8 (C-1''), 128.2 (C-3'') 130.3 (C-6''), 130.9 (C-2', C-6'), 131.9 (C-3'''), 132.6 (C-2''), 143.6 (C-5), 150.0 (C-4), 156.9 (C-4''), 159.6 (C-4'), 164.2 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 381.0899 für  $C_{22}H_{20}ClO_4^-$ ; gefunden: 381.0887 ( $\Delta = 3.15$  ppm).

**7.2.2.5. 3-Chlor-Rubrolid S 168e**



**168e**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **168** (100 mg, 475  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g  $SiO_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 2:3) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP- $C_{18}$ ,  $H_2O/MeCN$  19:1 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Chlor-Rubrolid S **168e** (76.6 mg, 200  $\mu$ mol, 42%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 233 °C.

**DC:**  $R_f = 0.32$  (PE/EtOAc 3:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{max} = 257, 380$  nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3341, 1732, 1606, 1570, 1495, 1268, 1239, 1219, 1155, 1119, 1006, 943, 841, 822, 754$   $cm^{-1}$ .

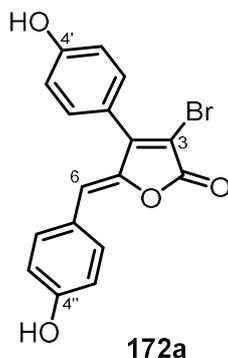
**$^1H$ -NMR:** (600 MHz,  $DMSO-d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.29 (s, 6 H, 2 x C-2''- $\underline{C}H_3$ ), 1.79 (t, 2 H,  $J = 6.7$  Hz, 3''- $H_2$ ), 2.76 (t, 2 H,  $J = 6.7$  Hz, 4''- $H_2$ ), 6.24 (s, 1 H, 6-H), 6.79 (d, 1 H,  $J = 9.2$  Hz, 8''-H), 6.98 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz, 3'-H, 5'-H), 7.46 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz, 2'-H, 6'-H), 7.56–7.58 (m, 2 H, 5''-H, 7''-H), 10.18 (s, 1 H,  $\underline{O}H$ ).

**$^{13}C$ -DEPTQ-NMR:** (151 MHz,  $DMSO-d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 21.7 (C-4''), 26.6 (2 x C-2''- $\underline{C}H_3$ ), 31.9 (C-3''), 75.2 (C-2''), 114.4 (C-3), 114.7 (C-6), 115.9 (C-3', C-5'), 117.5 (C-1'), 117.9 (C-8'') 121.5 (C-4a''),

124.3 (C-6''), 130.3 (C-7''), 130.9 (C-2', C-6'), 132.7 (C-5''),  
144.0 (C-5), 150.0 (C-4), 155.2 (C-8a''), 159.7 (C-4'), 164.2 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 381.0899 für  $C_{22}H_{20}ClO_4^-$ ; gefunden: 381.0902  
( $\Delta = 0.79$  ppm).

#### 7.2.2.6. 3-Brom-Rubrolid E 172a



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **172** (100 mg, 392  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g  $SiO_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 1:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (40 g RP- $C_{18}$ ,  $H_2O/MeCN$  3:2 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Brom-Rubrolid E **172a** (85.8 mg, 239  $\mu$ mol, 61%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 267 °C.

**DC:**  $R_f = 0.27$  (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{max} = 247, 368$  nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3320, 1732, 1602, 1505, 1443, 1375, 1348, 1276, 1233, 1168, 1008, 955, 829, 749, 685$   $cm^{-1}$ .

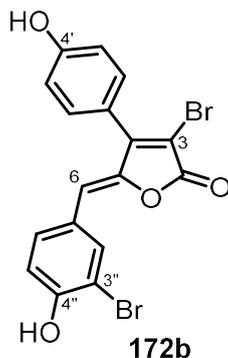
**$^1H$ -NMR:** (600 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.25 (s, 1 H, 6-H), 6.92 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz, 3''-H, 5''-H), 7.06 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz, 3'-H, 5'-H), 7.50 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz, 2'-H, 6'-H), 7.74 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz, 2''-H, 6''-H), 9.01 (s, 2 H, OH).

**$^{13}C$ -DEPTQ-NMR:** (151 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 106.1 (C-3), 115.2 (C-6), 116.7 (C-3', C-5'), 116.8 (C-3'', C-5''), 121.1 (C-1'), 125.8 (C-1''), 131.9 (C-2', C-6'), 133.8 (C-2'', C-6''), 146.9 (C-5), 154.9 (C-4), 159.8 (C-4'), 160.3 (C-4''), 165.6 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>-</sup>):**  $m/z$  calcd: 356.9768 für C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>BrO<sub>4</sub><sup>-</sup>; gefunden: 356.9784 (Δ = 4.48 ppm).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 358.9913 für C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrO<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 358.9932 (Δ = 5.29 ppm).

### 7.2.2.7. 3-Brom-Rubrolid M 172b



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **172** (100 mg, 392 μmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 9:1 zu 1:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/12 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 3:2 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Brom-Rubrolid M **172b** (39.5 mg, 90.2 μmol, 23%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 249 °C.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.24 (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K) λ<sub>max</sub> = 250, 361, 524 nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3298, 2980, 1763, 1596, 1503, 1414, 1286, 1235, 1195, 1174, 1152, 1140, 1008, 839, 811 cm<sup>-1</sup>.

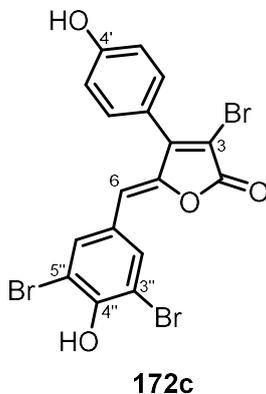
**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 300 K) δ (ppm) = 6.27 (s, 1 H, 6-H), 7.06 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz, 3'-H, 5'-H) 7.08 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, 5''-H), 7.52 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.74 (dd, 1 H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.1 Hz, 6''-H) 8.06 (d, 1 H, *J* = 2.1, 2''-H).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 300 K) δ (ppm) = 106.9 (C-3), 111.0 (C-3''), 113.5 (C-6), 116.7 (C-3', C-5'), 117.7 (C-5''), 120.9 (C-1'), 127.5 (C-1''), 132.0 (C-2', C-6'), 132.6 (C-6''). 136.4 (C-2''), 147.7 (C-5), 154.8 (C-4), 156.2 (C-4''), 160.4 (C-4'), 165.4 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>-</sup>):**  $m/z$  calcd: 434.8873 für C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>-</sup>; gefunden: 434.8873 (Δ = 0 ppm).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 436.9019 für C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 436.9011 (Δ = 1.83 ppm).

**7.2.2.8. 3-Brom-Rubrolid L 172c**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **172** (100 mg, 392 μmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 9:1 zu 2:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/5 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (30 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 2:1 zu 1:2) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Brom-Rubrolid L **172c** (56.7 mg, 110 μmol, 28%) in Form eines orangen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 234 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.39 (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max}$  = 250, 348, 504 nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3355, 2954, 1744, 1586, 1506, 1405, 1281, 1227, 1191, 1172, 1147, 890, 879, 837 cm<sup>-1</sup>.

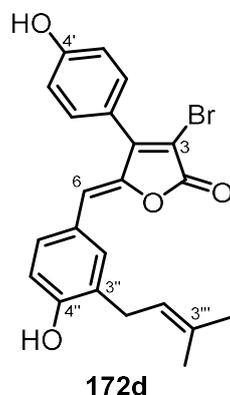
**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.25 (s, 1 H, 6-H), 7.07 (d, 2 H,  $J$  = 8.7 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.51 (d, 2 H,  $J$  = 8.7 Hz, 2'-H, 6'-H), 8.05 (s, 2 H, 2''-H, 6''-H).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 106.4 (C-3), 112.6 (C-6), 112.9 (C-3'', C-5''), 116.7 (C-3', C-5'), 120.7 (C-1'), 126.6 (C-1''), 131.9 (C-2', C-6'), 135.4 (C-2'', C-6''), 147.6 (C-5), 154.6 (C-4), 155.1 (C-4''), 160.6 (C-4'), 165.4 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>-</sup>):**  $m/z$  calcd: 512.7978 für C<sub>17</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>3</sub>O<sub>4</sub><sup>-</sup>; gefunden: 512.7986 (Δ = 1.56 ppm).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 514.8124 für C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>3</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 514.8121 ( $\Delta = 0.58$  ppm).

**7.2.2.9. 3-Brom-Rubrolid R 172d**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **172** (25 mg, 98.0  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 19:1 zu 1:3) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (40 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 3:2 zu 1:2) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Brom-Rubrolid R **172d** (20.9 mg, 49.0  $\mu$ mol, 50%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 196 °C.

**DC:**  $R_f = 0.27$  (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (CHCl<sub>3</sub>, 298 K)  $\lambda_{\max} = 253, 381$  nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3314, 1743, 1600, 1504, 1433, 1279, 1242, 1196, 1174, 1020, 978, 819, 752, 685$  cm<sup>-1</sup>.

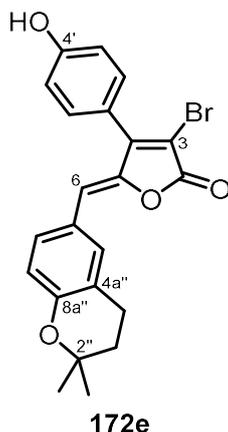
**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.68 (s, 3 H, C3'''-CH<sub>3</sub>), 1.70 (s, 3 H, C3'''-CH<sub>3</sub>), 3.21 (d, 2 H,  $J = 7.3$  Hz, 1'''-H<sub>2</sub>), 5.23–5.32 (m, 1 H, 2'''-H), 6.18 (s, 1 H, 6-H), 6.85 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz, 5''-H), 6.97 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz, 3'-H, 5'-H), 7.43 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz, 2'-H, 6'-H), 7.52 (dd, 1 H,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 6''-H), 7.54 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz, 2''-H) 10.12 (s, 2 H, OH).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 17.7 (C-3'''-CH<sub>3</sub>), 25.5 (C-3'''-CH<sub>3</sub>), 27.9 (C-1'''), 104.3 (C-3), 114.9 (C-6), 115.5 (C-5''), 115.8 (C-3', C-5'), 119.0 (C-1'), 122.3 (C-2'''), 123.7 (C-1''), 128.2 (C-3''), 130.3 (C-6''), 130.8 (C-2', C-6'),

131.8 (C-3'''), 132.6 (C-2''), 144.9 (C-5), 153.6 (C-4), 156.6 (C-4''),  
159.5 (C-4'), 164.9 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 425.0394 für  $C_{22}H_{18}BrO_4^-$ ; gefunden: 425.0396  
( $\Delta = 0.47$  ppm).

#### 7.2.2.10. 3-Brom-Rubrolid S 172e



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **172** (100 mg, 392  $\mu$ mol, 1.00  $\ddot{A}$ q.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g  $SiO_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 3:2) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP- $C_{18}$ ,  $H_2O/MeCN$  1:1 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Brom-Rubrolid S **172e** (108 mg, 252  $\mu$ mol, 64%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 218°C.

**DC:**  $R_f = 0.29$  (PE/EtOAc 3:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{max} = 289, 382$  nm.

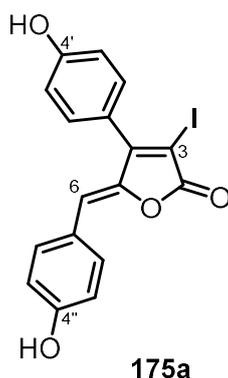
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3363, 1732, 1606, 1570, 1495, 1269, 1237, 1218, 1154, 1119, 989, 943, 839, 818, 752$   $cm^{-1}$ .

**$^1H$ -NMR:** (600 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.33 (s, 6 H, 2 x C-2''- $\underline{CH}_3$ ), 1.85 (t, 2 H,  $J = 6.7$  Hz, 3''- $H_2$ ), 2.82 (t, 2 H,  $J = 6.7$  Hz, 4''- $H_2$ ), 6.22 (s, 1 H, 6-H), 6.79 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz, 8''-H), 7.06 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz, 3'-H, 5'-H), 7.50 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz, 2'-H, 6'-H), 7.58 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz, 5''-H), 7.60 (dd, 1 H,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 7''-H), 9.05 (s, 1 H,  $\underline{OH}$ ).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 23.0 (C-4''), 27.2 (2 x C-2''-CH<sub>3</sub>), 33.3 (C-3''), 76.0 (C-2''), 106.1 (C-3), 115.4 (C-6), 116.8 (C-3', C-5'), 118.7 (C-8''), 121.2 (C-1'), 122.7 (C-4a''), 125.9 (C-6''), 131.3 (C-7''), 131.9 (C-2', C-6'), 133.7 (C-5''), 147.0 (C-5), 155.0 (C-4), 156.8 (C-8a''), 160.4 (C-4'), 165.7 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* calcd: 427.0539 für C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>BrO<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 427.0543 ( $\Delta$  = 0.94 ppm).

### 7.2.2.11. 3-Iod-Rubrolid E 175a



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **175** (66.5 mg, 220  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 9:1 zu 2:3) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/17 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (40 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 3:2 zu 2:3) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Iod-Rubrolid E **175a** (31.8 mg, 78.3  $\mu$ mol, 36%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 239 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.22 (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max}$  = 244, 372 nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3318, 1723, 1600, 1501, 1442, 1279, 1230, 1166, 997, 951, 841, 829, 747, 686, 624 cm<sup>-1</sup>.

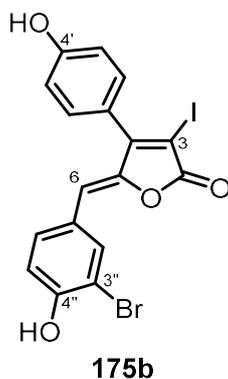
**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.20 (s, 1 H, 6-H), 6.92 (d, 2 H,  $J$  = 8.8 Hz, 3''-H, 5''-H), 7.06 (d, 2 H,  $J$  = 8.7 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.47 (d, 2 H,  $J$  = 8.7 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.74 (d, 2 H,  $J$  = 8.7 Hz, 2''-H, 6''-H), 9.01 (s, 2 H, OH).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 81.0 (C-3), 114.7 (C-6), 116.6 (C-3', C-5'), 116.9 (C-3'', C-5''), 122.8 (C-1'), 125.8 (C-1''),

131.8 (C-2', C-6'), 133.7 (C-2'', C-6''), 148.6 (C-5), 159.9 (C-4''),  
160.2 (C-4'), 161.2 (C-4), 167.4 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 406.9775 für C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>IO<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 406.9784  
( $\Delta$  = 2.21 ppm).

### 7.2.2.12. 3-Iod-Rubrolid M **175b**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **175** (100 mg, 331  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 9:1 zu 2:3) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/19 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (40 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 3:2 zu 2:1) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Iod-Rubrolid M **175b** (48.0 mg, 99.0  $\mu$ mol, 30%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 246 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.22 (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max}$  = 251, 366, 527 nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3272, 1753, 1596, 1497, 1413, 1285, 1188, 1170, 1138, 993, 833, 811, 752, 665, 640 cm<sup>-1</sup>.

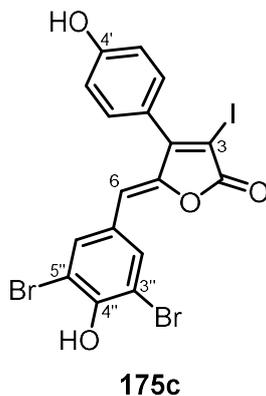
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.21 (s, 1 H, 6-H), 7.05–7.09 (m, 3 H, 5''-H, 3'-H, 5'-H), 7.48 (d, 2 H,  $J$  = 8.6 Hz, 2'-H, 6'-H), 7.73 (dd, 1 H,  $J$  = 8.6 Hz,  $J$  = 2.0 Hz, 6''-H), 8.06 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz, 2''-H).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (101 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 82.0 (C-3), 110.9 (C-3''), 112.9 (C-6), 116.6 (C-3', C-5'), 117.6 (C-5''), 122.6 (C-1'), 127.6 (C-1''), 131.8 (C-2', C-6'), 132.5 (C-6''), 136.3 (C-2''), 149.4 (C-5), 156.1 (C-4''), 160.3 (C-4'), 161.1 (C-4), 167.2 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>-</sup>):**  $m/z$  calcd: 482.8734 für C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>BrIO<sub>4</sub><sup>-</sup>; gefunden: 482.8748  
( $\Delta$  = 2.90 ppm).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 484.8880 für C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>BrIO<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 484.8886  
( $\Delta$  = 1.24 ppm).

### 7.2.2.13. 3-Iod-Rubrolid L 175c



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **175** (50.0 mg, 166  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 9:1 zu 2:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/12 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (30 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 2:1 zu 1:2) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Iod-Rubrolid L **175c** (24.4 mg, 43.3  $\mu$ mol, 26%) in Form eines orangen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 147 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.39 (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max}$  = 250, 355, 507 nm.

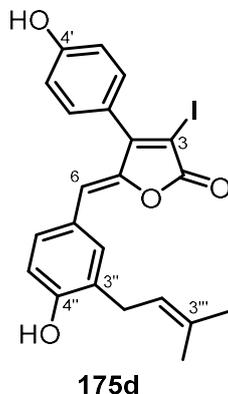
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3216, 1731, 1607, 1577, 1473, 1405, 1318, 1279, 1172, 991, 958, 837, 715, 685, 646 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.22 (s, 1 H, 6-H), 7.06 (d, 2 H,  $J$  = 8.4 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.49 (d, 2 H,  $J$  = 8.4 Hz, 2'-H, 6'-H), 8.07 (s, 2 H, 2''-H, 6''-H).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 82.8 (C-3), 111.2 (C-6), 111.2 (C-3'', C-5''), 116.7 (C-3', C-5'), 122.4 (C-1'), 128.7 (C-1''), 131.8 (C-2', C-6'), 135.2 (C-2'', C-6''), 150.1 (C-5), 152.7 (C-4''), 160.4 (C-4'), 160.9 (C-4), 167.0 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 562.7985 für C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>IO<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 562.7986  
( $\Delta = 1.77$  ppm).

**7.2.2.14. 3-Iod-Rubrolid R 175d**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **175** (100 mg, 331  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 9:1 zu 1:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (40 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 3:2 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Iod-Rubrolid R **175d** (101 mg, 213  $\mu$ mol, 65%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 187 °C.

**DC:**  $R_f = 0.32$  (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max} = 251, 381$  nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3296, 1727, 1600, 1550, 1497, 1425, 1359, 1274, 1173, 1108, 1002, 839, 819, 750, 685$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.72 (s, 6 H, 2 x C-3'''-CH<sub>3</sub>), 3.34 (d, 2 H,  $J = 7.3$  Hz, 1'''-H<sub>2</sub>), 5.32–5.35 (m, 1 H, 2'''-H), 6.17 (s, 1 H, 6-H), 6.91 (d, 1 H,  $J = 8.2$  Hz, 5''-H), 7.05 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz, 3'-H, 5'-H), 7.46 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz, 2'-H, 6'-H), 7.59–7.62 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 8.93 (s, 2 H, OH).

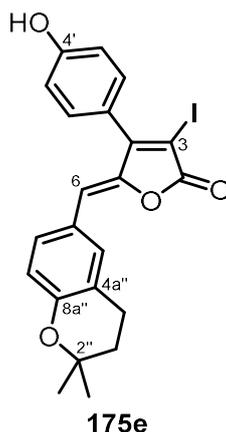
**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 18.0 (C-3'''-CH<sub>3</sub>), 26.0 (C-3'''-CH<sub>3</sub>), 29.0 (C-1'''), 80.8 (C-3), 115.1 (C-6), 116.4 (C-5''), 116.6 (C-3', C-5'), 122.9 (C-1'), 123.2 (C-2'''), 125.9 (C-1''), 129.6 (C-3''), 131.1 (C-6''), 131.8 (C-2', C-6'), 133.2 (C-3'''),

133.8 (C-2''), 148.5 (C-5), 157.6 (C-4''), 160.3 (C-4'), 161.2 (C-4),  
167.4 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>-</sup>):**  $m/z$  calcd: 473.0255 für C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>IO<sub>4</sub><sup>-</sup>; gefunden: 473.0256  
( $\Delta = 0.21$  ppm).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 475.0401 für C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>IO<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 475.0401 ( $\Delta = 0$  ppm).

#### 7.2.2.15. 3-Iod-Rubrolid S 175e



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **175** (100 mg, 331  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 9:1 zu 1:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomergemisch im Verhältnis 1/8 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (40 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 3:2 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Iod-Rubrolid S **175e** (79.6 mg, 168  $\mu$ mol, 51%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 190 °C.

**DC:**  $R_f = 0.29$  (PE/EtOAc 3:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max} = 258, 384$  nm.

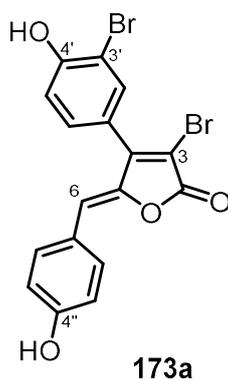
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3285, 1725, 1604, 1573, 1494, 1268, 1236, 1155, 1119, 943, 840, 817, 751, 686, 651$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.33 (s, 6 H, 2 x C-2''-CH<sub>3</sub>), 1.85 (t, 2 H,  $J = 6.8$  Hz, 3''-H<sub>2</sub>), 2.82 (t, 2 H,  $J = 6.8$  Hz, 4''-H<sub>2</sub>), 6.17 (s, 1 H, 6-H), 6.77 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz, 8''-H) 7.06 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz, 3'-H, 5'-H), 7.47 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz, 2'-H, 6'-H), 7.58 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz, 5''-H), 7.60 (dd, 1 H,  $J = 2.1$  Hz,  $J = 8.6$  Hz, 7''-H), 9.00 (s, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C}$ -DEPTQ-NMR:** (150 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 23.1 (C-4''), 27.2 (2 x C-2''-CH<sub>3</sub>), 33.3 (C-3''), 76.0 (C-2''), 81.0 (C-3), 114.9 (C-6), 116.7 (C-3', C-5'), 118.8 (C-8''), 122.7 (C-4a''), 122.9 (C-1'), 125.9 (C-6''), 131.3 (C-7''), 131.8 (C-2', C-6'), 133.6 (C-5''), 148.7 (C-5), 156.8 (C-8a''), 160.3 (C-4'), 161.2 (C-4), 167.4 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 473.0255 für C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>IO<sub>4</sub><sup>-</sup>; gefunden: 473.0269 ( $\Delta$  = 2.96 ppm).

#### 7.2.2.16. 3,3'-Dibrom-Rubrolid E 173a



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **173** (100 mg, 299  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 9:1 zu 3:2) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/2 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 3:2 zu 2:3) wurde das reine *Z*-Isomer von 3,3'-Dibrom-Rubrolid E **173a** (41.0 mg, 93.6  $\mu\text{mol}$ , 31%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 288 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.25 (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}}$  = 250, 372 nm.

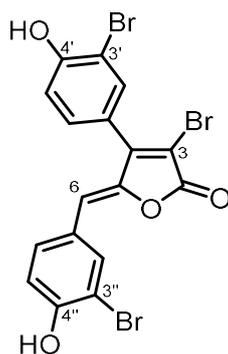
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3239, 1727, 1600, 1566, 1513, 1492, 1276, 1245, 1171, 1156, 1027, 854, 839, 827, 735  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -NMR:** (600 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.27 (s, 1 H, 6-H), 6.92 (d, 2 H,  $J$  = 8.7 Hz, 3''-H, 5''-H), 7.23 (d, 1 H,  $J$  = 8.4 Hz, 5'-H), 7.48 (dd, 1 H,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 2.1 Hz, 6'-H), 7.75 (d, 2 H,  $J$  = 8.7 Hz, 2''-H, 6''-H), 7.79 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz, 2'-H) 9.28 (s, 2 H, OH).

**$^{13}\text{C}$ -DEPTQ-NMR:** (151 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 107.1 (C-3), 110.8 (C-3'), 115.3 (C-6), 116.9 (C-3'', C-5''), 117.6 (C-5'), 122.9 (C-1'), 125.8 (C-1''), 131.0 (C-6'), 133.9 (C-2'', C-6''), 134.8 (C-2'), 146.7 (C-5), 153.6 (C-4), 156.8 (C-4'), 160.0 (C-4''), 165.4 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 434.8873 für  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Br}_2\text{O}_4^-$ ; gefunden: 434.8871 ( $\Delta = 0.46$  ppm).

### 7.2.2.17. 3-Brom-Rubrolid K 173b



**173b**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **173** (100 mg, 299  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 3:2) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/6 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  1:1 zu 1:4) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Brom-Rubrolid K **173b** (48.3 mg, 93.4  $\mu\text{mol}$ , 31%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 247 °C.

**DC:**  $R_f = 0.20$  (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 252, 364, 528$  nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3355, 1755, 1593, 1491, 1413, 1293, 1234, 1183, 1159, 1141, 1007, 883, 813, 665, 622$   $\text{cm}^{-1}$ .

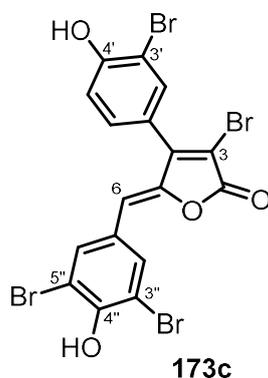
**$^1\text{H}$ -NMR:** (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.24 (s, 1 H, 6-H), 7.02 (d, 1 H,  $J = 8.6$  Hz, 5''-H), 7.14 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz, 5'-H), 7.41 (dd, 1 H,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 6'-H), 7.69 (dd, 1 H,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 6''-H), 7.71 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz, 2'-H), 8.01 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz, 2''-H), 10.98 (br s, 2 H, OH).

**$^{13}\text{C}$ -DEPTQ-NMR:** (151 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 106.4 (C-3), 109.6 (C-3'), 109.9 (C-3''), 112.8 (C-6), 116.5 (C-5'), 116.7 (C-5''), 120.4 (C-1'), 125.4 (C-1''), 130.0 (C-6'), 131.6 (C-6''), 133.4 (C-2'), 135.3 (C-2''), 145.7 (C-5), 152.2 (C-4), 155.5 (C-4''), 156.1 (C-4'), 164.5 (C-2).

**HRMS (ESI $^-$ ):**  $m/z$  calcd: 512.7978 für  $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{Br}_3\text{O}_4^-$ ; gefunden: 512.7997 ( $\Delta = 3.71$  ppm).

**HRMS (ESI $^+$ ):**  $m/z$  calcd: 514.8124 für  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Br}_3\text{O}_4^+$ ; gefunden: 514.8122 ( $\Delta = 0.39$  ppm).

### 7.2.2.18. 3-Brom-Rubrolid I 173c



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **173** (100 mg, 299  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 3:2) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/3 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (30 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  3:2 zu 1:3) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Brom-Rubrolid I **173c** (50.4 mg, 84.6  $\mu\text{mol}$ , 28%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 246 °C.

**DC:**  $R_f = 0.24$  (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 311, 510$  nm.

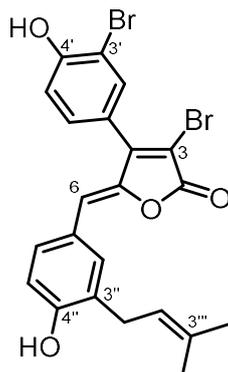
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3266, 1724, 1602, 1583, 1479, 1403, 1293, 1192, 1141, 1013, 885, 823, 727, 696, 653$   $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -NMR:** (300 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.29 (s, 1 H, 6-H), 7.14 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz, 5'-H) 7.41 (dd, 1 H,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 6'-H), 7.71 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz, 2'-H), 8.04 (s, 2 H, 2''-H, 6''-H), 10.61 (s, 1 H, OH), 11.02 (s, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C}$ -DEPTQ-NMR:** (151 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 107.2 (C-3), 109.6 (C-3'), 111.1 (C-6), 112.1 (C-3'' and C-5''), 116.5 (C-5'), 120.2 (C-1'), 126.9 (C-1''), 130.1 (C-6'), 133.5 (C-2'), 134.3 (C-2'', C-6''), 146.5 (C-5), 152.0 (C-4, C-4''), 156.1 (C-4'), 164.3 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 590.7083 für  $\text{C}_{17}\text{H}_7\text{Br}_4\text{O}_4^-$ ; gefunden: 590.7079 ( $\Delta = 0.68$  ppm).

### 7.2.2.19. 3,3'-Dibrom-Rubrolid R 173d



**173d**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **173** (80.0 mg, 240  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 1:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/5 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  1:1 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3,3'-Dibrom-Rubrolid R **173d** (29.3 mg, 57.9  $\mu\text{mol}$ , 24%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 227 °C.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 253, 383$  nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3297, 1721, 1642, 1601, 1494, 1416, 1331, 1293, 1274, 1189, 1159, 1015, 903, 832, 752$   $\text{cm}^{-1}$ .

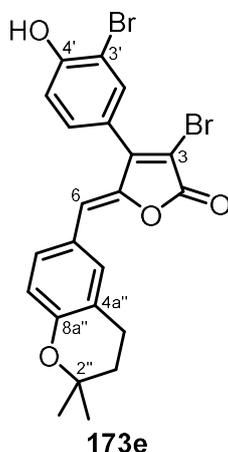
**$^1\text{H}$ -NMR:** (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.67 (s, 3 H, C-3'''- $\text{CH}_3$ ), 1.69 (s, 3 H, C-3'''- $\text{CH}_3$ ), 3.21 (d, 2 H,  $J = 7.3$  Hz, 1'''- $\text{H}_2$ ), 5.24–5.28 (m, 1 H, 2'''-H), 6.17 (s, 1 H, 6-H), 6.85 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz, 5''-H), 7.15 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz, 5'-H), 7.41 (dd, 1 H,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 6'-H), 7.53 (dd, 1 H,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 6''-H), 7.55 (d,

1 H,  $J = 2.3$  Hz, 2''-H), 7.70 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz, 2'-H), 10.08 (s, 1 H, OH), 11.00 (s, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C}$ -DEPTQ-NMR:** (150 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 17.7 (C-3'''-CH<sub>3</sub>), 25.5 (C-3'''-CH<sub>3</sub>), 27.8 (C-1'''), 105.4 (C-3), 109.6 (C-1'), 114.9 (C-6), 115.5 (C-5''), 116.6 (C-5'), 120.7 (C-3'), 122.2 (C-2'''), 123.8 (C-1''), 128.2 (C-3''), 130.0 (C-6'), 130.3 (C-6''), 131.9 (C-3'''), 132.6 (C-2''), 133.4 (C-2'), 144.8 (C-5), 152.3 (C-4), 156.0 (C-4'), 157.0 (C-4''), 164.7 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 504.9645 für C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 504.9671 ( $\Delta = 5.14$  ppm).

#### 7.2.2.20. 3,3'-Dibrom-Rubrolid S 173e



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **173** (100 mg, 299  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 19:1 zu 3:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/17 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (30 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 1:1 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3,3'-Dibrom-Rubrolid S **173e** (58.5 mg, 116  $\mu\text{mol}$ , 39%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 249 °C.

**DC:**  $R_f = 0.29$  (PE/EtOAc 3:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 263, 387$  nm.

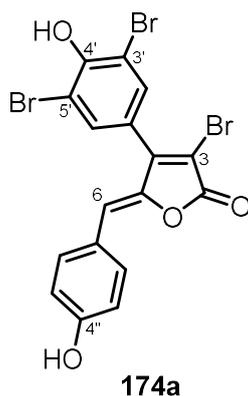
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3281, 1720, 1602, 1572, 1493, 1270, 1252, 1239, 1219, 1153, 1118, 1016, 945, 833, 822$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.29 (s, 6 H, 2 x C-2''-CH<sub>3</sub>), 1.78 (t, 2 H, *J* = 6.7 Hz, 3''-H<sub>2</sub>), 2.75 (t, 2 H, *J* = 6.7 Hz, 4''-H<sub>2</sub>), 6.20 (s, 1 H, 6-H), 6.78 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 8''-H), 7.15 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, 5'-H), 7.41 (dd, 2 H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.2 Hz, 6'-H), 7.56–7.58 (m, 2 H, 5''-H, 7''-H), 7.714 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz, 2'-H), 11.03 (s, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 21.7 (C-4''), 26.6 (2 x C-2''-CH<sub>3</sub>), 31.8 (C-3''), 75.2 (C-2''), 105.7 (C-3), 109.6 (C-3'), 114.4 (C-6), 116.5 (C-5'), 117.5 (C-8''), 120.5 (C-1'), 121.5 (C-4a''), 124.3 (C-6''), 130.0 (C-6'), 130.2 (C-5''), 132.7 (C-7''), 133.4 (C-2'), 145.2 (C-5), 152.2 (C-4), 155.3 (C-8a''), 156.1 (C-4'), 164.7 (C-2).

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd: 502.9499 für C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>-</sup>; gefunden: 502.9494 ( $\Delta$  = 0.99 ppm).

#### 7.2.2.21. 3-Brom-Rubrolid D 174a



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **174** (100 mg, 242  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 4:1 zu 2:3) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/13 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 3:2 zu 1:9) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Brom-Rubrolid D **174a** (69.7 mg, 135  $\mu$ mol, 56%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

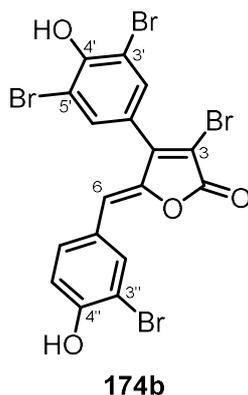
**Smp:** 287 °C.

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.28 (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}}$  = 255, 376 nm.

- IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3384, 1754, 1604, 1469, 1442, 1295, 1241, 1168, 1012, 874, 825, 744, 725, 655, 629  $\text{cm}^{-1}$ .
- $^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.32 (s, 1 H, 6-H), 6.93 (d, 2 H,  $J$  = 8.8 Hz, 3''-H, 5''-H), 7.75 (d, 2 H,  $J$  = 8.8 Hz, 2''-H, 6''-H), 7.80 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H).
- $^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 108.0 (C-3), 111.9 (C-3', C-5'), 115.5 (C-6), 116.9 (C-3'', C-5''), 124.2 (C-1'), 125.7 (C-1''), 134.0 (C-2', C-6', C-2'', C-6''), 146.5 (C-5), 152.4 (C-4), 153.4 (C-4'), 160.1 (C-4''), 165.3 (C-2).
- HRMS (ESI $^-$ ):**  $m/z$  calcd: 512.7978 für  $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{Br}_3\text{O}_4^-$ ; gefunden: 512.7943 ( $\Delta$  = 6.83 ppm).
- HRMS (ESI $^+$ ):**  $m/z$  calcd: 514.8124 für  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Br}_3\text{O}_4^+$ ; gefunden: 514.8121 ( $\Delta$  = 0.58 ppm).

#### 7.2.2.22. 3,3''-Dibrom-Rubrolid D 174b

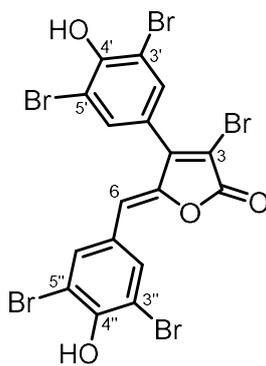


Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **174** (100 mg, 242  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 4:1 zu 2:3) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/8 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  3:2 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3,3''-Dibrom-Rubrolid D **174b** (61.7 mg, 109  $\mu\text{mol}$ , 45%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

- Smp:** 274  $^\circ\text{C}$ .
- DC:**  $R_f$  = 0.26 (PE/EtOAc 2:1).
- UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}}$  = 263, 366 nm.

- IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3228, 1745, 1711, 1594, 1493, 1469, 1288, 1240, 1148, 1005, 883, 742, 728, 683, 658  $\text{cm}^{-1}$ .
- $^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.27 (s, 1 H, 6-H), 7.02 (d, 1 H,  $J$  = 8.5 Hz, 5''-H), 7.70 (dd, 1 H,  $J$  = 8.7 Hz,  $J$  = 2.2 Hz, 6''-H), 7.72 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.80 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 8.01 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz, 2''-H).
- $^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 107.3 (C-3), 109.8 (C-3''), 112.1 (C-3', C-5'), 112.9 (C-6), 116.7 (C-5''), 121.8 (C-1'), 125.4 (C-1''), 131.6 (C-6''), 132.8 (C-2', C-6'), 135.4 (C-2''), 145.6 (C-5), 151.2 (C-4), 153.0 (C-4'), 155.5 (C-4''), 164.4 (C-2).
- HRMS (ESI $^-$ ):**  $m/z$  calcd: 590.7083 für  $\text{C}_{17}\text{H}_7\text{Br}_4\text{O}_4^-$ ; gefunden: 590.7044 ( $\Delta$  = 6.60 ppm).
- HRMS (ESI $^+$ ):**  $m/z$  calcd: 592.7229 für  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Br}_4\text{O}_4^+$ ; gefunden: 592.7224 ( $\Delta$  = 0.84 ppm).

### 7.2.2.23. 3-Brom-Rubrolid A 174c



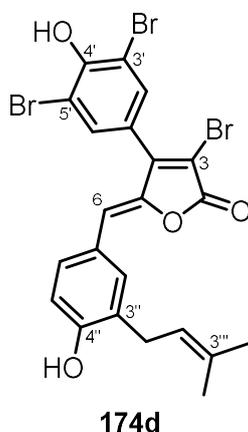
**174c**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **174** (150 mg, 363  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 1:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch erhalten (dieses konnte nicht bestimmt werden). Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  3:2 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Brom-Rubrolid A **174c** (53.6 mg, 79.4  $\mu\text{mol}$ , 22%) in Form eines orangen Feststoffes erhalten.

- Smp:** 260  $^\circ\text{C}$ .
- DC:**  $R_f$  = 0.35 (PE/EtOAc 2:1).
- UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}}$  = 264, 336, 513 nm.

- IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3267, 1745, 1469, 1288, 1254, 1235, 1194, 1147, 1008, 881, 831, 742, 724, 711, 612  $\text{cm}^{-1}$ .
- $^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.29 (s, 1 H, 6-H), 7.71 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 8.02 (s, 2 H, 2''-H, 6''-H).
- $^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 107.5 (C-3), 111.6 (C-6), 112.1 (C-3'', C-5''), 112.4 (C-3', C-5'), 121.8 (C-1'), 125.9 (C-1''), 132.8 (C-2', C-6'), 134.4 (C-2'', C-6''), 146.0 (C-5), 150.9 (C-4), 153.0 (C-4'), 153.0 (C-4''), 164.2 (C-2).
- HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 668.6188 für  $\text{C}_{17}\text{H}_6\text{Br}_5\text{O}_4^-$ ; gefunden: 668.6169 ( $\Delta$  = 2.84 ppm).

#### 7.2.2.24. 3,3',5'-Tribrom-Rubrolid R 174d



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **174** (100 mg, 242  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 1:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/10 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  1:1 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3,3',5'-Tribrom-Rubrolid R **174d** (67.2 mg, 115  $\mu\text{mol}$ , 47%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

- Smp:** 198  $^\circ\text{C}$ .
- DC:**  $R_f$  = 0.42 (PE/EtOAc 2:1).
- UV/Vis** ( $\text{MeCN}$ , 298 K)  $\lambda_{\text{max}}$  = 260, 381 nm.
- IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3338, 1742, 1601, 1469, 1433, 1281, 1240, 1194, 1158, 1000, 878, 808, 740, 716, 657  $\text{cm}^{-1}$ .

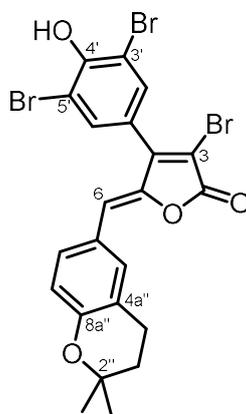
**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.67 (s, 3 H, C-3'''-CH<sub>3</sub>), 1.69 (s, 3 H, C-3'''-CH<sub>3</sub>), 3.21 (d, 2 H, *J* = 7.3 Hz, 1'''-H<sub>2</sub>), 5.24–5.27 (m, 1 H, 2'''-H), 6.18 (s, 1 H, 6-H), 6.85 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz 5''-H), 7.53 (dd, 1 H, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 6''-H) 7.56 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz, 2''-H), 7.72 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 10.10 (s, 1 H, OH), 10.61 (br s, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 17.7 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>), 27.8 (C-1'''), 106.4 (C-3), 112.1 (C-3', C-5'), 115.0 (C-6), 115.5 (C-5''), 122.3 (C-2'''), 122.3 (C-1'), 123.7 (C-1''), 128.2 (C-3''), 130.4 (C-6''), 131.9 (C-3'''), 132.7 (C-2''), 132.7 (C-2', C-6'), 144.7 (C-5), 151.3 (C-4), 152.8 (C-4'), 157.0 (C-4''), 164.6 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* calcd: 582.8750 für C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>3</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 582.8723 ( $\Delta$  = 4.63 ppm).

**HRMS (ESI<sup>-</sup>):** *m/z* calcd: 580.8604 für C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>3</sub>O<sub>4</sub><sup>-</sup>; gefunden: 580.8584 ( $\Delta$  = 3.44 ppm).

#### 7.2.2.25. 3,3',5'-Tribrom-Rubrolid S 174e



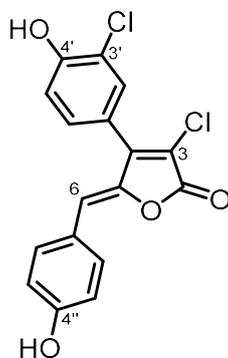
**174e**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **174** (100 mg, 242  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 19:1 zu 2:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/9 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (40 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 1:1 zu 1:3) wurde das reine *Z*-Isomer von 3,3',5'-Tribrom-Rubrolid S **174e** (41.3 mg, 70.6  $\mu$ mol, 29%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 266 °C.

- DC:**  $R_f = 0.33$  (PE/EtOAc 4:1).
- UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max} = 264, 402$  nm.
- IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3402, 1738, 1603, 1573, 1494, 1469, 1271, 1238, 1155, 1121, 1016, 950, 876, 740, 659$   $\text{cm}^{-1}$ .
- $^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.29 (s, 6 H, 2 x C-2''-CH $_3$ ), 1.78 (t, 2 H,  $J = 6.7$  Hz, 3''-H $_2$ ), 2.75 (t, 2 H,  $J = 6.7$  Hz, 4''-H $_2$ ), 6.21 (s, 1 H, 6-H), 6.78 (d, 1 H,  $J = 8.6$  Hz, 8''-H), 7.56 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz, 5''-H), 7.59 (dd, 1 H,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 7''-H), 7.73 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 10.66 (s, 1 H, OH).
- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR:** (151 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 21.7 (C-4''), 26.6 (2 x C-2''-CH $_3$ ), 31.8 (C-3''), 75.2 (C-2''), 106.8 (C-3), 112.0 (C-3', C-5'), 114.5 (C-6), 117.6 (C-8''), 121.5 (C-4a''), 122.3 (C-1'), 124.3 (C-6''), 130.3 (C-7''), 132.8 (C-2', C-6'), 132.8 (C-5''), 145.0 (C-5), 151.2 (C-4), 152.7 (C-4'), 155.4 (C-8a''), 164.5 (C-2).
- HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 580.8604 für C $_{22}$ H $_{16}$ Br $_3$ O $_4^-$ ; gefunden: 580.8610 ( $\Delta = 1.03$  ppm).

#### 7.2.2.26. 3,3'-Dichlor-Rubrolid E 176a



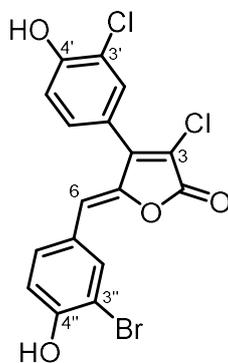
**176a**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **176** (100 mg, 408  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g SiO $_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 1:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP-C $_{18}$ , H $_2$ O/MeCN 1:1 zu 1:9) wurde das reine *Z*-Isomer von 3,3'-Dichlor-Rubrolid E **176a** (53.8 mg, 154  $\mu\text{mol}$ , 38%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 274 °C.

- DC:**  $R_f = 0.27$  (PE/EtOAc 2:1).
- UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max} = 251, 371$  nm.
- IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3300, 1744, 1602, 1496, 1444, 1280, 1251, 1196, 879, 825, 742, 708, 680, 652, 628$  cm<sup>-1</sup>.
- <sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.29 (s, 1 H, 6-H), 6.93 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz, 3''-H, 5''-H), 7.24 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz, 5'-H), 7.46 (dd, 1 H,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 6'-H), 7.64 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz, 2'-H), 7.74 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz, 2''-H, 6''-H), 9.23 (s, 2 H, OH).
- <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 115.4 (C-6), 116.8 (C-3'', C-5''), 117.2 (C-3), 118.0 (C-5'), 121.4 (C-3'), 121.8 (C-1'), 125.7 (C-1''), 130.3 (C-6'), 131.7 (C-2'), 133.8 (C-2'', C-6''), 145.3 (C-5), 149.9 (C-4), 155.8 (C-4'), 159.9 (C-4''), 164.8 (C-2).
- HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 349.0029 für C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 349.0027 ( $\Delta = 0.57$  ppm).
- HRMS (ESI<sup>-</sup>):**  $m/z$  calcd: 346.9883 für C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>-</sup>; gefunden: 346.9874 ( $\Delta = 2.59$  ppm).

#### 7.2.2.27. 3'-Chlor-Rubrolid M 176b



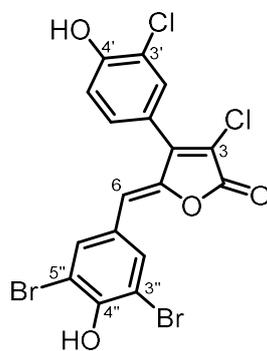
**176b**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **176** (100 mg, 408  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 3:1 zu 2:3) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 2:1 zu 1:3) wurde das reine *Z*-Isomer von 3'-Chlor-Rubrolid M **176b** (57.6 mg, 135  $\mu$ mol, 33%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 242 °C.

- DC:**  $R_f = 0.19$  (PE/EtOAc 2:1).
- UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max} = 254, 358$  nm.
- IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3468, 1735, 1600, 1494, 1291, 1240, 1195, 1161, 1034, 893, 821, 743, 707, 682, 639$   $\text{cm}^{-1}$ .
- $^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.31 (s, 1 H, 6-H), 7.09 (d, 2 H,  $J = 8.5$  Hz, 5''-H), 7.24 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz, 5'-H), 7.47 (dd, 1 H,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 6'-H), 7.65 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz, 2'-H), 7.74 (dd, 1 H,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 6''-H), 8.05 (d, 2 H,  $J = 2.1$  Hz, 2''-H), 9.51 (br s, 2 H, OH).
- $^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 110.9 (C-6), 113.7 (C-3''), 117.7 (C-5''), 118.1 (C-5'), 118.1 (C-3), 121.3 (C-1'), 121.9 (C-3'), 127.5 (C-1''), 130.5 (C-6'), 131.8 (C-2'), 132.6 (C-6''), 136.5 (C-2''), 146.3 (C-5), 149.8 (C-4), 155.9 (C-4'), 156.2 (C-4''), 164.7 (C-2).
- HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 424.8989 für  $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{Br}_1\text{Cl}_2\text{O}_4^-$ ; gefunden: 424.8982 ( $\Delta = 1.65$  ppm).

#### 7.2.2.28. 3'-Chlor-Rubroid L 176c



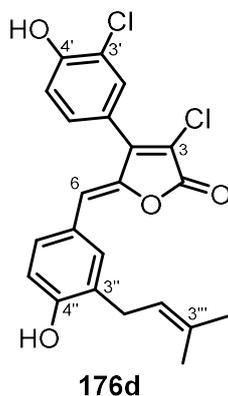
**176c**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **176** (100 mg, 408  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 3:1 zu 2:3) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/19 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  2:1 zu 1:3) wurde das reine *Z*-Isomer von 3'-Chlor-Rubroid L **176c** (61.6 mg, 122  $\mu\text{mol}$ , 30%) in Form eines orangen Feststoffes erhalten.

- Smp:** 249 °C.
- DC:**  $R_f = 0.28$  (PE/EtOAc 2:1).

- UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max} = 251, 345 \text{ nm}$ .
- IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3276, 1730, 1604, 1581, 1498, 1474, 1403, 1290, 1139, 1032, 887, 824, 729, 708, 655 \text{ cm}^{-1}$ .
- <sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.33 (s, 1 H, 6-H), 7.25 (d, 1 H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 5'-H), 7.48 (dd, 1 H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 6'-H), 7.66 (d, 1 H,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 2'-H), 8.07 (s, 2 H, 2''-H, 6''-H).
- <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 111.8 (C-3'', C-5''), 112.0 (C-6), 118.1 (C-5'), 118.9 (C-3), 121.1 (C-3'), 121.9 (C-1'), 128.8 (C-1''), 130.5 (C-6'), 131.9 (C-2''), 135.4 (C-2'', C-6''), 147.2 (C-5), 149.7 (C-4), 152.6 (C-4''), 156.0 (C-4'), 164.4 (C-2).
- HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 504.8239 für C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 504.8238 ( $\Delta = 0 \text{ ppm}$ ).
- HRMS (ESI<sup>-</sup>):**  $m/z$  calcd: 502.8094 für C<sub>17</sub>H<sub>7</sub>Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>-</sup>; gefunden: 502.8070 ( $\Delta = 4.77 \text{ ppm}$ ).

#### 7.2.2.29. 3,3'-Dichlor-Rubrolid R 176d



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **176** (100 mg, 408  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 9:1 zu 1:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 3:2 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3,3'-Dichlor-Rubrolid R **176d** (82.7 mg, 198  $\mu\text{mol}$ , 49%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

- Smp:** 176 °C.
- DC:**  $R_f = 0.37$  (PE/EtOAc 2:1).
- UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max} = 250, 378 \text{ nm}$ .

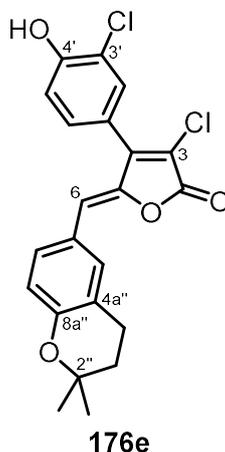
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3314, 1724, 1602, 1333, 1297, 1278, 1254, 1183, 1164, 1032, 831, 754, 710, 649, 627  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.65 (s, 3 H, C-3'''- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 1.67 (s, 3 H, C-3'''- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 3.19 (d, 2 H,  $J$  = 7.3 Hz, 1'''-H<sub>2</sub>), 5.23 (t, 1 H,  $J$  = 7.5 Hz, 2'''-H), 6.17 (s, 1 H, 6-H), 6.83 (d, 1 H,  $J$  = 8.4 Hz, 5''-H), 7.14 (d, 1 H,  $J$  = 8.4 Hz, 5'-H), 7.36 (dd, 1 H,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 2.1 Hz, 6'-H), 7.49 (dd, 1 H,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 2.3 Hz, 6''-H), 7.53 (d, 1 H,  $J$  = 2.2 Hz, 2''-H), 7.55 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz, 2'-H), 10.07 (s, 1 H, OH), 10.93 (s, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 17.7 (C-3'''- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 25.5 (C-3'''- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 27.9 (C-1'''), 115.1 (C-3), 115.2 (C-6), 115.5 (C-5''), 117.0 (C-5'), 119.3 (C-3'), 120.3 (C-1'), 122.3 (C-2'''), 123.8 (C-1''), 128.2 (C-3''), 129.4 (C-6'), 130.4 (C-6''), 130.6 (C-2'), 131.9 (C-3'''), 132.7 (C-2''), 143.5 (C-5), 148.9 (C-4), 155.1 (C-4'), 157.0 (C-4''), 164.0 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 415.0509 für  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{O}_4^-$ ; gefunden: 415.0506 ( $\Delta$  = 0.72 ppm).

### 7.2.2.30. 3,3'-Dichlor-Rubrolid S 176e



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **176** (100 mg, 408  $\mu\text{mol}$ , 1.00  $\text{\AA}q.$ ) durchgeföhrt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 1:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/7 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  1:1 zu 100%) wurde das reine *Z*-

Isomer von 3,3'-Dichlor-Rubrolid S **176e** (93.0 mg, 223  $\mu\text{mol}$ , 55%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 221 °C.

**DC:**  $R_f = 0.33$  (PE/EtOAc 3:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 261, 385 \text{ nm}$ .

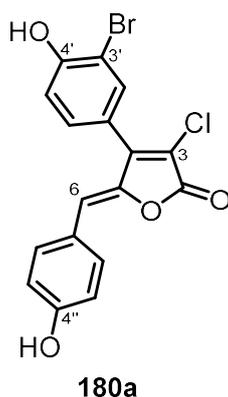
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3295, 1725, 1565, 1496, 1301, 1270, 1255, 1221, 1154, 1119, 1038, 832, 657, 630 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.33 (s, 6 H, 2 x C-2''-CH $_3$ ), 1.85 (t, 2 H,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 3''-H $_2$ ), 2.82 (t, 2 H,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 4''-H $_2$ ), 6.26 (s, 1 H, 6-H), 6.78 (d, 1 H,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 8''-H), 7.25 (d, 1 H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 5'-H), 7.46 (dd, 2 H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 6'-H), 7.58 (d, 1 H,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 5''-H), 7.61 (dd, 2 H,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ , 7''-H), 7.64 (d, 1 H,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 2'-H), 9.55 (s, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 23.0 (C-4''), 27.2 (2 x C-2''-CH $_3$ ), 33.3 (C-3''), 76.1 (C-2''), 115.7 (C-6), 117.3 (C-3) 118.1 (C-5'), 118.8 (C-8''), 121.6, 121.9 (C-1'; C-3'), 122.7 (C-4a''), 125.8 (C-6''), 130.5 (C-6'), 131.4, 131.8 (C-2'; C-7''), 133.8 (C-5''), 145.5 (C-5), 150.0 (C-4), 155.9 (C-4'), 156.9 (C-8a''), 164.9 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 415.0509 für  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{O}_4^-$ ; gefunden: 415.0506 ( $\Delta = 0.72 \text{ ppm}$ ).

### 7.2.2.31. 3'-Brom-3-Chlor-Rubrolid E **180a**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **180** (100 mg, 345  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 100%) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/14 erhalten. Nach säulenchromatographischer

Reinigung an der Umkehrphase (40 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 19:1 zu 100%) wurde das reine Z-Isomer von 3'-Brom-3-Chlor-Rubrolid E **180a** (53.0 mg, 134 μmol, 39%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 281 °C.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.22 (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K) λ<sub>max</sub> = 251, 371 nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3498, 1740, 1716, 1600, 1579, 1514, 1492, 1284, 1209, 1174, 1158, 1045, 829, 753, 697 cm<sup>-1</sup>.

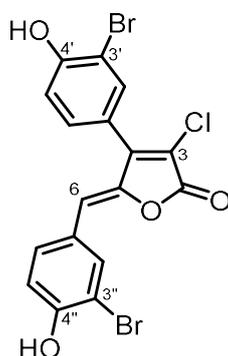
**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) δ (ppm) = 6.23 (s, 1 H, 6-H), 6.84 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, 3''-H, 5''-H), 7.15 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, 5'-H), 7.43 (dd, 1 H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.2 Hz, 6'-H), 7.68 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz, 2''-H, 6''-H), 7.72 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz, 2'-H), 10.12 (s, 1 H, OH), 11.00 (s, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) δ (ppm) = 109.7 (C-5'), 114.8 (C-6), 115.3 (C-3), 116.0 (C-3'', C-5''), 116.6 (C-3'), 119.6 (C-1'), 123.7 (C-1''), 130.0 (C-2'), 132.9 (C-2'', C-6''), 133.5 (C-6'), 143.6 (C-5), 148.7 (C-4), 156.2 (C-4'), 159.1 (C-4''), 164.0 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* calcd: 392.9524 für C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>BrClO<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 392.9527 (Δ = 0.76 ppm).

**HRMS (ESI<sup>-</sup>):** *m/z* calcd: 390.9378 für C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>BrClO<sub>4</sub><sup>-</sup>; gefunden: 390.9379 (Δ = 0.26 ppm).

### 7.2.2.32. Rubrolid K 16



**16**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **180** (100 mg, 345 μmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (255 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 4:1 zu 1:1) wurde die Verbindung als

*E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 1:1 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von Rubrolid K **16** (53.5 mg, 113 μmol, 33%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 250 °C.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.21 (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K) λ<sub>max</sub> = 252, 364 nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3313, 1760, 1730, 1594, 1494, 1331, 1292, 1160, 1028, 829, 812, 751, 698, 665, 640 cm<sup>-1</sup>.

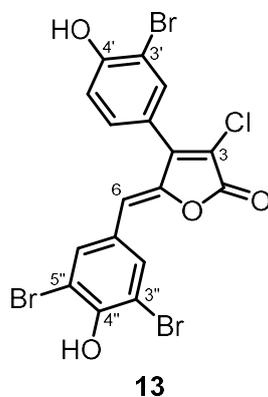
**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) δ (ppm) = 6.27 (s, 1 H, 6-H), 7.02 (d, 1 H, *J* = 8.6, 5''-H), 7.15 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, 5'-H), 7.43 (dd, 1 H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.2 Hz, 6'-H), 7.69 (dd, 1 H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.2 Hz, 6''-H), 7.72 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz, 2'-H), 8.00 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz, 2''-H), 10.99 (s, 2 H, OH).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) δ (ppm) = 109.7 (C-3'), 109.8 (C-3''), 113.1 (C-6), 116.0 (C-3), 116.6 (C-5'), 116.7 (C-5''), 119.4 (C-1'), 125.3 (C-1''), 130.1 (C-6'), 131.6 (C-6''), 133.3 (C-2'), 135.3 (C-2''), 144.4 (C-5), 148.5 (C-4), 155.5 (C-4''), 156.2 (C-4'), 163.8 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* calcd: 470.8629 für C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>ClO<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 470.8651 (Δ = 4.67 ppm).

**HRMS (ESI<sup>-</sup>):** *m/z* calcd: 468.8483 für C<sub>17</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>; gefunden: 468.8476 (Δ = 1.49 ppm).

### 7.2.2.33. Rubrolid I **13**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **180** (100 mg, 345 μmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normal-

phasensäulenchromatographie (25 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 4:1 zu 3:2) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 3:2 zu 1:9) wurde das reine *Z*-Isomer von Rubrolid I **13** (52.2 mg, 94.7 μmol, 27%) in Form eines orangen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 266 °C.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.31 (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K) λ<sub>max</sub> = 257, 346, 507 nm.

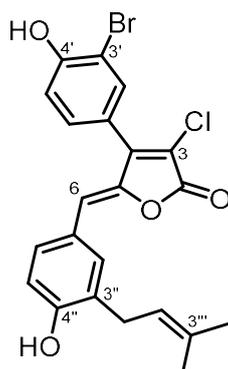
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3245, 1733, 1712, 1604, 1496, 1477, 1404, 1320, 1296, 1257, 1156, 1038, 754, 729, 654 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) δ (ppm) = 6.31 (s, 1 H, 6-H), 7.15 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, 5'-H), 7.43 (dd, 1 H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.2 Hz, 6'-H), 7.71 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz, 2'-H), 8.04 (s, 1 H, 2''-H, 6''-H), 10.57 (br s, 1 H, OH), 11.04 (s, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) δ (ppm) = 109.7 (C-3'), 111.4 (C-6), 112.0 (C-3'', C-5''), 116.6 (C-5'), 116.8 (C-3), 119.2 (C-1'), 127.0 (C-1''), 130.2 (C-6'), 133.5 (C-2'), 134.3 (C-2'', C-6''), 145.3 (C-5), 148.3 (C-4), 151.9 (C-4''), 156.3 (C-4'), 163.6 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* calcd: 548.7734 für C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>3</sub>ClO<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 548.7724 (Δ = 1.82 ppm).

#### 7.2.2.34. 3'-Brom-3-Chlor-Rubrolid R 180d



**180d**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **180** (150 mg, 518 μmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 9:1 zu 100%) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/12 erhalten. Nach säulenchromatographischer

Reinigung an der Umkehrphase (40 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 19:1 zu 100%) wurde das reine Z-Isomer von 3'-Brom-3-Chlor-Rubrolid R **180d** (74.0 mg, 161 μmol, 31%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 168 °C.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.32 (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (CHCl<sub>3</sub>, 298 K) λ<sub>max</sub> = 257, 385 nm.

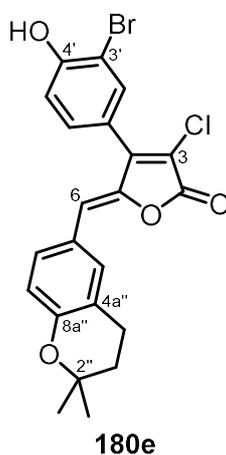
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3299, 1725, 1601, 1565, 1496, 1333, 1295, 1276, 1200, 1160, 1036, 904, 831, 753, 697 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) δ (ppm) = 1.68 (s, 3 H, C-3'''-CH<sub>3</sub>), 1.70 (s, 3 H, C-3'''-CH<sub>3</sub>), 3.21 (d, 2 H, *J* = 7.3 Hz, 1'''-H<sub>2</sub>), 5.25–5.27 (m, 1 H, 2'''-H), 6.19 (s, 1 H, 6-H), 6.86 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, 5''-H), 7.15 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, 5'-H), 7.42 (dd, 1 H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.2 Hz, 6'-H), 7.52 (dd, 1 H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.3 Hz, 6''-H), 7.55 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz, 2''-H), 7.71 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz, 2'-H), 10.08 (s, 1 H, OH), 11.01 (s, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) δ (ppm) = 17.7 (C-3'''-CH<sub>3</sub>), 25.5 (C-3'''-CH<sub>3</sub>), 27.8 (C-1'''), 109.7 (C-3'), 115.1 (C-3), 115.2 (C-6), 115.4 (C-5''), 116.6 (C-5'), 119.7 (C-1'), 122.2 (C-2'''), 123.7 (C-1''), 128.2 (C-3''), 130.1 (C-6'), 130.4 (C-6''), 131.9 (C-3'''), 132.6 (C-2''), 133.5 (C-2'), 143.5 (C-5), 148.7 (C-4), 156.1 (C-4'), 157.0 (C-4''), 164.0 (C-2).

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd: 459.0004 für C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>BrClO<sub>4</sub><sup>-</sup>; gefunden: 458.9989 (Δ = 3.27 ppm).

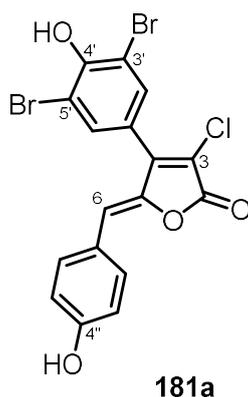
### 7.2.2.35. 3'-Brom-3-Chlor-Rubrolid S **180e**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **180** (150 mg, 518  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 19:1 zu 100%) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/5 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (40 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  19:1 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3'-Brom-3-Chlor-Rubrolid **S 180e** (43.1 mg, 93.3  $\mu\text{mol}$ , 18%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

- Smp:** 240 °C.
- DC:**  $R_f = 0.33$  (PE/EtOAc 4:1).
- UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 267, 384 \text{ nm}$ .
- IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3300, 1725, 1602, 1565, 1496, 1299, 1270, 1254, 1221, 1154, 1119, 1037, 945, 832, 753 \text{ cm}^{-1}$ .
- $^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.29 (s, 6 H, 2 x C-2''- $\text{CH}_3$ ), 1.78 (t, 2 H,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 3''- $\text{H}_2$ ), 2.75 (t, 2 H,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 4''- $\text{H}_2$ ), 6.22 (s, 1 H, 6-H), 6.78 (d, 1 H,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 8''-H), 7.16 (d, 1 H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 5'-H), 7.43 (dd, 1 H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 6'-H), 7.56–7.58 (m, 2 H, 5'''-H, 7'''-H), 7.71 (d, 1 H,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 2'-H), 11.04 (s, 1 H, OH).
- $^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 21.7 (C-4''), 26.6 (2 x C-2''- $\text{CH}_3$ ), 31.8 (C-3''), 75.2 (C-2''), 109.7 (C-3'), 114.7 (C-6), 115.4 (C-3), 116.6 (C-5'), 117.5 (C-8''), 119.5 (C-1'), 121.5 (C-4a''), 124.3 (C-6''), 130.1 (C-6'), 130.3 (C-7''), 132.8 (C-5''), 133.5 (C-2''), 143.9 (C-5), 148.6 (C-4), 155.3 (C-8a''), 156.2 (C-4'), 164.0 (C-2).
- HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 459.0004 für  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrClO}_4^-$ ; gefunden: 458.9997 ( $\Delta = 1.53 \text{ ppm}$ ).

7.2.2.36. 3-Chlor-Rubrolid D **181a**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **181** (100 mg, 271  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 100%) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/14 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (40 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  19:1 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Chlor-Rubrolid D **181a** (84.5 mg, 179  $\mu\text{mol}$ , 66%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 300 °C.

**DC:**  $R_f = 0.39$  (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 250, 372$  nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3364, 1748, 1604, 1517, 1473, 1443, 1294, 1242, 1167, 1034, 873, 825, 746, 730, 656$   $\text{cm}^{-1}$ .

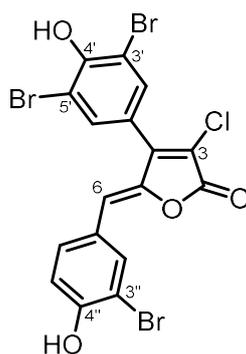
**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.24 (s, 1 H, 6-H), 6.85 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz, 3''-H, 5''-H), 7.68 (d, 2 H,  $J = 8.3$  Hz, 2''-H, 6''-H), 7.72 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 10.14 (br s, 2 H, 2 x OH).

**$^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 112.5 (C-3', C-5'), 114.9 (C-6), 115.4 (C-3), 116.0 (C-3'', C-5''), 123.7 (C-1''), 129.3 (C-1'), 132.8 (C-2', C-6') 132.9 (C-2'', C-6''), 143.5 (C-5), 147.8 (C-4), 154.2 (C-4', HMBC), 159.2 (C-4''), 163.9 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 470.8629 für  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{ClO}_4^+$ ; gefunden: 470.8641 ( $\Delta = 2.55$  ppm).

**HRMS (ESI<sup>-</sup>):**  $m/z$  calcd: 468.8483 für  $\text{C}_{17}\text{H}_{80}\text{Br}_2\text{ClO}_4^-$ ; gefunden: 468.8496 ( $\Delta = 2.77$  ppm).

## 7.2.2.37. Rubrolid O 19



19

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **181** (100 mg, 271  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 4:1 zu 1:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/13 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  3:2 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von Rubrolid O **19** (54.1 mg, 98.1  $\mu\text{mol}$ , 36%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 289 °C.

**DC:**  $R_f = 0.32$  (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 254, 365, 475$  nm.

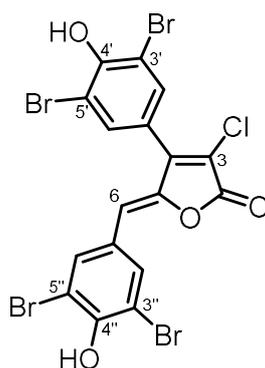
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3306, 1744, 1596, 1495, 1471, 1292, 1269, 1237, 1144, 1024, 884, 745, 732, 663, 639$   $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.28 (s, 1 H, 6-H), 7.03 (d, 1 H,  $J = 8.6$ , 5''-H), 7.70 (dd, 1 H,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 6''-H), 7.74 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 8.01 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz, 2''-H), 10.70 (br s, 1 H, OH), 10.97 (s, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 109.8 (C-3''), 112.2 (C-3', C-5'), 113.2 (C-6), 116.7 (C-5''), 116.9 (C-3), 120.8 (C-1'), 125.4 (C-1''), 131.7 (C-6''), 132.8 (C-2', C-6'), 135.4 (C-2''), 144.3 (C-5), 147.5 (C-4), 153.1 (C-4'), 155.5 (C-4''), 163.7 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 548.7734 für  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Br}_3\text{ClO}_4^+$ ; gefunden: 548.7255 ( $\Delta = 5.30$  ppm).

7.2.2.38. 3-Chlor-Rubrolid A **181c**



**181c**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **181** (100 mg, 271  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 2:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomergemisch im Verhältnis 1/10 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (30 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  1:1 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Chlor-Rubrolid A **181c** (20.8 mg, 33.0  $\mu\text{mol}$ , 12%) in Form eines orangen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 285 °C.

**DC:**  $R_f = 0.41$  (PE/EtOAc 2:1).

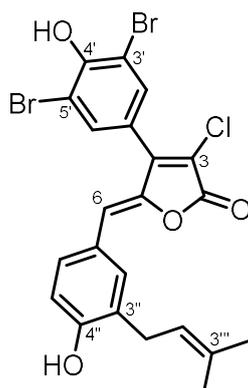
**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 332, 510 \text{ nm}$ .

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3288, 1744, 1471, 1290, 1254, 1237, 1195, 1148, 1029, 881, 742, 727, 711, 656, 612 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.32 (s, 1 H, 6-H), 7.73 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 8.04 (s, 2 H, 2''-H, 6''-H), 10.64 (br s, 2 H, OH).

**$^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 111.6 (C-6), 112.1 (C-3', C-5'), 114.8 (C-3), 117.6 (C-3'', C-5''), 120.9 (C-1'), 126.6 (C-1''), 132.9 (C-2', C-6'), 134.4 (C-2'', C-6''), 145.0 (C-5), 147.3 (C-4), 152.3 (C-4''), 152.9 (C-4'), 163.5 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 626.6839 für  $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{Br}_4\text{ClO}_4^+$ ; gefunden: 626.6867 ( $\Delta = 4.47 \text{ ppm}$ ).

**7.2.2.39. 3-Chlor-3',5'-dibrom-Rubrolid R 181d**

**181d**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **181** (150 mg, 407  $\mu\text{mol}$ , 1.00  $\text{\AA}q.$ ) durchgeföhrt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 100%) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (40 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  19:1 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Chlor-3',5'-dibrom-Rubrolid R **181d** (83.6 mg, 155  $\mu\text{mol}$ , 38%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 211 °C.

**DC:**  $R_f = 0.45$  (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** ( $\text{CHCl}_3$ , 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 260, 390 \text{ nm}$ .

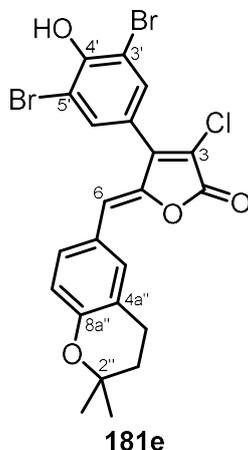
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3337, 1759, 1640, 1601, 1474, 1431, 1271, 1230, 1197, 1141, 1115, 878, 811, 743, 715 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.68 (s, 3 H, C-3''- $\text{CH}_3$ ), 1.70 (s, 3 H, C-3'''- $\text{CH}_3$ ), 3.22 (d, 2 H,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1'''-H<sub>2</sub>), 5.21–5.32 (m, 1 H, 2'''-H), 6.19 (s, 1 H, 6-H), 6.86 (d, 1 H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 5''-H), 7.53 (dd, 1 H,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 6''-H), 7.57 (d, 1 H,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 2''-H), 7.74 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H) 10.09 (s, 1 H, OH), 10.65 (br s, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 17.7 (C-3'''- $\text{CH}_3$ ), 25.5 (C-3''''- $\text{CH}_3$ ), 27.8 (C-1'''), 112.1 (C-1'), 115.1 (C-6), 112.2 (C-3', C-5'), 115.4 (C-5''), 116.1 (C-3), 122.2 (C-2'''), 123.7 (C-1''), 128.2 (C-3''), 130.5 (C-6''), 131.9 (C-3'''), 132.7 (C-2''), 132.8 (C-2', C-6'), 143.4 (C-5), 147.7 (C-4), 152.7 (C-4', HMBC), 157.0 (C-4''), 163.8 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 538.9255 für C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>ClO<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 538.9269  
( $\Delta = 0.91$  ppm).

**7.2.2.40. 3-Chlor-3',5'-dibrom-Rubrolid S 181e**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **181** (100 mg, 271  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 9:1 zu 3:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/15 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (30 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 1:1 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Chlor-3',5'-dibrom-Rubrolid S **181e** (69.6 mg, 129  $\mu$ mol, 48%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 266 °C.

**DC:**  $R_f = 0.31$  (PE/EtOAc 3:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max} = 260, 384$  nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3342, 1738, 1603, 1496, 1471, 1301, 1273, 1240, 1220, 1154, 1121, 1032, 877, 740, 656$  cm<sup>-1</sup>.

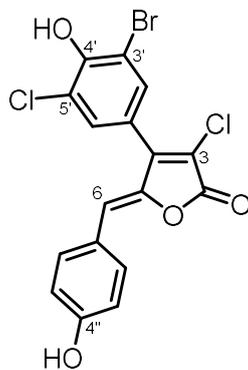
**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.29 (s, 6 H, 2 x C-2''-CH<sub>3</sub>), 1.78 (t, 2 H,  $J = 6.7$  Hz, 3''-H<sub>2</sub>), 2.75 (t, 2 H,  $J = 6.7$  Hz, 4''-H<sub>2</sub>), 6.23 (s, 1 H, 6-H), 6.78 (d, 1 H,  $J = 8.6$  Hz, 8''-H), 7.56 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz, 5''-H), 7.59 (dd, 1 H,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 7''-H), 7.73 (s, 2 H, 2'-H, 6'-H), 10.68 (br s, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 21.7 (C-4''), 26.6 (2 x C-2''-CH<sub>3</sub>), 31.8 (C-3''), 75.2 (C-2''), 112.2 (C-3', C-5'), 114.7 (C-6), 116.1 (C-3), 117.5 (C-8''), 120.7 (C-1'), 121.5 (C-4a''), 124.3 (C-6''),

130.3 (C-7''), 132.8 (C-2', C-6'), 132.9 (C-5''), 143.8 (C-5),  
147.6 (C-4), 153.2 (C-4'), 155.3 (C-8a''), 163.8 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 536.9109 für  $C_{22}H_{16}Br_2ClO_4^-$ ; gefunden: 536.9105  
( $\Delta = 0.75$  ppm).

#### 7.2.2.41. 3'-Brom-3,5'-dichlor-Rubrolid E **182a**



**182a**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **182** (75 mg, 232  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g  $SiO_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 3:2) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (30 g RP- $C_{18}$ ,  $H_2O/MeCN$  3:2 zu 1:3) wurde das reine *Z*-Isomer von 3'-Brom-3,5'-dichlor-Rubrolid E **182a** (57.6 mg, 135  $\mu$ mol, 58%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 307 °C.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{max} = 254, 371, 474$  nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3325, 1769, 1600, 1486, 1445, 1274, 1237, 1173, 1151, 1031, 829, 779, 750$   $cm^{-1}$ .

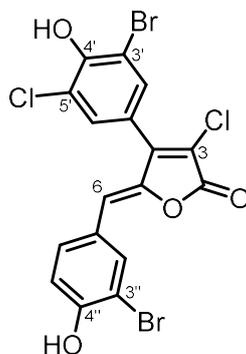
**$^1H$ -NMR:** (600 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.33 (s, 1 H, 6-H), 6.93 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz, 3''-H, 5''-H), 7.67 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, 6'-H), 7.75 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz, 2''-H, 6''-H) 7.77 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz, 2'-H).

**$^{13}C$ -DEPTQ-NMR:** (151 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 112.6 (C-3'), 115.7 (C-6), 116.9 (C-3'', C-5''), 118.0 (C-3), 122.1 (C-1'), 123.0 (C-5'), 125.7 (C-1''), 130.9 (C-6'), 133.4 (C-2'), 134.0 (C-2'', C-6''), 145.2 (C-5), 148.9 (C-4), 153.3 (C-4'), 160.0 (C-4''), 164.7 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 426.9134 für C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>BrCl<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 426.9148  
( $\Delta$  = 3.28 ppm).

**HRMS (ESI<sup>-</sup>):**  $m/z$  calcd: 424.8989 für C<sub>17</sub>H<sub>8</sub>BrCl<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>-</sup>; gefunden: 424.8993  
( $\Delta$  = 0.94 ppm).

**7.2.2.42. 3'-Brom-5'-chlor-Rubrolid M 182b**



**182b**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **182** (100 mg, 309  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 9:1 zu 2:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/16 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (30 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 3:2 zu 1:9) wurde das reine *Z*-Isomer von 3'-Brom-5'-chlor-Rubrolid M **182b** (67.8 mg, 134  $\mu$ mol, 43%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 291 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.29 (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max}$  = 257, 367, 479 nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3269, 1743, 1596, 1495, 1474, 1291, 1270, 1238, 1149, 1024, 884, 776, 751, 738, 683 cm<sup>-1</sup>.

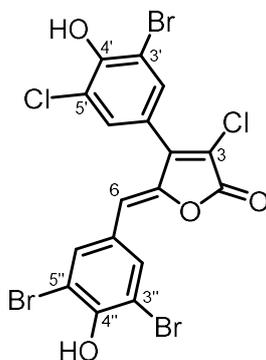
**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.29 (s, 1 H, 6-H), 7.03 (d, 1 H,  $J$  = 8.6 Hz, 5''-H), 7.61 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz, 6'-H), 7.69–7.71 (m, 2 H, 2'-H, 6''-H), 8.01 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz, 2''-H), 10.97 (s, 2 H, 2 x OH).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 109.8 (C-3''), 112.4 (C-3'), 113.2 (C-6), 116.7 (C-5''), 117.0 (C-3), 120.4 (C-5'), 122.2 (C-1'), 125.4 (C-1''), 129.9 (C-6'), 131.7, 132.3 (C-2'; C-6''), 135.4 (C-2''), 144.2 (C-5), 147.6 (C-4), 152.0 (C-4'), 155.5 (C-4''), 163.7 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 504.8239 für C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 504.8225  
( $\Delta = 2.77$  ppm).

**HRMS (ESI<sup>-</sup>):**  $m/z$  calcd: 502.8094 für C<sub>17</sub>H<sub>7</sub>Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>-</sup>; gefunden: 502.8111  
( $\Delta = 3.38$  ppm).

**7.2.2.43. 3'-Brom-5'-chlor-Rubrolid L 182c**



**182c**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **182** (100 mg, 309  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 9:1 zu 3:2) wurde die Verbindung isomerenrein aber nicht sauber erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (30 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 3:2 zu 1:4) wurde das reine *Z*-Isomer von 3'-Brom-5'-chlor-Rubrolid L **182c** (77.3 mg, 132  $\mu$ mol, 43%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 266 °C.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.38 (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max}$  = 263, 333, 511 nm.

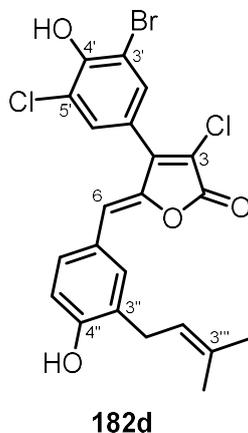
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3289, 1743, 1549, 1473, 1308, 1254, 1236, 1195, 1153, 1030, 881, 779, 752, 728, 658 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.31 (s, 1 H, 6-H), 7.58–7.62 (m, 1 H, 6'-H), 7.66–7.74 (m, 1 H, 2'-H), 8.07 (s, 2 H, 2''-H, 6''-H).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 111.9 (C-6), 112.4 (C-3'', C-5''), 112.4 (C-3'), 117.0 (C-3), 120.1 (C-5') 122.3 (C-1'), 125.8 (C-1''), 129.9 (C-6') 132.3 (C-2'), 134.4 (C-2'', C-6''), 144.6 (C-5), 147.4 (C-4), 152.2 (C-4'), 153.1 (C-4''), 163.5 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 580.7199 für  $C_{17}H_6Br_3Cl_2O_4^-$ ; gefunden: 580.7222 ( $\Delta = 3.96$  ppm).

**7.2.2.44. 3'-Brom-3,5'-dichlor-Rubrolid R 182d**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **182** (75 mg, 232  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g  $SiO_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 3:2) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (30 g RP- $C_{18}$ ,  $H_2O/MeCN$  3:2 zu 1:4) wurde das reine *Z*-Isomer von 3'-Brom-3,5'-dichlor-Rubrolid R **182d** (58.6 mg, 118  $\mu$ mol, 51%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 217 °C.

**DC:**  $R_f = 0.24$  (PE/EtOAc 3:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{max} = 264, 376, 474$  nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3329, 1760, 1601, 1478, 1431, 1271, 1249, 1232, 1146, 1116, 1093, 1034, 878, 752, 656$   $cm^{-1}$ .

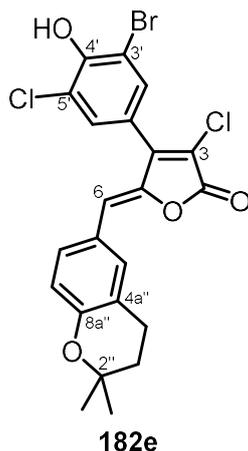
**$^1H$ -NMR:** (600 MHz,  $DMSO-d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.68 (s, 3 H, C-3'''- $\underline{CH}_3$ ), 1.70 (s, 3 H, C-3'''- $\underline{CH}_3$ ), 3.21 (d, 2 H,  $J = 7.3$  Hz, 1'''-H<sub>2</sub>), 5.23–5.30 (m, 1 H, 2'''-H), 6.21 (s, 1 H, 6-H), 6.86 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz, 5''-H), 7.53 (dd, 1 H,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 6''-H), 7.57 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz, 2''-H), 7.61 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz, 6'-H), 7.70 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz, 2'-H), 10.10 (s, 1 H, OH), 10.82 (br s, 1 H, OH).

**$^{13}C$ -DEPTQ-NMR:** (151 MHz,  $DMSO-d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 17.7 (C-3'''- $\underline{CH}_3$ ), 25.5 (C-3'''- $\underline{CH}_3$ ), 27.8 (C-1'''), 112.4 (C-3'), 115.3 (C-6), 115.4 (C-5'') 116.0 (C-3), 120.6 (C-5'), 122.2 (C-1'), 122.2 (C-2'''),

123.7 (C-1''), 128.2 (C-3''), 129.9 (C-6'), 130.5 (C-6''), 131.9 (C-3'''),  
132.2 (C-2'), 132.7 (C-2''), 143.3 (C-5), 147.8 (C-4), 152.0 (C-4'),  
157.0 (C-4''), 163.9 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* calcd: 494.9760 für C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>BrCl<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 494.9758  
(Δ = 0.41 ppm).

**7.2.2.45. 3'-Brom-3,5'-dichlor-Rubrolid S 182e**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **182** (75 mg, 232 μmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 9:1 zu 2:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/8 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (30 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 1:1 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3'-Brom-3,5'-dichlor-Rubrolid S **182e** (40.0 mg, 80.6 μmol, 35%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 263 °C.

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.49 (PE/EtOAc 3:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K) λ<sub>max</sub> = 265, 381, 475 nm.

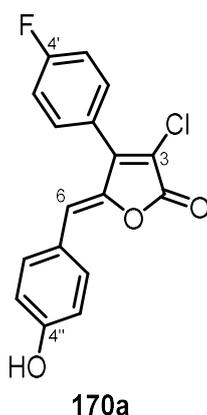
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2972, 1732, 1602, 1495, 1474, 1304, 1272, 1254, 1220, 1152, 1121, 1037, 878, 738, 714, 659 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) δ (ppm) = 1.29 (s, 6 H, 2 x C-2''-CH<sub>3</sub>), 1.79 (t, 2 H, *J* = 6.7 Hz, 3''-H<sub>2</sub>), 2.75 (t, 2 H, *J* = 6.7 Hz, 4''-H<sub>2</sub>), 6.25 (s, 1 H, 6-H), 6.79 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, 8''-H), 7.57 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz, 5''-H), 7.57–7.60 (m, 1 H, 7''-H), 7.61 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz, 6'-H), 7.70 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz, 2'-H), 10.76 (br s, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C}$ -DEPTQ-NMR:** (151 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 21.7 (C-4''), 26.6 (2 x C2''-CH<sub>3</sub>), 31.8 (C-3''), 75.2 (C-2''), 112.4 (C-3'), 114.8 (C-6), 116.4 (C-3), 117.6 (C-8''), 120.5 (C-5'), 121.5 (C-4a''), 122.2 (C-1'), 124.3 (C-6''), 129.9 (C-6'), 130.3 (C-7''), 132.2 (C-2'), 132.9 (C-5''), 143.7 (C-5), 147.7 (C-4), 152.0 (C-4'), 155.3 (C-8a''), 163.8 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 492.9615 für C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>BrCl<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>-</sup>; gefunden: 492.9625 ( $\Delta$  = 2.03 ppm).

#### 7.2.2.46. 3-Chlor-4'-fluor-Rubrolid E 170a



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **170** (100 mg, 470  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 19:1 zu 1:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (40 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 3:2 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Chlor-4'-fluor-Rubrolid E **170a** (36.7 mg, 116  $\mu\text{mol}$ , 25%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 241 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.29 (PE/EtOAc 3:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}}$  = 251, 372 nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3373, 1747, 1600, 1502, 1442, 1291, 1242, 1229, 1169, 1159, 1030, 958, 839, 824, 752 cm<sup>-1</sup>.

**$^1\text{H}$ -NMR:** (600 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.23 (s, 1 H, 6-H), 6.93 (d, 2 H,  $J$  = 8.8 Hz, 3''-H, 5''-H), 7.39–7.42 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.70 – 7.74 (m, 4 H, 2'-H, 6'-H, 2''-H, 6''-H), 8.99 (br s, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C}$ -DEPTQ-NMR:** (151 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 115.7 (C-6), 117.0 (C-3'', C-5''), 117.1 (d,  $J$  = 22.1 Hz, C-3', C-5'), 118.0 (C-3), 125.6 (d,

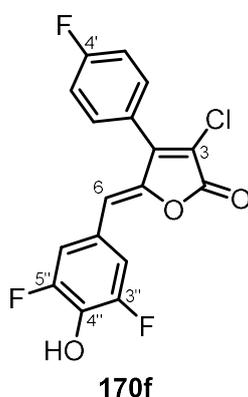
$J = 3.4$  Hz, C-1'), 125.6 (C-1''), 132.7 (d,  $J = 8.8$  Hz, C-2', C-6'), 133.9 (C-2'', C-6''), 145.4 (C-5), 150.4 (C-4), 160.1 (C-4''), 164.8 (C-2), 164.8 (d,  $J = 249.1$  Hz, C-4').

**$^{19}\text{F}$ -NMR:** (565 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = -111.5 – -111.5 (m).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 317.0375 für  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClFO}_3^+$ ; gefunden: 317.0377 ( $\Delta = 0.63$  ppm).

**HRMS (ESI<sup>-</sup>):**  $m/z$  calcd: 315.0230 für  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClFO}_3^-$ ; gefunden: 315.0224 ( $\Delta = 1.90$  ppm).

#### 7.2.2.47. 3-Chlor-4',3'',5''-trifluor-Rubrolid E 170f



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **170** (100 mg, 470  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (25 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 19:1 zu 1:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomergemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (30 g RP- $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  2:1 zu 1:4) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Chloro-4',3'',5''-trifluor-Rubrolid E **170f** (36.7 mg, 104  $\mu\text{mol}$ , 22%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 244 °C.

**DC:**  $R_f = 0.38$  (PE/EtOAc 3:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 244, 356, 517$  nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3268, 1759, 1601, 1536, 1504, 1445, 1353, 1226, 1166, 1048, 1018, 839, 753, 671$   $\text{cm}^{-1}$ .

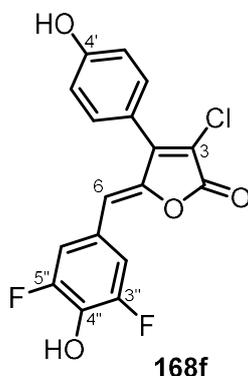
**$^1\text{H}$ -NMR:** (600 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.26 (s, 1 H, 6-H), 7.41–7.54 (m, 2 H,  $J = 8.7$  Hz, 3''-H, 5''-H), 7.51 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz, 2''-H, 6''-H), 7.51 (dd, 2 H,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 5.5$  Hz, 2'-H, 6'-H).

**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 113.0 (t,  $J$  = 2.8 Hz, C-6), 115.0 (dd,  $J$  = 17.3 Hz,  $J$  = 6.0 Hz, C-2'', C-6''), 117.1 (d,  $J$  = 22.2 Hz, C-3', C-5'), 119.5 (C-3), 125.0 (t,  $J$  = 9.3 Hz, C-1''), 125.2 (d,  $J$  = 3.4 Hz, C-1') 132.8 (d,  $J$  = 8.8 Hz, C-2', C-6'), 136.4 (t,  $J$  = 16.3 Hz, C-4''), 147.2 (C-5), 150.1 (C-4), 153.3 (dd,  $J$  = 242.0 Hz,  $J$  = 7.2 Hz, C-3'', C-5''), 164.4 (C-2), 164.9 (d,  $J$  = 242.0 Hz, C-4').

**<sup>19</sup>F-NMR:** (565 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = -134.4 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 3''-F, 5''-F), -111.5 – -111.0 (m, 4'-F).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 351.0041 für C<sub>17</sub>H<sub>7</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup>; gefunden: 351.0029 ( $\Delta$  = 3.42 ppm).

#### 7.2.2.48. 3-Chlor-3'',5''-difluor-Rubrolid E 168f



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **168** (100 mg, 475  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 9:1 zu 3:2) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (40 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 19:1 zu 100%) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Chlor-3'',5''-difluor-Rubrolid E **168f** (20.2 mg, 57.6  $\mu$ mol, 12%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 244 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.22 (PE/EtOAc 2:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\max}$  = 246, 351, 509 nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3264, 1750, 1605, 1587, 1538, 1506, 1444, 1352, 1260, 1217, 1011, 888, 832, 752, 673 cm<sup>-1</sup>.

**DC:**  $R_f$  = 0.22 (PE/EtOAc 2:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 6.30 (s, 1 H, 6-H), 7.07 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz, 3'-H, 5'-H), 7.51 – 7.54 (m, 4 H, 2'-H, 6'-H, 2''-H, 6''-H), 9.31 (br s, 1 H, OH).

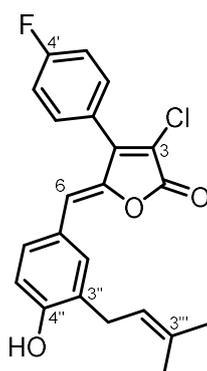
**<sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR:** (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 112.9 (t,  $J = 2.8$  Hz, C-6), 115.0 (dd,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 5.9$  Hz, C-2'', C-6''), 116.9 (C-3', C-5'), 117.9 (C-3), 119.8 (C-1'), 125.3 (t,  $J = 9.2$  Hz, C-1''), 132.1 (C-2', C-6'), 136.1 (t,  $J = 16.4$  Hz, C-4''), 147.5 (C-5), 151.0 (C-4), 153.2 (dd,  $J = 242.0$  Hz,  $J = 7.2$  Hz, C-3'', C-5''), 160.6 (C-4'), 164.6 (C-2).

**<sup>19</sup>F-NMR:** (565 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = -134.5 (d,  $J = 8.5$  Hz).

**HRMS (ESI<sup>-</sup>):**  $m/z$  calcd: 349.0085 für C<sub>17</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup>; gefunden: 349.0095 ( $\Delta = 2.87$  ppm).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 351.0230 für C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>; gefunden: 351.0233 ( $\Delta = 0.85$  ppm).

#### 7.2.2.49. 3-Chlor-4'-fluor-Rubrolid R 170d



**170d**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **170** (100 mg, 475  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (40 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 9:1 zu 3:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (40 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 19:1 zu 2:3) wurde das reine *Z*-Isomer von 3-Chlor-4'-fluor-Rubrolid R **170d** (55.7 mg, 145  $\mu$ mol, 31%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

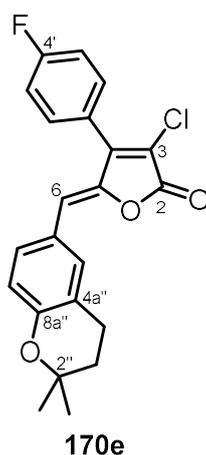
**Smp:** 205 °C.

**DC:**  $R_f = 0.48$  (PE/EtOAc 3:1).

**UV/Vis:** (CHCl<sub>3</sub>, 298 K)  $\lambda_{\max} = 261, 386$  nm.

- IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3349, 1749, 1597, 1433, 1284, 1227, 1195, 1158, 1023, 824, 809, 753, 725, 713, 682 \text{ cm}^{-1}$ .
- $^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.68 (s, 3 H, C-3'''-CH<sub>3</sub>), 1.70 (s, 3 H, C-3'''-CH<sub>3</sub>), 3.21 (d, 1 H,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1'''-H<sub>2</sub>), 5.24–5.31 (m, 1 H, 2'''-H), 6.16 (s, 1 H, 6-H), 6.86 (d, 1 H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 5''-H) 7.43–7.48 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.52 (dd, 1 H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ , 6''-H), 7.55 (d, 1 H,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 2''-H) 7.60–7.69 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 10.10 (s, 1 H, OH).
- $^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 17.6 (C-3'''-CH<sub>3</sub>), 25.5 (C-3'''-CH<sub>3</sub>), 27.8 (C-1'''), 115.3 (C-6), 115.5 (C-5''), 116.0 (C-3), 116.2 (d,  $J = 21.9 \text{ Hz}$ , C-3', C-5'), 122.2 (C-2'''), 123.7 (C-1''), 124.1 (d,  $J = 3.0 \text{ Hz}$ , C-1'), 128.2 (C-3''), 130.4 (C-6''), 131.7 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , C-2', C-6'), 131.9 (C-3'''), 132.7 (C-2''), 143.5 (C-5), 149.1 (C-4), 157.0 (C-4''), 163.1 (d,  $J = 248.7 \text{ Hz}$ , C-4'), 163.9 (C-2).
- $^{19}\text{F-NMR}$ :** (565 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = -110.0 – -109.9 (m).
- HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd: 383.0856 für C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClFO<sub>3</sub><sup>-</sup>; gefunden: 383.0874 ( $\Delta = 4.70 \text{ ppm}$ ).

#### 7.2.2.50. 3-Chlor-4'-fluor-Rubrolid S 170e



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde die Aldolkondensation unter Verwendung von Verbindung **170** (100 mg, 475  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (40 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 19:1 zu 2:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomergemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (40 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 19:1 zu 2:3) wurde das reine *Z*-

Isomer von 3-Chlor-4'-fluor-Rubrolid S **170e** (21.6 mg, 56.1  $\mu\text{mol}$ , 12%) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 154 °C.

**DC:**  $R_f = 0.58$  (PE/EtOAc 9:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 260, 385 \text{ nm}$ .

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 1761, 1607, 1568, 1496, 1263, 1220, 1156, 1119, 1007, 938, 844, 822, 807, 753, 645 \text{ cm}^{-1}$ .

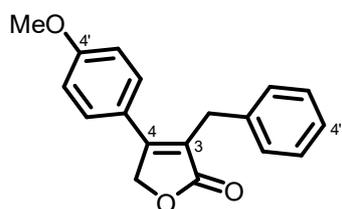
**$^1\text{H-NMR}$ :** (600 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 1.33 (s, 6 H, 2 x C-2''-CH $_3$ ), 1.85 (t, 2 H,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 3''-H $_2$ ), 2.82 (t, 2 H,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 4''-H $_2$ ), 6.21 (s, 1 H, 6-H), 6.79 (d, 1 H,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 8''-H), 7.41 (vt, 2 H,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 3'-H, 5'-H), 7.57–7.61 (m, 2 H, 5''-H, 7''-H), 7.46 (dd, 2 H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 2'-H, 6'-H).

**$^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (151 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 23.0 (C-4''), 27.2 (2 x C-2''-CH $_3$ ), 33.3 (C-3''), 76.1 (C-2''), 115.8 (C-6), 117.1 (d,  $J = 22.2 \text{ Hz}$ , C-3', C-5'), 118.0 (C-3), 118.8 (C-8''), 122.7 (C-4a''), 125.7 (d,  $J = 3.2 \text{ Hz}$ , C-1'), 125.8 (C-6'), 131.5 (C-7''), 132.8 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , C-2', C-6'), 133.8 (C-5''), 145.5 (C-5), 150.4 (C-4), 156.9 (C-8a''), 164.0 (d,  $J = 247.2 \text{ Hz}$ , C-4'), 164.9 (C-2).

**HRMS (ESI $^+$ ):**  $m/z$  calcd: 385.1001 für C $_{22}$ H $_{19}$ ClFO $_3$  $^+$ ; gefunden: 385.0999 ( $\Delta = 0.52 \text{ ppm}$ ).

### 7.2.3 Darstellung von Cadiolid-Analoga

#### 7.2.3.1 3-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **196**



**196**

Eine Suspension von Zinkbromid (29.6 mg, 131  $\mu\text{mol}$ , 0.78 Äq.) in abs. THF (2.00 mL) wurde mit Benzylmagnesiumbromidlösung (120  $\mu\text{L}$ , 2 M, 240  $\mu\text{mol}$ , 1.42 Äq.) versetzt. Furanon **193** (55.3 mg, 169  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.), Palladium(II)acetat (4.10 mg, 18.3  $\mu\text{mol}$ , 11 mol-%) und dppb (7.40 mg, 17.4  $\mu\text{mol}$ , 10 mol-%) wurden in abs. THF (1.00 mL) gelöst und anschließend zur Organozinklösung gegeben. Die Lösung wurde anschließend 1 h mittels

Mikrowellenstrahlung auf 90 °C erhitzt und anschließend über Celite filtriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 4:1 zu 2:1) wurde 3-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5*H*)-on **196** (13.4 mg, 47.8 μmol, 28%) in Form eines beigen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 86 °C.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.33 (PE/EtOAc 3:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K) λ<sub>max</sub> = 206, 292 nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 1728, 1603, 1515, 1255, 1175, 1022, 835, 729, 699, 575 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297 K) δ (ppm) = 3.83 (s, 3 H, C-4'-OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 2 H, C-3-CH<sub>2</sub>), 5.10 (s, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 6.93 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, 3'-H, 5'-H), 7.18-7.29 (m, 5 H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H), 7.37 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, 2'-H, 6'-H).

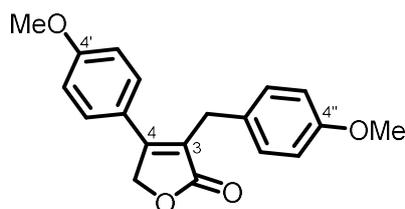
**<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297 K) δ (ppm) = 30.3 (C-3-CH<sub>2</sub>), 55.6 (C-4'-OCH<sub>3</sub>), 70.8 (C-5), 114.8 (C-3', C-5'), 123.6 (C-3), 123.7 (C-1'), 126.7 (C-4''), 128.3 (C-3'', C-5''), 128.8 (C-2'', C-6''), 129.0 (C-2', C-6'), 137.9 (C-1''), 156.6 (C-4), 161.5 (C-4'), 175.6 (C-2).

### 7.2.3.2. (4-Methoxybenzyl)zink(II)-chlorid **198**



**198**

Mit HCl-Lösung (1.0 M) gewaschenes Zinkpulver (1.96 g, 30 mmol, 1.50 Äq.) wurde mit LiCl (1.70 g, 40.0 mmol, 2.00 Äq.) zunächst dreimal evakuiert und mit Argon geflutet. Anschließend wurde abs. THF (16.0 mL) zugegeben, die Lösung mit 1,2-Dibromethan (86.6 μL, 1.00 mmol, 5.0 mol-%) und TMSCl (25.4 μL, 200 μmol, 1.0 mol-%) versetzt und für 30 min bei R.T. gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt, 1-(Chlormethyl)-4-methoxybenzol **197** (3.14 g, 20 mmol, 1.00 Äq.) in einer Portion zugegeben, die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und 16 h gerührt. Die Lösung wurde dekantiert und die Konzentration bestimmt.<sup>[128]</sup> (4-methoxybenzyl)zink(II)chlorid **198** (0.88 M, 70%) wurde in Form einer farblosen Lösung erhalten.

7.2.3.3. 3-(4-Methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **199****199**

Eine Lösung aus 3-Chloro-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **165** (50 mg, 223  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.), XPhosPdG3 (3.8 mg, 4.5  $\mu\text{mol}$ , 0.02 mol-%) und XPhos (2.1 mg, 4.5  $\mu\text{mol}$ , 0.02 mol-%) in abs. THF (1 mL) wurde unter Schutzgas mit (4-methoxybenzyl)zink(II)-chlorid **198** (379  $\mu\text{L}$ , 0.88 M) versetzt und die Lösung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit HCl (5 mL, 1 M) versetzt, die Phase getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc ( $3 \times 15$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (25 g  $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 9:1 zu 3:1) wurde 3-(4-Methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **199** (62.2 mg, 200  $\mu\text{mol}$ , 90%) in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 114 °C.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (PE/EtOAc 3:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 223, 290$  nm.

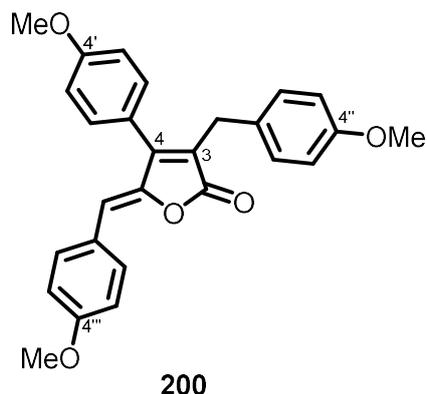
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 1725, 1633, 1604, 1511, 1454, 1422, 1297, 1244, 1181, 1092, 1059, 1035, 835, 802, 788$   $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 3.75 (s, 3 H, C-4''-OCH $_3$ ), 3.83 (d, 2 H,  $J = 1.2$  Hz, C-3-CH $_2$ ), 3.85 (s, 3 H, C-4'-OCH $_3$ ), 5.23 (t, 2 H,  $J = 1.1$  Hz, 5-H $_2$ ), 6.84 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz, 3''-H, 5''-H), 7.03 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz, 3'-H, 5'-H), 7.18 (d, 2 H,  $J = 8.9$  Hz, 2''-H, 6''-H), 7.563 (d, 2 H,  $J = 8.9$  Hz, 2'-H, 6'-H).

**$^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ :** (126 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 29.9 (C-3-CH $_2$ ), 55.7 (C-4''-OCH $_3$ ), 56.0 (C-4'-OCH $_3$ ), 71.4 (C-5), 115.0 (C-3'', C-5''), 115.5 (C-3', C-5'), 124.2 (C-3), 124.8 (C-1'), 130.1 (C-2'', C-6''), 130.2 (C-2', C-6'), 131.2 (C-1''), 157.5 (C-4), 159.5 (C-4''), 162.5 (C-4'), 175.9 (C-2).

**HRMS (ESI $^+$ ):**  $m/z$  calcd: 311.1278 für  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4^+$ ; gefunden: 311.1292 ( $\Delta = 4.50$  ppm).

**7.2.3.4. (Z)-3-(4-Methoxybenzyl)-5-(4-methoxybenzyliden)-4-(4-methoxyphenyl)-furan-2(5H)-on 200**



Eine Lösung aus 3-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **199** (100 mg, 322  $\mu\text{mol}$ , 1.00  $\text{\AA q.}$ ) in DCM (4.00 mL, abs.) wurde auf 0 °C gekühlt, mit DIPEA (164  $\mu\text{L}$ , 967  $\mu\text{mol}$ , 3.00  $\text{\AA q.}$ ) und TBDMSOTf (185  $\mu\text{L}$ , 806  $\mu\text{mol}$ , 2.50  $\text{\AA q.}$ ) versetzt und 30 min gerührt. Anschließend wurde Anisaldehyd **32** (50.9  $\mu\text{L}$ , 419  $\mu\text{mol}$ , 1.30  $\text{\AA q.}$ ) zugegeben und die Lösung für 19 h bei R.T. gerührt. Die Lösung wurde mit DBU (193  $\mu\text{L}$ , 1.29 mmol, 4.00  $\text{\AA q.}$ ) und Wasser (1.00 mL) versetzt, weitere 24 h gerührt, bevor HCl (10 mL, 1 M) zugegeben wurde. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3  $\times$  25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (25 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach Normalphasensäulenchromatographie (15 g SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 19:1 zu 3:1) wurde die Verbindung als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1/>20 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (30 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 2:3 zu 1:9) wurde das reine *Z*-Isomer (Z)-3-(4-Methoxybenzyl)-5-(4-methoxybenzylidene)-4-(4-methoxyphenyl)-furan-2(5H)-on **200** (86.9 mg, 203  $\mu\text{mol}$ , 63%) in Form eines leicht gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 139 °C

**DC:**  $R_f = 0.38$  (PE/EtOAc 5:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 228, 358 \text{ nm}$ .

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 1756, 1601, 1508, 1424, 1304, 1249, 1172, 1050, 1029, 957, 874, 843, 827, 810, 797 \text{ cm}^{-1}$ .

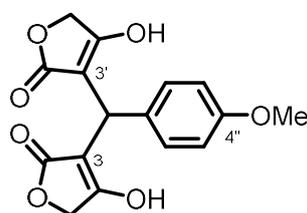
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K)  $\delta$  (ppm) = 3.67 (s, 2 H, C-3-CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3 H, C-4''-OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3 H, C-4'''-OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3 H, C-4'-OCH<sub>3</sub>), 6.02 (s, 1 H, 6-H), 6.82 (d, 2 H,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 3''-H, 5''-H), 6.99 (d, 2 H,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 3'''-H, 5'''-H), 7.09 (d, 2 H,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2''-H,

6''-H), 7.12 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz, 3'-H, 5'-H), 7.42 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz, 2''-H, 6''-H), 7.76 (d, 2 H,  $J = 8.9$  Hz, 2'''-H, 6'''-H).

**$^{13}\text{C}$ -DEPTQ-NMR:** (101 MHz, Aceton- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 29.6 (C-3-C $\underline{\text{H}}_2$ ), 55.6 (C-4''-O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 55.8 (C-4'''-O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 55.9 (C-4'-O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 112.4 (C-6), 114.9 (C-3'', C-5''), 115.3 (C-3''', C-5'''), 115.4 (C-3', C-5'), 123.2 (C-1'), 126.1 (C-3), 127.4 (C-1'''), 130.3 (C-2'', C-6''), 131.4 (C-1'''), 131.6 (C-2', C-6'), 133.0 (C-2''', C-6'''), 148.1 (C-5), 153.2 (C-4), 159.5 (C-4''), 161.3 (C-4'''), 161.9 (C-4'), 170.5 (C-2).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 429.1697 für  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_5^+$ ; gefunden: 429.1711 ( $\Delta = 3.26$  ppm).

### 7.2.3.5. 3,3'-((4-Methoxyphenyl)methylen)bis(4-hydroxyfuran-2(5H)-on) **202**



**202**

Eine Suspension aus Tetronsäure **157** (50.0 mg, 500  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.), Anisaldehyd **32** (74.8 mg, 550  $\mu\text{mol}$ , 1.10 Äq.) und *S*-Prolin (57.5 mg, 500  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in DMSO (1.00 mL) wurde 2 h bei 60 °C gerührt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (20 mL) verdünnt und mit Wasser (10 mL) gewaschen. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3  $\times$  25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 9:1 zu 2:3) wurde 3,3'-((4-Methoxyphenyl)methylen)bis(4-hydroxyfuran-2(5H)-on) **202** (60.9 mg, 191  $\mu\text{mol}$ , 76%) in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

**Smp:** 195 °C.

**DC:**  $R_f = 0.15$  (DCM/MeOH 9:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}} = 227$  nm.

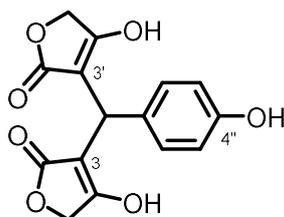
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 2959, 2617, 1644, 1509, 1419, 1354, 1306, 1248, 1178, 1132, 1029, 863, 834, 815, 757$   $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -NMR:** (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 3.69 (s, 3 H, C-4''-C $\underline{\text{H}}_3$ ), 4.49–4.59 (m, 4 H, 5-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>), 4.60 (s, 1 H, 3-C $\underline{\text{H}}$ ), 6.77 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz, 3''-H, 5''-H), 7.11 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz, 2''-H, 6''-H).

**$^{13}\text{C}$ -DEPTQ-NMR:** (151 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 31.6 (3- $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 55.0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 67.1 (C-5, C-5'), 99.1 (C-3, C-3'), 113.4 (C-3'', C-5''), 128.2 (C-2'', C-6''), 133.8 (C-1''), 157.5 (C-4''), 175.9 (C-4, C-4'), 176.8 (C-2, C-2').

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 319.0812 für C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup>; gefunden: 319.0820 ( $\Delta$  = 2.51 ppm).

### 7.2.3.6. 3,3'-((4-Hydroxyphenyl)methylen)bis(4-hydroxyfuran-2(5H)-on) **205**



**205**

Eine Suspension von Furanon **202** (100 mg, 314  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) in Dichlormethan (2.00 mL, abs.) wurde auf 0 °C gekühlt, mit Bortribromid (236 mg, 943  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Äq.) versetzt und bei R.T. für 18 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (10 mL) versetzt, die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an der Umkehrphase (25 g RP-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/MeCN 99:1 zu 3:1) wurde 3,3'-((4-Hydroxyphenyl)methylen)bis(4-hydroxyfuran-2(5H)-on) **205** (60.0 mg, 198  $\mu\text{mol}$ , 63%) in Form eines leicht gelben Feststoffes erhalten.

**Smp:** 176 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.50 (DCM/MeOH 4:1).

**UV/Vis:** (MeCN, 298 K)  $\lambda_{\text{max}}$  = 228 nm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3366, 2613, 1645, 1511, 1415, 1351, 1308, 1174, 1132, 1047, 1028, 1001, 865, 765, 712  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -NMR:** (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 4.58–4.66 (m, 5 H, 5-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>, 3- $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 6.62 (d, 2 H,  $J$  = 8.6 Hz, 3''-H, 5''-H), 6.97 (d, 2 H,  $J$  = 8.5 Hz, 2''-H, 6''-H).

**$^{13}\text{C}$ -DEPTQ-NMR:** (126 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)  $\delta$  (ppm) = 31.4 (3- $\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 67.0 (C-5, C-5'), 99.6 (C-3, C-3'), 114.7 (C-3'', C-5''), 128.2 (C-2'', C-6''), 130.9 (C-1''), 155.6 (C-4''), 175.7, 175.8 (C-4, C-4'; C-2, C-2').

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  calcd: 305.0656 für C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup>; gefunden: 305.0653 ( $\Delta$  = 0.98 ppm).

## Experimenteller Teil

---

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* calcd: 327.0475 für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>7</sub><sup>+</sup>; gefunden: 327.0476  
( $\Delta = 0.31$  ppm).

## 8 NMR-Spektren

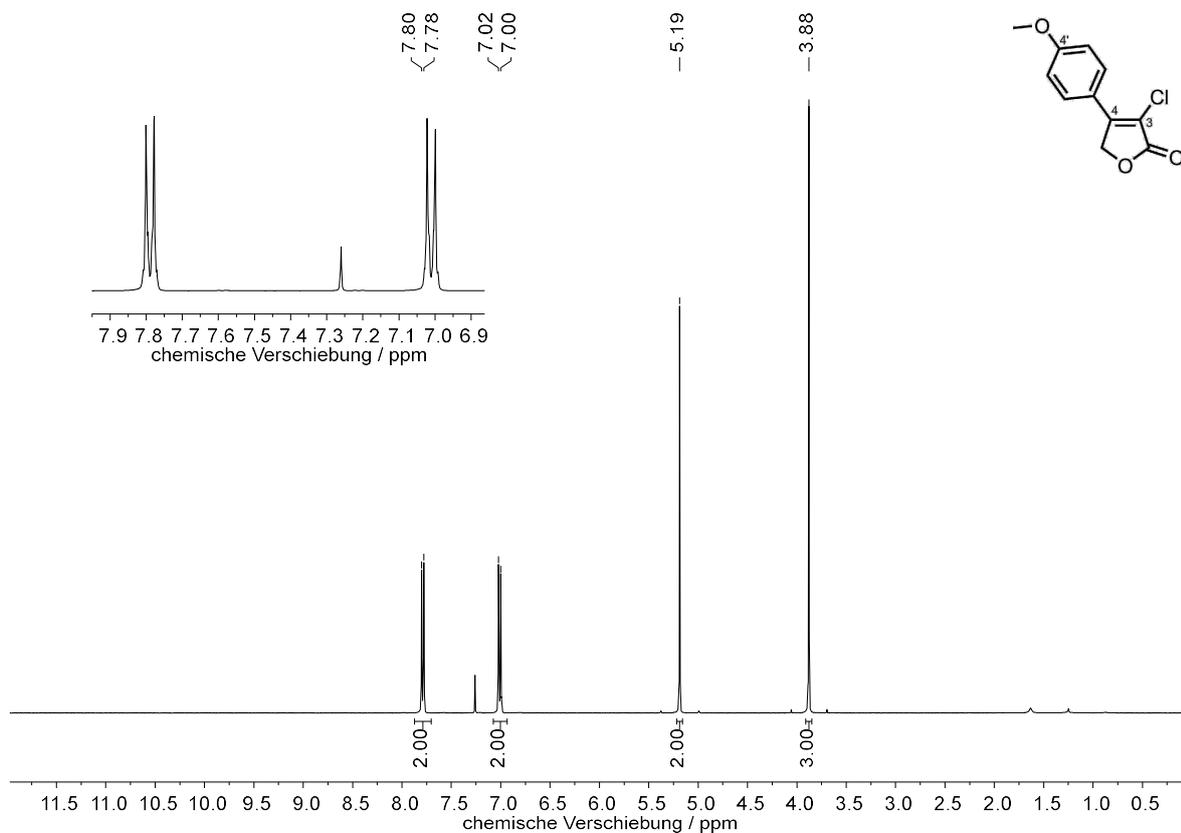


Abbildung 8.1: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) von 3-Chlor-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **165**.

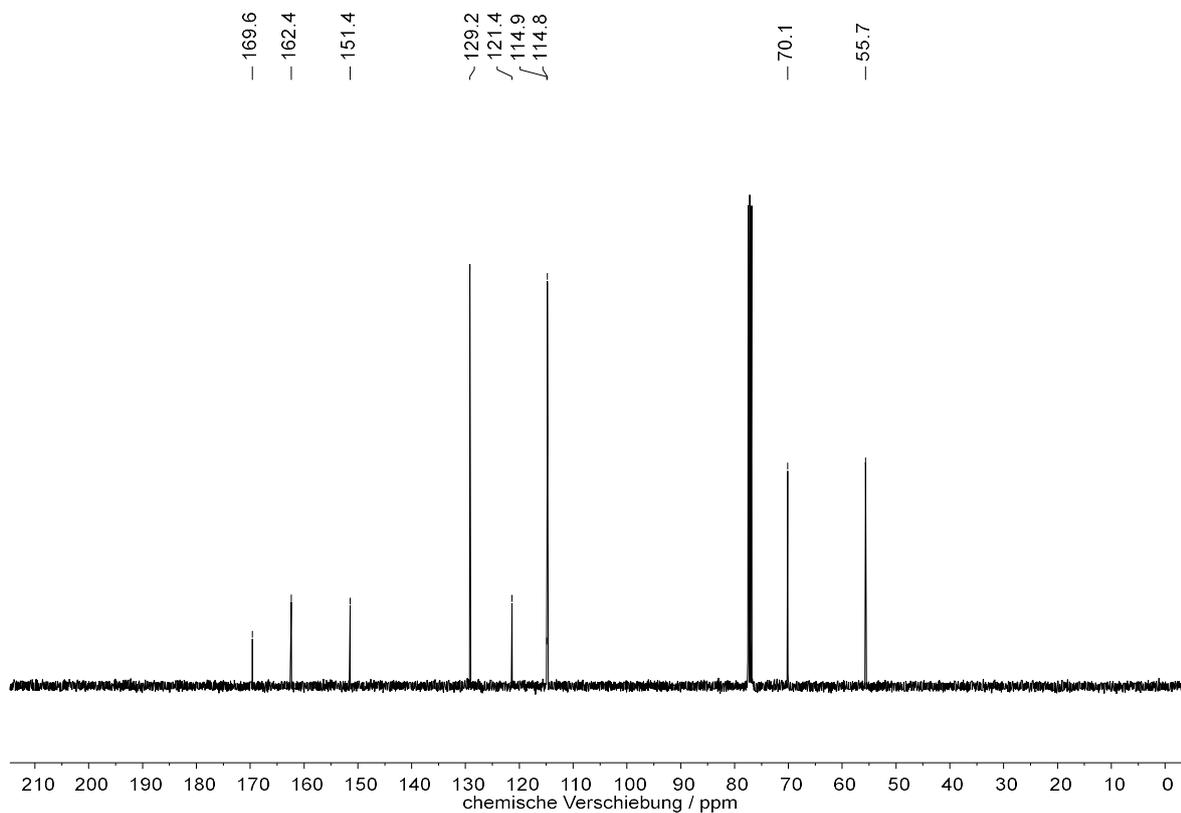


Abbildung 8.2: <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) von 3-Chlor-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **165**.

# NMR-Spektren

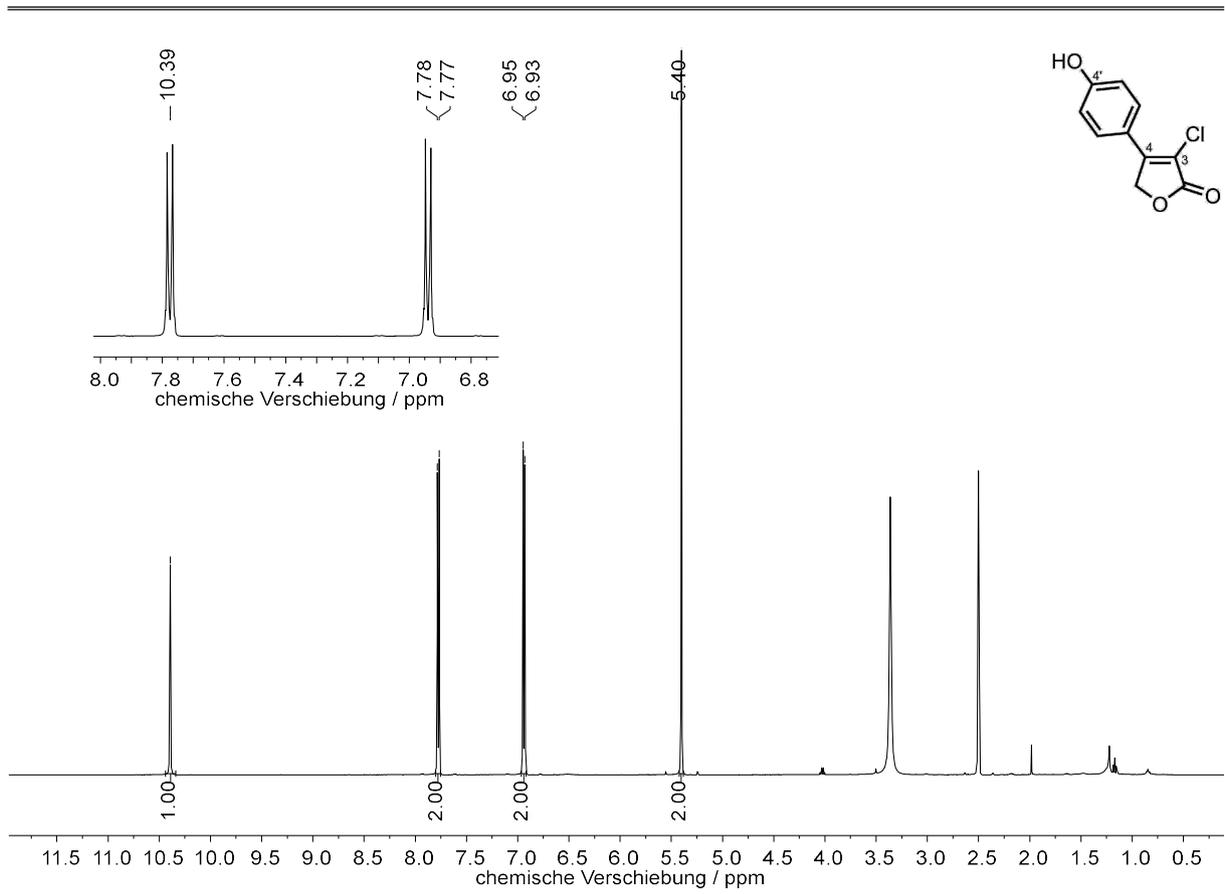


Abbildung 8.3: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **168**.

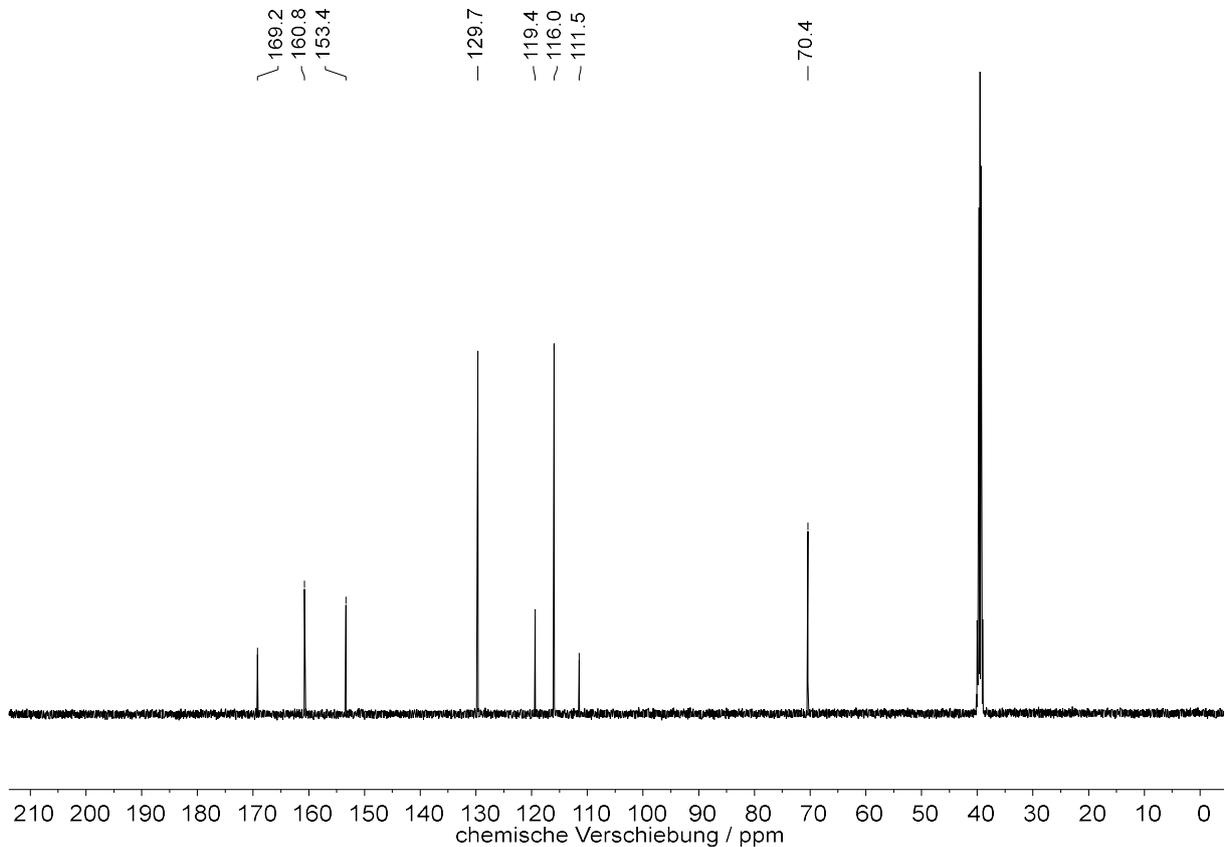


Abbildung 8.4: <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 K) von 3-Chlor-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **168**.

# NMR-Spektren

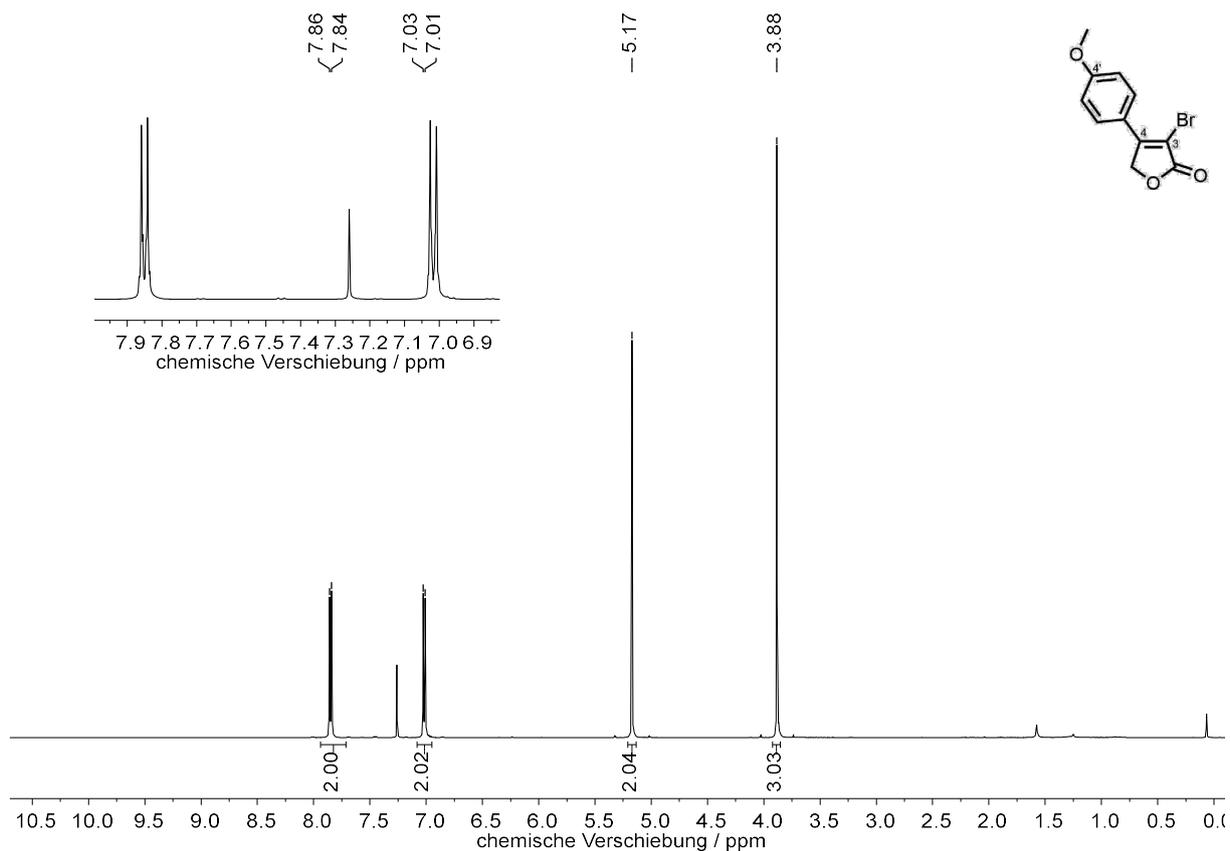


Abbildung 8.5:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 297 K) von 3-Brom-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **192**.

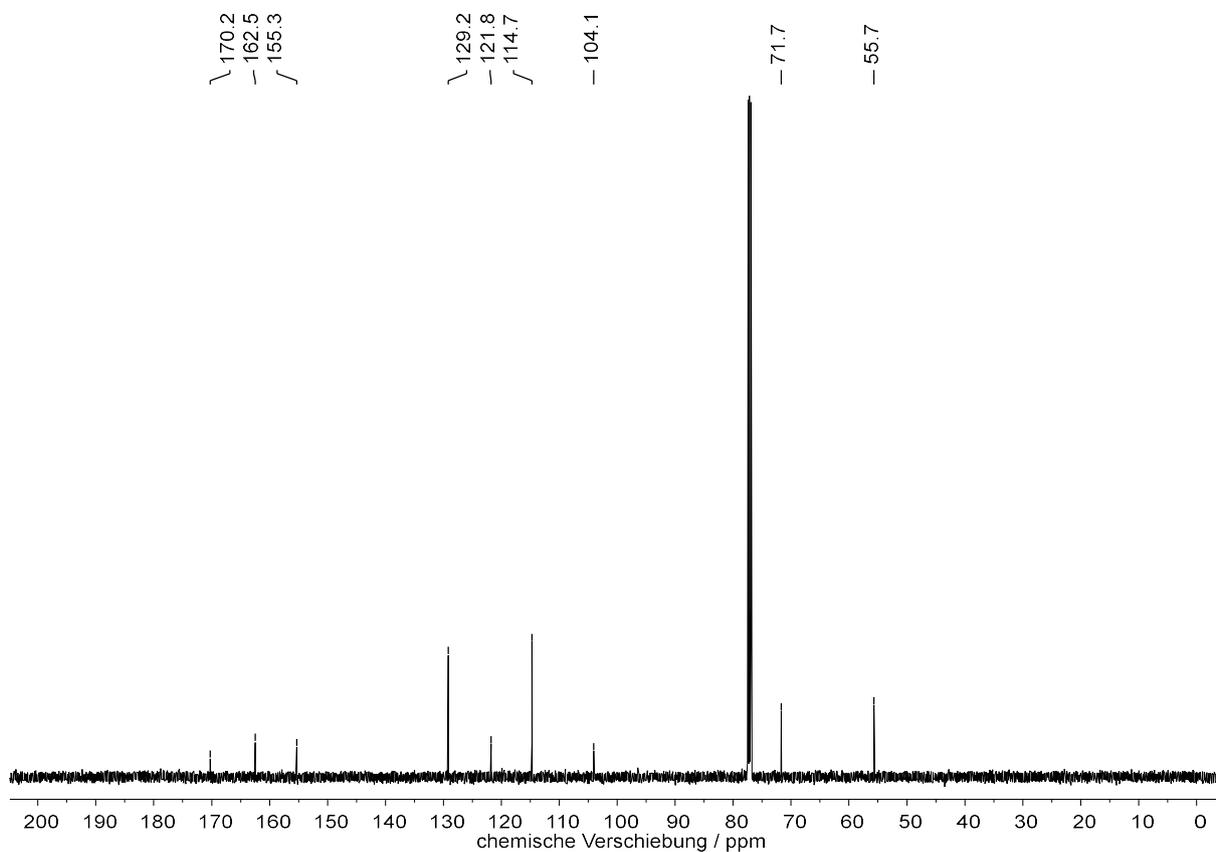
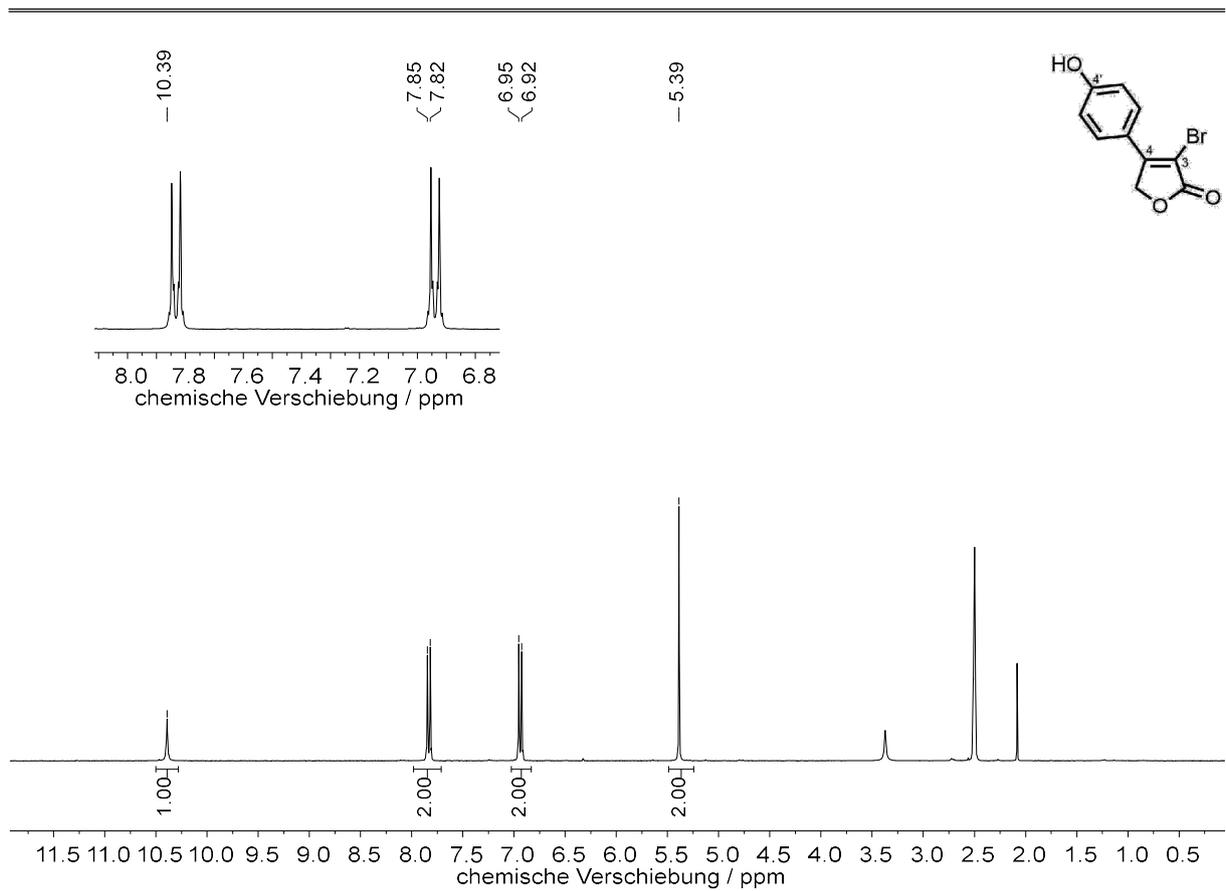
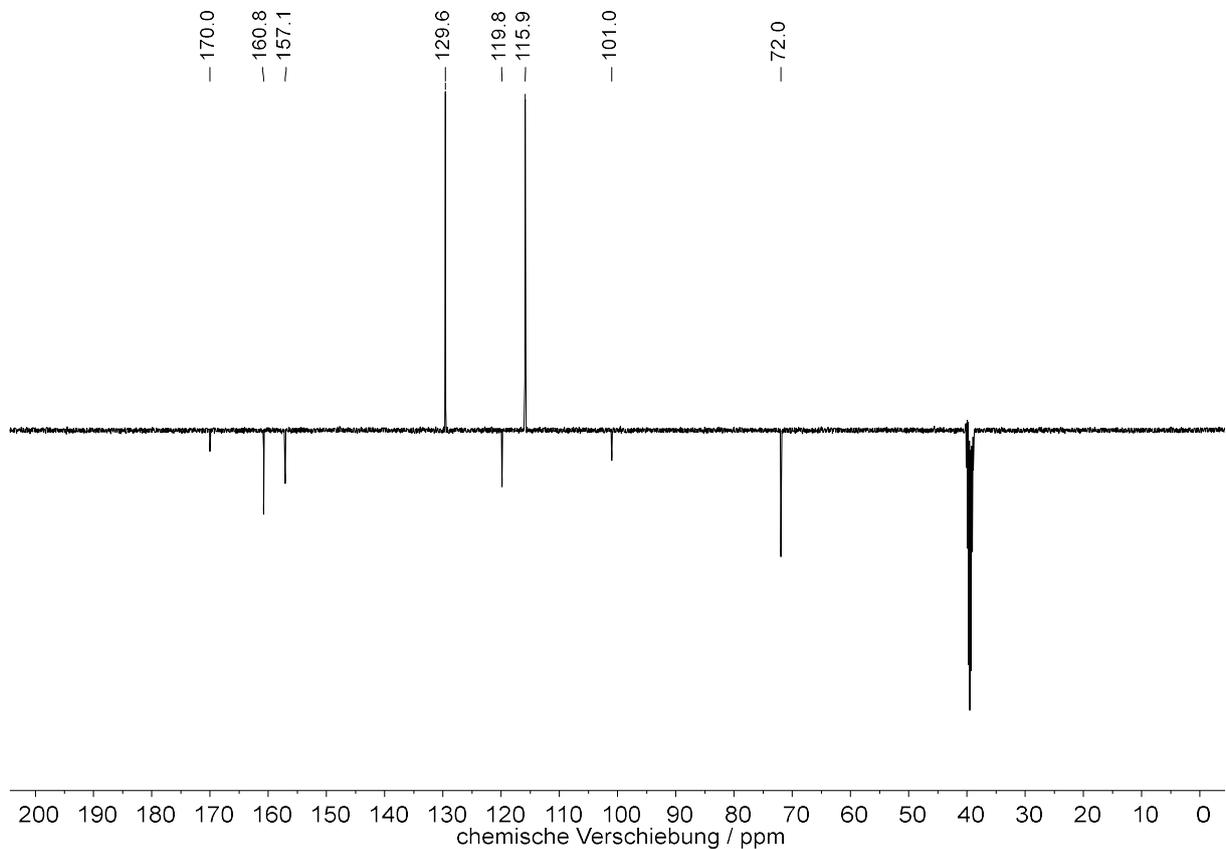


Abbildung 8.6:  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 297 K) von 3-Brom-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **192**.

## NMR-Spektren

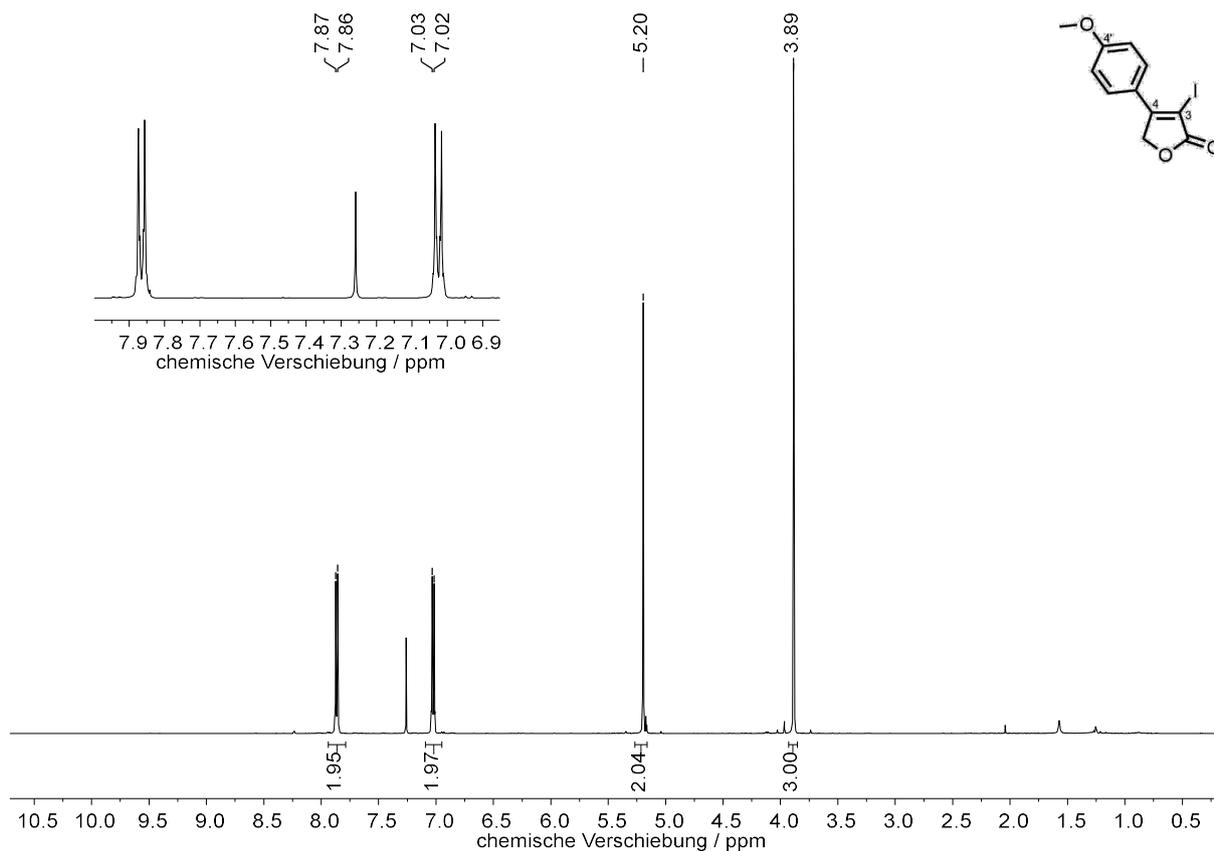


**Abbildung 8.7:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 296 K) von 3-Brom-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **172**.

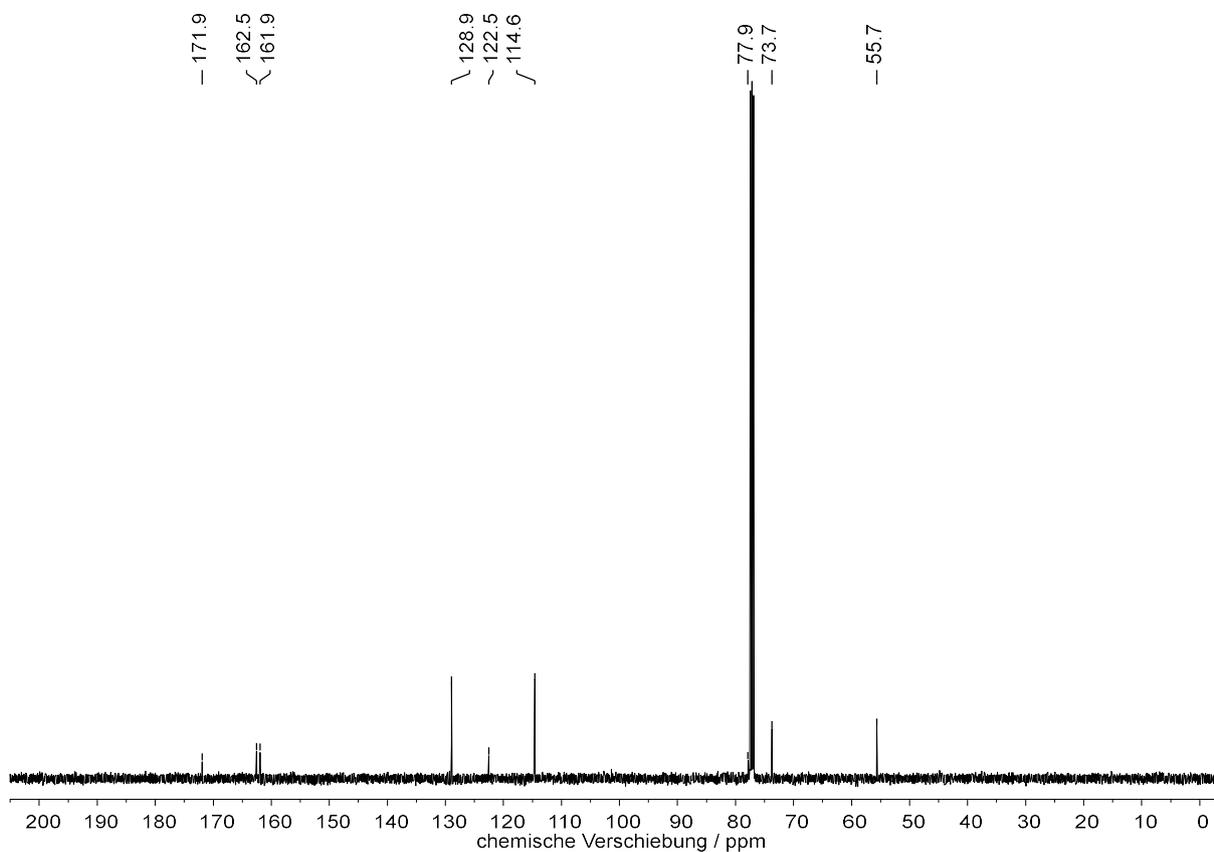


**Abbildung 8.8:**  $^{13}\text{C}$ -DEPTQ-NMR-Spektrum (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 296 K) von 3-Brom-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **172**.

# NMR-Spektren



**Abbildung 8.9:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297 K) von 3-Iod-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **193**.



**Abbildung 8.10:** <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297 K) von 3-Iod-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **193**.

# NMR-Spektren

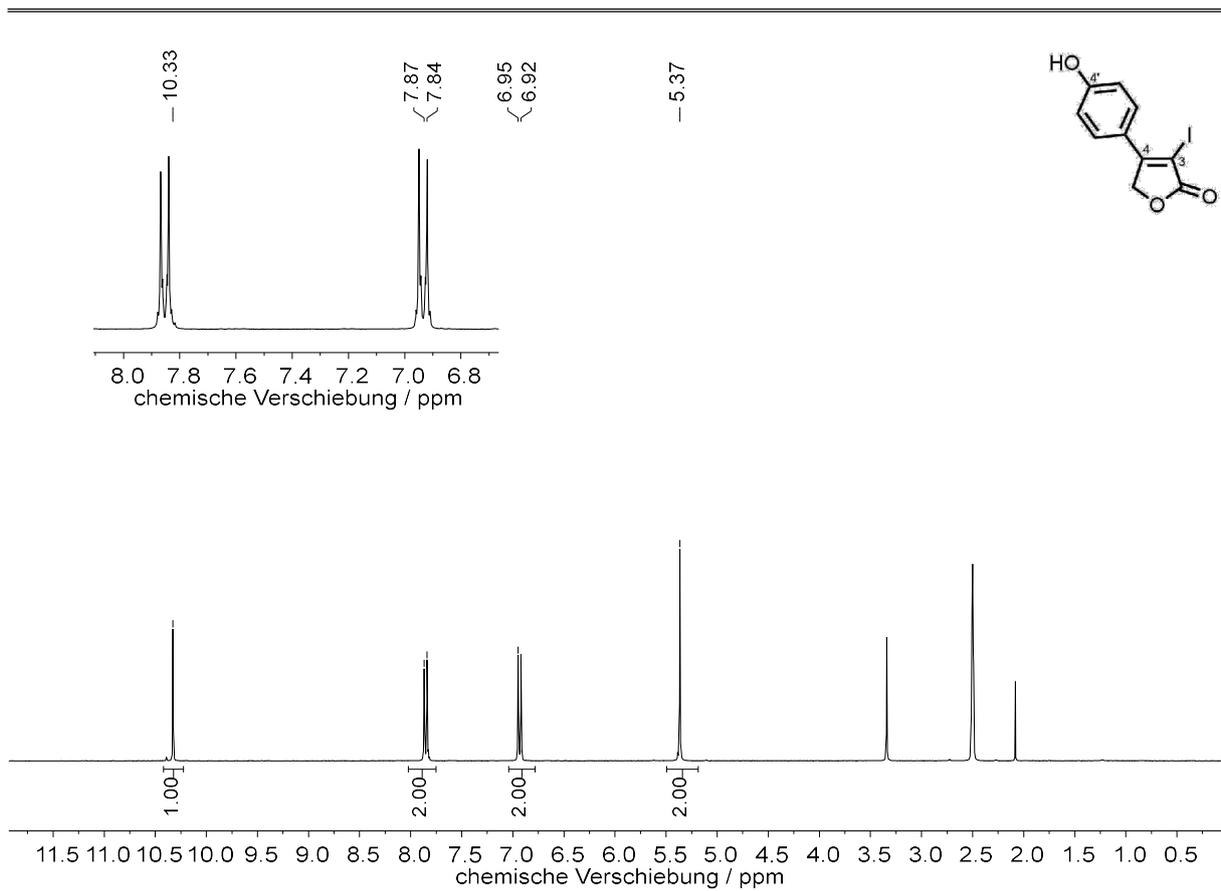


Abbildung 8.11: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 296 K) von 3-Iodo-4-(4-Hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on 175.

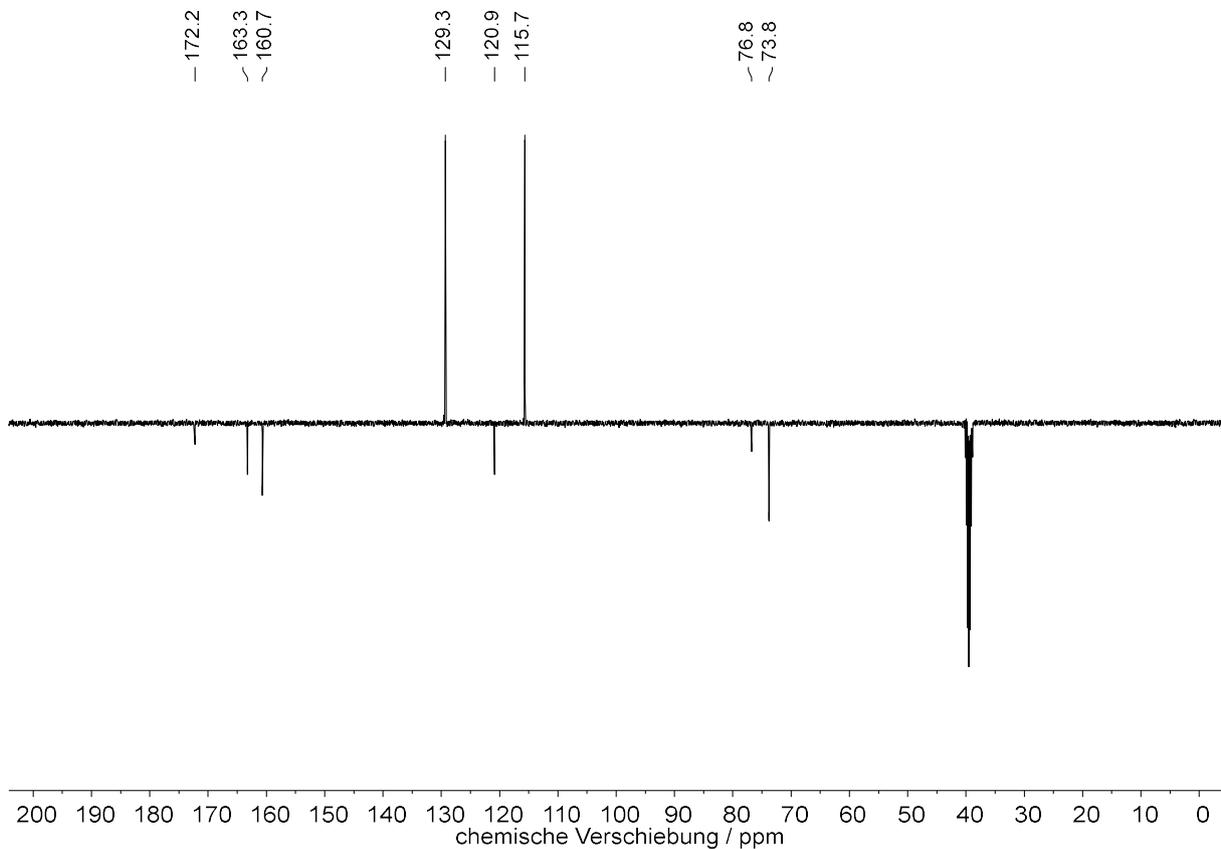
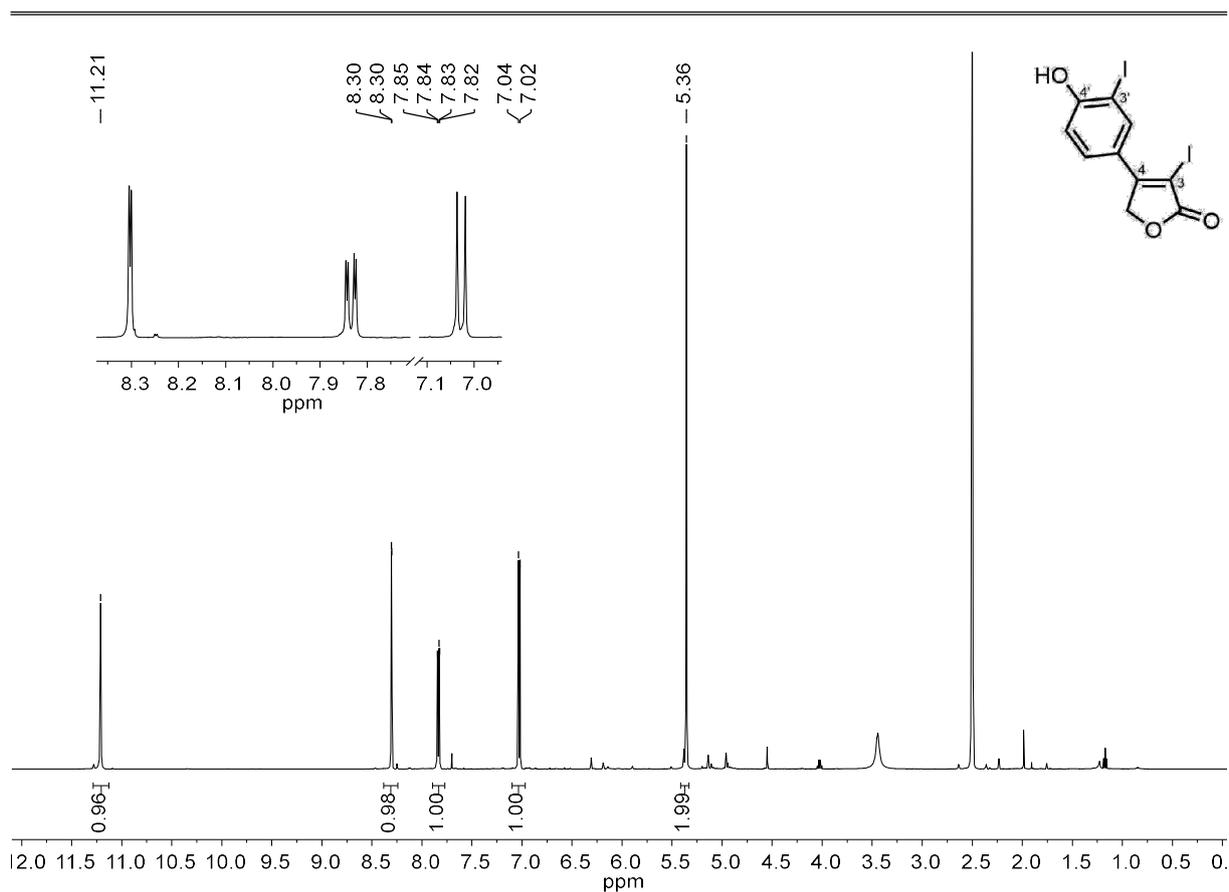
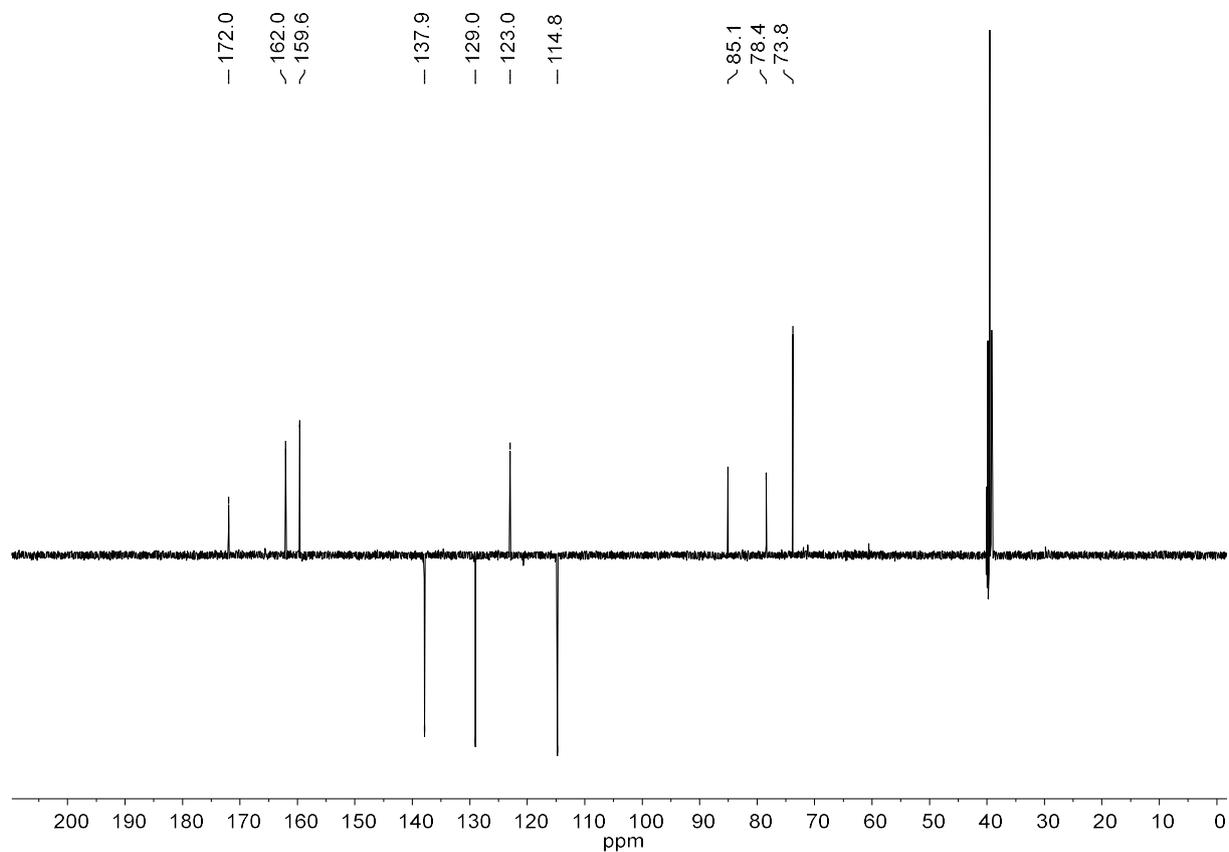


Abbildung 8.12: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 296 K) von 3-Iodo-4-(4-Hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on 175.

# NMR-Spektren

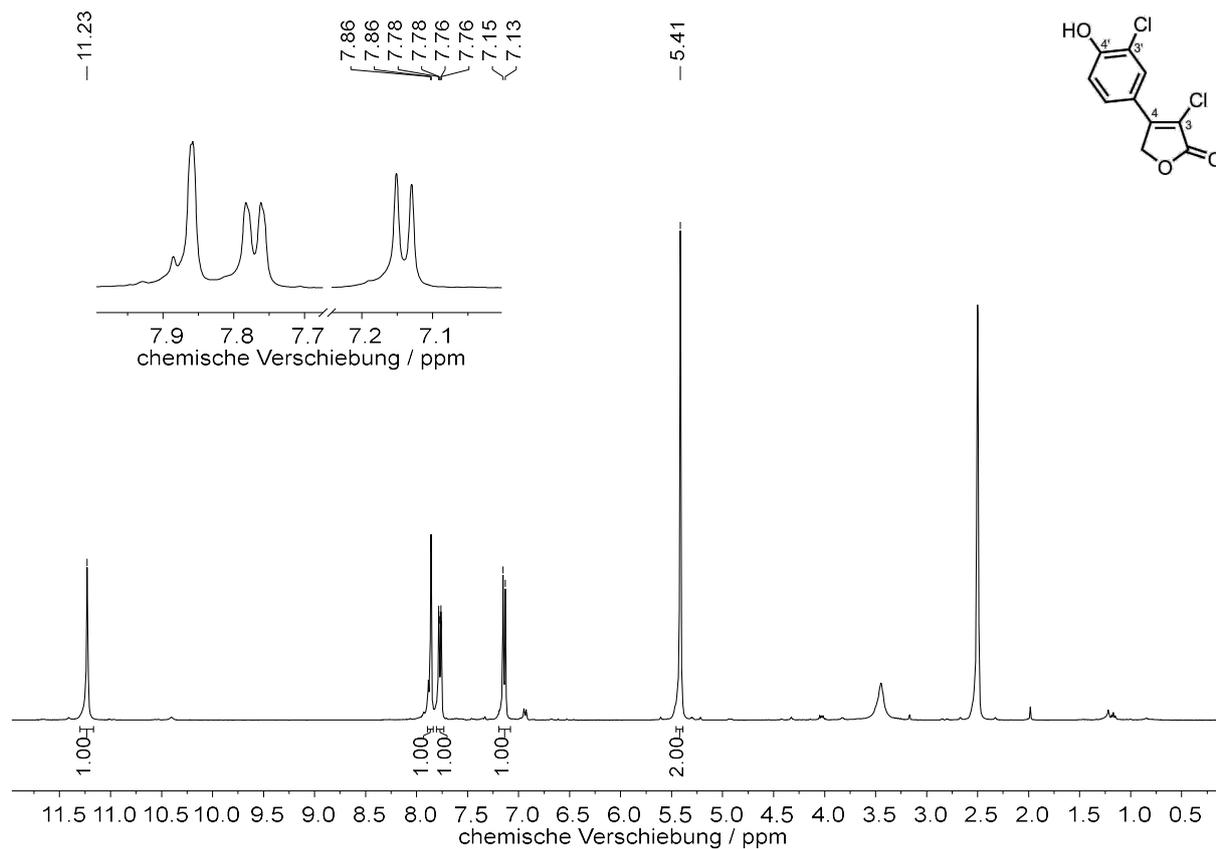


**Abbildung 8.13:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298 K) von 4-(4-Hydroxy-3-iodphenyl)-3-iodfuran-2(5H)-on 179.

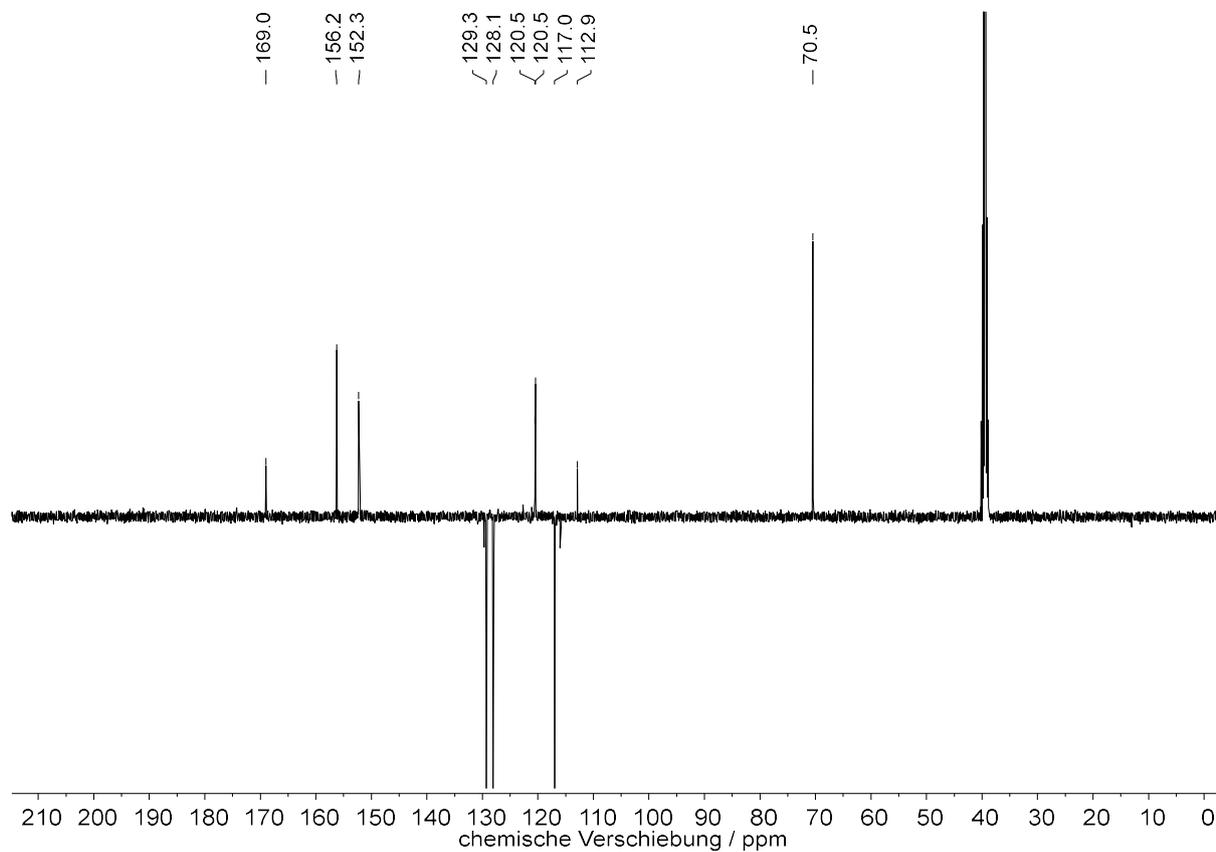


**Abbildung 8.14:** <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298 K) von 4-(4-Hydroxy-3-iodphenyl)-3-iodfuran-2(5H)-on 179.

# NMR-Spektren

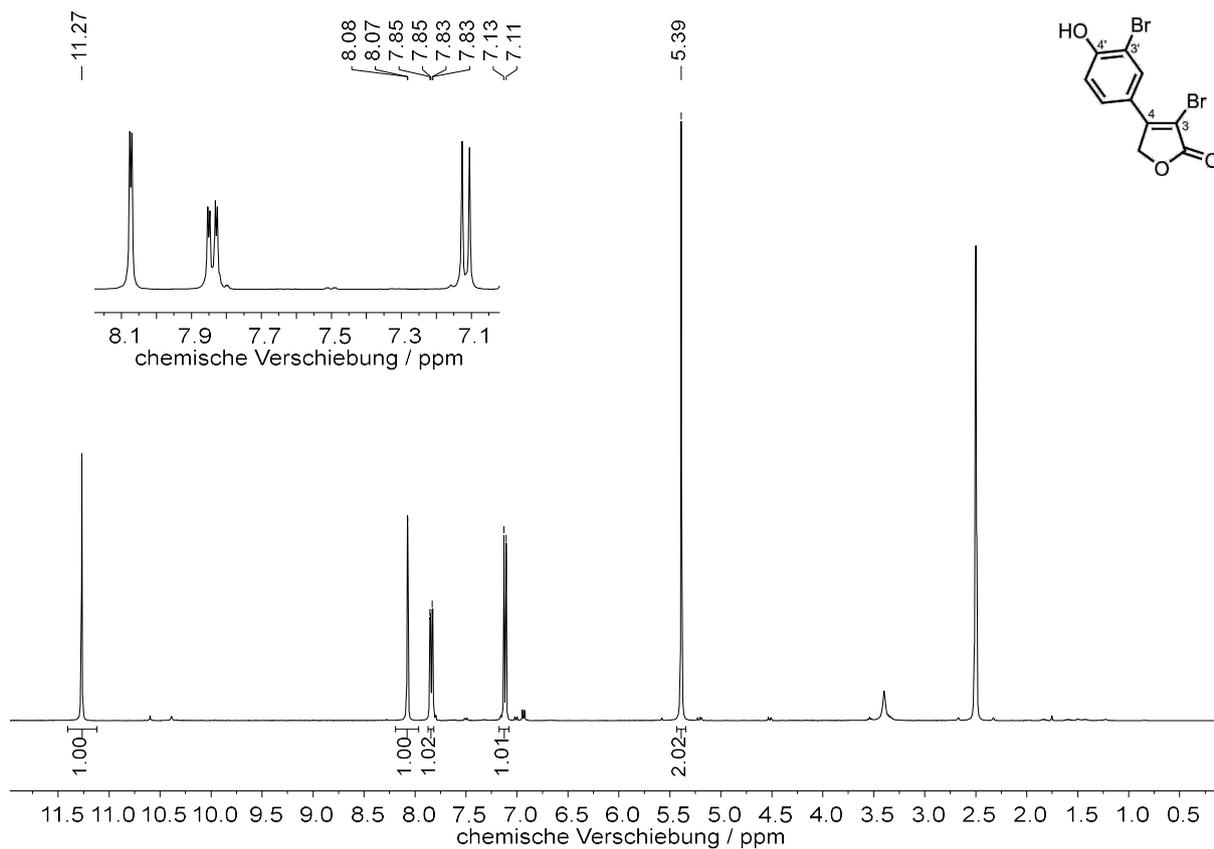


**Abbildung 8.15:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-4-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **176**.

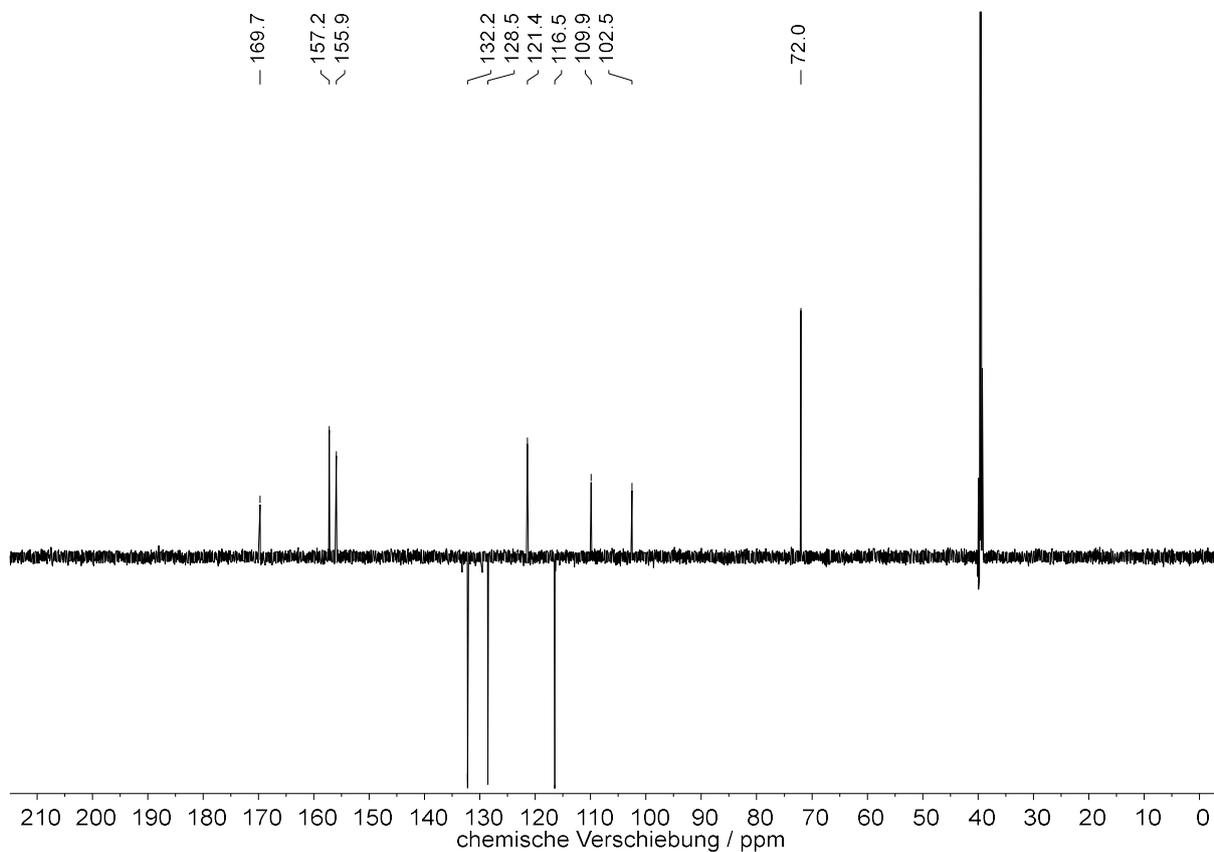


**Abbildung 8.16:** <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-4-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **176**.

# NMR-Spektren

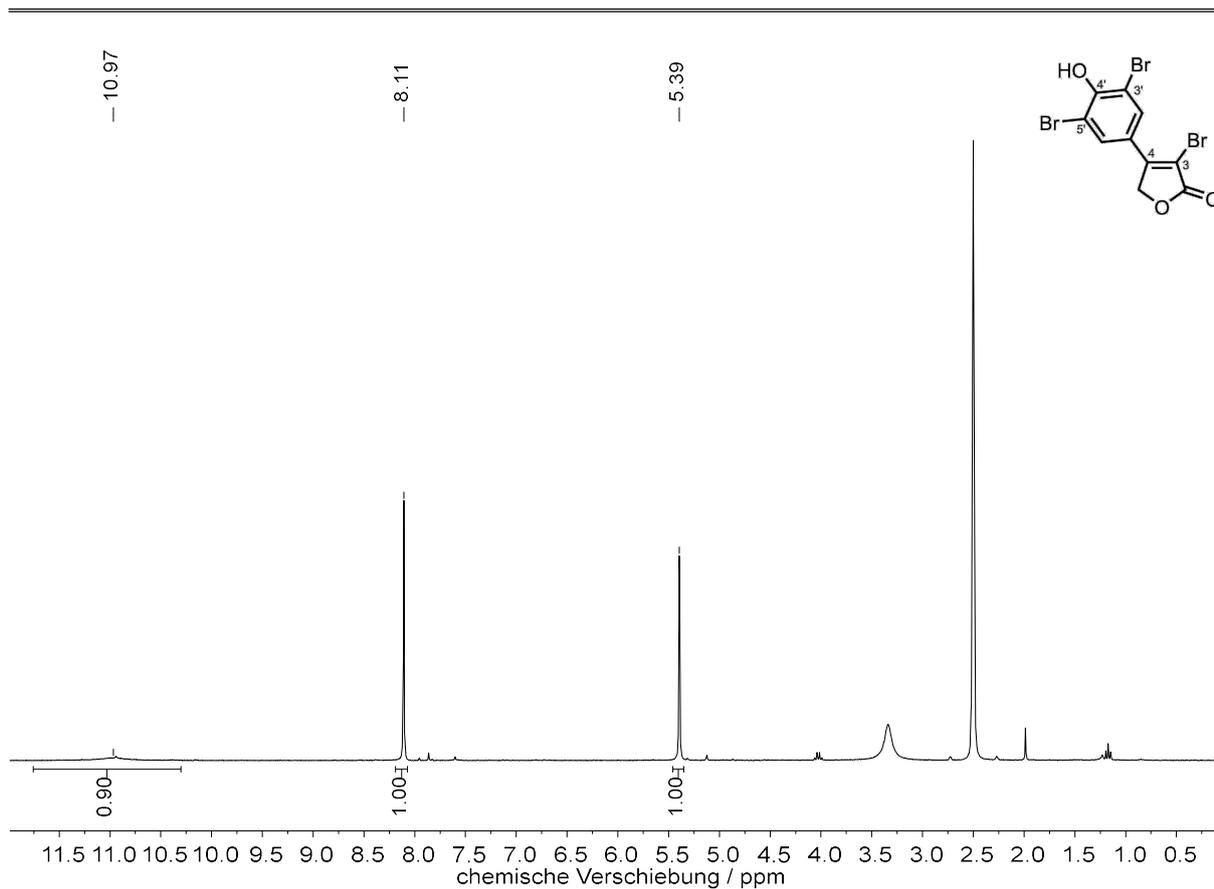


**Abbildung 8.17:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-4-(3-brom-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **173**.

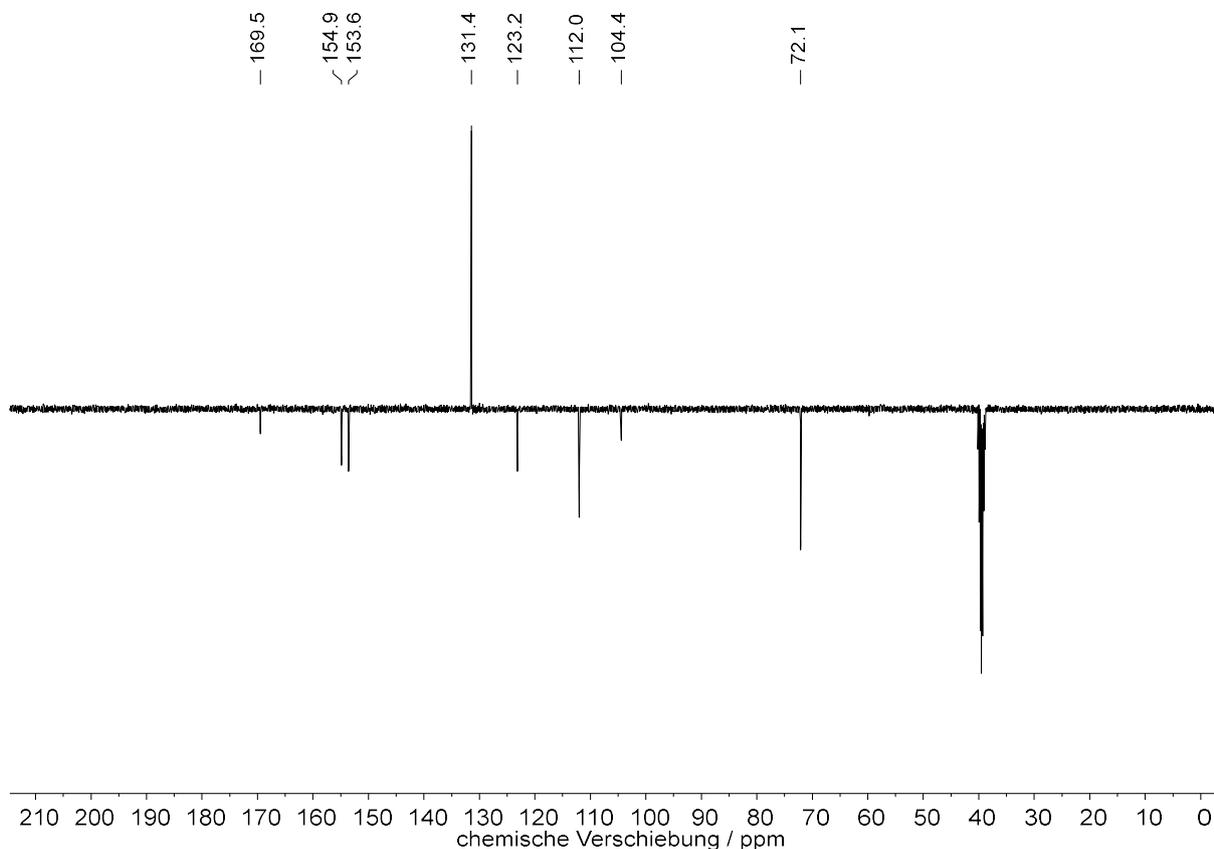


**Abbildung 8.18:** <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-4-(3-brom-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **173**.

# NMR-Spektren

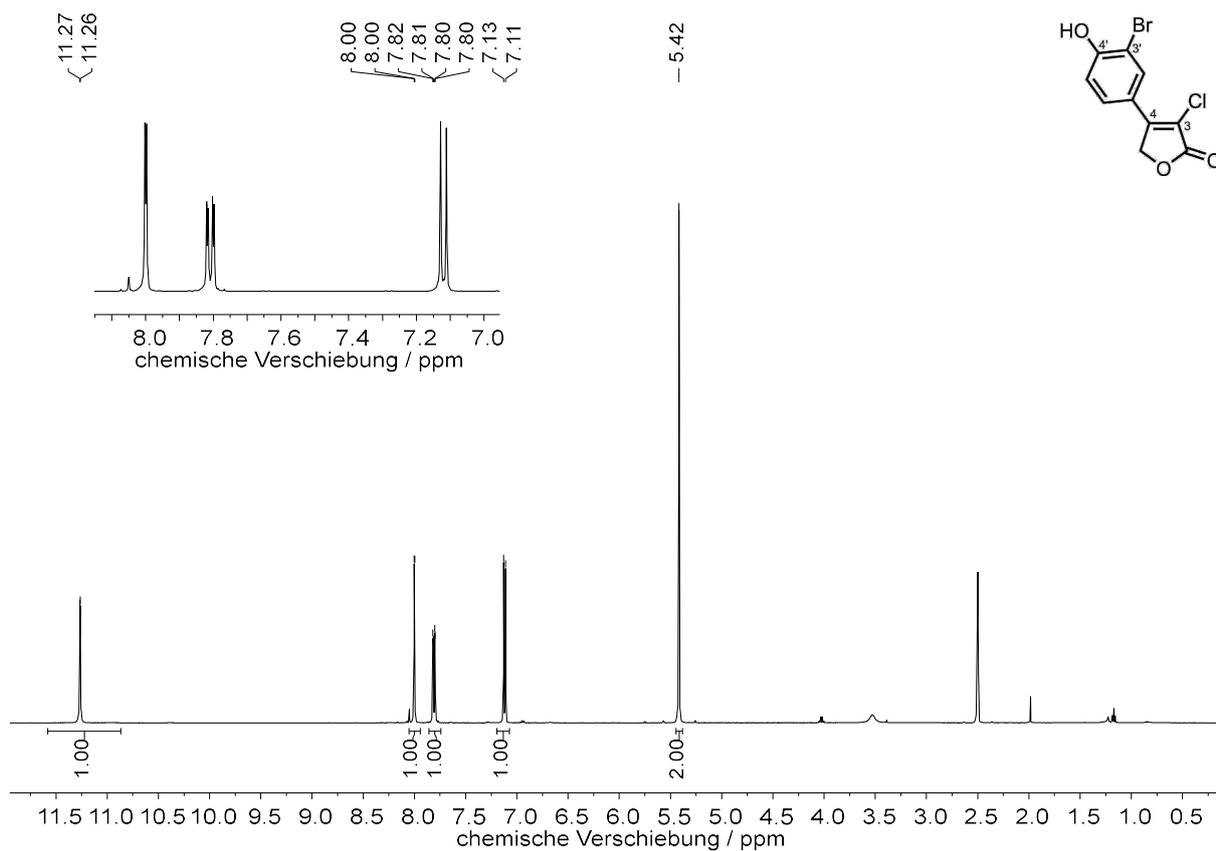


**Abbildung 8.19:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-4-(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)furan-2(5*H*)-on **174**.

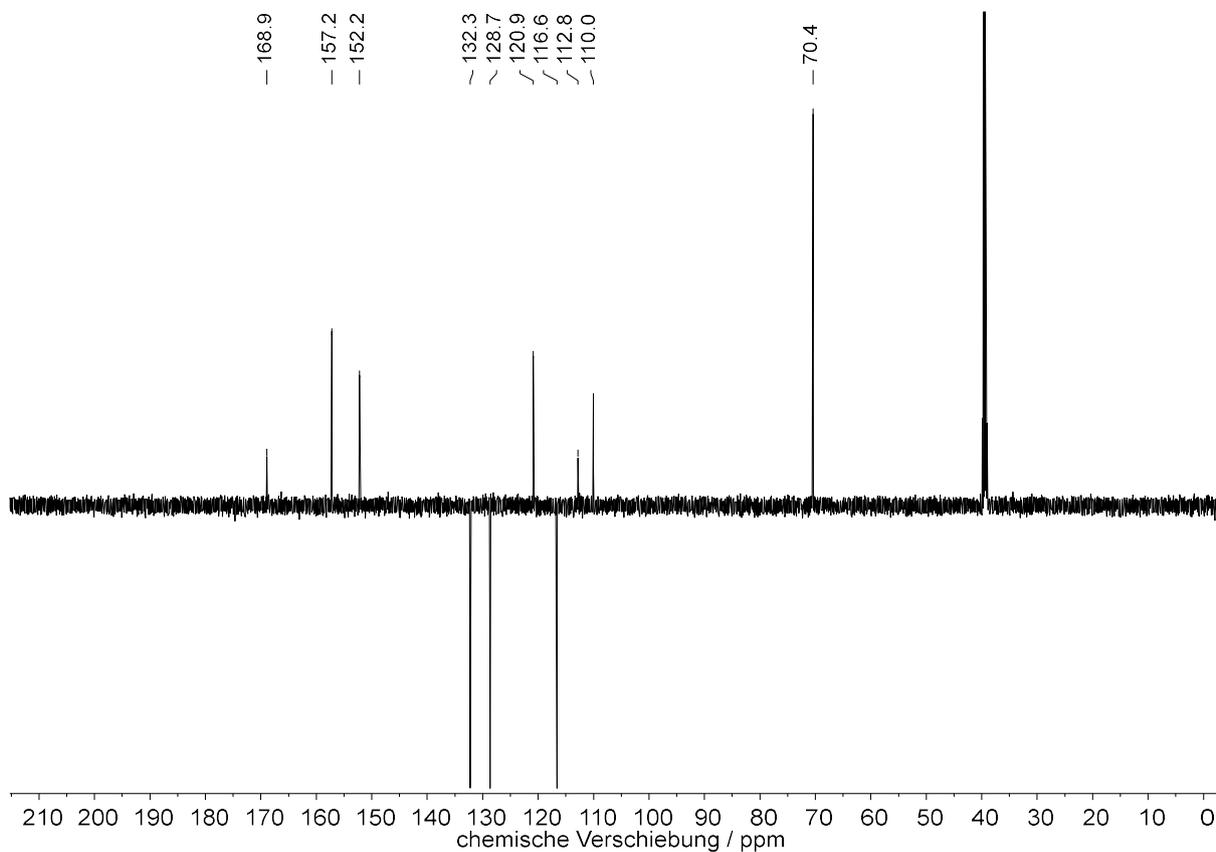


**Abbildung 8.20:** <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-4-(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)furan-2(5*H*)-on **174**.

# NMR-Spektren

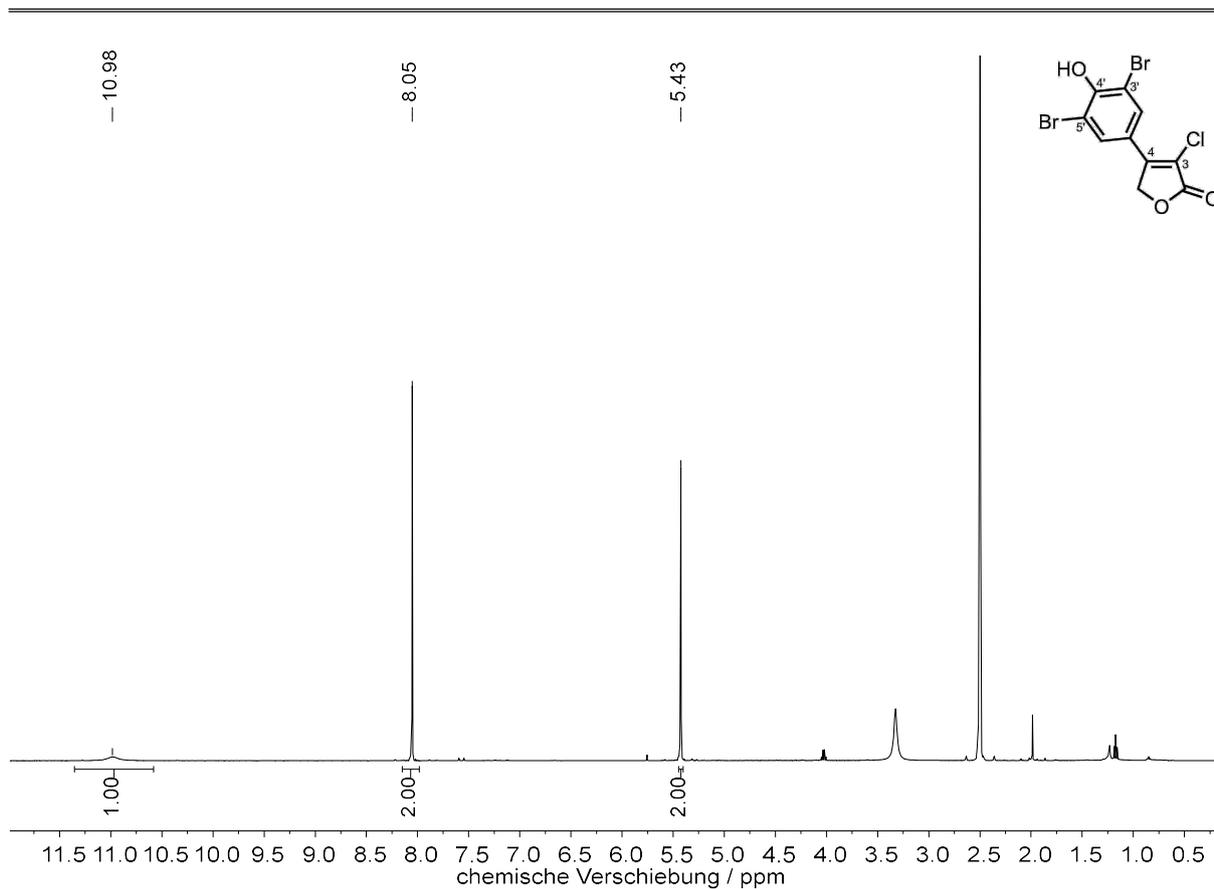


**Abbildung 8.21:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 4-(3-Brom-4-hydroxyphenyl)-3-chlorfuran-2(5H)-on **180**.

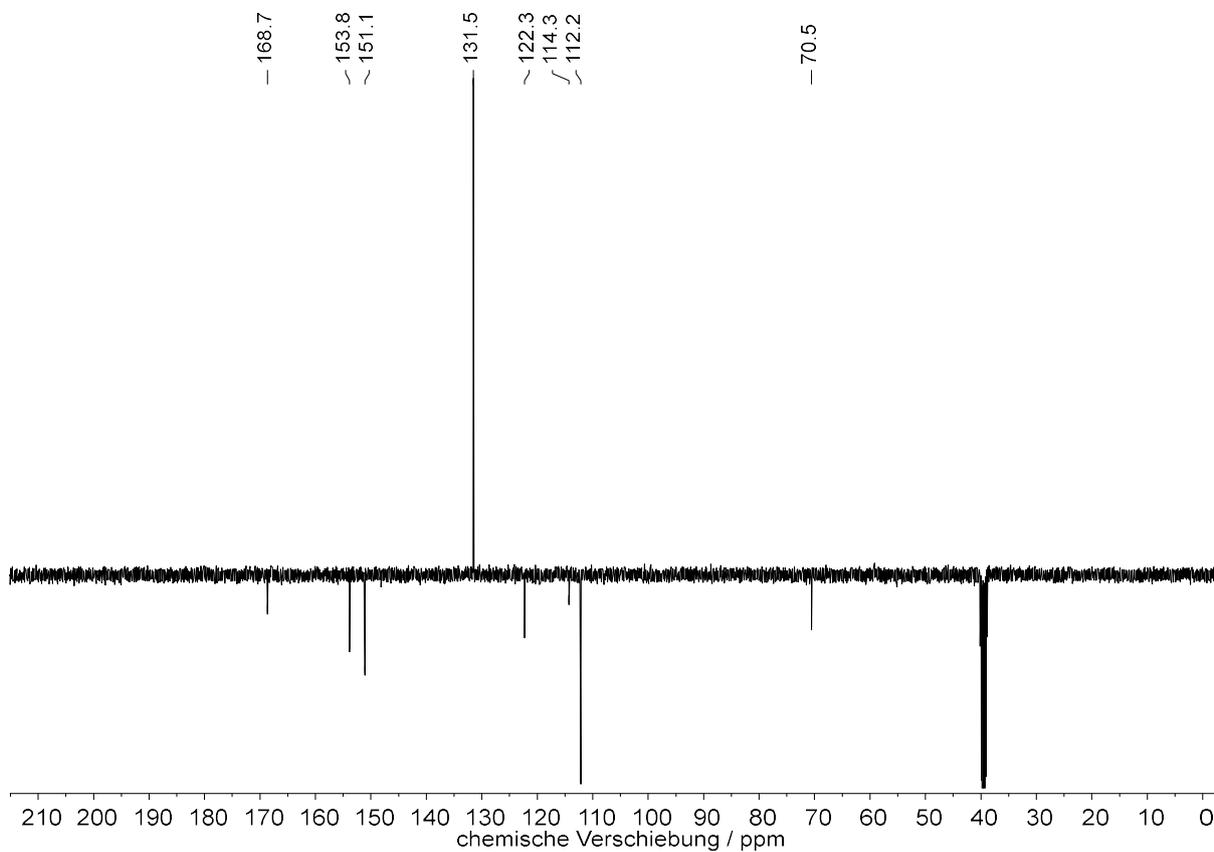


**Abbildung 8.22:** <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 4-(3-Brom-4-hydroxyphenyl)-3-chlorfuran-2(5H)-on **180**.

# NMR-Spektren

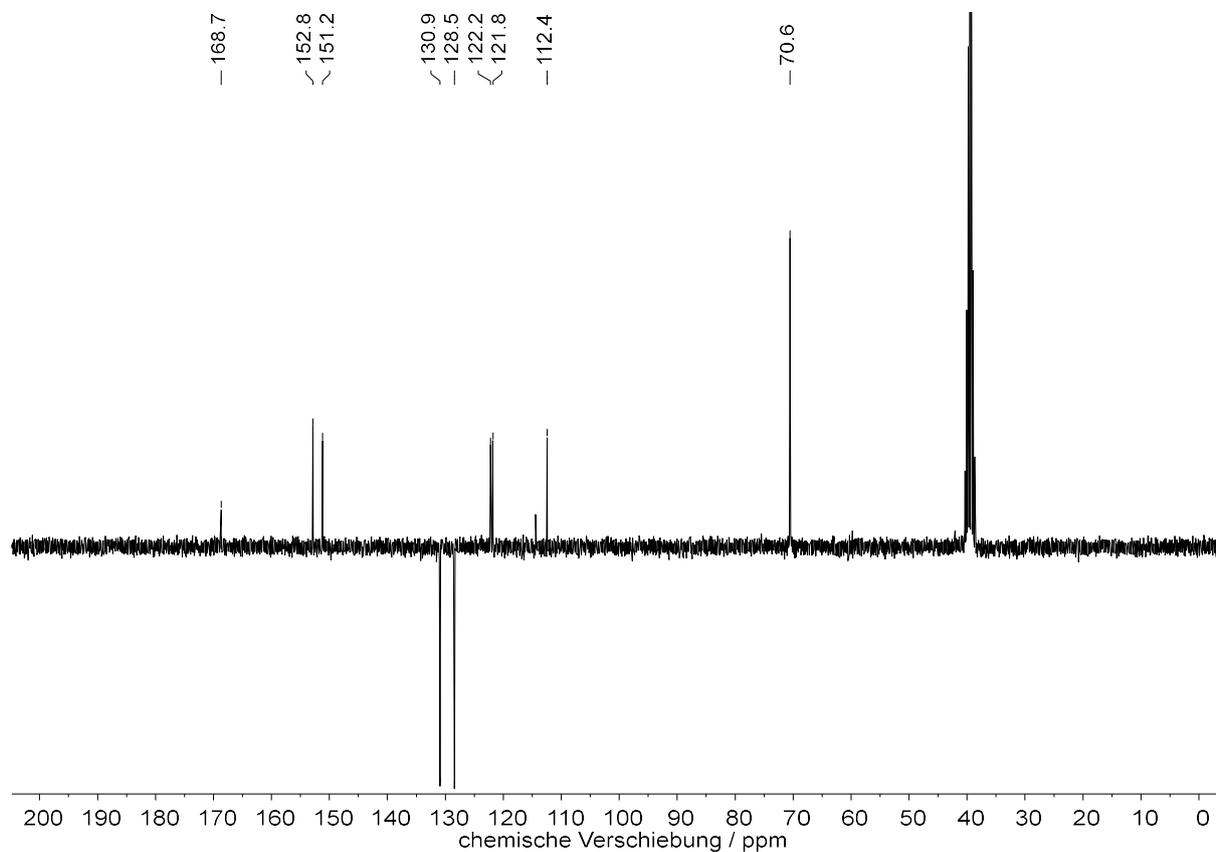
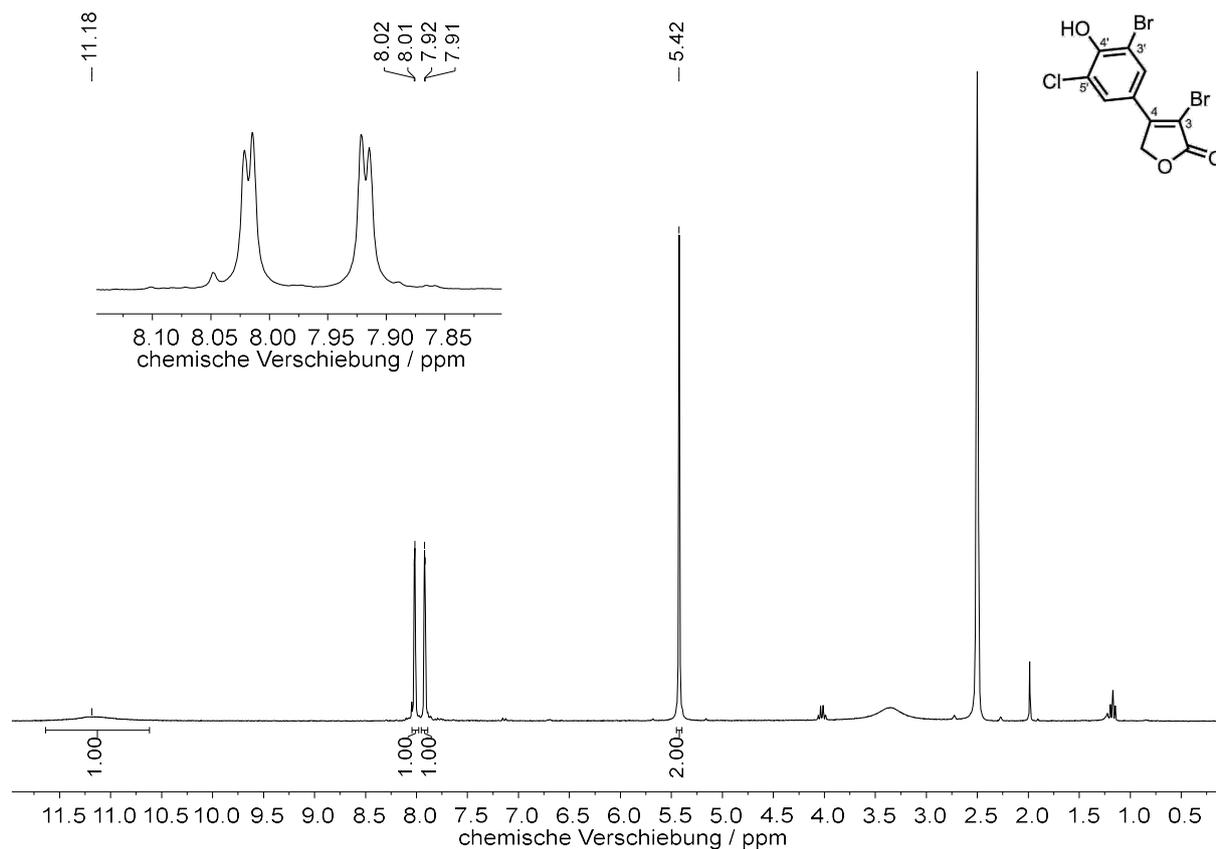


**Abbildung 8.23:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 297 K) von 3-Chlor-4-(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **181**.



**Abbildung 8.24:**  $^{13}\text{C-DEPTQ-NMR}$ -Spektrum (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 298 K) von 3-Chlor-4-(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-on **181**.

# NMR-Spektren



# NMR-Spektren

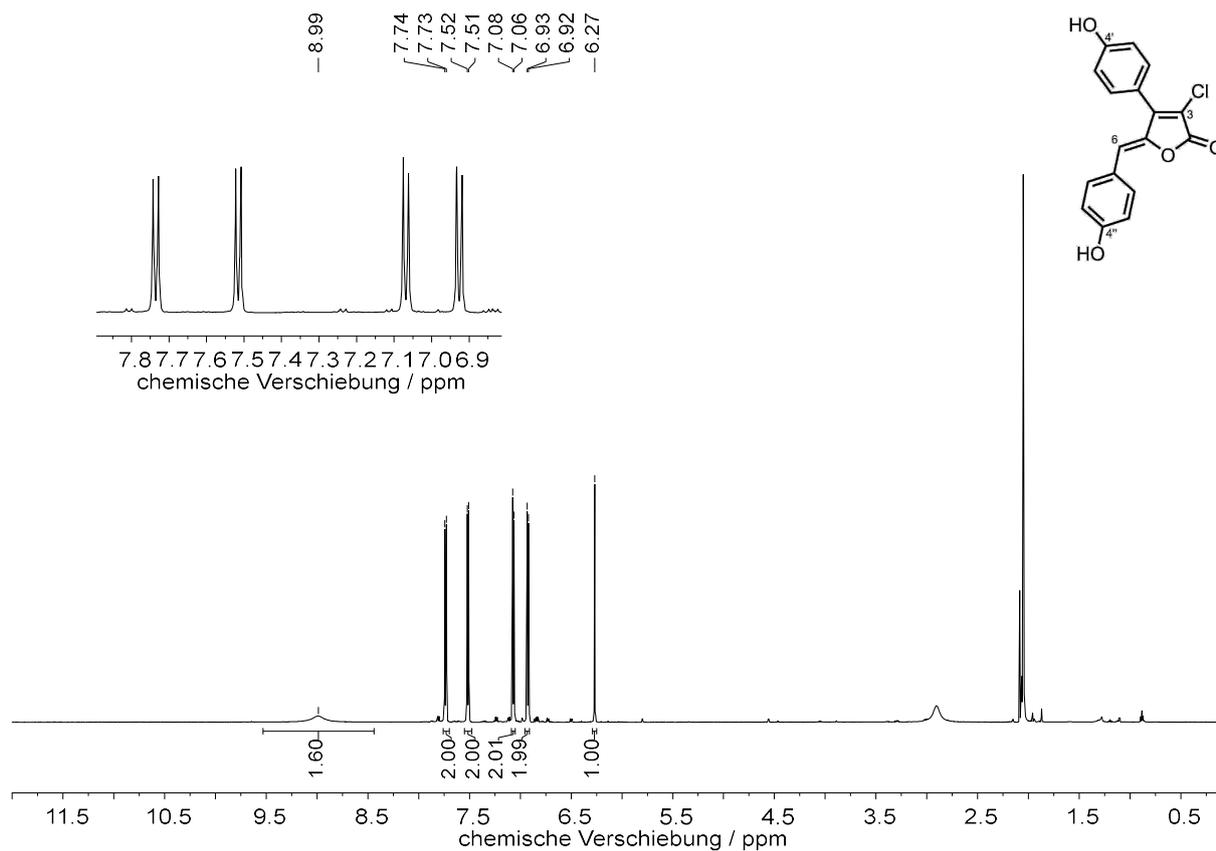


Abbildung 8.27: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-Rubrolid E 168a.

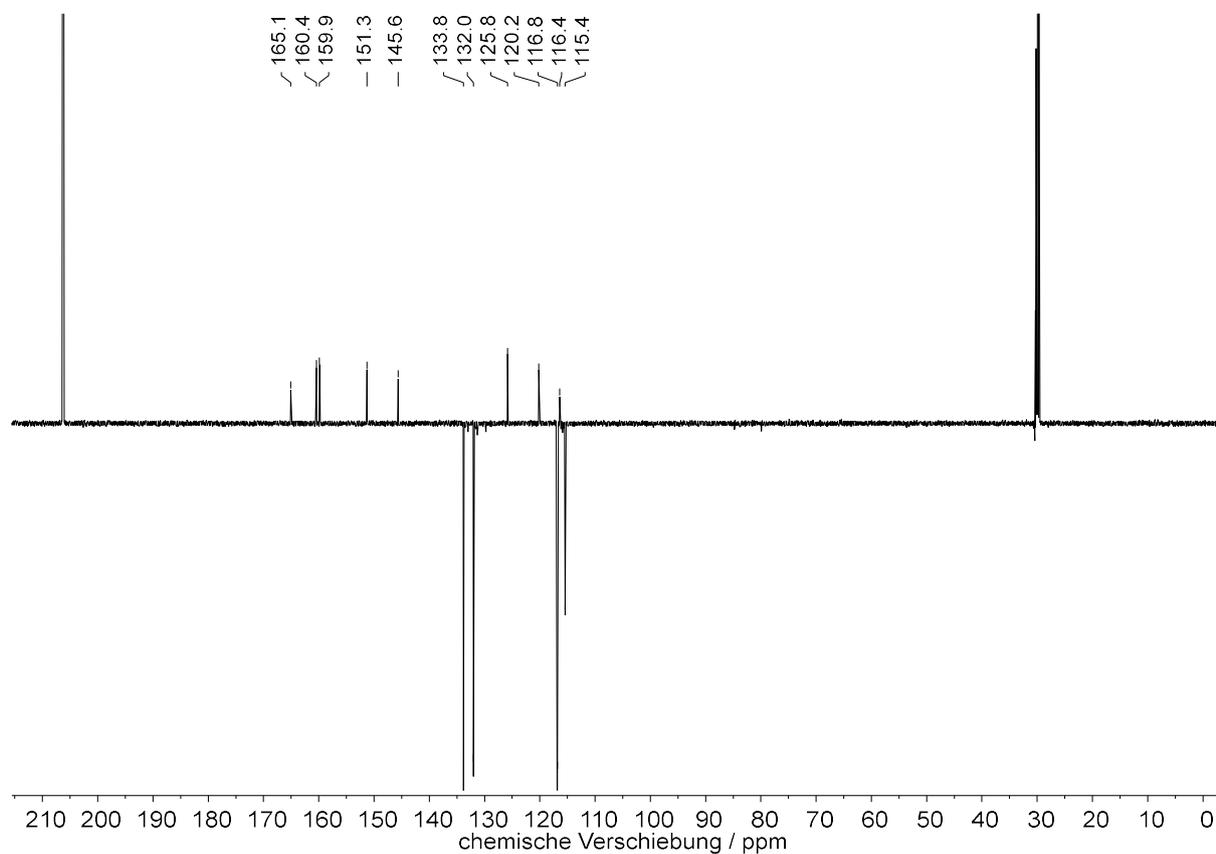


Abbildung 8.28: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-Rubrolid E 168a.

# NMR-Spektren

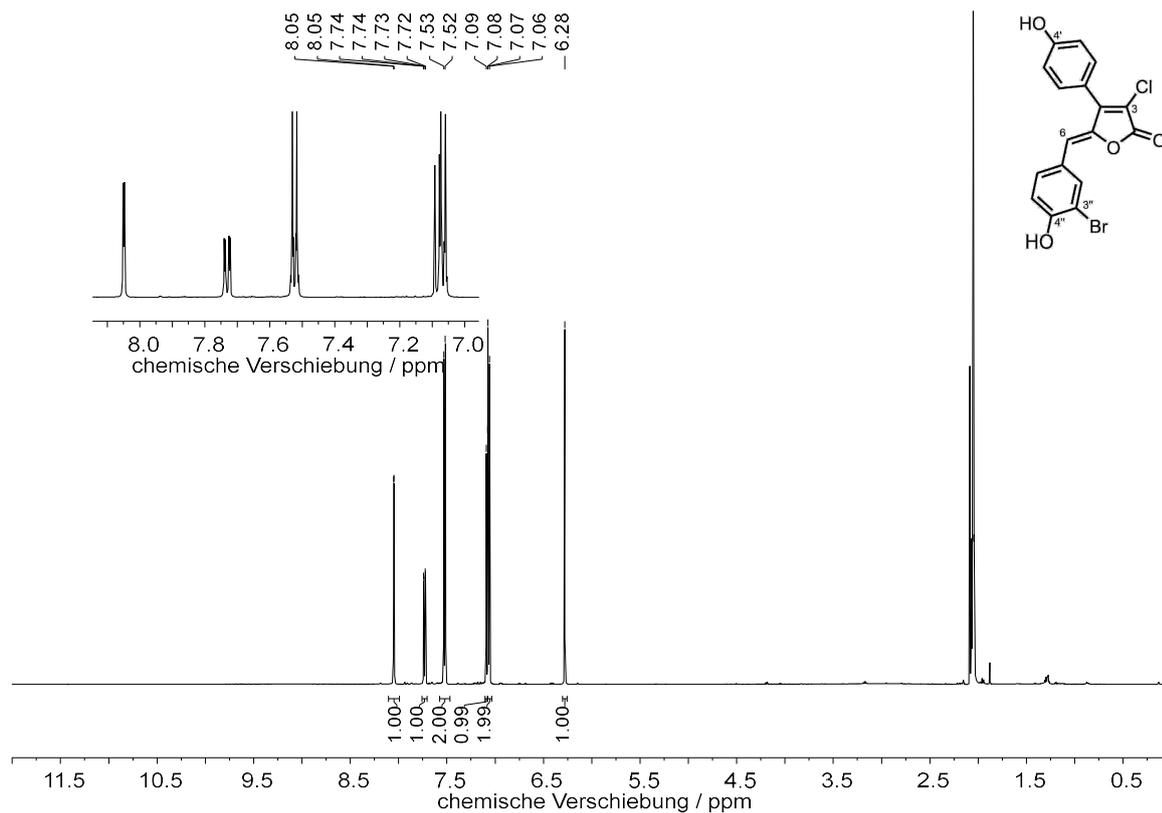


Abbildung 8.29: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von Rubrolid M 17.

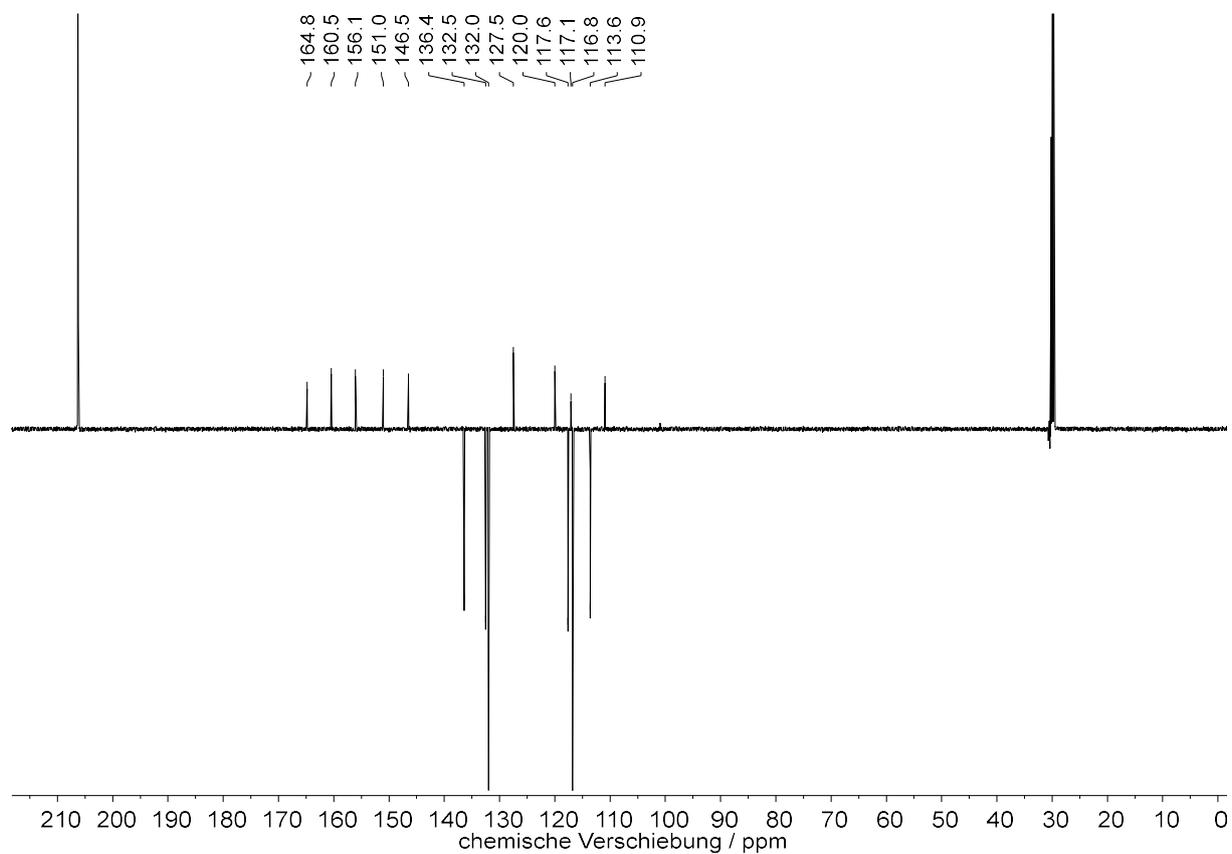


Abbildung 8.30: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von Rubrolid M 17.

# NMR-Spektren

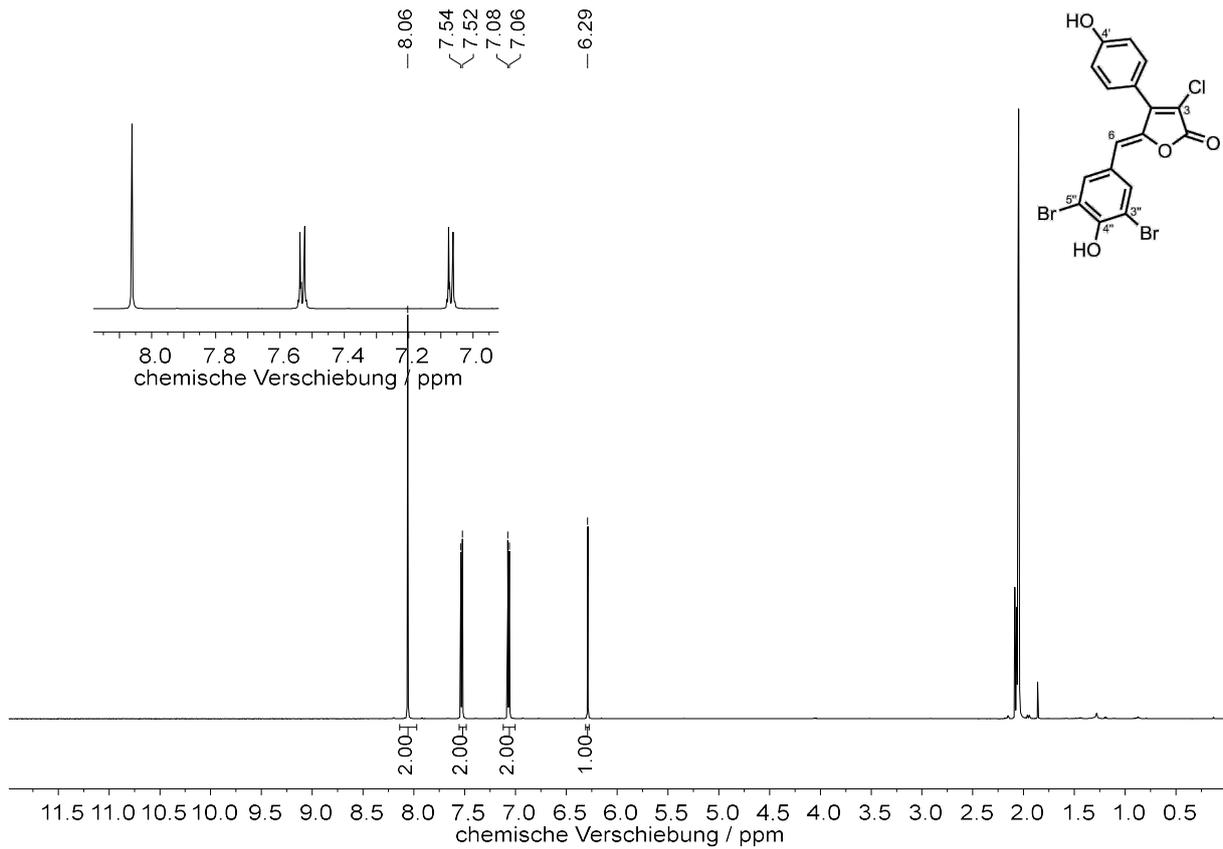


Abbildung 8.31: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 300 K) von Rubrolid L 15.

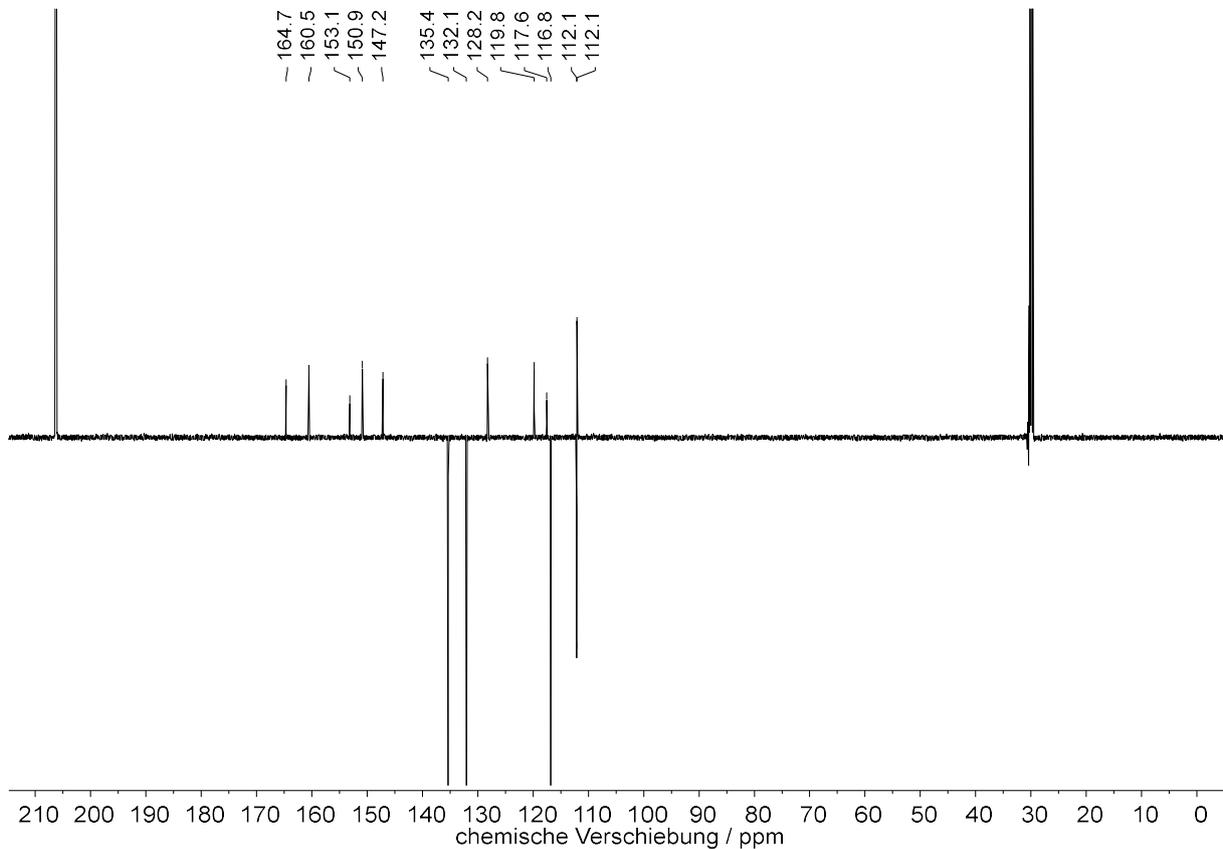


Abbildung 8.32: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 300 K) von Rubrolid L 15.

# NMR-Spektren

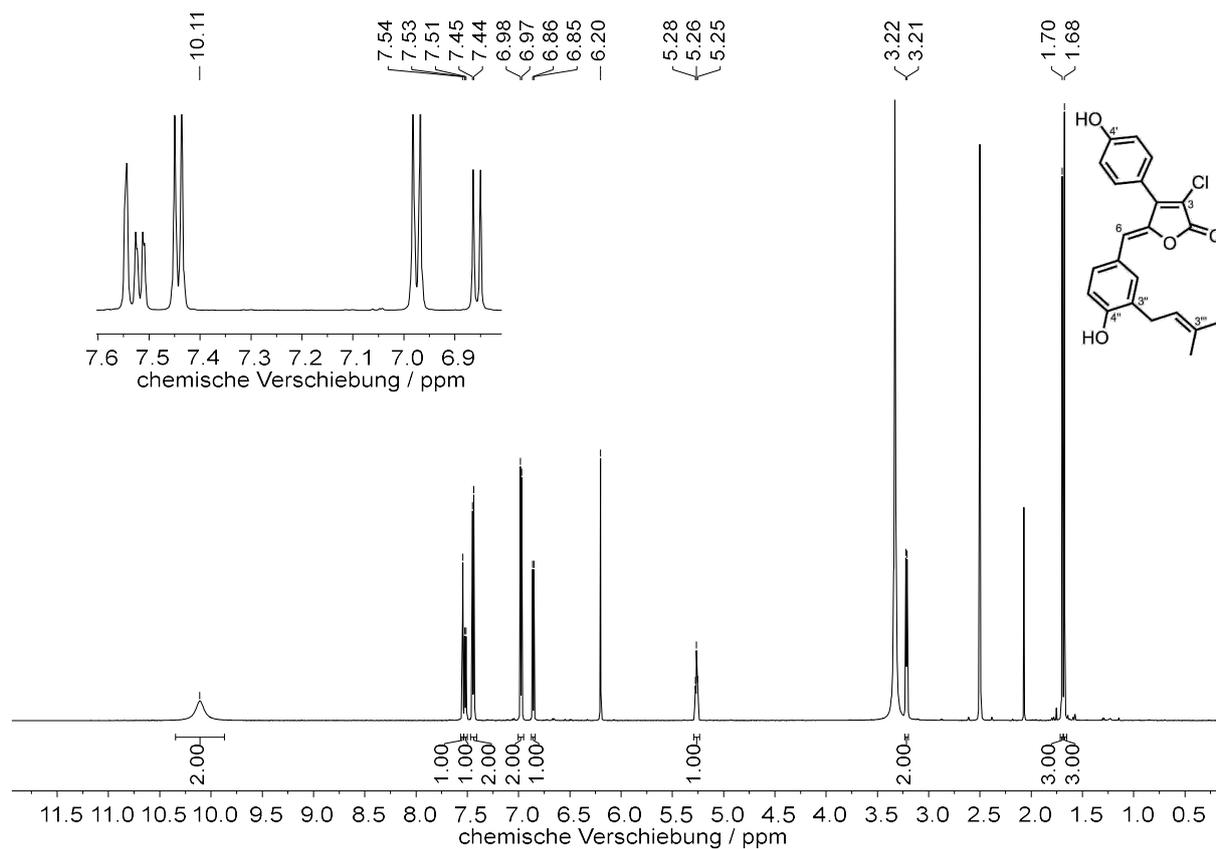


Abbildung 8.33: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-Rubrolid R 168d.

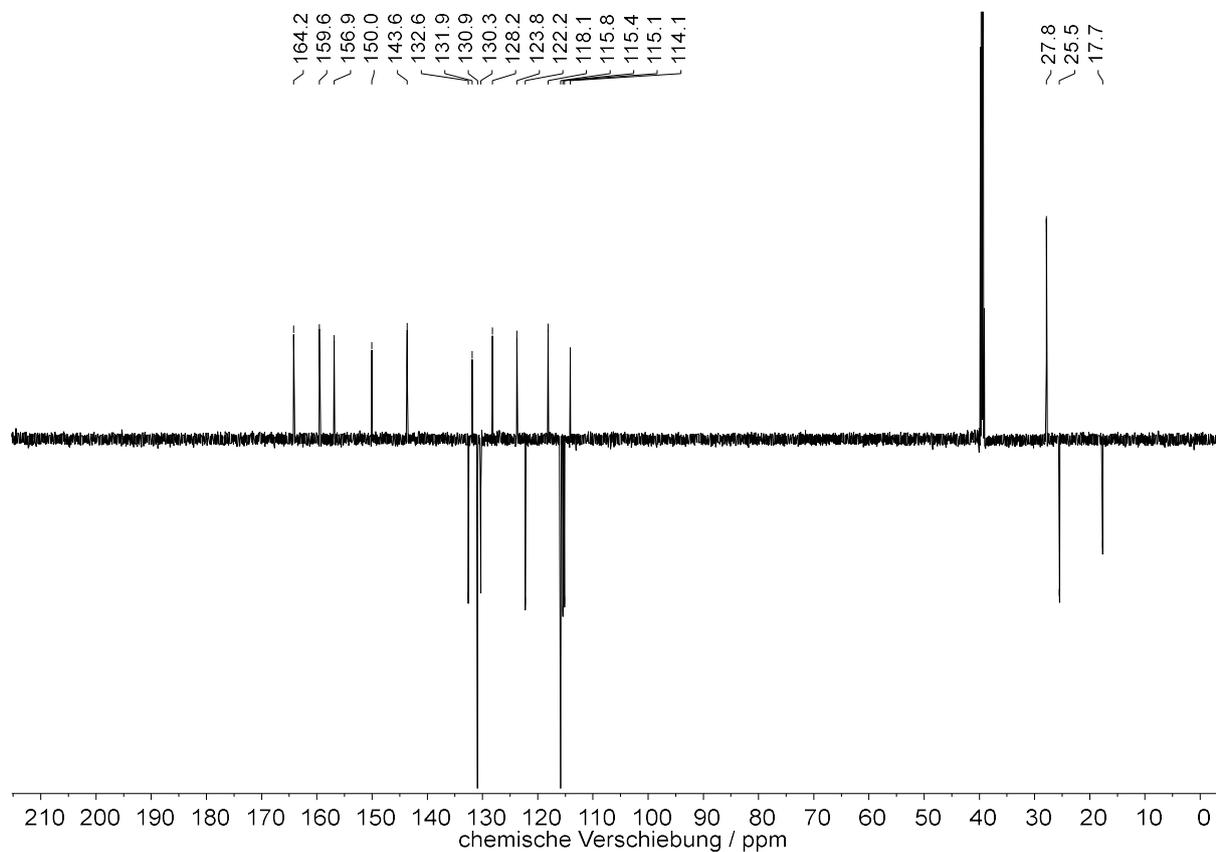


Abbildung 8.34: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-Rubrolid R 168d.

# NMR-Spektren

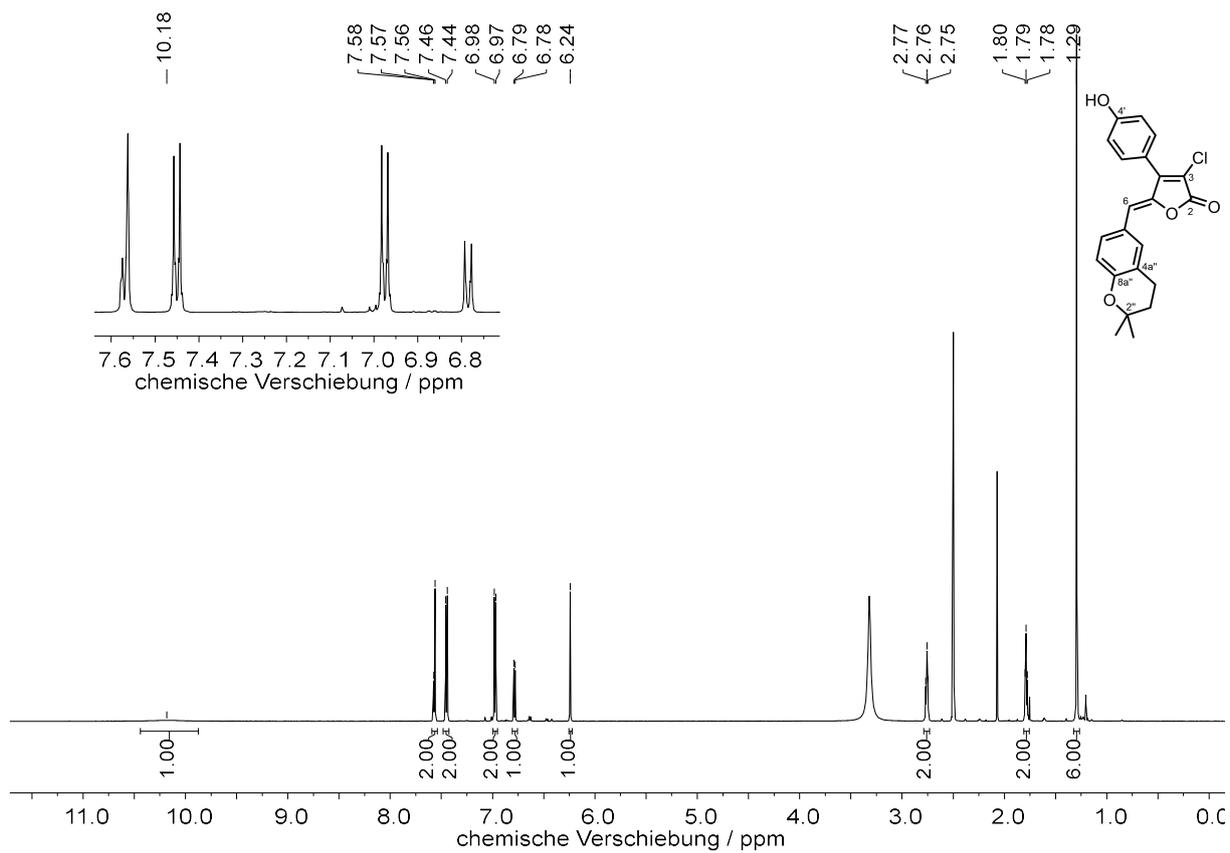


Abbildung 8.35: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-Rubrolid S 168e.

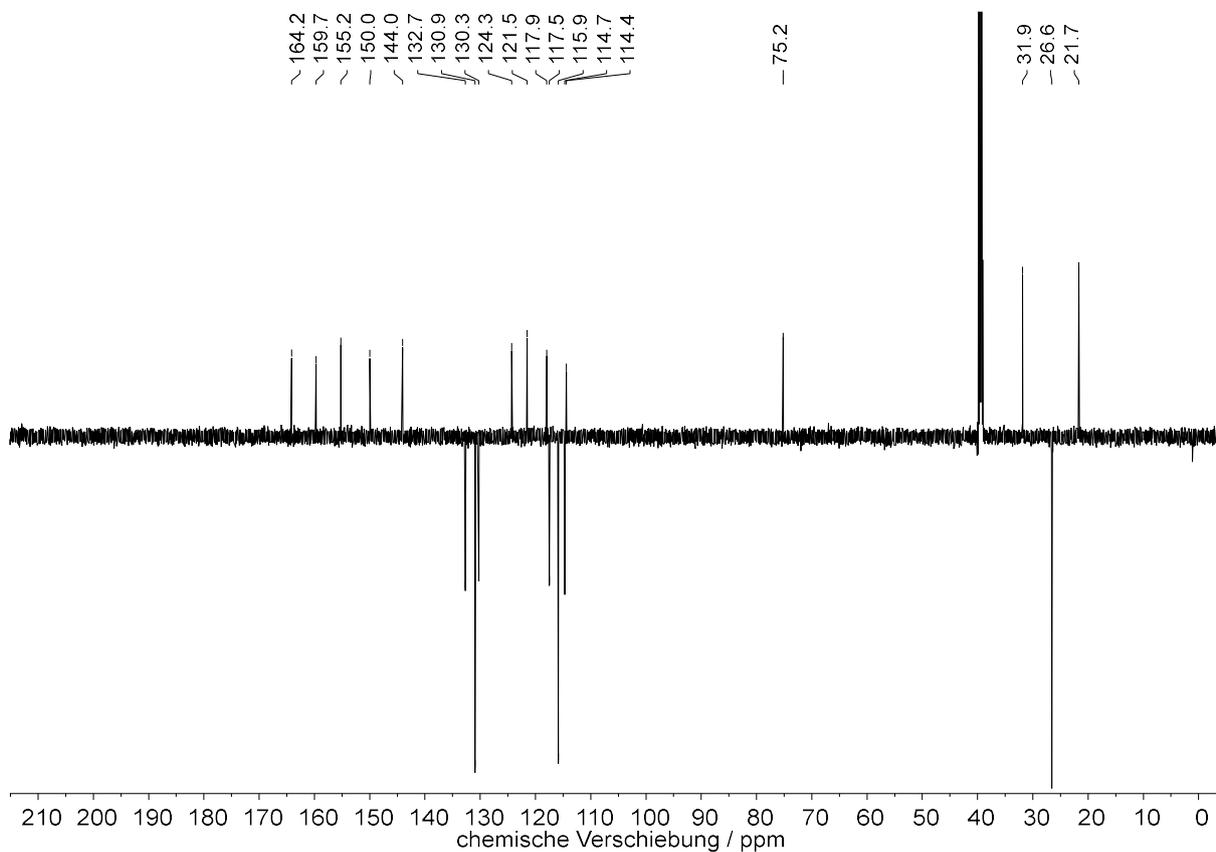


Abbildung 8.36: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-Rubrolid S 168e.

# NMR-Spektren

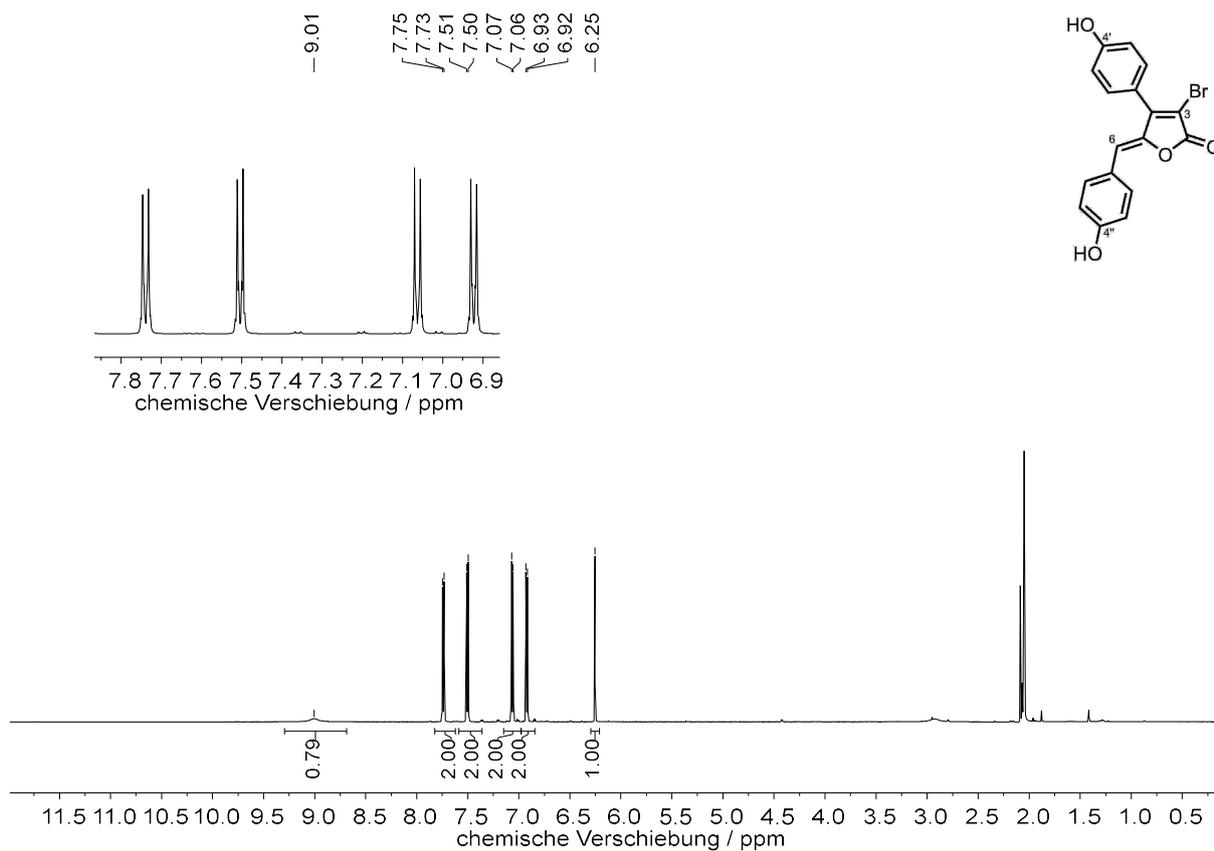


Abbildung 8.37: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-Rubrolid E 172a.

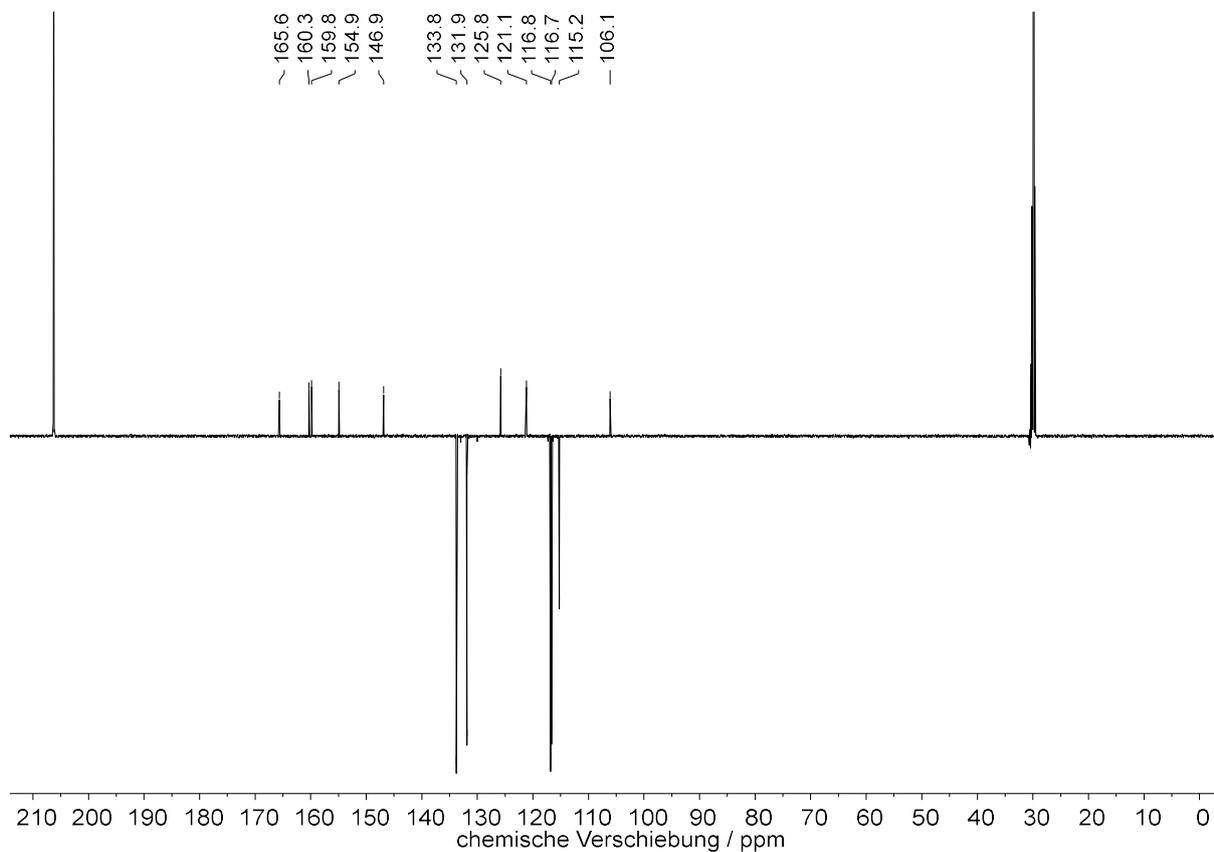


Abbildung 8.38: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-Rubrolid E 172a.

# NMR-Spektren

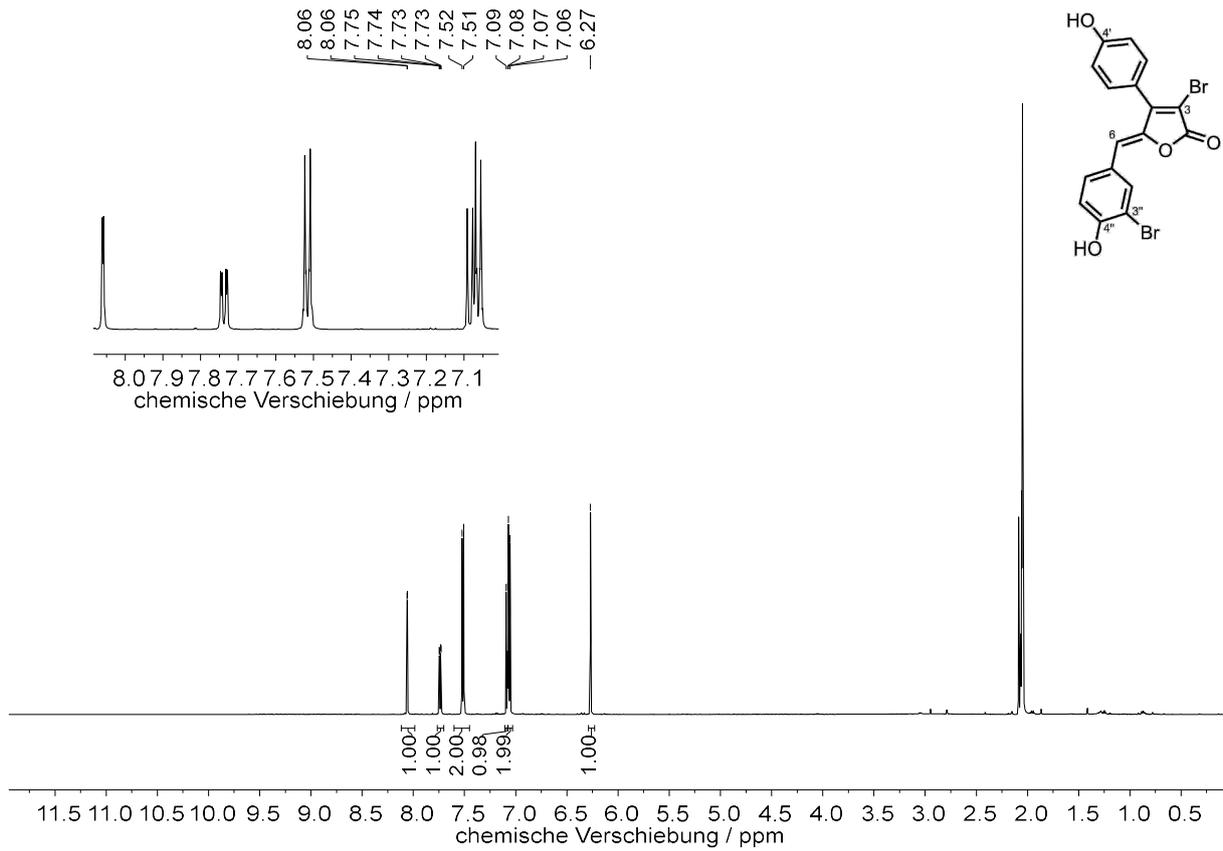


Abbildung 8.39: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-Rubrolid M 172b.

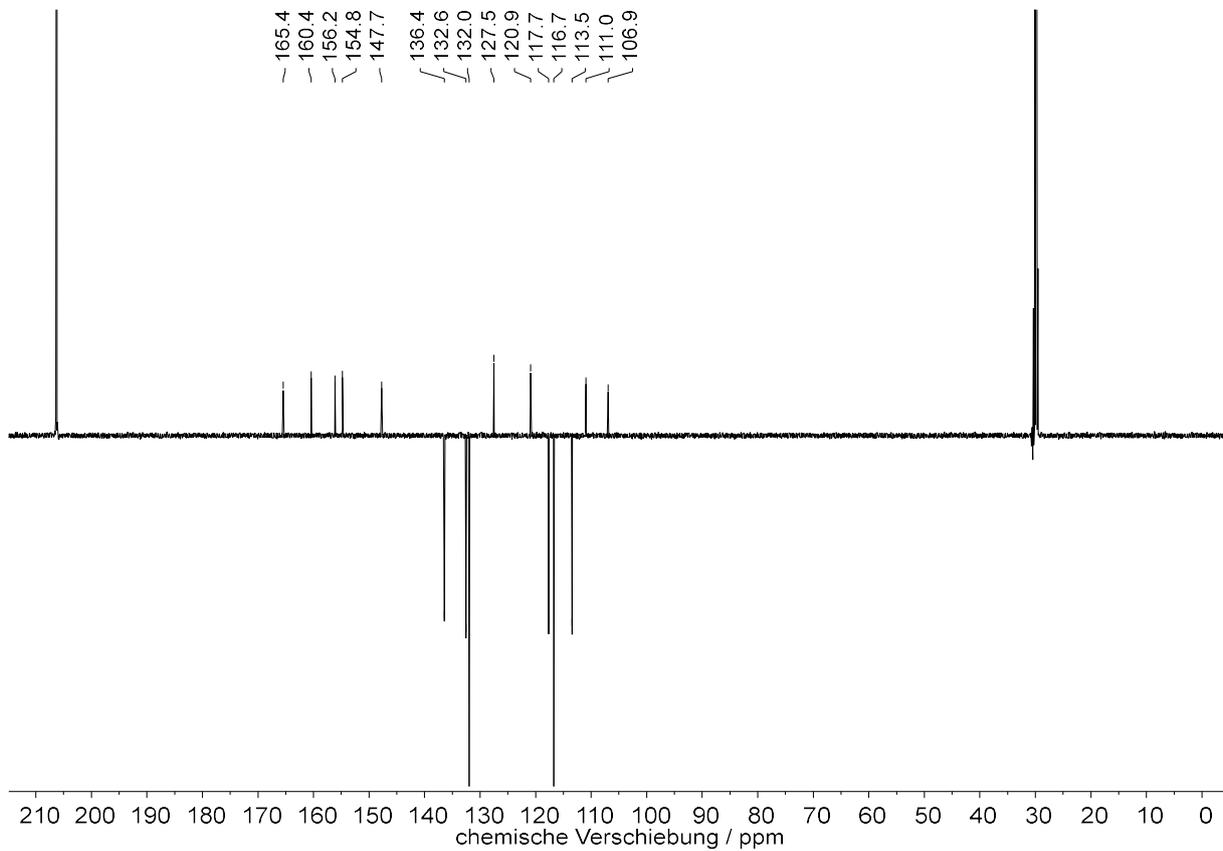


Abbildung 8.40: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-Rubrolid M 172b.

# NMR-Spektren

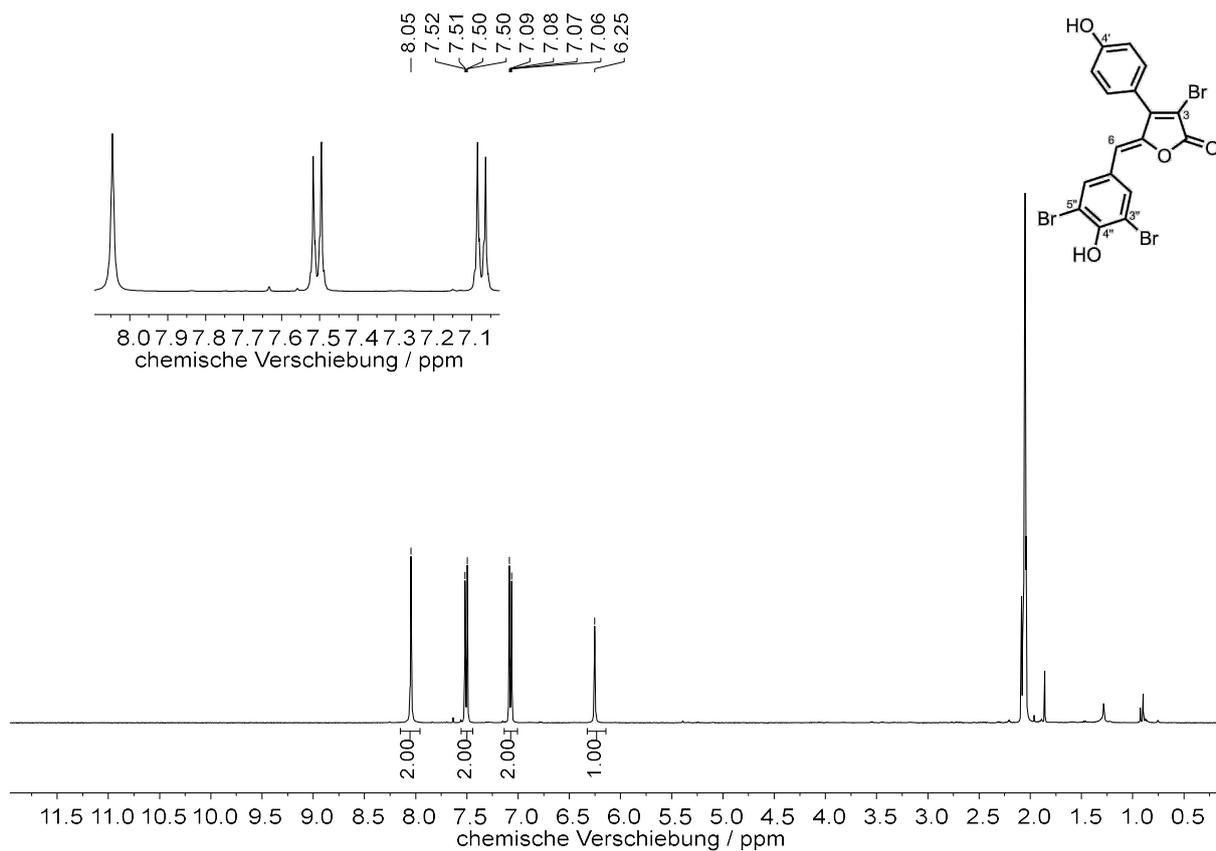


Abbildung 8.41: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-Rubrolid L 172c.

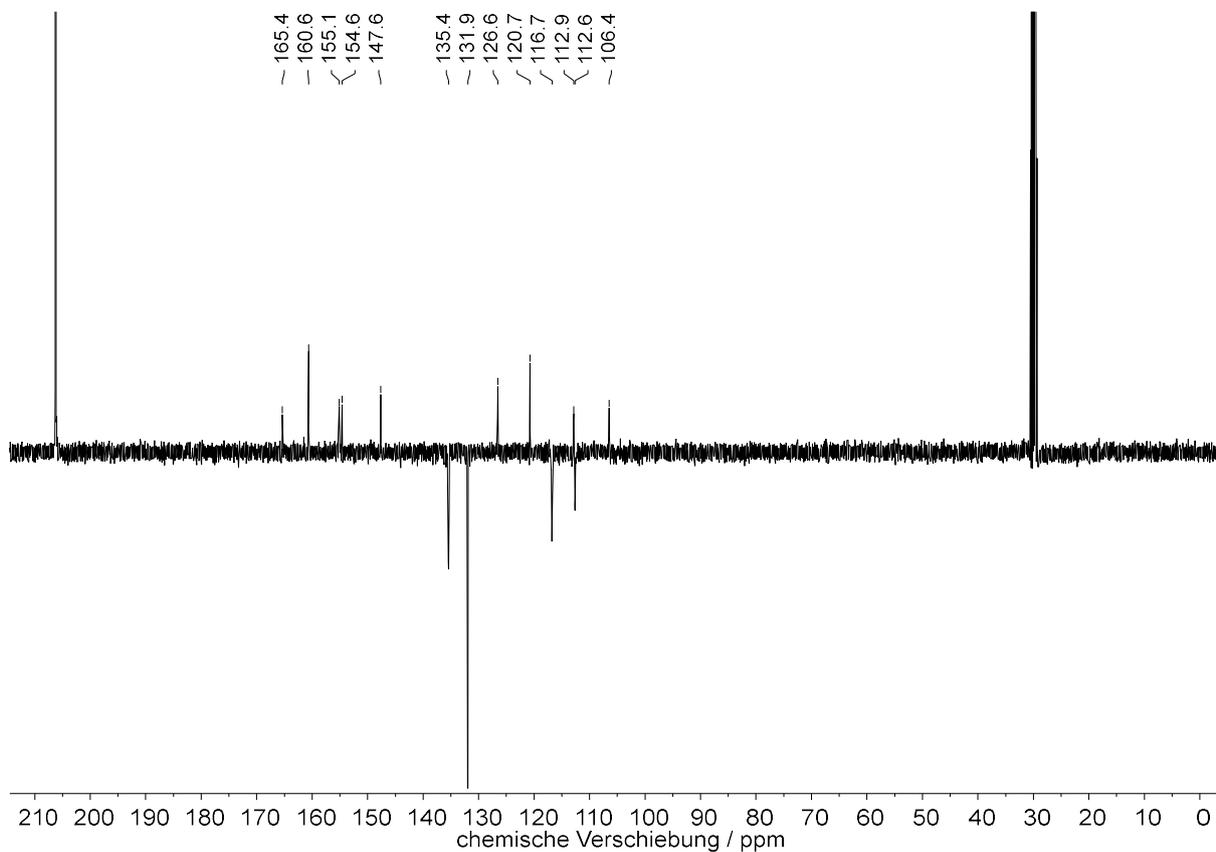


Abbildung 8.42: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-Rubrolid L 172c.

# NMR-Spektren

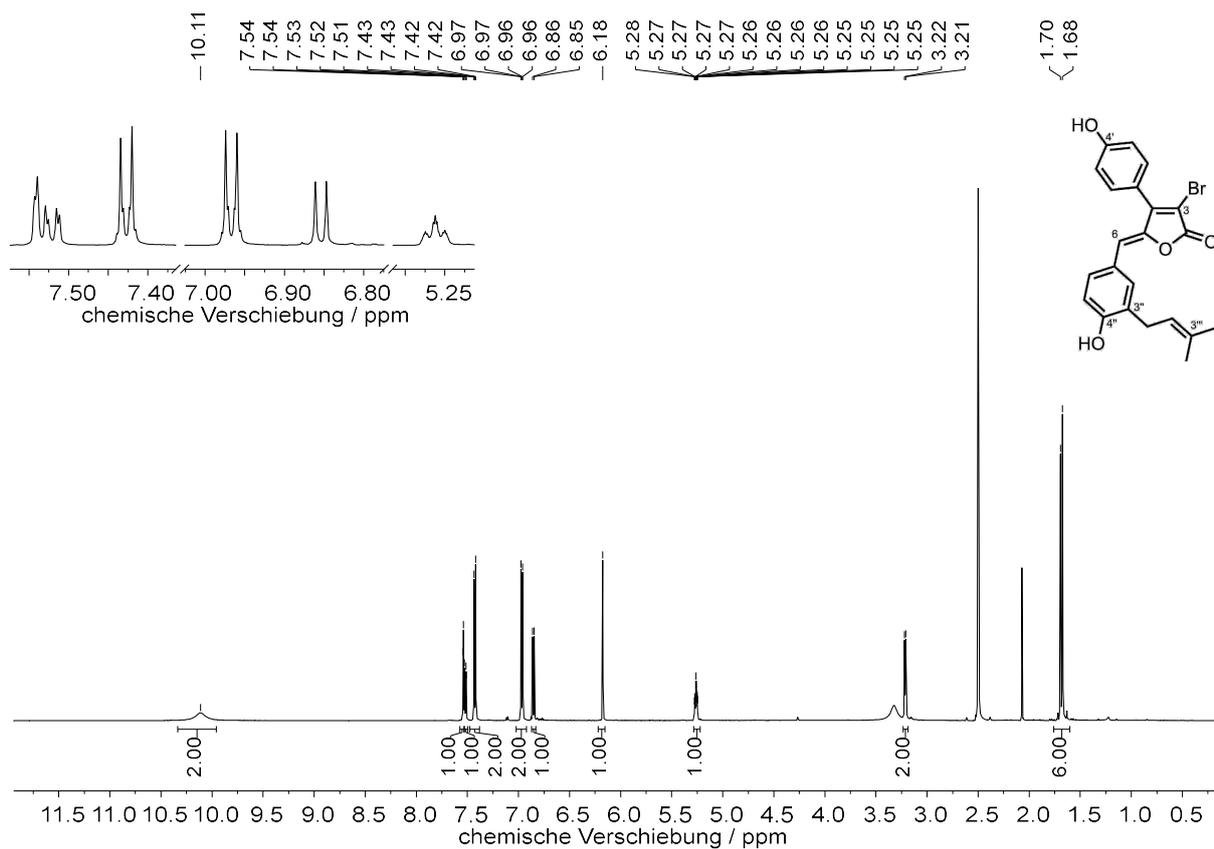


Abbildung 8.43:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K) von 3-Brom-Rubrolid R 172d.

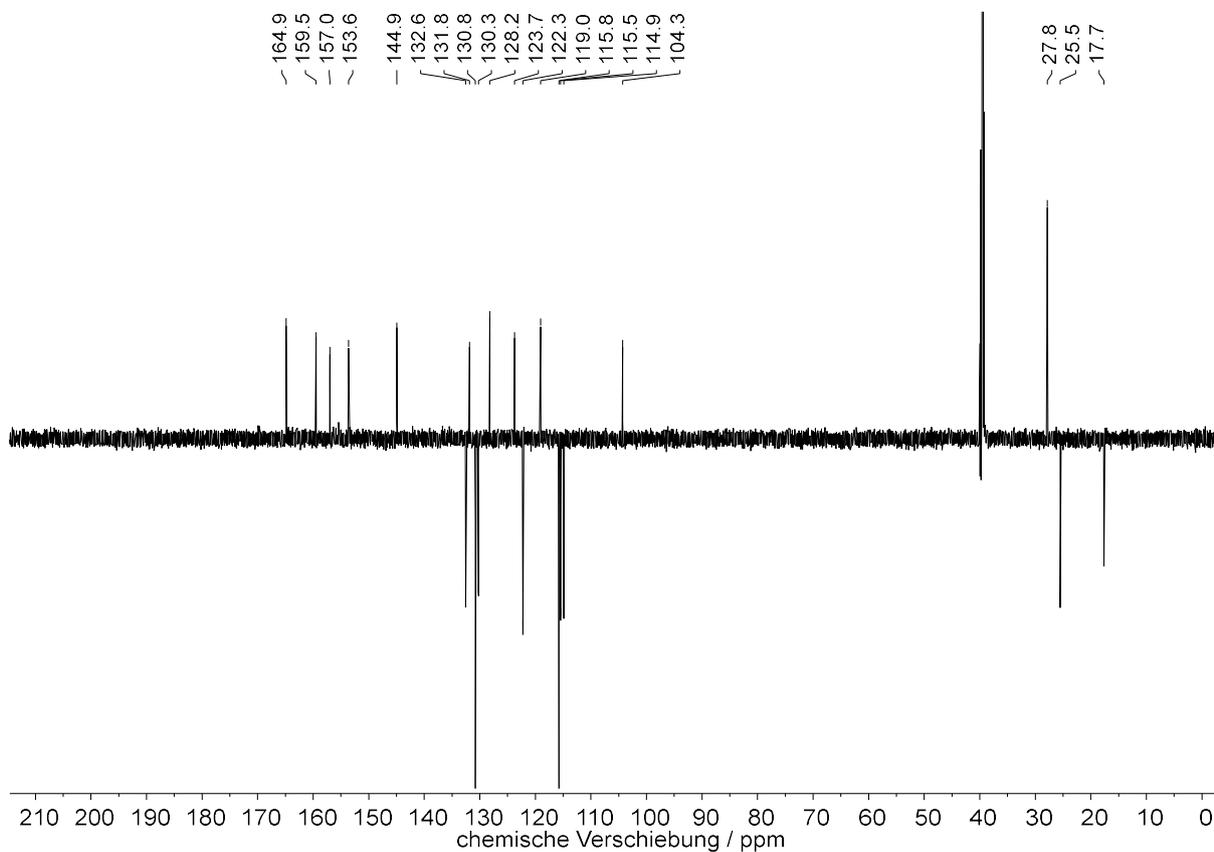


Abbildung 8.44:  $^{13}\text{C}$ -DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K) von 3-Brom-Rubrolid R 172d.

# NMR-Spektren

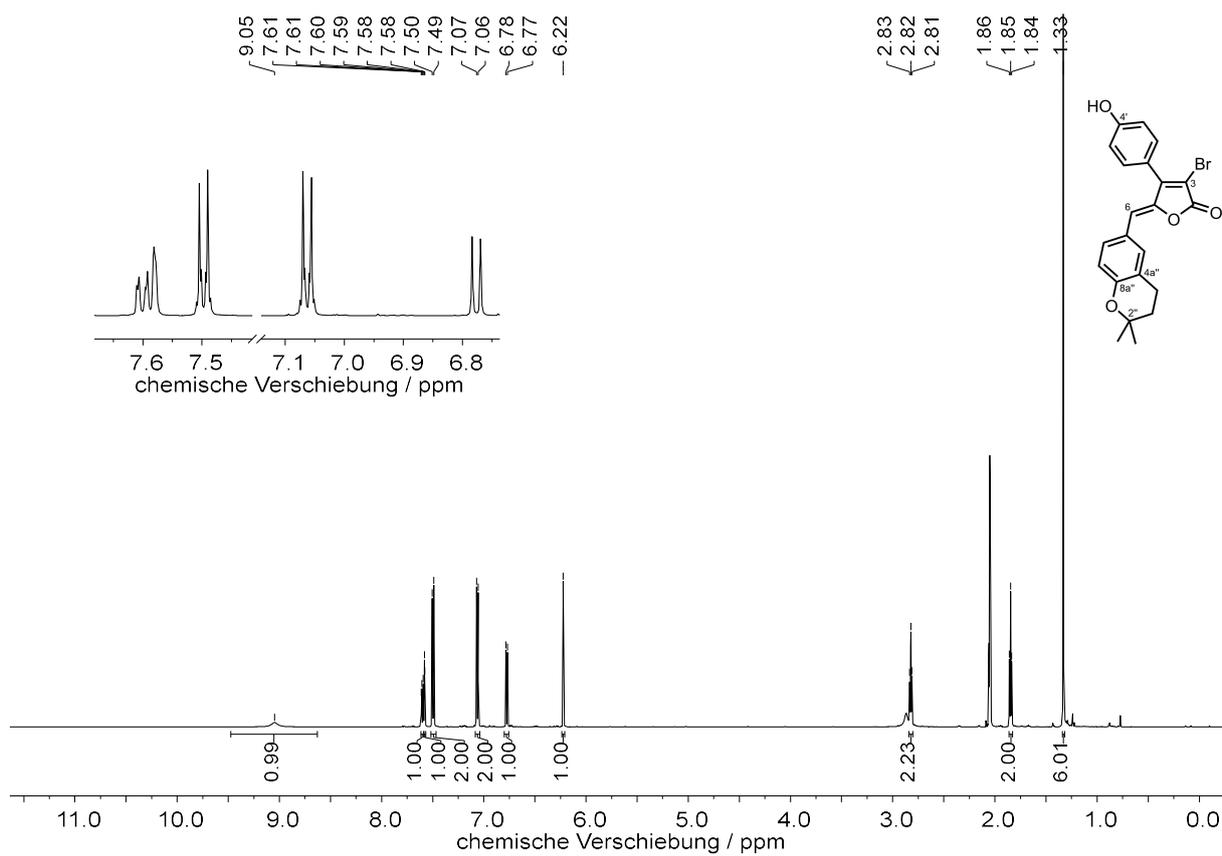


Abbildung 8.45: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-Rubrolid S 172e.

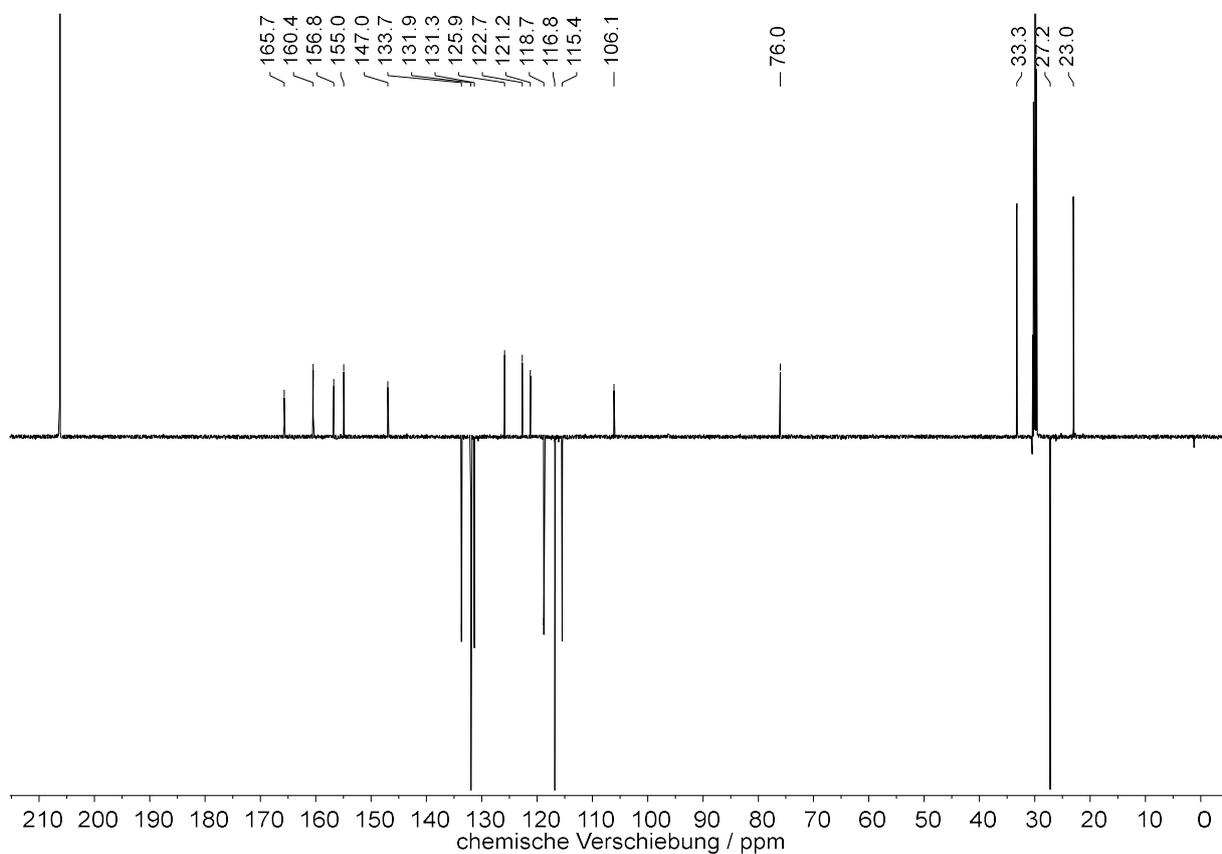


Abbildung 8.46: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-Rubrolid S 172e.

# NMR-Spektren

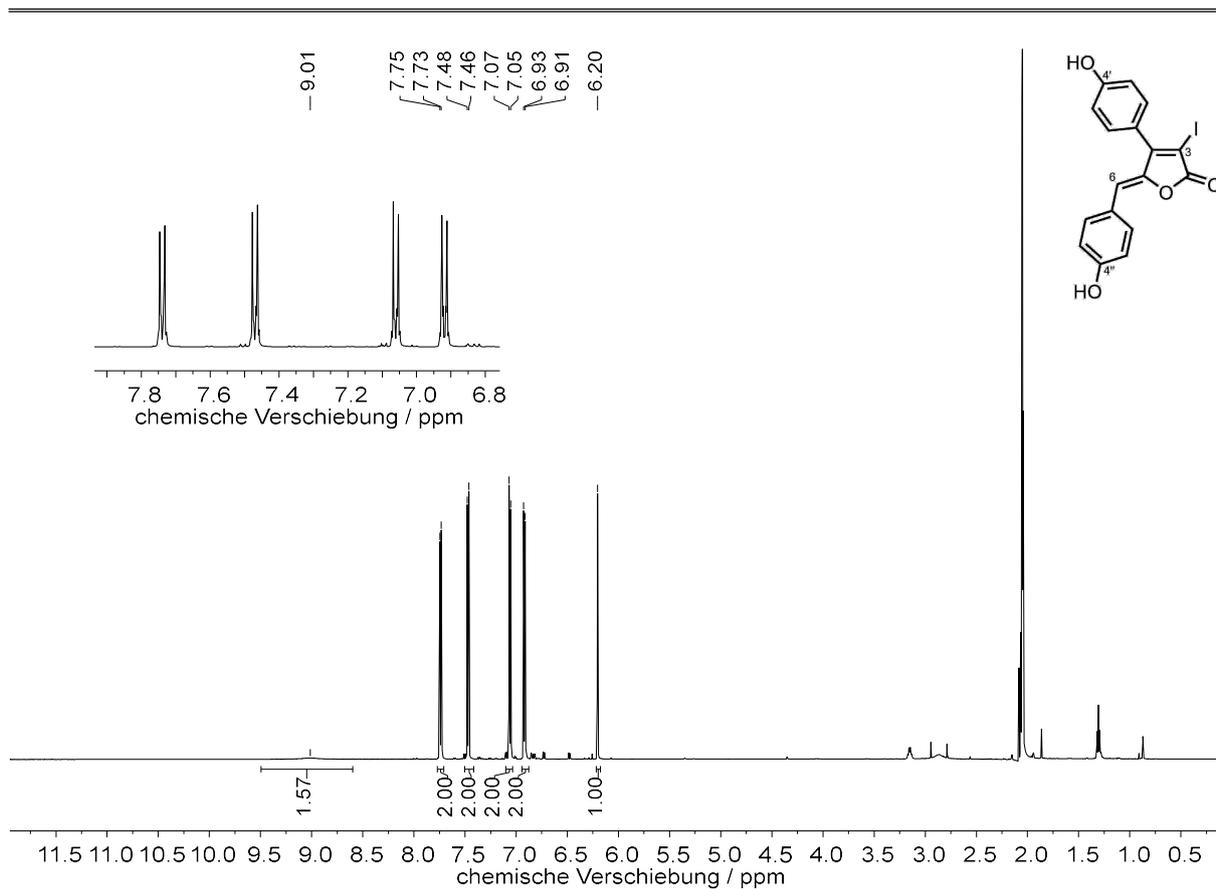


Abbildung 8.47: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Iod-Rubrolid E 175a.

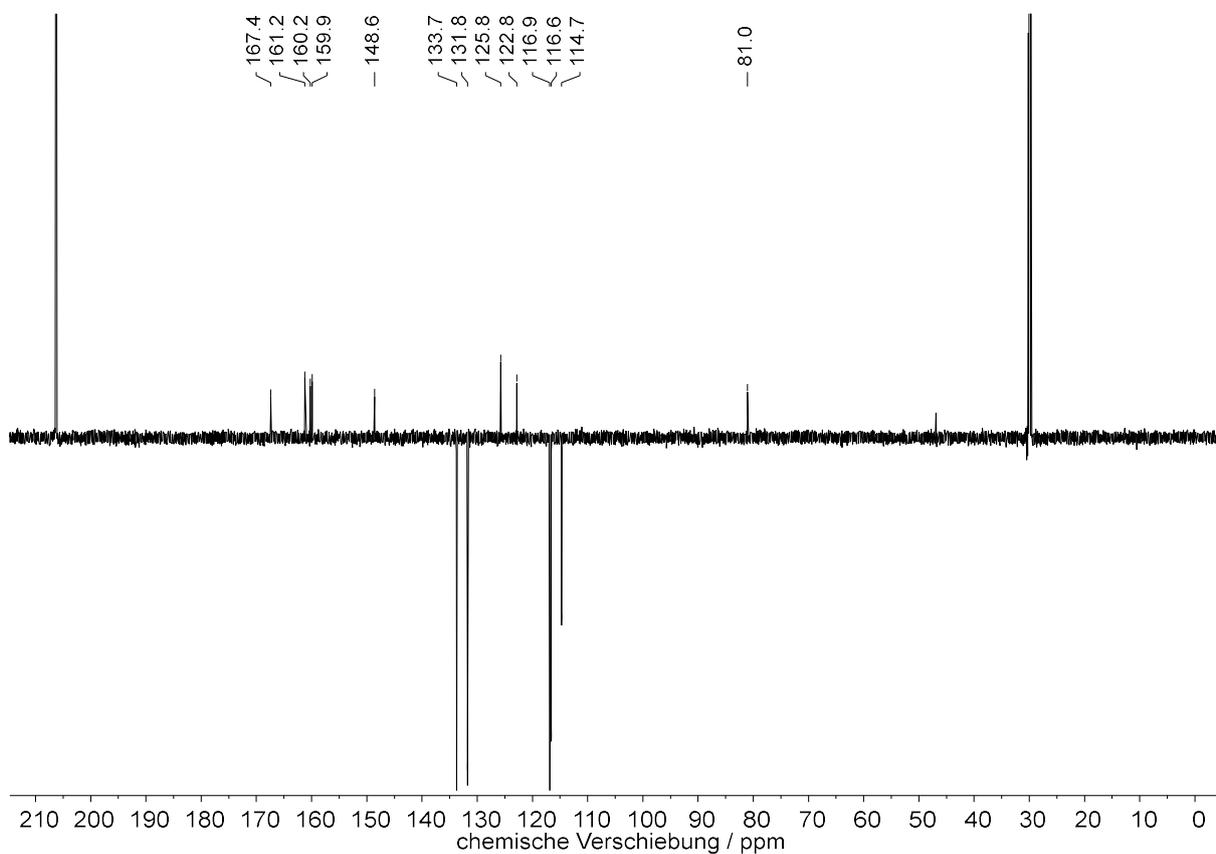


Abbildung 8.48: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Iod-Rubrolid E 175a.

# NMR-Spektren

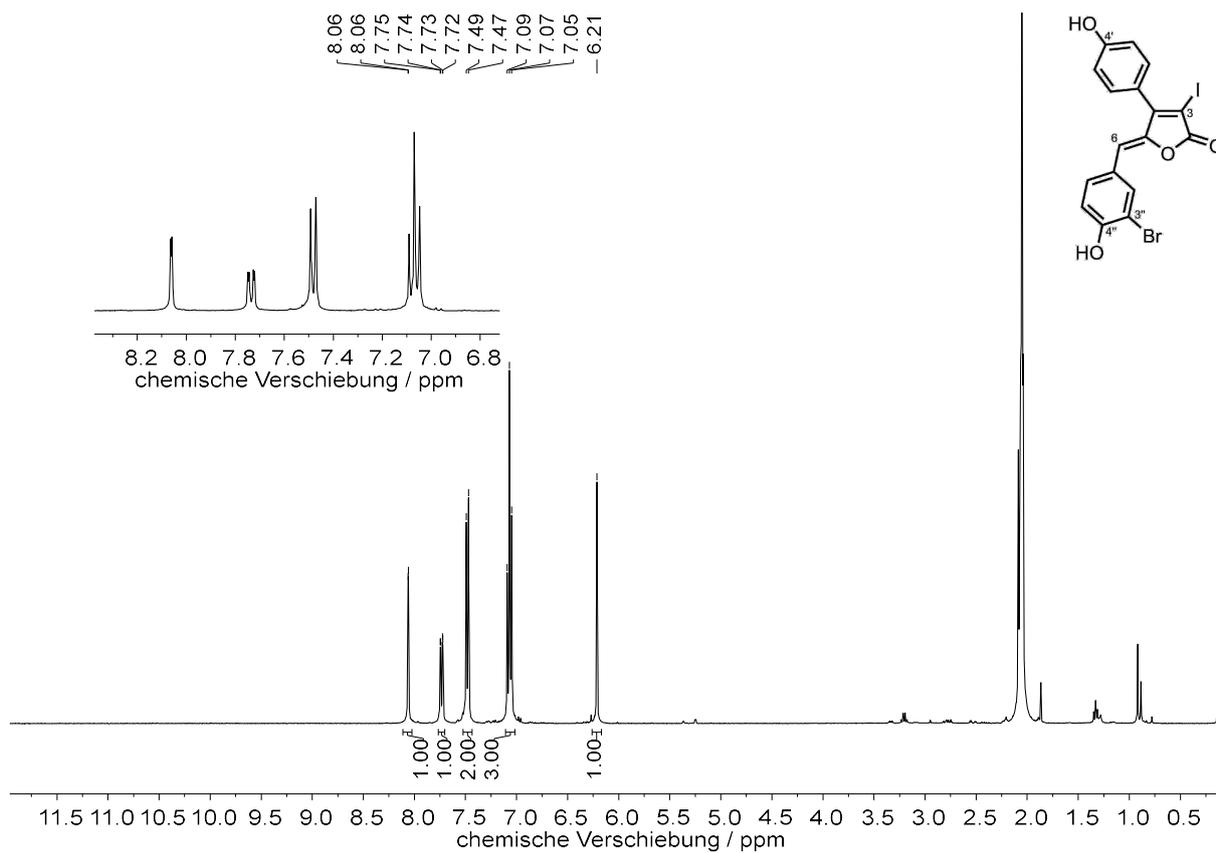


Abbildung 8.49: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Iod-Rubrolid M 175b.

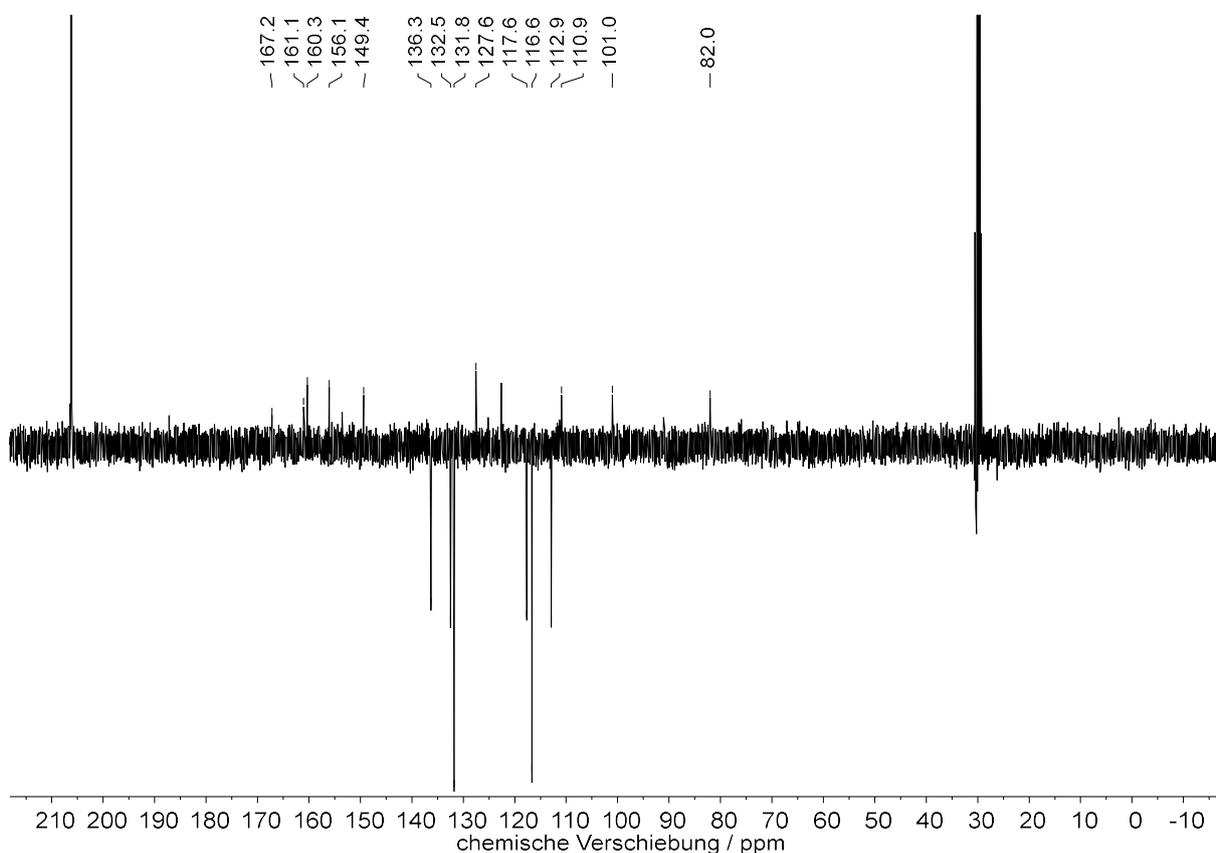


Abbildung 8.50: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Iod-Rubrolid M 175b.

# NMR-Spektren

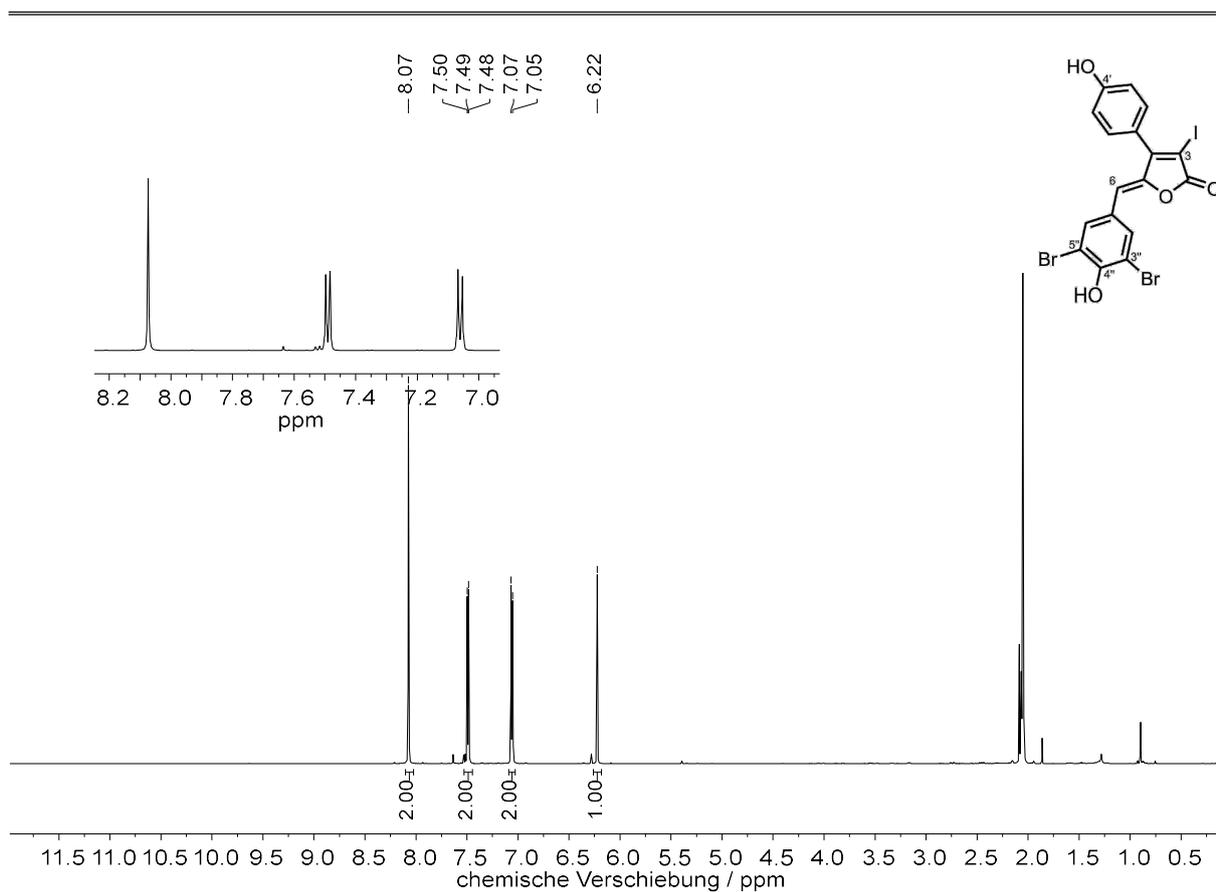


Abbildung 8.51: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Iod-Rubrolid L 175c.

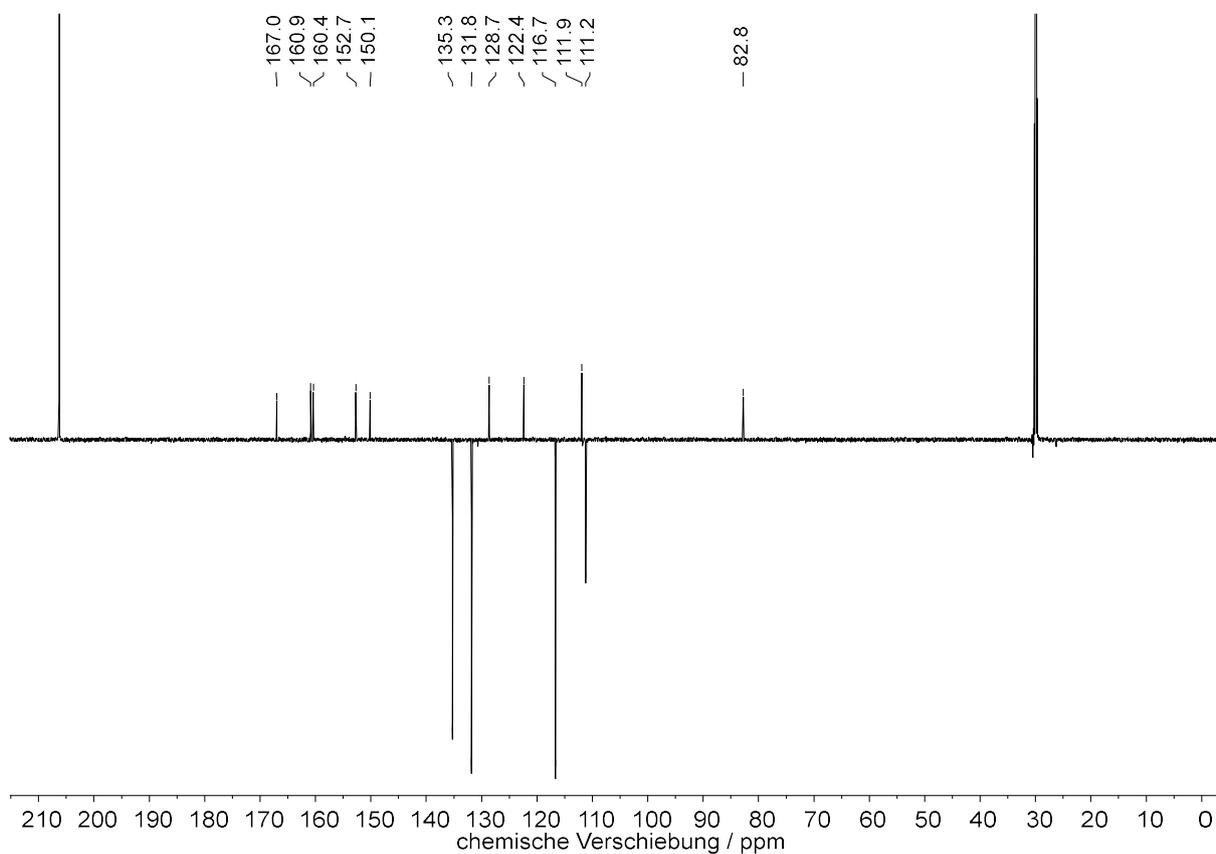


Abbildung 8.52: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Iod-Rubrolid L 175c.

# NMR-Spektren

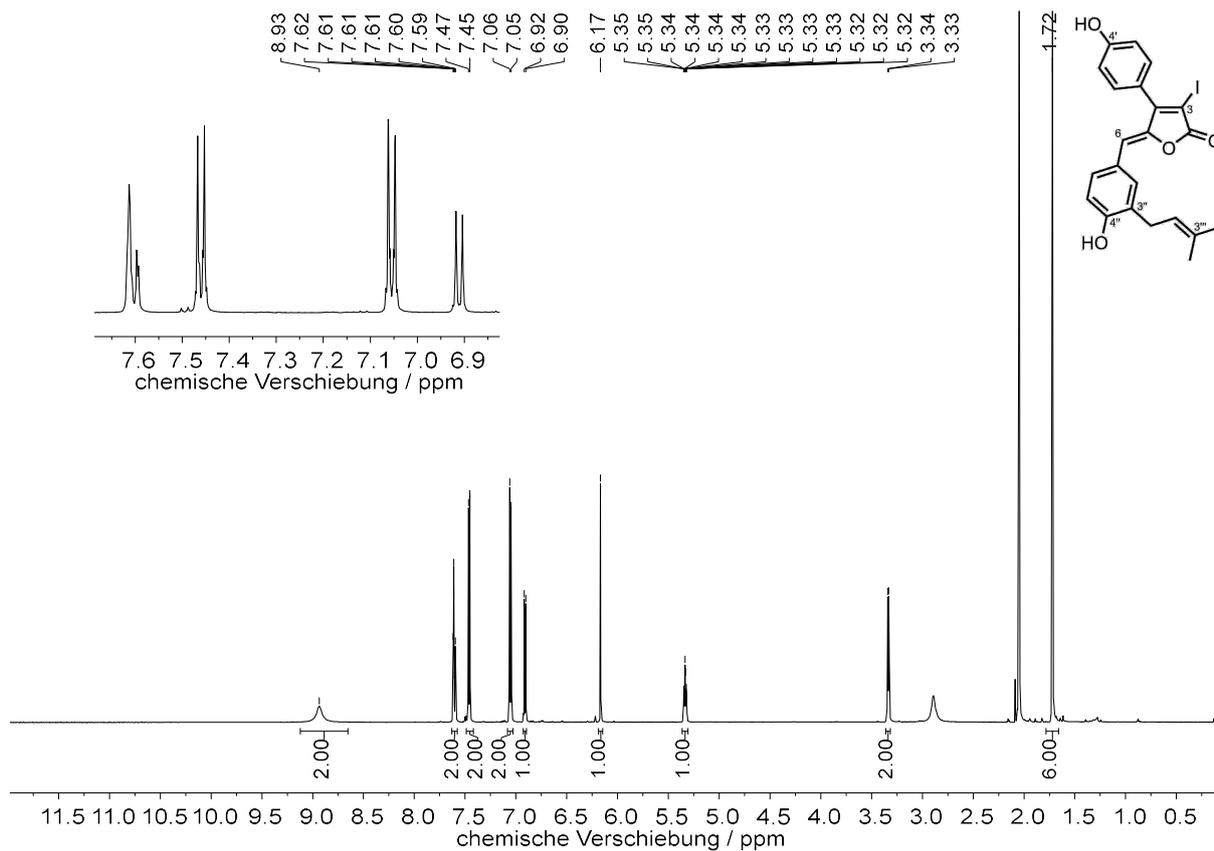


Abbildung 8.53: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Iod-Rubrolid R 175d.

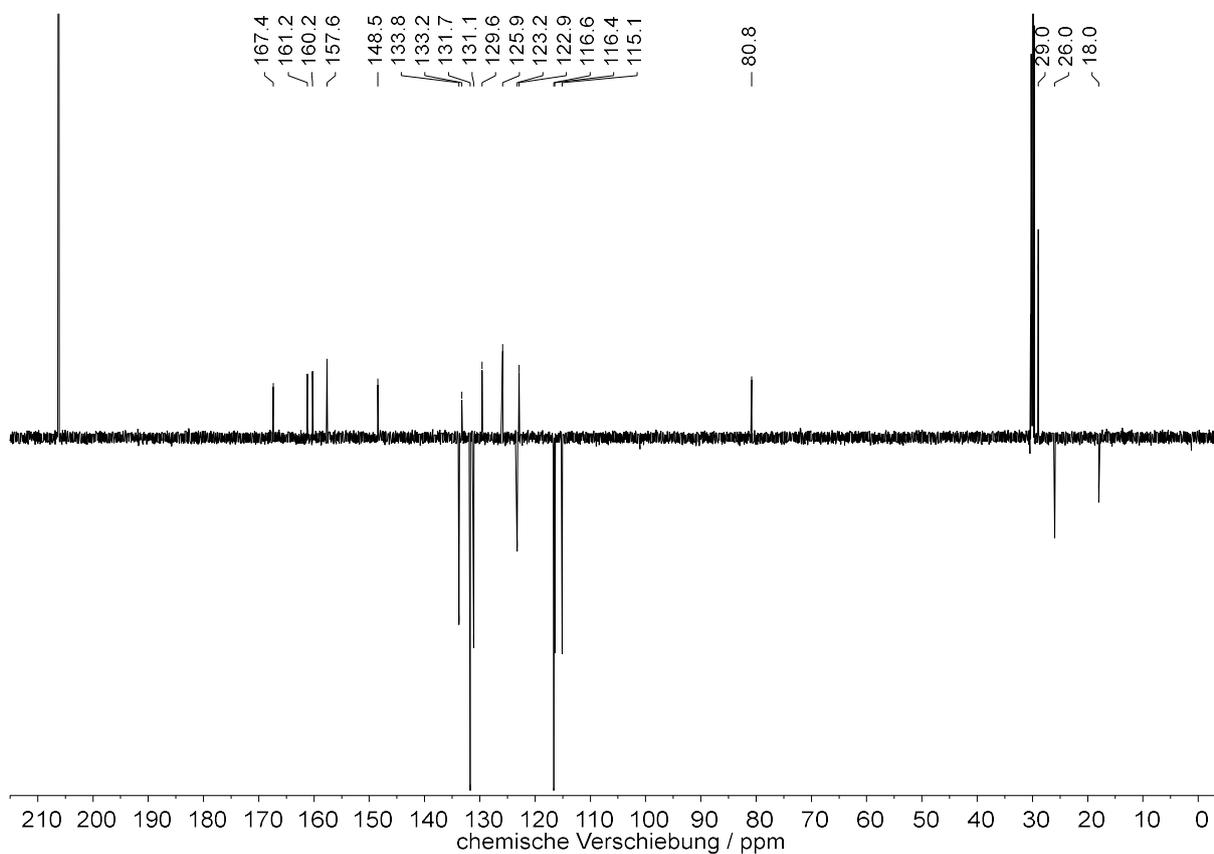


Abbildung 8.54: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Iod-Rubrolid R 175d.

# NMR-Spektren

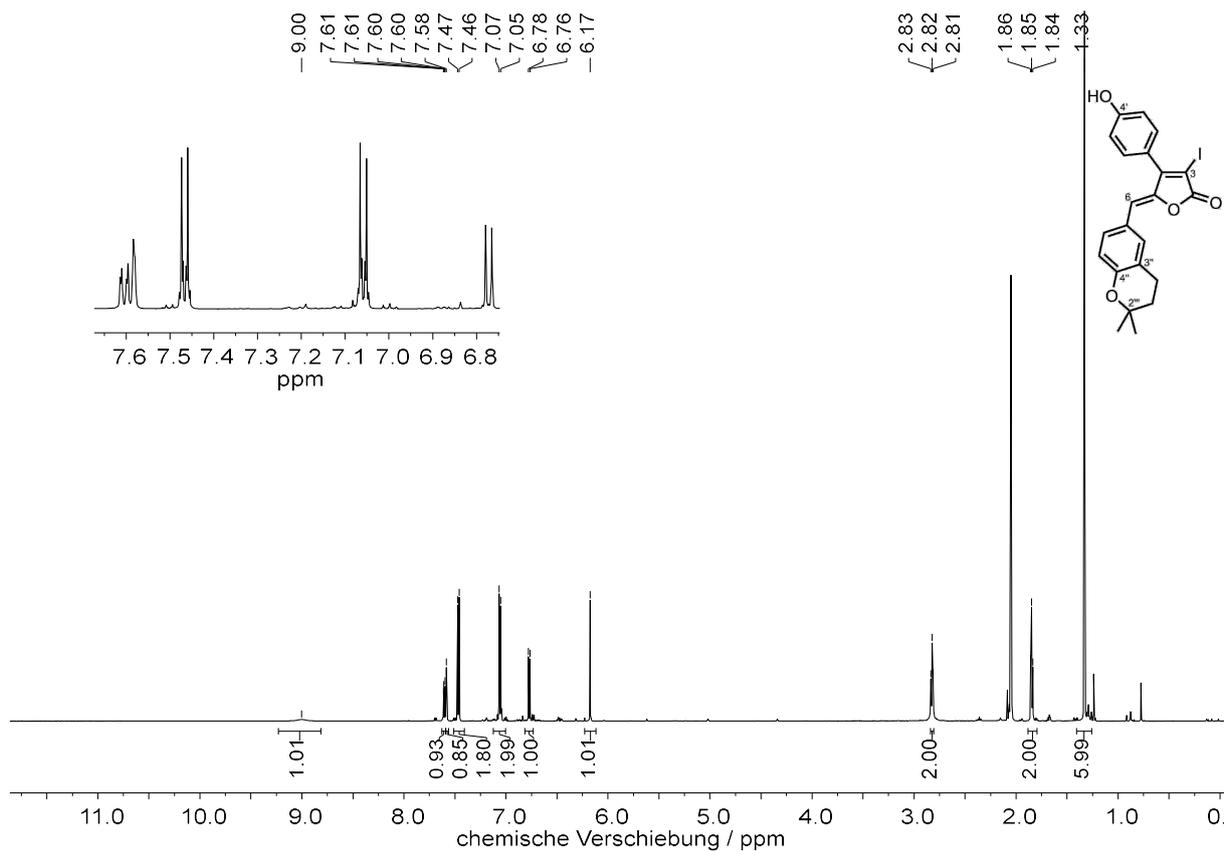


Abbildung 8.55: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Iod-Rubrolid S 175e.

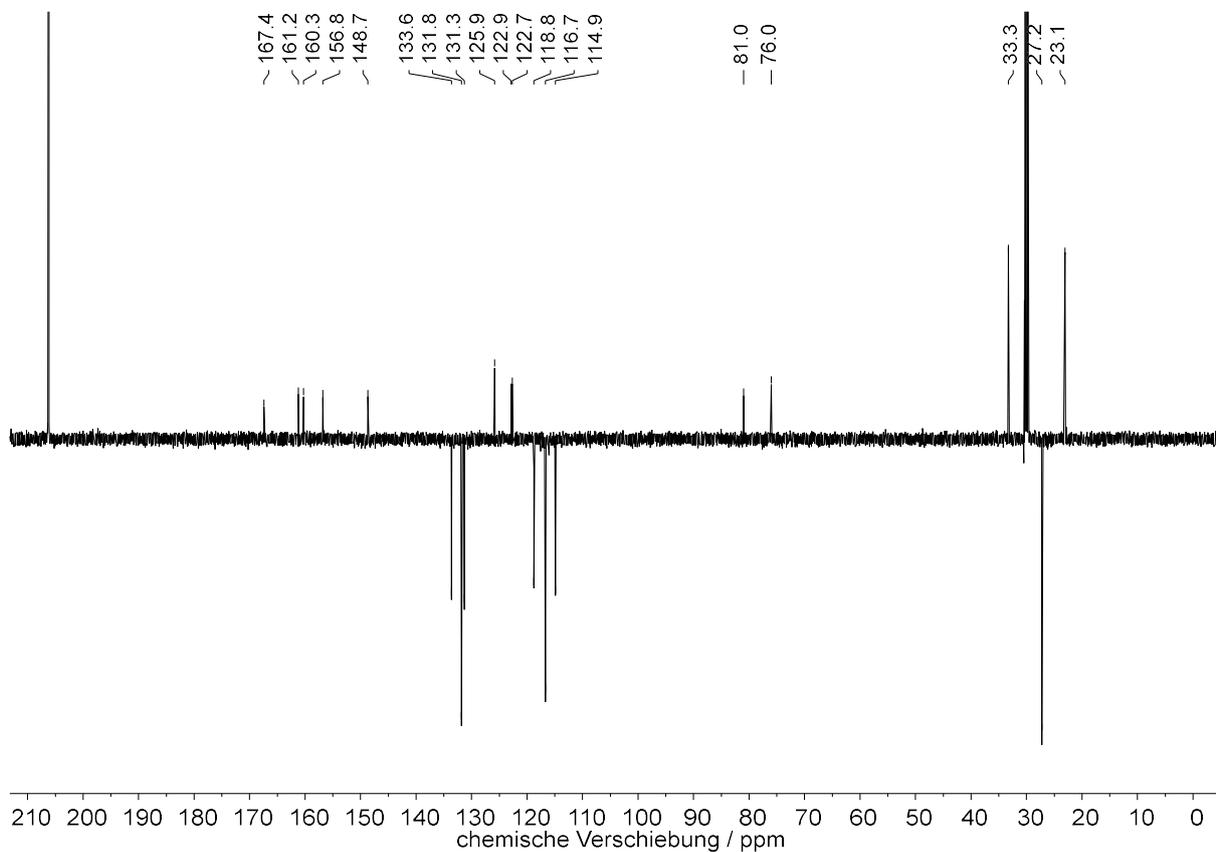


Abbildung 8.56: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Iod-Rubrolid S 175e.

# NMR-Spektren

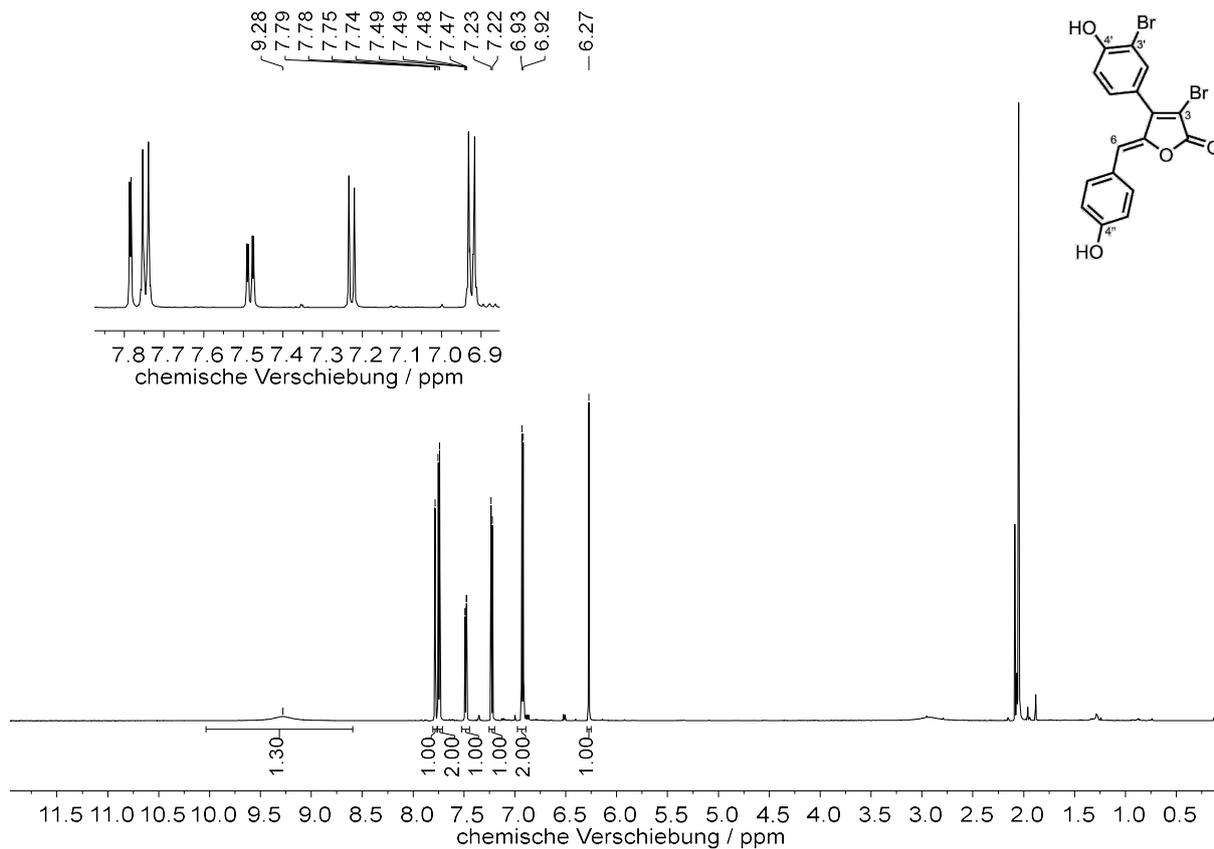


Abbildung 8.57: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 300 K) von 3,3'-Dibrom-Rubrolid E 173a.

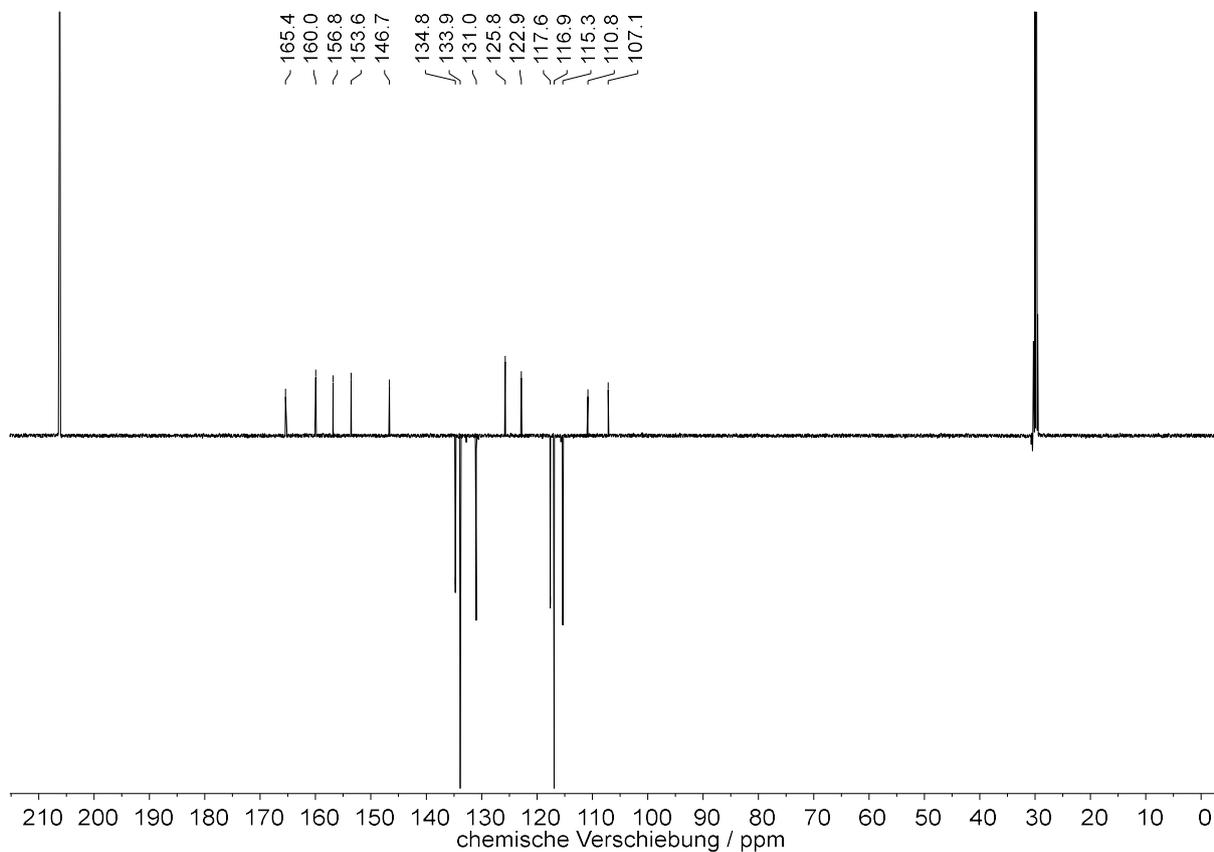


Abbildung 8.58: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 300 K) von 3,3'-Dibrom-Rubrolid E 173a.

# NMR-Spektren

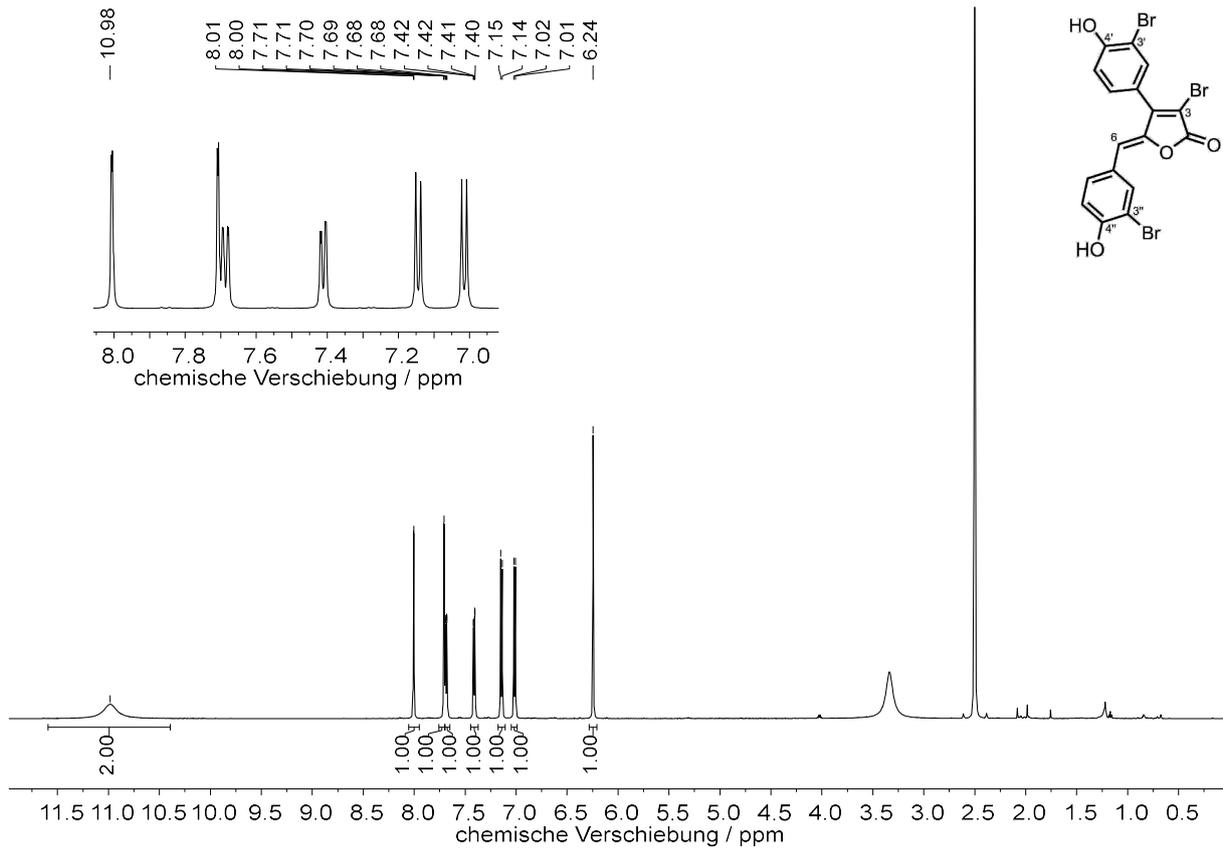


Abbildung 8.59: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-Rubrolid K 173b.

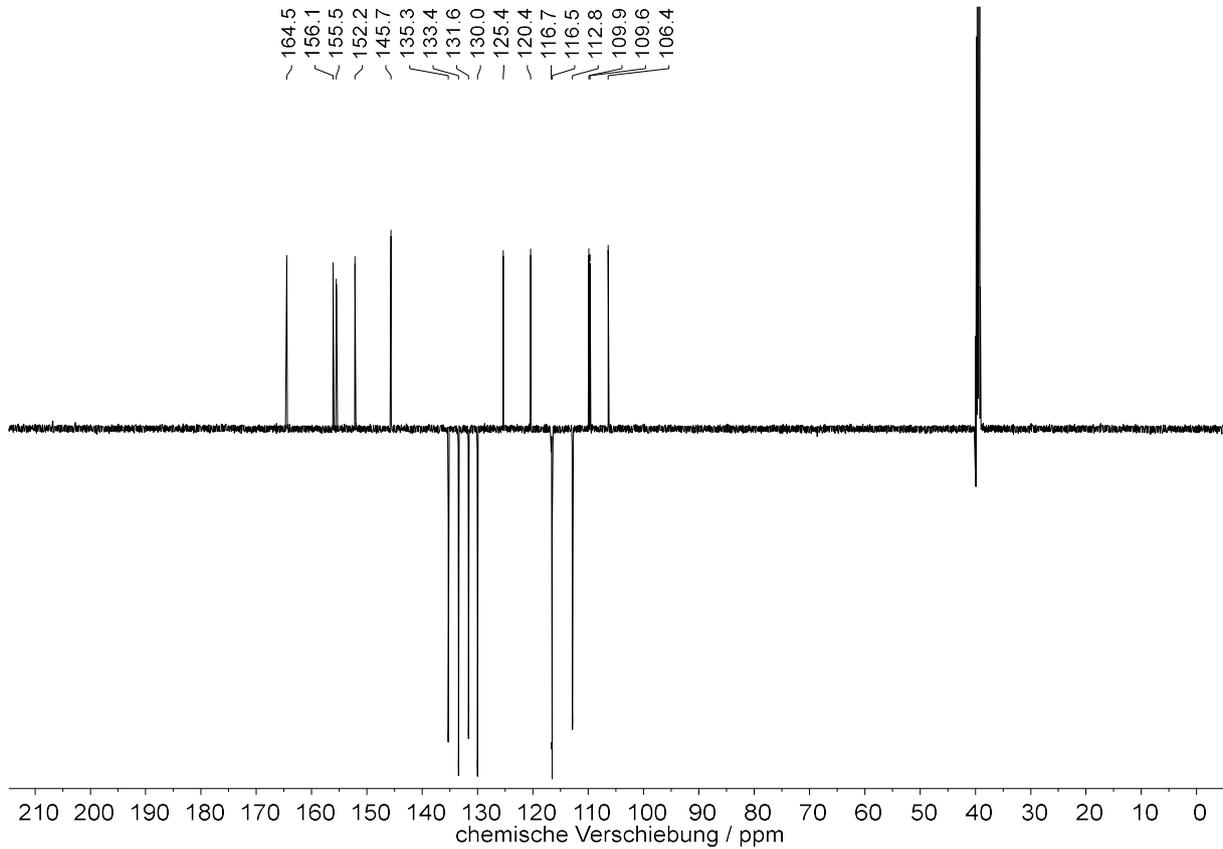


Abbildung 8.60: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-Rubrolid K 173b.

# NMR-Spektren

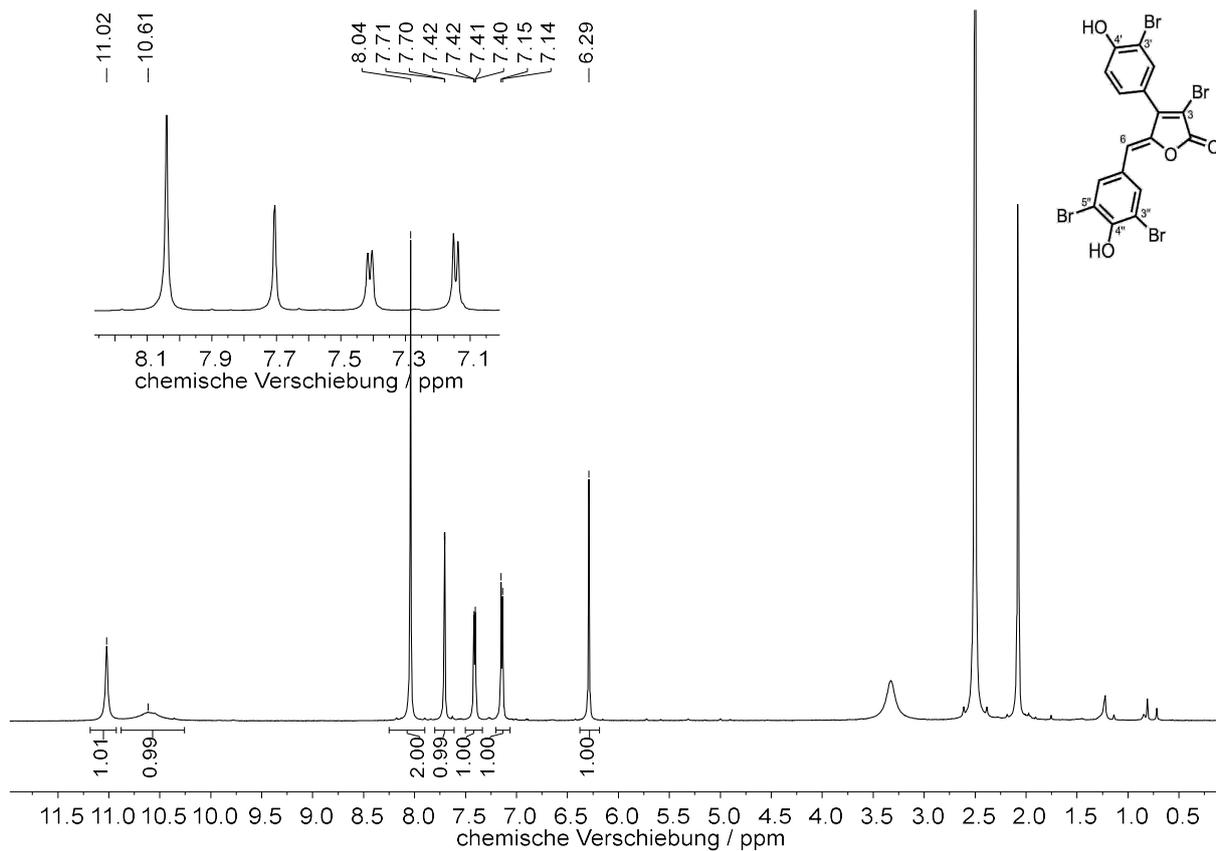


Abbildung 8.61: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-Rubrolid I 173c.

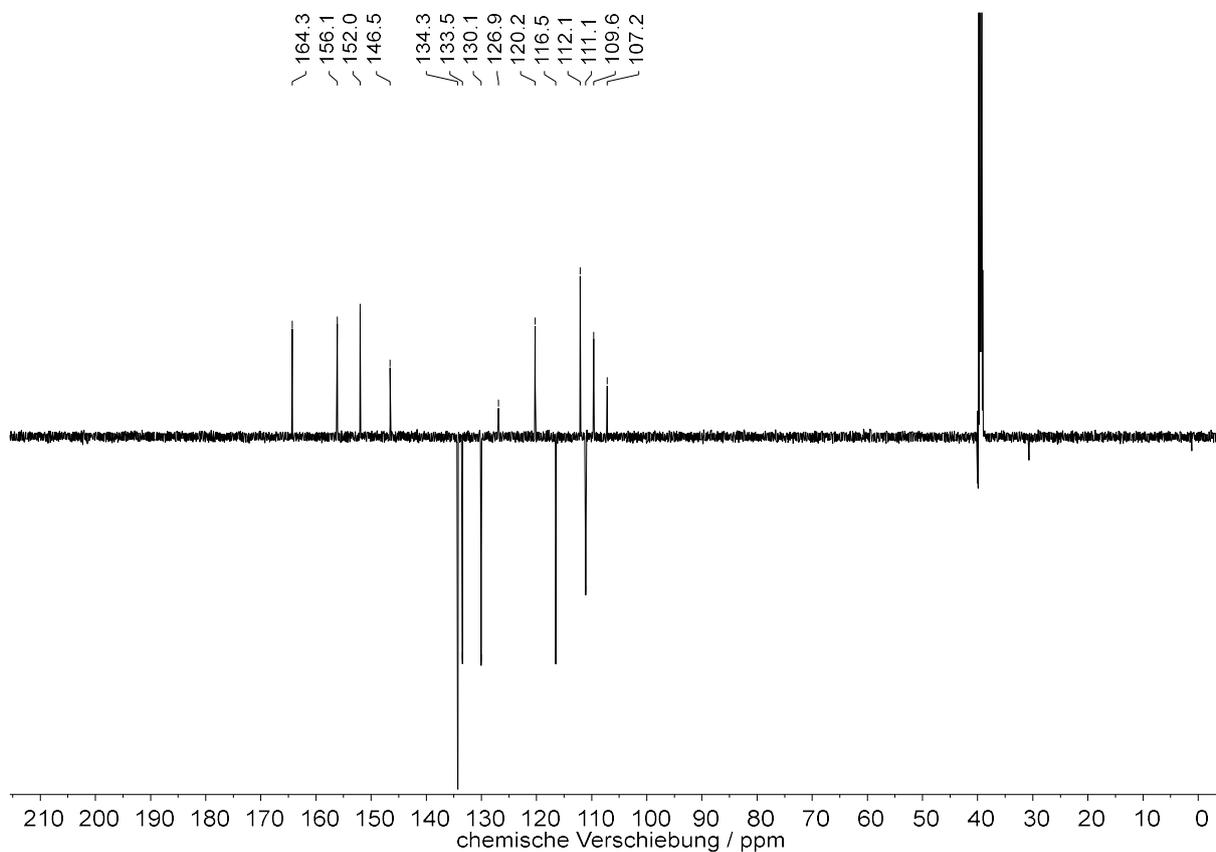


Abbildung 8.62: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-Rubrolid I 173c.

# NMR-Spektren

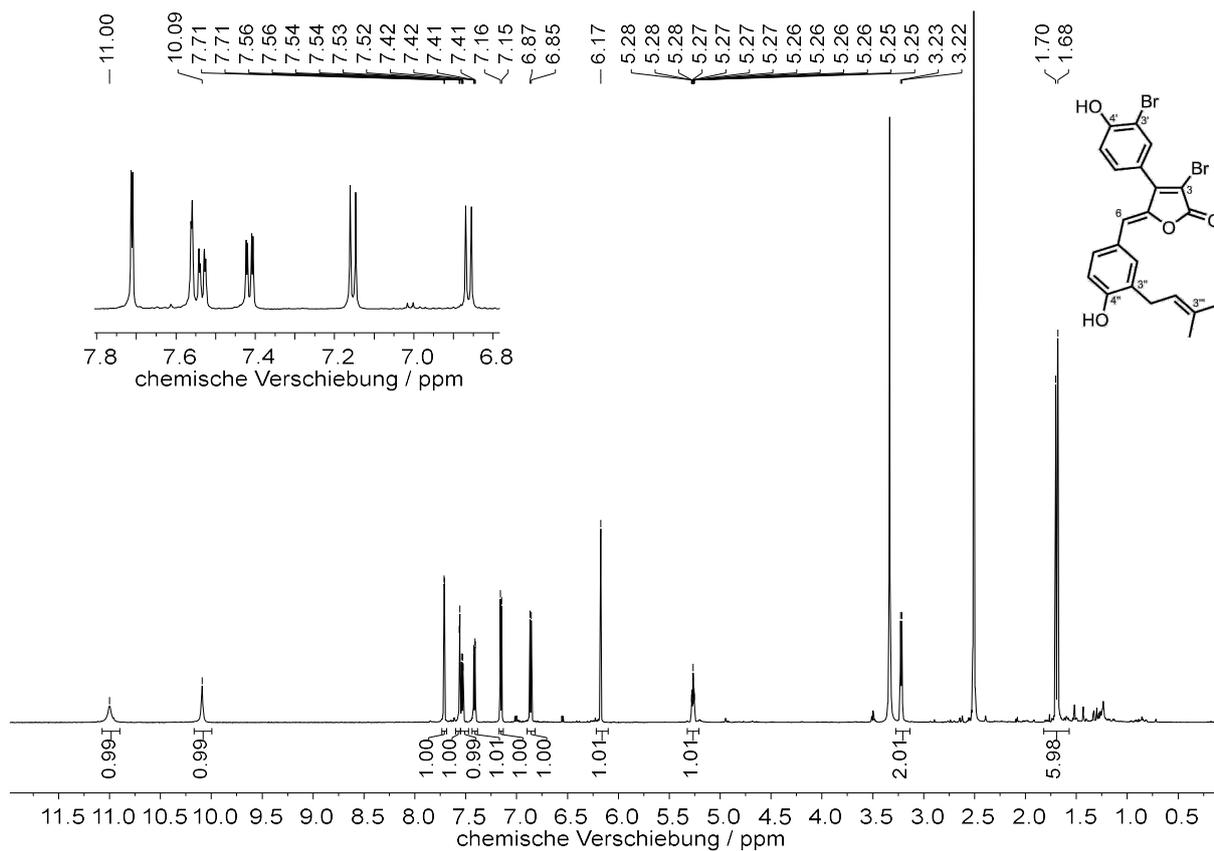


Abbildung 8.63: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3,3'-Dibrom-Rubrolid R 173d.

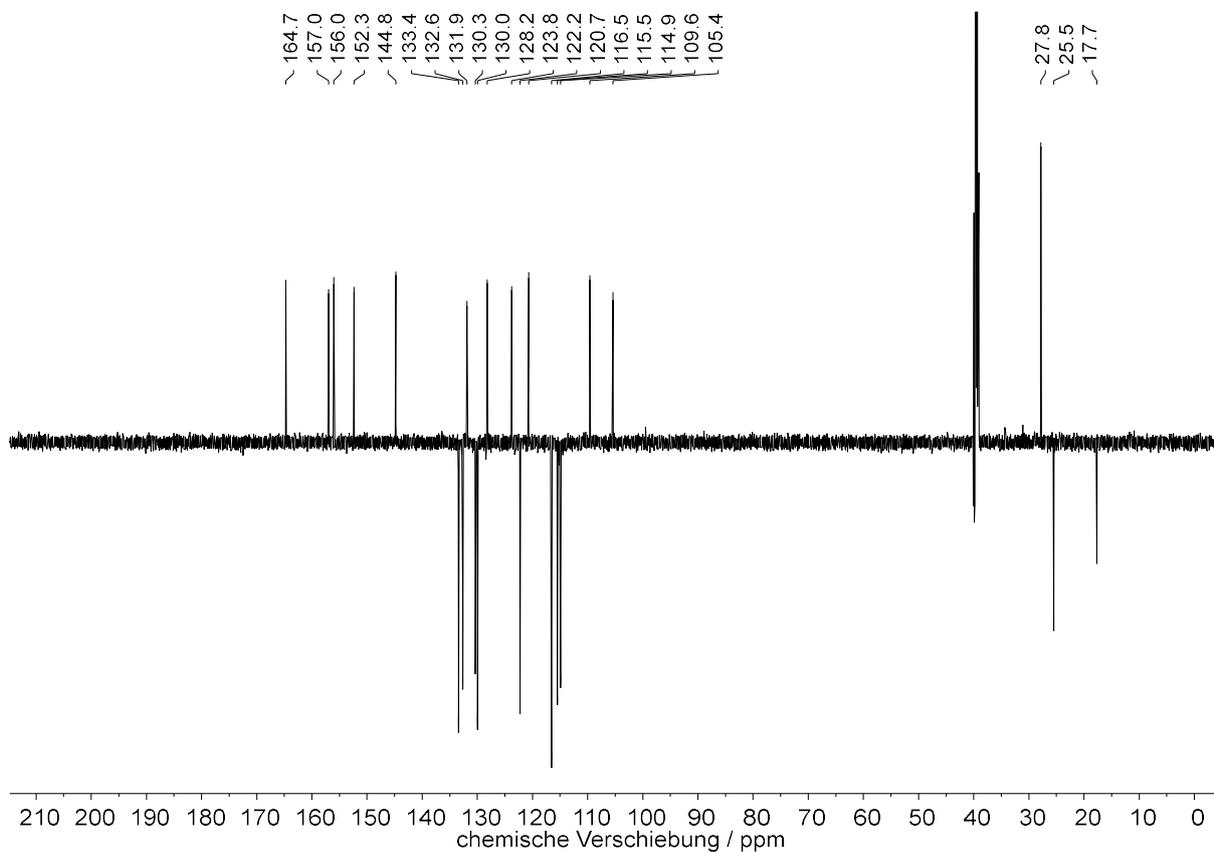


Abbildung 8.64: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3,3'-Dibrom-Rubrolid R 173d.

# NMR-Spektren

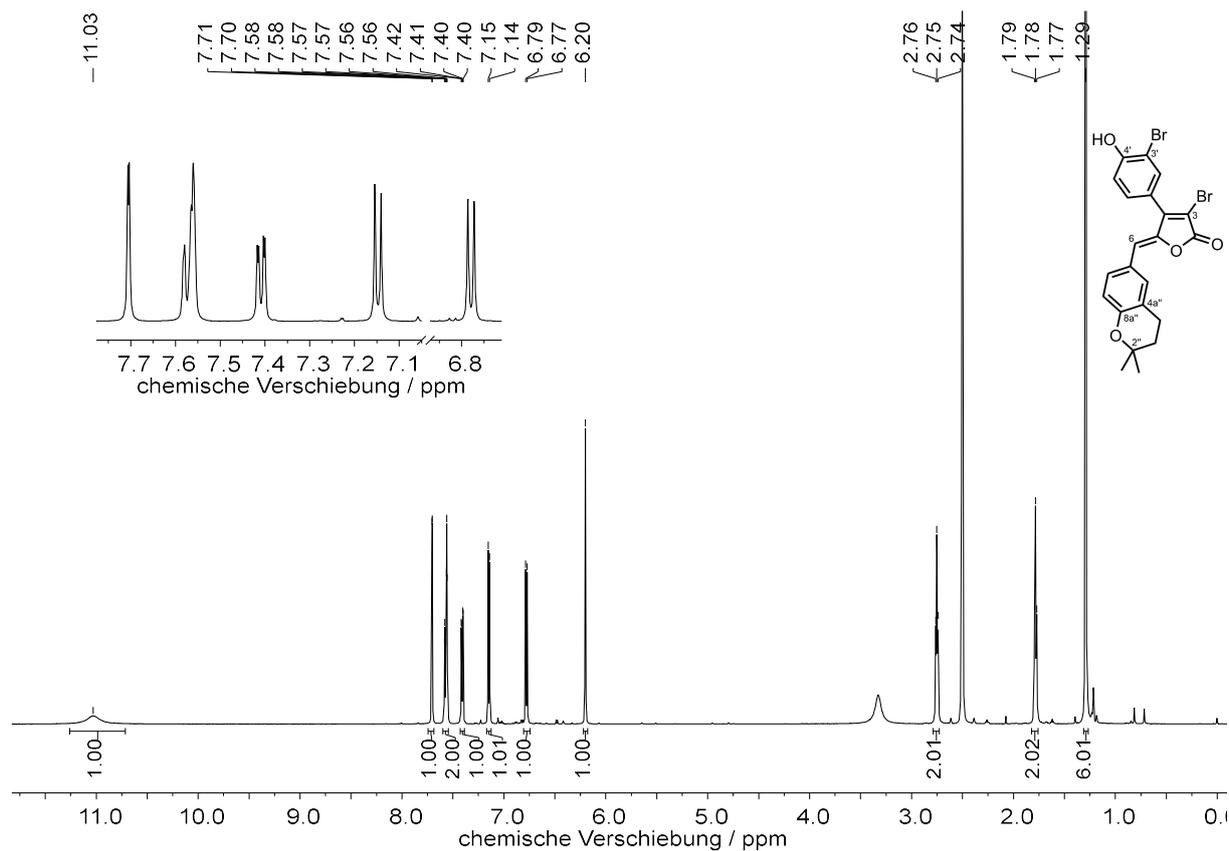


Abbildung 8.65:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K) von 3,3'-Dibrom-Rubrolid S 173e.

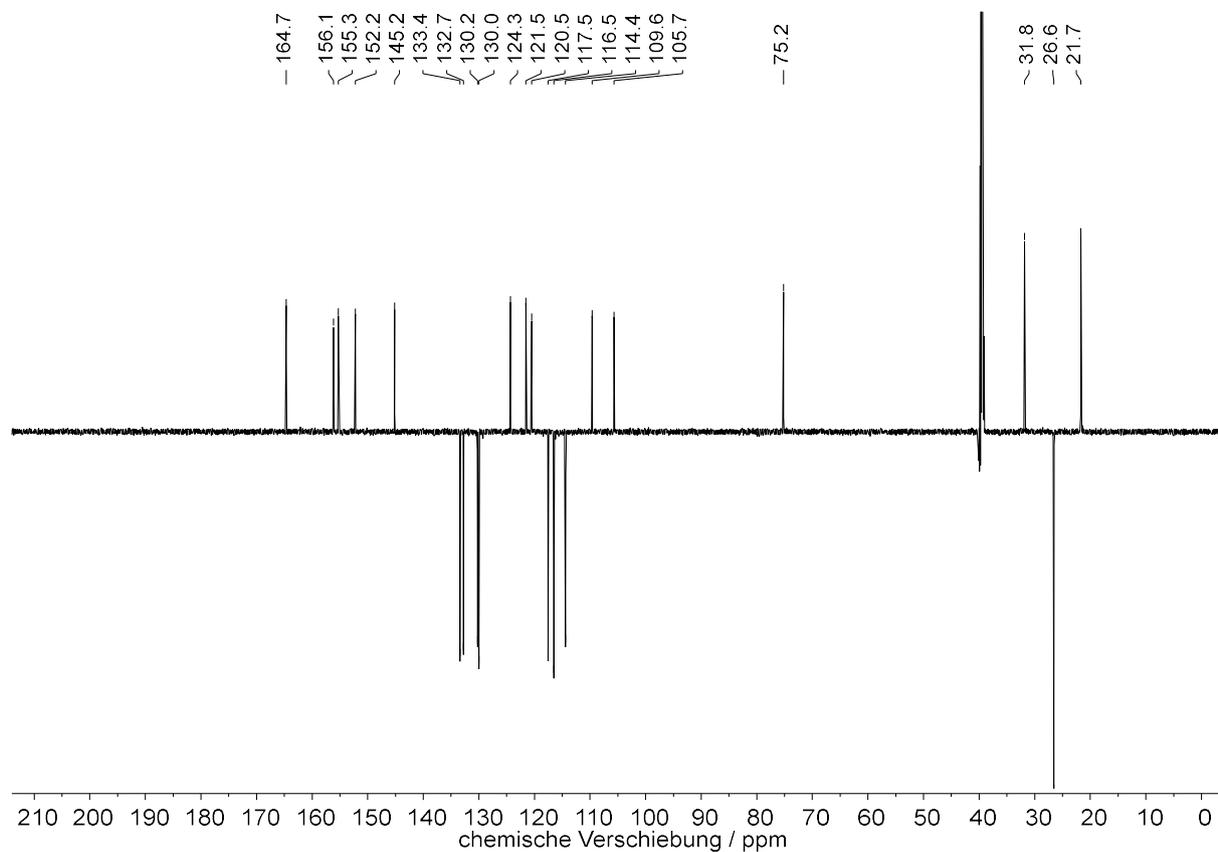


Abbildung 8.66:  $^{13}\text{C}$ -DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K) von 3,3'-Dibrom-Rubrolid S 173e.

# NMR-Spektren

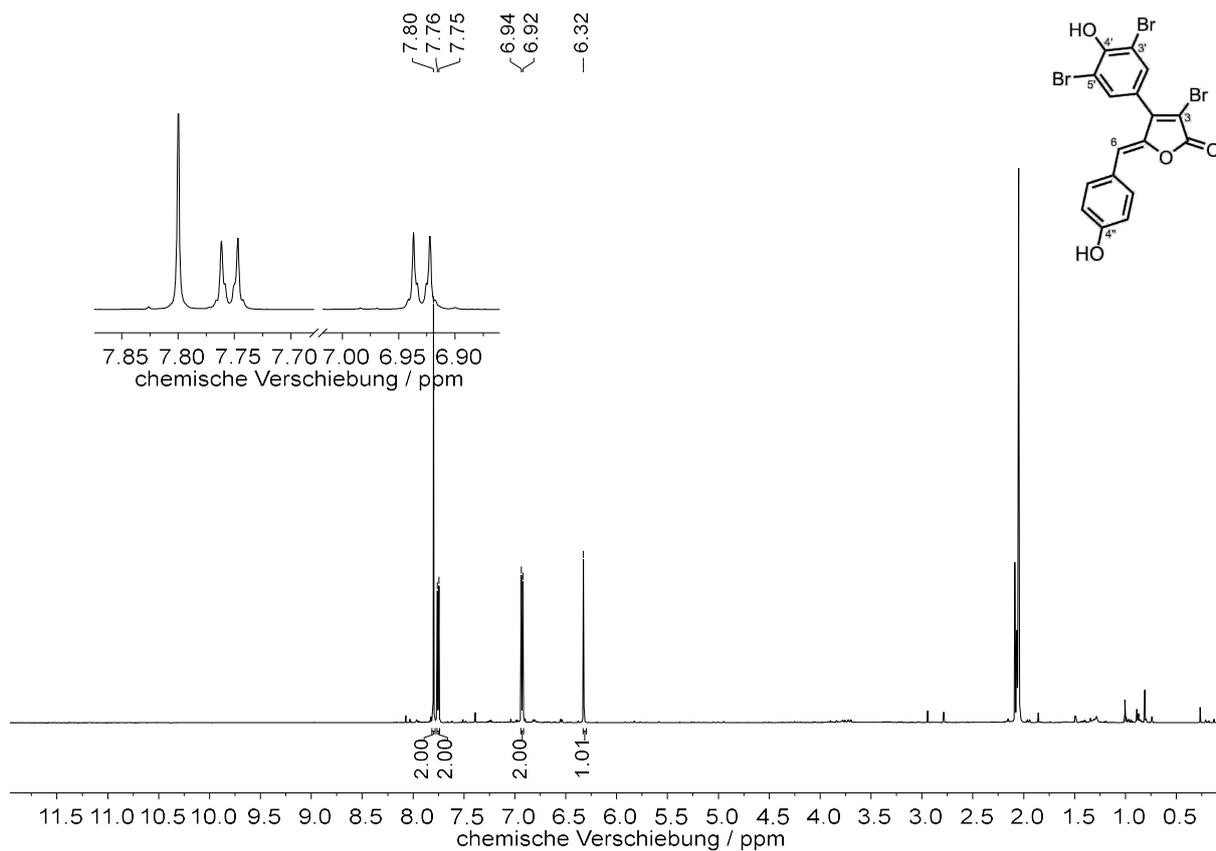


Abbildung 8.67: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-Rubrolid D 174a.

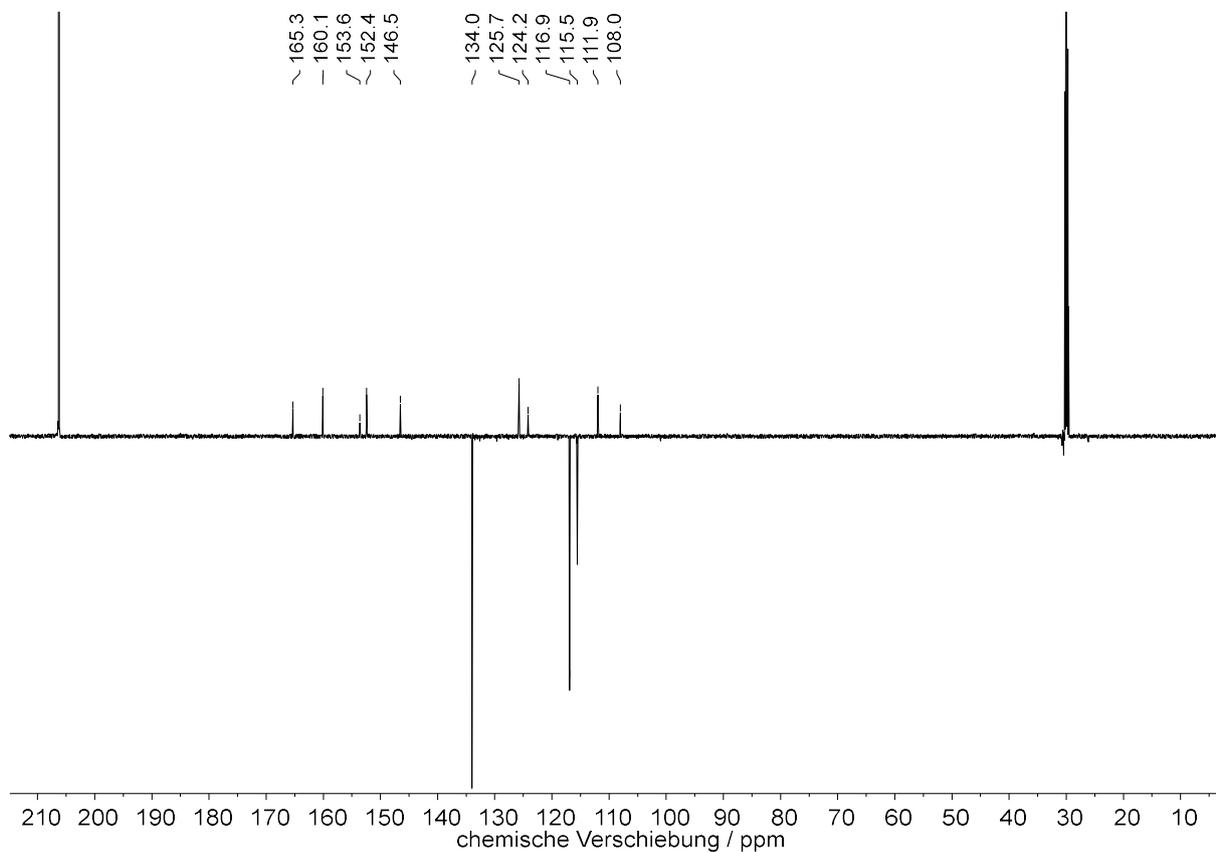


Abbildung 8.68: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-Rubrolid D 174a.

# NMR-Spektren

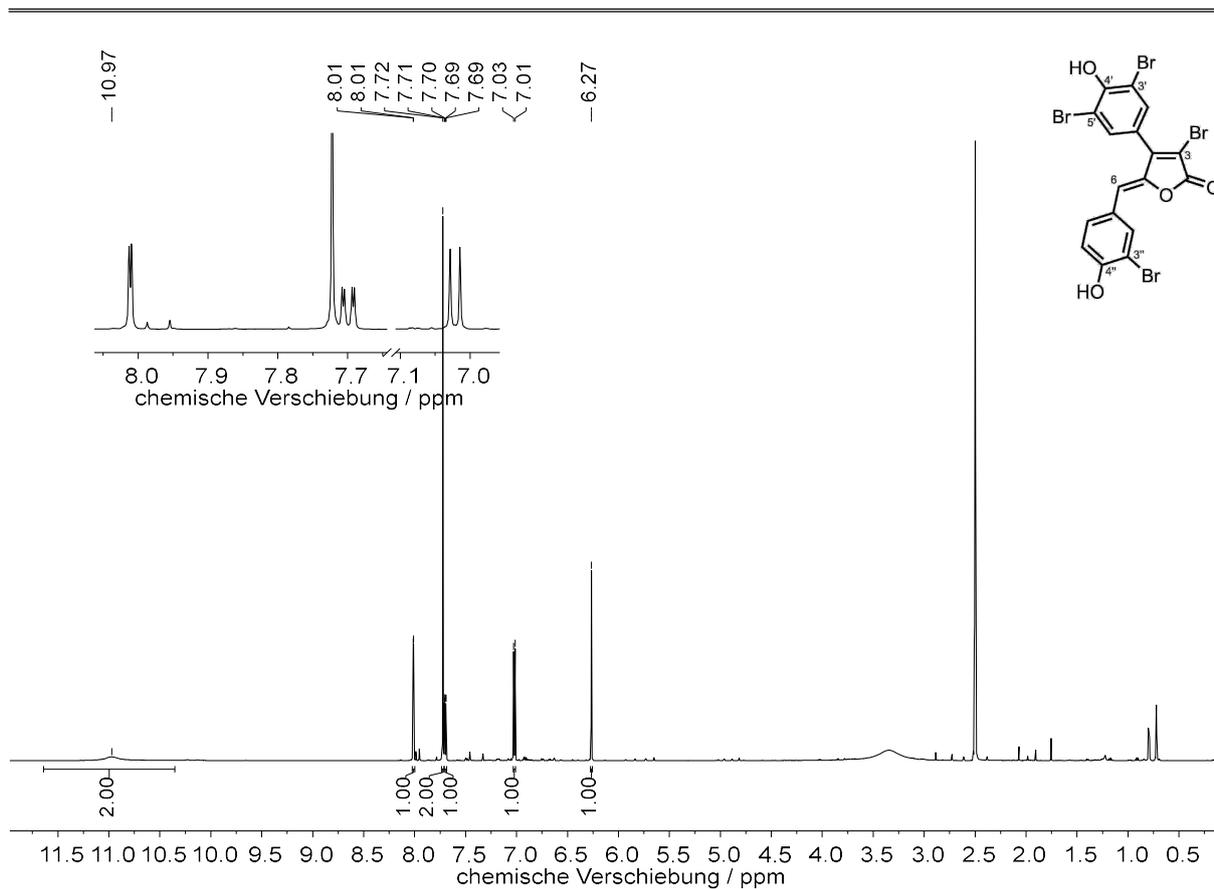


Abbildung 8.69: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3,3''-Dibrom-Rubrolid D 174b.

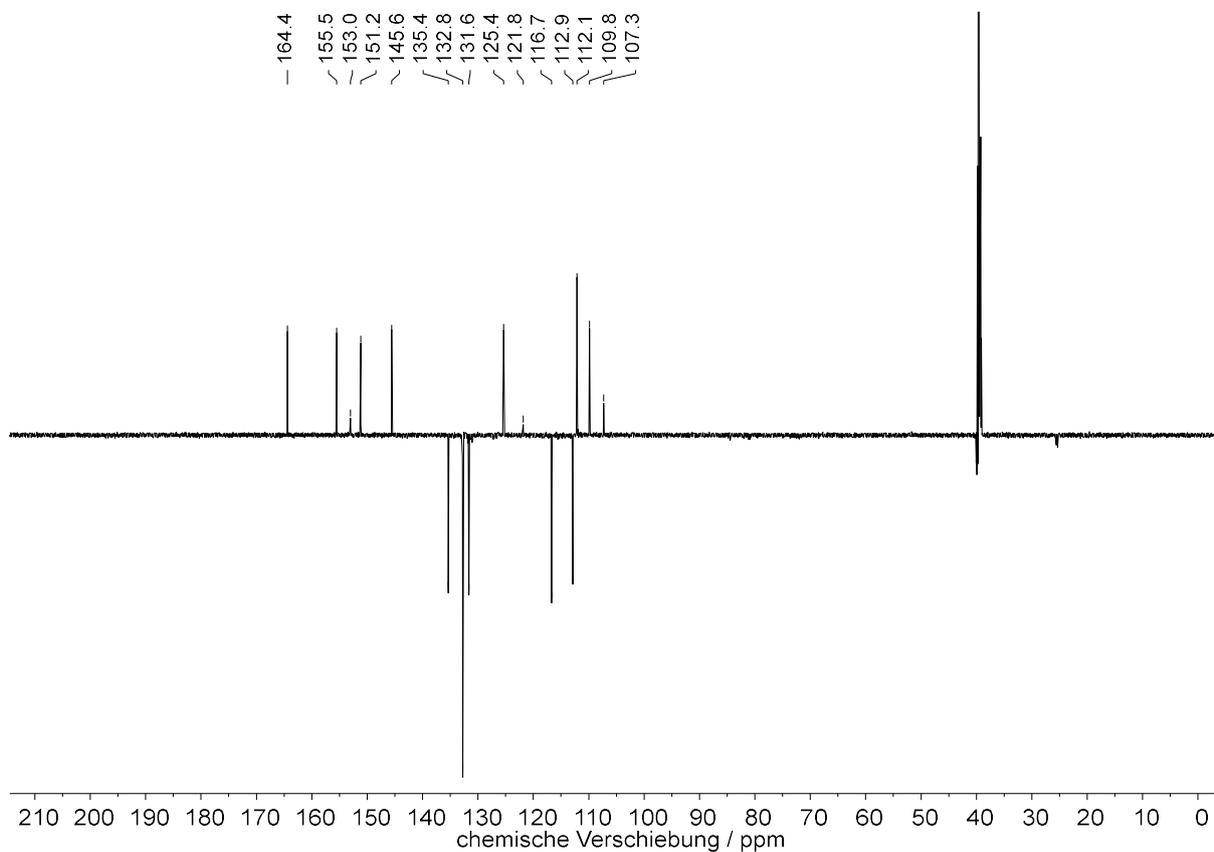


Abbildung 8.70: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3,3''-Dibrom-Rubrolid D 174b.

# NMR-Spektren

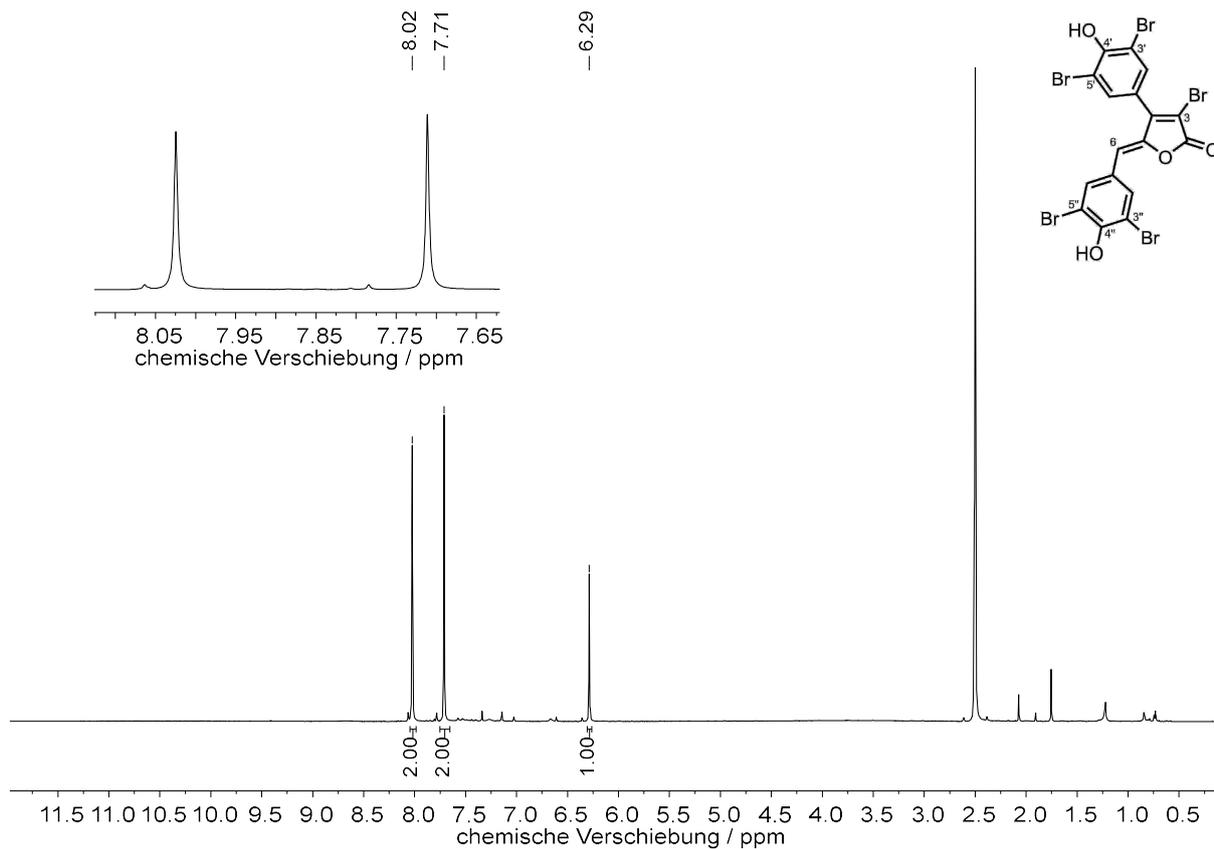


Abbildung 8.71: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-Rubrolid A 174c.

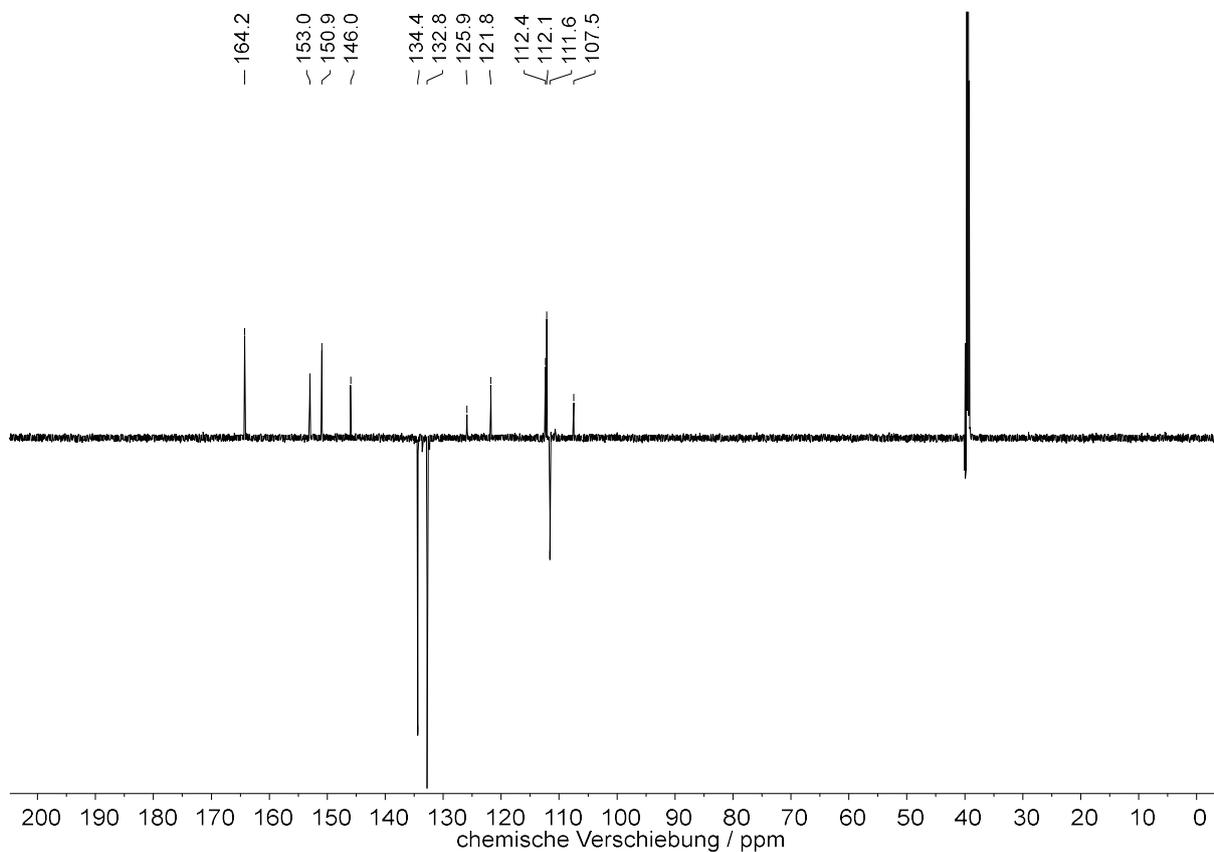
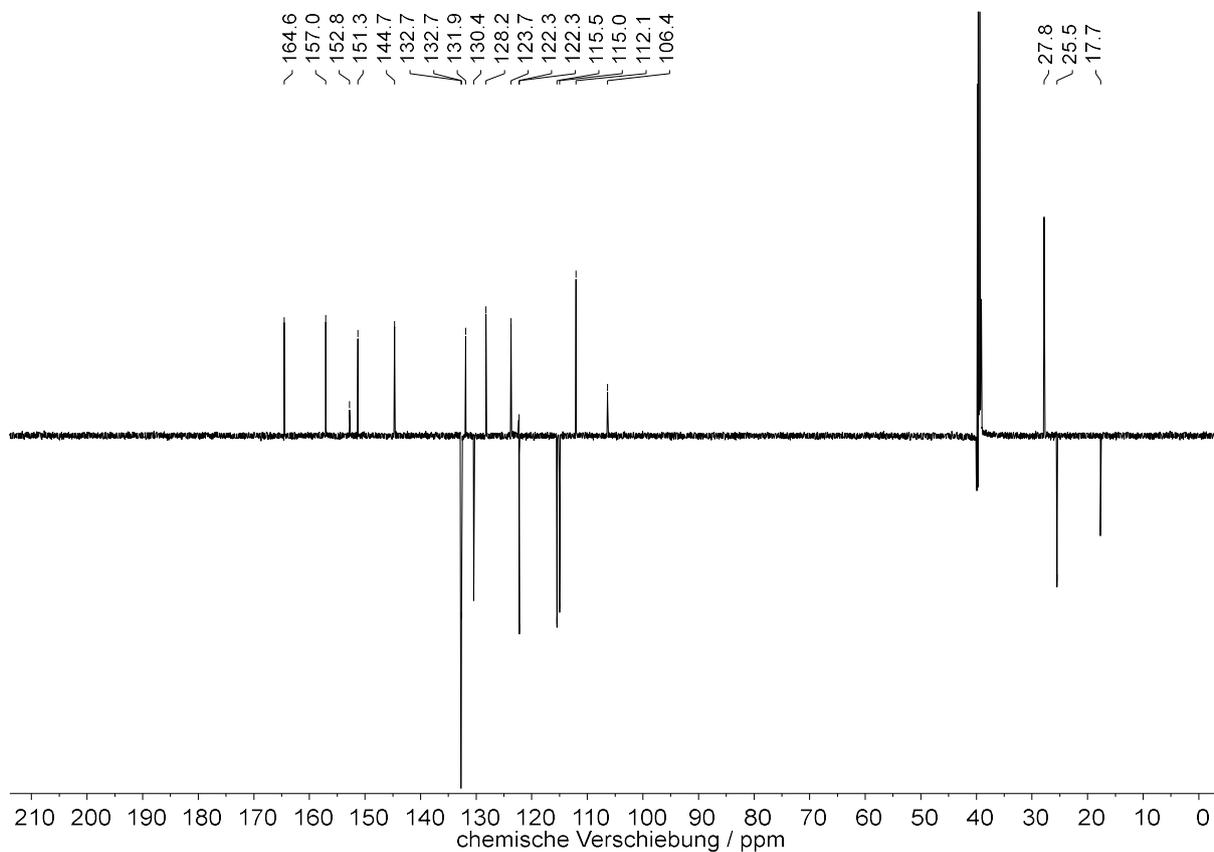
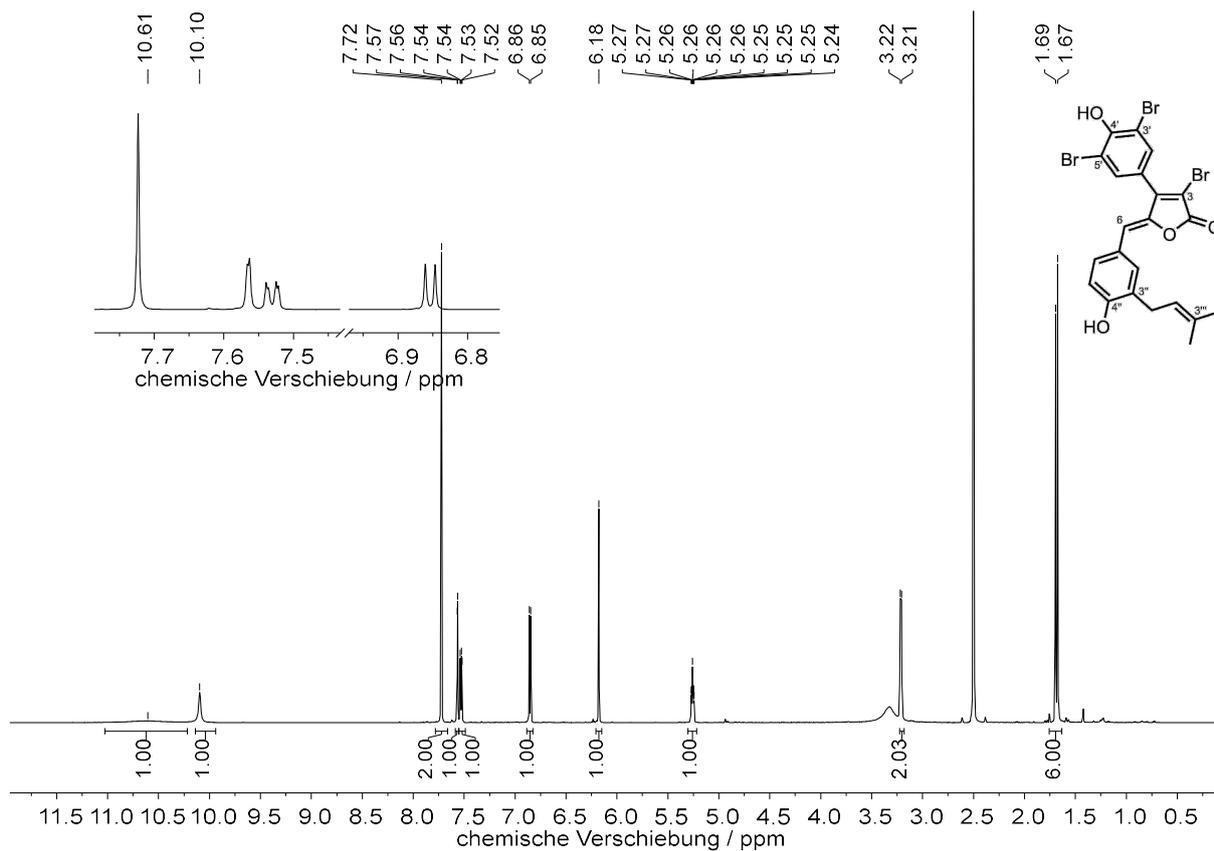


Abbildung 8.72: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Brom-Rubrolid A 174c.

# NMR-Spektren



# NMR-Spektren

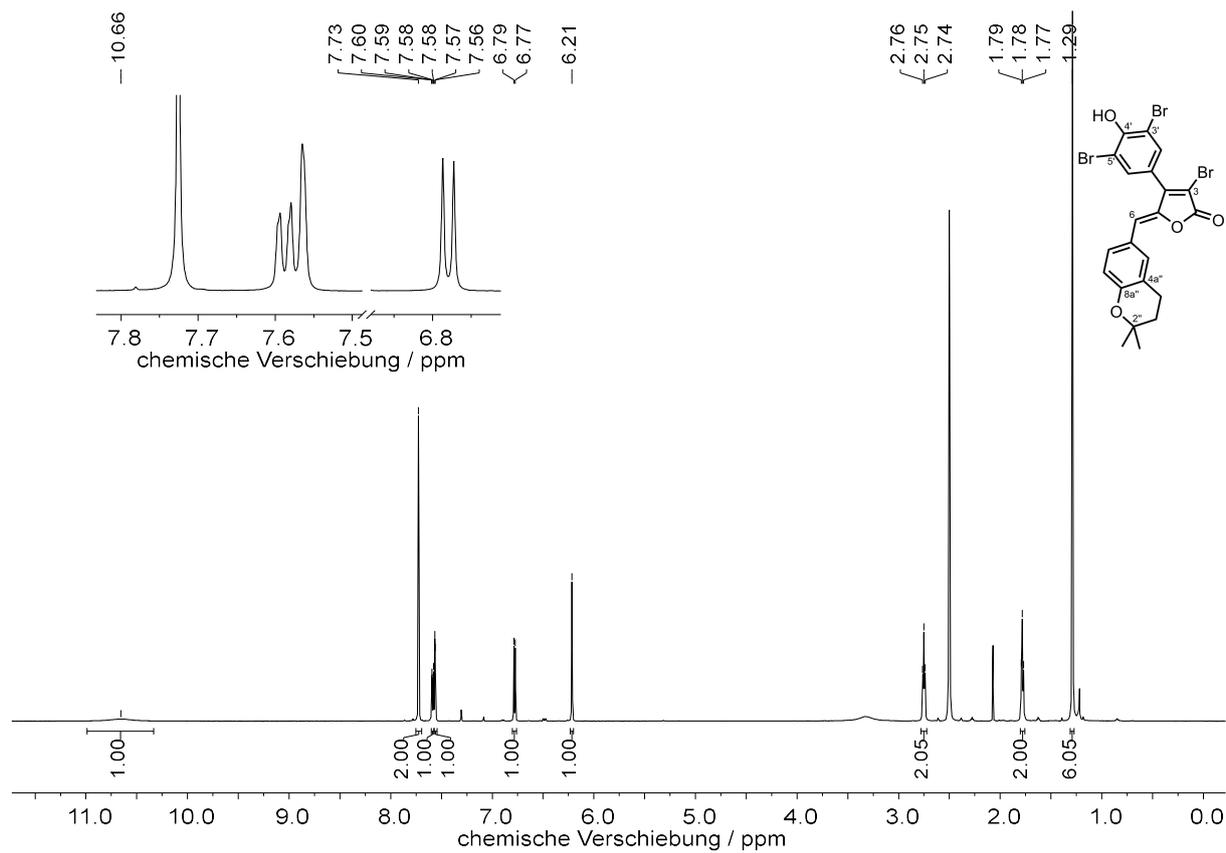


Abbildung 8.75: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3,3',5'-Tribrom-Rubrolid S 174e.

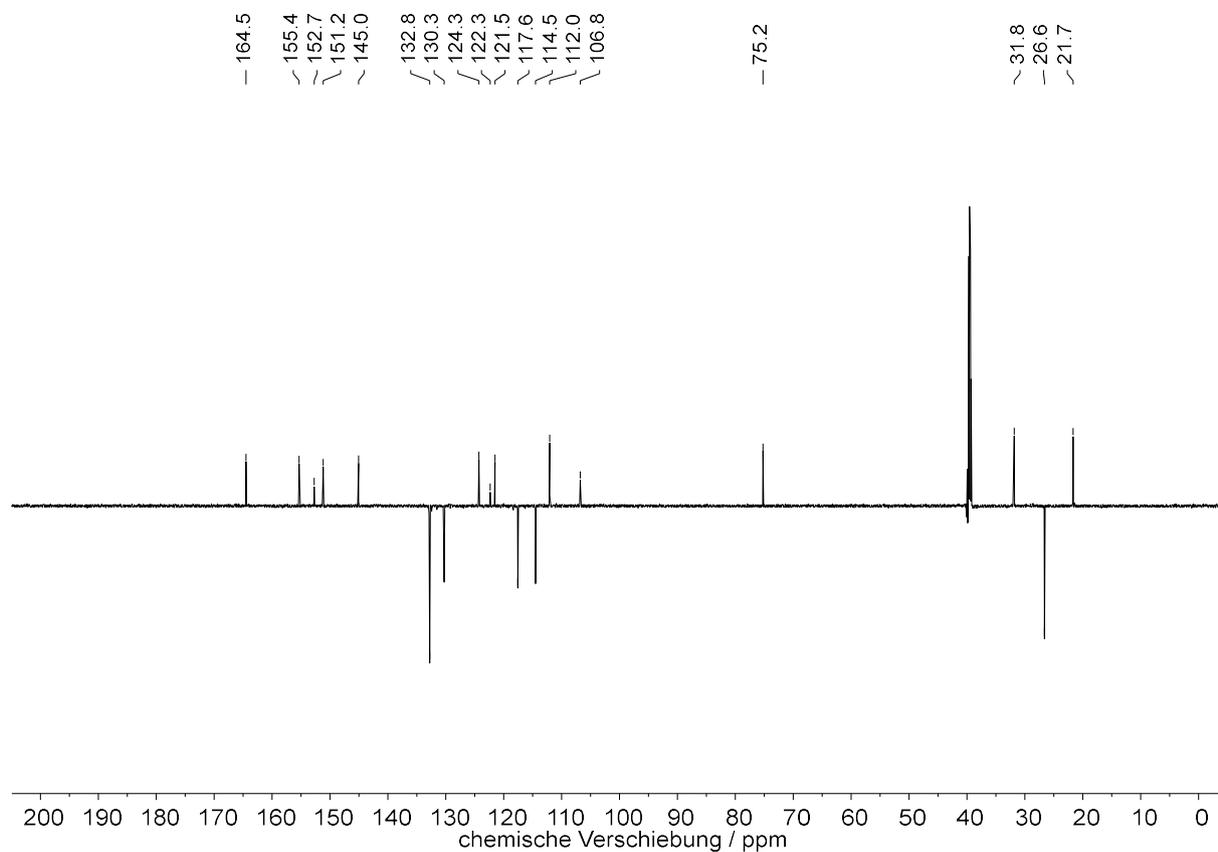


Abbildung 8.76: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3,3',5'-Tribrom-Rubrolid S 174e.

# NMR-Spektren

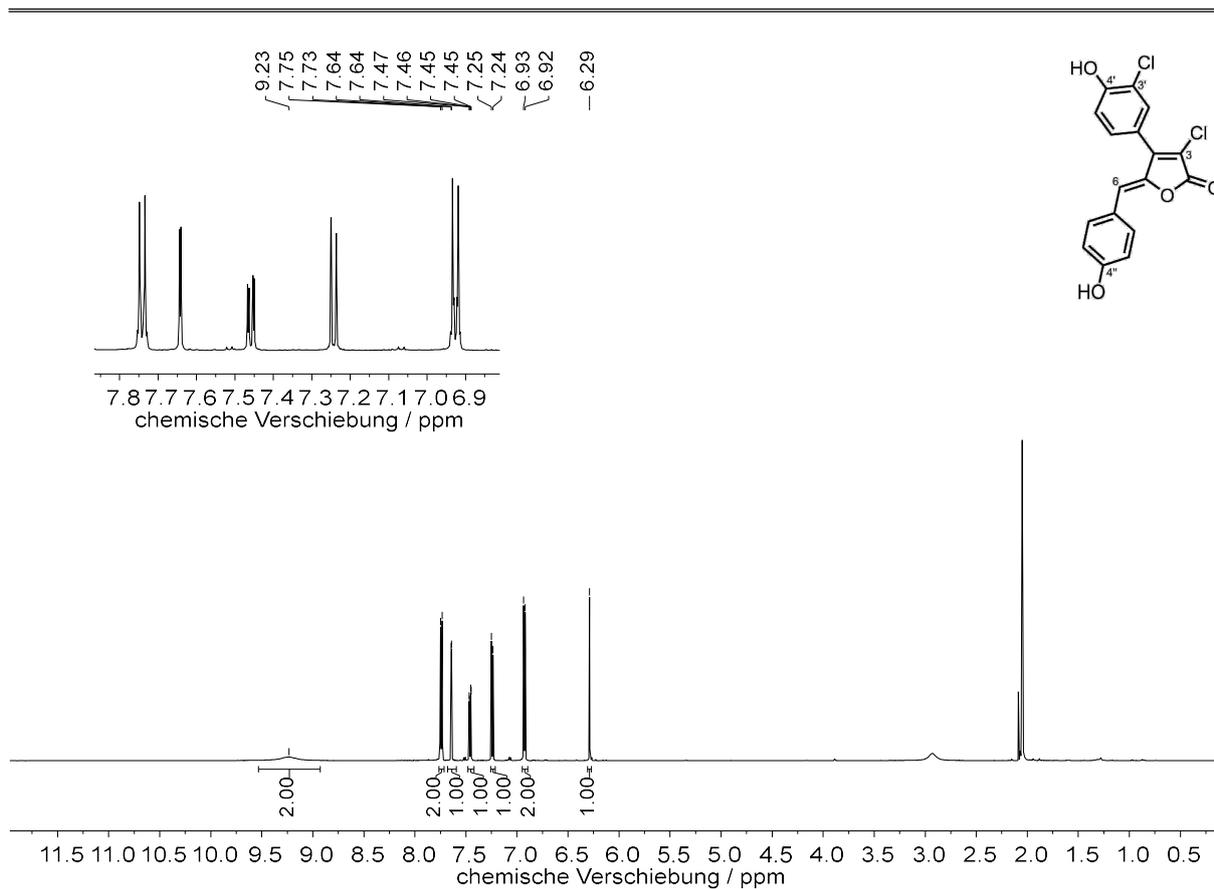


Abbildung 8.77: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3,3'-Dichlor-Rubrolid E 176a.

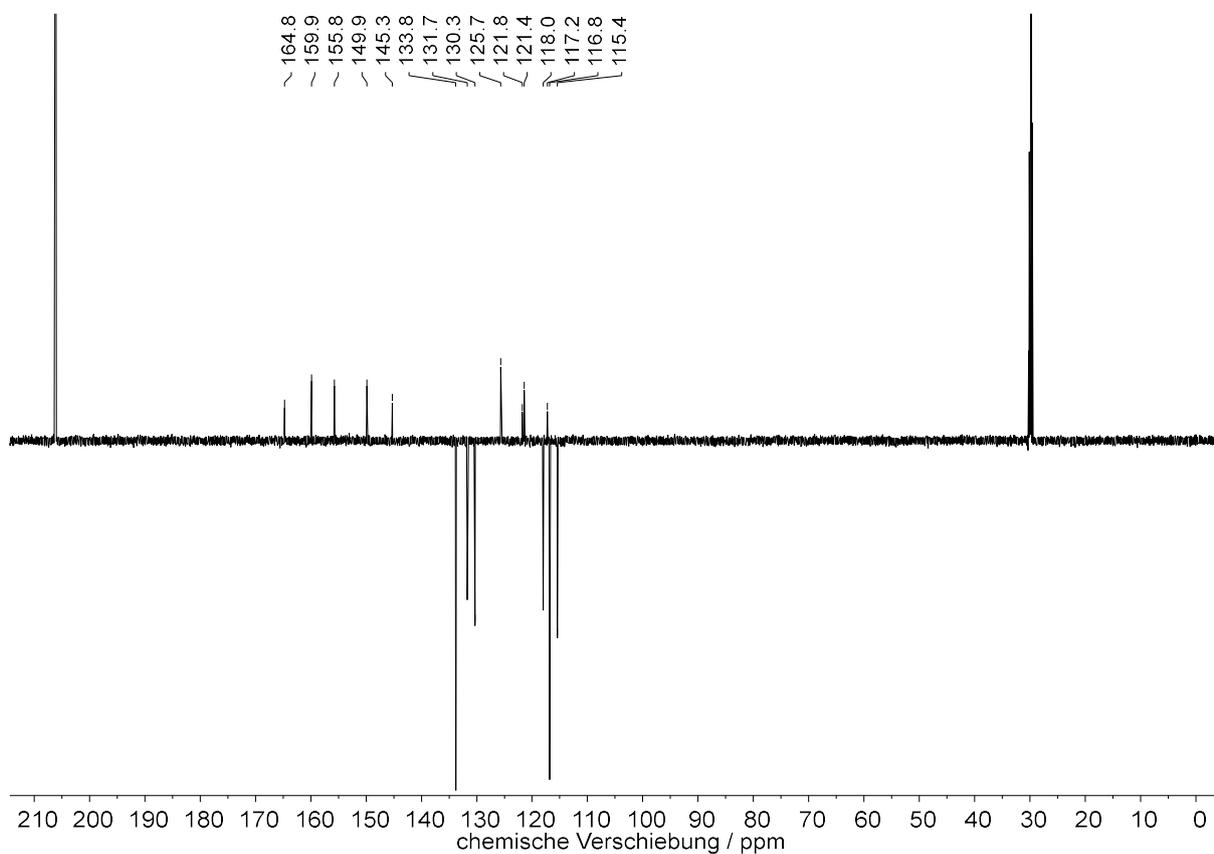


Abbildung 8.78: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3,3'-Dichlor-Rubrolid E 176a.

# NMR-Spektren

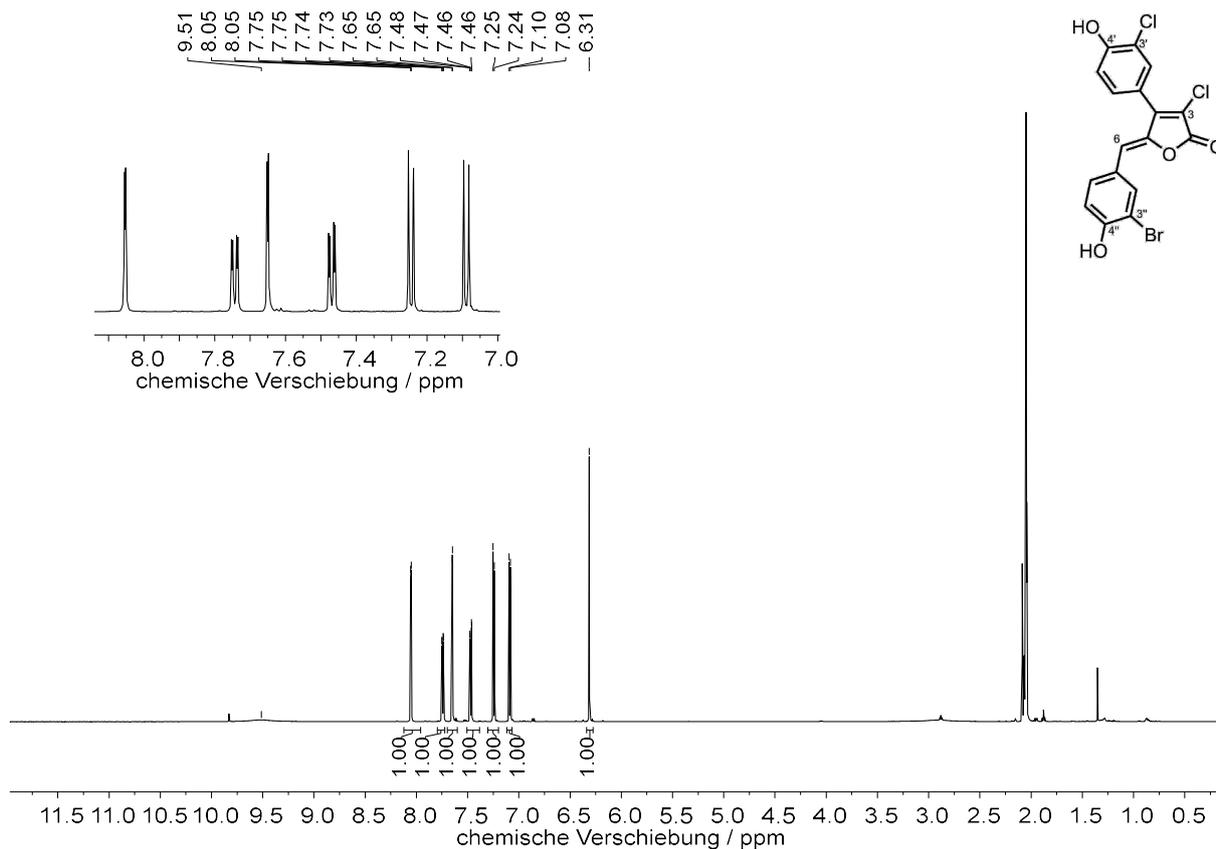


Abbildung 8.79: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Chlor-Rubroid M 176b.

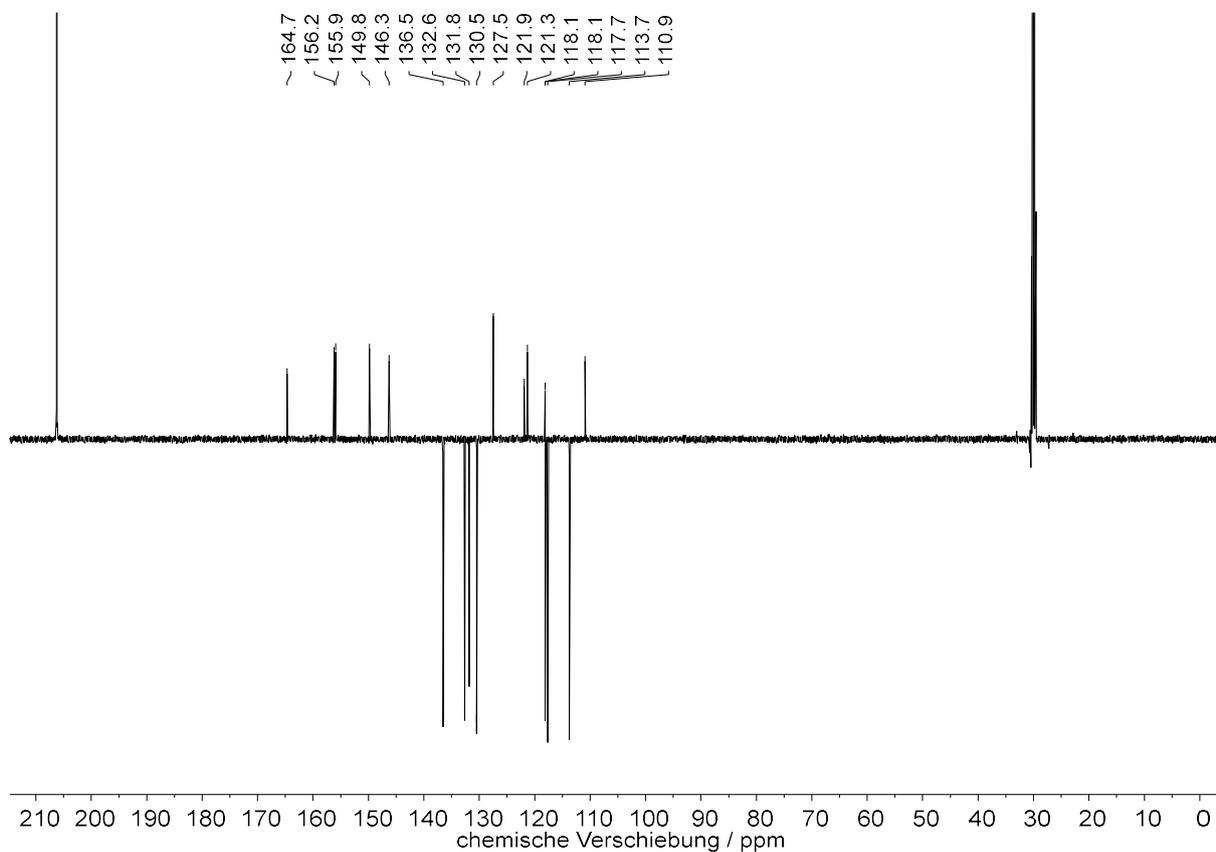


Abbildung 8.80: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Chlor-Rubroid M 176b.

# NMR-Spektren

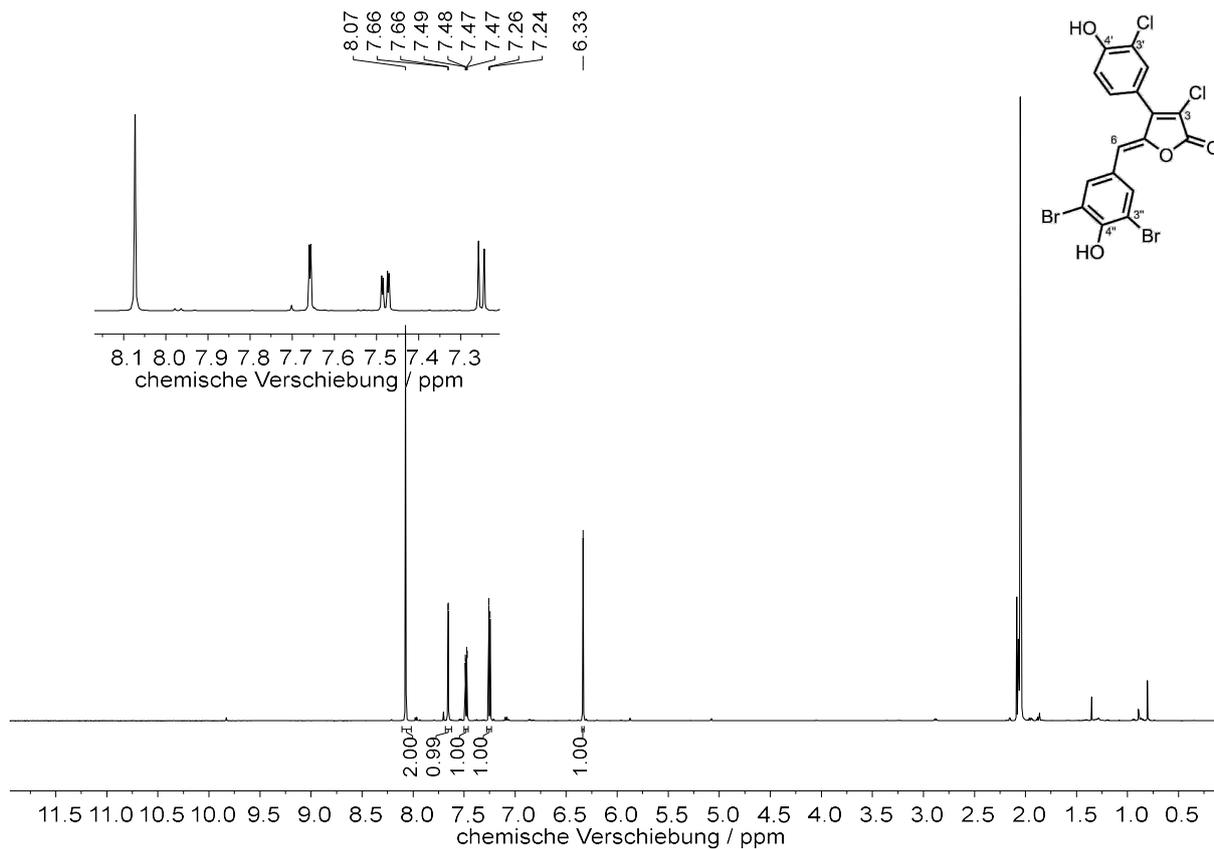


Abbildung 8.81: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Chlor-Rubrolid L 176c.

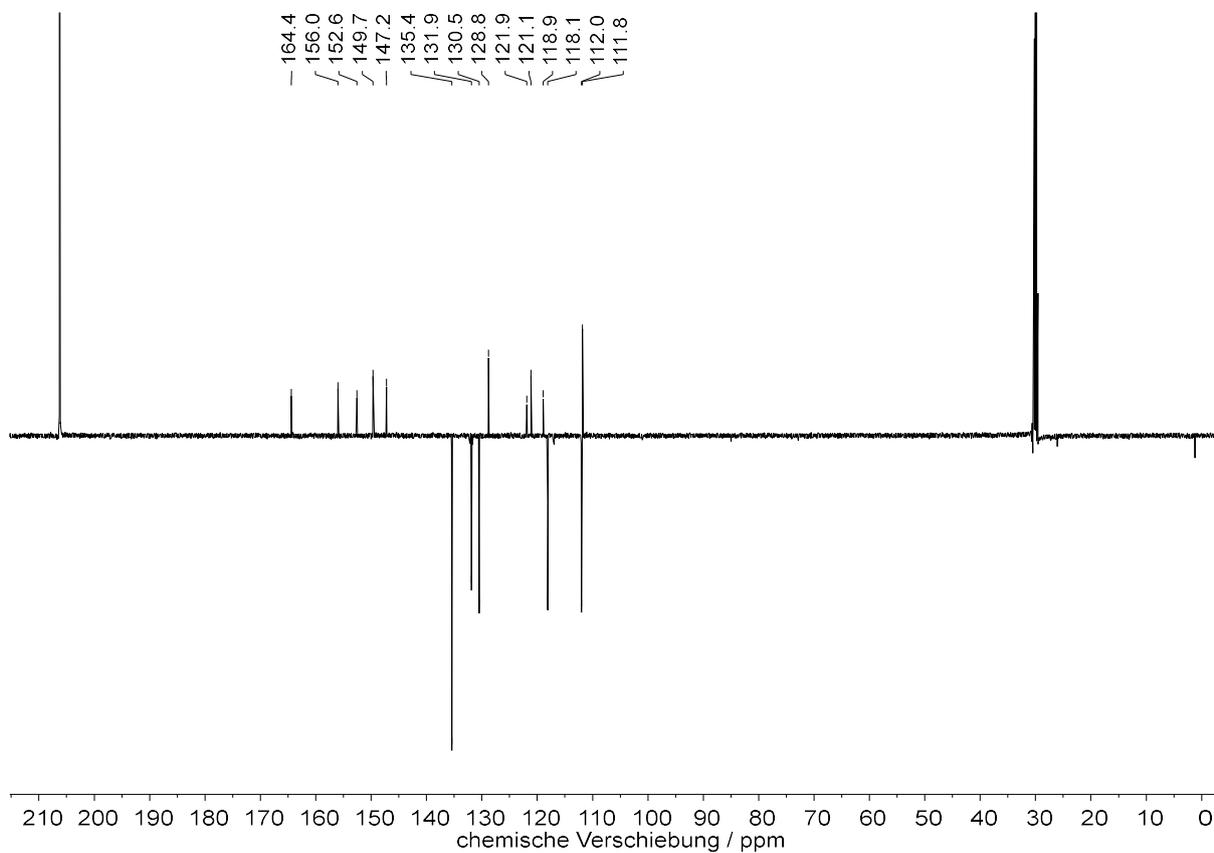


Abbildung 8.82: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Chlor-Rubrolid L 176c.

# NMR-Spektren

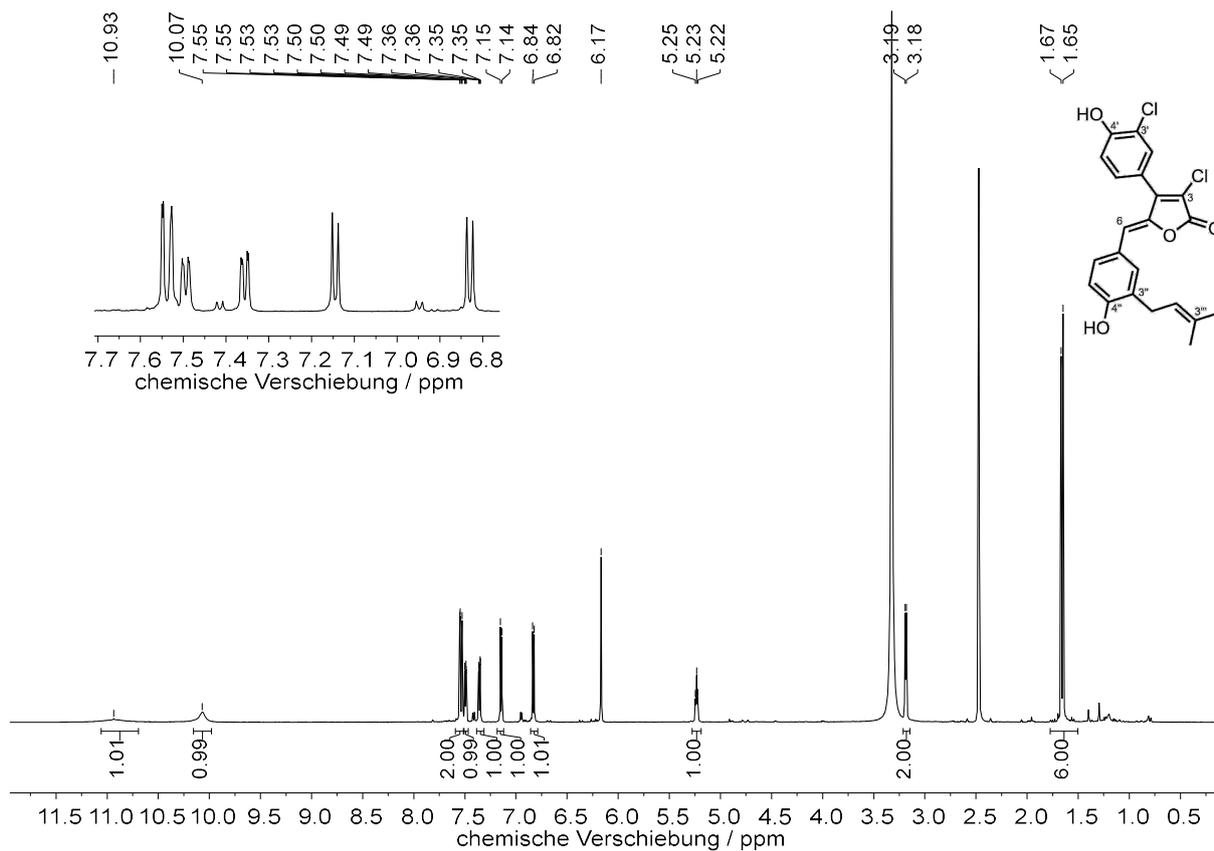


Abbildung 8.83: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3,3'-Dichlor-Rubrolid R 176d.

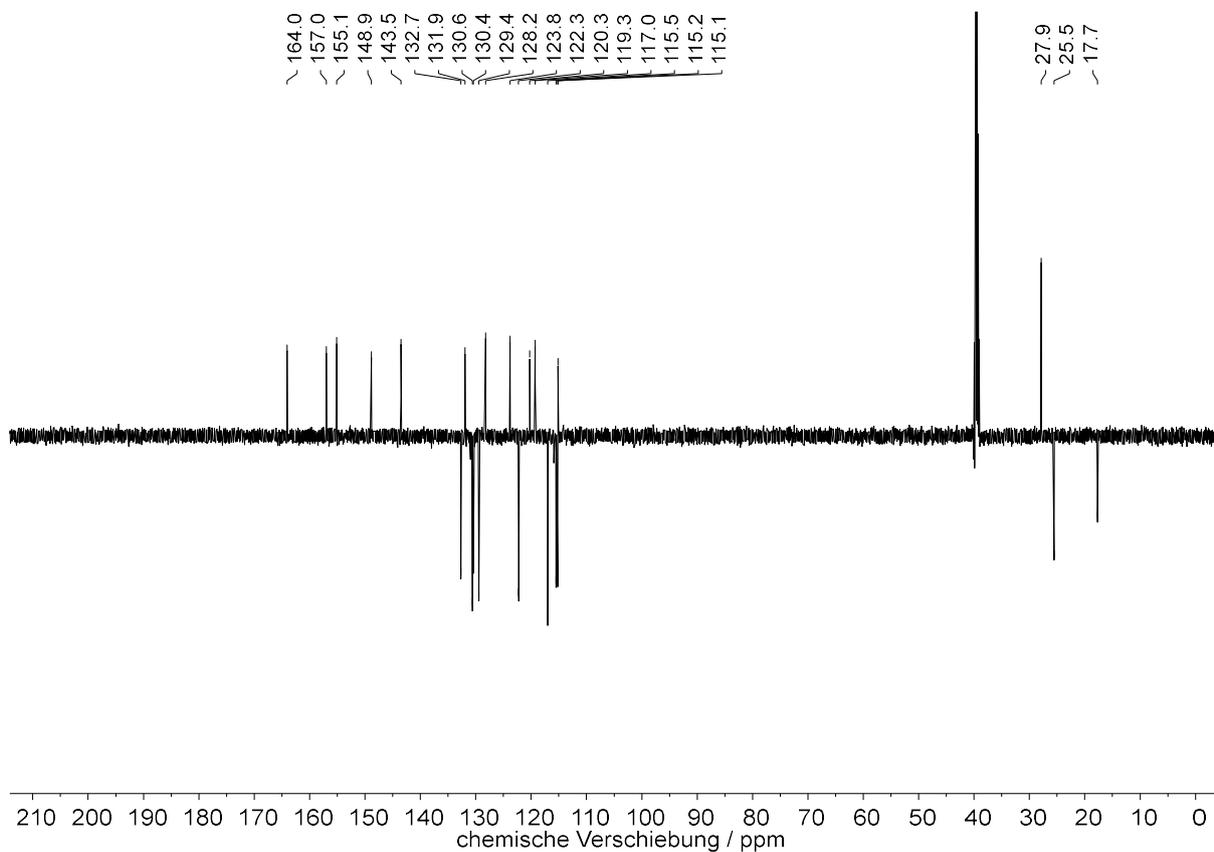


Abbildung 8.84: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Dichlor-Rubrolid R 76d.

# NMR-Spektren

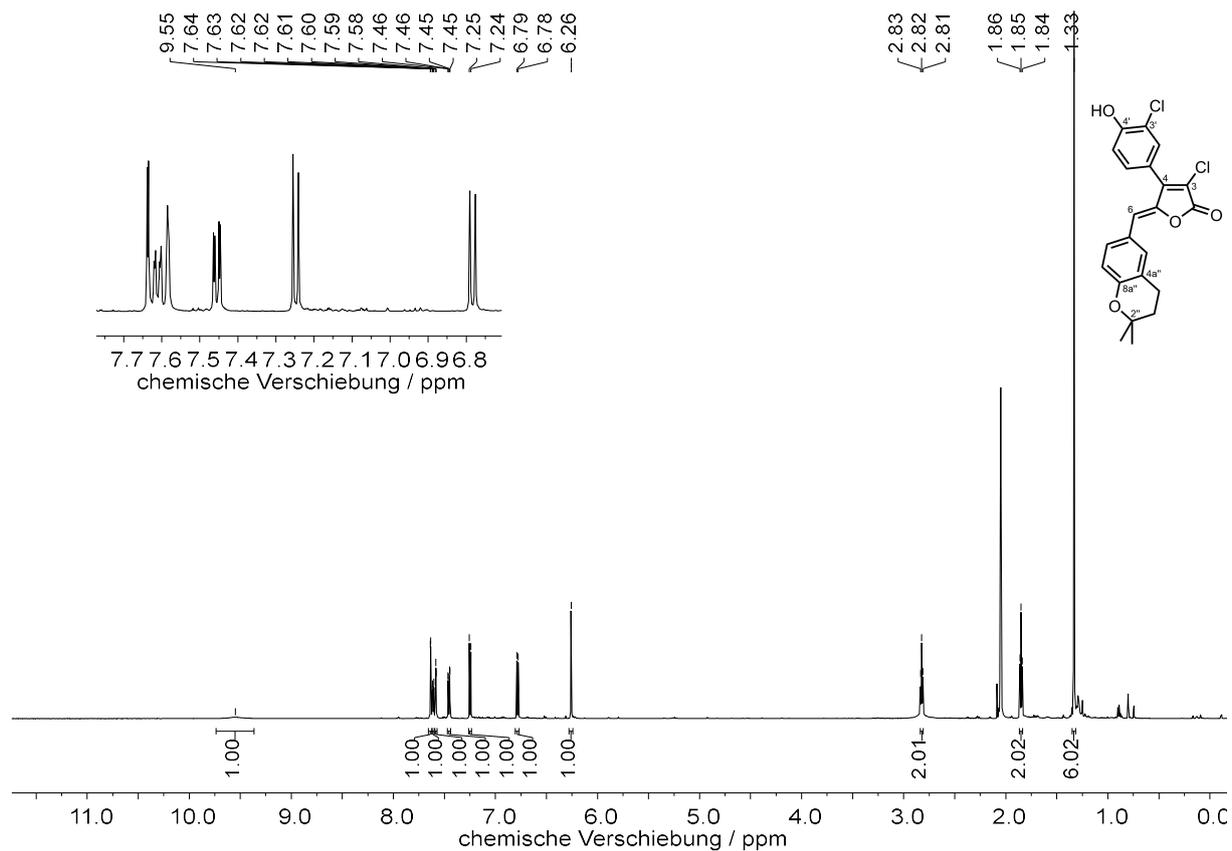


Abbildung 8.85: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3,3'-Dichlor-Rubrolid R 176e.

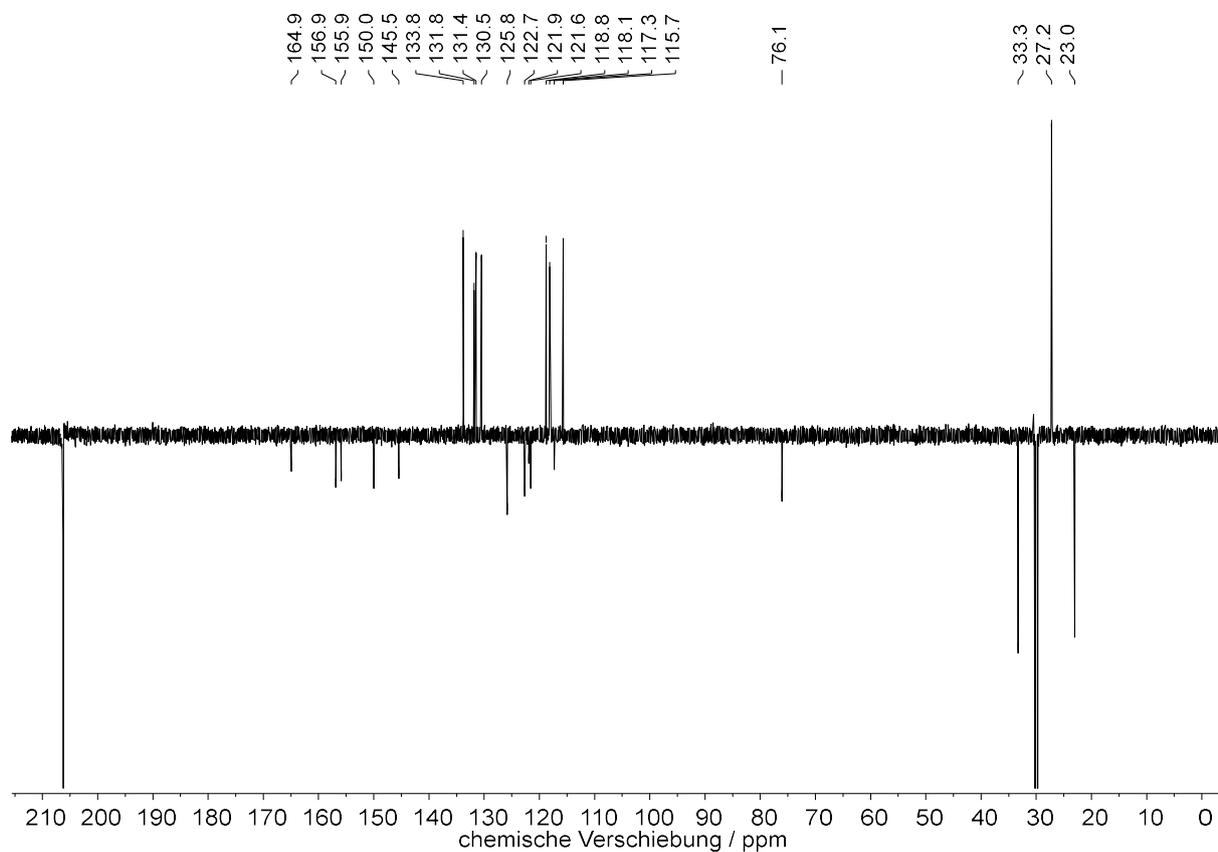


Abbildung 8.86: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Dichlor-Rubrolid S 176e.

# NMR-Spektren

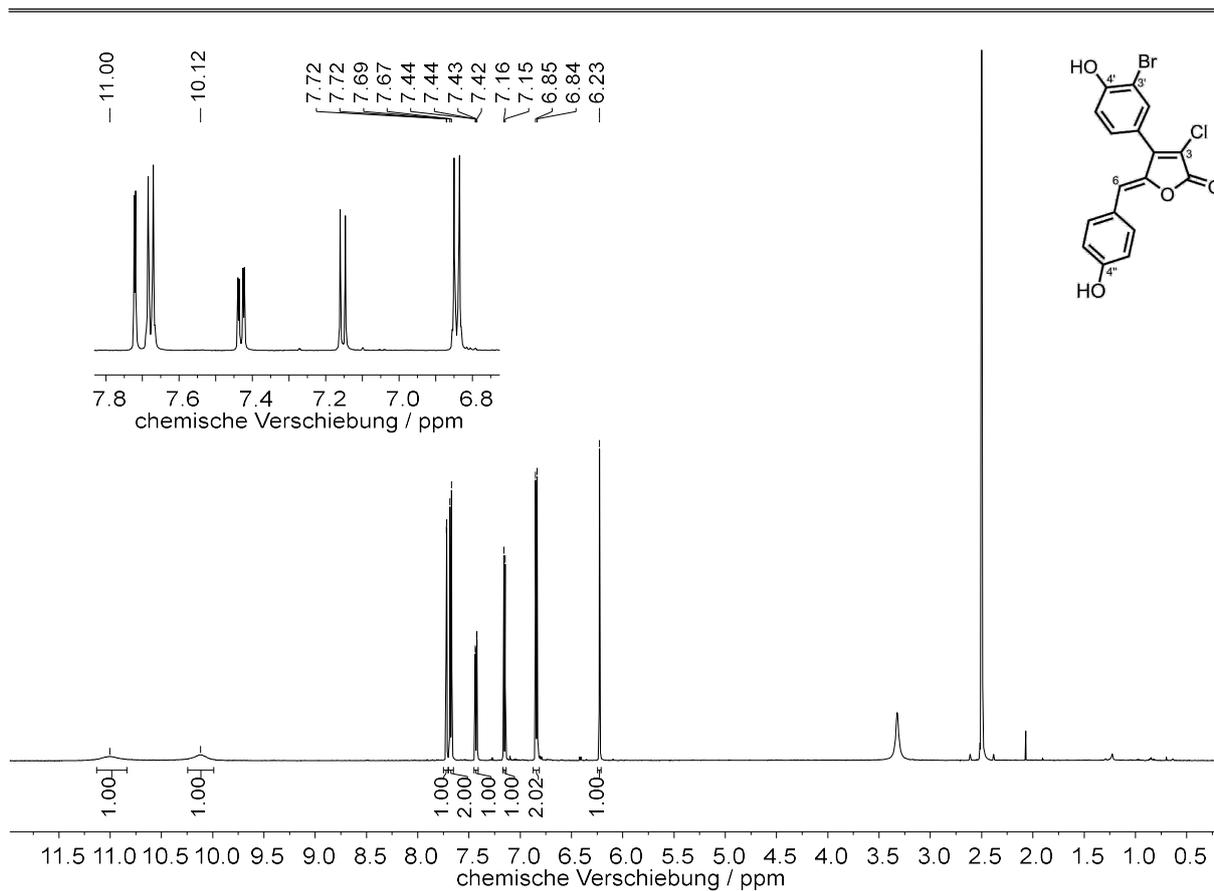


Abbildung 8.87: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Brom-3-chlor-Rubrolid E 180a.

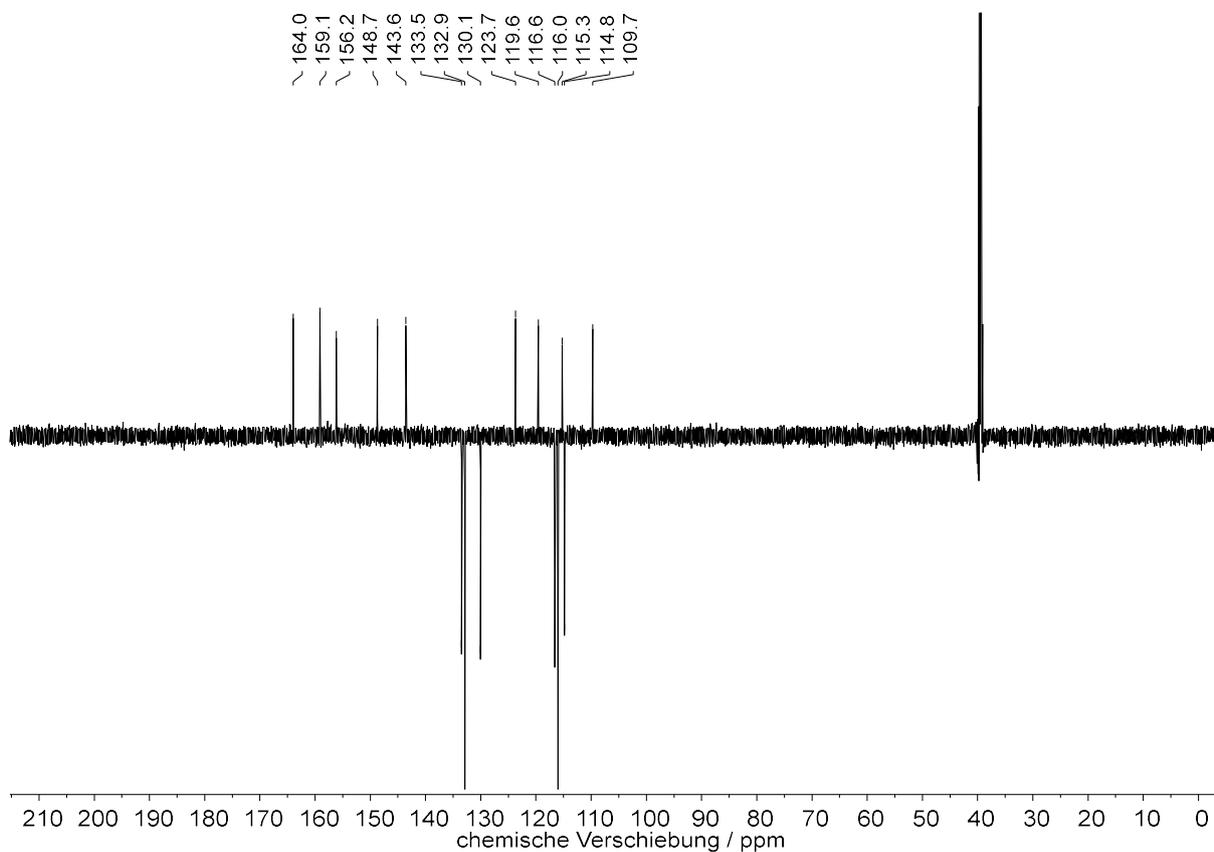


Abbildung 8.88: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Brom-3-chlor-Rubrolid E 180a.

# NMR-Spektren

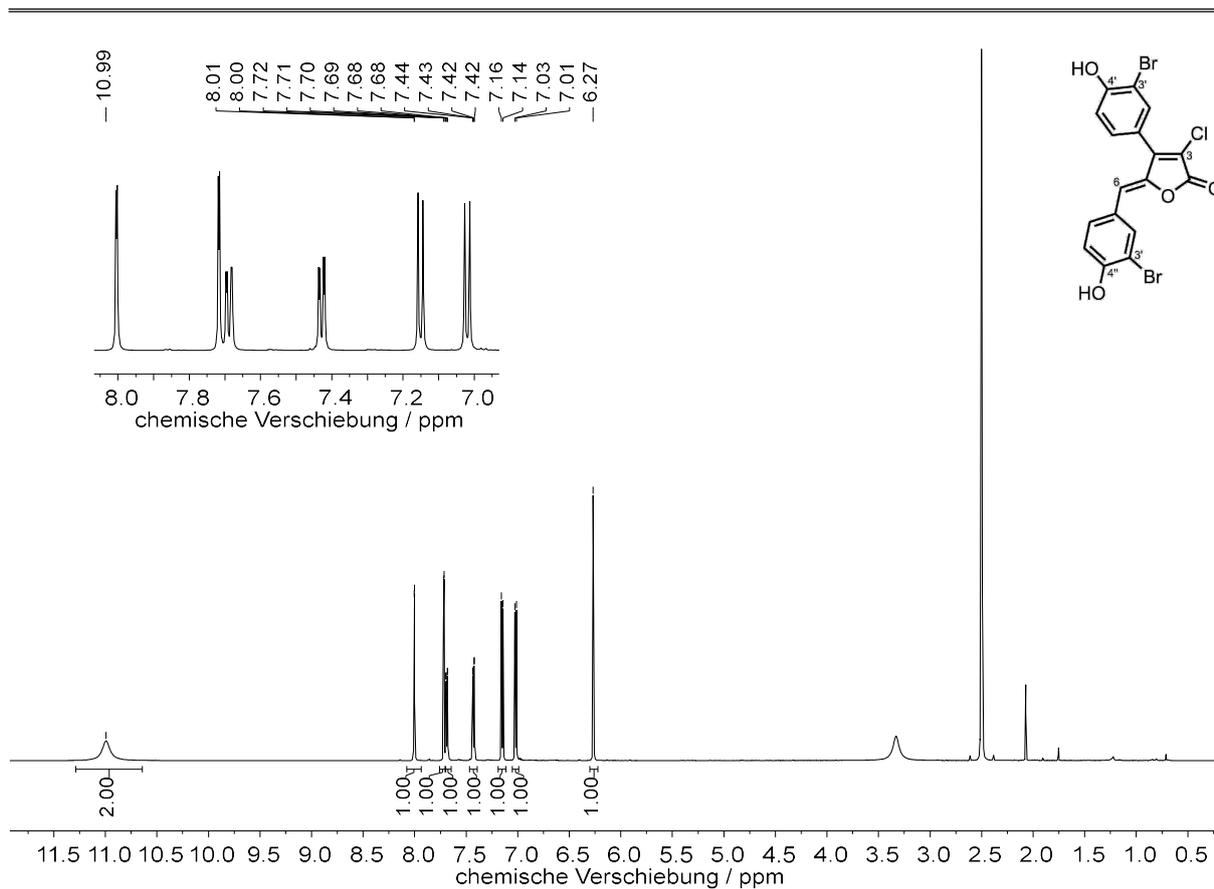


Abbildung 8.89: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von Rubrolid K 16.

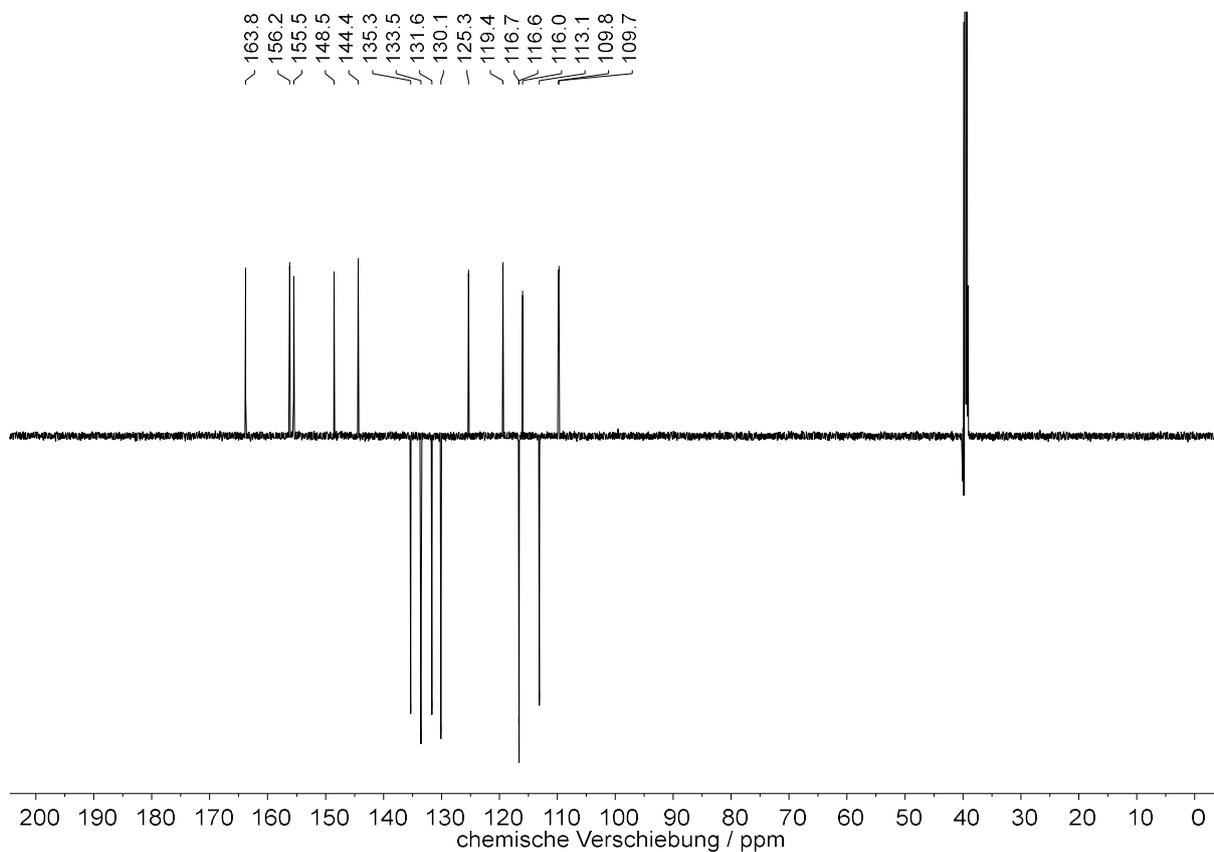


Abbildung 8.90: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von Rubrolid K 16.

# NMR-Spektren

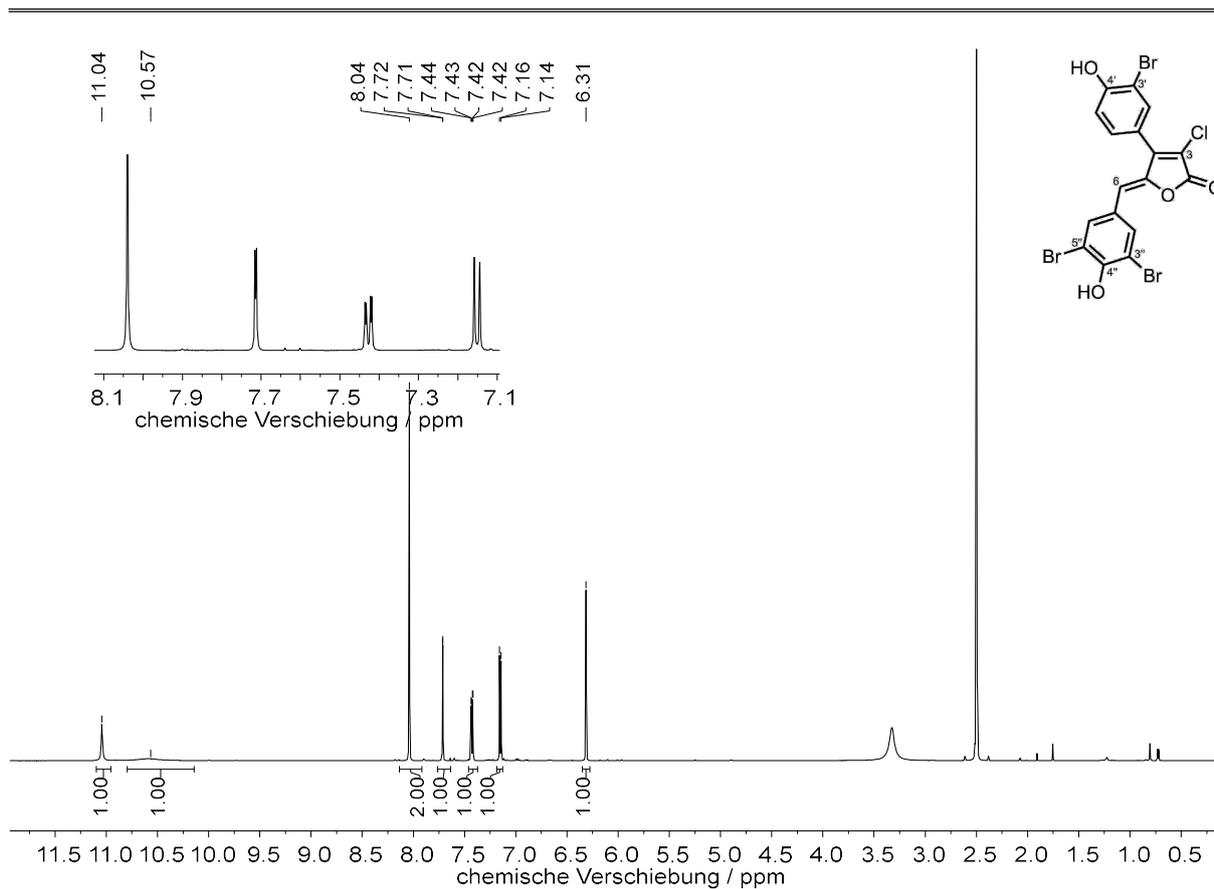


Abbildung 8.91: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von Rubrolid I 13.

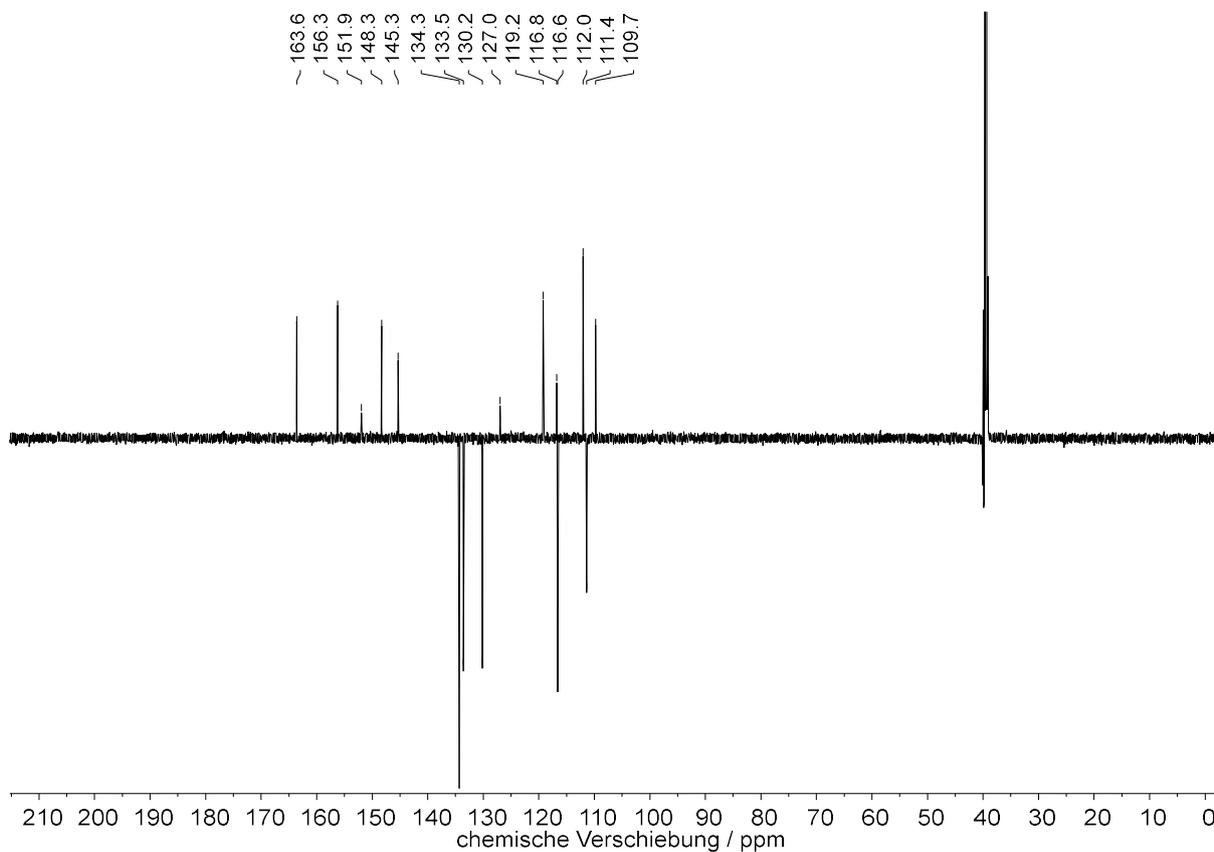


Abbildung 8.92: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von Rubrolid I 13.

# NMR-Spektren

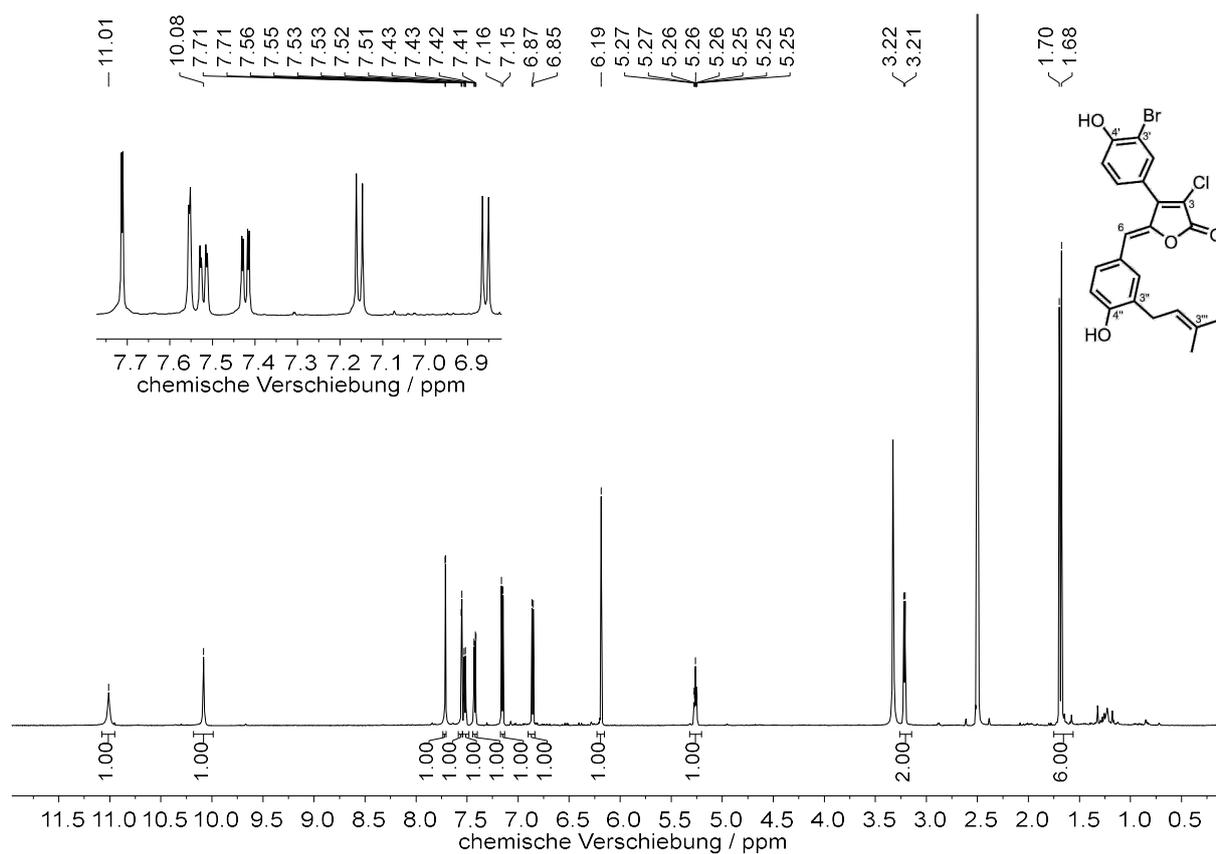


Abbildung 8.93: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Brom-3-chlor-Rubrolid R 180d.

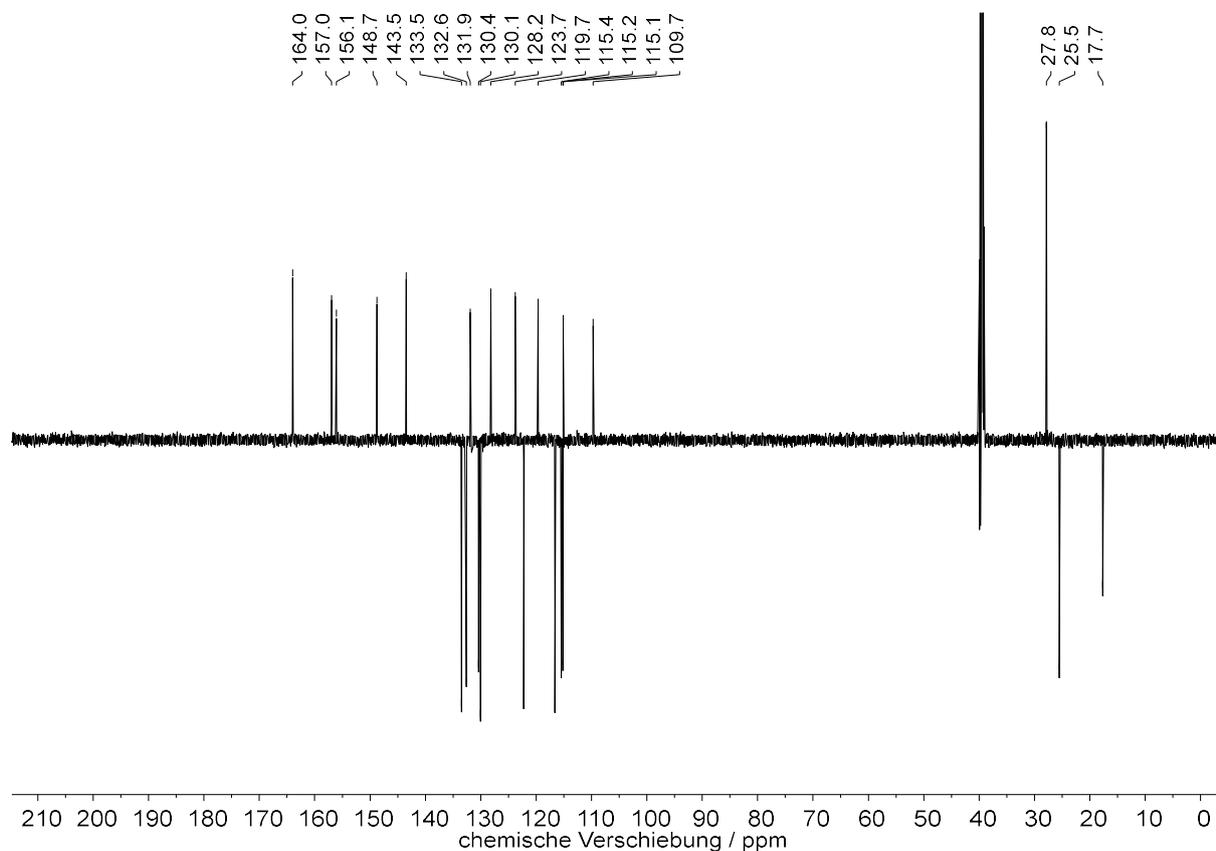


Abbildung 8.94: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Brom-3-chlor-Rubrolid R 180d.

# NMR-Spektren

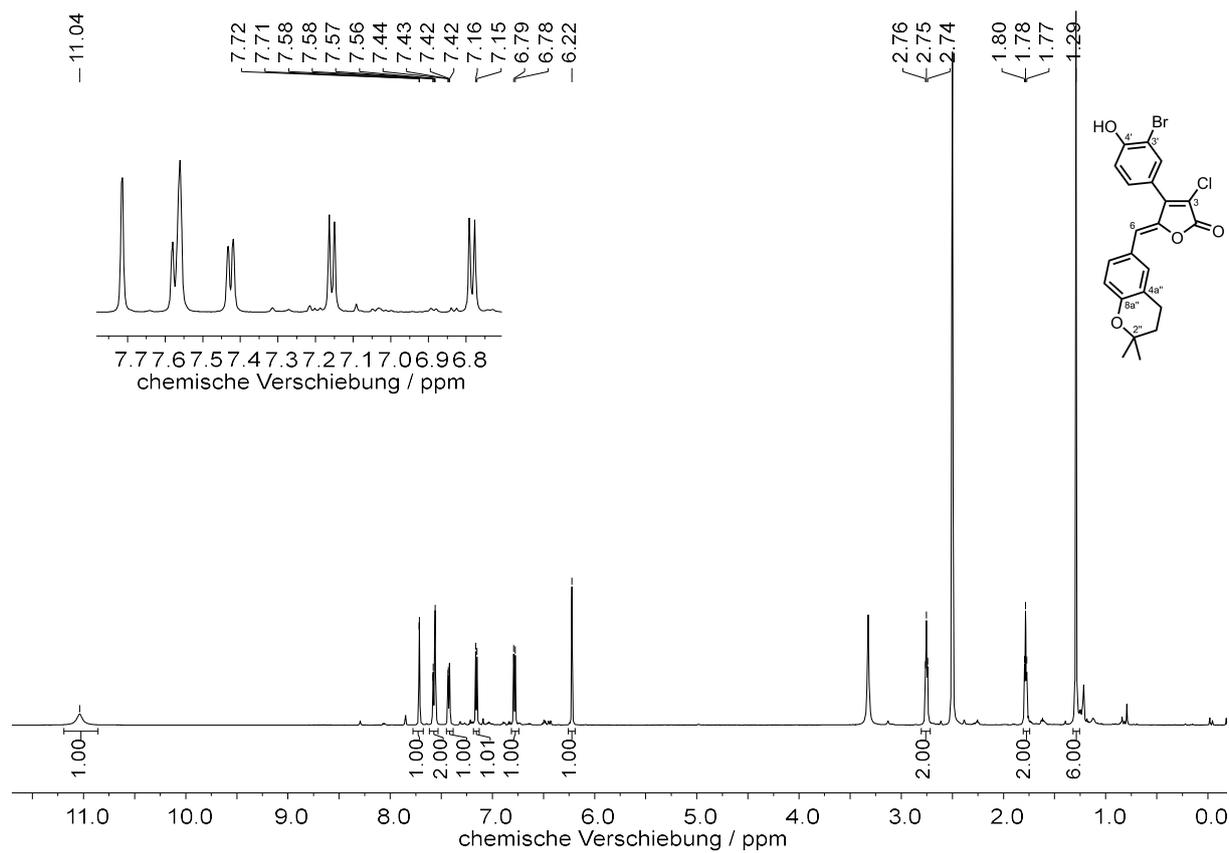


Abbildung 8.95: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Brom-3-chlor-Rubrolid S. 180e

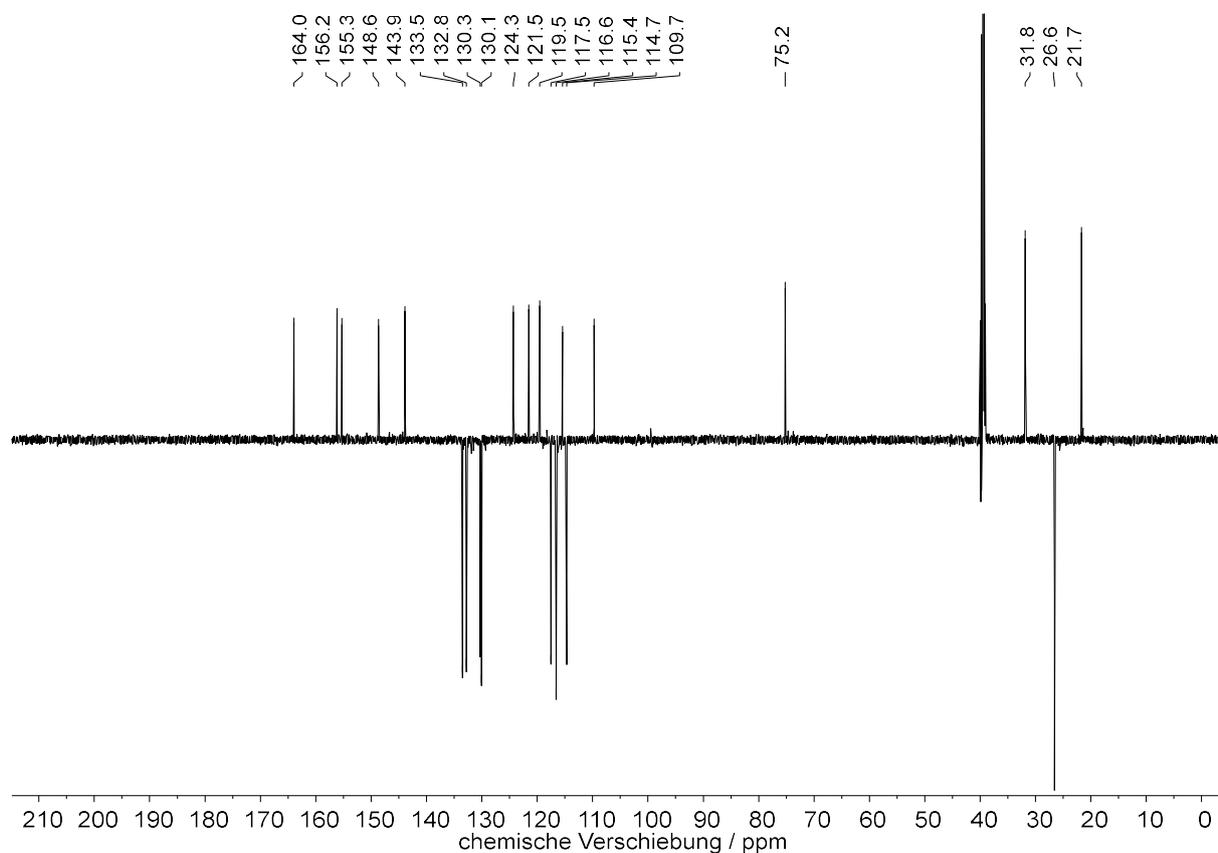
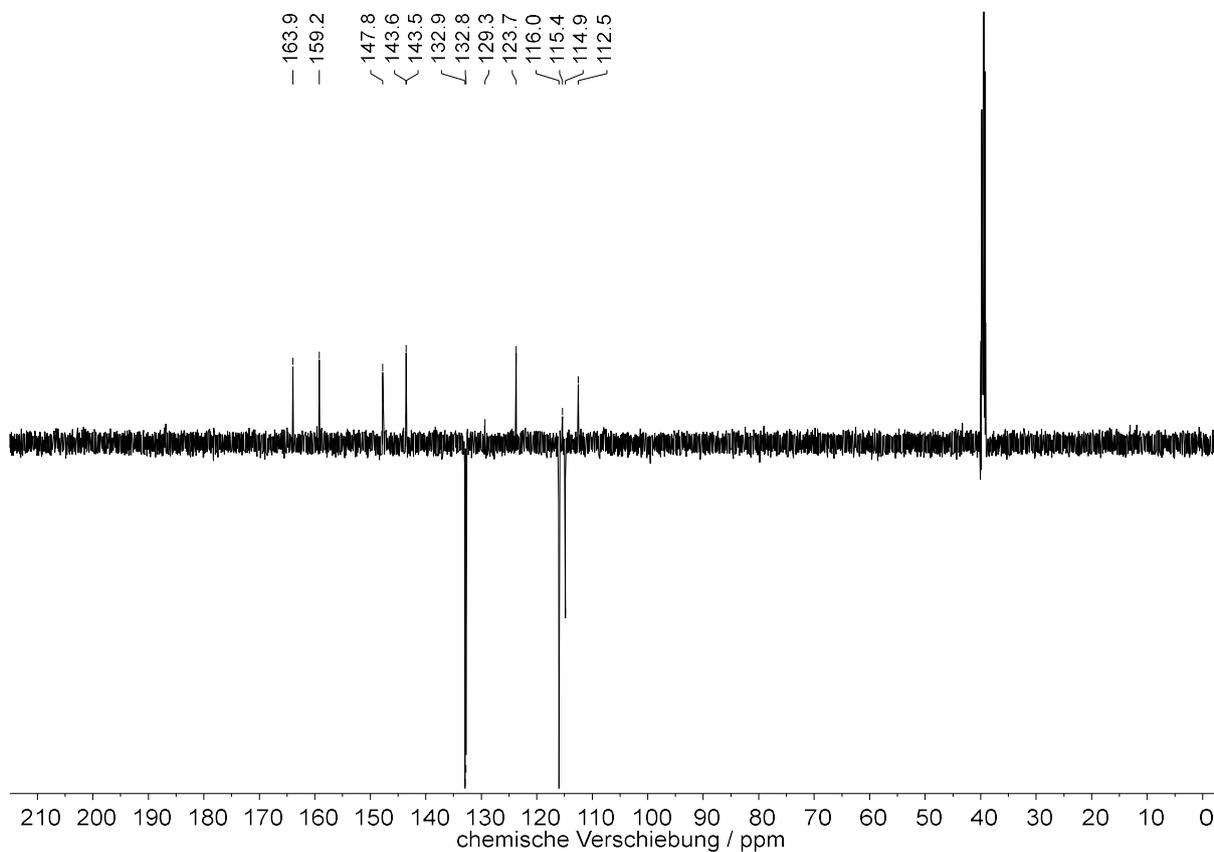
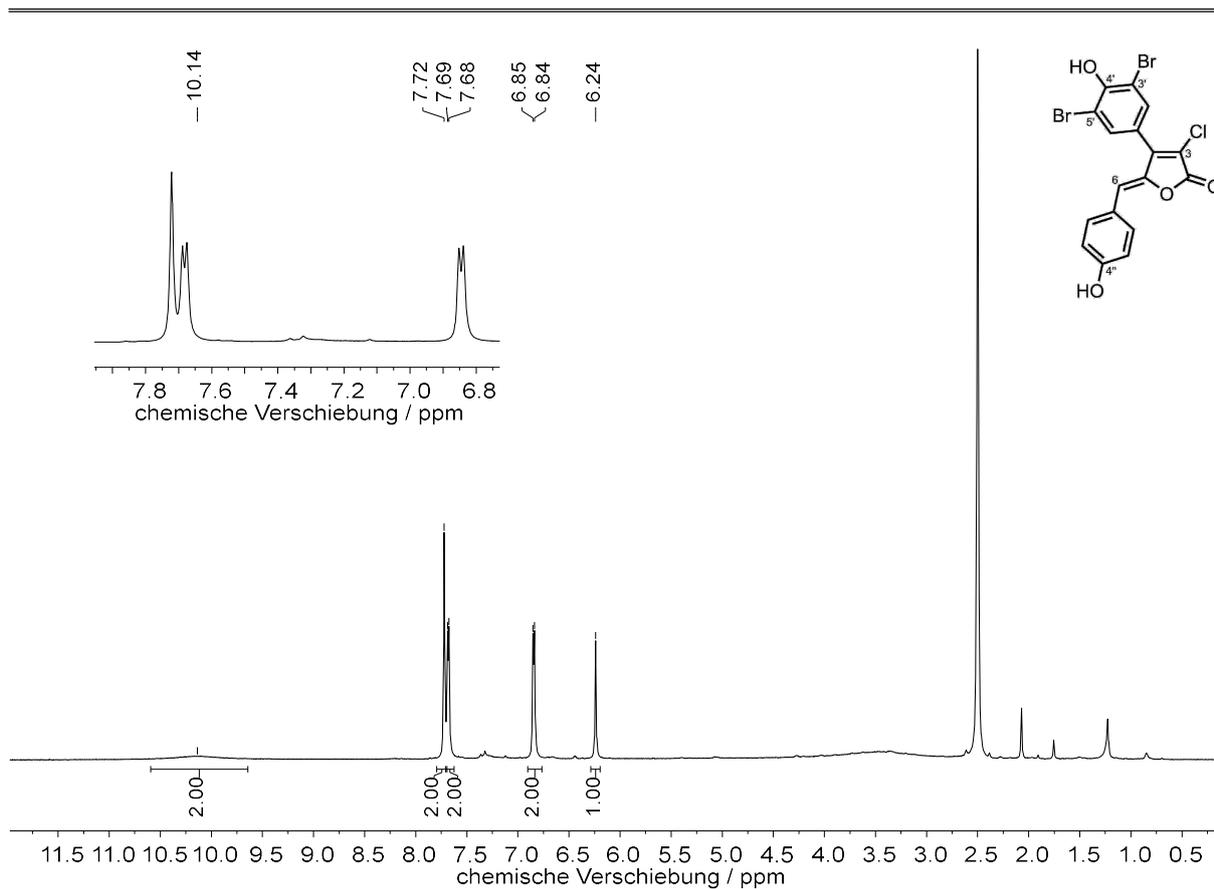
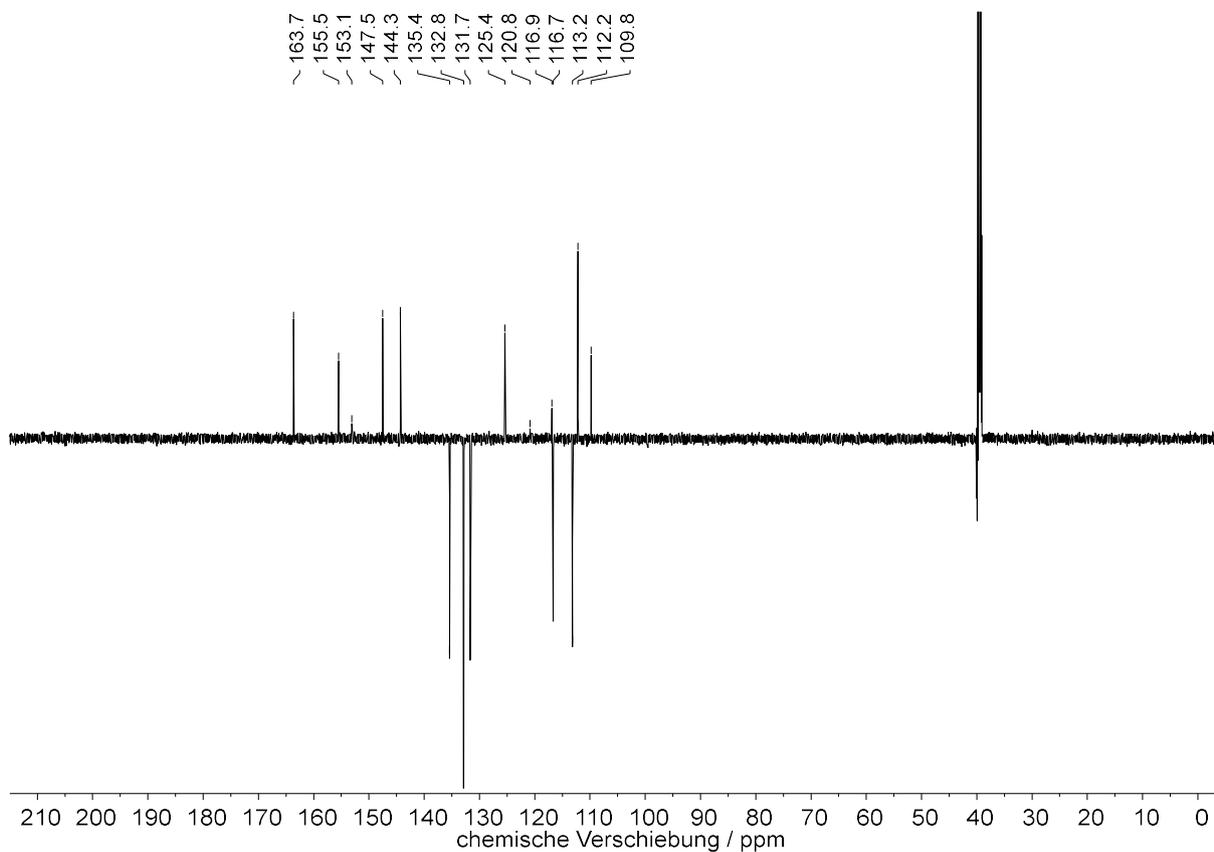
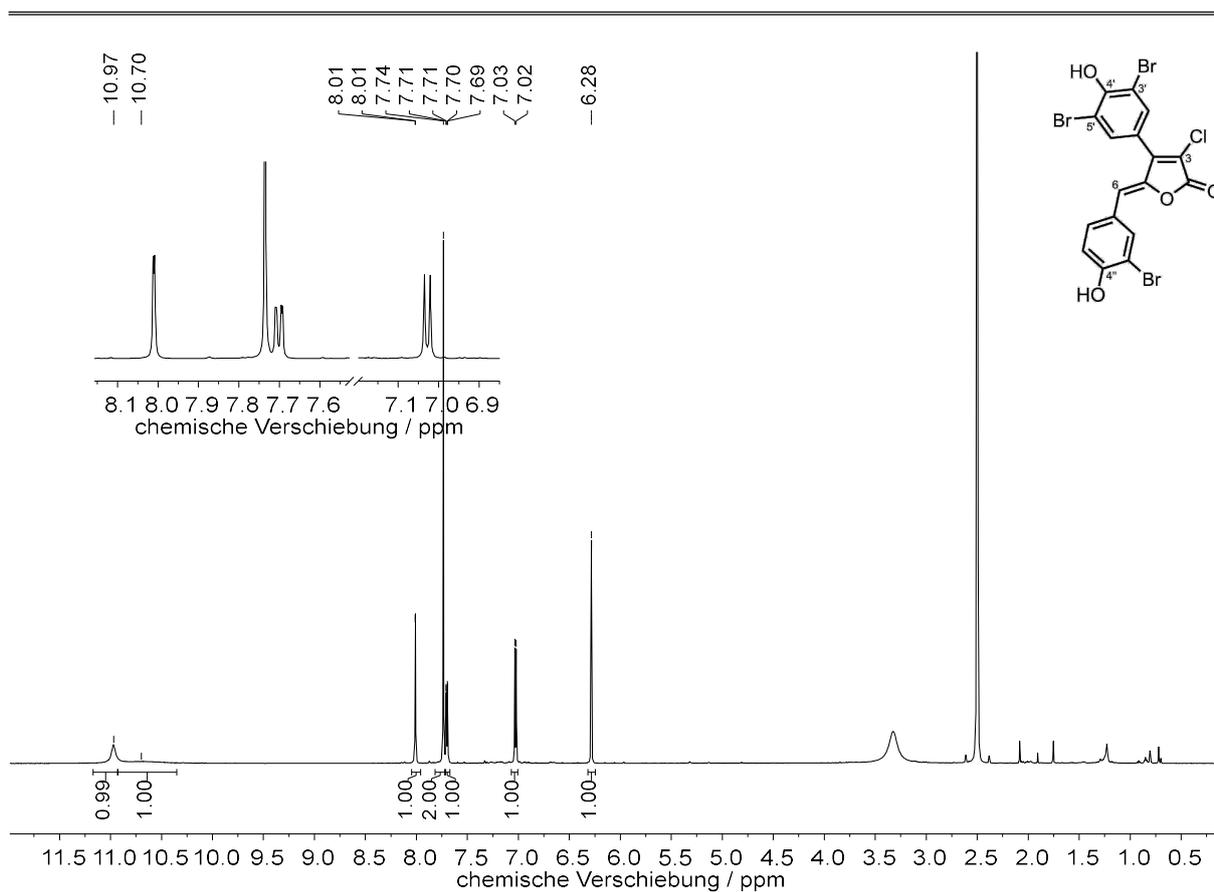


Abbildung 8.96: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Brom-3-chlor-Rubrolid S. 180e.

# NMR-Spektren



# NMR-Spektren



# NMR-Spektren

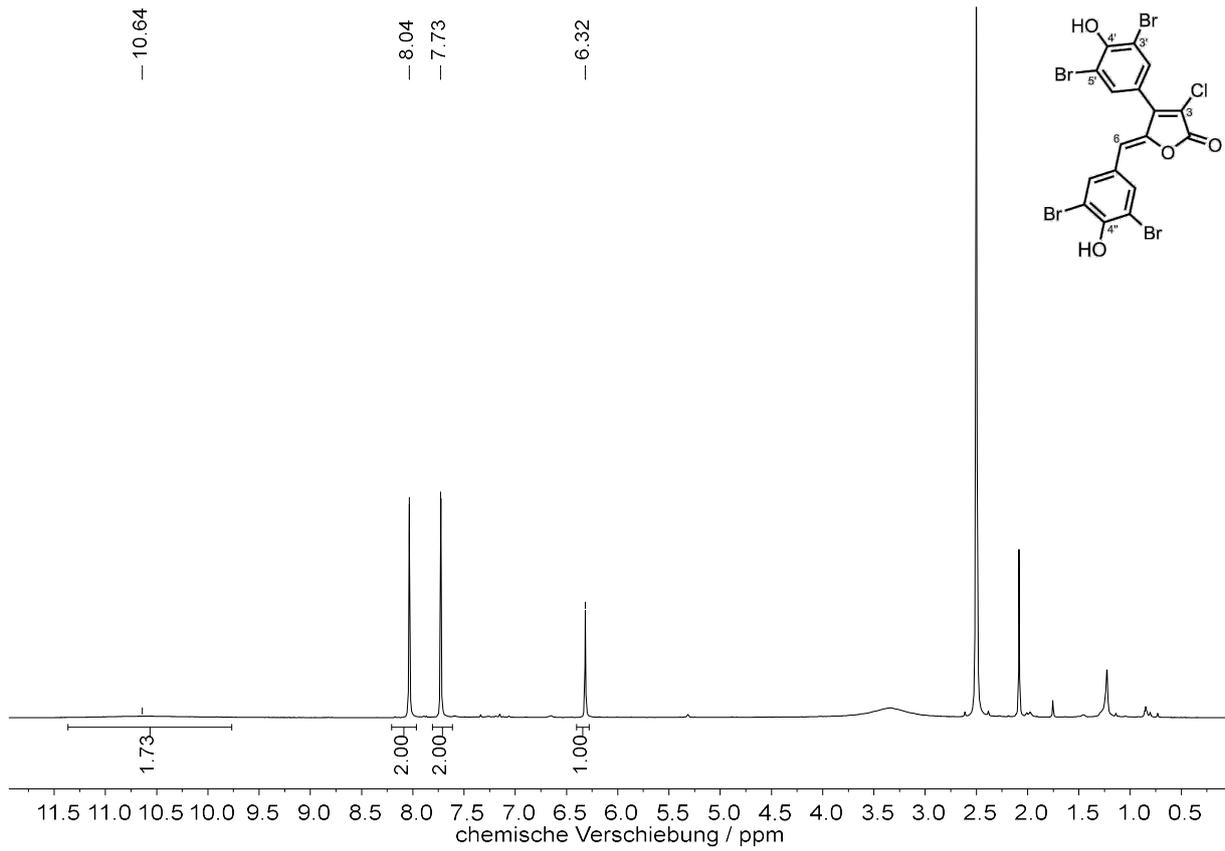


Abbildung 8.101: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-Rubrolid A 181c.

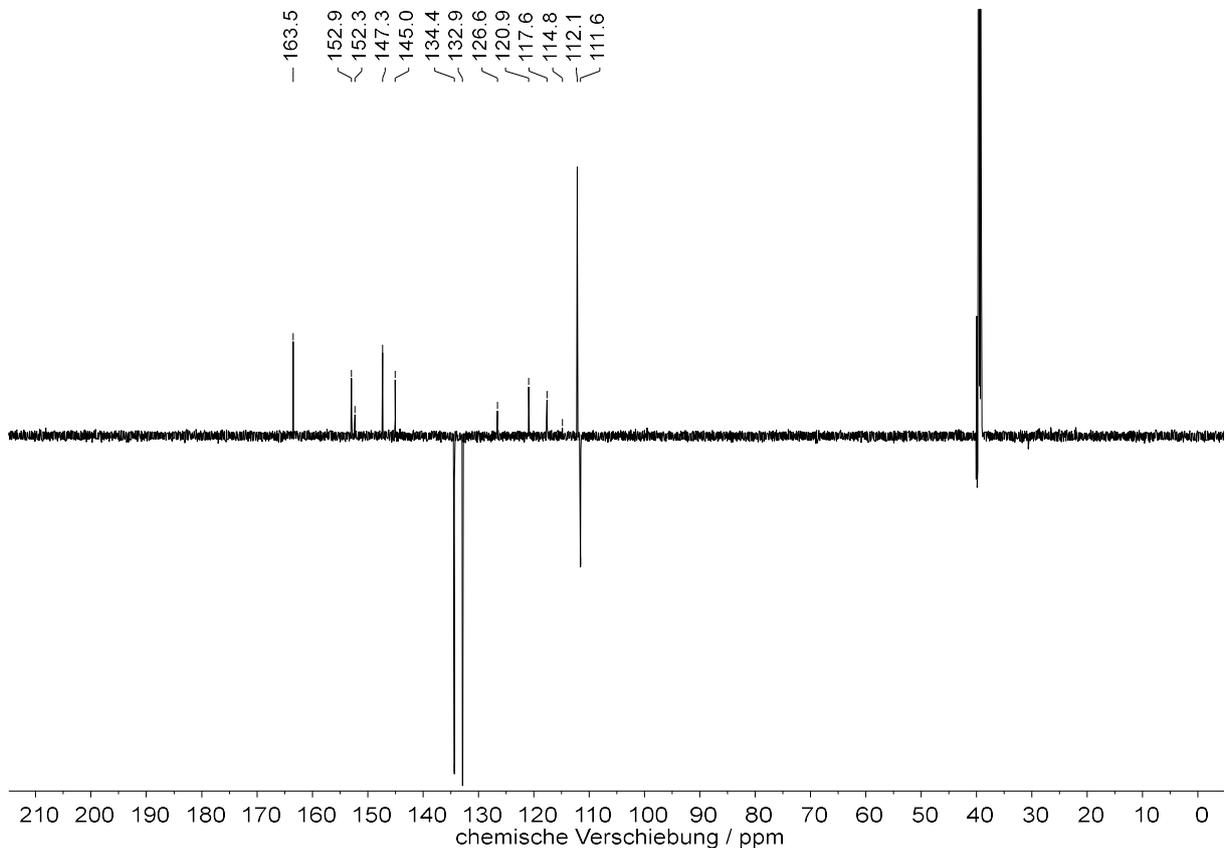
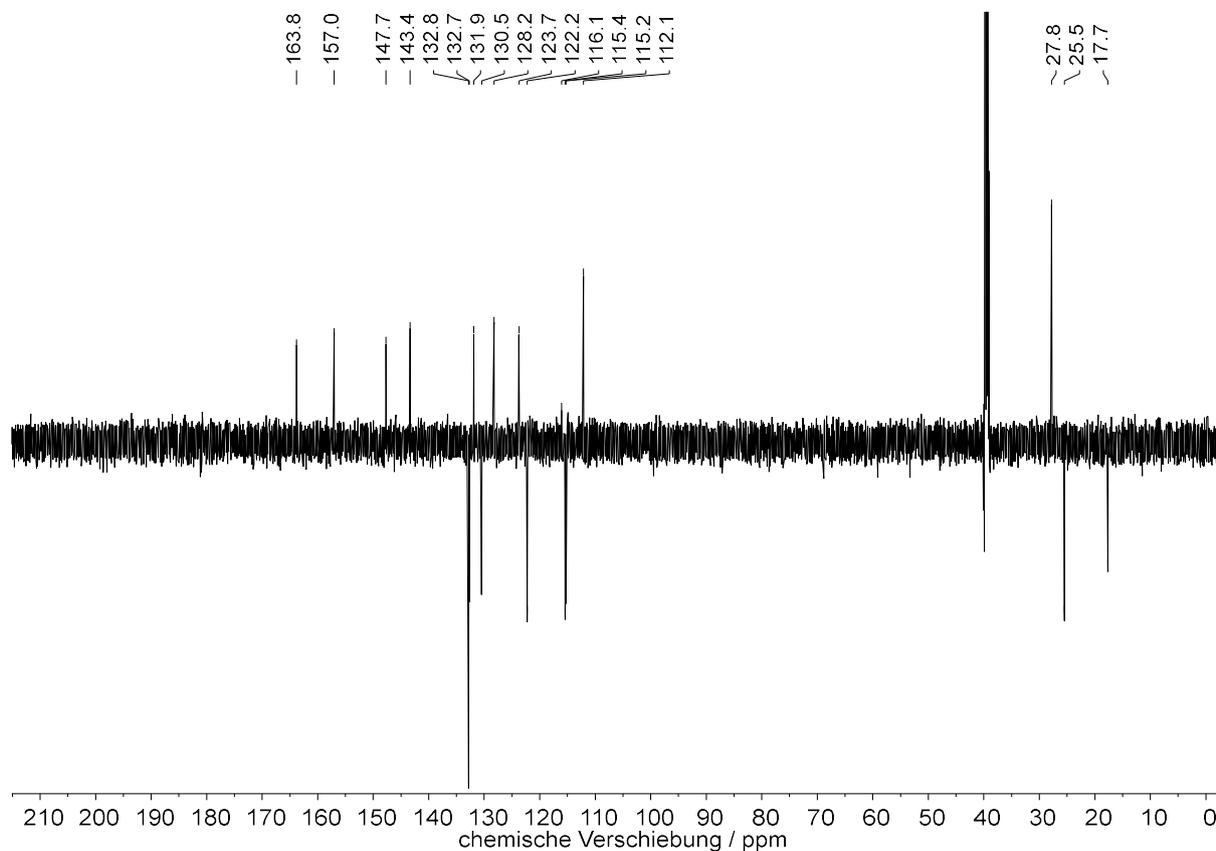
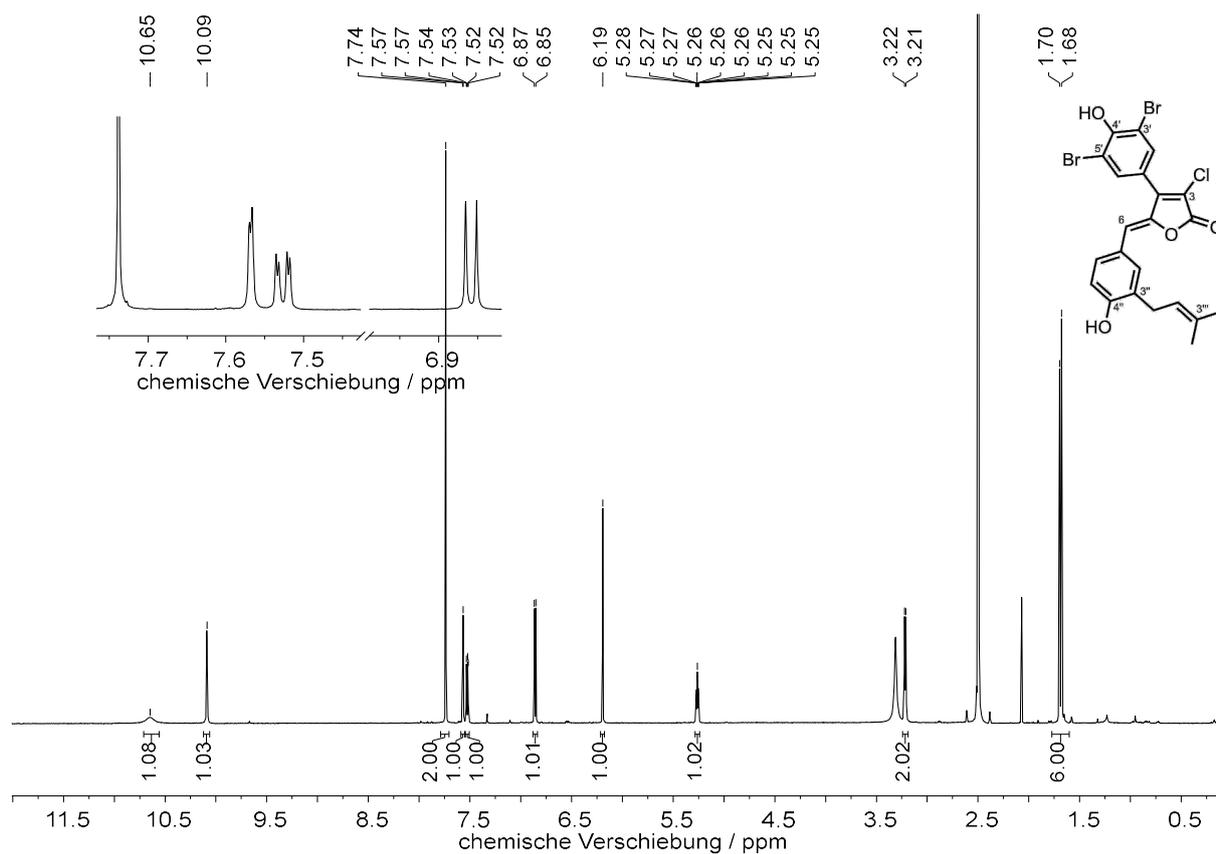


Abbildung 8.102: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-Rubrolid A 181c.

# NMR-Spektren



# NMR-Spektren

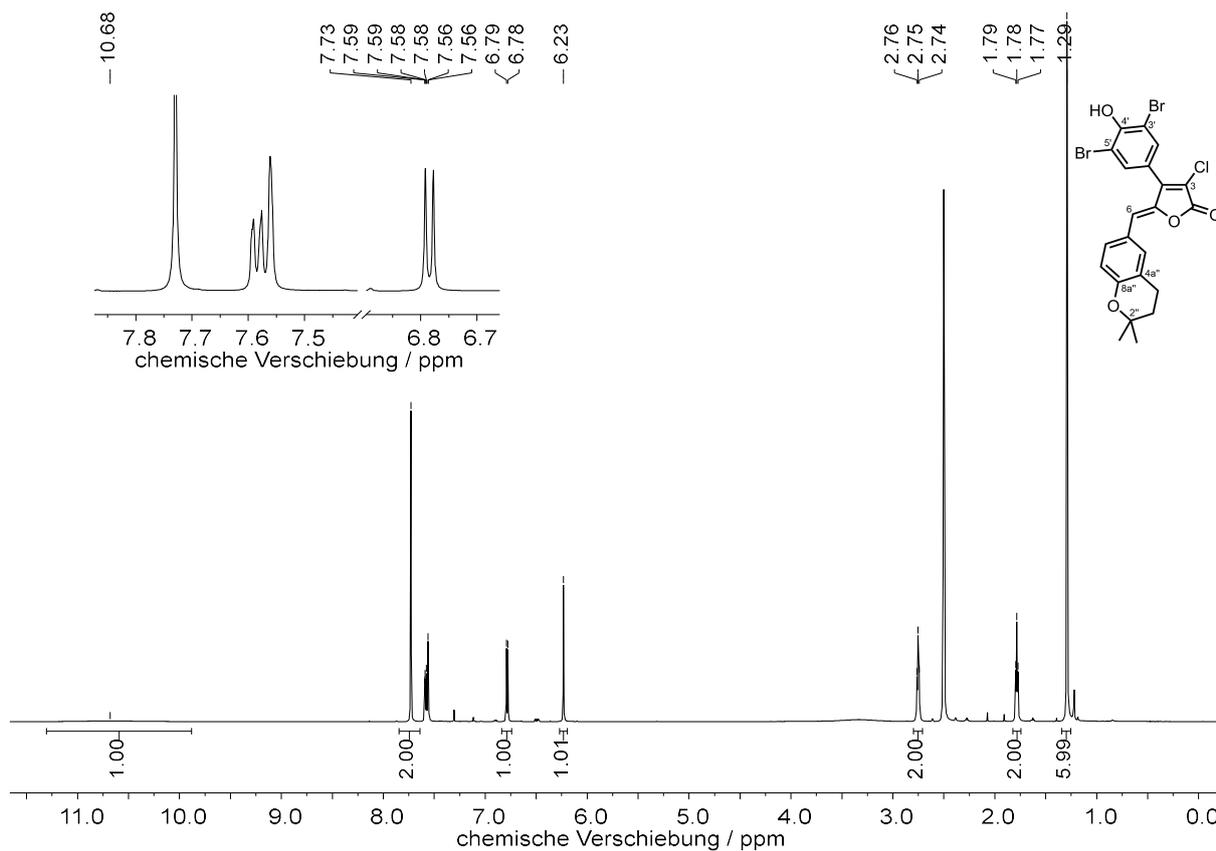


Abbildung 8.105: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-3',5'-dibrom-Rubrolid S 181e.

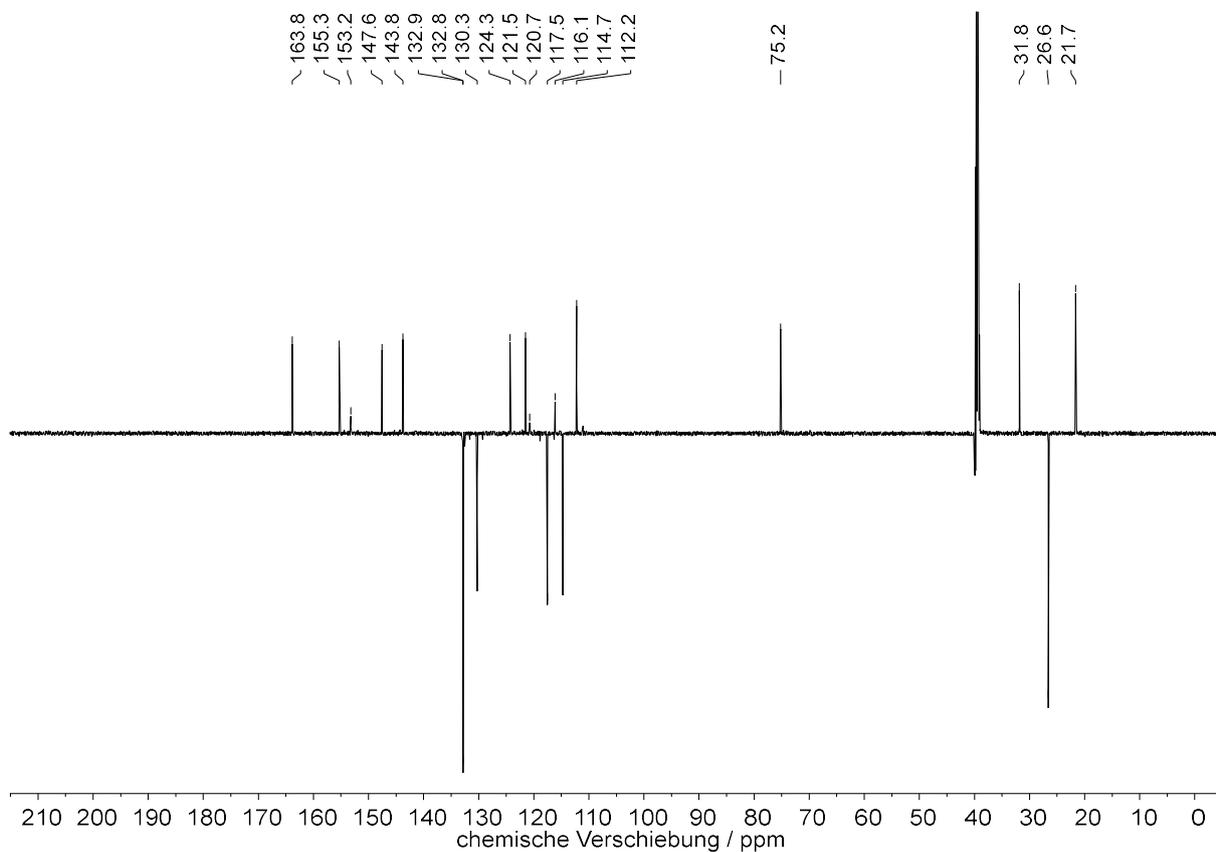


Abbildung 8.106: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-3',5'-dibrom-Rubrolid S 181e.

# NMR-Spektren

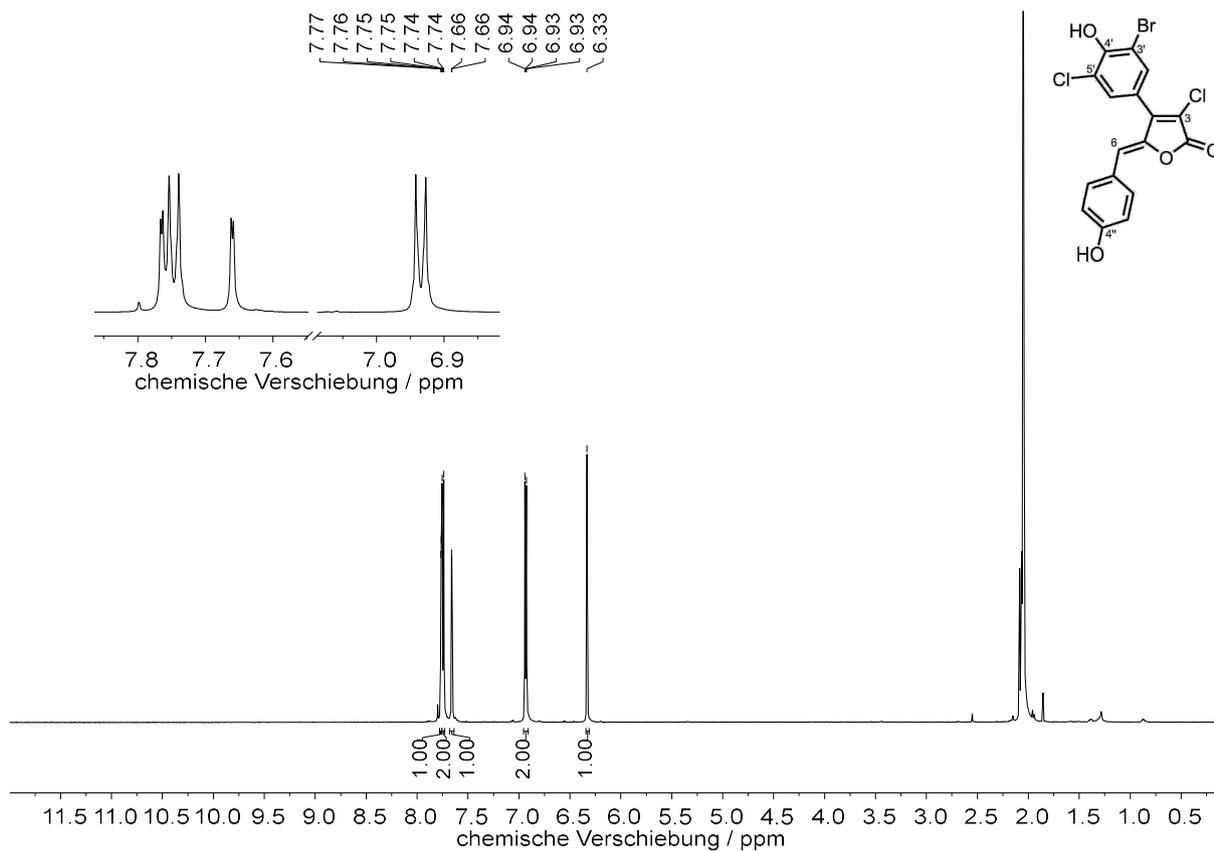


Abbildung 8.107: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Brom-3,5'-dichlor-Rubroid E 182a.

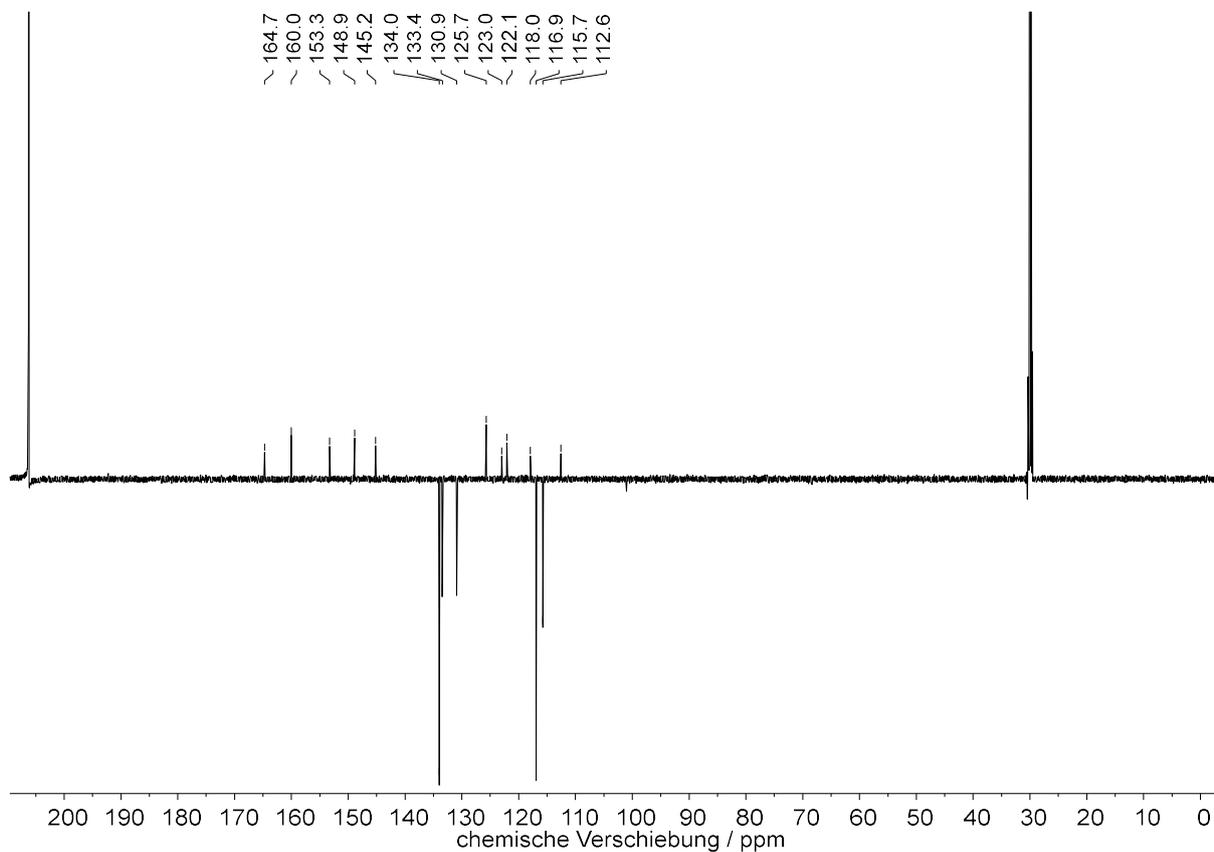


Abbildung 8.108: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Brom-3,5'-dichlor-Rubroid E 182a.

# NMR-Spektren

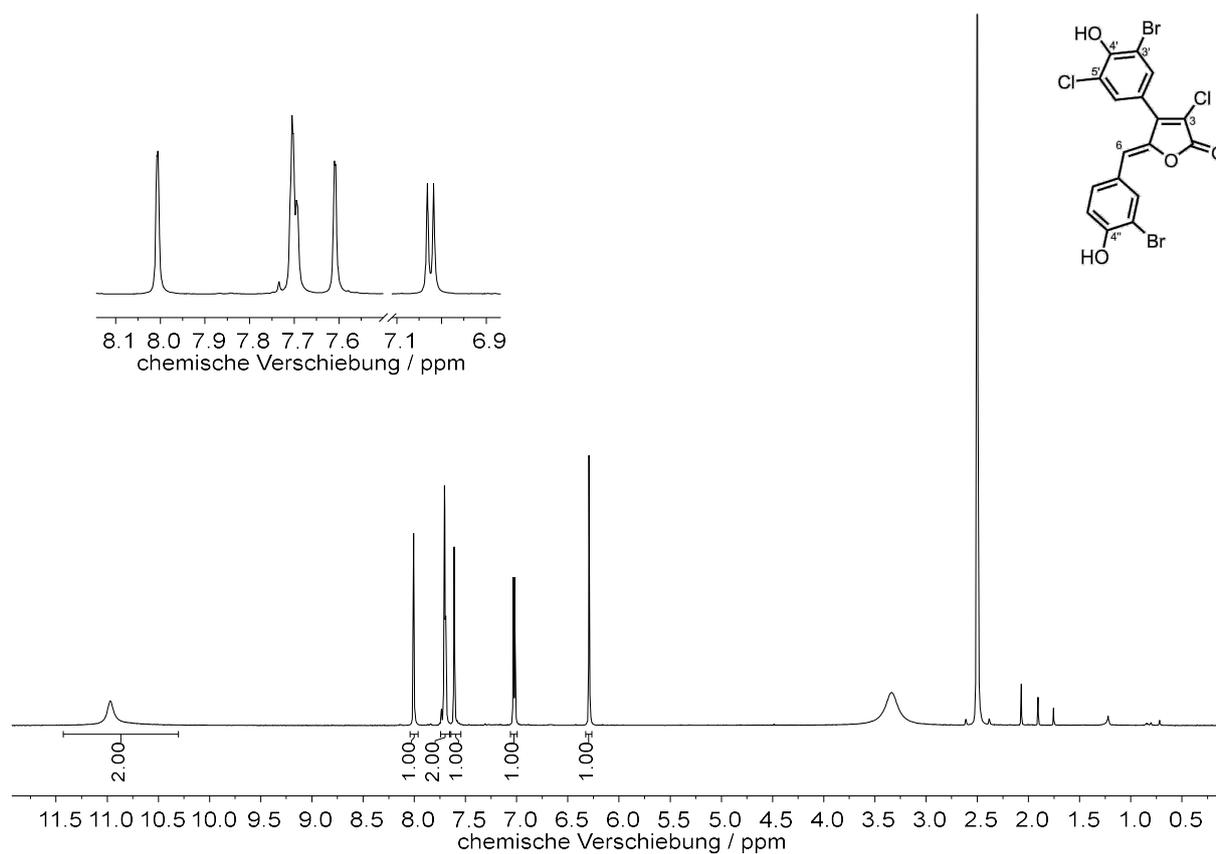


Abbildung 8.109: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Brom-5'-chlor-Rubrolid M 182b.

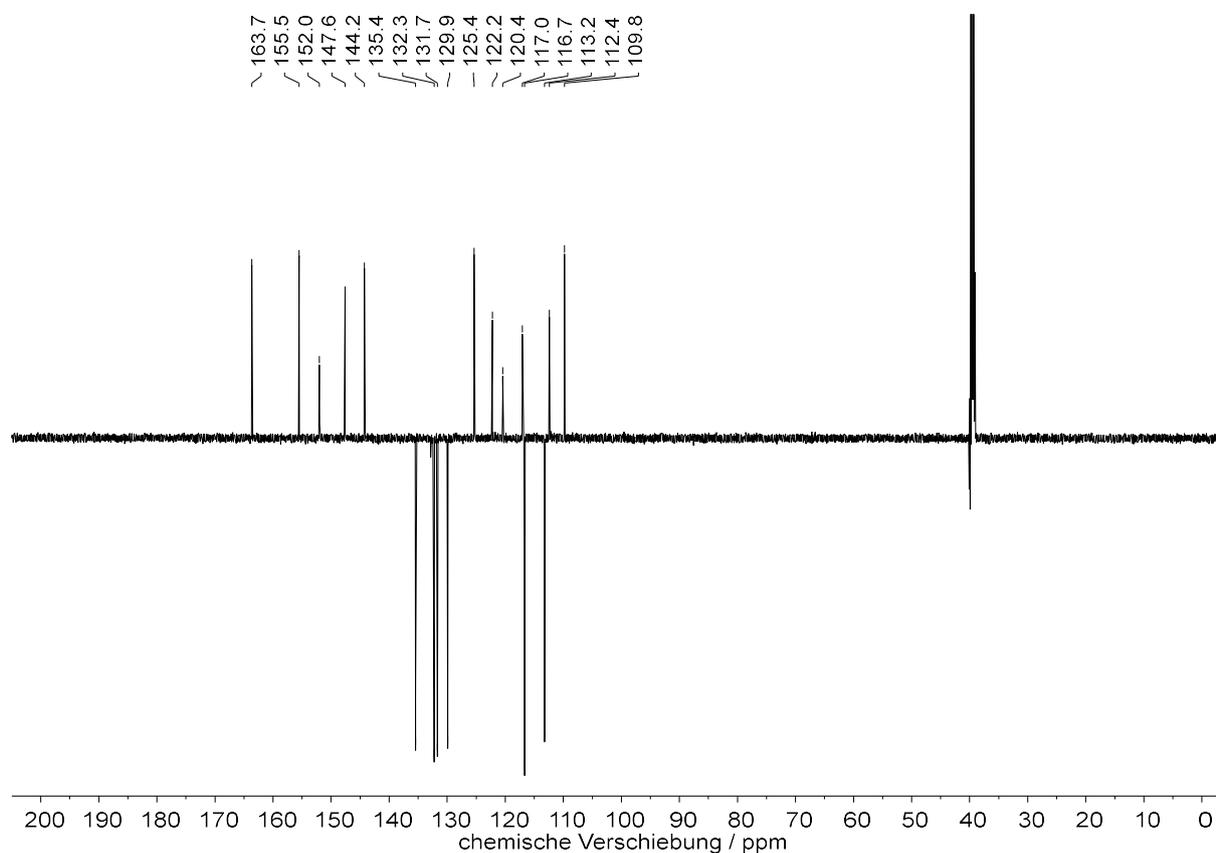


Abbildung 8.110: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Brom-5'-chlor-Rubrolid M 182b.

# NMR-Spektren

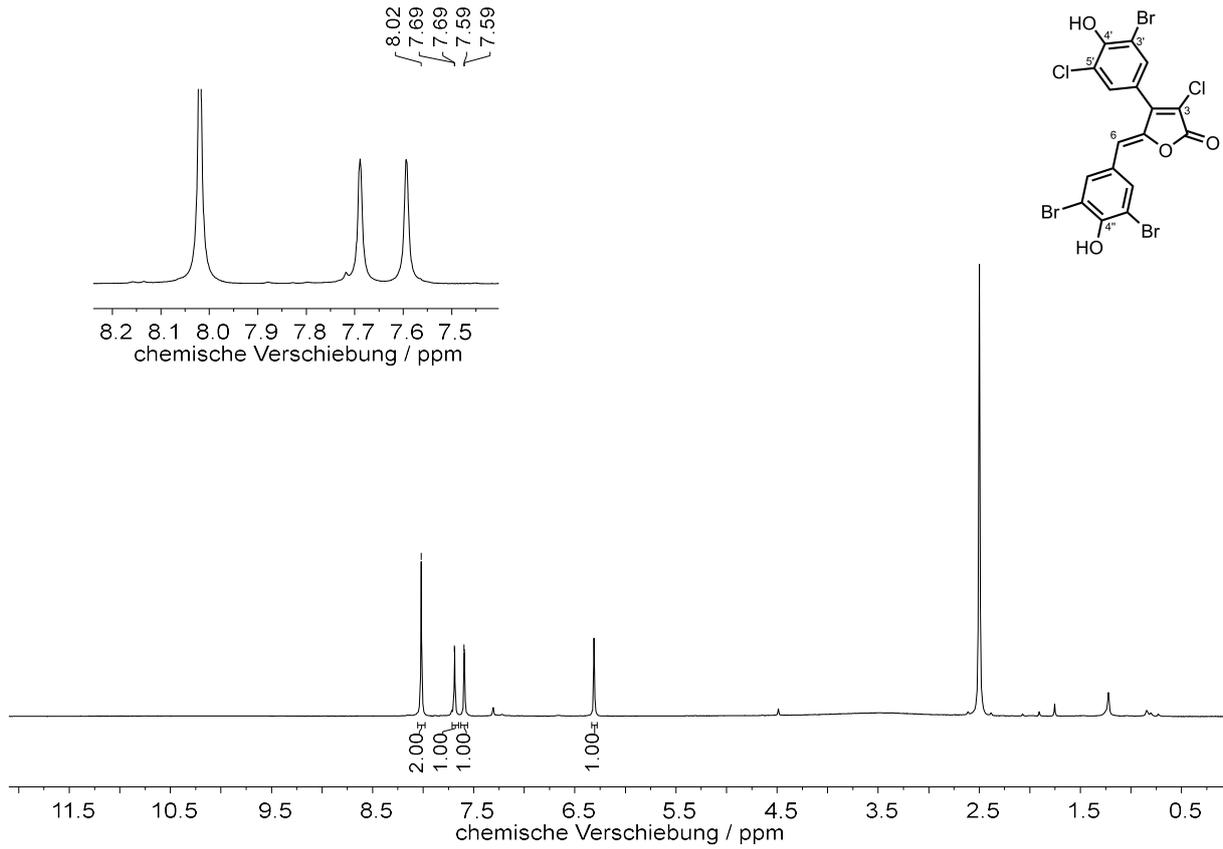


Abbildung 8.111: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Brom-5'-chlor-Rubroid L 182c.

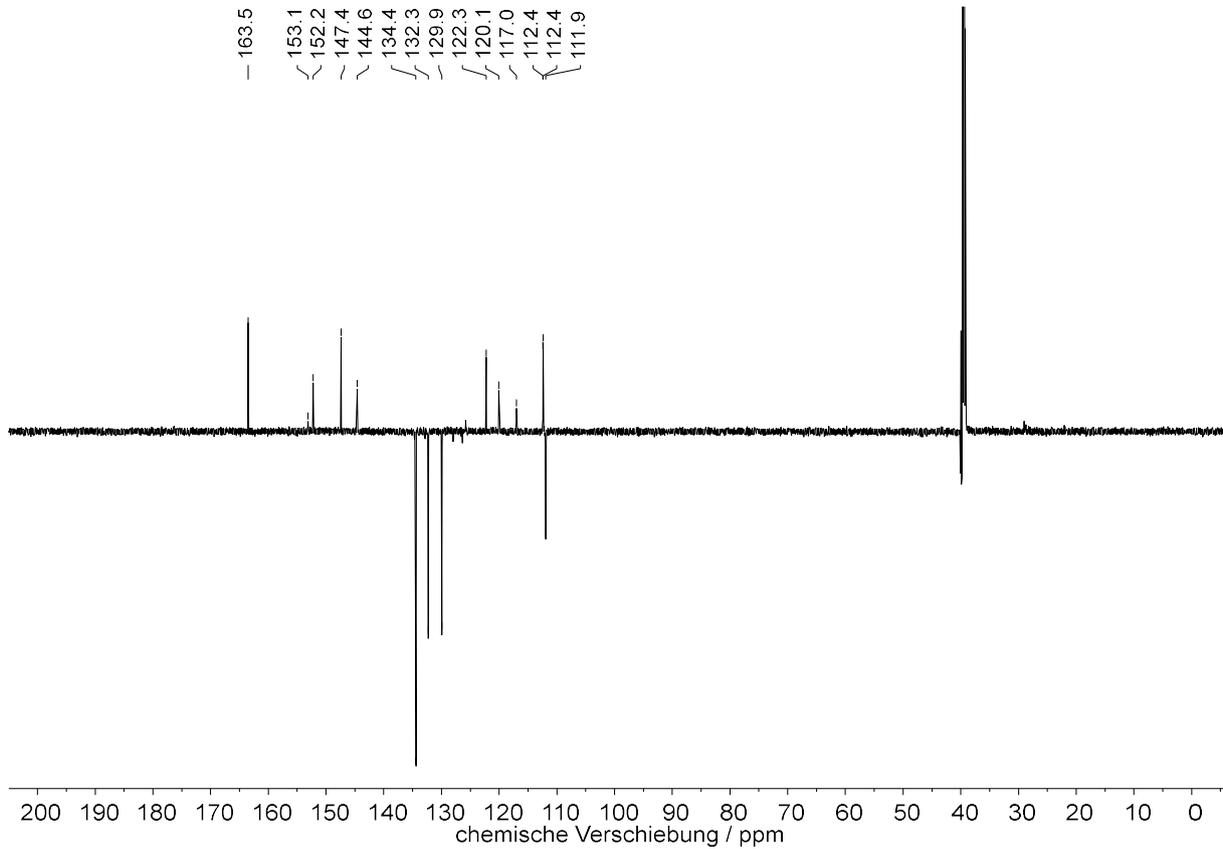


Abbildung 8.112: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Brom-5'-chlor-Rubroid L 182c.

# NMR-Spektren

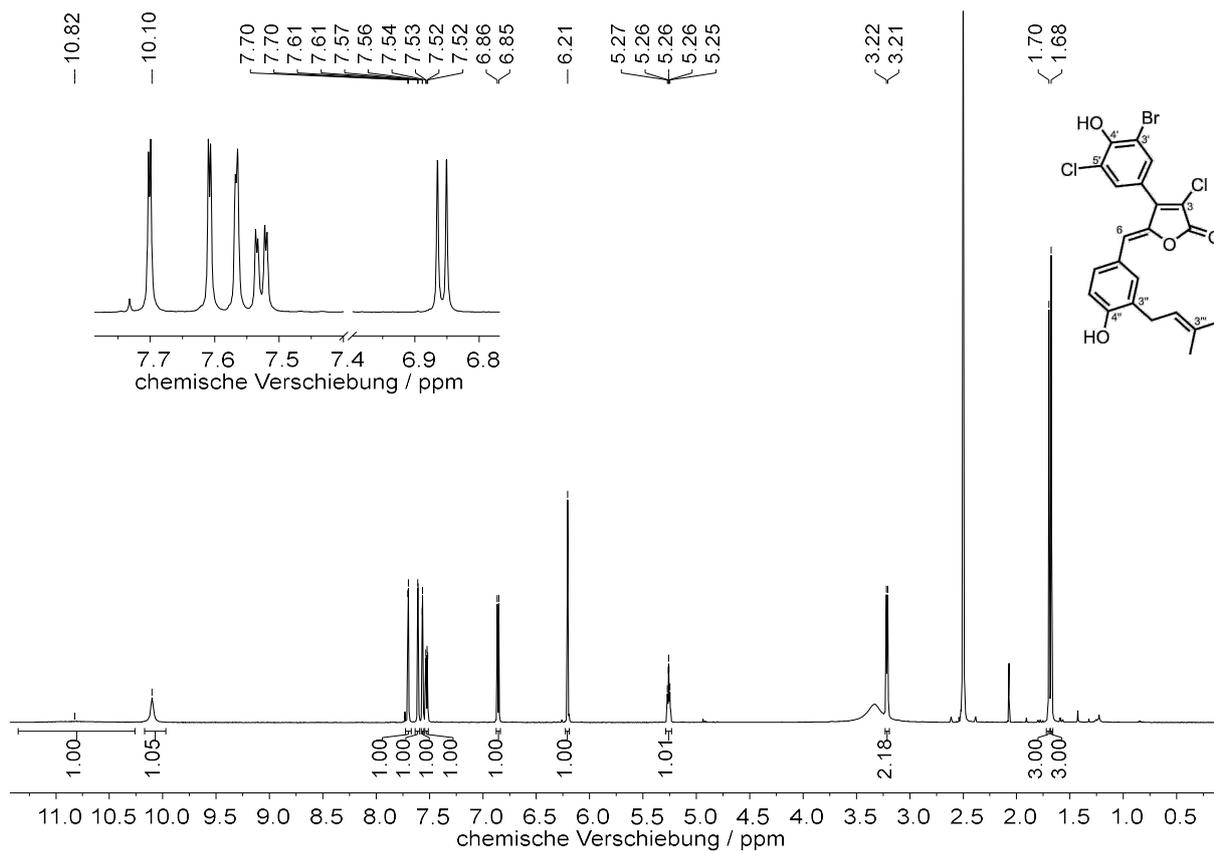


Abbildung 8.113: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Brom-3,5'-dichlor-Rubrolid R 182d.

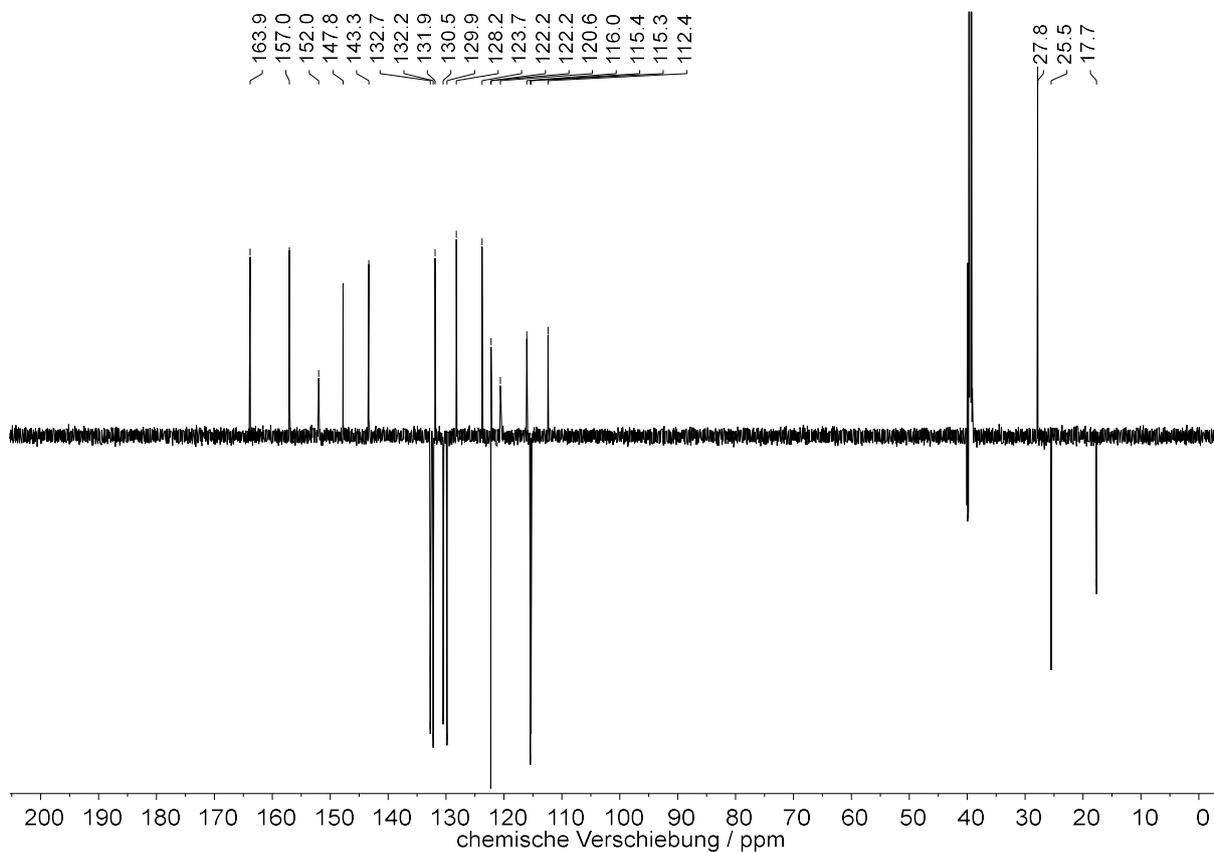


Abbildung 8.114: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3'-Brom-3,5'-dichlor-Rubrolid R 182d.

# NMR-Spektren

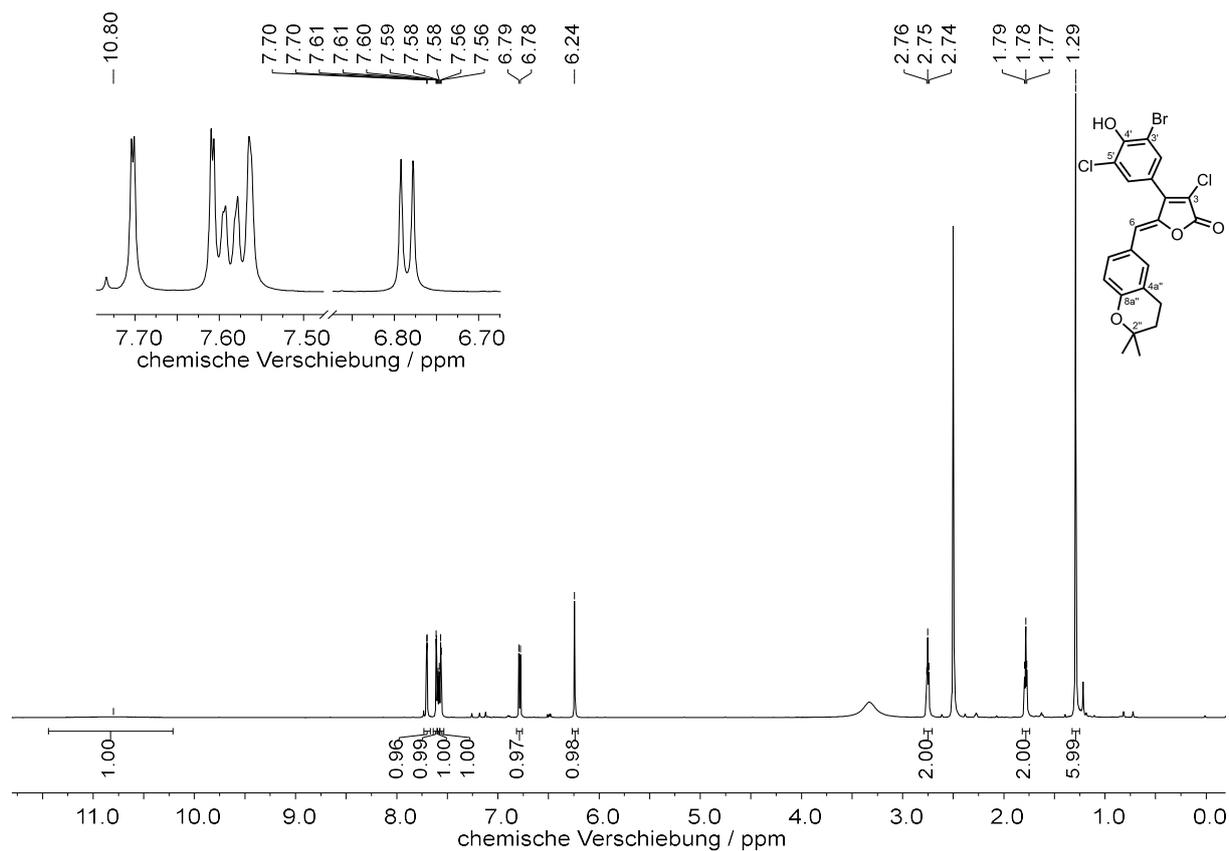


Abbildung 8.115:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K) von 3'-Brom-3,5'-dichlor-Rubroid S 182e.

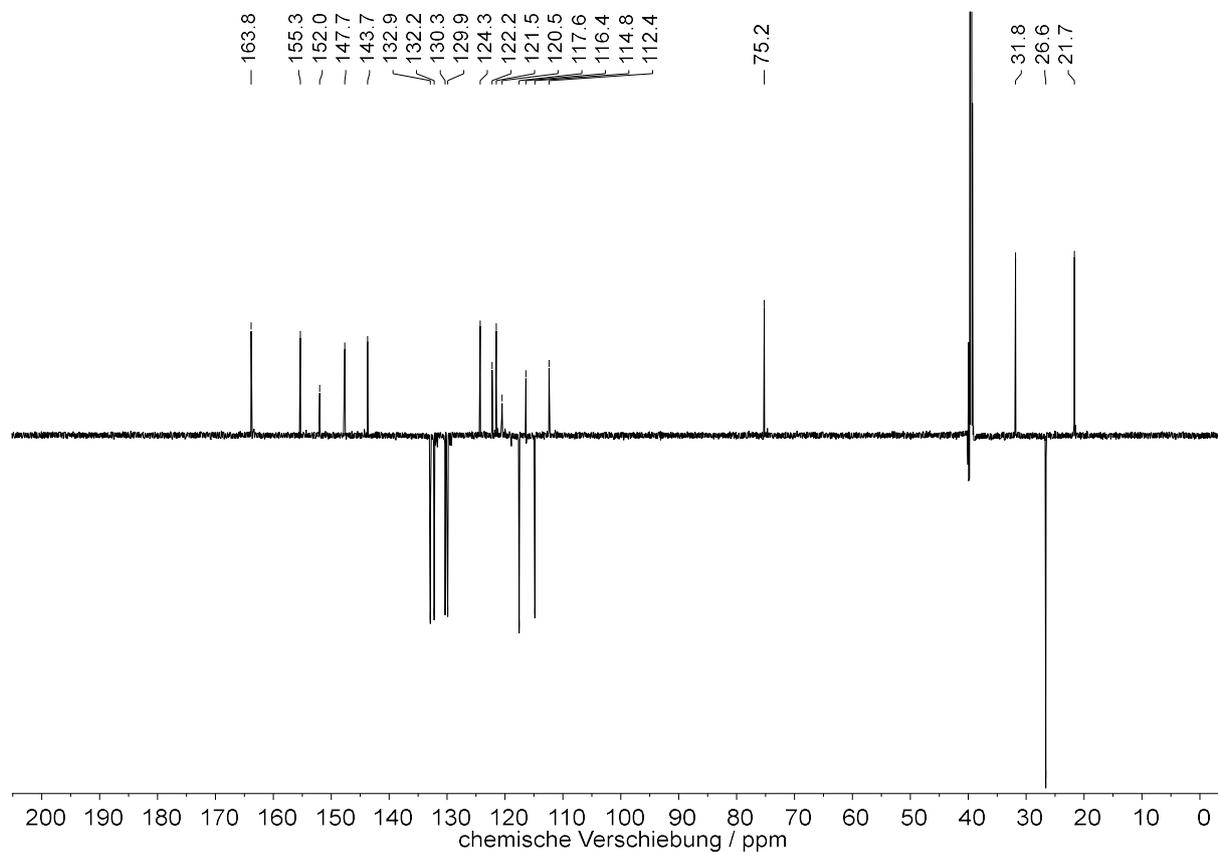


Abbildung 8.116:  $^{13}\text{C}$ -DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K) von 3'-Brom-3,5'-dichlor-Rubroid S 182e.

# NMR-Spektren

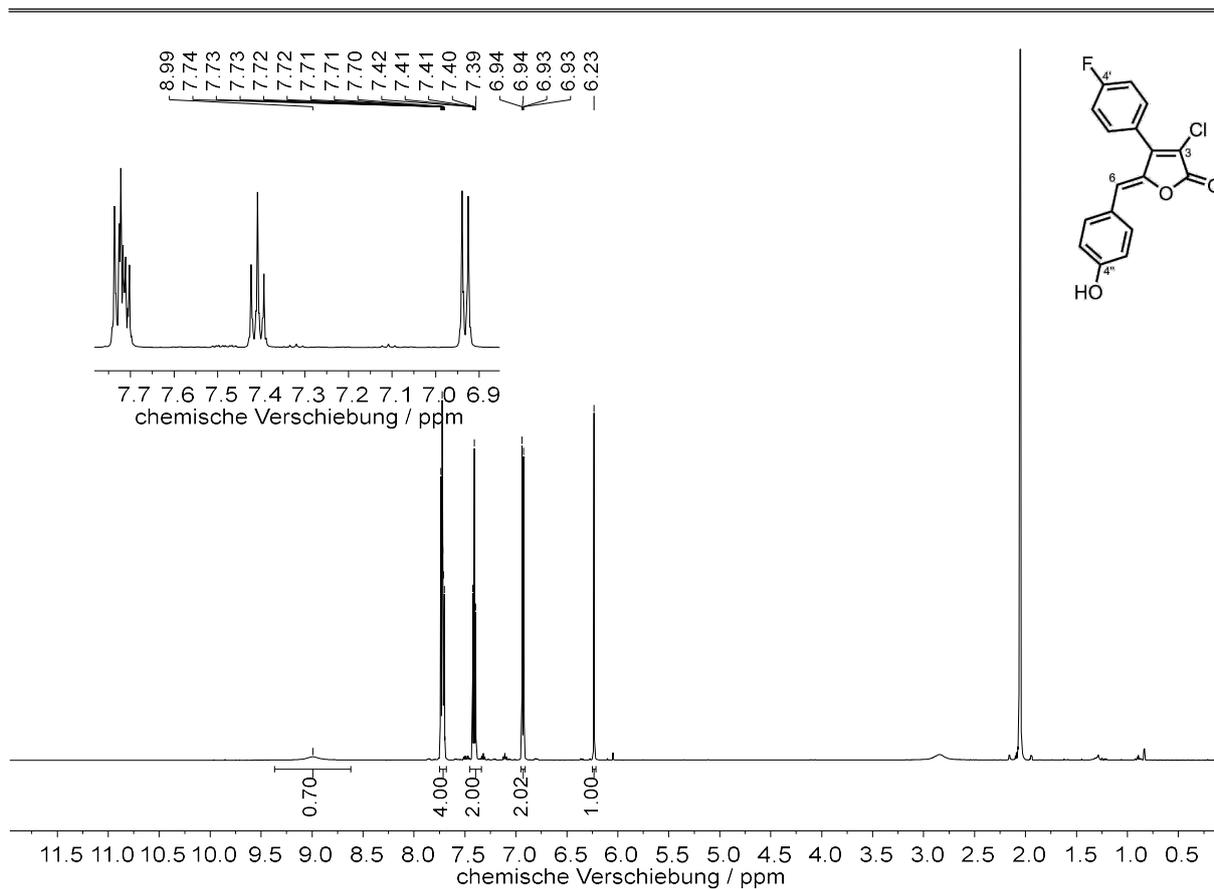


Abbildung 8.117: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-4'-fluor-Rubrolid E 170a.

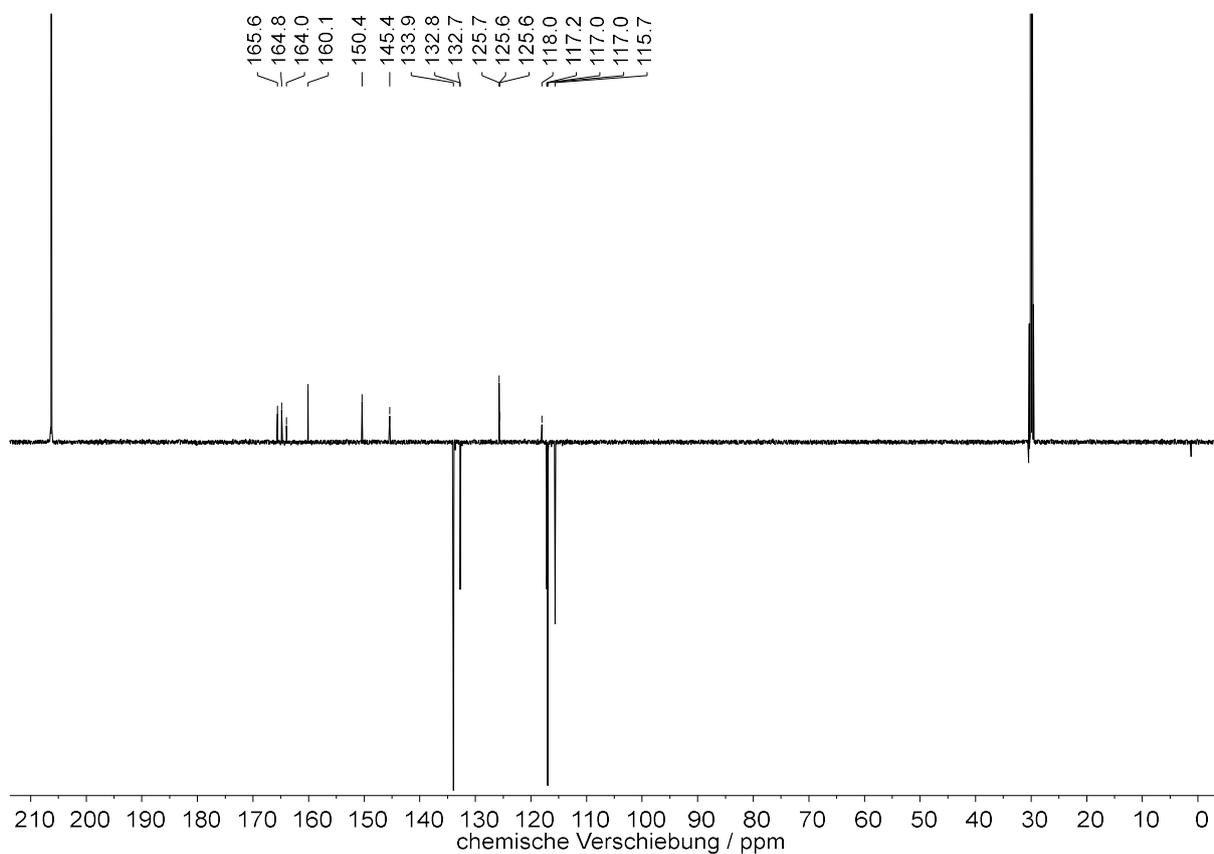
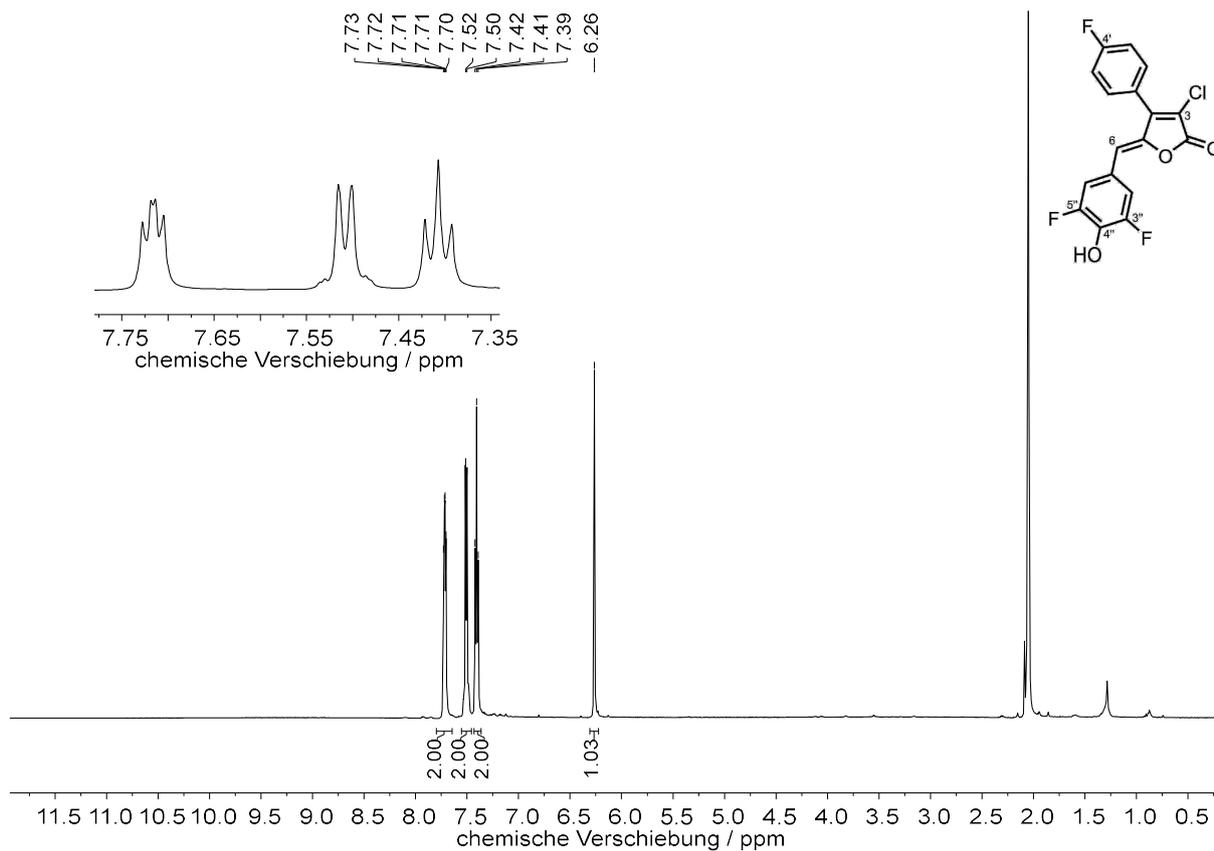
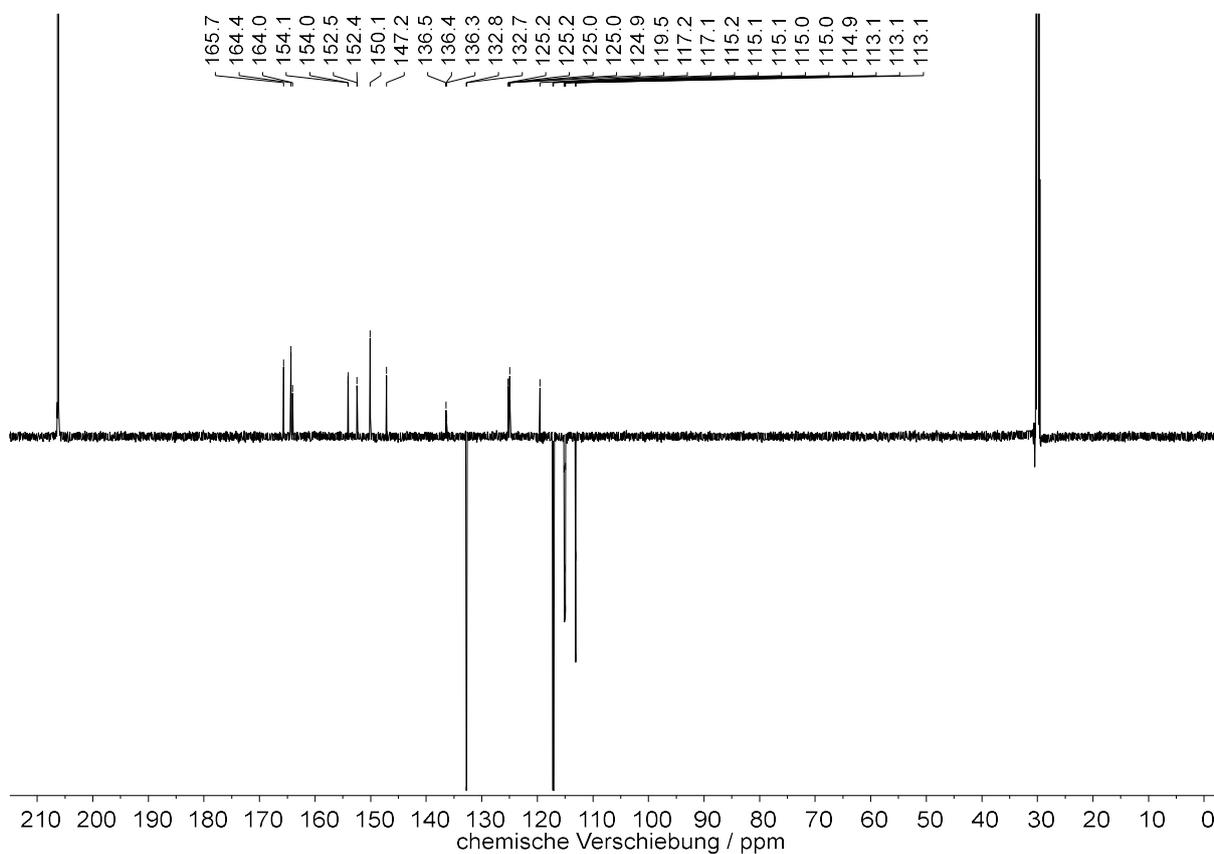


Abbildung 8.118: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-4'-fluor-Rubrolid E 170a.

## NMR-Spektren



**Abbildung 8.119:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-4',3'',5''-trifluor-Rubrolid E 170.



**Abbildung 8.120:** <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-4',3'',5''-trifluor-Rubrolid E 170f.

# NMR-Spektren

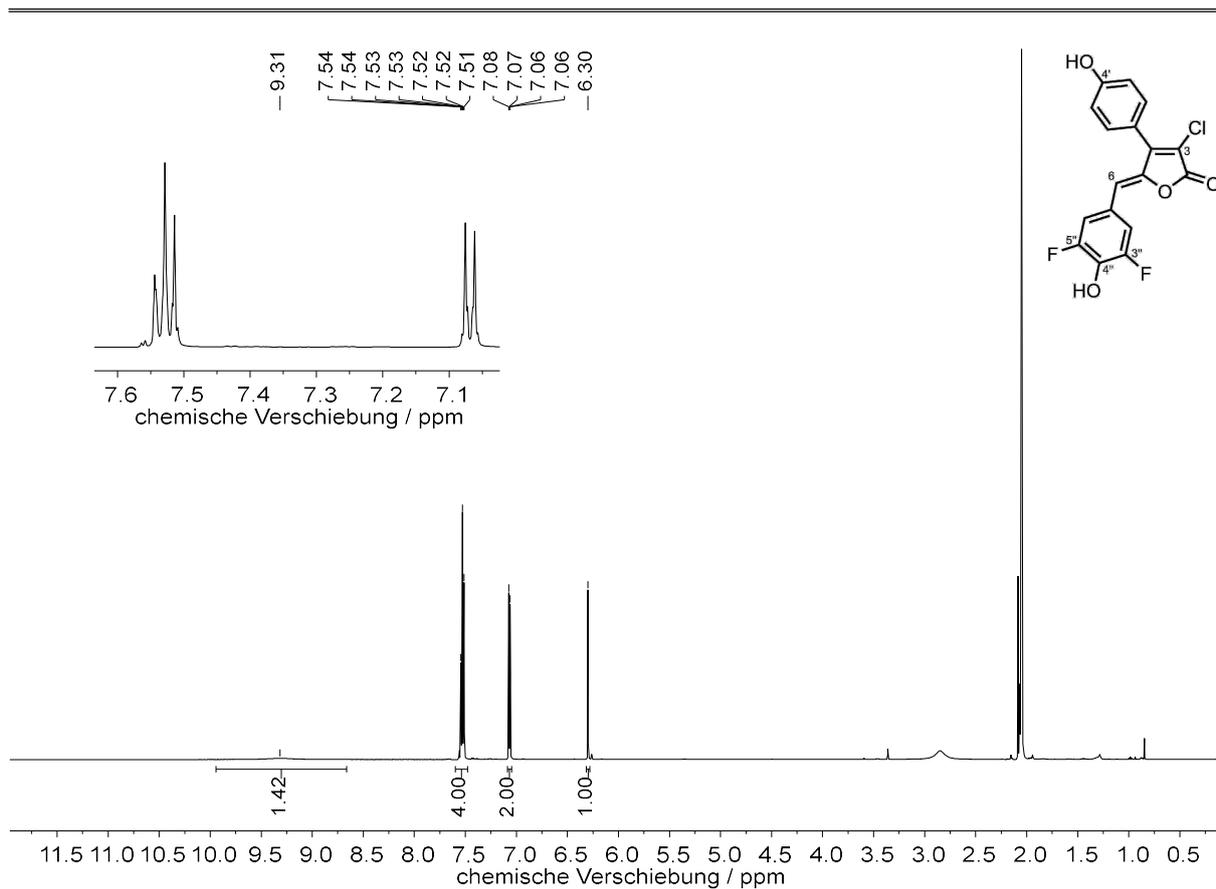


Abbildung 8.121: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-3',5'-difluor-Rubrolid E 168f.

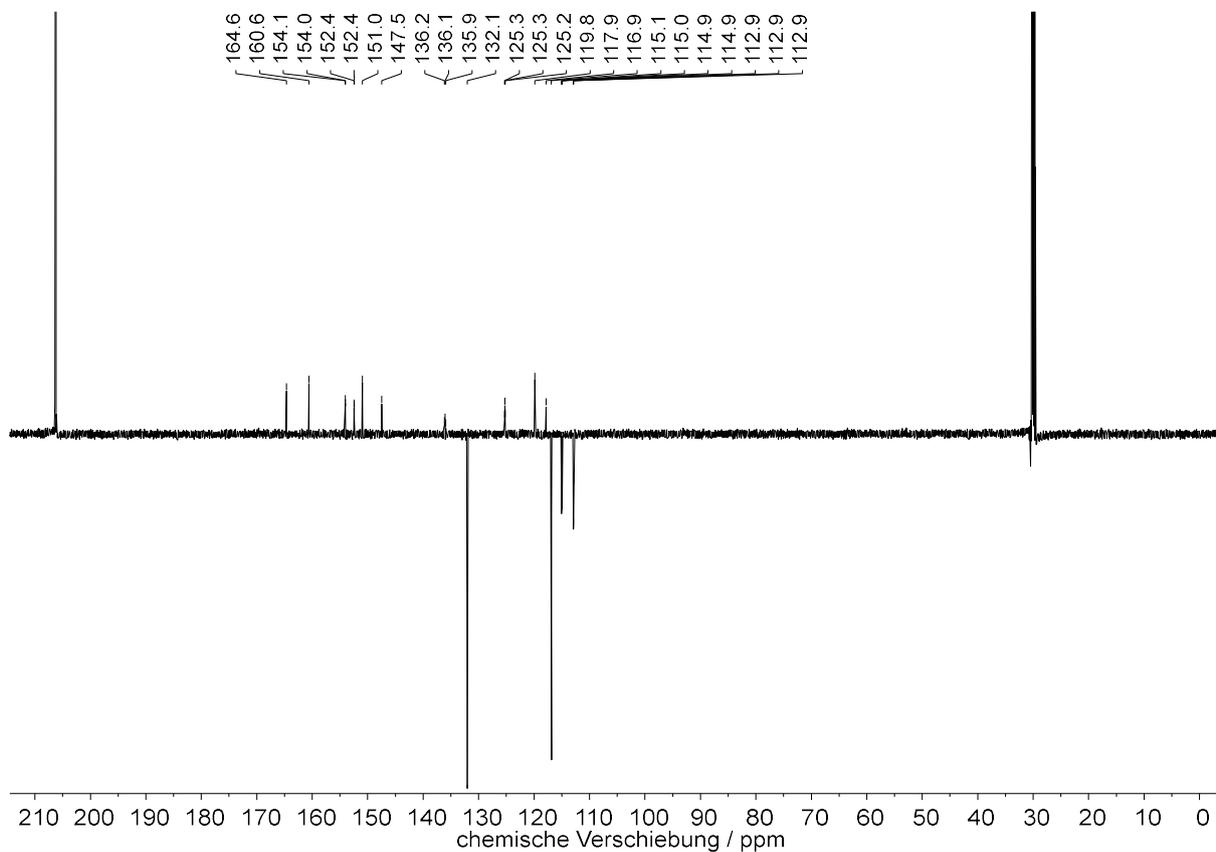


Abbildung 8.122: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-3',5'-difluor-Rubrolid E 168f.

# NMR-Spektren

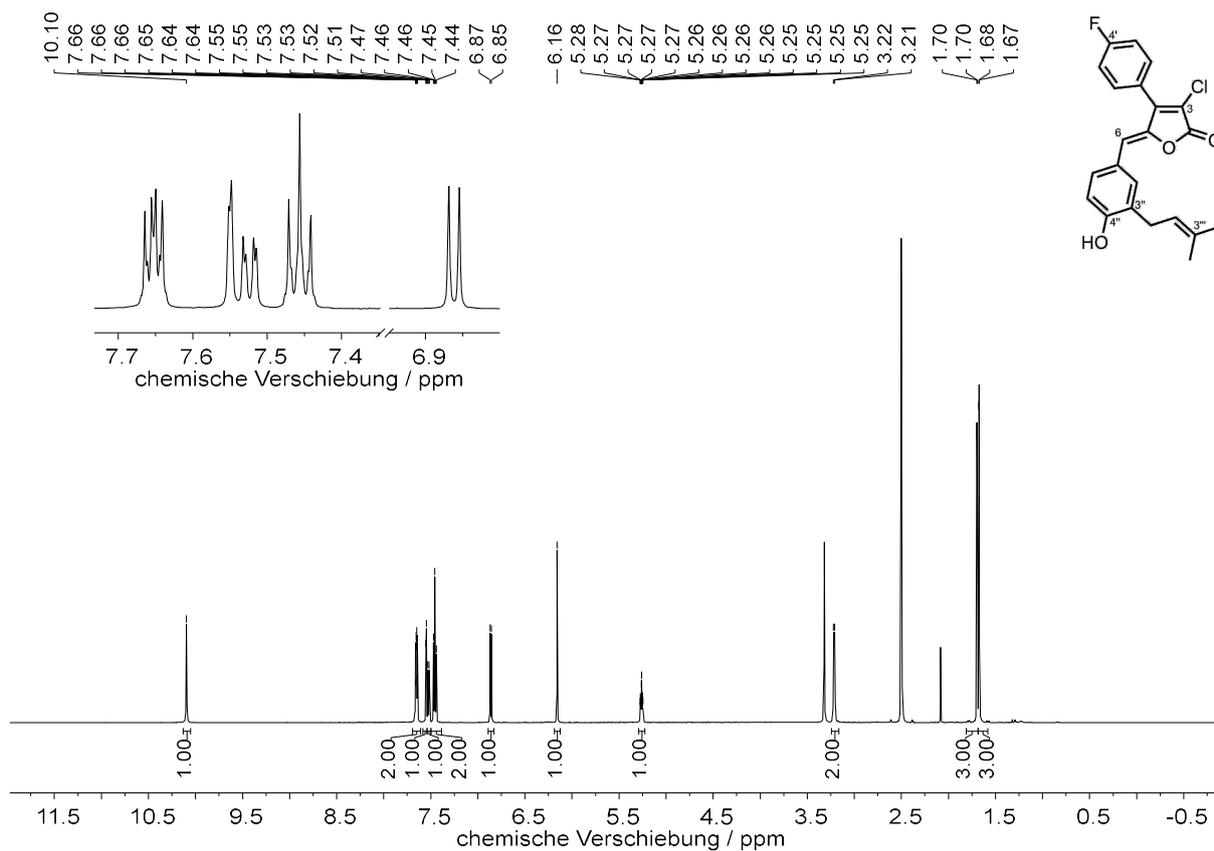


Abbildung 8.123: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-4'-fluor-Rubrolid R 170d.

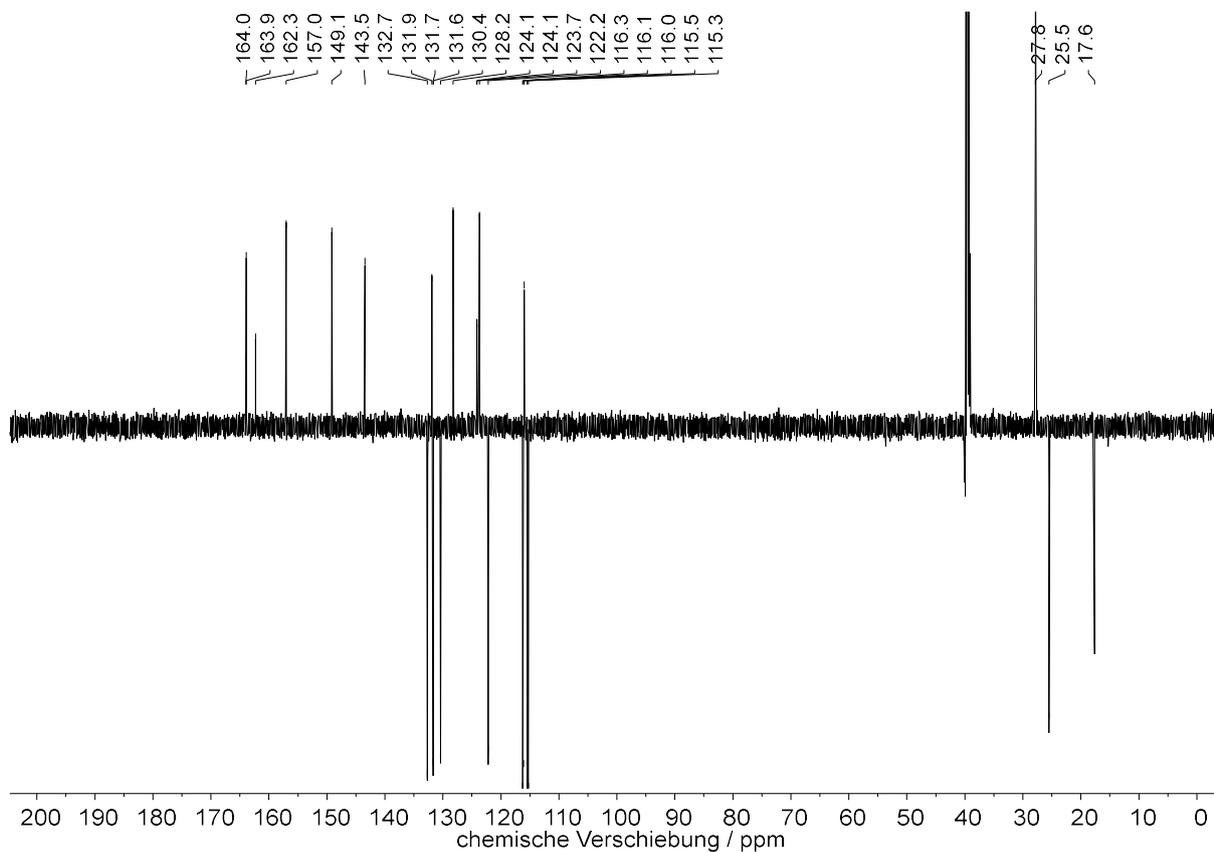


Abbildung 8.124: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-4'-fluor-Rubrolid R 170d.

# NMR-Spektren

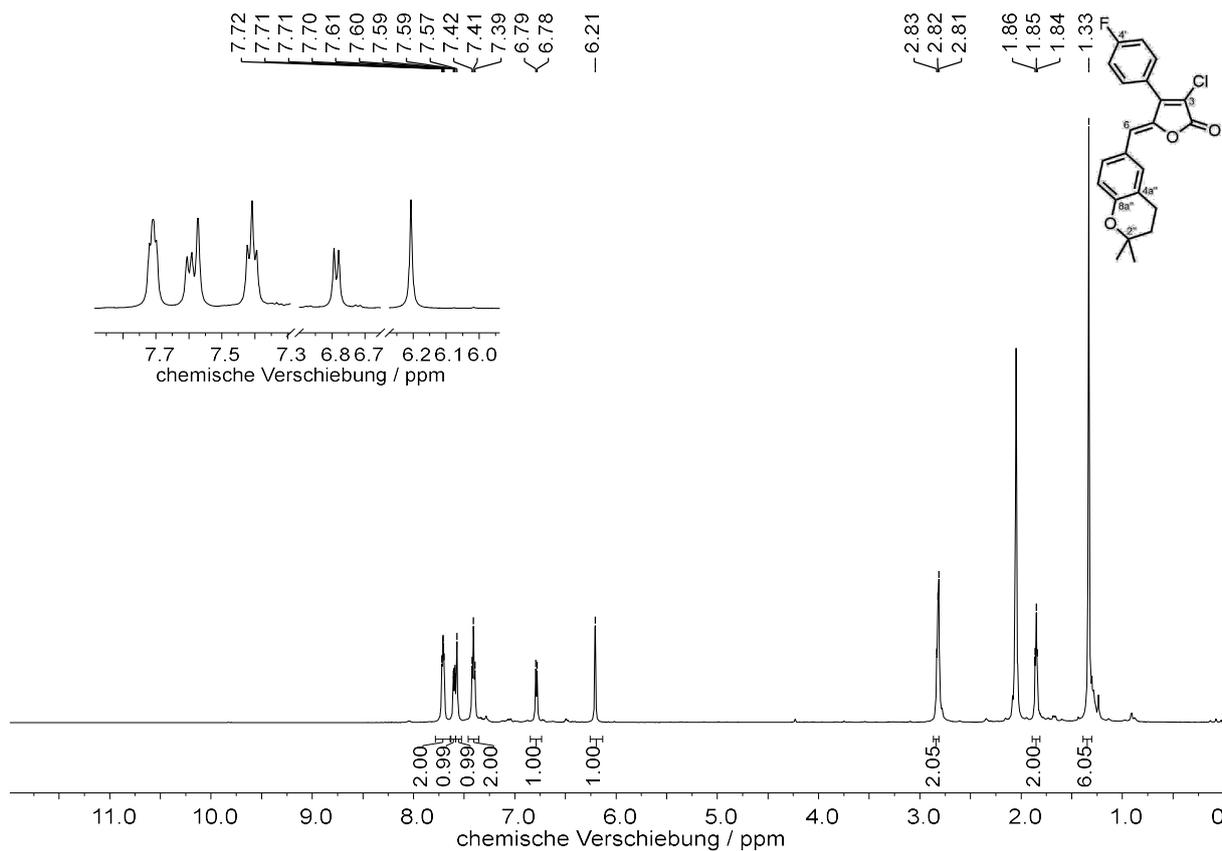


Abbildung 8.125: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-4'-fluor-Rubrolid S 170e.

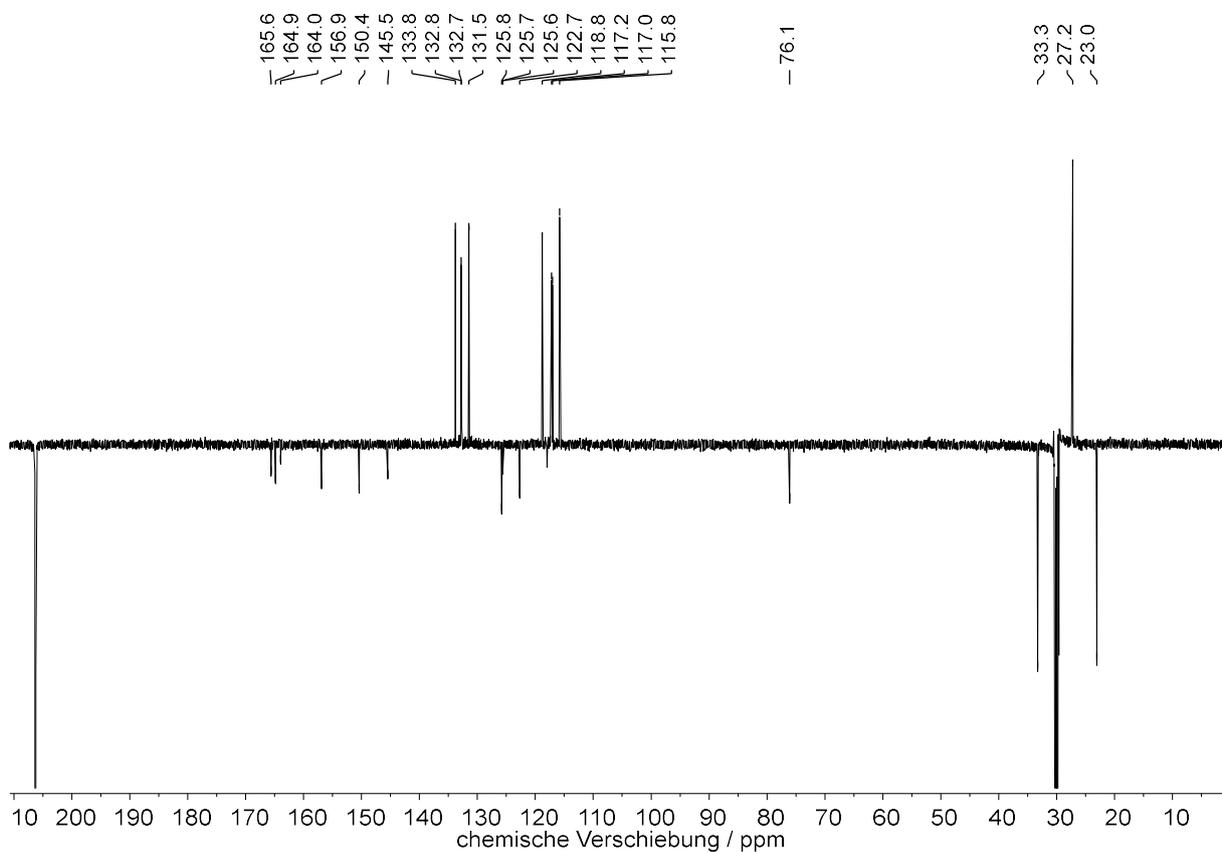


Abbildung 8.126: <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-Chlor-4'-fluor-Rubrolid R 170e.

# NMR-Spektren

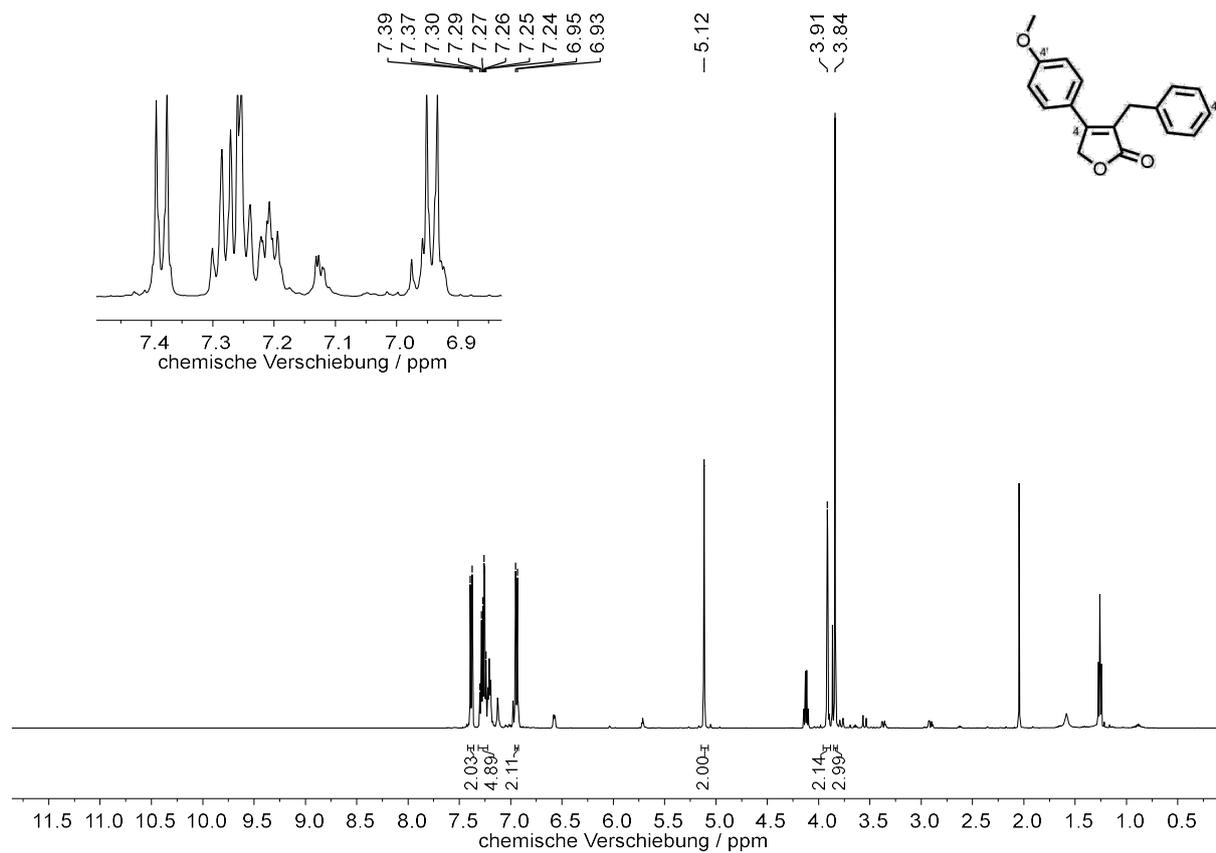


Abbildung 8.127: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297 K) von 3-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on 196.

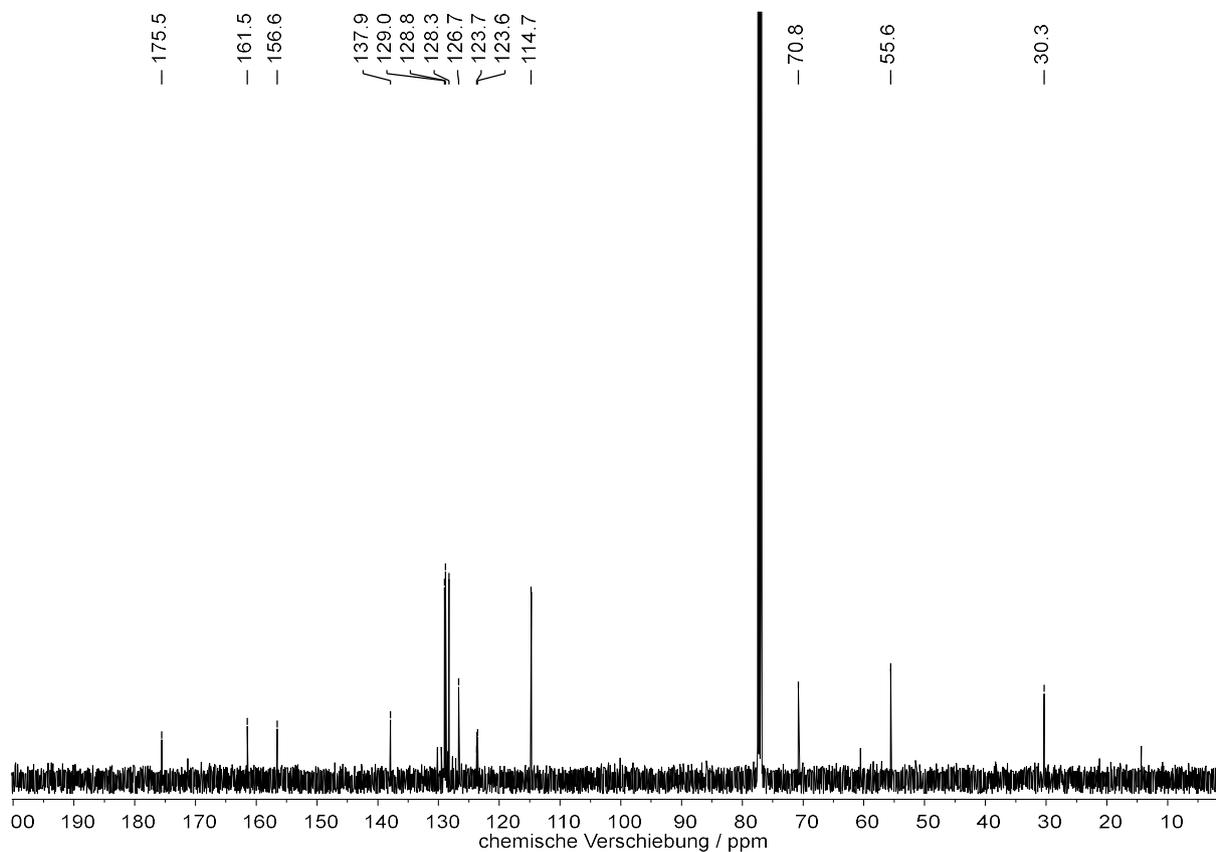
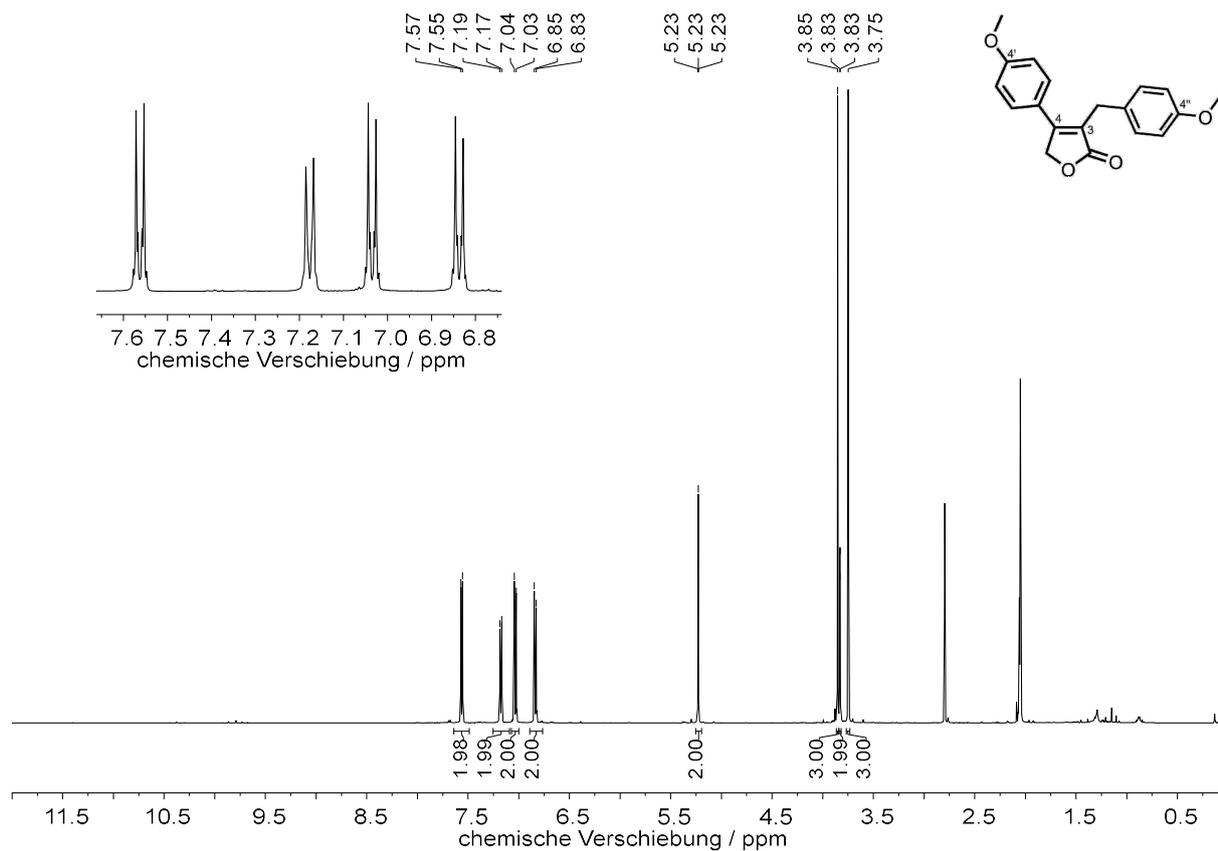
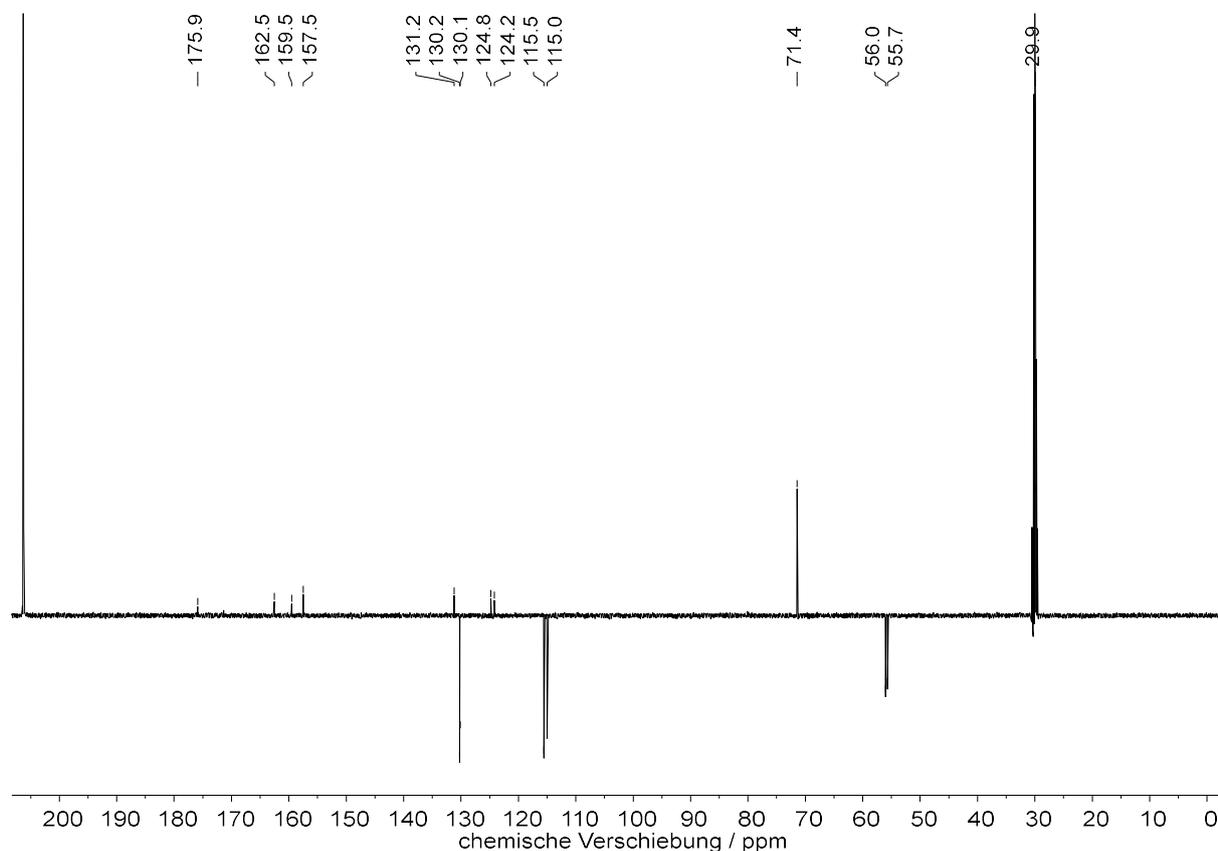


Abbildung 8.128: <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297 K) von 3-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on 196.

# NMR-Spektren

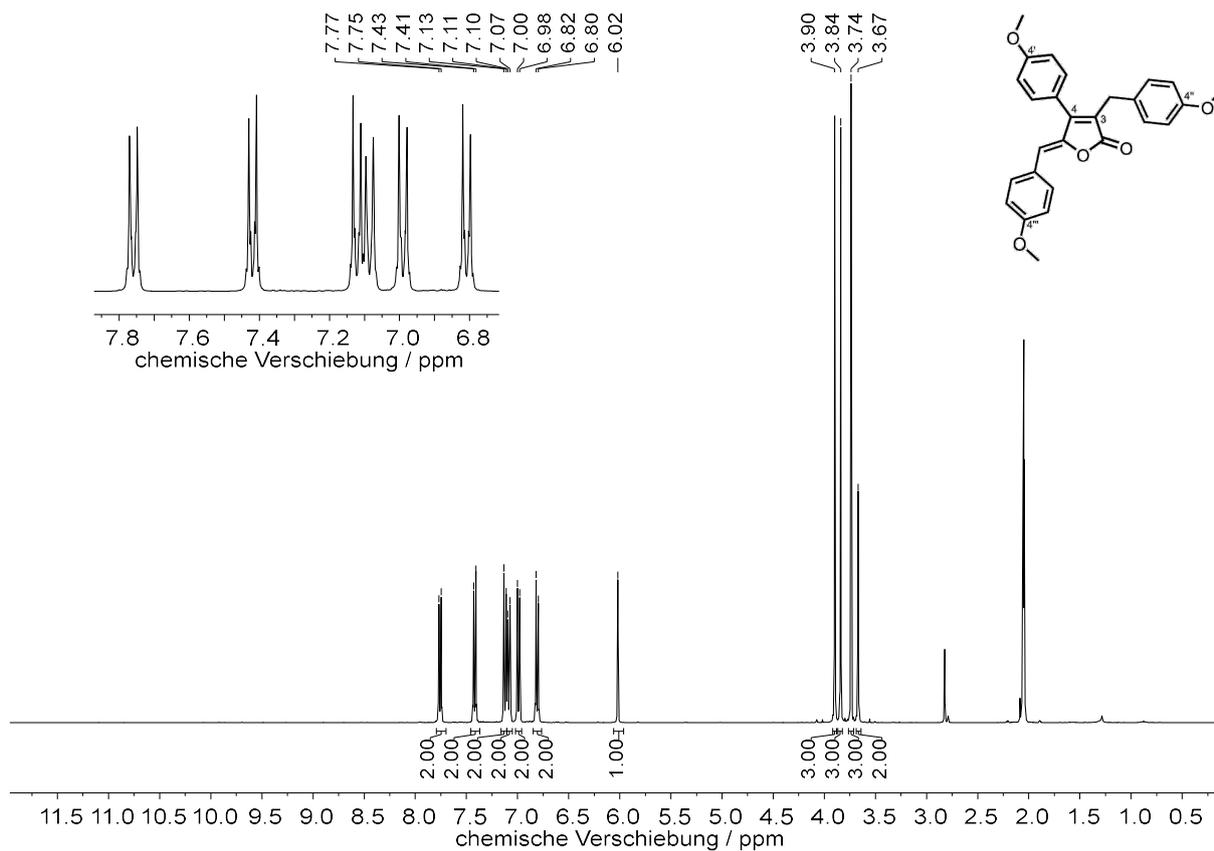


**Abbildung 8.129:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-(4-Methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **199**.

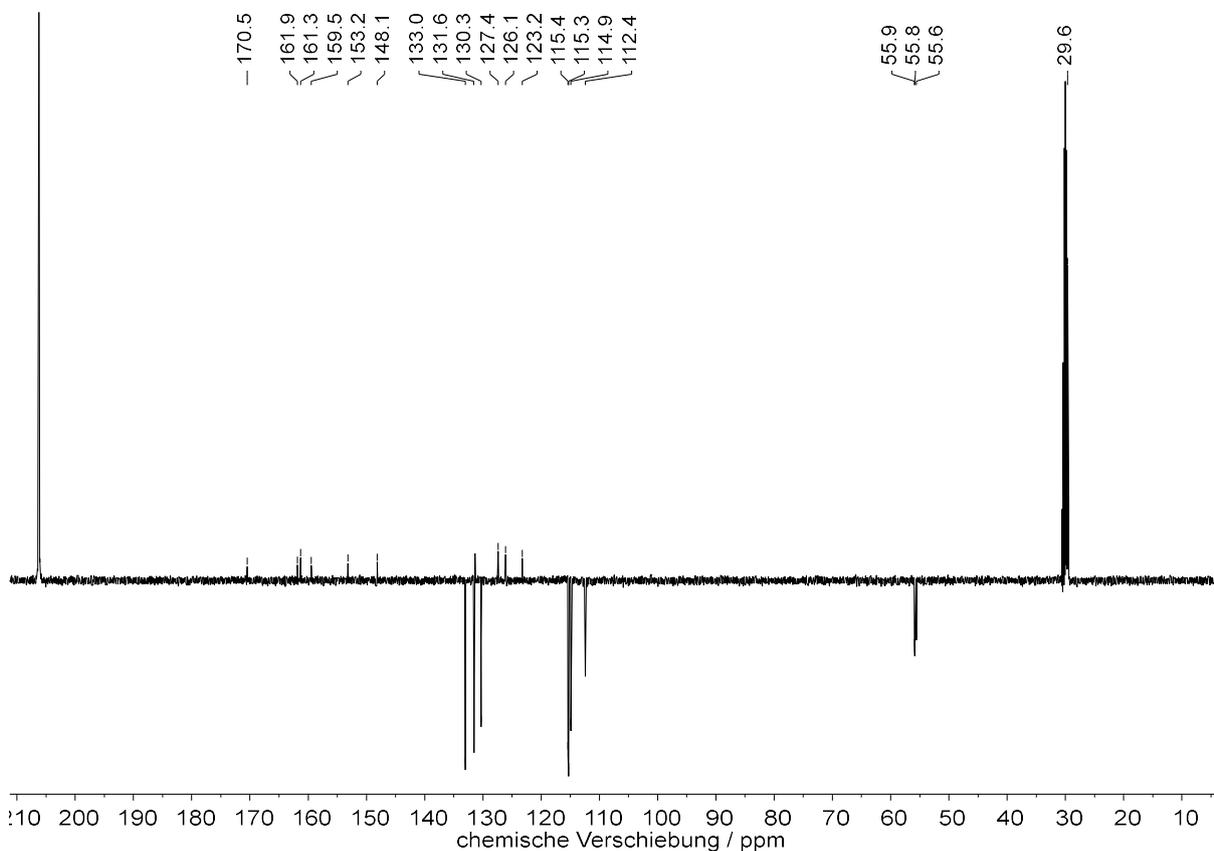


**Abbildung 8.130:** <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (126 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3-(4-Methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5H)-on **199**.

# NMR-Spektren

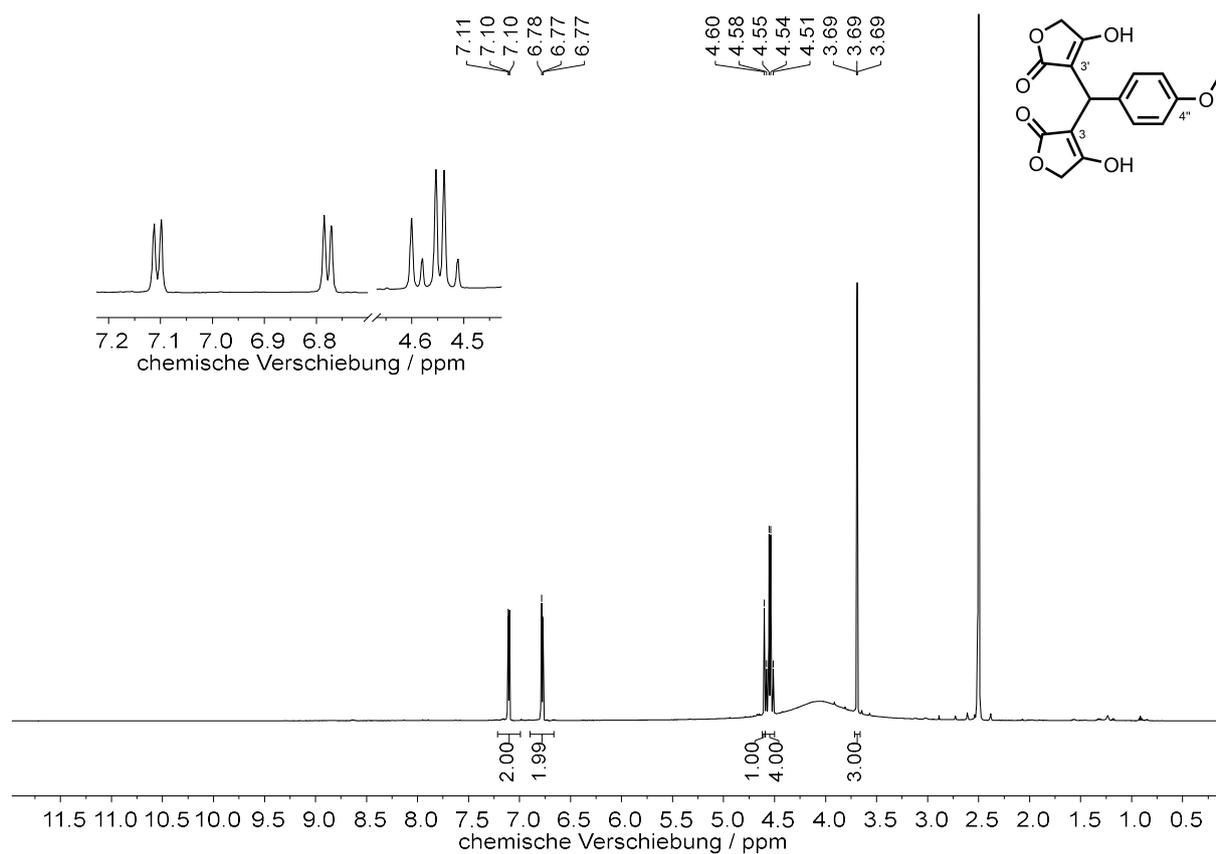


**Abbildung 8.131:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 296 K) von (Z)-3-(4-Methoxybenzyl)-5-(4-methoxybenzyliden)-4-(4-methoxyphenyl)-furan-2(5H)-on **200**.

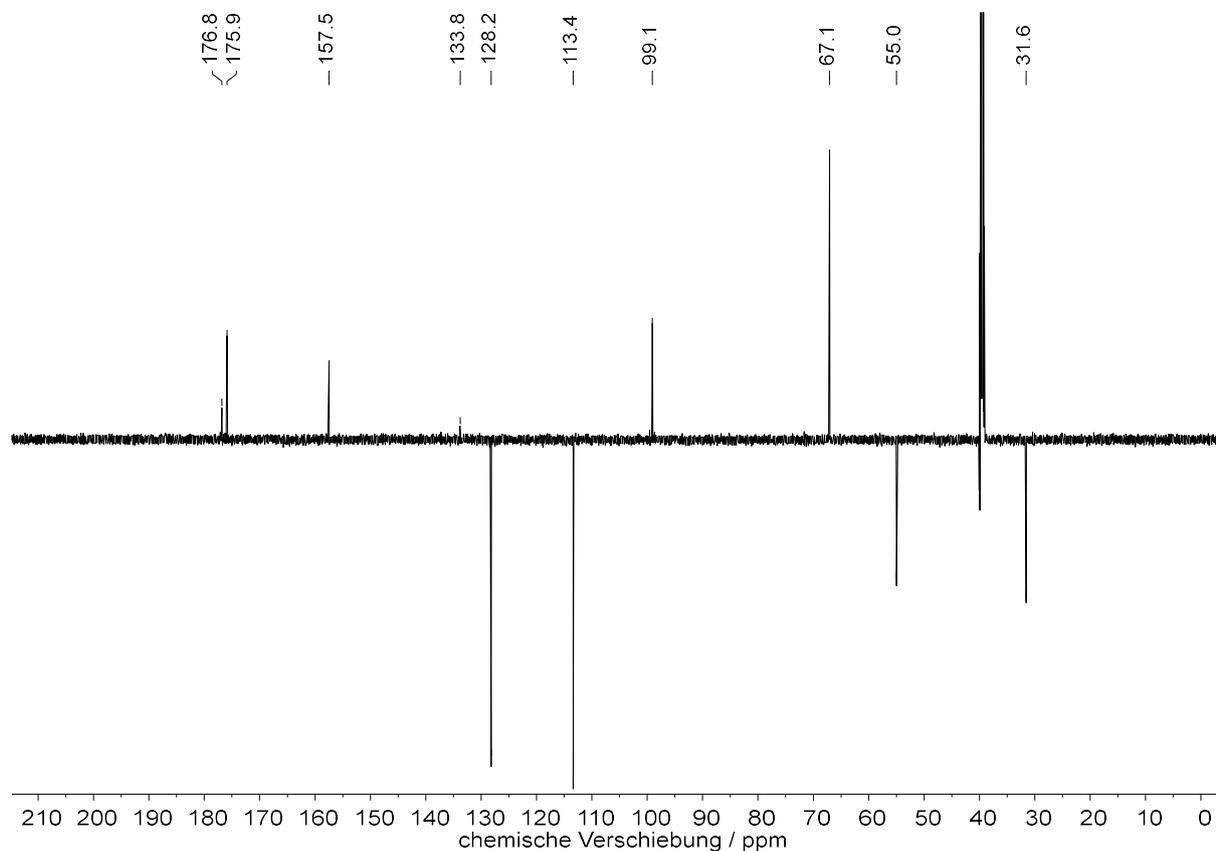


**Abbildung 8.132:** <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (101 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, 296 K) von (Z)-3-(4-Methoxybenzyl)-5-(4-methoxybenzyliden)-4-(4-methoxyphenyl)-furan-2(5H)-on **200**.

# NMR-Spektren

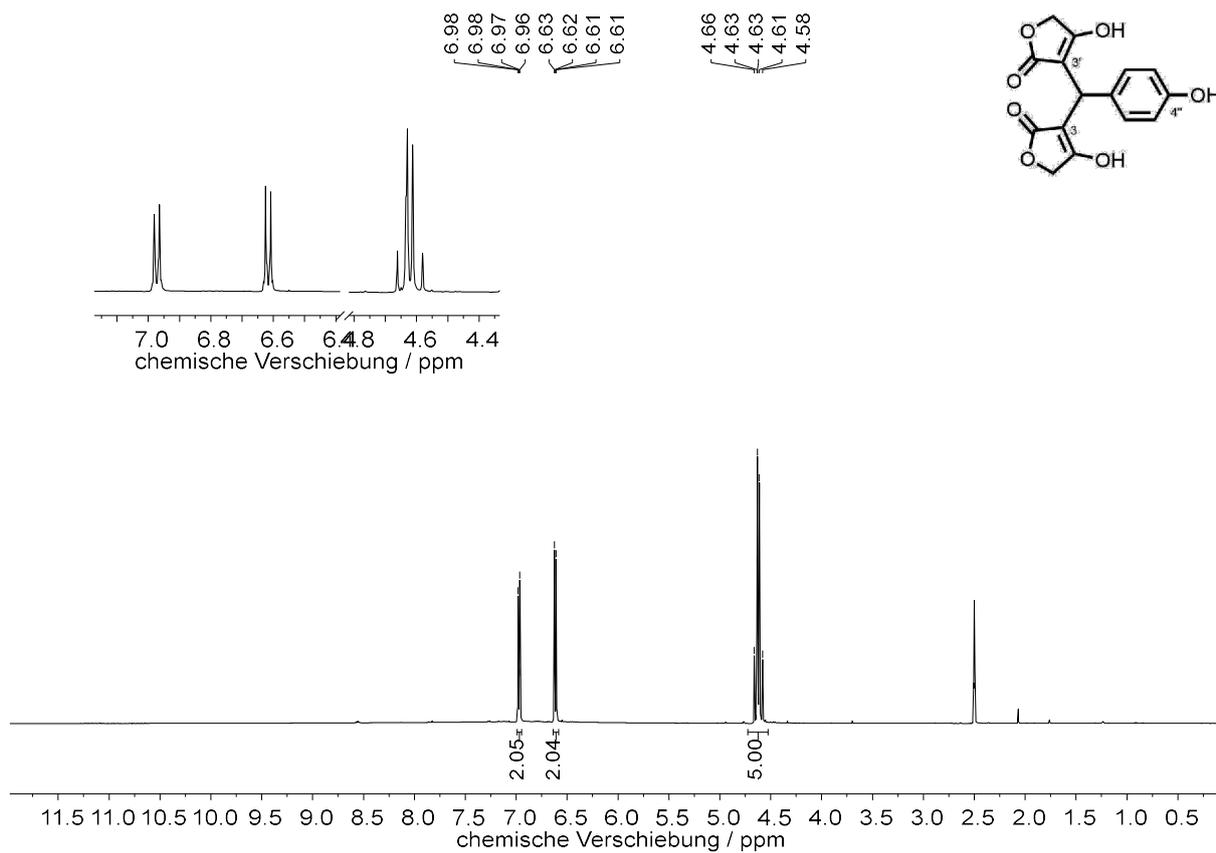


**Abbildung 8.133:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3,3'-((4-Methoxyphenyl)methylen)bis(4-hydroxyfuran-2(5H)-on) **202**.

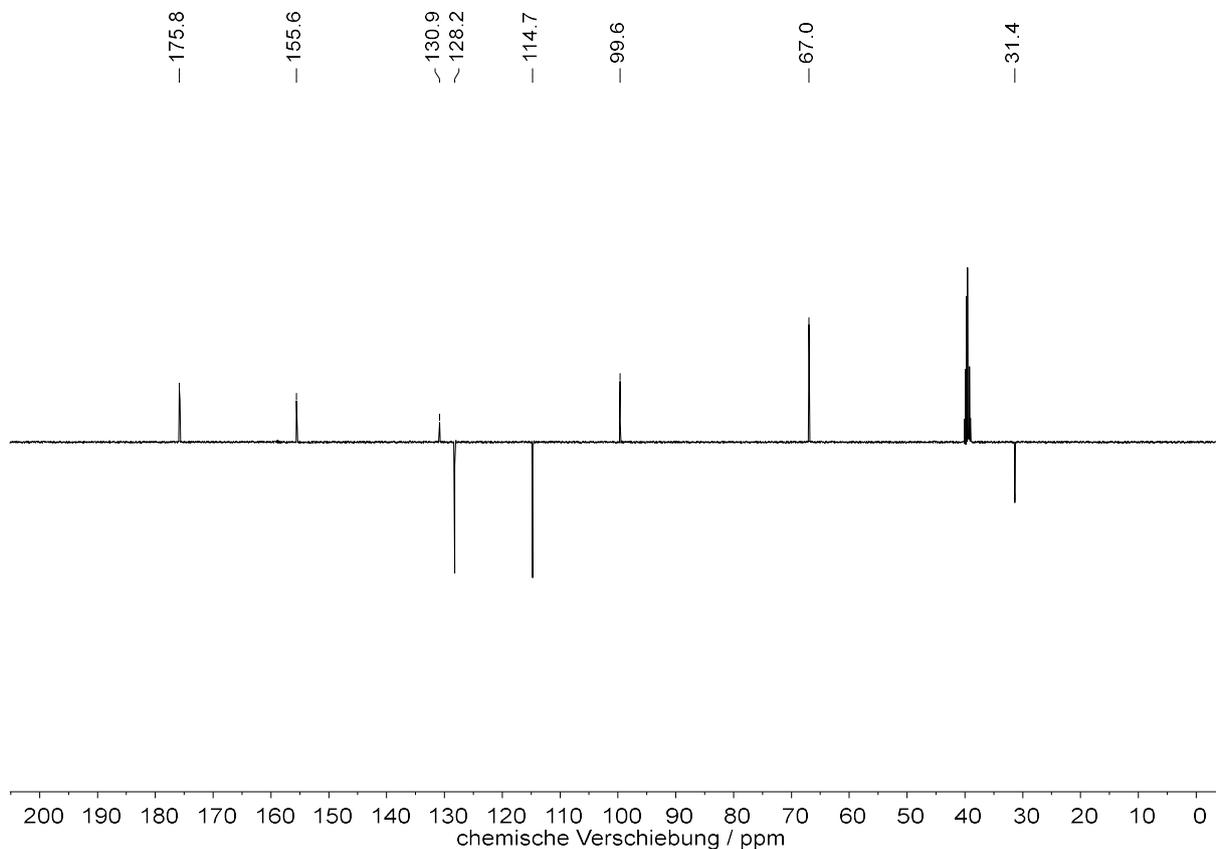


**Abbildung 8.134:** <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K) von 3,3'-((4-Methoxyphenyl)methylen)bis(4-hydroxyfuran-2(5H)-on) **202**.

# NMR-Spektren



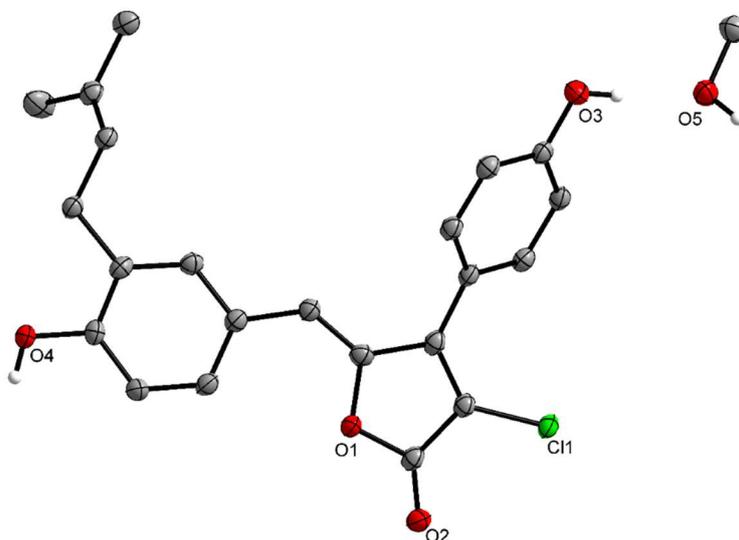
**Abbildung 8.135:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298 K) von 3,3'-((4-Hydroxyphenyl)methylen)bis(4-hydroxyfuran-2(5H)-on) **205**.



**Abbildung 8.136:** <sup>13</sup>C-DEPTQ-NMR-Spektrum (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298 K) von 3,3'-((4-Hydroxyphenyl)methylen)bis(4-hydroxyfuran-2(5H)-on) **205**.

## 9 Kristallographischer Anhang

### 9.1 Kristallstruktur von 3-Chlor-Rubrolid R 168d



**Abbildung 9.1:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung **168d**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

<b>Verbindung</b>	<b>168d</b>	<i>Z</i>	16
Summenformel	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>1</sub> O <sub>5</sub>	Wellenlänge/Å	1.54184
<i>D</i> <sub>calc.</sub> /g cm <sup>-3</sup>	1.356	Strahlungsart	CuK <sub>α</sub>
<i>μ</i> /mm <sup>-1</sup>	1.937	<i>θ</i> <sub>min</sub> /°	7.232
Molmasse	414.86	<i>θ</i> <sub>max</sub> /°	153.158
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	55848
Habitus	Nadel	Unabhängige Reflexe	8413
Größe/mm <sup>3</sup>	0.03×0.04×0.28	Reflexe mit <i>I</i> > 2( <i>I</i> )	6923
<i>T</i> /K	99.9(2)	<i>R</i> <sub>int</sub>	0.1066
Kristallsystem	orthorhombisch	Parameter	535
Raumgruppe	<i>Pbcn</i>	Restraints	0
<i>a</i> /Å	19.8799(6)	Largest Peak	0.48
<i>b</i> /Å	8.3648(2)	Deepest Hole	-0.38
<i>c</i> /Å	48.888(2)	GooF	1.074
<i>α</i> /°	90	<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.1592
<i>β</i> /°	90	<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.1523
<i>γ</i> /°	90	<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0811
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	8129.7(4)	<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0683

## 9.2 Kristallstruktur von 3-Chlor-Rubroid S 168e

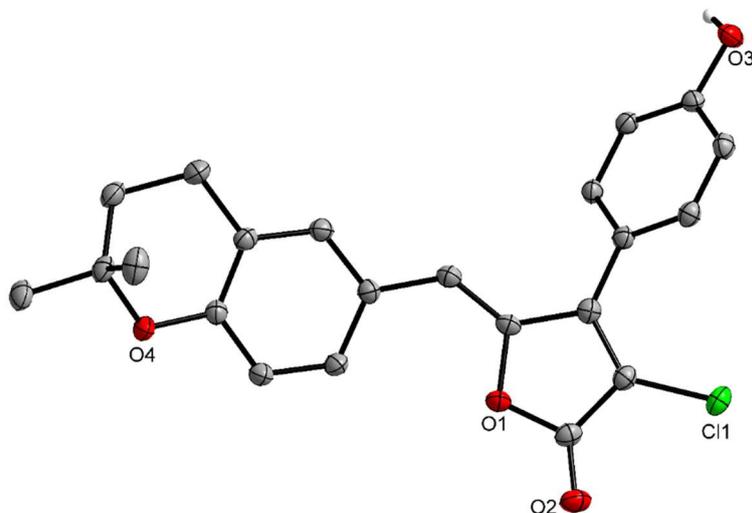
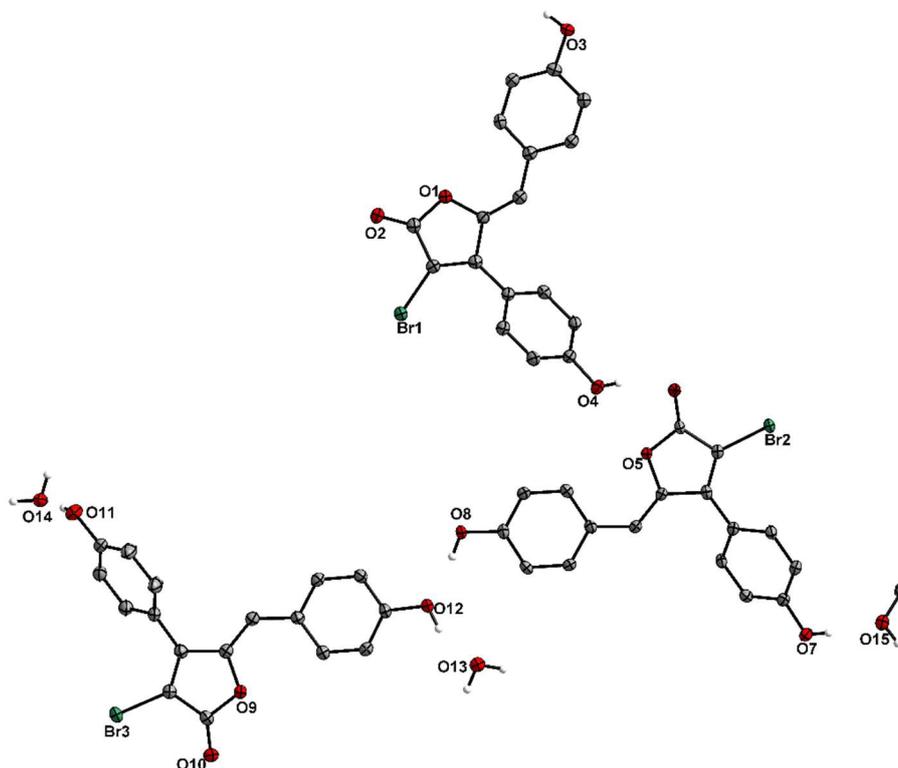


Abbildung 9.2: Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung 168e. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Verbindung	168e	Z	2
Summenformel	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>1</sub> O <sub>4</sub>	Wellenlänge/Å	1.54184
$D_{calc.}/g\text{ cm}^{-3}$	1.375	Strahlungsart	CuK <sub>α</sub>
$\mu/\text{mm}^{-1}$	2.043	$\theta_{min}/^\circ$	7.368
Molmasse	382.82	$\theta_{max}/^\circ$	153.136
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	16295
Habitus	Block	Unabhängige Reflexe	3848
Größe/mm <sup>3</sup>	0.22×0.28×0.30	Reflexe mit I > 2(I)	3795
T/K	100.0(1)	$R_{int}$	0.0314
Kristallsystem	triklin	Parameter	247
Raumgruppe	P-1	Restraints	0
$a/\text{Å}$	7.3320(2)	Largest Peak	0.27
$b/\text{Å}$	10.5126(3)	Deepest Hole	-0.23
$c/\text{Å}$	13.1080(4)	GooF	1.032
$\alpha/^\circ$	66.717(3)	$wR_2$ (all data)	0.0853
$\beta/^\circ$	85.154(3)	$wR_2$	0.0851
$\gamma/^\circ$	88.738(3)	$R_I$ (all data)	0.0326
V/Å <sup>3</sup>	924.68(5)	$R_I$	0.0323

## 9.3 Kristallstruktur von 3-Brom-Rubroid E 172a



**Abbildung 9.3:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung **172a**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Verbindung	172a	Z	2
Summenformel	C <sub>52</sub> H <sub>41</sub> Br <sub>3</sub> O <sub>15</sub>	Wellenlänge/Å	1.54184
$D_{calc.}/g\text{ cm}^{-3}$	1.557	Strahlungsart	CuK $\alpha$
$\mu/\text{mm}^{-1}$	3.788	$\Theta_{min}/^\circ$	6.534
Molmasse	1145.55	$\Theta_{max}/^\circ$	147.952
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	17152
Habitus	Nadel	Unabhängige Reflexe	9285
Größe/mm <sup>3</sup>	0.05×0.05×0.22	Reflexe mit I > 2(I)	7902
T/K	99.9(2)	$R_{int}$	0.0337
Kristallsystem	triklin	Parameter	645
Raumgruppe	P-1	Restraints	0
a/Å	6.9458(4)	Largest Peak	0.95
b/Å	16.1087(5)	Deepest Hole	-0.79
c/Å	21.2218(7)	GooF	1.024
$\alpha/^\circ$	96.722(3)	$wR_2$ (all data)	0.0938
$\beta/^\circ$	90.869(4)	$wR_2$	0.0873
$\gamma/^\circ$	91.923(4)	$R_1$ (all data)	0.0449
V/Å <sup>3</sup>	2356.4(2)	$R_1$	0.0361

## 9.4 Kristallstruktur von 3-Iod-Rubrolid E 175a

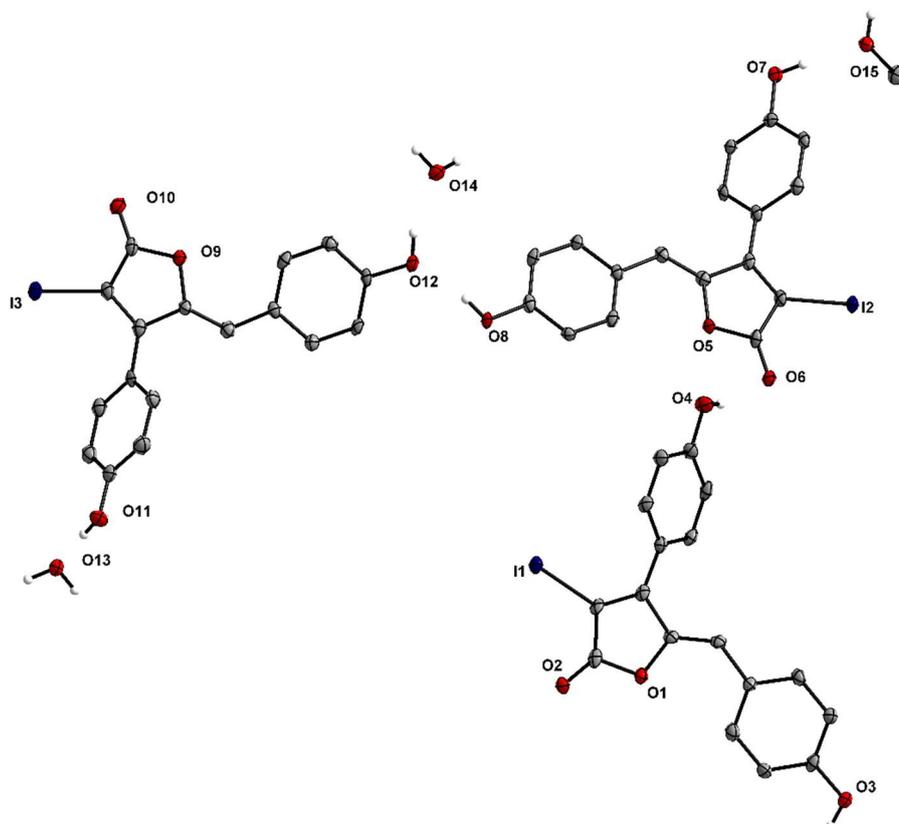
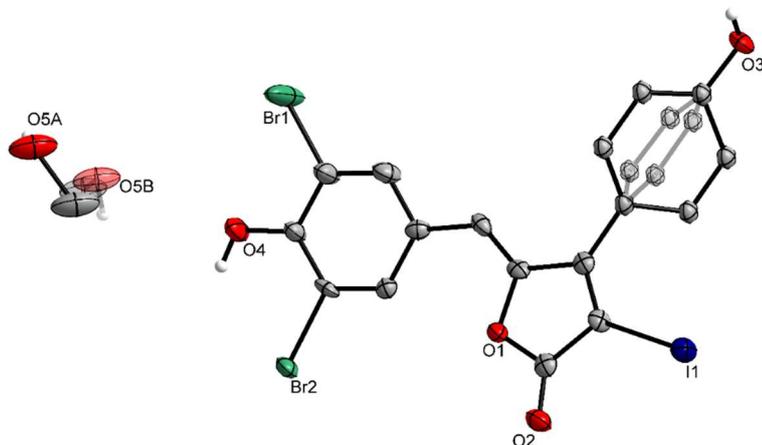


Abbildung 9.4: Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung 175a. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Verbindung	175a	Z	2
Summenformel	C <sub>52</sub> H <sub>41</sub> I <sub>3</sub> O <sub>15</sub>	Wellenlänge/Å	0.71073
$D_{calc.}/g\text{ cm}^{-3}$	1.777	Strahlungsart	MoK $\alpha$
$\mu/\text{mm}^{-1}$	2.021	$\Theta_{min}/^\circ$	6.582
Molmasse	1286.55	$\Theta_{max}/^\circ$	59.172
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	39874
Habitus	Nadel	Unabhängige Reflexe	11869
Größe/mm <sup>3</sup>	0.03×0.03×0.34	Reflexe mit I > 2(I)	9457
T/K	99.9(3)	$R_{int}$	0.0690
Kristallsystem	triklin	Parameter	645
Raumgruppe	P-1	Restraints	0
a/Å	7.0130(3)	Largest Peak	2.62
b/Å	16.2115(6)	Deepest Hole	-1.71
c/Å	21.2992(6)	GooF	1.058
$\alpha/^\circ$	96.421(3)	$wR_2$ (all data)	0.1419
$\beta/^\circ$	90.831(3)	$wR_2$	0.1286
$\gamma/^\circ$	91.681(4)	$R_1$ (all data)	0.0693
V/Å <sup>3</sup>	2404.9(2)	$R_1$	0.0531

## 9.5 Kristallstruktur von 3-Iod-Rubrolid L 175c



**Abbildung 9.5:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung **175c**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Verbindung	175c	Z	4
Summenformel	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>2</sub> I <sub>1</sub> O <sub>5</sub>	Wellenlänge/Å	0.71073
$D_{calc.}/\text{g cm}^{-3}$	2.123	Strahlungsart	MoK $\alpha$
$\mu/\text{mm}^{-1}$	6.029	$\Theta_{min}/^\circ$	7.03
Molmasse	596.00	$\Theta_{max}/^\circ$	58.904
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	25992
Habitus	Nadel	Unabhängige Reflexe	4730
Größe/mm <sup>3</sup>	0.02×0.03×0.34	Reflexe mit I > 2(I)	3054
T/K	99.9(2)	$R_{int}$	0.0636
Kristallsystem	monoklin	Parameter	225
Raumgruppe	$P2_1/c$	Restraints	0
a/Å	4.8867(2)	Largest Peak	1.49
b/Å	15.2199(7)	Deepest Hole	-1.47
c/Å	25.076(1)	GooF	1.024
$\alpha/^\circ$	90	$wR_2$ (all data)	0.1024
$\beta/^\circ$	90.605(4)	$wR_2$	0.0874
$\gamma/^\circ$	90	$R_1$ (all data)	0.01214
V/Å <sup>3</sup>	1864.9(1)	$R_1$	0.0633

## 9.6 Kristallstruktur von 3,3'-Dibrom-Rubrolid E 173a

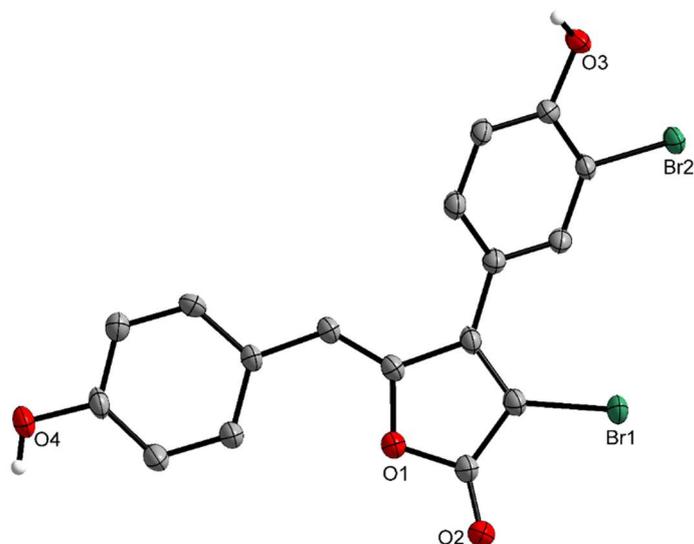
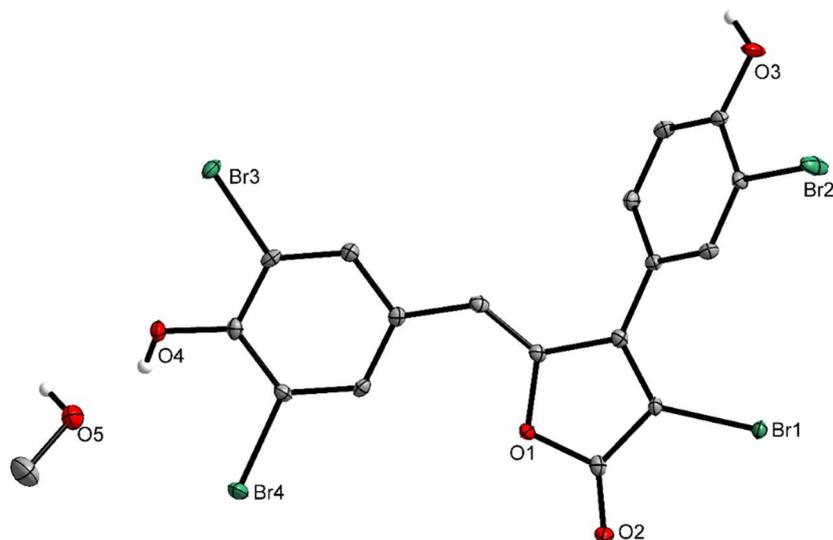


Abbildung 9.6: Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung 173a. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Verbindung	173a	Z	4
Summenformel	C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Wellenlänge/Å	1.54184
<i>D</i> <sub>calc.</sub> /g cm <sup>-3</sup>	1.946	Strahlungsart	CuK <sub>α</sub>
<i>μ</i> /mm <sup>-1</sup>	7.010	<i>θ</i> <sub>min</sub> /°	8.936
Molmasse	436.47	<i>θ</i> <sub>max</sub> /°	152.624
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	10352
Habitus	Nadel	Unabhängige Reflexe	3096
Größe/mm <sup>3</sup>	0.04×0.04×0.28	Reflexe mit I > 2(I)	2556
<i>T</i> /K	100.0(1)	<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0570
Kristallsystem	monoklin	Parameter	211
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> /n	Restraints	0
<i>a</i> /Å	13.8408(3)	Largest Peak	1.70
<i>b</i> /Å	7.6805(2)	Deepest Hole	-1.49
<i>c</i> /Å	14.0182(4)	GooF	1.048
<i>α</i> /°	90	<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.1468
<i>β</i> /°	90.556(2)	<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.1332
<i>γ</i> /°	90	<i>R</i> <sub>I</sub> (all data)	0.0635
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1490.12(7)	<i>R</i> <sub>I</sub>	0.0526

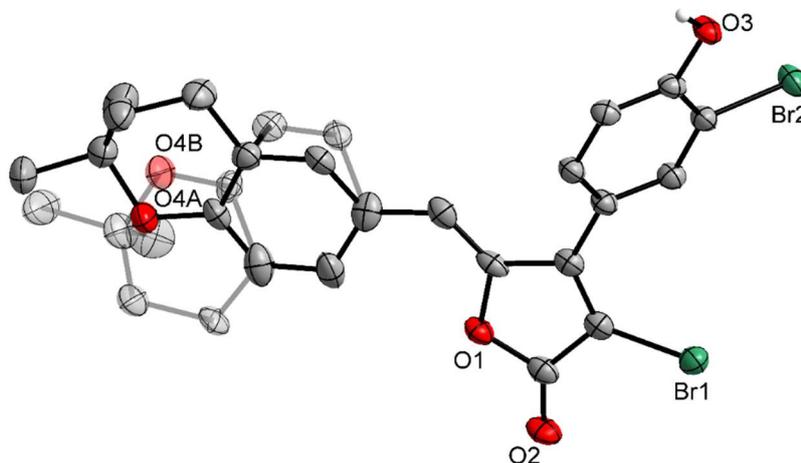
## 9.7 Kristallstruktur von 3-Brom-Rubroid I 173c



**Abbildung 9.7:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung **173c**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Verbindung	173c	<i>Z</i>	4
Summenformel	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> Br <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	Wellenlänge/Å	0.71073
<i>D</i> <sub>calc.</sub> / g cm <sup>-3</sup>	2.179	Strahlungsart	MoK <sub>α</sub>
<i>μ</i> /mm <sup>-1</sup>	8.437	<i>θ</i> <sub>min</sub> <sup>°</sup>	5.896
Molmasse	627.92	<i>θ</i> <sub>max</sub> <sup>°</sup>	62.284
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	36154
Habitus	Nadel	Unabhängige Reflexe	5801
Größe/mm <sup>3</sup>	0.03×0.05×0.3	Reflexe mit <i>I</i> > 2( <i>I</i> )	4494
<i>T</i> /K	99.9(2)	<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0360
Kristallsystem	monoklin	Parameter	248
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	Restraints	0
<i>a</i> /Å	12.3529(3)	Largest Peak	0.84
<i>b</i> /Å	21.2000(4)	Deepest Hole	-0.66
<i>c</i> /Å	7.4165(2)	GooF	1.061
<i>α</i> <sup>°</sup>	90	<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.0467
<i>β</i> <sup>°</sup>	99.720(2)	<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.0441
<i>γ</i> <sup>°</sup>	90	<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0347
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1914.36(8)	<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0245

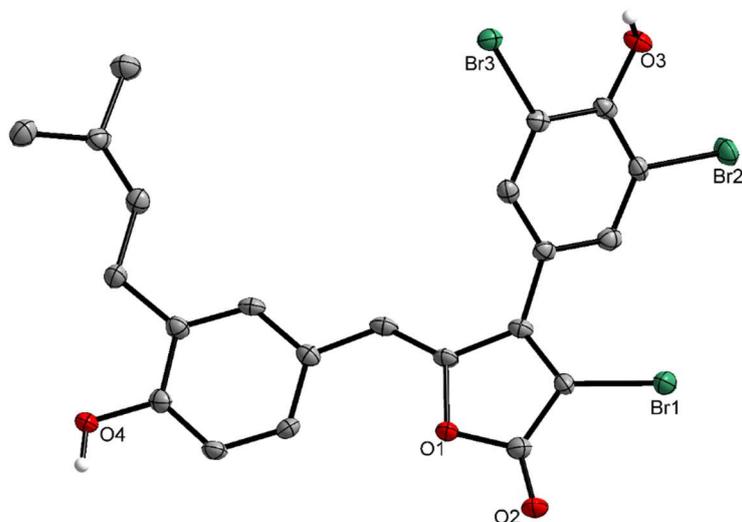
## 9.8 Kristallstruktur von 3,3'-Dibrom-Rubrolid S 173e



**Abbildung 9.8:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung **173e**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Verbindung	17773e	Z	2
Summenformel	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> Br <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Wellenlänge/Å	1.54184
<i>D</i> <sub>calc.</sub> / g cm <sup>-3</sup>	1.626	Strahlungsart	CuK <sub>α</sub>
<i>μ</i> /mm <sup>-1</sup>	5.187	<i>θ</i> <sub>min</sub> <sup>°</sup>	6.472
Molmasse	506.11	<i>θ</i> <sub>max</sub> <sup>°</sup>	153.566
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	17806
Habitus	Platte	Unabhängige Reflexe	4301
Größe/mm <sup>3</sup>	0.03×0.15×0.2	Reflexe mit <i>I</i> > 2( <i>I</i> )	3849
<i>T</i> /K	100.0(1)	<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0374
Kristallsystem	triklin	Parameter	356
Raumgruppe	<i>P</i> -1	Restraints	2
<i>a</i> /Å	7.3416(5)	Largest Peak	0.83
<i>b</i> /Å	10.4779(4)	Deepest Hole	-0.67
<i>c</i> /Å	14.5314(8)	GooF	1.149
<i>α</i> <sup>°</sup>	101.114(4)	<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.1105
<i>β</i> <sup>°</sup>	104.073(5)	<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.1071
<i>γ</i> <sup>°</sup>	100.291(4)	<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0451
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1033.6(1)	<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0391

## 9.9 Kristallstruktur von 3,3',5'-Tribrom-Rubroid R 174d



**Abbildung 5.9.9:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung **174d**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

<b>Verbindung</b>	<b>174d</b>	<i>Z</i>	8
Summenformel	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> Br <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Wellenlänge/Å	0.71073
<i>D</i> <sub>calc.</sub> /g cm <sup>-3</sup>	1.829	Strahlungsart	MoK <sub>α</sub>
<i>μ</i> /mm <sup>-1</sup>	5.722	<i>θ</i> <sub>min</sub> /°	5.848
Molmasse	585.08	<i>θ</i> <sub>max</sub> /°	58.746
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	18925
Habitus	Nadel	Unabhängige Reflexe	5275
Größe/mm <sup>3</sup>	0.05×0.06×0.25	Reflexe mit <i>I</i> > 2( <i>I</i> )	4188
<i>T</i> /K	99.9(1)	<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0406
Kristallsystem	monoklin	Parameter	266
Raumgruppe	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	Restraints	0
<i>a</i> /Å	22.054(1)	Largest Peak	1.03
<i>b</i> /Å	24.695(1)	Deepest Hole	-0.88
<i>c</i> /Å	7.9006(5)	GooF	1.037
<i>α</i> /°	90	<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.0745
<i>β</i> /°	99.037(6)	<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.0662
<i>γ</i> /°	90	<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0540
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	4249.5(4)	<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0345

## 9.10 Kristallstruktur von 3'-Chlor-Rubrolid M 176b

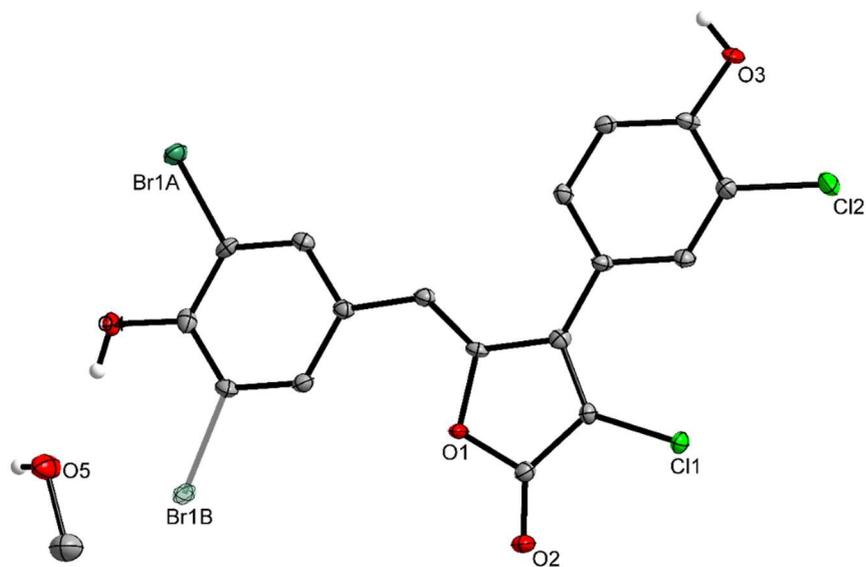


Abbildung 9.10: Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung **176b**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Verbindung	<b>176b</b>	<i>Z</i>	2
Summenformel	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>1</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Wellenlänge/Å	0.71073
<i>D</i> <sub>calc.</sub> /g cm <sup>-3</sup>	1.746	Strahlungsart	MoK <sub>α</sub>
<i>μ</i> /mm <sup>-1</sup>	2.681	<i>θ</i> <sub>min</sub> /°	6.084
Molmasse	460.09	<i>θ</i> <sub>max</sub> /°	58.930
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	14096
Habitus	Nadel	Unabhängige Reflexe	4322
Größe/mm <sup>3</sup>	0.02×0.03×0.18	Reflexe mit <i>I</i> > 2( <i>I</i> )	3716
<i>T</i> /K	99.9(2)	<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0376
Kristallsystem	triklin	Parameter	243
Raumgruppe	<i>P</i> -1	Restraints	0
<i>a</i> /Å	7.6406(2)	Largest Peak	0.44
<i>b</i> /Å	10.3810(5)	Deepest Hole	-0.49
<i>c</i> /Å	12.2919(5)	GooF	1.124
<i>α</i> /°	73.891(4)	<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.0682
<i>β</i> /°	79.287(3)	<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.0652
<i>γ</i> /°	69.902(3)	<i>R</i> <sub><i>I</i></sub> (all data)	0.0481
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	875.20(6)	<i>R</i> <sub><i>I</i></sub>	0.0369

## 9.11 Kristallstruktur von 3'-Chlor-Rubrolid L 176c

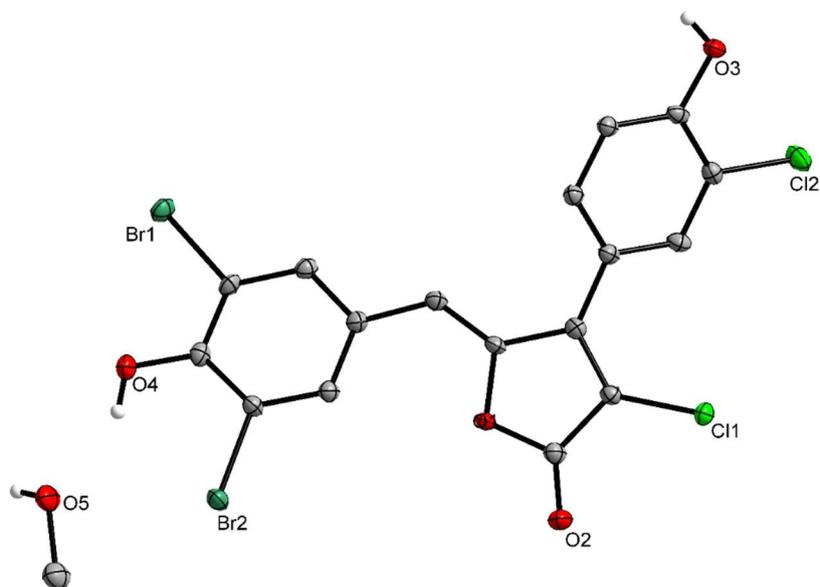


Abbildung 9.11: Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung 176c. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

<b>Verbindung</b>	<b>176c</b>	<i>Z</i>	2
Summenformel	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Wellenlänge/Å	0.71073
<i>D</i> <sub>calc.</sub> / g cm <sup>-3</sup>	1.926	Strahlungsart	MoK <sub>α</sub>
<i>μ</i> /mm <sup>-1</sup>	4.676	<i>θ</i> <sub>min</sub> /°	5.762
Molmasse	539.00	<i>θ</i> <sub>max</sub> /°	62.208
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	49222
Habitus	Nadel	Unabhängige Reflexe	5649
Größe/mm <sup>3</sup>	0.08×0.15×0.30	Reflexe mit <i>I</i> > 2( <i>I</i> )	4851
<i>T</i> /K	99.9(2)	<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0553
Kristallsystem	triklin	Parameter	248
Raumgruppe	<i>P</i> -1	Restraints	0
<i>a</i> /Å	7.4377(1)	Largest Peak	0.75
<i>b</i> /Å	10.3685(2)	Deepest Hole	-0.69
<i>c</i> /Å	12.9052(3)	Goof	1.033
<i>α</i> /°	79.334(2)	<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.0823
<i>β</i> /°	77.232(2)	<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.0772
<i>γ</i> /°	75.183(2)	<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0447
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	929.57(3)	<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0342

## 9.12 Kristallstruktur von 3'-Brom-3-chlor-Rubrolid E 180a

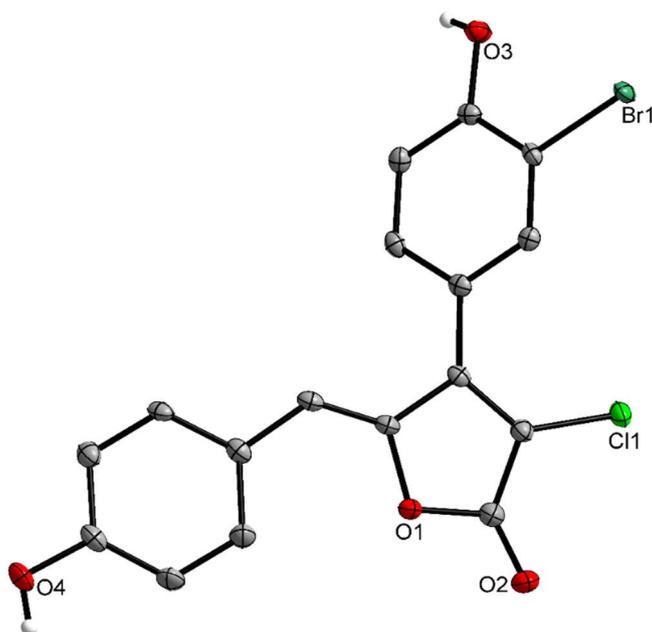


Abbildung 9.12: Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung **180a**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Verbindung	<b>180a</b>	<i>Z</i>	4
Summenformel	C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> Br <sub>1</sub> Cl <sub>1</sub> O <sub>4</sub>	Wellenlänge/Å	0.71073
<i>D</i> <sub>calc.</sub> / g cm <sup>-3</sup>	1.770	Strahlungsart	MoK <sub>α</sub>
<i>μ</i> /mm <sup>-1</sup>	2.923	<i>θ</i> <sub>min</sub> /°	6.076
Molmasse	391.41	<i>θ</i> <sub>max</sub> /°	59.174
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	38182
Habitus	Nadel	Unabhängige Reflexe	3892
Größe/mm <sup>3</sup>	0.04×0.05×0.40	Reflexe mit I > 2(I)	3359
<i>T</i> /K	99.9(2)	<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0600
Kristallsystem	monoklin	Parameter	211
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> /n	Restraints	0
<i>a</i> /Å	13.7878(3)	Largest Peak	0.96
<i>b</i> /Å	7.6500(2)	Deepest Hole	-0.48
<i>c</i> /Å	13.9256(3)	GooF	1.048
<i>α</i> /°	90	<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.0706
<i>β</i> /°	90.286(2)	<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.0672
<i>γ</i> /°	90	<i>R</i> <sub>I</sub> (all data)	0.0446
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1468.81(6)	<i>R</i> <sub>I</sub>	0.0340

## 9.13 Kristallstruktur von Rubrolid K 16

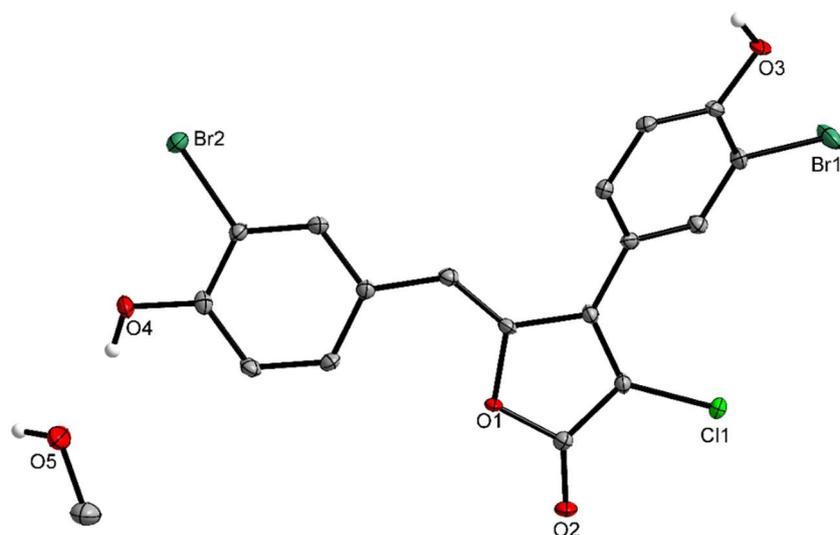
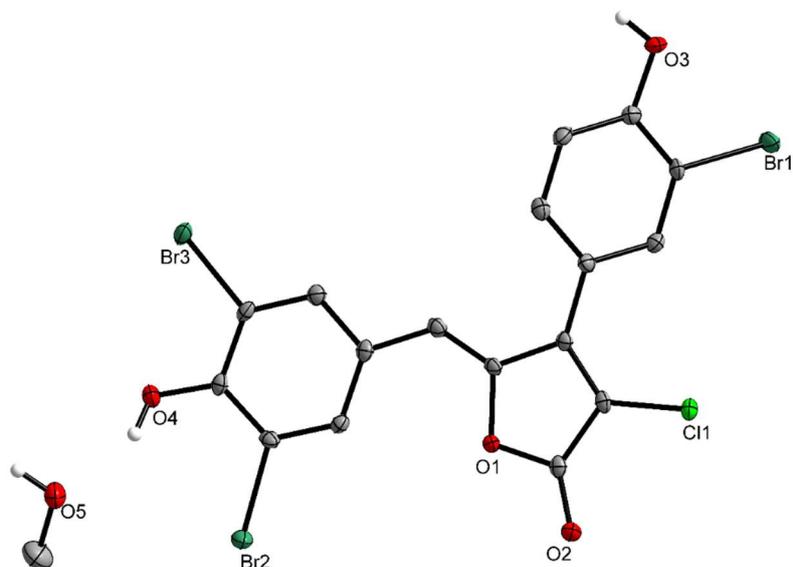


Abbildung 9.13: Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung 16. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

<b>Verbindung</b>	<b>16</b>	<i>Z</i>	2
Summenformel	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>2</sub> ClO <sub>4</sub>	Wellenlänge/Å	0.71073
<i>D</i> <sub>calc.</sub> /g cm <sup>-3</sup>	1.900	Strahlungsart	MoK <sub>α</sub>
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	4.774	$\theta_{min}/^\circ$	6.14
Molmasse	504.55	$\theta_{max}/^\circ$	59.238
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	13976
Habitus	Platte	Unabhängige Reflexe	4345
Größe/mm <sup>3</sup>	0.03×0.12×0.28	Reflexe mit <i>I</i> > 2( <i>I</i> )	3755
<i>T</i> /K	100.0(1)	<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0349
Kristallsystem	triklin	Parameter	239
Raumgruppe	<i>P</i> -1	Restraints	0
<i>a</i> /Å	7.7574(6)	Largest Peak	1.41
<i>b</i> /Å	10.3849(9)	Deepest Hole	-0.69
<i>c</i> /Å	12.1620(7)	GooF	1.0560
$\alpha/^\circ$	73.906(6)	<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.0702
$\beta/^\circ$	79.799(5)	<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.0667
$\gamma/^\circ$	70.238(7)	<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0422
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	882.2(1)	<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0333

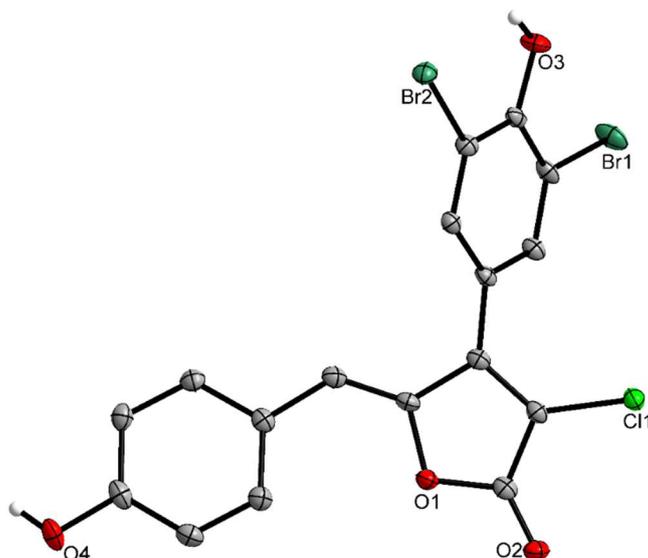
## 9.14 Kristallstruktur von Rubrolid I 13



**Abbildung 9.14:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung 13. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Verbindung	13	Z	4
Summenformel	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> Br <sub>3</sub> Cl <sub>1</sub> O <sub>4</sub>	Wellenlänge/Å	0.71073
$D_{calc.}/\text{g cm}^{-3}$	2.054	Strahlungsart	MoK $\alpha$
$\mu/\text{mm}^{-1}$	6.584	$\theta_{min}/^\circ$	5.974
Molmasse	583.46	$\theta_{max}/^\circ$	59.054
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	65666
Habitus	Nadel	Unabhängige Reflexe	5074
Größe/ $\text{mm}^3$	0.06×0.08×0.22	Reflexe mit $I > 2(I)$	4226
T/K	99.9(2)	$R_{int}$	0.0560
Kristallsystem	monoklin	Parameter	248
Raumgruppe	$P2_1/c$	Restraints	0
$a/\text{Å}$	12.3316(2)	Largest Peak	1.34
$b/\text{Å}$	21.2505(4)	Deepest Hole	-0.76
$c/\text{Å}$	7.3003(2)	GooF	1.029
$\alpha/^\circ$	90	$wR_2$ (all data)	0.0623
$\beta/^\circ$	99.549(2)	$wR_2$	0.0571
$\gamma/^\circ$	90	$R_1$ (all data)	0.0445
$V/\text{Å}^3$	1886.56(7)	$R_1$	0.0302

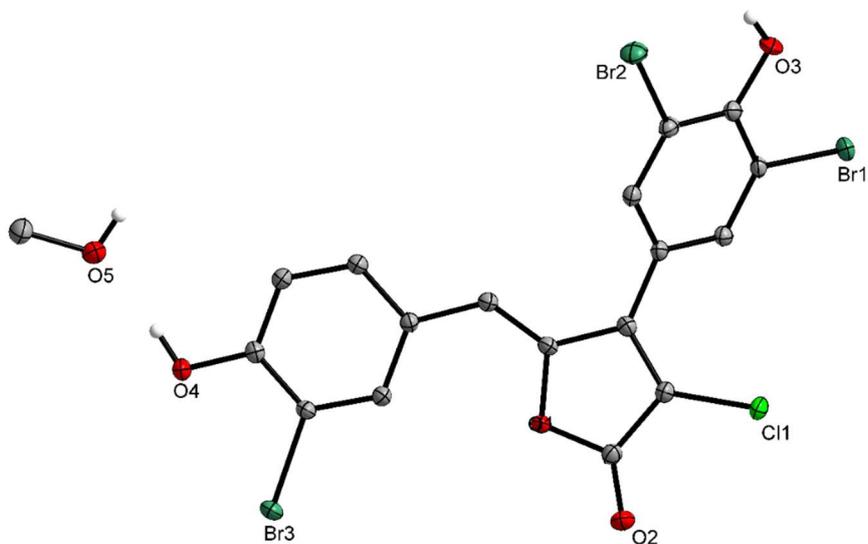
## 9.15 Kristallstruktur von 3-Chlor-Rubroid D 181a



**Abbildung 9.15:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung **181a**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Verbindung	181a	Z	2
Summenformel	C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>1</sub> O <sub>4</sub>	Wellenlänge/Å	0.71073
$D_{calc.}/g\text{ cm}^{-3}$	1.970	Strahlungsart	MoK $\alpha$
$\mu/\text{mm}^{-1}$	5.274	$\Theta_{min}/^\circ$	6.998
Molmasse	472.51	$\Theta_{max}/^\circ$	58.926
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	35314
Habitus	Block	Unabhängige Reflexe	4142
Größe/mm <sup>3</sup>	0.24×0.28×0.30	Reflexe mit I > 2(I)	3668
T/K	100.0(1)	$R_{int}$	0.0498
Kristallsystem	triklin	Parameter	219
Raumgruppe	P-1	Restraints	0
a/Å	7.6306(3)	Largest Peak	1.36
b/Å	10.0436(4)	Deepest Hole	-0.84
c/Å	11.0696(3)	GooF	1.049
$\alpha/^\circ$	101.209(3)	$wR_2$ (all data)	0.0973
$\beta/^\circ$	94.369(3)	$wR_2$	0.0924
$\gamma/^\circ$	104.973(3)	$R_1$ (all data)	0.0404
V/Å <sup>3</sup>	796.74(5)	$R_1$	0.0336

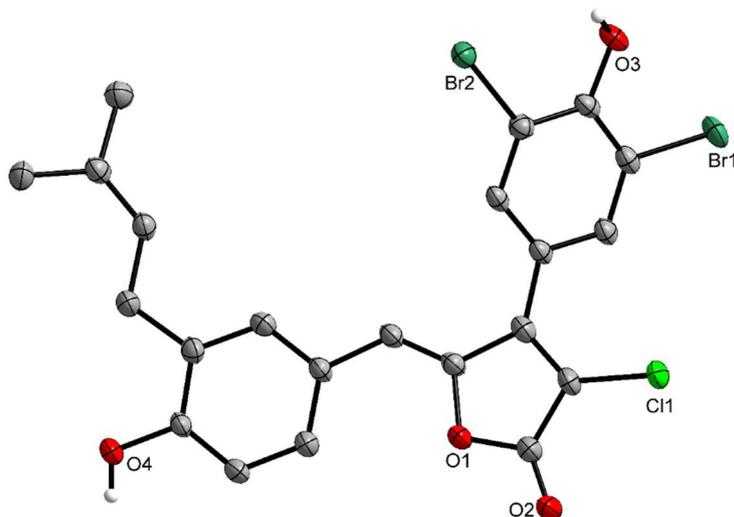
## 9.16 Kristallstruktur von Rubrolid O 19



**Abbildung 9.16:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung 19. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

<b>Verbindung</b>	<b>19</b>	<i>Z</i>	4
Summenformel	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> Br <sub>3</sub> Cl <sub>1</sub> O <sub>4</sub>	Wellenlänge/Å	0.71073
<i>D</i> <sub>calc.</sub> / g cm <sup>-3</sup>	2.031	Strahlungsart	MoK <sub>α</sub>
<i>μ</i> /mm <sup>-1</sup>	6.509	<i>θ</i> <sub>min</sub> /°	6.07
Molmasse	583.46	<i>θ</i> <sub>max</sub> /°	65.746
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	97716
Habitus	Platte	Unabhängige Reflexe	6937
Größe/mm <sup>3</sup>	0.07×0.24×0.35	Reflexe mit I > 2(I)	6095
<i>T</i> /K	100.0(1)	<i>R</i> <sub>int</sub>	0.04726
Kristallsystem	monoklin	Parameter	248
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	Restraints	0
<i>a</i> /Å	7.8061(2)	Largest Peak	1.18
<i>b</i> /Å	26.8479(5)	Deepest Hole	-0.70
<i>c</i> /Å	9.3595(2)	GooF	1.179
<i>α</i> /°	90	<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.0688
<i>β</i> /°	103.346(2)	<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.0665
<i>γ</i> /°	90	<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0399
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1908.57(7)	<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0315

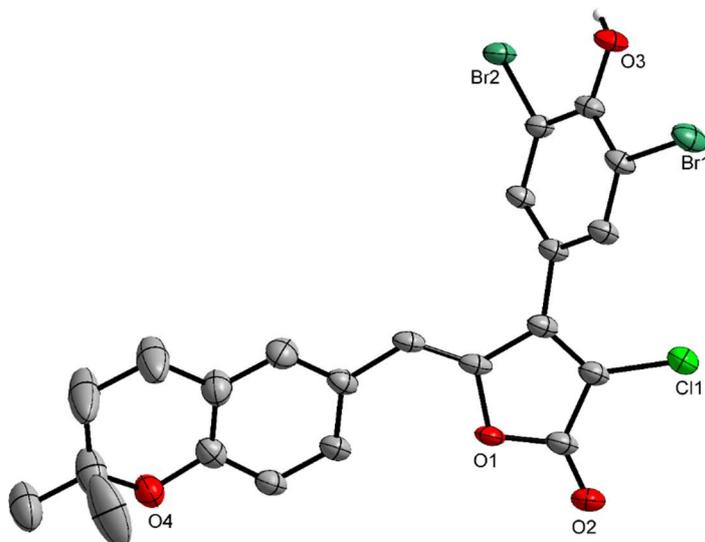
## 9.17 Kristallstruktur von 3-Chlor-3',5'-dibrom-Rubrolid R 181d



**Abbildung 9.17:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung **181d**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

<b>Verbindung</b>	<b>181d</b>	<i>Z</i>	8
Summenformel	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> Br <sub>2</sub> ClO <sub>4</sub>	Wellenlänge/Å	1.54184
<i>D</i> <sub>calc.</sub> /g cm <sup>-3</sup>	1.705	Strahlungsart	CuK <sub>α</sub>
<i>μ</i> /mm <sup>-1</sup>	6.277	<i>θ</i> <sub>min</sub> /°	8.156
Molmasse	540.62	<i>θ</i> <sub>max</sub> /°	153.088
Farbe	orange	Gemessene Reflexe	24728
Habitus	Nadel	Unabhängige Reflexe	4384
Größe/mm <sup>3</sup>	0.05×0.05×0.30	Reflexe mit I > 2(I)	3961
<i>T</i> /K	100.0(1)	<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0585
Kristallsystem	monoklin	Parameter	266
Raumgruppe	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	Restraints	0
<i>a</i> /Å	21.9268(5)	Largest Peak	1.05
<i>b</i> /Å	24.7420(6)	Deepest Hole	-0.76
<i>c</i> /Å	7.8497(2)	GooF	1.048
<i>α</i> /°	90	<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.1095
<i>β</i> /°	98.549(2)	<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.1045
<i>γ</i> /°	90	<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0413
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	4211.3(2)	<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0378

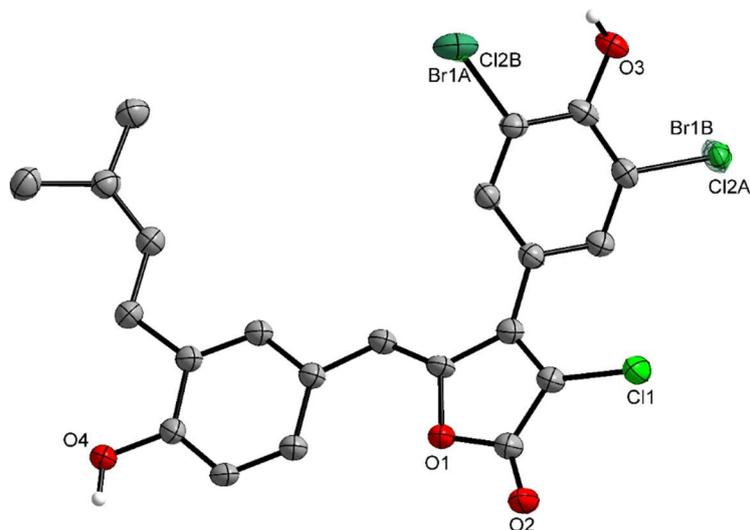
## 9.18 Kristallstruktur von 3-Chlor-3',5'-dibrom-Rubrolid S 181e



**Abbildung 9.18:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung **181e**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

<b>Verbindung</b>	<b>181e</b>	<i>Z</i>	2
Summenformel	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>1</sub> O <sub>4</sub>	Wellenlänge/Å	1.54184
<i>D</i> <sub>calc.</sub> /g cm <sup>-3</sup>	1.754	Strahlungsart	CuK <sub>α</sub>
<i>μ</i> /mm <sup>-1</sup>	6.455	<i>θ</i> <sub>min</sub> /°	7.374
Molmasse	540.62	<i>θ</i> <sub>max</sub> /°	152.896
Farbe	orange	Gemessene Reflexe	18182
Habitus	Platte	Unabhängige Reflexe	4226
Größe/mm <sup>3</sup>	0.02×0.10×0.30	Reflexe mit <i>I</i> > 2( <i>I</i> )	3705
<i>T</i> /K	100.0(1)	<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0487
Kristallsystem	triklin	Parameter	265
Raumgruppe	<i>P</i> -1	Restraints	0
<i>a</i> /Å	8.0076(3)	Largest Peak	1.28
<i>b</i> /Å	10.7689(3)	Deepest Hole	-0.60
<i>c</i> /Å	12.5784(4)	Goof	1.066
<i>α</i> /°	105.257(3)	<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.1259
<i>β</i> /°	96.424(3)	<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.1183
<i>γ</i> /°	97.934(3)	<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0559
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1023.88(6)	<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0453

## 9.19 Kristallstruktur von 3'-Brom-3,5'-dichlor-Rubrolid R 182d



**Abbildung 9.19:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung **182d**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

<b>Verbindung</b>	<b>182d</b>	<i>Z</i>	8
Summenformel	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> Br <sub>1</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Wellenlänge/Å	1.54184
<i>D</i> <sub>calc.</sub> / g cm <sup>-3</sup>	1.584	Strahlungsart	CuK <sub>α</sub>
<i>μ</i> /mm <sup>-1</sup>	5.284	<i>θ</i> <sub>min</sub> /°	7.188
Molmasse	496.16	<i>θ</i> <sub>max</sub> /°	143.826
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	32151
Habitus	Nadel	Unabhängige Reflexe	4035
Größe/mm <sup>3</sup>	0.02×0.03×0.35	Reflexe mit <i>I</i> > 2( <i>I</i> )	3518
<i>T</i> /K	99.9(2)	<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0636
Kristallsystem	monoklin	Parameter	279
Raumgruppe	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	Restraints	0
<i>a</i> /Å	21.8770(4)	Largest Peak	0.63
<i>b</i> /Å	24.5931(4)	Deepest Hole	-0.71
<i>c</i> /Å	7.8097(2)	Goof	1.023
<i>α</i> /°	90	<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.1031
<i>β</i> /°	97.963(2)	<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.0976
<i>γ</i> /°	90	<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0424
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	4161.3(2)	<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0361

## 9.20 Kristallstruktur von 3-Chlor-4'-fluor-Rubrolid E 170a

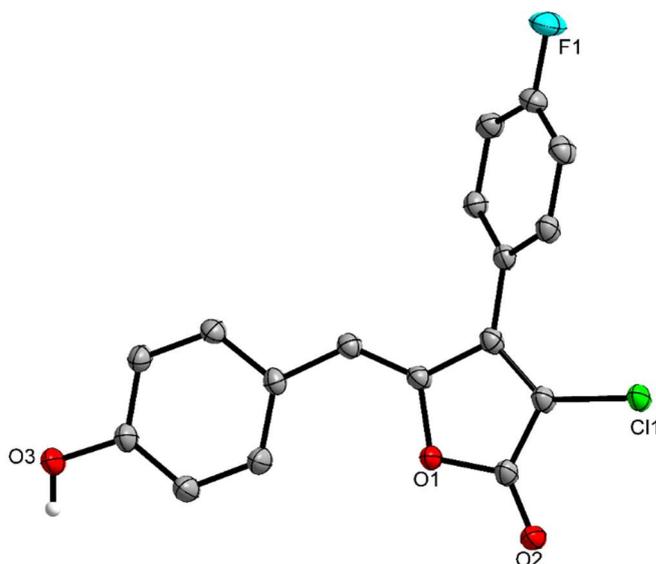


Abbildung 9.20: Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung 170a. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

<b>Verbindung</b>	<b>170a</b>	<i>Z</i>	4
Summenformel	C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> Br <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	Wellenlänge/Å	1.54184
<i>D</i> <sub>calc.</sub> /g cm <sup>-3</sup>	1.473	Strahlungsart	CuK <sub>α</sub>
<i>μ</i> /mm <sup>-1</sup>	2.572	<i>θ</i> <sub>min</sub> /°	8.222
Molmasse	316.70	<i>θ</i> <sub>max</sub> /°	152.522
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	25332
Habitus	Block	Unabhängige Reflexe	2985
Größe/mm <sup>3</sup>	0.06×0.08×0.15	Reflexe mit <i>I</i> > 2( <i>I</i> )	2785
<i>T</i> /K	99.9(3)	<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0387
Kristallsystem	monoklin	Parameter	200
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	Restraints	0
<i>a</i> /Å	11.0044(2)	Largest Peak	0.32
<i>b</i> /Å	7.4082(2)	Deepest Hole	-0.36
<i>c</i> /Å	17.9304(4)	GooF	1.036
<i>α</i> /°	90	<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.1008
<i>β</i> /°	102.264(2)	<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.0985
<i>γ</i> /°	90	<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0394
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1428.38(6)	<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0359

## 9.21 Kristallstruktur von 3-Chlor-4'-fluor-Rubrolid R 170d

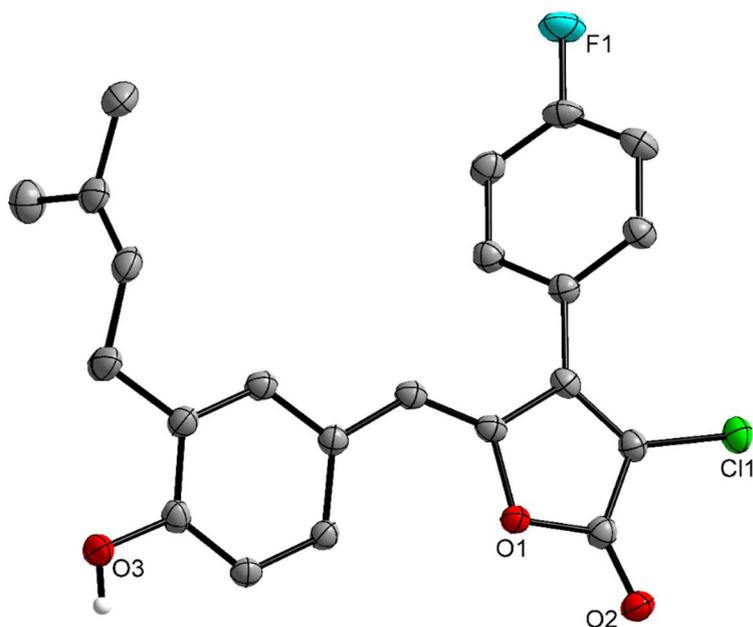
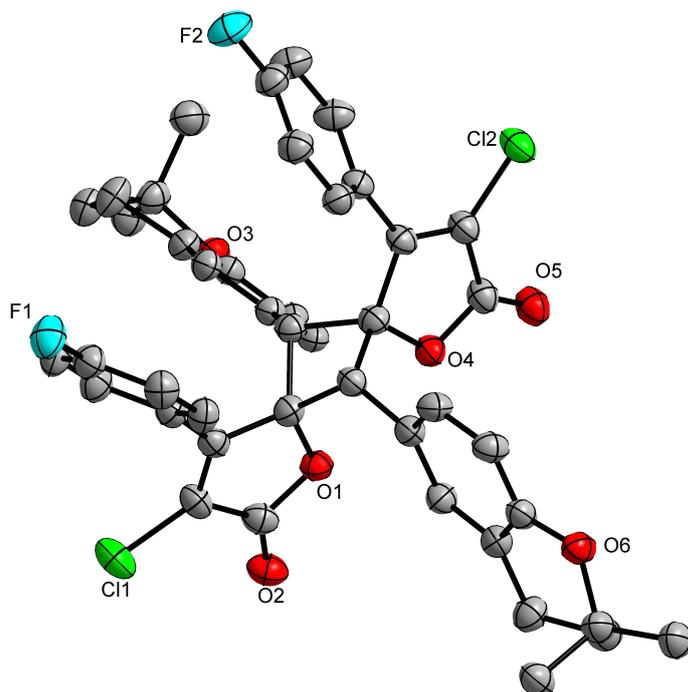


Abbildung 9.21: Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung 170d. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

<b>Verbindung</b>	<b>170d</b>	<i>Z</i>	4
Summenformel	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>1</sub> F <sub>1</sub> O <sub>5</sub>	Wellenlänge/Å	1.54184
<i>D</i> <sub>calc.</sub> / g cm <sup>-3</sup>	1.375	Strahlungsart	CuK <sub>α</sub>
<i>μ</i> /mm <sup>-1</sup>	2.074	<i>θ</i> <sub>min</sub> /°	6.9
Molmasse	384.81	<i>θ</i> <sub>max</sub> /°	152.63
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	351978
Habitus	Platte	Unabhängige Reflexe	3876
Größe/mm <sup>3</sup>	0.03×0.18×0.24	Reflexe mit I > 2(I)	3512
<i>T</i> /K	100.0(1)	<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0417
Kristallsystem	monoklin	Parameter	283
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> /n	Restraints	9
<i>a</i> /Å	7.1915(1)	Largest Peak	0.27
<i>b</i> /Å	10.0916(2)	Deepest Hole	-0.28
<i>c</i> /Å	25.6222(3)	GooF	1.045
<i>α</i> /°	90	<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.0848
<i>β</i> /°	90.5440(1)	<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.0813
<i>γ</i> /°	90	<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0369
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1859.42(5)	<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0329

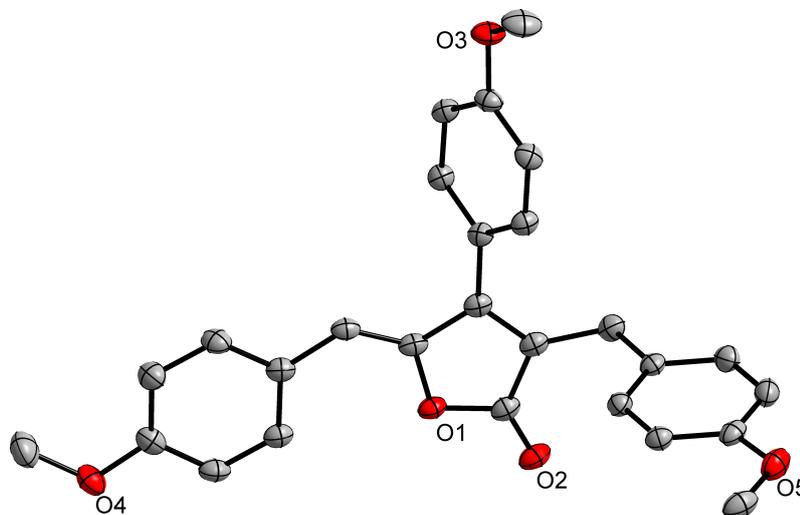
## 9.22 Kristallstruktur von Cyclobutan 191



**Abbildung 9.22:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung 191. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

<b>Verbindung</b>	<b>191</b>	<i>Z</i>	4
Summenformel	C <sub>44</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	Wellenlänge/Å	1.54184
<i>D</i> <sub>calc.</sub> /g cm <sup>-3</sup>	1.378	Strahlungsart	CuK <sub>α</sub>
<i>μ</i> /mm <sup>-1</sup>	2.079	<i>θ</i> <sub>min</sub> /°	7.598
Molmasse	769.63	<i>θ</i> <sub>max</sub> /°	152.806
Farbe	gelb	Gemessene Reflexe	138949
Habitus	Block	Unabhängige Reflexe	7766
Größe/mm <sup>3</sup>	0.07×0.2×0.28	Reflexe mit <i>I</i> > 2( <i>I</i> )	7291
<i>T</i> /K	99.9(2)	<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0647
Kristallsystem	orthorhombisch	Parameter	491
Raumgruppe	<i>P</i> <sub>2</sub> <sub>1</sub> <sub>2</sub> <sub>1</sub>	Restraints	0
<i>a</i> /Å	13.5426(1)	Largest Peak	0.35
<i>b</i> /Å	15.3280(2)	Deepest Hole	-0.36
<i>c</i> /Å	17.8701(2)	GooF	1.037
<i>α</i> /°	90	<i>wR</i> <sub>2</sub> (all data)	0.1195
<i>β</i> /°	90	<i>wR</i> <sub>2</sub>	0.1148
<i>γ</i> /°	90	<i>R</i> <sub>1</sub> (all data)	0.0465
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	3709.49(7)	<i>R</i> <sub>1</sub>	0.0425

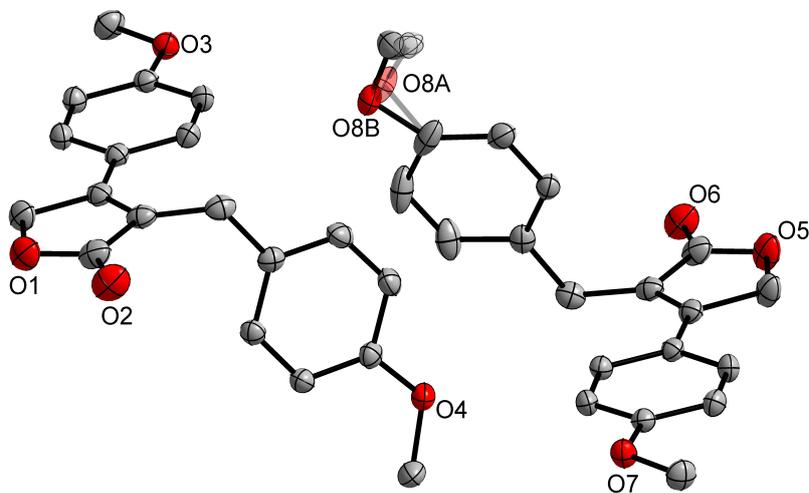
### 9.23 Kristallstruktur von (Z)-3-(4-Methoxybenzyl)-5-(4-methoxybenzyliden)-4-(4-methoxyphenyl)-furan-2(5H)-on **200**



**Abbildung 9.23:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung **200**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Verbindung	<b>200</b>	<i>Z</i>	2
Summenformel	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub>	Wellenlänge/Å	1.54184
$D_{calc.}/g\ cm^{-3}$	1.305	Strahlungsart	CuK <sub>α</sub>
$\mu/mm^{-1}$	0.727	$\theta_{min}/^\circ$	4.5360
Molmasse	428.46	$\theta_{max}/^\circ$	75.6410
Farbe	farblos	Gemessene Reflexe	26902
Habitus	Platte	Unabhängige Reflexe	4538
Größe/mm <sup>3</sup>	0.067×0.13×0.268	Reflexe mit $I > 2(I)$	4072
$T/K$	99.9(2)	$R_{int}$	0.0318
Kristallsystem	triklin	Parameter	292
Raumgruppe	<i>P</i> -1	Restraints	0
$a/\text{Å}$	9.3754(2)	Largest Peak	0.23
$b/\text{Å}$	10.0068(3)	Deepest Hole	-0.20
$c/\text{Å}$	12.0162(2)	GooF	1.053
$\alpha/^\circ$	102.951(2)	$wR_2$ (all data)	0.0963
$\beta/^\circ$	93.651(2)	$wR_2$	0.0930
$\gamma/^\circ$	95.107(2)	$R_1$ (all data)	0.0419
$V/\text{Å}^3$	1090.23(5)	$R_1$	0.0369

## 9.24 Kristallstruktur von 3-(4-Methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-furan-2(5H)-on 199



**Abbildung 9.24:** Molekülstruktur im Einkristall von Verbindung **199**. Ellipsoide der thermischen Auslenkung entsprechen einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50%. Kohlenstoffgebundene Wasserstoffatome sind zur besseren Übersicht nicht dargestellt.

Verbindung	199	Z	2
Summenformel	C <sub>38</sub> H <sub>36</sub> O <sub>8</sub>	Wellenlänge/Å	1.54184
$D_{calc.}/\text{g cm}^{-3}$	1.311	Strahlungsart	CuK $\alpha$
$\mu/\text{mm}^{-1}$	0.747	$\Theta_{min}/^\circ$	4.4460
Molmasse	620.67	$\Theta_{max}/^\circ$	76.0240
Farbe	farblos	Gemessene Reflexe	29224
Habitus	Platte	Unabhängige Reflexe	6549
Größe/mm <sup>3</sup>	0.097×0.229×0.328	Reflexe mit I > 2(I)	5995
T/K	99.9(2)	$R_{int}$	0.02658
Kristallsystem	monoklin	Parameter	439
Raumgruppe	$P2_1/n$	Restraints	0
a/Å	10.1016(1)	Largest Peak	0.25
b/Å	29.6175(2)	Deepest Hole	-0.21
c/Å	10.5471(1)	GooF	1.030
$\alpha/^\circ$	90	$wR_2$ (all data)	0.0999
$\beta/^\circ$	95.003(1)	$wR_2$	0.0973
$\gamma/^\circ$	90	$R_1$ (all data)	0.0391
V/Å <sup>3</sup>	3143.50(5)	$R_1$	0.0360

## 10 Gefahrstoffe

Gefahrstoff	GHS Kennzeichnung	H-Sätze	P-Sätze
Aceton	Gefahr 02, 07	225-319-336	210-261-305+351+338
Acetonitril	Gefahr 02, 07	225- 302+312+319+332	210-280-305+351+338
Aluminiumchlorid	Gefahr 05	314	260-280-303+361+353- 304+340+310- 305+351+338
Benzimidazol	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
Benzol	Gefahr 02, 07, 08	225-315-319-340-350- 372-304	201-210-280-308+313- 370+378-403+235
Benzonitril	Achtung 07	302+312	280-301+312+330
Benzylchlorformiat	Gefahr 05, 07, 08, 09	314-335-350-410	201-261-273-280- 305+351+338-310
Benzylchlorid	Gefahr 05, 06, 07	302-315-317-318-331- 335-340-350-373	201-260-280-304+340+311- 305+351+338+310- 308+313
Benzyltriethyl- ammoniumchlorid	Achtung 07	319-335	261-305+351+338
(R)-(+)-1,1'-Bi-2- naphthol	Gefahr 06	301-319	301+310-305+351+338
Bis(benzonitril)- palladium(II)chlorid	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
Bis(diphenyl- phosphano)methan	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
1,4-Bis(diphenyl- phosphano)butan	Achtung 07	315-319-413	305+351+338
1,1'-Bis(diphenyl- phosphano)ferrocen	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
1,3-Bis(diphenyl- phosphano)propan	Achtung 07	315-319-335	261-305-351+338
[1,3-Bis(diphenyl- phosphano)propan]- dichlornickel(II)	Gefahr 07, 08	315-317-319-334-335- 350	201-261-264-280- 304+340+312-308+313
Bis(pinacolato)diboron	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
Bortribromid	Gefahr 05, 06	300-330-314	260-264-280-284-301+310- 305+351+338
Bortrifluorid- diethyletherat	Gefahr 02, 05, 06, 08	226-302-314-330-335- 373	210-260-280-303+361+353- 304+340+310- 305+351+338-370+378- 403+233

Gefahrstoffe

Brom	Gefahr 05, 06	300-330-314	260-264-280-284-301+310-305+351+338
<i>t</i> BuXPhos	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
4-Bromanisol	Achtung 07	302-315	302+352
1-Bromdodecan	Achtung 07	315	264-280-302+352-332+313-362
<i>N</i> -Bromsuccinimid	Gefahr 05, 07	302-314	280-305+351+338-310
1-Brombutan	Gefahr 02, 07, 09	225-315-319-335-411	210-273-280-337+313-391-403+235
<i>t</i> -Butyldimethylsilyl trifluoromethan-sulfonat	Gefahr 02, 05, 07	226-314-335	261-280-305+351+338-310
<i>n</i> -Butyllithium Lösung (1.6 M in <i>n</i> -Hexan)	Gefahr 02, 05, 07, 08, 09	225-250-261-304-314-336-361f-373-411	210-222-231+232-261-273-422
Cäsiumfluorid	Gefahr 05, 06, 08	301+311+331-315-318-361f	261-280-301+330+331+310-302+352+312-304+340+311-305+351+338+310
3-Chlor-2,4(3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-furan-2,5-dion	Achtung 07	315-319-335	261-305+351+338
Chloroform	Gefahr 06, 08	302-315-319-331-336-351-361d-372	261-281-305+351+338-311
<i>N</i> -Chlorsuccinimid	Gefahr 05, 07	302-314	280-305+351+338-310
Chlor(trimethyl)silan	Gefahr 02, 05, 06	225-301+331-312-315-318	210-280-301+310+330-305+351+338-370+378-403+233
Cyclopentylmethylether	Gefahr 02, 07	225-302-315-319-412	210-301+312+330-305+351+338-370+378-403+235
1,8-Diaza-bicyclo-[5.4.0]undec-7-ene	Gefahr 05, 06	290-301-314-412	273-280-301+310-305+351+338-310
Di- <i>t</i> -butyldicarbonat	Gefahr 02, 05, 06	226-315-317-318-330-335	210-260-280-304+340+310-305+351+338-370+378
1,2-Dibromethan	Gefahr 06, 08, 09	301+311+331-315-319-335-350-411	201-273-280-302+352-304+340-305+351+338-308+310
2,6-Dibrompyridin	Gefahr 06	300-312+332-315-319-335	261-280-301+330+331+310-305+351+338
<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	Gefahr 05, 06	302-311-317-318	280-301+312+330-302+352+312-305+351+338+310
Diethylmalonat	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	Gefahr 02, 05, 06	225-302-318-331-335	261-280-305+351+338-311

## Gefahrstoffe

Dikaliumhydrogenphosphat	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
4-(Dimethylamino)-benzaldehyd	Achtung 07	317-319-411	261+264+272+280
4-(Dimethylamino)-pyridin	Gefahr 06	301-310-315-319-335	280-301+310+330-302+352+310-304+340+312-305+351+338-337+313
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	Gefahr 02, 07, 08	226-312-332-319-360D	201-210-305+352-304+340-308+313-305+351+338
Dimethylsulfoxid	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
Dichlormethan	Achtung 07, 08	315-319-335-336-351-373	261-281-305+351+338
Diethylether	Gefahr 02, 07	224-302-336	210-261-403+235
1,4-Dioxan	Gefahr 02, 07, 08	225-319-335-351	210-261-281-305+351+338
Ethanol	Gefahr 02, 07	225-319	210-240-305+351+338-403+233
Ethylacetat	Gefahr 02, 07	225-319-336	210-233-240-305+351+338-403+235
1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid	Gefahr 05, 07	315-318-335	261-280-305+351+338
Ethylenglycol	Achtung 07, 08	302-373	260-301+312+330
mono-Ethylmalonat	Achtung 07	315-319-335	261-305+351+338
Essigsäure	Gefahr	226-290-314	210-280-301+330+331-305+351+338-308+310
Fluorbenzol	Gefahr 02, 07	225-319-412	210-273-305+351+338
4-Fluorphenylboronsäure	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
Glycin	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
<i>n</i> -Heptan	Gefahr 02, 07, 08, 09	225-304-315-336-410	210-240-273-301+330+331-302+352-403+233
<i>n</i> -Hexan	Gefahr 02, 07, 08, 09	225-304-315-336-361f-373-411	210-240-273-301+310-331-302+352-403+235
4-Hydroxybenzaldehyd	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
4-Hydroxyphenylboronsäure	Achtung 07	315-319	305+351+338
<i>trans</i> -4-Hydroxy-L-prolin	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
Iod	Gefahr 07, 08, 09	312+332-315-319-335-372-400	273-302+352-305+351+338-314
Iodmethan	Gefahr 06, 08, 09	301+331-312-315-319-335-351-410	273-302+352-304+340-305+351+388-308+310

## Gefahrstoffe

2-Iodoxybenzoesäure	Gefahr 05, 07	314-335	261-280-305+351+338-310
N-Iodsuccinimid	Gefahr 07	302-314-319-335	261-305+351+338
JohnPhos	-	413	-
Lithiumchlorid	Achtung 07	302-315-319	302+352-305+351+338
2,6-Lutidin	Achtung 02, 07	226-302-315-319	210-260-302+352-305+351+338
Kaliumacetat	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
Kaliumbromid	Achtung 07	319	305+351+338
Kaliumcarbonat	Achtung 07	315-319-335	302+352-305+351+338
Kaliumfluorid	Gefahr 06	301+311+331	280-302+352-304+340-308+310
Kaliumhexafluorophosphat	Gefahr 05	314	280-305+351+338-310
Kaliumhydroxid	Gefahr 05, 07	290-302-314	280-301+330+331-305+351+338-308+310
Kaliumphosphat	Gefahr 05	318-335	280-304+340+312-305+351+338
Kupfer(II)bromid	Gefahr 05, 07, 09	302-314-410	260-273-280-303+361+353-304+340+310-305+351+338+310-391
Magnesiumbromid	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
Magnesiumsulfat	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
Methanol	Gefahr 02, 06, 08	225-301-311-331-370	210-233-280-302+352-304+340-308+310-403+335
Methansulfonamid	Achtung 07	315-319-335	261-305+351+338
4-Methoxybenzaldehyd	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
4-Methoxybenzoylchlorid	Gefahr 05	314	280-305+351+338-310
4-Methoxybenzylalkohol	Achtung 07	302-315-319-335	261-305+351+338
4-Methoxyphenylboronsäure	Achtung 07	315-319-335	261-305+351+338
2-Methyl-3-buten-2-ol	Gefahr 02, 07	225-302-315-319	210-280-301+312+330-305+351+338-337+313-403+235
Methyl- <i>tert</i> -butylether	Gefahr 02, 07	225-315	210-233-240-302+352-403+235
Molybdänhexacarbonyl	Gefahr 06	300+310+330	260-264-280-284-301+310-302+350
Mucochlorsäure	Gefahr 05, 06, 08	301-314-341	201-260-264-280-305+351+338-310
Natrium	Gefahr 02, 05	260-314	223-231+232-280-305+351+3358-370+378
Natriumacetat	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als		

## Gefahrstoffe

	gefährlich eingestuft.		
Natriumcarbonat	Achtung 07	319	260-305+351+338
Natriumfluorid	Gefahr 06	301-315-319	302+352-305+351+338-308+310
Natriumhydrid	Gefahr 02, 05	228-260-314	210-223-231+232-280-370+378-422
Natriumhydroxid	Gefahr 05	290-314	280-301+330+331-305+351+338-308-310
Natriummethanolat	Gefahr 02, 05, 07	228-251-290-302-314	210-280-310-370+378-305+351+338-402+404
Natriumtetrahydroborat	Gefahr 02, 05, 06, 08	260-301-314-360F	201-231+232-280-308+313-370+378-402+404
Nickel(II)chlorid	Gefahr 06, 08, 09	301+331-315-317-334-341-350i-360D-372-410	201-261-280-284-301+310+330-304+340+311-308+313-403+233
Nickel(II)bromid	Gefahr 08, 09	317-334-341-350i-360D-372-410	201-261-273-280-308+313-501
Nitromethan	Gefahr 02, 07, 08	226, 302+332, 351, 361d	210-308+313
Oxon®	Gefahr 05	314	260-280-303+361+353-304+340+310-305+351+338
Palladium auf Kohle	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
Palladium(II)acetat	Gefahr 05	318	280-305+351+338+310
Palladium(II)chlorid	Gefahr 05, 07, 09	290-302-317-318-410	280-302+352-305+351+338
Palladium(II)-trifluoacetat	Achtung 07	315-319-335	261-305+351+338
Petrolether (50-70)	Gefahr 02, 07, 08, 09	225-304-315-336-361f-373-411	201-210-301+310-331-370+378-501
Phenylmagnesiumbromid Lösung (1.0 M in THF)	Gefahr 02, 05, 07, 08	225-314-335-351	210-260-280-305+351+338-370+378-403+235
Phosphorsäure	Gefahr 05	290-314	280-301+330+331-305+351+338-308-310
Piperidin	Gefahr 02, 05, 06,	225-302-311-314-331-412	210-261-280-303+361+353-305+351+338-370+378
L-Prolin	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
2-Propanol	Gefahr 02, 07	225-319-336	210-233-240-305+351+338-403+235
Salzsäure	Gefahr 05, 07	290-314-335	260-280-303+361+353-304+340+310-305+351+338
Schwefelsäure	Gefahr 05	290-314	280-301+330+331-305+351+338-308+310

## Gefahrstoffe

Selectfluor™	Gefahr	252-302-317-318-412	235+410-273-280-305+351-412
SPhos	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
Tetra- <i>n</i> -butylammoniumbromid	Achtung 07	302-315-319	301+312+330-305+351+338
Tetra- <i>n</i> -butylammoniumchlorid	Achtung 07	315-319	305+351+338
Tetra- <i>n</i> -butylammoniumtetrafluoroborat	Gefahr 05, 07	302-315-318-335	261-280-305+351+338
Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0)	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
Tetrahydrofuran	Gefahr 02, 07, 08	225-302-319-335-351	210-280-301+312+330-305+351+338-370+378-403+235
Tetraisopropylorthotitanat	Achtung 02, 07	226-319-336	280-305+351+338-337+313-403+235
4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phenol	Achtung 07	315-319-335	261-305+351+338
Tetronsäure	Achtung 07	315-319-335	261-280-302+352-304+341-305+351+338
Thionylchlorid	Gefahr 05, 06	302-331-314-335	280-301+330+331-304+340-305+351+338-309+310
Titan(IV)chlorid	Gefahr 05, 06	314-330-335	280-301+330+331-304+340-305+351+338-308+310
Toluol	Gefahr 02, 07, 08	225-304-315-336-361d-373	210-240-301+310+330-302+352-314-403+233
Toluol-4-sulfonsäure	Achtung 07	315-319-335	302+352-304+340-305+351+338
Toluol-4-sulfonsäurechlorid	Gefahr 05, 07	290-315-317-318	280-305+351+338+310
Tri- <i>n</i> -butylphosphan	Gefahr 02, 05, 07	226-250-302-312-314	222-231-280-305+351+338-422
Tricyclohexylphosphan	Achtung 07	315-319-335	261-305+351+338
Triethylamin	Gefahr 02, 05, 06	225-302-311+331-314-335	210-280-303+261+353-304+340-310-305+351+338-403+233
Trifluoressigsäure	Gefahr 05, 06	290-314-331-412	260-273-280-303+361+353-305+351+338
Trifluormethansulfonsäure	Gefahr 05, 07	290-302-314-335	280-301+330+331-303+361+353-304+340-305+351+338-310
Trifluormethansulfonsäureanhydrid	Gefahr 05, 07	302-314	280-305+351+338-310

## Gefahrstoffe

Triisopropylborat	Gefahr 02	225	210
Triphenylphosphan	Gefahr 07, 08	302-317-373	280-301+312+330-333+313
Tris(dibenzyliden-aceton)dipalladium(0)	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
XPhos	Dieser Stoff ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP) nicht als gefährlich eingestuft.		
Zinkbromid	Gefahr 05, 07, 09	302-314-317-411	273-280-305+351+338-310
Zinkpulver	Gefahr 02, 09	250-360-410	222-210-231+232-280-370+378-273

## 11 Literatur

- [1] R.-K. I. Saisonbericht der Arbeitsgemeinschaft Influenza, **2014**, 2014.
- [2] M. Girard, T. Cherian, Y. Pervikov, M. Kieny, *Vaccine* **2005**, 23, 5708–5724.
- [3] R. Montaser, H. Luesch, *Future Med. Chem.* **2011**, 3, 1475–1489.
- [4] J. Cortes, *Onco Targets Ther.* **2011**, 185.
- [5] S. Miao, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6275–6280.
- [6] J. Sikorska, S. Parker-Nance, M. T. Davies-Coleman, O. B. Vining, A. E. Sikora, K. L. McPhail, *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 1824–1827.
- [7] M. J. Ortega, E. Zubía, J. M. Ocaña, S. Naranjo, J. Salvá, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3963–3967.
- [8] F. Bellina, C. Anselmi, R. Rossi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2023–2027.
- [9] P. Oates, *Curr. Drug Targets* **2008**, 9, 14–36.
- [10] S. Manzanaro, J. Salvá, J. Á. De La Fuente, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1485–1487.
- [11] A. N. Pearce, E. W. Chia, M. V. Berridge, E. W. Maas, M. J. Page, V. L. Webb, J. L. Harper, B. R. Copp, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 111–113.
- [12] W. Wang, H. Kim, S.-J. Nam, B. J. Rho, H. Kang, *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 2049–2054.
- [13] D. Smitha, M. M. K. Kumar, H. Ramana, D. V. Rao, *Nat. Prod. Res.* **2014**, 28, 12–17.
- [14] T. Zhu, Z. Chen, P. Liu, Y. Wang, Z. Xin, W. Zhu, *J. Antibiot.* **2014**, 67, 315–318.
- [15] M. Schacht, G. J. Boehlich, J. de Vries, S. Bertram, G. Gabriel, P. Zimmermann, P. Heisig, N. Schützenmeister, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 1745–1748.
- [16] M. Kitora, E. Negishi, *Synthesis* **1997**, 1997, 121–128.
- [17] A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *Chem. Commun.* **1977**, 683–684.
- [18] A. O. King, E. Negishi, F. J. Villani, A. Silveira, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 358–360.
- [19] H. W. Geluk, V. G. Keiser, *Synth. Commun.* **1972**, 2, 201–206.
- [20] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467–4470.
- [21] X. Lu, X. Huang, S. Ma, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5963–5966.
- [22] J. Boukouvalas, N. Lachance, M. Ouellet, M. Trudeau, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7665–7668.
- [23] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437–3440.
- [24] J. Boukouvalas, L. C. McCann, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4636–4639.
- [25] M. Karak, J. A. M. Acosta, L. C. A. Barbosa, J. Boukouvalas, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 3780–3787.
- [26] J. O. S. Varejao, L. C. A. Barbosa, C. R. A. Maltha, M. R. Lage, M. Lanznaster, J. W. M. Carneiro, G. Forlani, *Electrochim. Acta* **2014**, 120, 334–343.

- [27] L. C. A. Barbosa, C. R. A. Maltha, M. R. Lage, R. C. Barcelos, A. Donà, J. W. M. Carneiro, G. Forlani, *J. Agr. Food Chem.* **2012**, *60*, 10555–10563.
- [28] U. A. Pereira, T. A. Moreira, L. C. A. Barbosa, C. R. A. Maltha, I. S. Bomfim, S. S. Maranhão, M. O. Moraes, C. Pessoa, F. W. A. Barros-Nepomuceno, *MedChemComm* **2016**, *7*, 345–352.
- [29] A. C. M. Miranda, L. C. A. Barbosa, M. A. Masood, J. O. S. Varejão, M. Sordi, C. A. M. Benfatti, A. L. Pimenta, *ACS Omega* **2018**, *3*, 18475–18480.
- [30] T. A. Moreira, R. Lafleur-Lambert, L. C. A. Barbosa, J. Boukouvalas, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151307.
- [31] J. O. S. Varejão, L. C. A. Barbosa, G. Á. Ramos, E. V. V. Varejão, B. King-Díaz, B. Lotina-Hennsen, *J. Photochem. Photobiol. B* **2015**, *145*, 11–18.
- [32] N. P. Tale, A. V. Shelke, G. B. Tiwari, P. B. Thorat, N. N. Karade, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 852–857.
- [33] G. F. Koser, A. G. Relenyi, A. N. Kalos, L. Rebrovic, R. H. Wettach, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2487–2489.
- [34] E. ZBIRAL, *Synthesis* **1974**, *1974*, 775–797.
- [35] A. Kar, N. P. Argade, *Synthesis* **2005**, 2284–2286.
- [36] S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, A. Sferrazza, *Synlett* **2009**, *2009*, 1277–1280.
- [37] S. P. Chavan, A. B. Pathak, A. Pandey, U. R. Kalkote, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4253–4263.
- [38] K. Damodar, J.-K. Kim, J.-G. Jun, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 50–53.
- [39] C. J. Smith, R. L. Hettich, J. Jompa, A. Tahir, M. V. Buchanan, C. M. Ireland, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4147–4150.
- [40] T. H. Won, J. E. Jeon, S. H. Kim, S. H. Lee, B. J. Rho, D. C. Oh, K. B. Oh, J. Shin, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 2055–2061.
- [41] W. Wang, H. Kim, R. S. Patil, A. G. Giri, D. H. Won, D. Hahn, Y. Sung, J. Lee, H. Choi, S. J. Nam, H. Kang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 574–577.
- [42] J. Boukouvalas, M. Pouliot, *Synlett* **2005**, 343–345.
- [43] C. W. Jefford, D. Jaggi, J. Boukouvalas, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1237–1240.
- [44] F. S. Ruel, M. P. Braun, C. R. Johnson, *Org. Synth.* **1998**, *75*, 69.
- [45] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [46] P. A. Peixoto, A. Boulangé, S. Leleu, X. Franck, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3316–3327.
- [47] K. P. Reber, S. D. Tilley, E. J. Sorensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3022.
- [48] K. E. Henegar, J. D. Winkler, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1051–1054.
- [49] A. R. Katritzky, Z. Wang, M. Wang, C. D. Hall, K. Suzuki, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4854–4856.

- [50] A. Boulangé, J. Parraga, A. Galán, N. Cabedo, S. Leleu, M. J. Sanz, D. Cortes, X. Franck, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 3618–3628.
- [51] J. Boukouvalas, C. Thibault, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 681–684.
- [52] J. P. Waldo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9643–9647.
- [53] R. Grigg, J. L. Jackson, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 552.
- [54] M. V. Bhatt, S. U. Kulkarni, *Synthesis* **1983**, *1983*, 249–282.
- [55] T. Y. Kaklyugina, L. A. Badovskaya, L. N. Sorotskaya, N. D. Kozhina, A. Jurásek, R. Kada, J. Kováč, V. G. Kulnevich, *Chem. Commun.* **1986**, *51*, 2181–2185.
- [56] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [57] E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738–6764.  
E. Negishi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6870–6897.
- [58] A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722–6737.  
A. Suzuki, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6854–6869.
- [59] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.  
C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150–5174.
- [60] T. J. Colacot, *Platin. Met. Rev.* **2011**, *55*, 84–90.
- [61] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638.
- [62] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376.
- [63] A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901–7902.
- [64] F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969–5970.
- [65] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526.
- [66] P. Fitton, M. P. Johnson, J. E. McKeon, *Chem. Commun.* **1968**, 6.
- [67] K. Mori, T. Mizoroki, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1505–1508.
- [68] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387–3388.  
A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3586–3587.
- [69] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413–2416.  
J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2570–2573.
- [70] X. Bei, T. Crevier, A. S. Guram, B. Jandeleit, T. S. Powers, H. W. Turner, T. Uno, W. H. Weinberg, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3855–3858.
- [71] R. B. Bedford, S. M. Draper, P. Noelle Scully, S. L. Welch, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 745–747.
- [72] S. Haber, H. J. Kleiner, *Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 185894.

- [73] P. D. de Koning, D. McAndrew, R. Moore, I. B. Moses, D. C. Boyles, K. Kissick, C. L. Stanchina, T. Cuthbertson, A. Kamatani, L. Rahman, R. Rodriguez, A. Urbina, A. Sandoval, P. R. Rose, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1018–1026.
- [74] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [75] A. A. Thomas, S. E. Denmark, *Science* **2016**, *352*, 329–332.
- [76] E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823.
- [77] A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040–6044.
- A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6186–6190.
- [78] N. Boudet, S. Sase, P. Sinha, C.-Y. Liu, A. Krasovskiy, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12358–12359.
- [79] M.-Y. Jin, N. Yoshikai, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1972–1978.
- [80] C. Sämann, B. Haag, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16145–16152.
- [81] T. Kunz, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 866–872.
- [82] M. V. Polynski, E. A. Pidko, *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 4561–4572.
- [83] C. E. Coburn, D. K. Anderson, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1455–1461.
- [84] S. Torii, H. Tanaka, T. Siroi, M. Akada, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3305–3310.
- [85] S. K. Chaudhuri, S. Roy, M. Saha, S. Bhar, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 579–583.
- [86] H. A. Muathen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2740–2741.
- [87] S. Kajigaeshi, T. Kakinami, T. Okamoto, H. Nakamura, M. Fujikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 4187–4189.
- [88] L. M. Deck, E. M. Brazwell, D. L. Vander Jagt, R. E. Royer, *Org. Prep. Proced. Int.* **1990**, *22*, 495–500.
- [89] T. Oberhauser, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4504–4506.
- [90] G. A. Olah, Q. Wang, G. Sandford, G. K. Surya Prakash, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3194–3195.
- [91] A. S. Castanet, F. Colobert, P. E. Broutin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047–5048.
- [92] G. K. S. Prakash, T. Mathew, D. Hoole, P. M. Esteves, Q. Wang, G. Rasul, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15770–15776.
- [93] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, **2004**.
- [94] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *Asymmetrische Synthese Polycyclischer Organischer Verbindungen*, **1971**, German Pat. DE 2102623.
- [95] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Verfahren Zur Herstellung Optisch Aktiver Bicycloalkan-Derivate*, **1971**, German Pat. DE 2102623.
- [96] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.

- [97] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [98] G. Coulthard, W. Erb, V. K. Aggarwal, *Nature* **2012**, *489*, 278–281.
- [99] S. Prévost, K. Thai, N. Schützenmeister, G. Coulthard, W. Erb, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 504–507.
- [100] Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405–6406.
- [101] W. Wang, K. Shen, X. Hu, J. Wang, X. Liu, X. Feng, *Synlett* **2009**, *2009*, 1655–1658.
- [102] T. Hayashi, Y. Uozumi, A. Yamazaki, M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2799–2802.
- [103] Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1871–1873.
- Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1942–1944.
- [104] S. E. Denmark, J. R. Heemstra, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 4682–4698.
- S. E. Denmark, J. R. Heemstra, G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4760–4777.
- [105] C. Kaneko, M. Sato, S. Sunami, Y. Sugita, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1435.
- [106] F. Bellina, C. Anselmi, F. Martina, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 2290–2302.
- [107] J. F. W. McOmie, M. L. Watts, D. E. West, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289–2292.
- [108] M. Karak, L. C. A. Barbosa, C. R. A. Maltha, T. M. Silva, J. Boukouvalas, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2830–2834.
- [109] L. Liu, S. Zhang, H. Chen, Y. Lv, J. Zhu, Y. Zhao, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2592–2595.
- [110] K. Shibatomi, Y. Zhang, H. Yamamoto, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1581–1584.
- [111] F. Ullmann, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [112] D. C. Gerbino, S. D. Mandolesi, H.-G. Schmalz, J. C. Podestá, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 3964–3972.
- [113] R. Rudman, *Acta Cryst. B* **1971**, *27*, 262–269.
- [114] A. Filarowski, A. Koll, T. Głowiak, *J. Mol. Struct.* **2002**, *615*, 97–108.
- [115] G. M. Strunz, M. Kakushima, A. D. Gibson, A. W. McCulloch, P. S. White, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2765–2769.
- [116] B. C. Hamper, S. A. Kolodziej, A. M. Scates, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2047–2050.
- [117] J. Zou, G.-D. Chen, H. Zhao, X.-X. Wang, Z.-J. Zhang, Y.-B. Qu, R.-R. He, K.-F. So, X.-S. Yao, H. Gao, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6221–6224.
- [118] I. K. Stamos, G. A. Howie, P. E. Manni, W. J. Haws, S. R. Byrn, J. M. Cassady, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1703–1709.

- [119] Y. V. Zonov, V. M. Karpov, V. E. Platonov, T. V. Rybalova, Y. V. Gatilov, *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 1574–1583.
- [120] J. D. McCombs, J. W. Blunt, M. V. Chambers, M. H.G. Munro, W. T. Robinson, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1489–1502.
- [121] G. M. Strunz, M. Kakushima, A. D. Gibson, A. W. McCulloch, P. S. White, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 3161–3161.
- [122] G. Büchi, C. G. Inman, E. S. Lipinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4327–4331.
- [123] J. de Vries, *Synthesis and Biollogical Evaluation of Rubrolide Analogs*, Masterarbeit, Hamburg, **2019**.
- [124] J. de Vries, S. Bertram, G. Gabriel, *unveröffentlichte Ergebnisse*.
- [125] F. E. Durr, H. F. Lindh, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1975**, *255*, 366–371.
- [126] M. Schacht, D. Mohammadi, N. Schützenmeister, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 2566–2566.
- [127] A. Metzger, C. Argyo, P. Knochel, *Synthesis* **2010**, 882–891.
- [128] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 890–891.
- [129] Y. Ge, X.-Y. Cui, S. M. Tan, H. Jiang, J. Ren, N. Lee, R. Lee, C.-H. Tan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2382–2386.
- Y. Ge, X.-Y. Cui, S. M. Tan, H. Jiang, J. Ren, N. Lee, R. Lee, C.-H. Tan, *Angew. Chem.* **2019**, *58*, 2404–2408.
- [130] S. Ma, B. Wu, Z. Shi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1429–1431.
- [131] Y. Cheng, Z. Duan, L. Yu, Z. Li, Y. Zhu, Y. Wu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 901–904.
- [132] K. Shashi Rekha, K. Vyas, C. M. Haricharan Raju, B. Chandrashekar, G. Om Reddy, *Acta Cryst. C* **2000**, *56*, 68–68.
- [133] P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3183–3185.
- [134] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y. L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245–2258.
- [135] K. Moriyama, M. Takemura, H. Togo, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2414–2417.
- [136] Y.-Q. Fu, Y.-J. An, W.-M. Liu, Z.-C. Li, G. Zhang, J.-C. Tao, *Catal. Lett.* **2008**, *124*, 397–404.
- [137] A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84.
- [138] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [139] R. Grigg, V. Savic, M. Thornton-Pett, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10633–10642.
- [140] J. Boukouvalas, L. C. McCann, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4636–4639.
- [141] B. M. Trost, S. Malhotra, W. H. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7328–7331.
- [142] B. Schmidt, M. Riemer, U. Schilde, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 7602–7611.

- [143] R. L. Farmer, M. M. Biddle, A. E. Nibbs, X. Huang, R. C. Bergan, K. A. Scheidt, *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 400–405.
- [144] R. P. Tripathi, S. S. Bisht, V. P. Pandey, S. K. Pandey, S. Singh, S. K. Sinha, V. Chaturvedi, *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1515–1522.
- [145] B. Schmidt, M. Riemer, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3760–3766.
- [146] G. Zhu, F. Yang, R. Balachandran, P. Höök, R. B. Vallee, D. P. Curran, B. W. Day, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2063–2076.
- [147] H. Yu, C. Shen, M. Tian, J. Qu, Z. Wang, *Macromolecules* **2012**, *45*, 5140–5150.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**„Totalsynthese der Rubrolide I, K, L, M, O und Analoga als Leitstruktur zur Steigerung der antiviralen Aktivität“**

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt zu haben. Die eingereichte schriftliche Fassung entspricht der auf dem elektronischen Speichermedium. Ich versichere, dass diese Dissertation nicht in einem früheren Promotionsverfahren eingereicht wurde.

---

Hamburg, den

Unterschrift