

**Darstellung von perfluoralkyl- und perfluoraryl-
substituierten Heterocyclen ausgehend
von Donor-Acceptor-Cyclopropanen**

DISSERTATION

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

eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

DANIEL GLADOW

aus Berlin

April 2014

1. Gutachter: Prof. Dr. Hans-Ulrich Reißig
2. Gutachter: Prof. Dr. Mathias Christmann

Disputation am: 12.06.2014

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von Prof. Dr. Hans-Ulrich Reißig in der Zeit von Dezember 2009 bis April 2014 am Institut für Chemie und Biochemie der Freien Universität Berlin angefertigt.

Erläuterungen

Im Text bezeichnen hochgestellte, arabische Zahlen Literaturhinweise. Verbindungsnummern sind fett gedruckt und beziehen sich, wenn vorhanden, auf die entsprechende Publikation im gleichen Kapitel.

Es wurden folgende Abkürzungen verwendet:

Ar	Aryl
Ac	Acetyl
Acc	Acceptor
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
CuTC	Kupfer(I)-2-thiophencarboxylat
<i>d.r.</i>	Diastereomerenverhältnis
DA-Cyclopropan	Donor-Acceptor-Cyclopropan
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
Don	Donor
Het	Heterocyclus
HOMO/LUMO	highest occupied molecular orbital/lowest unoccupied molecular orbital
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LS	Lewis-Säure
MCR	Multikomponentenreaktion
Met	Metall
phen	Phenanthrolin
R _F	C _n F _m
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TFA	Trifluoressigsäure
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
U-3CR	UGI-3 Component Reaction
U-5C-4CR	UGI-5 Center-4 Component Reaction

Inhaltsverzeichnis

Abstract	1
Zusammenfassung	2
Einleitung	10
Fluorierte Heterocyclen	10
Donor-Acceptor-Cyclopropane	15
Aufgabenstellung	24
Allgemeiner Teil	28
1. <i>“The Influence of Perfluorinated Substituents on the Nucleophilic Reactivities of Silyl Enol Ethers”</i>	28
2. <i>“Synthesis of Perfluoroalkyl-Substituted γ-Lactones and 4,5-Dihydropyridazin-3(2H)-ones via Donor-Acceptor Cyclopropanes”</i>	34
3. <i>“Alkylation and Ring Opening of Perfluoroalkyl- and Perfluoroaryl-Substituted 2-Siloxycyclopropanecarboxylates Yielding Fluorinated γ-Oxo Esters or β,γ-Unsaturated Ketones”</i>	49
4. <i>“Perfluoroalkyl-Substituted Thiophenes and Pyrroles from Donor–Acceptor Cyclopropanes and Heterocumulenes – Synthesis and Exploration of their Reactivity”</i>	59
5. <i>“Multikomponentenreaktionen eines trifluormethylsubstituierten Siloxycyclopropan-carbonsäureesters: Darstellung fluorierter δ-Aminosäuren, Aminosäurederivate und Pyrrolidone”</i>	75
6. <i>“1,3-Dipolar Cycloadditions of Ethyl 3,3,3-Trifluoro-2-diazopropanoate to Alkynes and [1,5] Sigmatropic Rearrangements of the Resulting 3H-Pyrazoles: Synthesis of Mono-, Bis- and Tris(trifluoromethyl)-Substituted Pyrazoles”</i>	102
Ausblick	118
Literaturverzeichnis	122
Anhang zu den Publikationen	129

Abstract

Aim of the dissertation was to find access to perfluoroalkyl- and perfluoroaryl-substituted 2-siloxycyclopropanecarboxylates starting from commercially available or easily accessible fluorinated materials. The cyclopropane derivatives should be used as C3 building blocks for the rapid construction of heterocyclic compounds with potential biological activity.

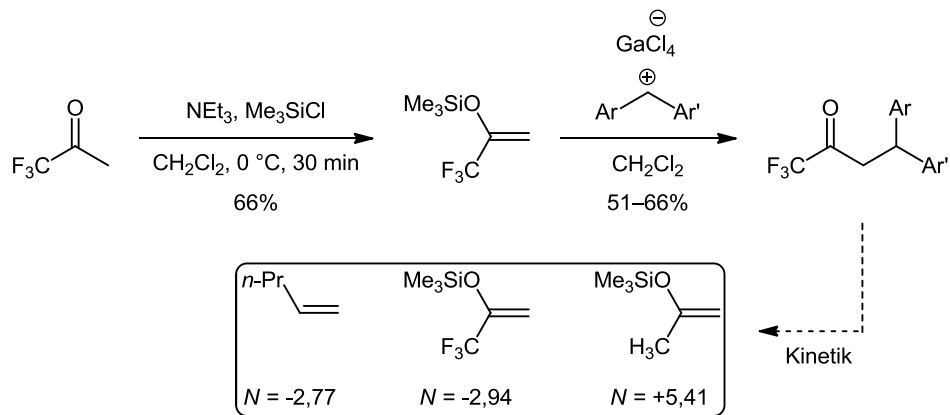
Inspired by the great interest that organofluorine compounds in general and fluorinated heterocyclic compounds in detail received in the last decades as well as the synthetic potential of donor-acceptor-cyclopropanes as building blocks in organic synthesis, perfluoroalkyl- and perfluoroaryl-substituted 2-siloxycyclopropanes were prepared by cyclopropanation of perfluoroalkyl- and perfluoroaryl-substituted silyl enol ethers with diazo esters. The equivalence of the cyclopropane derivatives with 1,4-dicarbonyl compounds was shown by fluoride-promoted desilylation and ring opening yielding γ -oxo esters in excellent yields. Furthermore, the siloxycyclopropanes were used as masked carbonyl compounds in one pot transformations which afforded fluorinated γ -hydroxy esters, γ -lactones or pyridazinone derivatives with potential biological activity in good overall yields. The cyclopropanes were also deprotonated and addition of the produced ester enolates to alkyl halides furnished the alkylated derivatives in good yields and excellent diastereoselectivities, enhancing the flexibility of the synthetic route. This concept was extended by the addition of these ester enolates to heterocumulenes, by which ring-expanded intermediates and ultimately perfluoroalkyl-substituted thiophenes and pyrroles were obtained. A fluorinated siloxycyclopropane was also applied in the Ugi-multicomponent reaction affording novel fluorinated δ -amino acids, amino acid derivatives and pyrrolidinones that could possibly mimic peptides. Finally, ethyl diazo-trifluoropyruvate was employed as a component in 1,3-dipolar cycloaddition reactions with alkynes yielding polyfluorinated pyrazoles. The rate of the reactions, the regioselectivity of addition and the VAN ALPHEN-HÜTTEL rearrangement of the obtained products were studied.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Darstellung von perfluoralkyl- und perfluoraryl-substituierten Heterocyclen durch Reaktionen von entsprechend substituierten 2-Siloxy-cyclopropan-carbonsäureestern. Ausgehend von perfluorsubstituierten Ketonen wurden fluorierte Silylenoether dargestellt, welche in Übergangsmetall-katalysierten Cyclopropanierungen mit α -Diazoestern umgesetzt wurden. Die erhaltenen Donor-Acceptor-Cyclopropane dienten in Folgereaktionen als Äquivalente von 1,4-Dicarbonylverbindungen. Diese wurden einerseits isoliert oder *in situ* freigesetzt und durch Addition von Nucleophilen zu Lactonen und Pyridazinonen mit potentieller biologischer Aktivität umgesetzt. Ein alternativer Weg führte über die Deprotonierung und Addition der Siloxycyclopropane an Heterocumulene zu fluorierten Thiophen- und Pyrrolderivaten, die zu Heterocyclen mit potentieller Anwendung als funktionale Materialien umgesetzt wurden. Desweiteren wurde ein Cyclopropanderivat in Multikomponentenreaktionen eingesetzt, woraus fluorierte Aminosäurederivate erhalten wurden, die Anwendung als Peptidmimetika finden könnten.

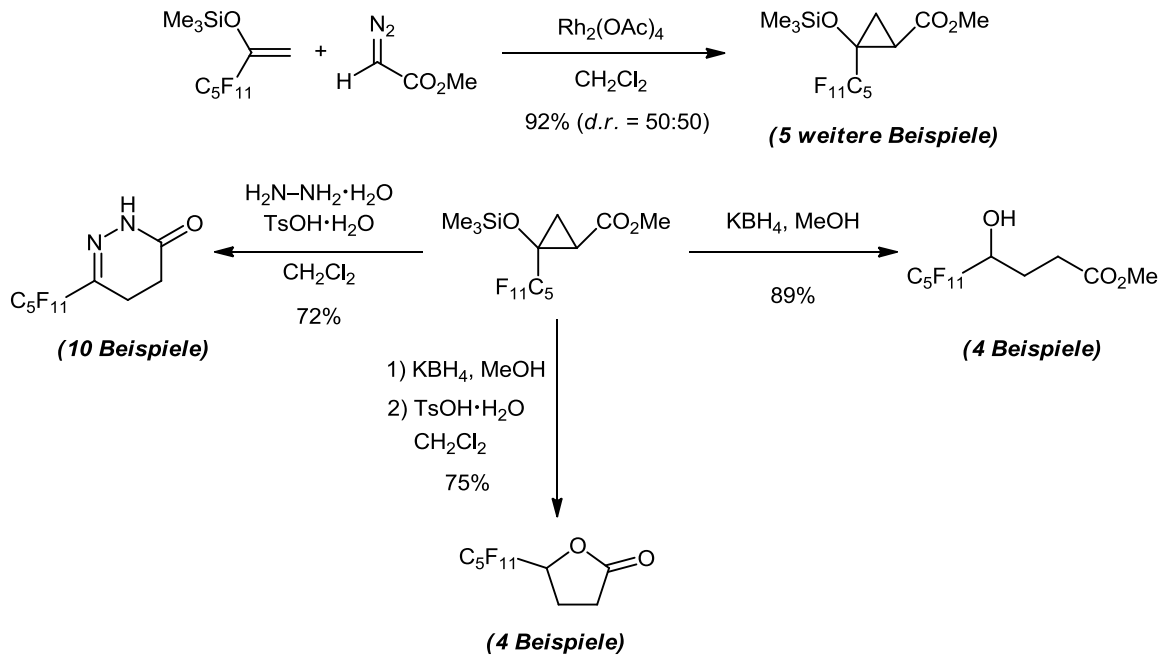
1. *Darstellung von fluorierten Silylenoethern und deren Nucleophilie in Reaktionen mit Benzhydryl-Ionen*

Mit dem Ziel, fluorierte Vorläufer für die Darstellung von Siloxycyclopropanen herzustellen, wurden neuartige perfluoralkyl-/arylsubstituierte Trimethylsilylenoether aus den entsprechenden Ketonen synthetisiert. Die Silylierung von Trifluoraceton und Perfluorpentylmethylketon mit Triethylamin/Trimethylchlorsilan verlief dabei unter milden Bedingungen. Silylenoether sind als Enolat-Äquivalente gewöhnlich nucleophile Spezies in vielen Reaktionen. Im Hinblick auf nachfolgende Cyclopropanierungen interessierte man sich für die Nucleophilie der dargestellten Enoether, da der Siloxysubstituent mesomer Elektronen-schiebend wirkt und die perfluorierten Substituenten induktiv Elektronen-anziehend wirken. In Zusammenarbeit mit der AG Mayr (LMU München) wurden die Reaktionsgeschwindigkeiten für die Reaktionen der Enoether mit Benzhydryl-Ionen bestimmt, woraus hervorging, dass durch die perfluorierten Substituenten die Nucleophilie der Silylenoether stark erniedrigt war.



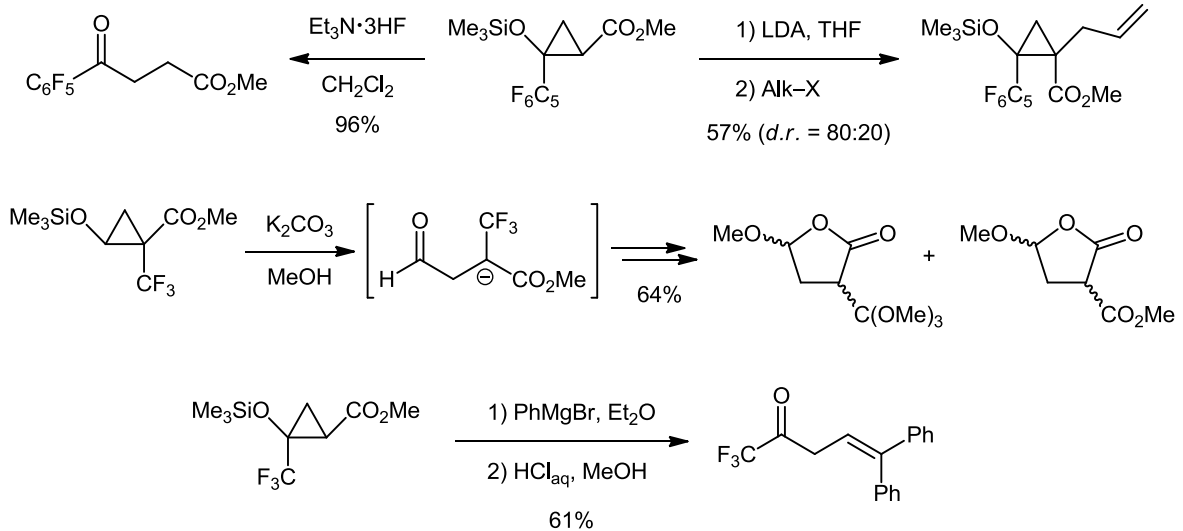
2. Perfluoralkyl- und perfluorarylsubstituierte 2-Siloxycyclopropane als Äquivalente von γ -Oxoestern

Trotz der geringeren Nucleophilie fluorierter Silylenolether wurden sie durch Dirhodiumtetraacetat-katalysierte Cyclopropanierung mit α -Diazoestern in die entsprechenden Cyclopropane in guten bis sehr guten Ausbeuten übergeführt. In Folgereaktionen wurden die Cyclopropanderivate unter Ringöffnung und Addition von Nucleophilen zu selektiv fluorierten Heterocyclen umgesetzt, was deren Äquivalenz zu γ -Oxoestern zeigt. Eine Reduktion der freigesetzten γ -Oxoester mit Metallhydriden führte im Eintopfverfahren zu γ -Hydroxyestern bzw. durch deren direkte Behandlung mit Säure zu γ -Lactonen. Durch Kondensationen der γ -Oxoester mit Hydrazin bzw. Phenylhydrazin erhielt man eine Reihe substituierter Pyridazinonderivate in guten Ausbeuten.



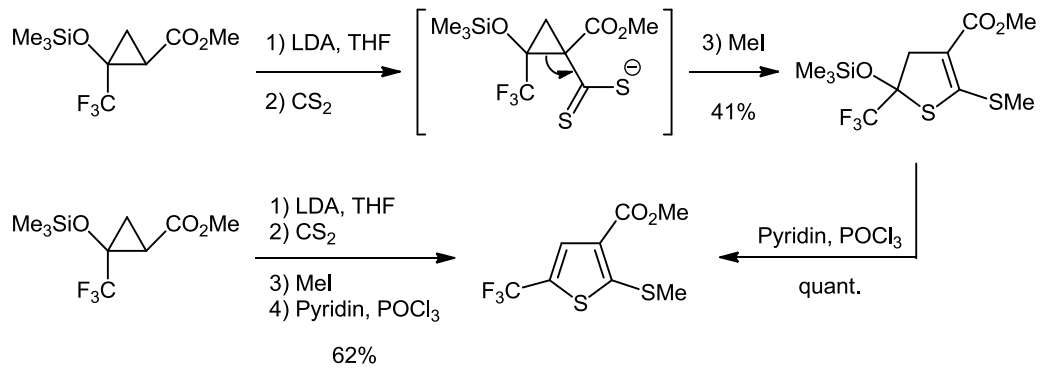
3. Diastereoselektive Alkylierung und Ringöffnung von fluorierten Donor-Acceptor-Cyclopropanen

Durch Desilylierung der Siloxycyclopropane mit Triethylamin-trishydrofluorid wurden, unabhängig vom Substitutionsmuster, die entsprechenden γ -Oxoester in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert. Im Gegensatz dazu führte die Ringöffnung eines Cyclopropan unter basischen Bedingungen zu einer vollständigen Defluorierung und Cyclisierung des intermediären γ -Oxoesters. Desweiteren ließen sich die Siloxycyclopropane mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotonieren und durch Umsetzen der erzeugten Esterenolate mit Alkylhalogeniden diastereoselektiv alkylieren. Dies zeigt beispielhaft, dass sich die fluorierten Cyclopropanderivate weiter funktionalisieren lassen und damit einen flexiblen Zugang zu Folgeprodukten erlauben. Außerdem erhielt man durch Reaktionen von Cyclopropanderivaten mit GRIGNARD-Reagenzien die entsprechenden Alkohole, die nach saurer Ringöffnung in Perfluoralkyl- und -arylsubstituierte β,γ -ungesättigte Ketone übergeführt wurden.

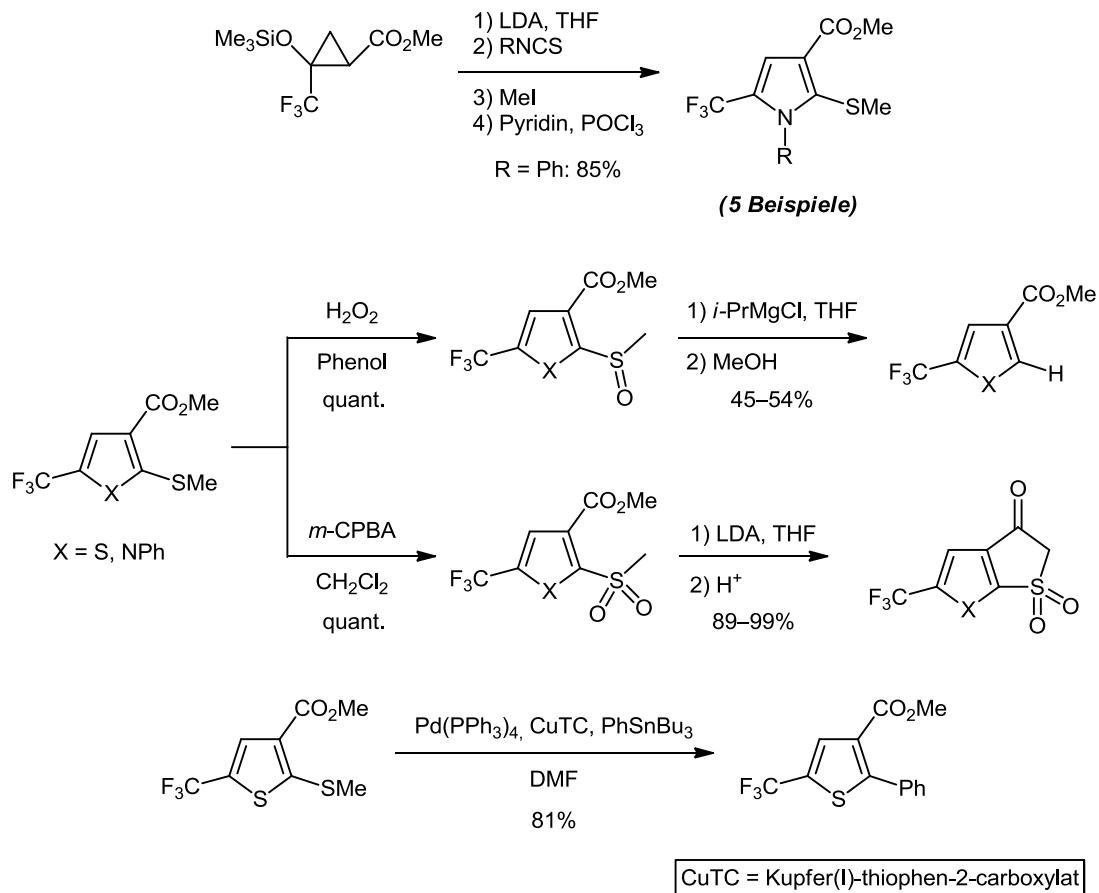


4. Darstellung von perfluoralkylsubstituierten Thiophenen und Pyrrolen durch Ringerweiterung von Donor-Acceptor-Cyclopropanen

Es wurde untersucht, ob auch Heterocumulene als Elektrophile zu Additionen an die deprotonierten Cyclopropane geeignet sind. Die Addition eines trifluormethylsubstituierten Esterenolats an Kohlenstoffdisulfid führte zu einem anionischen Addukt, welches in einer [1,3]-sigmatropen Reaktion zu einem Dihydrothiophenderivat umlagerte. Dieses wurde nach Methylierung mit Iodmethan in mäßiger Ausbeute isoliert und durch Pyridin/ POCl_3 in quantitativer Ausbeute zum entsprechenden Thiophen umgesetzt. Die im letzten Schritt stattfindende Eliminierung wurde dabei durch den Elektronen-anziehenden Effekt der CF_3 -Gruppe signifikant erschwert, weshalb im Vergleich zu nicht-fluorierten Beispielen drastischere Bedingungen notwendig waren. Wurde die Reaktionssequenz im Eintopfverfahren durchgeführt, so erhielt man das trifluormethylsubstituierte Thiophen dennoch in guter Ausbeute. Analog dazu wurde ein C_5F_{11} -substituiertes Siloxycyclopropan in mäßiger Ausbeute zum entsprechenden Thiophen umgesetzt.

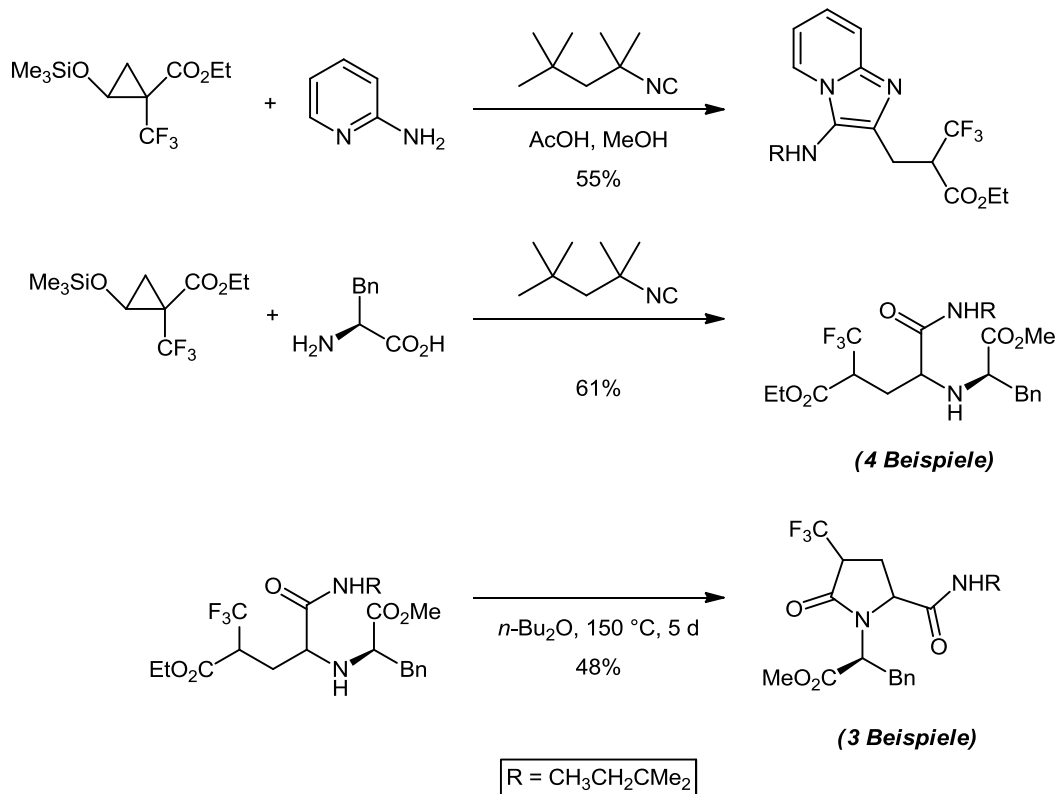


Die Verwendung von Kohlenstoffdioxid oder Isocyanaten als Elektrophile führte nicht zu den gewünschten Heterocyclen, doch mit Isothiocyanaten konnten verschieden substituierte Pyrrole in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Die Methylthio-Einheit der Heterocyclen wurde in Folgereaktionen für eine Kreuzkupplung vom STILLE-Typ genutzt oder selektiv zum Sulfoxid bzw. Sulfon oxidiert. Die Sulfoxide konnten durch Metallierung mit Isopropylmagnesiumchlorid desulfiniert werden und die Sulfone konnten durch Deprotonierung mit LDA und Ringschluss zu einem Thienothiophen- und einem Thienopyrrolderivat cyclisiert werden.



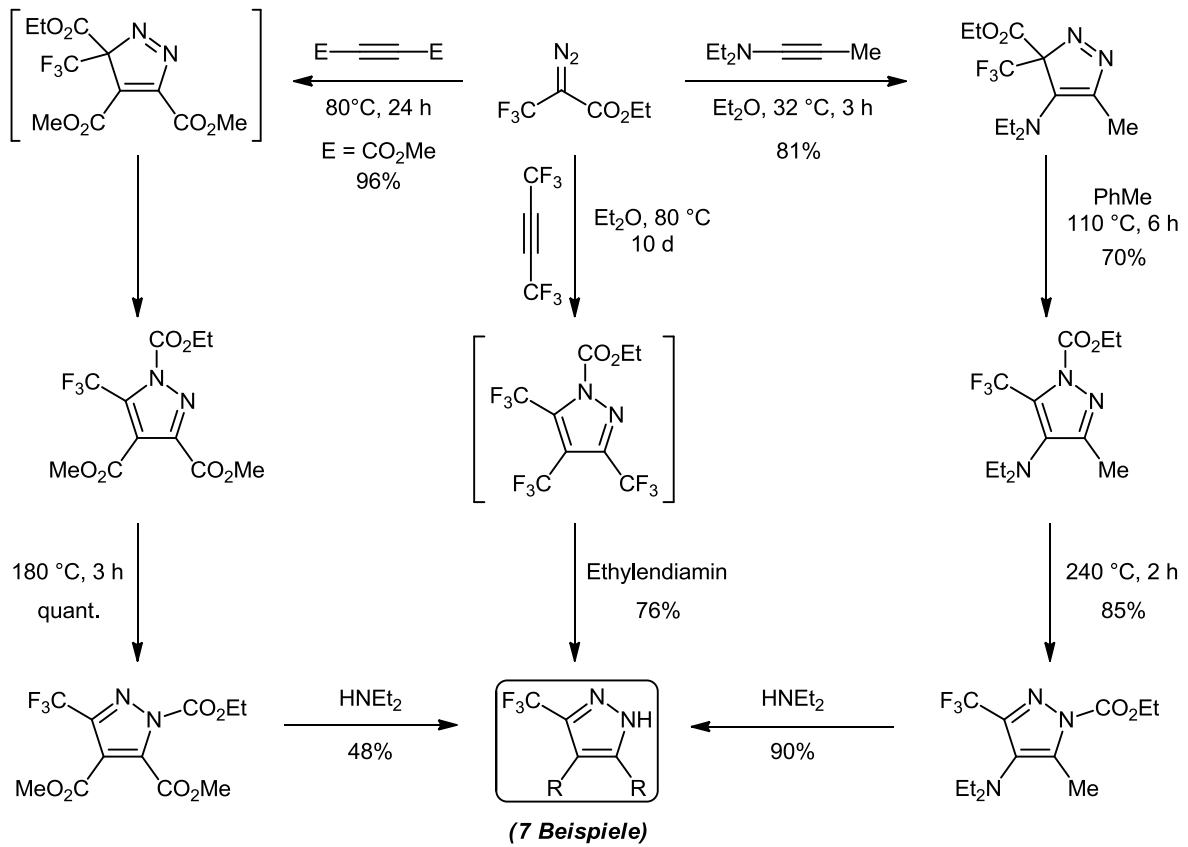
5. Fluorierte Donor-Acceptor-Cyclopropane in der UGI-Multikomponentenreaktion

Die fluorierten Siloxycyclopropane wurden als Komponenten in Multikomponentenreaktionen untersucht. Erste Studien ergaben, dass ein 1-trifluormethylsubstituiertes Siloxycyclopropan sowohl in der GROEBKE-BLACKBURN-BIENAYMÉ-Reaktion zur Darstellung von δ -Aminosäurederivaten mit Imidazo[1,2a]pyridin-Rückgrat und in der UGI-5-Zentren-4-Komponenten-Reaktion zur Darstellung von Aminodisäurederivaten genutzt werden können. Letztere konnten in mäßigen Ausbeuten zu den entsprechenden Lactamen cyclisiert werden, die mögliche Anwendung als Peptidmimetika finden könnten.



6. *Trifluormethylsubstituierte Pyrazole durch 1,3-dipolare Cycloaddition eines trifluormethylsubstituierten Diazoesters an aktivierte Alkine*

Diazotrifluorbrenztraubensäureethylester wurde auch als Komponente in 1,3-dipolaren Cycloadditionen studiert. Die Addition an ein Inamin verlief schneller als die an elektronenarme Alkine. Elektronisch weniger aktivierte Alkine wie Hexafluorbutin oder Diphenylacetylen reagierten nur sehr langsam oder gar nicht. Die VAN ALPHEN-HÜTTEL-Umlagerung der primären Pyrazole verlief dagegen schneller für elektronenarme Pyrazole, so dass hier unmittelbar umgelagerte Produkte erhalten wurden. Durch Deacylierung der umgelagerten Produkte wurden mono-, bis- und tris-trifluormethylsubstituierte Pyrazole erhalten.



Einleitung

Fluorierte Heterocyclen

Fluorierte Heterocyclen haben wegen ihrer besonderen Eigenschaften großes Interesse erlangt. Das Anwendungsgebiet reicht dabei von Pharmazeutika über Agrochemikalien bis hin zu funktionellen Materialien.^{[1]-[3]} Die Einführung einzelner Fluoratome oder perfluorierter Gruppen in organische Moleküle hat einen großen Einfluss auf die Reaktivität, physikalisch-chemischen Eigenschaften, Bioaktivität sowie Bioverfügbarkeit von Verbindungen bzw. Wirkstoffen.^{[4]-[14]} Vor diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass 25% aller Pharmaka^{[15]-[20]} und sogar 30% aller Agrochemikalien,^{[21],[22]} die zur Zeit auf dem Markt sind, mindestens ein Fluoratom enthalten. In Abbildung 1 sind einige herausragende Vertreter dieser Substanzklasse dargestellt: Celecoxib ist ein nicht-steroidaler entzündungshemmender Wirkstoff und selektiver COX-2-Inhibitor. Das in 2010 weltweit meistverkaufte Arzneimittel war Atorvastatin, welches den Cholesterinspiegel im Körper senkt. LY640315 ist ein Adenosindiphosphat-Rezeptor-Inhibitor und Chlorfenapyr ist ein Insektizid, welches als Entkoppler der oxidativen Phosphorylierung wirkt.

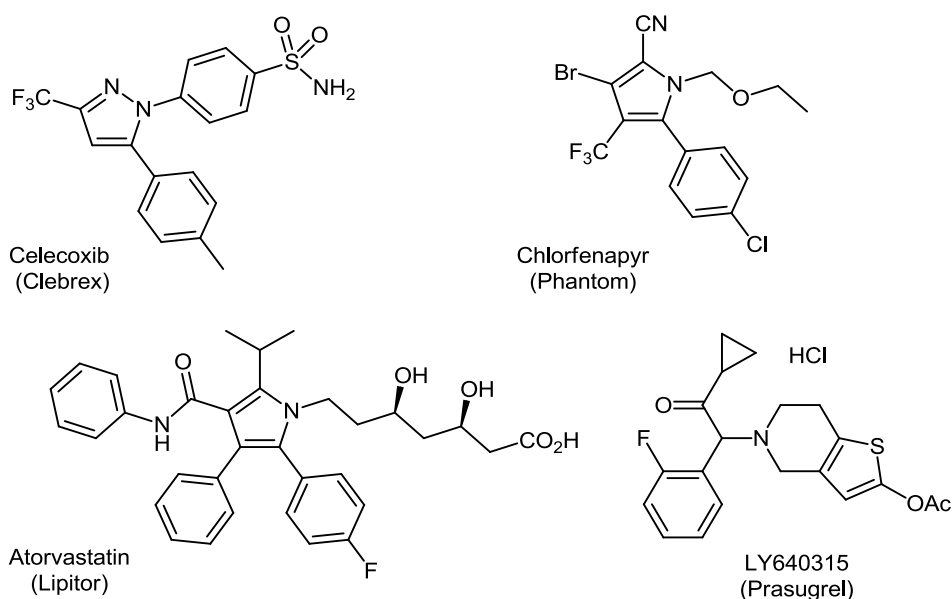
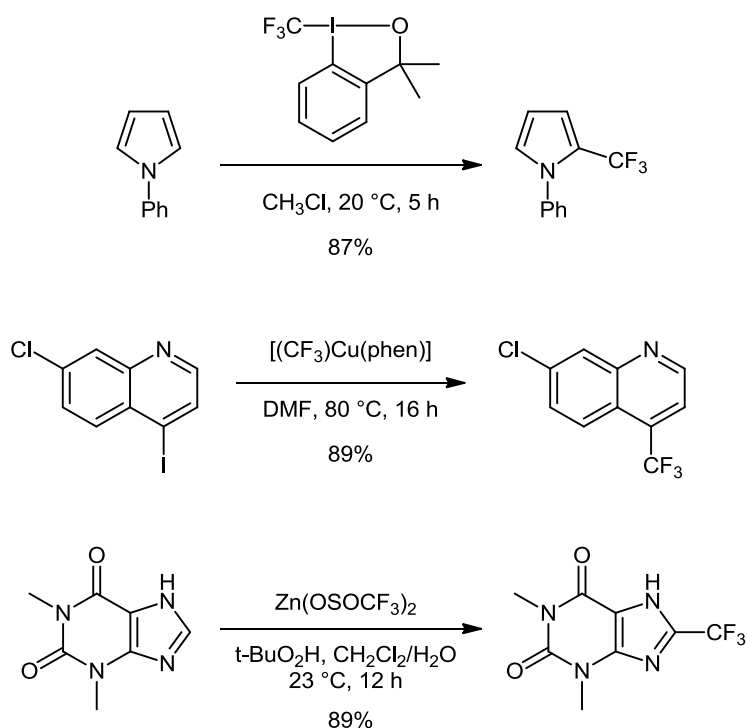


Abbildung 1: Biologisch aktive Heterocyclen mit fluorierten Substituenten

Außerdem finden fluorierte Heterocyclen technische Anwendung zur Synthese von Schmierfetten (Krytox[®], Demnum[®]), Kunststoffen (Teflon[®] PFA, Hyflon[®]) oder Ionenaustauschermembranen (Nafion[®], PolyFox[®]).^[1]

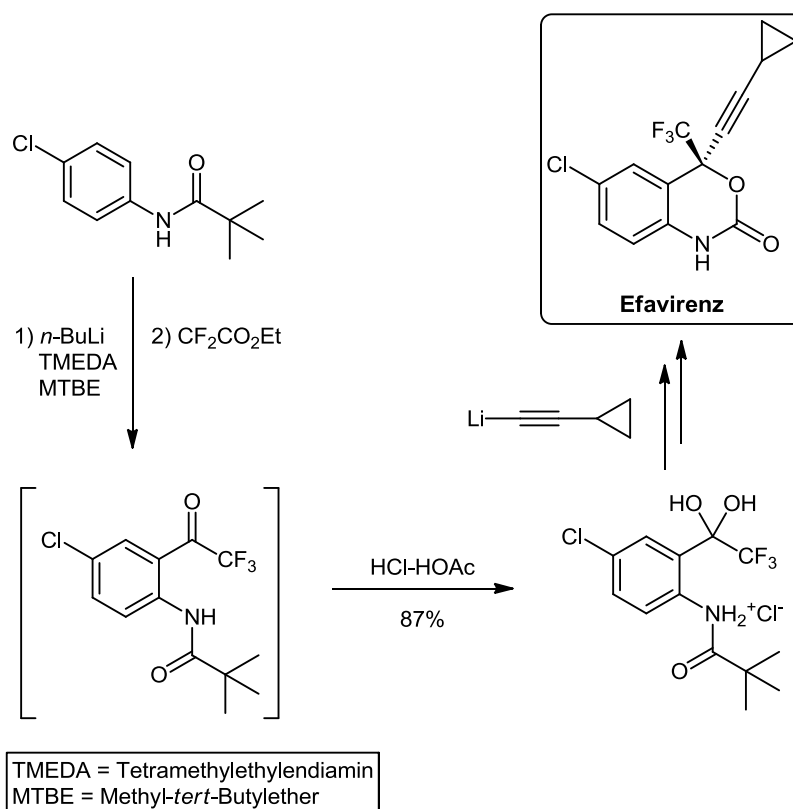
Im Detail zeigen Organofluorverbindungen veränderte Lipophilie, Acidität, Flüchtigkeit und eine erhöhte metabolische Stabilität.^{[8],[11],[23]-[25]} Diese Eigenschaften resultieren zum größten Teil aus der hohen Elektronegativität des Fluors ($\chi = 4$), der relativ hohen C–F Bindungsenergie (C–F: 485 kJ/mol, C–H: 413 kJ/mol) sowie der Lipophilie von perfluorierten Einheiten.^{[4],[10]-[12],[25],[26]}

An der Darstellung (selektiv) fluorierter Heterocyclen besteht folglich großes Interesse. Ein gängiger Ansatz zur Darstellung solcher Verbindungen stellt die Einführung von fluorierten Substituenten in den letzten Schritten einer Synthese dar. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass etablierte Methoden zum Aufbau eines hochfunktionalisierten Vorläufers angewendet werden können. Trifluormethyl-Gruppen lassen sich elektrophil, nukleophil und radikalisch in organische Moleküle einbauen.^{[4],[27]} Elektrophile Reagenzien, wie hypervalente Iodverbindungen (TOGNIS-Reagenz)^[28] oder Sulfoniumsalze (UNEMOTOS-Reagenz),^[29] sind einfach handhabbare kristalline Substanzen, welche die Trifluormethylierung von sp^3 -, sp^2 - und sp -hybridisierten Nucleophilen erlauben (Schema 1). Es ist immer noch unklar, ob diese Reaktion über zwei aufeinander folgende Ein-Elektronen-Übertragungen, oder über eine zwei-Elektronen-Übertragung verläuft.^[30] Die Verwendung von Trifluormethanid („Trifluormethyl-Anion“) als nukleophiles Reagenz erscheint plausibel, sie wird jedoch durch die einfache Fluoridabspaltung und damit einhergehende Difluorcarbenbildung erschwert. Es sind daher Reaktionsbedingungen und -partner notwendig, welche die anionische Spezies hinreichend stabilisieren. Eine von AMII entwickelte Methode zur katalytischen Trifluormethylierung von Iodarenen nutzt einen *in situ* generierten Kupfer-Phenanthrolin-Komplex $[CF_3Cu(phen)]$.^[31] HARTWIG und Mitarbeiter isolierten den postulierten Kupferkomplex und erweiterten die Substratbreite durch stöchiometrischen Einsatz des Komplexes auch auf Heteroarene.^[32] Beide nutzten als CF_3 -Quelle das RUPPERT-PRAKASCH-Reagenz (Me_3SiCF_3) bzw. das höher siedende Et_3SiCF_3 .^[34] BARAN *et al.* demonstrierten die radikalische Trifluormethylierung von unfunktionalisierten heterocyclischen Substraten in großem Maßstab mit Zinksulfaten $[Zn(SO_2R_F)]$.^[33]



Schema 1: Beispiele für die elektrophile, nukleophile und radikalische Trifluormethylierung von Heterocyclen

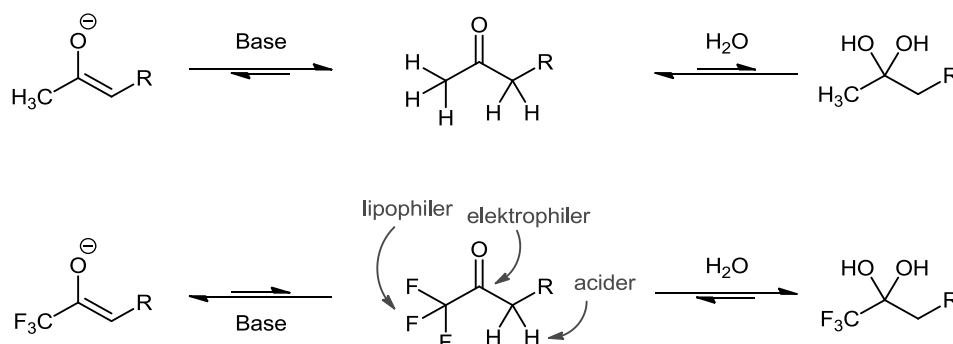
Obwohl in letzter Zeit viele Methoden entwickelt wurden, bleibt die direkte und selektive Einführung von Fluoratomen bzw. Trifluormethyl-Gruppen weiterhin mit Schwierigkeiten verbunden. So sind zum Beispiel geeignet funktionalisierte Vorläufer für die elektrophile und nukleophile Trifluormethylierung nötig und die radikalische Einführung von CF_3 -Gruppen wird durch die Anwesenheit oxidationsempfindlicher Substituenten beschränkt. Die Einführung über kommerziell erhältliche oder leicht zugängliche einfachere fluorierte Bausteine stellt eine wertvolle Alternative dar.^[34] Dieser Ansatz bietet den Vorteil, dass kostengünstige fluorierte Reagenzien wie zum Beispiel Trifluoressigsäure genutzt werden können. Auch wenn die Chemie fluoriertes Verbindungen oft Überraschungen birgt, lässt sich hier viel über die Reaktivitäten und Eigenschaften dieser besonderen Verbindungen lernen. Ein prominentes Beispiel, bei dem dieses Konzept Anwendung fand, ist die Synthese des HIV-1 Reverse-Transkriptase-Inhibitors Efavirenz. Schlüsselschritt der berichteten Synthese war die enantioselektive Addition eines Lithiumcyclopropylacetylids an ein Trifluoracetylaren (Schema 2). Die Trifluormethyl-Gruppe des Arens wurde hierbei am Anfang der Synthese durch Addition eines lithiierten Pivaloylamids an Trifluoressigsäureethylester (*siehe auch Seite 15*) erhalten.^[36]



Schema 2: Trifluoressigsäureethylester als „Fluor-Quelle“ für die Darstellung von Efavirenz

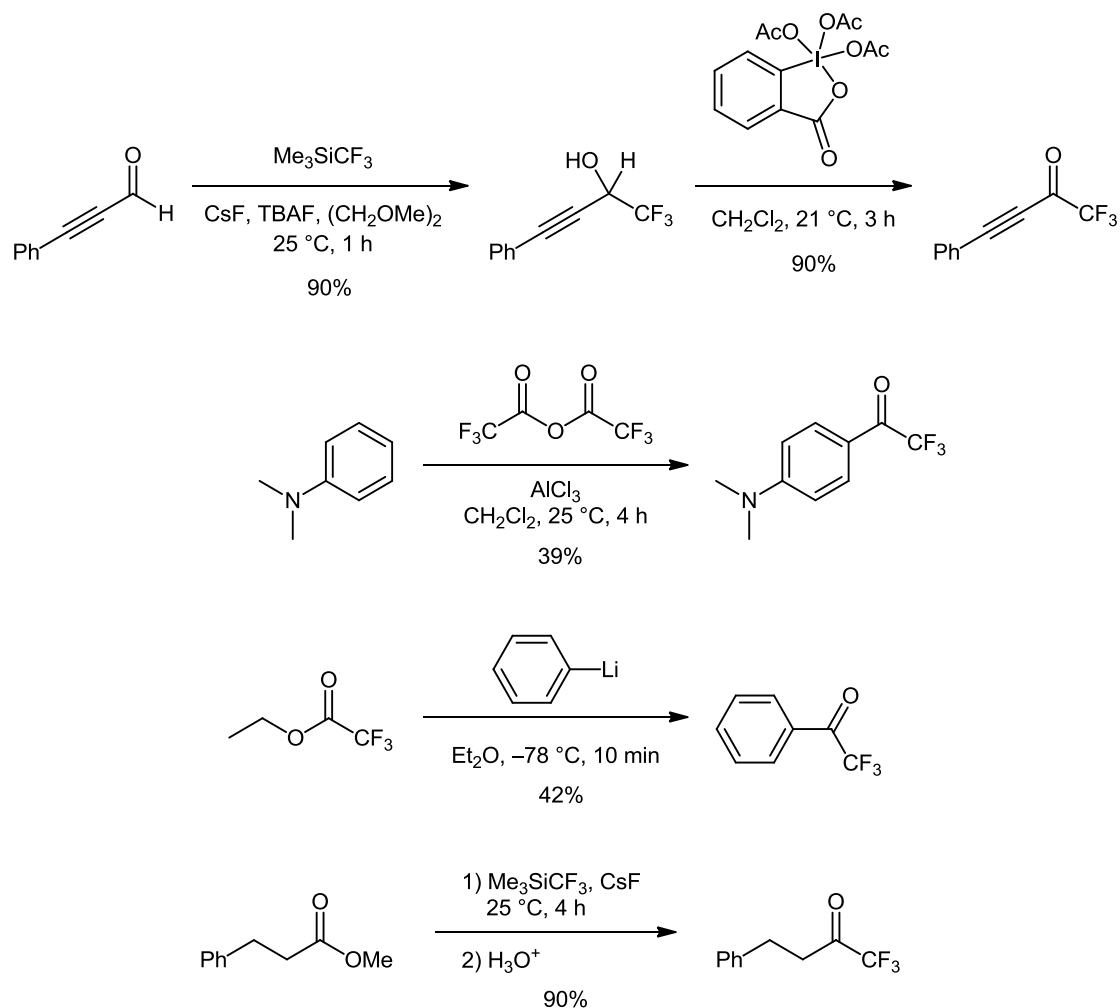
Der Schwerpunkt dieser Dissertation liegt auf der Darstellung von perfluoralkyl- und perfluorarylsubstituierten Ketonen bzw. deren Äquivalenten, welche als fluorierte Bausteine für die Synthese von Heterocyclen dienen. Da sich die Chemie dieser Ketone von den nicht-fluorierten Vertretern in einigen Aspekten unterscheidet, werden diese im Folgenden an Trifluormethylketonen verdeutlicht.^[37] Durch den starken Elektronen-anziehenden Effekt des Trifluormethylsubstituenten addieren sich Nukleophile schneller an Trifluormethylketone als an Alkylketone.^[38] Auf diesem Effekt beruht die Eigenschaft von Trifluormethylketonen, als Enzyminhibitoren zu agieren, da sie in deren aktiven Zentren an Serin oder Cystein binden.^[39] Von Vorteil ist diese Eigenschaft in der Synthesechemie, wenn es beispielsweise um die Addition von Organometallverbindungen geht, da diese leichter bzw. rascher als bei Methylketonen ablaufen. In Anwesenheit von Wasser bilden sie jedoch stabile Hydrate, was sowohl deren Wasserlöslichkeit erhöht als auch zu Problemen bei deren Darstellung und Umsetzung führen kann (Schema 3). Das Gleichgewicht dieser Reaktion kann durch weitere Elektronen-anziehende Gruppen sogar vollständig auf die Seite der Hydrate verschoben werden, was in der Regel eine geeignete Dehydratisierung (Molekularsieb, P₂O₅, etc.) oder

den Ausschluss von Feuchtigkeit notwendig macht. Außerdem wird durch die Trifluormethylsubstitution die Lipophilie, Flüchtigkeit und Acidität von α -Protonen erhöht.



Schema 3: Vergleich der Reaktivitäten von Methyl- und Trifluormethylketonen

Die am häufigsten angewandte Methode zur Darstellung von Trifluormethylketonen ist die Umwandlung eines Aldehyds in einen Trifluormethylalkohol, z.B. mit Me_3SiCF_3 , und dessen Oxidation (Schema 4). Als Oxidationsmittel wird hierbei oft ein Überschuss an DESS-MARTIN-Reagenz verwendet; andere Oxidationsmittel versagen vermutlich wegen der geringen Nucleophilie des Alkohols. Während Trifluoressigsäure eher in industriellen Prozessen Einsatz als günstige CF_3 -Quelle findet, ist die Lewis-Säure-vermittelte elektrophile aromatische Substitution mit Trifluoressigsäureanhydrid eine gängige Methode zur Darstellung trifluoracetylierter Arene. Diese Methode wird ergänzt durch die Addition von Metallorganen an Trifluoressigsäureethylester oder N,N-Diethyltrifluoracetamid. Dabei findet eine Doppeladdition in der Regel erst bei Temperaturen über $-40\text{ }^\circ\text{C}$ statt, da das primäre tetraedrische Intermediat durch den Elektronen-anziehenden Effekt der Trifluormethyl-Gruppe stabilisiert wird. Eine neuere von SHREEVE entwickelte Methode ermöglicht die Darstellung zahlreicher Trifluormethylketone aus den entsprechenden Estern und Me_3SiCF_3 .^[40]



Schema 4: Ausgewählte Methoden zur Darstellung von Trifluormethylketonen

Donor-Acceptor-Cyclopropane

Cyclopropane sind Strukturmodule, die sich in vielen biologisch relevanten Verbindungen wiederfinden lassen.^[41] CC-1065 beinhaltet zum Beispiel ein aktiviertes Cyclopropan, welches zur Alkylierung der zellulären DNA und schließlich zur Apoptose führt (Abbildung 2).^[42] Ciprofloxacin ist ein von Bayer entwickeltes synthetisches Antibiotikum, bei welchem der Cyclopropylsubstituent essentiell für dessen pharmakologische Aktivität ist.^[43] Als kleinstes Cycloalkan ist das Cyclopropan ein gespanntes, starres System, welches den Aufbau von Molekülen mit definierter räumlicher Anordnung von funktionellen Gruppen erlaubt. Desweiteren ermöglicht die Ringspannung bei geeigneter Aktivierung der

Cyclopropane mit Elektronen-liefernden und Elektronen-anziehenden Substituenten eine Vielzahl von Reaktionen unter milden Bedingungen.

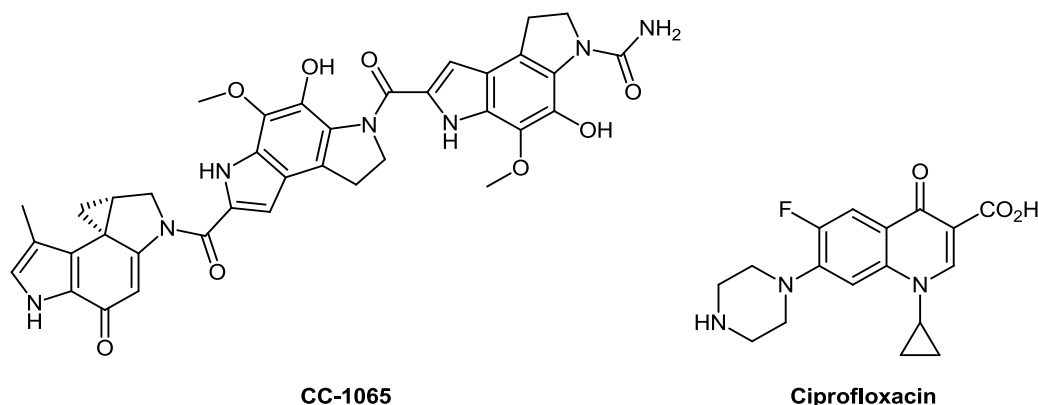
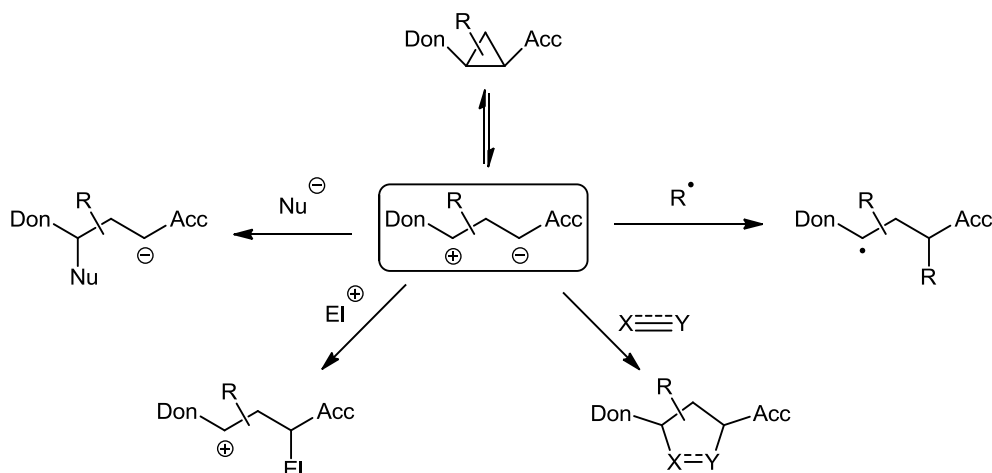


Abbildung 2: Beispiele biologisch relevanter Verbindungen mit Cyclopropylsubstituent

Donor-Acceptor-Cyclopropane (DA-Cyclopropane) sind elektronisch aktivierte Cyclopropane, die vielfältige Reaktionen erlauben.^[44] Anfänglich nur als Laborkuriositäten bekannt,^[45] entwickelten sich diese Vertreter in den 1970ern zu vielseitigen Bausteinen der organischen Synthese. Den ersten Studien von WENKERT^[46] und der Einführung des Konzeptes von Donor-Acceptor-Cyclopropanen durch REIßIG^[47] folgte eine große Zahl an Anwendungen als C3-Bausteine.^[48] Eine vicinale Anordnung von Donor- und Acceptorsubstituent gestattet eine synergistische Aktivierung des Cyclopropans, die eine Ringöffnung oder -erweiterung zu thermodynamisch und kinetisch begünstigten Reaktionen macht. Die C–C-Bindung zwischen Donorsubstituent und Acceptorsubstituent ist hierbei polarisiert, wodurch sich eine 1,3-zwitterionische Grenzformel formulieren lässt, in der die positive Ladung durch den Donorsubstituent und die negative Ladung durch den Acceptorsubstituent stabilisiert wird (Schema 5). Das normale Reaktivitätsmuster organischer Verbindungen ist durch eine alternierende bzw. „harmonische“ Abfolge von (Partial)ladungen (δ^+ , δ^- , δ^+ , ...) im Sinne von von 1,n-Zwitterionen ($n = 2, 4, \dots$) gekennzeichnet. Dagegen entspricht die Ladungsverteilung in DA-Cyclopropanen durch das zusätzliche Kohlenstoffatom einer „anharmonischen“ Abfolge. Diese formale Umpolung der Reaktivität, auch „Cyclopropantrick“ genannt, ermöglicht oft die Darstellung von Verbindungen, die mit klassischen Methoden nur über Umwege zugänglich sind.^[49] Kürzlich wurde auch erstmals über die Bildung von 1,2- und 1,4-Zwitterionen aus DA-Cyclopropanen berichtet, was den synthetischen Nutzen erweitert.^[50] Im Allgemeinen sind jedoch Reaktionen mit Nucleophilen, Elektrophilen und

Radikalen möglich. Donoren sind häufig Amino-, Alkoxy-, Siloxy- und Arylgruppen, während meist Nitril-, Acyl- und Alkoxy-carbonylsubstituenten als Acceptorsubstituenten dienen.

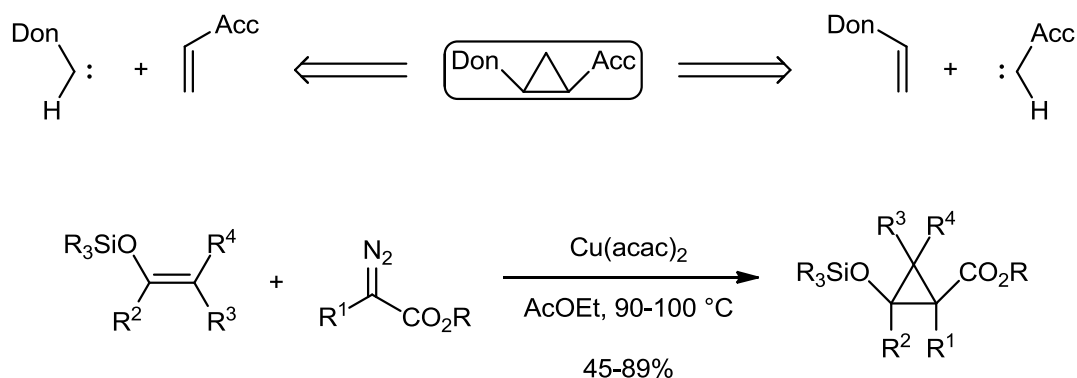


Schema 5: Reaktivität von vicinal Donor-Acceptor-substituierten Cyclopropanen

Darstellung von DA-Cyclopropanen

Wie die meisten Cyclopropane werden auch DA-Cyclopropane in der Regel durch (formale) [2+1]-Cycloadditionen von Carbenen bzw. Carbenoiden an Alkene dargestellt (Schema 6). Die Kombination von acceptorsubstituierten Carbenen und donorsubstituierten Alkenen ist dabei die häufigste. Die entsprechenden Carbene werden dabei in der Regel durch den Übergangsmetall-katalysierten Zerfall von α -Diazocarbonylverbindungen generiert.^[52] Denkbar ist prinzipiell auch die Kombination von donorsubstituierten Carbenen und acceptorsubstituierten Alkenen, welche jedoch auf Grund der aufwändigeren Synthese der entsprechenden Carbenvorläufer weniger Anwendung gefunden hat. 2-Siloxycyclopropan-carbonsäureester haben sich als besonders leicht zugängliche und vielseitig einsetzbare Verbindungen herausgestellt. Diese wurden anfänglich aus Trialkylsilylenolethern und Diazoestern mit Kupfer-Katalysatoren wie zum Beispiel Cu(II)-acetylacetonat bei erhöhten Temperaturen (90–140 °C) in guten Ausbeuten erhalten.^[53] Die *cis/trans*-Selektivitäten sind bei dieser Methode oft gering, was jedoch für die meisten Folgereaktionen irrelevant ist. In jüngster Zeit haben sich dagegen Dirhodiumkatalysatoren durchgesetzt, die mildere Bedingungen (Raumtemperatur) ermöglichen. Darüber hinaus sind

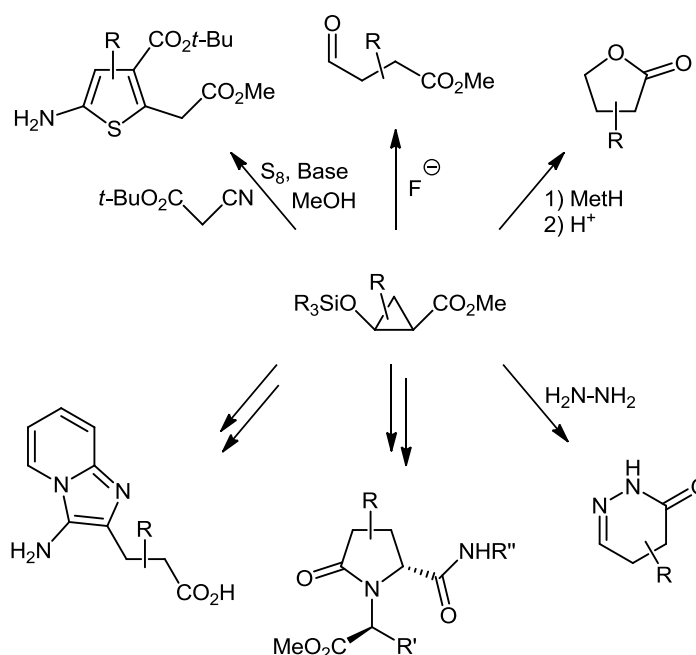
viele chirale Dirhodiumkatalysatoren entwickelt worden, die die Darstellung von Cyclopropanen mit guten Enantioselektivitäten erlauben.^[54]



Schema 6: Darstellung von Donor-Acceptor-substituierten Cyclopropanen

Ringöffnung und Folgereaktionen von 2-Siloxycyclopropanen

Die grundlegende und am häufigsten angewendete Reaktion von DA-Cyclopropanen ist die Ringöffnung zu offenkettigen Verbindungen. Im Falle von siloxysubstituierten Cyclopropanen geschieht dies unter Brønsted- bzw. Lewis-sauren Bedingungen oder vorzugsweise durch Fluorid-induzierte Desilylierung. Dafür bieten sich Fluoridquellen wie Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF), Triethylamin-*trishydrofluorid* oder OLAH-Reagenz [Pyridin-poly(hydrofluorid)] an. Mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid entsteht nach der Ringöffnung ein Carbanion, wodurch sich prinzipiell simultan Elektrophile in α -Position zum Acceptorsubstituent einbauen lassen. Die Alkylierung mit Alkylhalogeniden verlief jedoch in den berichteten Beispielen wegen konkurrierender Protonierung nicht zufriedenstellend.^[55] Von größerem Interesse ist die (langsamere) Ringöffnung unter protischen Bedingungen und direkte Umsetzung der gebildeten Carbonylverbindungen zu komplexeren Produkten, weshalb man 2-Siloxycyclopropan-carbonsäureester auch „maskierte“ Carbonylverbindungen nennt. Diese Eigenschaft wurde unter anderem zur Darstellung von Lactonen,^[56] Pyridazinonen,^[57] Pyrrolidinonen,^[58] Aminosäurederivaten,^[59] Thiophenen^[60] und Porphyrinen^[61] genutzt (Schema 7).

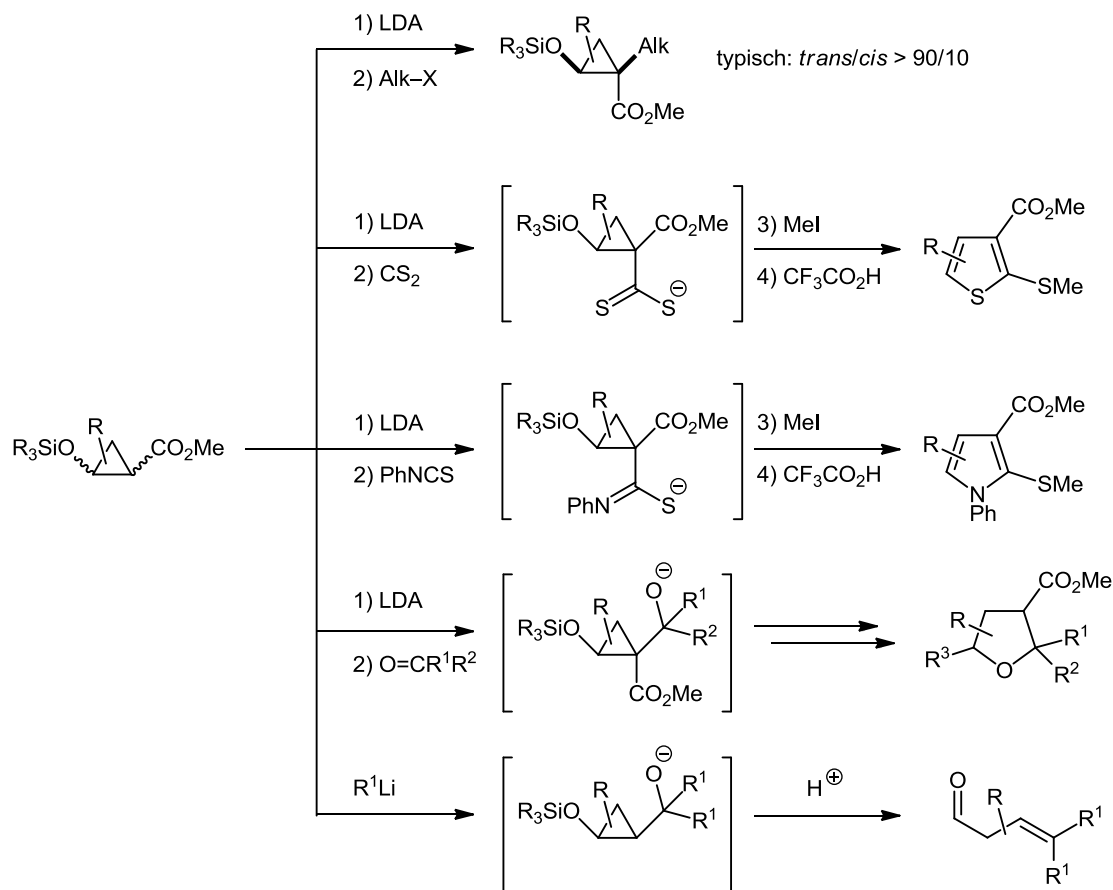


Schema 7: Siloxycyclopropane als maskierte Carbonylverbindungen

Deprotonierung und Folgereaktionen von 2-Siloxycyclopropanen

Die Acidität von Cyclopropan-carbonsäureestern ist im Vergleich zu den offenkettigen Analoga zwar reduziert,^[62] doch lassen sich die Verbindungen glatt mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotonieren und die resultierenden Esterenolate mit verschiedenen Elektrophilen umsetzen. So führte die Deprotonierung von 2-Siloxycyclopropan-carbonsäureestern mit LDA und anschließende Umsetzung der Esterenolate mit Alkylhalogeniden zu alkylierten Cyclopropanen (Schema 8). Interessanterweise wurden diese in guten Ausbeuten und mit hoher Diastereoselektivität erhalten.^[63] Zwar könnten entsprechende Substituenten an C-1 der Cyclopropane auch durch entsprechend substituierte Diazoester dargestellt werden, doch erwies sich die nachträgliche Modifikation als flexibler. Die Umsetzung der Esterenolate mit Kohlenstoffdisulfid bzw. Phenylisothiocyanat als Elektrophile führte zur Ringerweiterung der anionischen Addukte, die nach Methylierung und Dehydratisierung substituierte Thiophene und Pyrrole hervorbrachten.^[64] Die Addition an Carbonylverbindungen als Elektrophile lieferte die entsprechend substituierten Cyclopropane, welche nach Ringöffnung die im Gleichgewicht zu 1,4-Dicarbonylverbindungen stehenden γ -Lactole lieferte. Diese wurden weiter zu substituierten

Furanderivaten umgesetzt.^[65] Die Alkoxy-carbonylfunktion von gängigen Cyclopropanen wurde ebenfalls für weitere Modifikationen genutzt. So führte zum Beispiel die Addition von Lithium- oder Magnesiumorganylen und anschließende saure Eliminierung zu β,γ -ungesättigten Carbonylverbindungen.^[66]

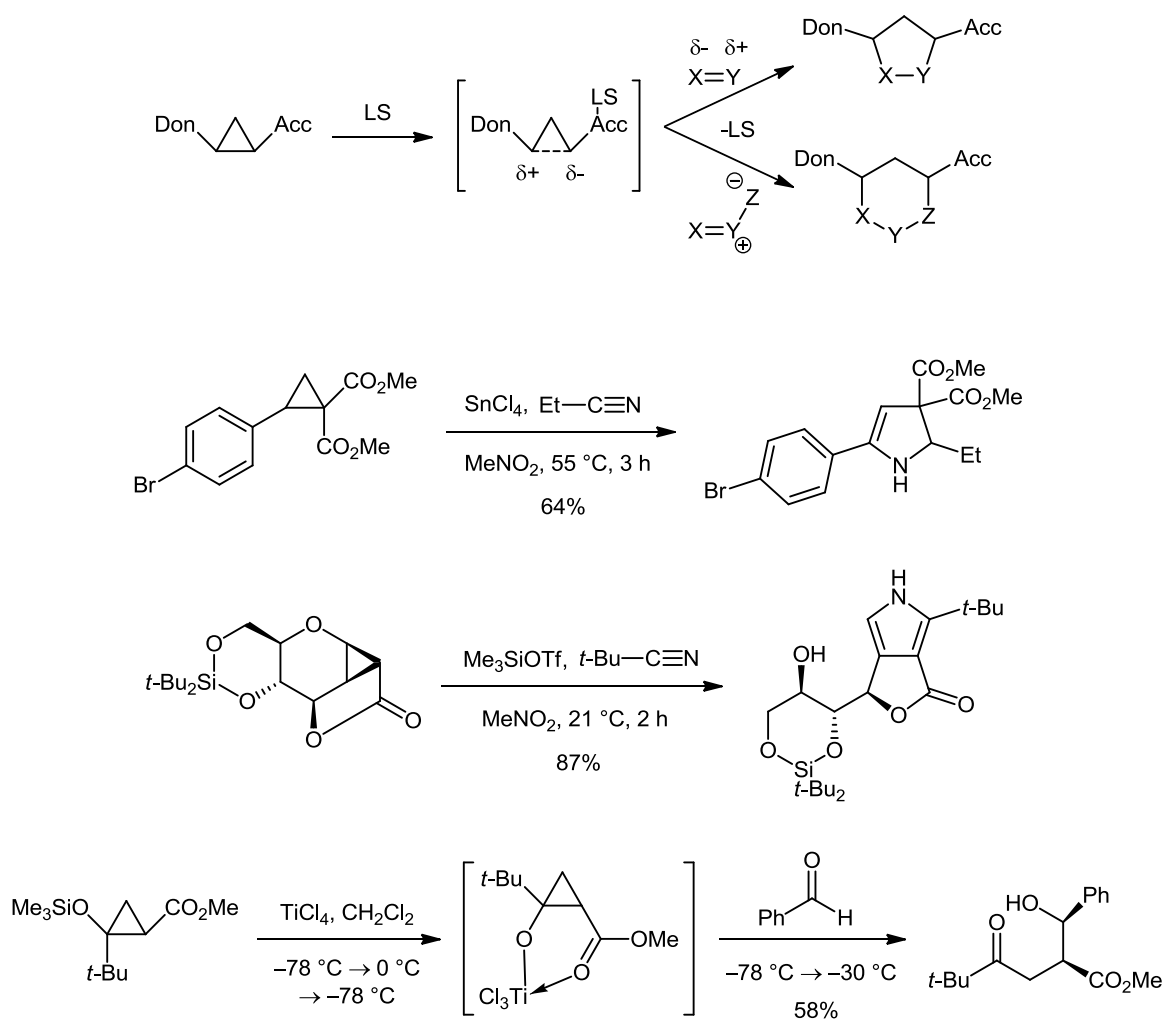


Schema 8: Funktionalisierung von DA-Cyclopropanen und Folgereaktionen

Cycloadditionen von DA-Cyclopropanen

Die Reaktion zweier Moleküle unter Bildung eines cyclischen Produktes gilt als Cycloadditionsreaktion. Erfolgen Bindungsbruch und -bildung konzertiert handelt es sich dabei um eine pericyclische Cycloaddition. In Gegenwart von geeigneten Lewis-Säuren gehen DA-Cyclopropane [3+2]- und [3+3]-Cycloadditionen ein, bei denen in der Regel ionische Zwischenstufen durchlaufen werden (Schema 9).^[67] Dabei wurden unter anderem Reaktionen mit Aldehyden, Iminen, Nitrilen, Azoverbindungen, Nitronen, und Azomethiniminen beschrieben, die fünf- und sechsgliedrige Heterocyklen hervorbrachten. Im Kontext

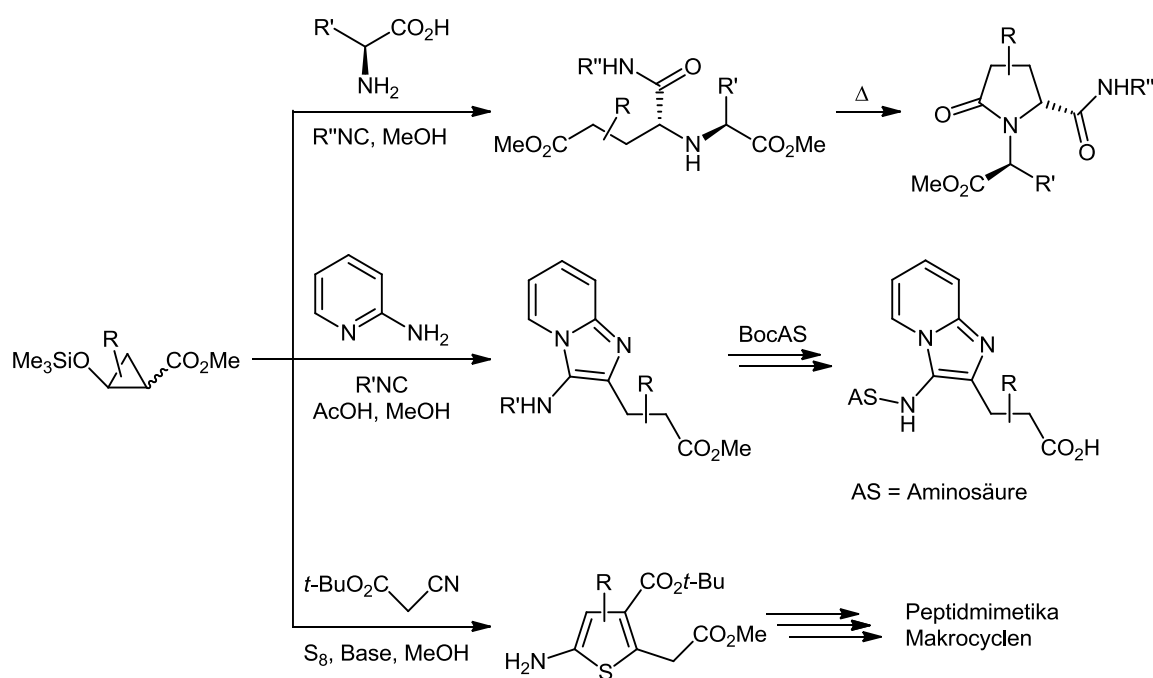
dieser Arbeit sind vor allem die Cycloadditionen mit Nitrilen von Interesse. Es wurde berichtet, dass DA-Cyclopropane mit Nitrilen in Gegenwart von Lewis-Säuren wie Trimethylsilyltriflat oder Zinn(IV)chlorid zu Dihydroyrrolderivaten reagieren.^[68] Im Falle von 2-alkoxysubstituierten Cyclopropanen führt eine Eliminierung und Tautomerisierung zu hochsubstituierten Pyrrolen. Desweiteren wurde über die Ringöffnung und Addition von 2-Siloxycyclopropanen an Carbonylverbindungen durch stöchiometrische Mengen von Titantetrachlorid berichtet.^[69] Ein Titanoxycyclopropan konnte in dieser formalen [3+2]-Cycloaddition als Intermediat NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden.^[70]



Schema 9: Cycloadditionen und Ringöffnung von DA-Cyclopropanen durch Lewis-Säuren und Folgereaktionen

Multikomponentenreaktionen mit 2-Siloxycyclopropanen

Reagieren drei oder mehr Edukte miteinander, um ein Produkt zu bilden, welches im Idealfall alle Atome der Edukte enthält, spricht man von Multikomponentenreaktionen (MCR). Die Darstellung von Verbindungen über MCR ist ein effizienter Weg um komplexe Strukturen in kurzer Zeit und ohne großen präparativen Aufwand zu generieren, da diese in der Regel im Eintopfverfahren durchgeführt werden.^[71] Der außerordentlichen Atomökonomie und der modularen Synthese verdankt diese Methode den großen Erfolg in der kombinatorischen Chemie.^[72] Wie bereits erwähnt, wurde auch über den Einsatz von DA-Cyclopropanen in MCR berichtet. Ausgehend von 2-Siloxycyclopropancarbonsäureestern wurden über die UGI-5-Zentren-4-Komponenten-Reaktion (U-5C-4CR)^[73] mit Aminosäuren, *t*-Butylisocyanid und Methanol hochsubstituierte Pyrrolidinone dargestellt (Schema 10). Dabei wurden empfindliche β -Formylester *in situ* erzeugt und direkt umgesetzt. Die erhaltenen Addukte wurden darauf folgend thermisch zu γ -Lactamen cyclisiert.^[58] Die GROEBKE-BLACKBURN-BIENAYMÉ-Reaktion^[74] von Siloxycyclopropanen mit 2-Aminopyridin und Isonitrilen wiederum erbrachten neuartige δ -Aminosäuren mit heterocyclischem Rückgrat, die mit natürlichen Aminosäuren gekuppelt wurden.^[59]



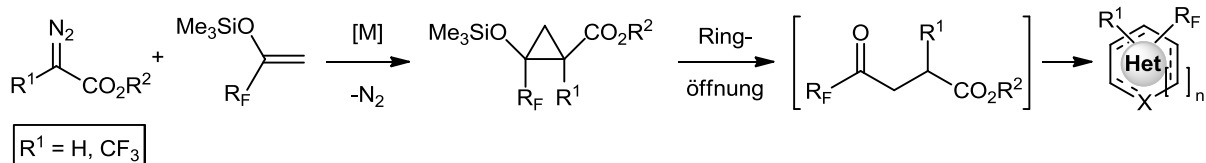
Schema 10: DA-Cyclopropane als Bausteine in Multikomponentenreaktionen

Aus der GEWALD-MCR^[75] von DA-Cyclopropanen mit Cyanessigsäure-*tert*-butylester und elementarem Schwefel erhaltene 2-Aminothiophenderivate wurden zum Aufbau von Peptidmimetika und Makrocyclen (nicht gezeigt) genutzt.^[76] Diese Beispiele zeigen die synthetische Flexibilität von DA-Cyclopropanen im Allgemeinen und Siloxycyclopropanen im Speziellen.

Aufgabenstellung

Wegen der großen Bedeutung von Organofluorverbindungen und den präparativen Möglichkeiten von DA-Cyclopropanen, war es von großem Interesse zu untersuchen, ob sich die etablierten Methoden zur Darstellung von 2-Siloxycyclopropanen auf fluoriierte Verbindungen übertragen ließen. Im Hinblick auf den beachtlichen Elektronen-anziehenden Effekt von fluoriierten Substituenten sollte die Reaktivität der Cyclopropane untersucht und mit der von nicht-fluorierten Analoga verglichen werden, um den Einfluss der C_nF_m -Substitution zu erkunden. Dabei stellte sich die Frage, ob perfluorsubstituierte DA-Cyclopropane durch Ringöffnungsreaktionen die entsprechenden γ -Oxoester ergeben (Schema 11). Die Cyclopropane sollten zudem als Äquivalente von Carbonylverbindungen zum Beispiel in Eintopf- und Multikomponentenreaktionen Anwendung finden. Das Hauptziel dieser Arbeit war es, DA-Cyclopropane für den schnellen Aufbau von selektiv perfluorsubstituierten Heterocyclen zu nutzen. Die mögliche biologische Aktivität der Zielverbindungen sollte in Kooperationen evaluiert werden.

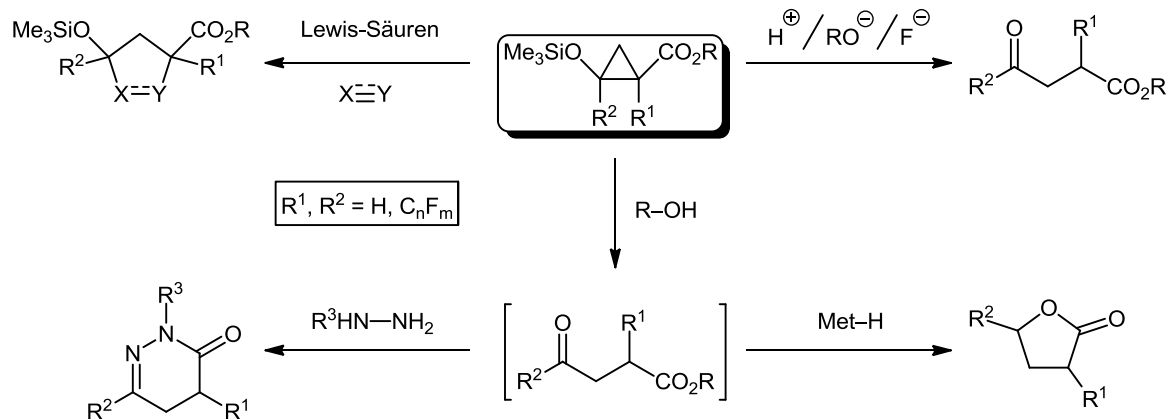
Im Detail sollten perfluoralkyl- und perfluoraryl/substituierte 2-Trimethylsiloxycyclopropanecarbonsäureester durch Cyclopropanierung von Trimethylsilylenolethern mit α -Diazoestern im präparativen Maßstab dargestellt werden (Schema 11). Die perfluorierten Substituenten sollten dabei über Silylenolether und/oder Diazoester eingeführt werden. Die entsprechend fluoriierten Enolether waren noch nicht in der Literatur beschrieben und sollten aus kommerziell erhältlichen oder leicht zugänglichen fluoriierten Ketonen dargestellt werden. Da zu Beginn dieser Arbeit der Einfluss von perfluorierten Substituenten auf π -Systeme nur unzureichend beschrieben war, sollten fluoriierte Enolether als Modellverbindungen dienen, um diesen Einfluss durch entsprechende Experimente und Berechnungen zu bestimmen.



Schema 11: Perfluorierte DA-Cyclopropane als mögliche Bausteine für die Synthese von Heterocyclen

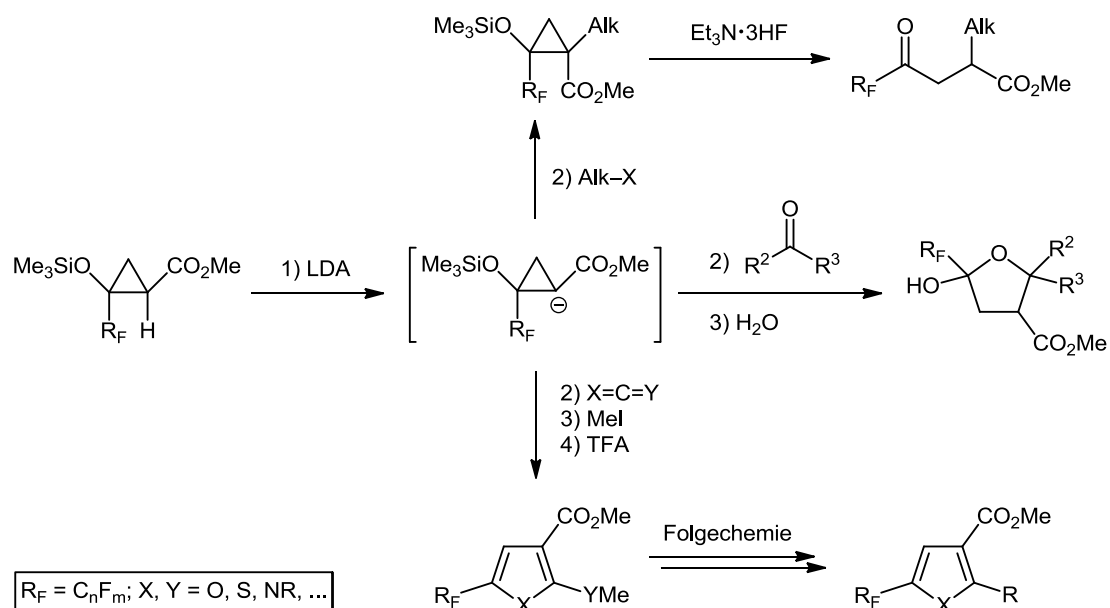
Es sollte untersucht werden, ob durch Desilylierung und Ringöffnung der dargestellten Cyclopropane unter sauren und basischen Bedingungen sowie durch Fluoridreagenzien die erwarteten Carbonylverbindungen erhalten werden. Die Anwendung der fluoriierten

Cyclopropane als „maskierte“ γ -Oxoester sollte anhand der Darstellung von Lactonen und Pyridazinderivaten untersucht werden. Die Ringöffnung und Addition der Cyclopropan-derivate an Nitrile und Ketone durch Lewis-Säuren sollte ebenfalls studiert werden (Schema 12).



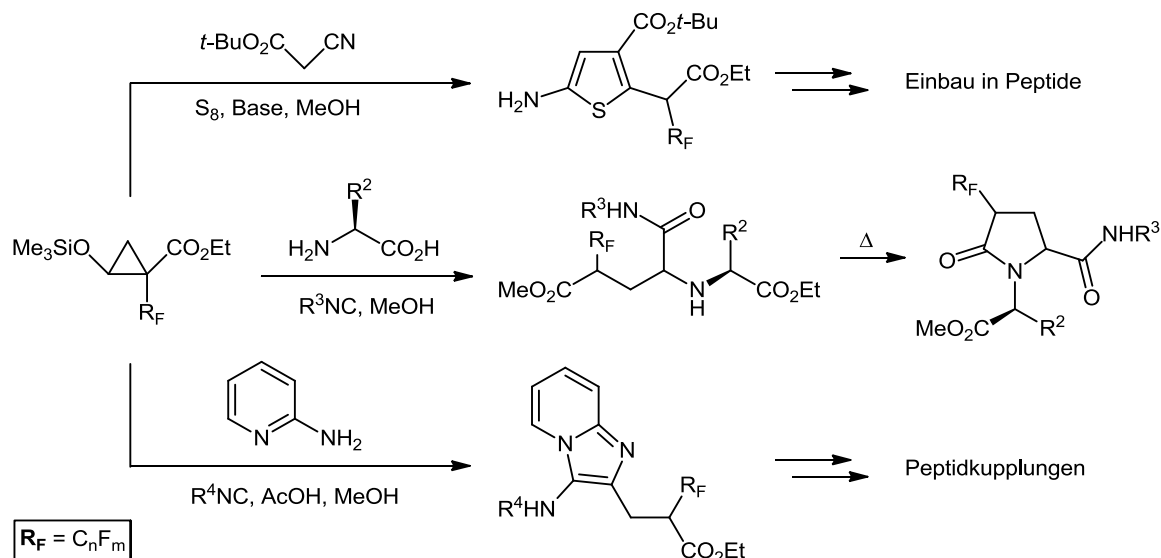
Schema 12: Darstellung und einfache Folgereaktionen von fluorierten 2-Siloxycyclopropanen

Es sollte untersucht werden, ob sich die perfluoralkyl- und -arylsubstituierten Cyclopropane in α -Position mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotonieren und mit Elektrophilen funktionalisieren lassen (Schema 13). Dies sollte ein flexibleres Substitutionsmuster von Folgeprodukte erlauben. Durch Addition der Esterenolate an Alkylhalogenide sollten die entsprechend alkylierten Cyclopropan-derivate erhalten werden. Die Addition der Esterenolate an Heterocumulene und direkte Umsetzung der anionischen Addukte mit Iodmethan sowie Trifluoressigsäure (TFA) sollte fünf-gliedrige Heterocyclen mit perfluorierten Seitenketten zugänglich machen. Das Substitutionsmuster der Heterocyclen sollte Folgereaktionen ermöglichen, welche die Diversität der Produkte steigern und damit die Flexibilität von DA-Cyclopropanen als Synthesebausteine verdeutlichen sollen. Außerdem sollte untersucht werden, ob Additionen der Enolate an Carbonylverbindungen möglich sind und ob dadurch die erwarteten Lactole erhalten werden können.



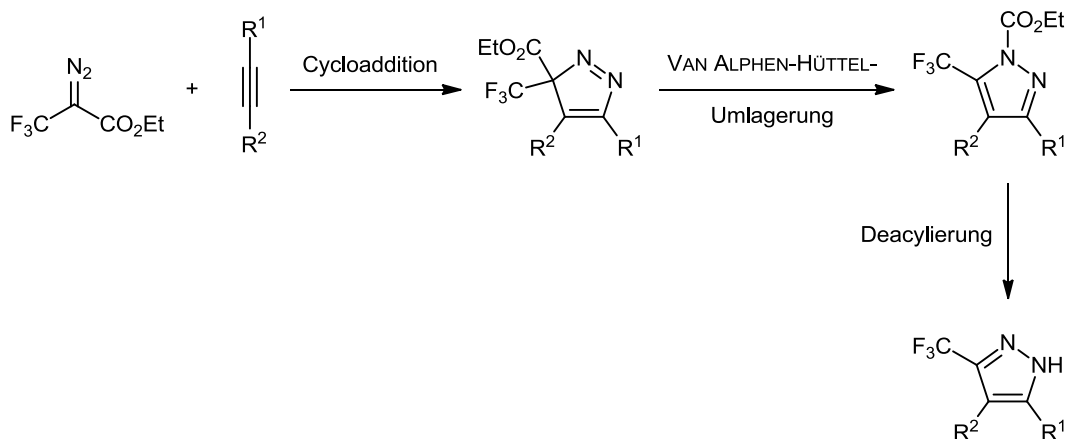
Schema 13: Deprotonierung und Folgereaktionen von perfluoroalkyl- und -arylsubstituierten DA-Cyclopropanen

Die Verwendung der Cyclopropanderivate in komplexen Transformationen sollte durch deren Einsatz in Multikomponentenreaktionen abgerundet werden. Durch GEWALD-Reaktionen mit Cyanessigsäure-*tert*-butylester und Schwefel könnten fluoridierte 2-Aminothiophenderivate zugänglich sein (Schema 14). Diese könnten in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Koksich als neuartige Aminosäure-Bausteine für den Einbau in Peptide genutzt werden. Über die GROEBKE-BLACKBURN-BIENAYMÉ-Reaktion der Cyclopropanderivate mit 2-Aminopyridin und Isonitrilen sollten fluoridierte δ -Aminosäuren mit Imidazo[1,2a]-Rückgrat dargestellt werden. Desweiteren könnten fluoridierte Cyclopropane in der UGI-5-Zentren-4-Komponenten-Reaktion mit Aminosäuren, Isocyaniden und Methanol für die Darstellung von fluoridierten Aminosäurederivaten und Pyrrolidinonen genutzt werden.



Schema 14: Mögliche Multikomponentenreaktionen mit fluorierten Siloxycyclopropanen

In Zusammenhang mit der Darstellung von perfluoralkylsubstituierten Cyclopropanen sollte die Reaktivität von Diazotrifluorbrenztraubensäureethylester als Komponente in 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit Acetylderivaten untersucht und diese mit den Reaktivitäten von verwandten Diazoestern verglichen werden (Schema 15). Im Speziellen interessierte der Einfluss der Alkylsubstitution auf die Geschwindigkeit der Cycloaddition und auf die VAN ALPHEN-HÜTTEL-Umlagerung der gebildeten 3*H*-Pyrazole. Durch Deacylierung der umgelagerten Pyrazole sollten CF₃-substituierte Pyrazole erhalten werden.



Schema 15: 1,3-Dipolare Cycloadditionen eines CF₃-substituierten Diazoesters an Alkine und Folgereaktionen

Allgemeiner Teil

1. *“The Influence of Perfluorinated Substituents on the Nucleophilic Reactivities of Silyl Enol Ethers”*

Dieses Kapitel wurde in folgender Zeitschrift publiziert:

H. A. Laub, D. Gladow, H.-U. Reißig, H. Mayr, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3990-3993.

Der Originalartikel ist erhältlich unter:

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol301766w>

Das erste Kapitel beschreibt die Darstellung von den bisher unbekanntem CF_3 -, C_5F_{11} - und C_6F_5 -substituierten Trimethylsilylenolethern und die Kinetik ihrer Reaktionen mit Benzhydryl-Ionen.

Obwohl der starke Elektronen-anziehende Effekt von perfluorierten Substituenten lange bekannt ist, war deren Einfluss auf π -Systeme zu Beginn dieser Arbeit nicht quantitativ beschrieben. Auch im Hinblick auf die Cyclopropanierung der Enolether stellte sich die Frage ob die C–C-Doppelbindungen eher elektronenreich oder elektronenarm sind. Mit anderen Worten: *Überwiegt der mesomere Effekt der Siloxy-Gruppe gegenüber dem induktiven Effekt der C_nF_m -Gruppen?* Während der Durchführung dieser Experimente wurde über den elektronischen Einfluss von Perfluoralkylsubstituenten auf Fullerenderivate in Bezug auf Elektronenaffinität, Reduktionspotential und LUMO-Energien berichtet.^[77]

Die Darstellung der perfluoralkylsubstituierten Enolether **3a,b** mit Triethylamin/Trimethylchlorosilan gelang unter sehr milden Bedingungen, da deren Acidität durch perfluoralkylsubstituenten erhöht ist. Im Gegensatz dazu war für die Darstellung des perfluorphenylsubstituierten Silylenolethers **3c** eine deutlich höhere Reaktionstemperatur notwendig. Die Enolether wurden systematisch mit ausgewählten Benzhydryl-Ionen als Elektrophile zur Reaktion gebracht und der Verlauf der Reaktionen wurde spektrophotometrisch verfolgt, um die Reaktionsgeschwindigkeiten zu bestimmen.

Der Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten von Benzhydryl-Ionen mit nicht-fluorierten und den fluorierten Silylenolethern in der AG Mayr (LMU München) ergab, dass die Nucleophilie des CF_3 -substituierten Silylenolethers **3a** um acht Größenordnungen geringer

ist als die der analogen CH_3 -Verbindung. Die C–C-Doppelbindung verhält sich somit elektronisch ähnlich wie terminale Alkene wie z.B. Hex-1-en. Dies zeigt, dass sich – in Bezug auf die Nucleophilie dieser Verbindung – der Einfluss der Siloxy- und der Trifluormethyl-Gruppe gegenseitig nahezu aufheben. Die längere C_5F_{11} -Kette verringerte die Nucleophilie von **3b** nochmals um einen geringen Betrag, da der induktive Effekt der zusätzlichen Fluoratome mit zunehmendem Abstand schnell abnimmt. Interessant war auch die Erkenntnis, dass die Substitution einer C_6H_5 -Gruppe durch eine C_6F_5 -Gruppe die Nucleophilie von **3c** nur um 4.5 Größenordnungen senkt und damit einen signifikant geringeren Einfluss hat.

Im Kontext dieser Ergebnisse wurden außerdem in der Arbeitsgruppe Paulus mit Hilfe der Dichtefunktionaltheorie die Grenzorbitalenergien des fluorierten Silylenolethers **3a** und des nicht-fluorierten Silylenolethers **7a** berechnet (Abbildung 3).^[78] Es ergab sich ein Energieunterschied von $\Delta E(\text{HOMO}) = -1.12 \text{ eV}$ und $\Delta E(\text{LUMO}) = -0.27 \text{ eV}$, was eine starke Absenkung der HOMO-Energie für **3a** zeigt und damit die dramatische Absenkung der Nucleophilie durch die Trifluormethyl-Gruppe bestätigt.



$$\begin{aligned} E(\text{LUMO}) &= +3.27 \text{ eV} \\ E(\text{HOMO}) &= -10.1 \text{ eV} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} E(\text{LUMO}) &= +3.54 \text{ eV} \\ E(\text{HOMO}) &= -8.98 \text{ eV} \end{aligned}$$

Abbildung 3: Berechnete Grenzorbitalenergien der Silylenolether **3a** und **7a**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Synthese der Verbindungen **3a-c** durchgeführt.

2. “Synthesis of Perfluoroalkyl-Substituted γ -Lactones and 4,5-Dihydropyridazin-3(2H)-ones via Donor-Acceptor Cyclopropanes”

Dieses Kapitel wurde in folgender Zeitschrift publiziert:

D. Gladow, H.-U. Reißig, *Helv. Chim. Acta* **2012**, 95, 1818-1830.

Der Originalartikel ist erhältlich unter:

<http://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.201200413/abstract>

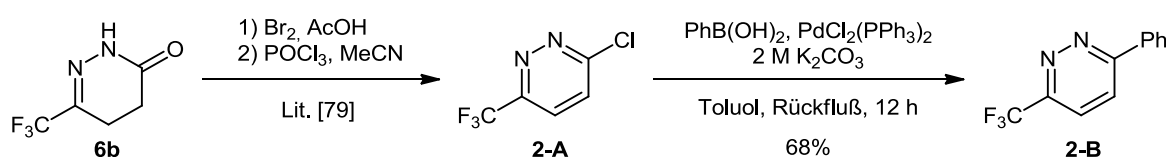
Das zweite Kapitel beschreibt die Übergangsmetall-katalysierte Darstellung von perfluorsubstituierten Cyclopropanen aus Silylenolethern und α -Diazoestern.

Trotz der in Kapitel 1 beschriebenen verringerten Nukleophilie der fluorierten Silylenolether wurden die gewünschten Siloxycyclopropane in guten bis sehr guten Ausbeuten durch den Dirhodiumtetraacetat-katalysierten Zerfall von α -Diazoestern erhalten. Die Äquivalenz der Cyclopropane mit γ -Oxoestern wurde anhand von Folgereaktionen zu γ -Lacton- und Pyridazinderivaten gezeigt. Die Umsetzung mit Metallhydriden in Methanol ergab selektiv γ -Hydroxyester, welche isoliert oder durch Behandlung mit Säure direkt in die entsprechenden γ -Lactone übergeführt wurden. Die Ringöffnung und direkte Umsetzung der Cyclopropane mit Hydrazin bzw. Phenylhydrazin erbrachte eine Reihe von substituierten Pyridazinonen.

Alle beschriebenen Experimente wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführt.

Die folgenden Experimente wurden in Zusammenhang mit den bereits beschriebenen Versuchen durchgeführt jedoch nicht publiziert.

Pyridazinon **6b** wurde durch Behandeln mit Brom dehydriert und das erhaltene Pyridazin mit Phosphoroxychlorid in das chlorierte Pyridazinderivat **2-A** übergeführt.^[79] Durch SUZUKI-MIYAURA-Kupplung von **2-A** mit Phenylboronsäure wurde das Kupplungsprodukt **2-B** in 68% Ausbeute erhalten (Schema 16). Dadurch wurde exemplarisch gezeigt, dass Perfluoralkylsubstituierte Pyridazinone in SUZUKI-MIYAURA-Kupplungen als heterocyclische Bausteine genutzt werden können.



Schema 16: Darstellung von Pyridazinderivat **2-B** ausgehend von Pyridazinon **6b**

Experimenteller Teil

3-Phenyl-6-(trifluoromethyl)pyridazine (**2-B**)

Pyridazine **2-A** (49 mg, 0.266 mmol) and phenylboronic acid (49 mg, 0.400 mmol) were dissolved in toluene (4 mL). 2 M aq K_2CO_3 solution (280 μ L, 0.560 mmol) was added and Ar was bubbled through the reaction mixture for 10 min. $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5 mg, 0.007 mmol) was added, the mixture was heated to reflux and stirred for 12 h. After cooling to r.t. the supernatant was separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (3 \times 10 mL). The combined organic phases were concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc–hexane, 1:6 to 1:4) to afford **2-B** (41 mg, 68%) as colorless solid.

mp = 157–159 °C.

IR (neat): 3200–3100 (=C–H), 1585 (C=C), 1180, 1140 cm^{-1} (C–F).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.56, 8.14 (2 m_c , 5H, Ph), AB system (δ_A = 7.88, δ_B = 8.03, J_{AB} = 8.9 Hz each, 2 H, 4-H, 5-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz): δ = 121.7 (q, $^1J_{CF}$ = 274 Hz, CF_3), 124.4 (q, $^3J_{CF}$ = 2.4 Hz, C-4), 124.6, 127.6, 129.4, 131.3 (4 s, Ph), 135.0 (s, C-5), 150.3 (q, $^2J_{CF}$ = 34.9 Hz, C-6).

^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376 MHz): δ = –66.7 (s, CF_3).

HRMS (ESI-TOF): m/z [$M + Na$] $^+$ calcd for $C_{11}H_7F_3N_2Na$: 247.0454; found: 247.0459.

3. “Alkylation and Ring Opening of Perfluoroalkyl- and Perfluoroaryl-Substituted 2-Siloxycyclopropanecarboxylates Yielding Fluorinated γ -Oxo Esters or β,γ -Unsaturated Ketones”

Dieses Kapitel wurde in folgender Zeitschrift publiziert:

D. Gladow, H.-U. Reißig, *Synthesis* **2013**, *45*, 2179-2187.

Der Originalartikel ist erhältlich unter:

<https://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1338892>

Das dritte Kapitel beschreibt die diastereoselektive Alkylierung und die Ringöffnung von DA-Cyclopropanen mit perfluorierten Substituenten.

Dazu wurden die in Kapitel 2 erhaltenen Cyclopropane mit LDA deprotoniert und direkt mit Alkylhalogeniden umgesetzt. Die erhaltenen alkylierten Cyclopropane wiesen hohe bis sehr hohe Diastereomerenüberschüsse auf. Durch Fluorid-initiierte Ringöffnung aller Cyclopropane konnten die entsprechenden offenkettigen γ -Oxoester in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden, wobei die teilweise Bildung von stabilen Hydraten beobachtet wurde. Im Gegensatz dazu führte die Ringöffnung eines 2-Trifluormethylcyclopropanes unter basischen Bedingungen zu einem vollständigen Austausch der Fluoratome durch Methoxy-Gruppen und über eine anschließende Cyclisierungs/Hydrolyse-Sequenz zum entsprechenden Carbonsäureester. Desweiteren wird die Addition von GRIGNARD-Reagenzien an Cyclopropanderivate und die anschließende Ringöffnung/Eliminierung zu β,γ -ungesättigten Carbonylverbindungen aufgeführt.

Alle beschriebenen Experimente wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführt.

4. ***“Perfluoroalkyl-Substituted Thiophenes and Pyrroles from Donor–Acceptor Cyclopropanes and Heterocumulenes – Synthesis and Exploration of their Reactivity”***

Dieses Kapitel wurde in folgender Zeitschrift publiziert:

D. Gladow, H.-U. Reißig, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4492-4502.

Der Originalartikel ist erhältlich unter:

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo500534t>

Das vierte Kapitel beschreibt die Darstellung von 2-perfluoroalkylsubstituierten Thiophen- und Pyrrolderivaten über Eintopfreaktionen von deprotonierten DA-Cyclopropanen mit Heterocumulenen.

Die Deprotonierung von perfluoroalkylsubstituierten Cyclopropanen und Umsetzung der erzeugten Esterenolate mit Kohlenstoffdisulfid/Iodmethan erbrachte ringerweiterte Dihydrothiophenderivate. Diese wurden durch Eliminierung zu den entsprechenden Thiophenderivaten umgesetzt, wobei – im Vergleich zu nicht-fluorierten Vertretern – drastischere Bedingungen notwendig waren. Trotzdem konnte die Reaktionssequenz im Eintopf-Verfahren durchgeführt werden und man erhielt die Thiophenderivate in guten Ausbeuten. Die Eintopfreaktion führte beim Einsatz von Isothiocyanaten anstelle von Kohlenstoffdisulfid zu einer Reihe von substituierten Pyrrolen in guten bis sehr guten Ausbeuten. Die Methylthioeinheit dargestellter Heterocyclen wurde als Ausgangspunkt für weitere Funktionalisierungen genutzt. So konnte die Thioethereinheit in einer STILLE-Reaktion zur Kreuzkupplung genutzt und selektiv zu Sulfoxiden und Sulfonen oxidiert werden. Durch nachfolgende Cyclisierungen wurden unter anderem Vertreter der Thienothiophen- und Thienopyrrol-Substanzklassen erhalten.

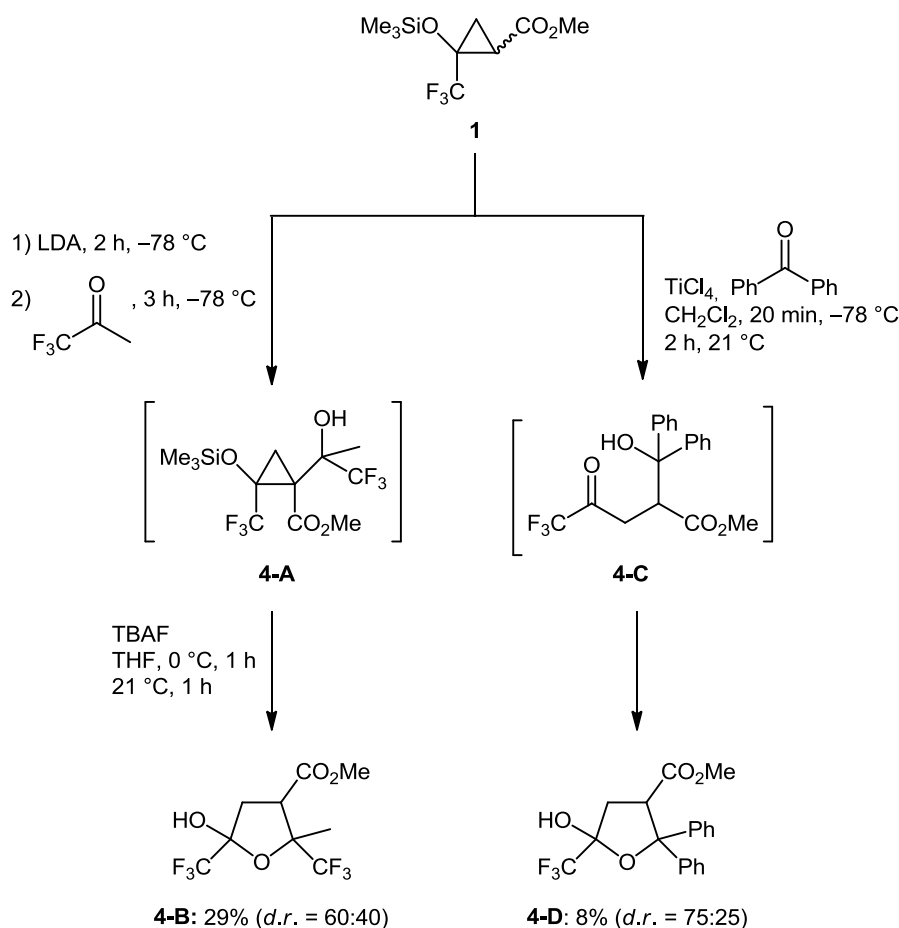
Alle beschriebenen Experimente wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführt.

Die folgenden Experimente wurden in Zusammenhang mit den bereits beschriebenen Versuchen durchgeführt jedoch nicht publiziert.

Es wurde untersucht, ob die Deprotonierung und Umsetzung von **1** mit Carbonylverbindungen als Elektrophile möglich ist.^[69] Dazu wurde Siloxycyclopropan **1** analog zu den vorherigen Beispielen mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotoniert und mit Trifluoressigsäure als Elektrophil umgesetzt (Schema 17). Da aus dieser Reaktion das erwartete Hydroxyalkylierungsprodukt **4-A** nicht rein isoliert werden konnte, wurde das erhaltene Rohprodukt direkt mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) behandelt. Dadurch wurde mit einer Ausbeute von 29% das *bis*-trifluormethylsubstituierte γ -Lactol **4-B** als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 60:40 erhalten, wobei die relative Konfiguration der Diastereomere nicht bestimmt wurde. Von den vier möglichen Diastereomeren scheinen zwei thermodynamisch weniger begünstigt zu sein, so dass diese durch Equilibrierung über die offenkettige Form in die begünstigten Diastereomere übergehen. Es ist zu erwähnen, dass das Lactoltautomer **4-B** wahrscheinlich durch den α -Trifluormethylsubstituent begünstigt wird, da für analog substituierte Cyclopropane die offenkettigen γ -Oxoester erhalten wurden.^[65] Damit ist die Addition von Esterenolaten perfluoralkylsubstituierter DA-Cyclopropane prinzipiell auch an Ketone möglich.

Desweiteren wurde getestet, ob die Addition von Cyclopropan **1** an Ketone auch durch Aktivierung mit Lewis-Säuren möglich ist.^[69] Dazu wurde **1** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung von Titan-tetrachlorid und Benzophenon in Dichlormethan gegeben und auf $21\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Aus dieser Reaktion wurden hauptsächlich Benzophenon und der γ -Oxoester als Ringöffnungsprodukt (*siehe Kapitel 3*) erhalten, welches vermutlich bei der wässrigen Aufarbeitung entstand. In 8% konnte dennoch das erwartete γ -Lactol **4-D** als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 75:25 isoliert werden. Auch hier wurde die relative Konfiguration der Diastereomere nicht bestimmt. Wie für **4-B** lässt sich auch vermuten, dass das Lactoltautomer **4-D** gegenüber der offenkettigen Form **4-C** bevorzugt ist.

Aus diesen beiden Experimenten lässt sich schließen, dass die Addition von Cyclopropan **1** an Ketone sowohl über dessen Esterenolat als auch durch Aktivierung mit Lewis-Säure möglich ist. Obwohl die Methode über das Esterenolat einen Umweg darstellt, ist sie effizienter als die Lewis-Säure-induzierte Reaktion.



Schema 17: Darstellung der γ -Lactole **4-B** und **4-D**

Methyl 5-Hydroxy-2-methyl-2,5-bis(trifluoromethyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate (4-B).

A 1M LDA solution was freshly prepared: *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 700 μL , 1.76 mmol) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to a solution of diisopropylamine (178 mg, 1.76 mmol) in THF (1.8 mL) and the resulting mixture was stirred for 20 min. A solution of cyclopropane **1** (300 mg, 1.17 mmol) in THF (1 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 2 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Trifluoroacetone (328 mg, 2.93 mmol) was added and stirring was continued for 3 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was quenched with sat. aqueous NH_4Cl solution (50 mL), diluted with Et_2O (100 mL), and the phases were separated. The organic layer was washed with brine (30 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in THF (2 mL) and tetra-*n*-butylammonium fluoride (1M in THF, 1.40 mL, 1.40 mmol) was added at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The solution was stirred for 1 h at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and for 1 h at $21\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was diluted with Et_2O (100 mL) and washed with water (50 mL). The organic layer was washed with brine (30 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, 15% AcOEt

in hexanes) to afford **4-B** (102 mg, 29%, *d.r.* = 60:40) as a yellow liquid; HRMS (ESI-TOF) $[M+K]^+$ calcd for $C_9H_{10}F_6KO_4$ 335.0115; found 335.0118; IR (neat) ν 3800–3200 (O–H), 3060–2830 (C–H), 1745 (C=O), 1235, 1185, 1100 (C–F) cm^{-1} .

Spectroscopic data of the major diastereomer: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.09 (s_{br} , 1H), 3.85 (s, 3H), 3.51 (dd, J = 1.3, 9.1 Hz, 1H), 2.80 – 2.37 (m, 2H), 1.50 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 174.8, 124.6, 121.9 (2 q, $^1J_{CF}$ = 285, 283 Hz), 104.2 (q, $^2J_{CF}$ = 34.5 Hz), 87.0 (q, $^2J_{CF}$ = 30.1 Hz), 53.7, 47.7, 35.4, 18.6 (q, $^3J_{CF}$ = 1.4 Hz) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : –82.2, –83.6 (2 q, J = 3.0 Hz each, 3F each) ppm.

Spectroscopic data of the minor diastereomer: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.09 (s_{br} , 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (dd, J = 7.6, 12.3 Hz, 1H), 2.80 – 2.37 (m, 2H), 1.35 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.3, 124.5, 122.0 (2 q, $^1J_{CF}$ = 283, 284 Hz), 101.8 (q, $^2J_{CF}$ = 34.6 Hz), 86.5 (q, $^2J_{CF}$ = 31.3 Hz), 52.9, 45.6, 36.7, 17.1 (q, $^3J_{CF}$ = 1.2 Hz) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : –80.8, –84.5 (2 q, J = 3.0 Hz each, 3F each) ppm.

Methyl 5-Hydroxy-2,2-diphenyl-5-(trifluoromethyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate (4-D).

To a solution of benzophenone (130 mg, 0.71 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added at –78 °C titanium tetrachloride (217 mg, 1.14 mmol). A solution of cyclopropane **1** (201 mg, 0.785 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added to the yellow reaction mixture and stirring was continued for 20 min at –78 °C and 2 h at 21 °C. The orange-red reaction mixture was diluted with Et_2O (100 mL) and washed with water (50 mL). The organic layer was washed with brine (30 mL), dried with Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was thoroughly dried under high vacuum and then purified by column chromatography (silica gel, 15% AcOEt in hexanes) and subsequent HPLC (silica gel, 10% AcOEt in hexanes) to afford **4-D** (20 mg, 8%, *d.r.* = 75:25) as a colorless oil; HRMS (ESI-TOF) $[M+Na]^+$ calcd for $C_{19}H_{17}F_3NaO_4$ 389.0971; found 389.0986; IR (neat) ν 3430–3220 (O–H), 3100–2880 (C–H), 1710 (C=O), 1220, 1170, 1145, 1095 (C–F) cm^{-1} .

Spectroscopic data of the major diastereomer: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.50 – 7.18 (m, 10H), 6.84 (s_{br} , 1H), 4.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), AB system (δ_A = 2.59, δ_B = 2.48, J_{AB} = 14.0 Hz each, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 175.9, 142.7, 141.6, 128.4, 128.1, 127.9, 127.7, 126.5, 126.2, 122.6 (q, $^1J_{CF}$ = 284 Hz), 103.3 (q, $^2J_{CF}$ = 34.0 Hz), 94.4, 52.8, 52.4, 36.7 ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : –82.9 ppm.

Spectroscopic data of the minor diastereomer: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.70 – 7.10 (m, 10H), 6.84 (s_{br} , 1H), 4.41 (dd, J = 7.6, 11.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.99 (dd, J = 11.6, 12.9),

2.42 (dd, $J = 7.6, 12.9$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.3, 146.2, 127.9, 126.9, 126.7, 122.7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 284$ Hz), 101.8(q, $^2J_{\text{CF}} = 34.1$ Hz), 92.8, 52.7, 52.2, 35.5 ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -82.7 ppm.

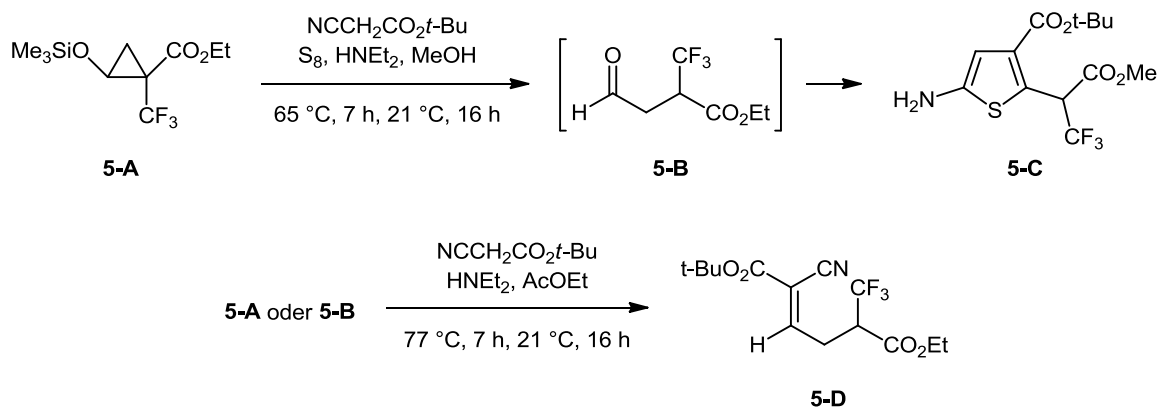
5. *“Multikomponentenreaktionen eines trifluormethylsubstituierten Siloxycyclopropan-carbonsäureesters: Darstellung fluorierter δ -Aminosäuren, Aminosäurederivate und Pyrrolidinone”*

Die in diesem Kapitel beschriebenen Experimente wurden im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt und aber noch nicht publiziert.

Die Experimente zur GEWALD-Reaktion wurden im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt. Die Versuche zu der UGI-Reaktion wurden von Ahmet Levent, Torsten Burkhardt und Deborah Schmidt im Rahmen ihrer Bachelorarbeiten vorgenommen.

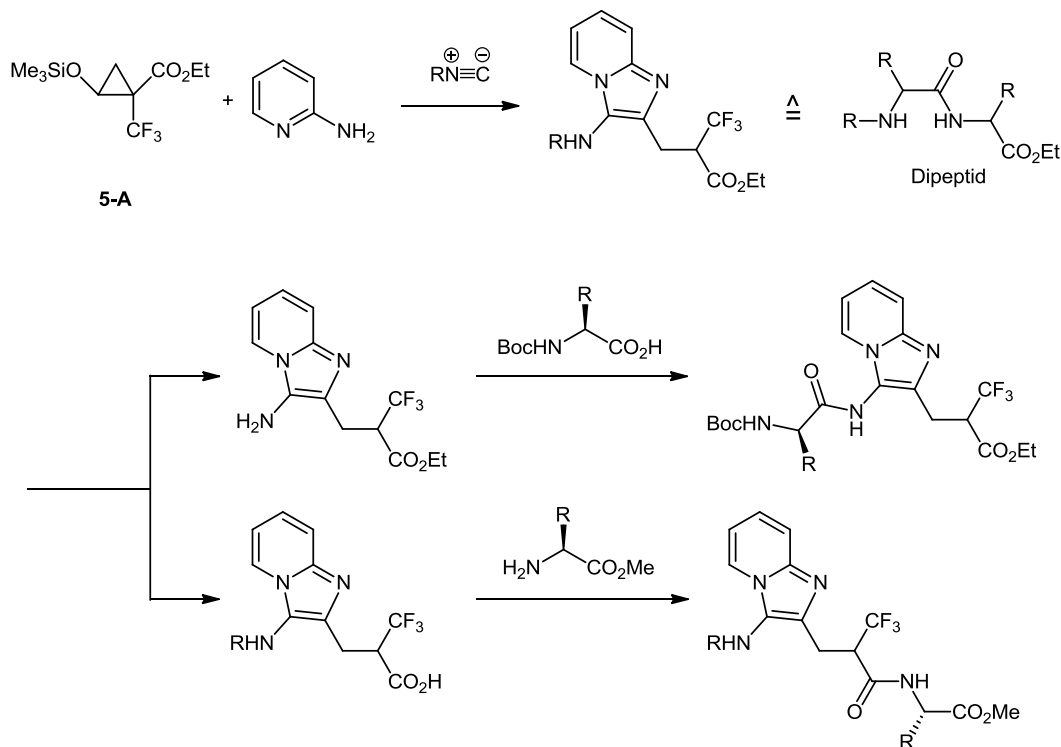
Das fünfte Kapitel beschreibt die Verwendung von Cyclopropan **5-A** als Äquivalent einer 1,4-Dicarbonylverbindung in GEWALD- und UGI-Multikomponentenreaktionen.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wurden 2-Aminothiophenderivate aus Siloxycyclopropanen über die GEWALD-Reaktion dargestellt. Im Hinblick auf deren Anwendung zur Darstellung von Peptidmimetika und makrocyclischen Strukturen war es von Interesse, ob ausgehend von Cyclopropan **5-A** ein trifluormethyliertes 2-Aminothiophen dargestellt werden kann. Dazu wurde **5-A** analog zu den berichteten Beispielen mit Cyanessigsäure-*tert*-butylester, Schwefel und Diethylamin umgesetzt (Schema 18). Bedauerlicherweise wurde nur ein komplexes Produktgemisch erhalten, aus welchem **5-C** nicht isoliert werden konnte. Daran änderte sich auch nichts, wenn Aldehyd **5-B** direkt in der Reaktion eingesetzt wurde. Die KNOEVENAGEL-Kondensation des Nitrils mit **5-B** zu **5-D** stellt den ersten Schritt der skizzierten GEWALD-Reaktion dar und sollte deshalb separat untersucht werden. In entsprechenden Experimenten wurden jedoch sowohl mit **5-A** als auch mit **5-B** komplexe Produktgemische erhalten. Weitere Versuche zur GEWALD-Reaktion blieben erfolglos. Mit Blick auf die in Kapitel 3 beschriebene Defluorierung von **5-B** unter basischen Bedingungen scheint es plausibel, dass bei drastischen Reaktionsbedingungen und einer schleppenden Umsetzung von **5-B** Nebenreaktionen dominieren.



Schema 18: GEWALD- und KNOEVENAGEL-Reaktion von **5-A** bzw. **5-B**

Dagegen konnte Cyclopropan **5-A** recht erfolgreich in einer UGI-Multikomponentenreaktion eingesetzt werden. Die GROEBKE-BLACKBURN-BIENAYMÉ-Reaktion^[74] von **5-A** mit 2-Aminopyridin und einem geeignet substituierten Isocyanid sollte ein Imidazo[1,2a]pyridinderivat zugänglich machen. Eine Dealkylierung der Amin-Funktion bzw. eine Verseifung der Alkoxycarbonyl-Funktion sollte Peptidkupplungen mit natürlichen Aminosäuren und damit die Darstellung von trifluormethylsubstituierten Tripeptidanaloga mit heterocyclischem Rückgrat ermöglichen (Schema 19).



Schema 19: Beabsichtigte Darstellung von trifluormethylierten Tripeptidanaloga ausgehend von **5-A**

1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid (WALBORSKY-Reagenz)^[80] erschien als geeignet, da sich die *N*-Alkyl-Gruppe leicht durch Trifluoressigsäure (TFA) entfernen lässt.^{[81],[59]} Unter typischen Bedingungen wurde durch Reaktion von **5-A**, 2-Aminopyridin und WALBORSKY-Reagenz das gewünschte Imidazo[1,2a]pyridin **5-E** in 55% Ausbeute isoliert (Tabelle 1, Eintrag 1). Auch wenn die erzielte Ausbeute vergleichbar mit berichteten nicht-fluorierten Beispielen war, wurde versucht, die Effizienz der Reaktion zu steigern. Bei erhöhter Reaktionstemperatur und längerer Reaktionszeit wurde das Produkt jedoch in einer niedrigeren Ausbeute von 29% erhalten (Eintrag 2). SARMA und Mitarbeiter haben gezeigt, dass die UGI-Reaktion mit unpolaren Substraten schneller und effizienter in polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Wasser ablaufen.^[82] Dabei hatte sich wässrige 2M Lithiumchlorid-Lösung als besonders effektiv herausgestellt und ermöglichte die Darstellung der entsprechenden Produkte in hohen Ausbeuten. Der positive Effekt dieses Mediums wird mit der Aggregation von unpolaren Substanzen in stark polaren Medien erklärt.^[83] Leider wurde in einem entsprechenden Experiment mit **5-A** das gewünschte Produkt in einer geringeren Ausbeute von 26% erhalten (Eintrag 3). Bei Verwendung von *tert*-Butylisocyanid anstelle von WALBORSKY-Reagenz wurde das Pyridinderivat **5-F** ebenfalls in 26% Ausbeute isoliert (Eintrag 4).

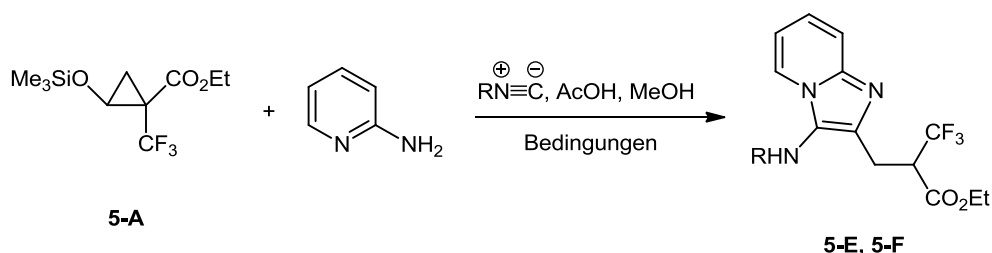


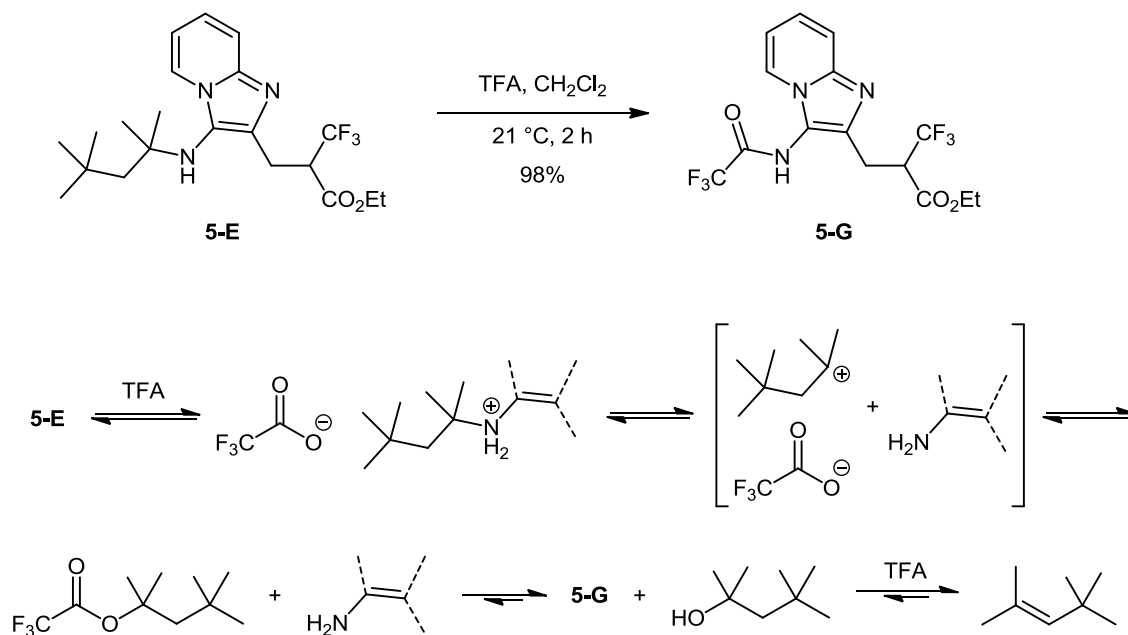
Tabelle 1: Darstellung fluorierter Imidazo[1,2a]pyridine durch GROEBKE-BLACKBURN-BIENAYMÉ-Reaktion

Eintrag	R	Bedingungen	5	Ausbeute (%)
1	CMe ₃ CH ₂ CMe ₂	21 °C, 48 h	5-E	55
2	CMe ₃ CH ₂ CMe ₂	65 °C, 72 h, 21 °C, 72 h	5-E	29
3	CMe ₃ CH ₂ CMe ₂	21 °C, 24 h ^a	5-E	26
4	CMe ₃	21 °C, 24 h	5-F	26

^a Es wurde wässrige 2M LiCl-Lösung als Additiv verwendet.

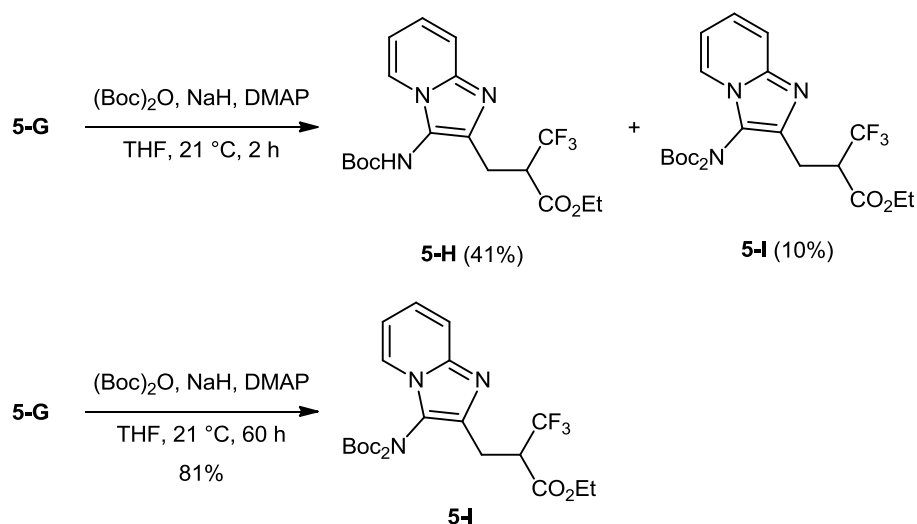
Etwas überraschend wurde bei der Entschützung von **5-E** mit TFA bei 21 °C nicht das entschützte Produkt, sondern das trifluoracetylsubstituierte Imidazo[1,2a]pyridin **5-G** in 98% Ausbeute isoliert (Schema 20). Gestützt wird die angenommene Struktur **5-G** durch ein

hochaufgelöstes Massenspektrum und ^1H -, ^{13}C - sowie ^{19}F -NMR-Spektren. Im ^1H -NMR-Spektrum wurde nur ein Amid-Proton bei $\delta = 9.30$ detektiert. Ein ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt ein Signal für eine Amidgruppe ($\delta = 156.8$ ppm; $^2J_{\text{CF}} = 38.1$ Hz) und eine Alkoxy-carbonylfunktion ($\delta = 167.9$ ppm; $^3J_{\text{CF}} = 2.7$ Hz) jeweils als Quartetts mit typischen Kopplungskonstanten. Desweiteren sind die Signale von C-2 ($\delta = 135.7$) und C-3 ($\delta = 143.5$) tieffeld-verschoben. Zwei Signale mit gleicher Intensität im ^{19}F -NMR-Spektrum, von denen eines als Dublett mit typischer Kopplungskonstante zum α -Proton ($\delta = -67.9$ ppm; $^3J_{\text{HF}} = 8.1$ Hz) erscheint. Offenbar wurde **5-E** dealkyliert und das freie Amin acyliert. Diese Folgereaktion wurde in der Literatur bisher nur bei der Entschützung von *tert*-Butylaminen berichtet, die nur glatt in siedender TFA dealkyliert werden können und unter diesen harschen Bedingungen unkontrolliert acyliert werden.^[84] Schema 20 zeigt einen möglichen Mechanismus, für die beobachtete Acylierung von **5-E**. Nach Protonierung des Stickstoffatoms durch Trifluoressigsäure erfolgt die Abspaltung des Isooctylrestes unter Bildung eines tertiären Carbeniumions. Addition von Trifluoracetat an dieses Kation und nukleophiler Angriff des freienamins an den Ester führt zur Bildung von **5-G**. Auch wenn die beschriebenen Schritte reversibel sein sollten, wird das Gleichgewicht durch die energetisch stabile Amidbindung sowie die nachfolgende Eliminierung des Alkohols zu Isoocten zu Gunsten von **5-G** verschoben.



Schema 20: Dealkylierung und Acylierung von Pyridinderivat **5-E**

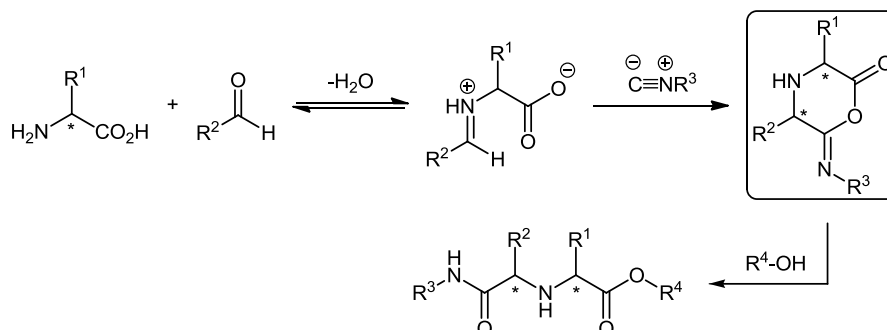
Die Trifluoracetamid-Gruppe ist als Schutzgruppe für sekundäre Amine bekannt. Sie wird gewöhnlich mit Trifluoressigsäureanhydrid im basischen eingeführt und glatt mit Natriummethanolat wieder entfernt.^[85] Da zu diesem Zeitpunkt jedoch die Struktur von **5-G** noch nicht vollständig gesichert war, sollte **5-G** durch eine *tert*-Butoxycarbonyl-Gruppe geschützt werden. Glücklicherweise stellte sich heraus, dass die Trifluoracetyl-Gruppe unter den angewendeten Bedingungen entfernt und das gewünschte *N*-Boc-substituierte Imidazo[1,2a]pyridin **5-H** in 41% Ausbeute erhalten wurde (Schema 21). Allerdings wurde zusätzlich mit einer Ausbeute von 10% ein Di-*tert*-butoxycarbonyl-geschütztes Derivat **5-I** erhalten. Die zweifache *tert*-Butoxycarbonylierung des Stickstoffs ist prinzipiell durch überschüssiges Di-*tert*-butyldicarbonat möglich, doch wird dies eher selten beobachtet.^[86] Da bei diesem Experiment 14% Edukt reisoliert wurden, verlängerte man in einem neuen Versuch die Reaktionszeit auf 60 h und isolierte **5-I** in 81% Ausbeute. Die Verseifung von **5-H** sowie eine Peptidkupplung von **5-G** mit Benzyloxycarbonyl-geschütztem *L*-Phenylalanin unter den von Veljkovic *et al.* beschriebenen Bedingungen^[59] waren leider nicht erfolgreich. Es bedarf weiterer Experimente, um die Syntheseroute zu optimieren.



Schema 21: Boc-Schätzung von Pyridinderivat **5-G**

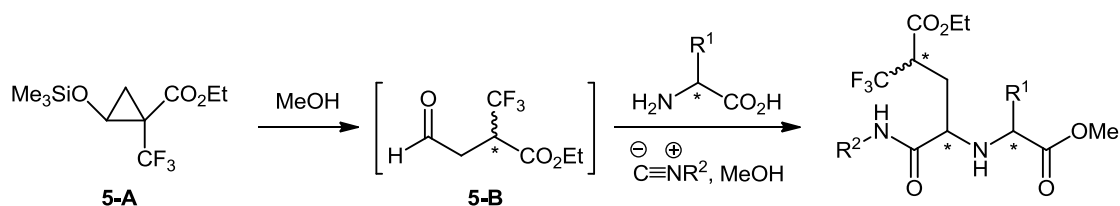
Die UGI-5-Zentren-4-Komponenten-Reaktion (U-5C-4CR) ist eine Erweiterung der UGI-4-Komponenten-Reaktion, bei der Aminosäuren als difunktionelle Edukte eingesetzt werden. Nach dem von UGI *et al.* vorgeschlagenen Mechanismus kondensiert zunächst die Aminofunktion einer Aminosäure mit einer Aldehydkomponente zum entsprechenden Imin. Durch Insertion und α -Addition eines Isocyanids bildet sich ein cyclisches *O*-Acylamid. Dieses wird von Methanol als Nukleophil geöffnet, wodurch nach anschließender Umlagerung Iminodicarbonsäurederivate erhalten werden. Die Bildung des *O*-Acylamids ist

entscheidend für die Stereoselektivität der Reaktion. Hierbei erfolgt eine Induktion der bevorzugten absoluten Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums durch die eingesetzte Aminosäure (Schema 22). Dadurch wurden üblicherweise Diastereomenüberschüsse von ca. 80% erzielt.^[87]



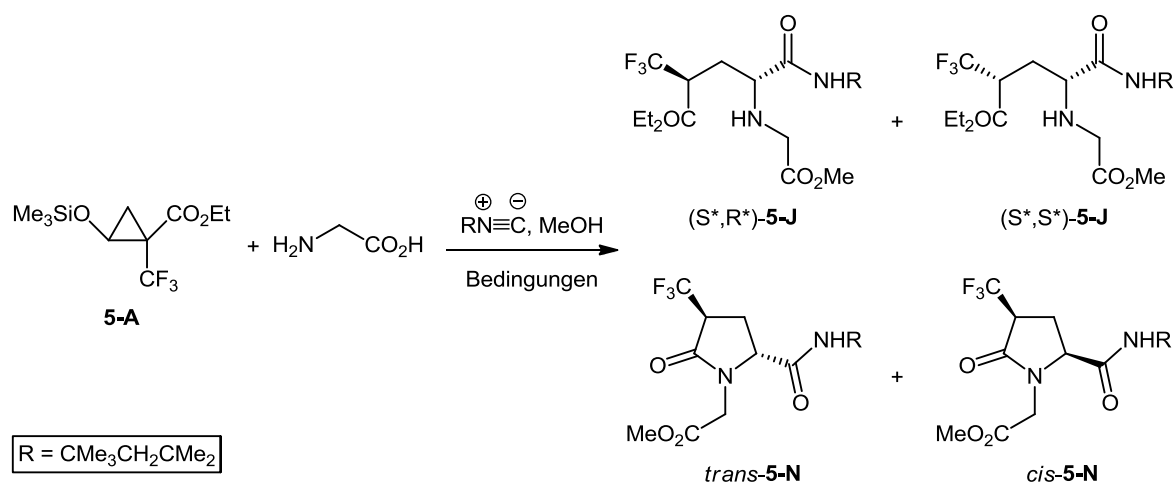
Schema 22 : Mechanismus der U-5C-4CR

Aus der Ringöffnung von Cyclopropan **5-A** wird der entsprechende γ -Oxoester **5-B** als racemisches Gemisch erhalten. Die entsprechenden UGI-Produkte fallen demnach als Enantiomerenpaare an (Schema 23).



Schema 23: Aldehyd **5-B** als racemische Komponente in der U-5C-4CR

Aus der UGI-5-Zentren-4-Komponenten-Reaktion (U-5C-4CR) von Cyclopropan **5-A**, Glycin und WALBORSKY-Reagenz wurde bei niedrigen Temperaturen das Addukt **5-J** in 10% Ausbeute als 2:1-Gemisch von zwei Diastereomeren isoliert. Zudem wurde bei diesem Versuch auch Pyrrolidinon **5-N**, welches durch Cyclisierung aus **5-J** entstand, in 5% Ausbeute als einzelnes Diastereomer isoliert (Tabelle 2, Eintrag 1). Führt man die Reaktion stattdessen in siedendem Methanol durch, wurde Pyrrolidinon **5-N** in 43% Ausbeute erhalten, wobei zwei Diastereomere im Verhältnis von 2:1 getrennt isoliert wurden (Eintrag 2).

Tabelle 2: Cyclopropan **5-A** und Glycin als Komponenten in der U-5C-4CR

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute (%)	
		5-J (d.r.)	5-N (d.r.)
1	-30 °C, 3 h, 21 °C, 60 h ^a	10 (2:1)	5 (1:0)
2	Rückfluss, 48 h	0	43 (2:1)

^a Die Reaktion wurde in methanolischer 2 M LiCl-Lösung durchgeführt.

Für die beiden Diastereomere des Pyrrolidinons **5-N** wurde die relative Konfiguration der Substituenten an C-3' und C-5' durch Nuklear-Overhauser-Effekt-Messungen (NOE-Messungen) untersucht. Ein NOE zwischen den charakteristischen Protonen 3'-H und 5'-H wird durch deren Distanz und die zusätzliche Kopplung von 3'-H zur Trifluormethylgruppe kompliziert. Dennoch wurde ein messbarer NOE zwischen den beiden Protonen des Nebenisomeres beobachtet, während für das Hauptisomer kein NOE detektiert wurde (Abbildung 4). Es kann daher angenommen werden, dass 29% als *trans-5-N* und 14% als *cis-5-N* erhalten wurden. Die Fernkopplung von 5 Hz zwischen 5'-H und 3'-H ist ein weiteres Argument für die *cis*-Konfiguration des Nebenisomeres; eine entsprechende Aufspaltung für *trans-5-N* wurde nicht gefunden. Desweiteren wurden für *cis-5-N* zwei große Kopplungen (8.6, 7.1 Hz) und für *trans-5-N* eine große und eine kleinere Kopplung (9.0, 3.9 Hz) von 5'-H zu den Nachbarprotonen 4'-H gefunden. Die in Abbildung 4 schematisch dargestellten Konformationen des Pyrrolidinonrings von **5-N** wurden durch Molekülmodellierung mit Chem 3D erhalten und sollen Näherungen an die tatsächlichen Konformationen sein. Für *cis-5-N* wurde eine Briefumschlag-ähnliche Konformation mit einem Diederwinkel Φ (C-2', C-3', C-4', C-5') $\approx 20^\circ$ gefunden und für *trans-5-N* eine nahezu planare Konformation mit Φ (C-2', C-3', C-4', C-5') $\approx 6^\circ$. Die Geometrie der Isomere ist im Einklang mit den beobachteten Aufspaltungsmustern für 5'-H in den entsprechenden NMR-Spektren.

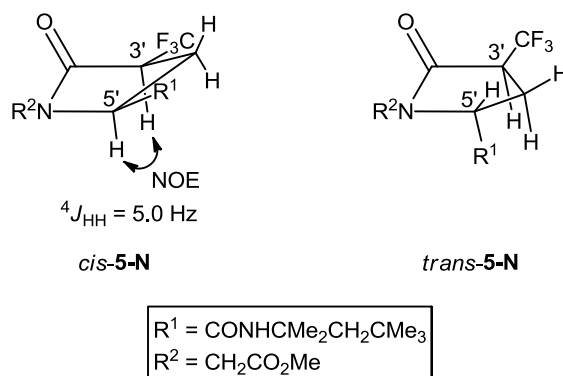


Abbildung 4: Relativen Konfiguration von **5-N**

Da sowohl **5-J** als auch **5-N** in einem Diastereomerenverhältnis von 2:1 isoliert wurden, liegt die Vermutung nahe, dass die Konfiguration von **5-J** auf **5-N** übertragen wurde. Da für **5-N** das *trans*-Isomer als Hauptisomer identifiziert wurde, sollte folglich (S^*,R^*)-**5-J** das Hauptisomer und (S^*,S^*)-**5-J** das Nebenisomer sein, wobei S^* und R^* die relative Konfiguration an den beiden chiralen Zentren bezeichnen. Eine Equilibrierung über das acide 2-H (**5-J**) bzw. 3'-H (**5-N**) erscheint unter den Reaktionsbedingungen der Cyclisierung eher unwahrscheinlich. Offenbar ist die Bildung von (S^*,R^*)-**5-J** kinetisch leicht bevorzugt, über den Grund für diese Selektivität kann jedoch nur zur Zeit nur spekuliert werden.

Aus der U-5C-4CR von **5-A** mit *L*-Alanin und WALBORSKY-Reagenz bei niedrigen Temperaturen wurde das Produkt **5-K** in 38% bzw. 42% Ausbeute als Gemisch von vier Diastereomeren im Verhältnis 2:2:1:1 erhalten (Tabelle 3, Eintrag 1). Durch Reaktion von **5-A** mit *L*-Phenylalanin und WALBORSKY-Reagenz bei niedrigen Temperaturen wurde das Produkt **5-L** in 61% bzw. 51% Ausbeute als Gemisch von vier Diastereomeren im Verhältnis von 4:4:1:1 erhalten (Eintrag 2). Wurde dieser Versuch bei 21 °C durchgeführt, erhielt man nach nur 24 h Reaktionszeit das Produkt **5-L** in vergleichbarer Ausbeute von 48% (Eintrag 3). Aus der Reaktion mit *L*-Phenylalanin und *tert*-Butylisocyanid bei 21 °C wurde das Kupplungsprodukt **5-M** in 40% Ausbeute als Gemisch von vier Diastereomeren im Verhältnis von 4:4:1:1 erhalten (Eintrag 4). Auf der Stufe der acyclischen Produkte ist keine Konfigurationszuordnung möglich.

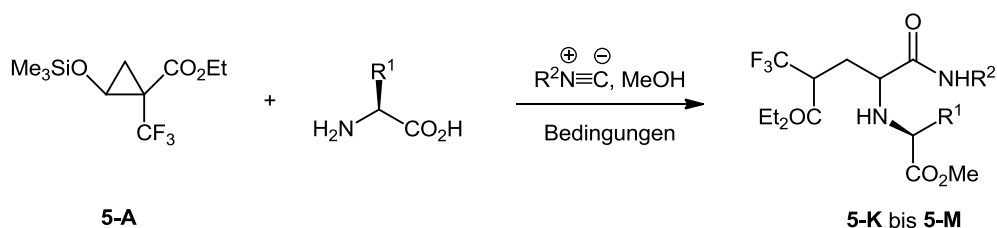


Tabelle 3: Cyclopropan **5-A** und *L*-Alanin bzw. *L*-Phenylalanin als Komponenten in der U-5C-4CR

Eintrag	R ¹	R ²	Bedingungen	5	Ausbeute (%)	d.r.
1	Me	CMe ₃ CH ₂ CMe ₂	−30 °C, 3 h 21 °C, 36 h	5-K	38 ^a (42)	2:2:1:1
2	Bn	CMe ₃ CH ₂ CMe ₂	−30 °C, 3 h 21 °C, 60 h	5-L	61 ^a (51)	4:4:1:1
3	Bn	CMe ₃ CH ₂ CMe ₂	21 °C, 24 h	5-L	48	4:4:1:1
4	Bn	CMe ₃	−30 °C, 3 h 21 °C, 36 h	5-M	40	4:4:1:1

^a Die Reaktion wurde in methanolischer 2 M LiCl-Lösung durchgeführt.

Die Addukte **5-L** und **5-M** wurden thermisch zu den Pyrrolidinonen **5-O** und **5-P** cyclisiert. In Toluol bei 110 °C fand, im Gegensatz zu früheren Beispielen,^[58] kein merklicher Umsatz des Eduktes statt. Durch Erhitzen von **5-L** auf 150 °C für fünf Tage wurde jedoch **5-O** in 50% Ausbeute mit einem Isomerenverhältnis von 66:22:6:6 erhalten. Dabei wurden drei Isomere rein isoliert und ein Isomer wurde als Gemisch mit einem anderen Diastereomer erhalten. Analog erhielt man **5-P** aus **5-M** in 44% Ausbeute mit einem Isomerenverhältnis von 66:25:10, wobei ein Hauptdiastereomer rein isoliert wurde und zwei Nebendiastereomere als Gemisch erhalten wurden.

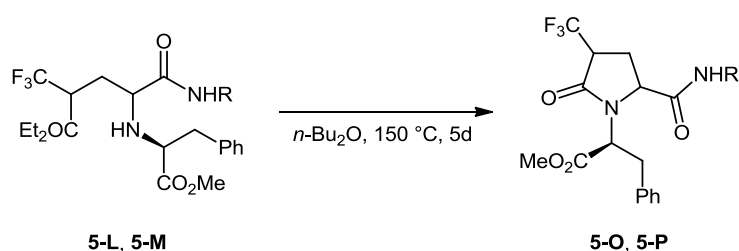


Tabelle 3: Cyclisierung der von *L*-Phenylalanin abgeleiteten Produkte **5-L** und **5-M** zu den entsprechenden Lactamen **5-O** und **5-P**.

Eintrag	Edukt	(d.r.)	R	Produkt	Ausbeute (%)	(d.r.)
1	5-L	4:4:1:1	CMe ₃ CH ₂ CMe ₂	5-O	50	66:22:6:6
2	5-M	4:4:1:1	CMe ₃	5-P	44	66:25:10

In der Ugi-Reaktion von **5-A** mit *L*-Alanin zu **5-K** ist ein weiteres Stereozentrum zu berücksichtigen und es wurden vier Diastereomere im Verhältnis von 2:2:1:1 isoliert. Geht man von einem racemischen Gemisch des intermediären γ -Oxoesters aus, so lässt sich das Diastereomerenverhältnis auf 2:1 vereinfachen. Bei der Ugi-Reaktion von *L*-Alanin mit einem achiralen Aldehyd wurde ebenfalls ein Verhältnis der Isomere von ca. 2:1 gefunden.^[58] Aus der Reaktion von **5-A** mit *L*-Phenylalanin zu **5-L** bzw. **5-M** wurden vier Diastereomere im Verhältnis von 4:4:1:1 (bzw. 4:1) isoliert. Das gleiche Diastereomerenverhältnis wurde aus der Ugi-Reaktion von *L*-Phenylalanin mit verwandten chiralen Aldehyden erhalten. Desweiteren wurde in der analogen Reaktion mit einem achiralen Aldehyd ein Isomerenverhältnis von ca. 5:1 gefunden.^[58] Dies deutet darauf hin, dass der Trifluormethylsubstituent am Aldehyd einen geringen Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion hat. Vielmehr induziert die eingesetzte Aminosäure eine bevorzugte Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums, welche im Falle von *L*-Alanin mäßig, im Falle von Phenylalanin etwas stärker, ausfällt.

Nach Cyclisierung von **5-L** wurde **5-O** mit einem Isomerenverhältnis (bezüglich C-3' und C-5') von 2.5:1 bzw. 2:1 im Rohprodukt erhalten, welches nicht dem Isomerenverhältnis des eingesetzten **5-L** entspricht, sondern an das 2:1-Verhältnis von **5-N** erinnert. Durch Cyclisierung der analogen Verbindung **5-M** wurde **5-P** in einem ähnlichen Isomerenverhältnis von 66:25:10 (ca. 2.6:1) isoliert, wobei hier ein Isomer vermutlich nicht isoliert wurde. Da für **5-N** die *cis/trans*-Isomere zugeordnet wurden, kann durch Vergleich der Kopplungsmuster von **5-N** mit denen von **5-O** und **5-P** auf die relative Konfiguration an C-3' bzw. C-5' der Isomere geschlossen werden. Bei **5-O** fanden sich zwei Paare von Isomeren mit gleichem Kopplungsmuster für 5'-H: **5-Oa** und **5-Oc** (9.8, 1.2 Hz und 9.5, 1.8 Hz) sollten *cis*-konfiguriert und **5-Ob** und **5-Od** (9.9, 6.5 Hz und 9.9, 4.3 Hz) sollten *trans*-konfiguriert sein. Ähnliche Beispiele in der Literatur haben gezeigt, dass eine *S*-konfigurierte Aminosäure eine *R*-Konfiguration am neugebildeten Stereozentrum induziert.^{[59],[87]} Analog dazu sollten, von den vier möglichen Isomeren (Abbildung 5), die Hauptisomere an C-5' *R*-konfiguriert und die Nebenisomere *S*-konfiguriert sein.

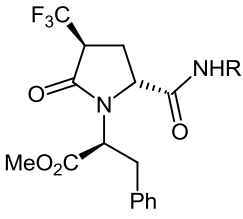
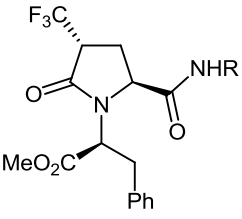
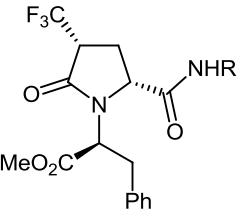
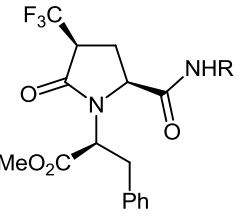
				
Isomeren- verhältnis	66	6	22	6
Verb.Nr.	5-Oa	5-Ob	5-Od	5-Oc
rel. Konf.	<i>trans</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>cis</i>
abs. Konf.	(3'-S, 5'-R, 2-S)	(3'-R, 5'-S, 2-S)	(3'-R, 5'-R, 2-S)	(3'-S, 5'-S, 2-S)

Abbildung 5: Konfiguration der Isomere von **5-O** (R = CMe₃CH₂CMe₂)

Bei **5-P** wurde ein analoges Kopplungsmuster beobachtet und das Hauptisomer sowie ein Nebenisomer konnten als *trans*-Isomere identifiziert werden. Aus den chemischen Verschiebungen oder den ¹³C-NMR-Daten der Lactame **5-N** bis **5-P** können keine Schlüsse in Bezug auf die stereochemische Zuordnung gezogen werden.

Wie in berichteten Beispielen gezeigt wurde, hängt die Diastereoselektivität der U-5C-4CR bezüglich des neu gebildeten Stereozentrums maßgeblich von der Größe des Substituenten an der Aminosäure ab.^[58] Während man für Glycin und *L*-Alanin eine Selektivität von 2:1 (bezüglich C-3' und C-5') fand, wurde mit *L*-Phenylalanin eine Selektivität von ca. 4:1 beobachtet. Der Trifluormethylsubstituent am Aldehyd scheint keinen Einfluss auf die Stereoselektivität der beschriebenen Reaktionen zu haben. Nach Cyclisierung der UGI-Addukte änderte sich das Isomerenverhältnis und die entsprechenden Lactame wurden in allen Fällen in einem Isomerenverhältnis von ca. 2:1 (bezüglich C-3' und C-5') erhalten. Dies ist im Widerspruch zu ähnlichen Beispielen, bei denen das Isomerenverhältnis nahezu konstant blieb.^[58] Die relative Konfiguration der Isomere von **5-N** bis **5-P** wurde bestimmt und ist im Einklang mit ähnlichen Beispielen,^[58] die absolute Konfiguration der Isomere wurde jedoch noch nicht eindeutig bestimmt. Insbesondere sollte dafür die Kristallstruktur der Verbindung **5-Oc** zur zweifelsfreien stereochemischen Zuordnung bestimmt werden.

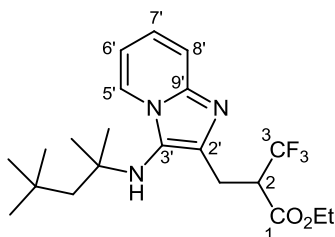
Die Untersuchungen zur GROEBKE-BLACKBURN-BIENAYMÉ- und zur UGI-Reaktion sind noch nicht vollständig abgeschlossen und es sind weitere Experimente notwendig, um eventuell bessere Ausbeuten und zweifelsfreie stereochemische Zuordnungen zu erhalten.

Experimenteller Teil

2D NMR spectra (COSY, HMQC and HMBC) were recorded to allow correct assignment of NMR signals; however, certain signals were assigned in analogy to previous reports.^[59] Higher order NMR spectra and ABMX spin systems were approximately interpreted as first-order spectra, if possible. Missing signals of minor isomers are hidden by signals of major isomers, or they could not be unambiguously identified due to low intensity.

Ethyl 3,3,3-Trifluoro-2-[3-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)aminoimidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl]propanoate (5-E)

Cyclopropane **5-A** (805 mg, 2.98 mmol), 2-aminopyridine (189 mg, 2.01 mmol), 1,1,3,3-tetramethylbutyl isocyanide (364 mg, 2.61 mmol) and AcOH (332 mg, 5.53 mmol) were stirred in dry MeOH (10 mL) for 48 h at 21 °C. Then 1 M HCl solution was added to adjust pH 1, the mixture was stirred for 30 min to destroy unreacted isocyanide and then evaporated to dryness. The residue was taken up in sat. aq NaHCO₃ solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic phases were dried (Na₂SO₄) and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude product was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc–hexane, 1:4) to afford **5-E** (457 mg, 55%) as yellow oil.



IR (neat): 3300–3200 (N–H), 3090–2830 (=C–H, C–H), 1740 (C=O), 1630 (C=N), 1255, 1215, 1150, 1110 cm⁻¹ (C–F).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OEt), 1.12 (s, 9 H, CMe₃), 1.22 (s, 6 H, Me), 1.69 (s, 2 H, CH₂), 3.18, 3.42 (AB part of an ABX system, *J*_{AB} = 14.2 Hz, *J*_{AX} = 11.3 Hz, *J*_{BX} = 3.9 Hz, 1 H each, 2-CH₂), 3.84 (m_C, 1 H, 2-H), 4.02, 4.09 (AB part of an ABX₃ system, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 7.1 Hz, *J*_{AB} = 9.2 Hz, 2 H, OEt), 6.73 (td, *J* = 1.1, 6.8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.10 (ddd, *J* = 1.1, 6.8, 9.1 Hz, 1 H, 7'-H), 7.43 (td, *J* = 1.1, 9.1 Hz, 1 H, 8'-H), 8.16 (dd, *J* = 1.1, 6.8 Hz, 1 H, 5'-H). The amide proton was not detected.

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 13.5 (q, OEt), 24.4 (t, 2-CH₂), 28.5, 29.5 (2 q, Me), 31.7, 31.8 (q, s, CMe₃), 50.0 (dq, ²*J*_{CF} = 26.9 Hz, C-2), 56.7 (t, CH₂), 59.5 (s, NCM₂), 61.6 (t, OEt),

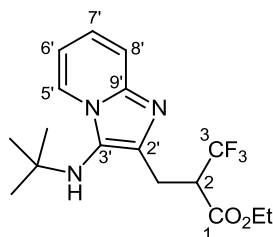
111.0 (d, C-6), 116.7 (d, C-8'), 123.6 (d, C-7'), 123.8 (d, C-5'), 124.4 (s, C-3'), 124.6 (q, $^1J_{CF}$ = 281 Hz, C-3), 135.4 (s, C-2'), 142.1 (s, C-9'), 167.5 (q, $^3J_{CF}$ = 3.0 Hz, C-1).

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ = -63.2 (d, $^3J_{FH}$ = 8.5 Hz, 3-F).

HRMS (ESI-TOF): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 414.2373; found: 414.2390.

Ethyl 3,3,3-Trifluoro-2-(3-*tert*-butylaminoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethyl)propanoate (5-F)

Cyclopropane **5-A** (400 mg, 1.48 mmol), 2-aminopyridine (94 mg, 1.00 mmol), *tert*-butyl isocyanide (111 mg, 1.33 mmol) and AcOH (166 mg, 2.76 mmol) were stirred in dry MeOH (5 mL) for 24 h at 21 °C. Then 1 M HCl solution was added to adjust pH 1, the mixture was stirred for 30 min to destroy unreacted isocyanide and then evaporated to dryness. The residue was taken up in sat. aq NaHCO_3 solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4) and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude product was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc–hexane, 1:2) to afford **5-F** (89 mg, 26%) as yellow oil.



IR (neat): 3310–3150 (N–H), 3100–2850 (=C–H, C–H), 1740 (C=O), 1630 (C=N), 1220, 1170, 1150 cm^{-1} (C–F).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OEt), 1.19 (s, 9 H, CMe_3), 3.11 (s, 1 H, NH), 3.19, 3.40 (AB part of an ABX system, J_{AB} = 14.3 Hz, J_{AX} = 11.6 Hz, J_{BX} = 3.8 Hz, 1 H each, 2- CH_2), 3.90 (m_c , 1 H, 2-H), 4.01, 4.08 (AB part of an ABX₃ system, J_{AX} = J_{BX} = 7.1 Hz, J_{AB} = 9.8 Hz, 2 H, OEt), 6.77 (t, J = 6.8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.15 (m_c , 1 H, 7'-H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1 H, 8'-H), 8.18 (d, J = 6.8 Hz, 1 H, 5'-H).

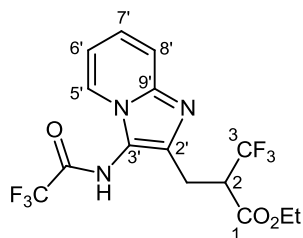
^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 13.7 (q, OEt), 23.9 (t, 2- CH_2), 30.2, 55.6 (q, s, CMe_3), 49.8 (dq, $^2J_{CF}$ = 26.7 Hz, C-2), 61.9 (t, OEt), 111.6 (d, C-6'), 116.4 (d, C-8'), 123.7 (d, C-7'), 124.5 (q, $^1J_{CF}$ = 280 Hz, C-3), 124.8 (d, C-5'), 124.9 (s, C-3'), 134.4 (s, C-2'), 141.6 (s, C-9'), 167.6 (q, $^3J_{CF}$ = 3.0 Hz, C-1).

^{19}F NMR (CDCl_3 , 471 MHz): δ = -68.2 (s, 3-F).

HRMS (ESI-TOF): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 358.1742; found: 358.1750.

Ethyl 3,3,3-Trifluoro-2-(3-trifluoroacetamidoimidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)propanoate (5-G)

Imidazo[1,2-a]pyridine **5-E** (276 mg, 0.668 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL) and trifluoroacetic acid (1.5 mL) was added. After stirring for 2 h at 21 °C the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL) and consecutively washed sat. aq NH₄Cl and sat. aq Na₂CO₃ solution. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and all volatiles were removed under reduced pressure to afford **5-G** (259 mg, 98%) as dark yellow oil.



IR (neat): 3300–3230 (N–H), 3080–2900 (=C–H, C–H), 1740 (C=O), 1635 (C=N), 1265, 1220, 1160 cm⁻¹ (C–F).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OEt), 3.12, 3.25 (AB part of an ABX system, *J*_{AB} = 14.2 Hz, *J*_{AX} = 11.8 Hz, *J*_{BX} = 3.4 Hz, 1 H each, 2-CH₂), 3.71 (m_c, 1 H, 2-H), 4.04, 4.20 (AB part of an ABX₃ system, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 7.1 Hz, *J*_{AB} = 9.6 Hz, 2 H, OEt), 6.89 (dt, *J* = 1.0, 6.8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.27 (ddd, *J* = 1.0, 6.8, 9.1 Hz, 1 H, 7'-H), 7.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, 8'-H), 7.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, 5'-H), 9.30 (s, 1 H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 13.7 (q, OEt), 23.3 (t, 2-CH₂), 49.9 (dq, ²*J*_{CF} = 27.4 Hz, C-2), 62.6 (t, OEt), 113.0 (d, C-8'), 113.8 (d, C-7'), 115.8 (q, ¹*J*_{CF} = 288 Hz, COCF₃), 117.3 (d, C-6'), 123.4 (d, C-5'), 124.2 (q, ¹*J*_{CF} = 281 Hz, C-3), 125.8 (s, C-9'), 135.7 (s, C-2'), 143.5 (s, C-3'), 156.8 (q, ²*J*_{CF} = 38.1 Hz, COCF₃), 167.9 (q, ³*J*_{CF} = 2.7 Hz, C-1).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ = -74.8 (s, 3 F, COCF₃), -67.9 (d, ³*J*_{FH} = 8.1 Hz, 3 F, 3-F).

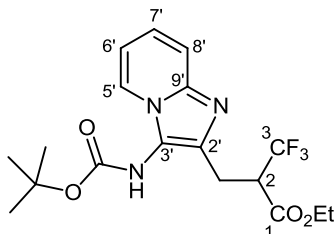
HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₅H₁₃F₆N₃NaO₃: 420.0753; found: 420.0773.

Ethyl 3,3,3-Trifluoro-2-(3-*tert*-butoxycarbonylaminoimidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)propanoate (5-H) and Ethyl 3,3,3-Trifluoro-2-[3-bis(*tert*-butoxycarbonyl)aminoimidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl]propanoate (5-I)

Imidazo[1,2-a]pyridine **5-G** (254 mg, 0.640 mmol) was dissolved in THF (1 mL), NaH (28 mg, 0.067 mmol; 60% suspension in oil) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h at 21 °C. Boc₂O (214 mg, 0.982 mmol) was added, stirring was continued for 1 h and then DMAP (6 mg, 0.049 mmol) was added. After stirring for additional 1 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt (20 mL) and washed sat. aq NH₄Cl solution. The organic layer was

dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc–hexane, 1:1) to afford **5-H** (105 mg, 41%) as dark yellow oil and **5-I** (32 mg, 10%) as brown oil.

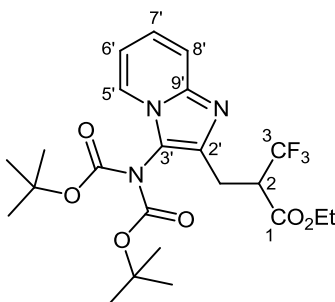
Analytical data of **5-H**:



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OEt), 1.52 (s, 9 H, CMe_3), 3.16, 3.35 (AB part of an ABX system, J_{AB} = 14.2 Hz, J_{AX} = 11.2 Hz, J_{BX} = 4.0 Hz, 1 H each, 2- CH_2), 3.80 (m_c , 1 H, 2-H), 4.03, 4.17 (AB part of an ABX_3 system, J_{AX} = J_{BX} = 7.1 Hz, J_{AB} = 9.4 Hz, 2 H, OEt), 6.51 (s, 1 H, NH), 6.84 (t, J = 6.8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.15–7.23 (m, 1 H, 7'-H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1 H, 8'-H), 7.83 (d, J = 6.8 Hz, 1 H, 5'-H).

Other spectroscopic data are missing.

Analytical data of **5-I**:



IR (neat): 3080–2830 (=C–H, C–H), 1745 (C=O), 1635 (C=N), 1270, 1240, 1140, 1110 cm^{-1} (C–F).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, OEt), 1.40, 1.41 (2 s, 18 H, CMe_3), 3.10, 3.33 (AB part of an ABX system, J_{AB} = 14.3 Hz, J_{AX} = 11.6 Hz, J_{BX} = 3.8 Hz, 1 H each, 2- CH_2), 3.71 (m_c , 1 H, 2-H), 4.04, 4.20 (AB part of an ABX_3 system, J_{AX} = J_{BX} = 7.2 Hz, J_{AB} = 9.6 Hz, 2 H, OEt), 6.87 (t, J = 6.8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.14–7.27 (m, 1 H, 7'-H), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1 H, 8'-H), 7.76 (d, J = 6.8 Hz, 1 H, 5'-H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 13.9 (q, OEt), 23.7 (t, 2- CH_2), 27.71, 27.70, 84.11, 84.14 (2 q, 2 s, CMe_3), 48.9 (dq, $^2J_{\text{CF}}$ = 27.3 Hz, C-2), 61.8 (t, OEt), 112.5 (d, C-6'), 117.0 (s, C-3'),

117.5 (d, C-8'), 121.8 (d, C-7'), 124.7, (d, C-5'), 124.8 (q, $^1J_{CF} = 281$ Hz, C-3), 137.5 (s, C-2'), 142.7 (s, C-9'), 150.27, 150.29 (2 s, NCO₂CMe₃), 166.9 (q, $^3J_{CF} = 3.1$ Hz, C-1).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): $\delta = -68.1$ (d, $^3J_{FH} = 8.5$ Hz, 3-F).

HRMS (ESI-TOF): m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₃H₃₁F₃N₃O₆: 502.2159; found: 502.2179.

Anal. calcd for C₂₃H₃₀F₃N₃O₆ (501.5): C, 55.08; H, 6.03; N, 8.38; found: C, 54.95; H, 5.92; N, 8.35.

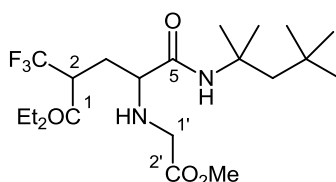
Ethyl 3,3,3-Trifluoro-2-[3-bis(*tert*-butoxycarbonyl)aminoimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethyl]propanoate (5-I)

Imidazo[1,2-*a*]pyridine **5-G** (56 mg, 0.133 mmol) was dissolved in THF (1 mL), NaH (16 mg, 0.035 mmol; 60% suspension in oil) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h at 21 °C. Boc₂O (158 mg, 0.729 mmol) was added, stirring was continued for 1 h and then DMAP (5 mg, 0.049 mmol) was added. After stirring for 60 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt (20 mL) and washed sat. aq NH₄Cl solution. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc–hexane, 1:2) to afford **5-I** (56 mg, 81%) as dark yellow oil.

Ethyl 4-(2-Methoxy-2-oxoethylamino)-5-oxo-2-trifluoromethyl-5-(1,1,3,3-tetramethylbutylamino)pentanoate (5-J) and Methyl *trans*-2-[2-Oxo-3-trifluoromethyl-5-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)carbamoyl]pyrrolidin-1-yl)acetate (*trans*-5-N)

Cyclopropane **5-A** (500 mg, 1.85 mmol) was dissolved in 2 M methanolic LiCl solution (20 mL) and the resulting solution was cooled to –30 °C. Glycine (138 mg, 1.84 mmol) and 1,1,3,3-tetramethylbutyl isocyanide (256 mg, 1.84 mmol) were added and the suspension was stirred for 3 h. The reaction mixture was warmed to 21 °C, stirred for 60 h and then all volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc–hexane, 1:3) to afford **5-J** (38 mg, 10%, *d.r.* = 2:1) as yellow oil and *trans*-**5-N** (15 mg, 5%) as brown oil.

Analytical data of 5-J:



IR (neat): 3350–3150 (N–H), 3100–2900 (C–H), 1750 (C=O), 1685 (NC=O), 1265, 1225, 1165, 1125 cm^{-1} (C–F).

HRMS (ESI-TOF): m/z [M + Na]⁺ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_5$: 449.2239; found: 449.2262.

Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ (426.5): C, 53.51; H, 7.80; N, 6.57; found: C, 53.52; H, 7.39; N, 6.61.

Major diastereomer.

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.98 (s, 9 H, CMe_3), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 2 H, OEt), 1.39 (s, 6 H, Me), AB system (δ_A = 1.66, δ_B = 1.71, J_{AB} = 14.9 Hz each, 2 H, CH_2), 2.01 (ddd, J = 3.3, 8.0, 13.8 Hz, 1 H, 3-H), 2.14 (ddd, J = 6.4, 10.2, 13.8 Hz, 1 H, 3-H), 2.91 (dd, J = 6.4, 8.0 Hz, 1 H, 4-H), AB system (δ_A = 3.27, δ_B = 3.39, J_{AB} = 17.5 Hz each, 2 H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.60 (ddq, J = 3.3, 10.2 Hz, $^3J_{\text{HF}}$ = 8.9 Hz, 1 H, 2-H), 3.71 (s, 3 H, OMe), 4.23–4.27 (m, 2 H, OEt), 7.06 (s, 1 H, NH). The signal of the amide proton was not detected.

¹³C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 14.06 (q, OEt), 28.84, 29.0 (2 q, Me), 30.0 (tq, $^3J_{\text{CF}}$ = 1.5 Hz, C-3), 31.60, 31.75 (q, s, CMe_3), 47.9 (dq, $^2J_{\text{CF}}$ = 27.5 Hz, C-2), 49.1 (t, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 52.16 (q, CO_2Me), 52.5 (t, CH_2), 55.0 (s, NCMe_2), 61.1 (d, C-4), 62.3 (t, OEt), 124.7 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 280 Hz, CF_3), 167.6 (q, $^3J_{\text{CF}}$ = 2.7 Hz, C-1), 168.7, 172.2 (2 s, C-5, CO_2Me).

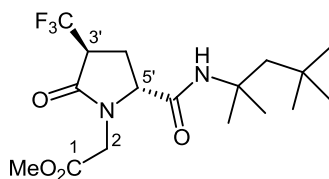
¹⁹F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ = –68.2 (d, $^3J_{\text{FH}}$ = 8.9 Hz, CF_3).

Minor diastereomer.

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.99 (s, 9 H, CMe_3), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 2 H, OEt), 1.41 (s, 6 H, Me), AB system (δ_A = 1.67, δ_B = 1.72, J_{AB} = 18.5 Hz each, 2 H, CH_2), 1.95 (ddd, J = 3.2, 8.0, 14.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.32 (ddd, J = 4.7, 10.5, 14.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.99 (dd, J = 4.7, 8.0 Hz, 1 H, 4-H), AB system (δ_A = 3.26, δ_B = 3.37, J_{AB} = 17.5 Hz each, 2 H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.51 (ddq, J = 3.2, 10.5 Hz, $^3J_{\text{HF}}$ = 8.7 Hz, 1 H, 2-H), 3.71 (s, 3 H, OMe), 4.20–4.29 (m, 2 H, OEt), 6.79 (s, 1 H, NH). The signal of the amide proton was not detected.

¹³C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 14.10 (q, OEt), 28.71, 28.77 (2 q, Me), 29.8 (tq, $^3J_{\text{CF}}$ = 1.4 Hz, C-3), 31.61, 31.81 (q, s, CMe_3), 47.2 (dq, $^2J_{\text{CF}}$ = 27.5 Hz, C-2), 49.2 (t, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 52.15 (q, CO_2Me), 52.6 (t, CH_2), 55.2 (s, NCMe_2), 60.7 (d, C-4), 62.2 (t, OEt), 124.8 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 280 Hz, CF_3), 167.5 (q, $^3J_{\text{CF}}$ = 2.6 Hz, C-1), 168.4, 171.2 (2 s, C-5, CO_2Me).

¹⁹F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ = –68.0 (d, $^3J_{\text{FH}}$ = 8.7 Hz, CF_3).

Analytical data of trans-5-N:

IR (neat): 3400–3160 (N–H), 3110–2700 (C–H), 1745 (C=O), 1670 (NC=O), 1260, 1215, 1190, 1160, 1125 cm^{-1} (C–F).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.99 (s, 9 H, CMe_3), 1.39, 1.41 (2 s, 6 H, Me), AB system (δ_{A} = 1.74, δ_{B} = 1.78, J_{AB} = 15.0 Hz each, 2 H, CH_2), 2.41 (ddd, J = 3.9, 9.7, 13.6 Hz, 1 H, 4'-H), 2.54 (td, J = 8.6, 13.6 Hz, 1 H, 4'-H), 3.28–3.46 (m, 1 H, 3'-H), 3.37* (ddq, J = 8.6, 9.7 Hz, $^3J_{\text{FH}}$ = 8.9 Hz, 1 H, 3'-H), 3.77 (s, 3 H, OMe), AB system (δ_{A} = 3.85, δ_{B} = 4.27, J_{AB} = 17.7 Hz each, 2 H, 2-H), 4.15 (dd, J = 3.9, 9.0 Hz, 1 H, 5'-H), 6.31 (s, 1 H, NH). For the signal marked with an asterisk the exact coupling constants were obtained by simulation with the spin simulation module of Mestrenova software.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 25.5 (tq, $^3J_{\text{CF}}$ = 2.2 Hz, C-4'), 29.0, 29.3 (2 q, Me), 31.5, 31.8 (s, q, CMe_3), 44.1 (t, C-2), 44.6 (dq, $^2J_{\text{CF}}$ = 29.4 Hz, C-3'), 51.3 (t, CH_2), 52.7 (q, OMe), 56.2 (s, NCMe_2), 60.5 (d, C-5'), 126.2 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 278 Hz, CF_3), 168.6 (q, $^3J_{\text{CF}}$ = 3.0 Hz, C-2'), 168.7, 169.3 (2 s, CONH, C-1).

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ = -68.0 (d, $^3J_{\text{FH}}$ = 8.9 Hz, CF_3).

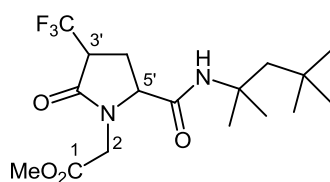
HRMS (ESI-TOF): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$: 381.1996; found: 381.2002.

Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ (380.4): C, 53.68; H, 7.15; N, 7.36; found: C, 53.67; H, 6.95; N, 7.36.

Methyl 2-[2-Oxo-3-trifluoromethyl-5-(1,1,3,3-tetramethylbutylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl]acetate (5-N)

Cyclopropane **5-A** (500 mg, 1.85 mmol), glycine (138 mg, 1.84 mmol) and 1,1,3,3-tetramethylbutyl isocyanide (256 mg, 1.84 mmol) were suspended in MeOH (20 mL) and the resulting mixture was stirred for 48 h at reflux. The reaction mixture was cooled to r.t. and then all volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc–hexane, 1:3 to pure EtOAc) to afford *trans-5-N* (200 mg, 29%) and *cis-5-N* (101 mg, 14%) as brown oils.

Analytical data of *cis*-**5-N**:



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.97 (s, 9 H, CMe_3), 1.39 (s, 6 H, Me), AB system ($\delta_{\text{A}} = 1.67$, $\delta_{\text{B}} = 1.81$, $J_{\text{AB}} = 14.9$ Hz each, 2 H, CH_2), 2.21 (ddd, $J = 7.1, 8.4, 13.9$ Hz, 1 H, 4'-H), 2.72 (ddd, $J = 8.6, 10.2, 13.9$ Hz, 1 H, 4'-H), 3.20–3.40 (m, 1 H, 3'-H), 3.30* (dddq, $J = 5.0, 8.4, 10.2$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 9.1$ Hz, 1 H, 3'-H), 3.75 (s, 3 H, OMe), AB system ($\delta_{\text{A}} = 3.84$, $\delta_{\text{B}} = 4.24$, $J_{\text{AB}} = 17.7$ Hz each, 2 H, 2-H), 4.10 (ddd, $J = 5.0, 7.1, 8.6$ Hz, 1 H, 5'-H), 6.26 (s, 1 H, NH). For the signal marked with an asterisk the exact coupling constants were obtained by simulation with the spin simulation module of Mestrenova software.

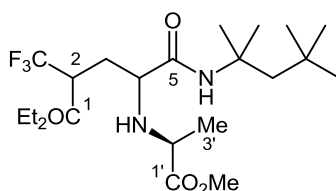
^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 24.6 (tq, $^3J_{\text{CF}} = 1.8$ Hz, C-4'), 28.8, 29.1 (2 q, Me), 31.5, 31.7 (q, s, CMe_3), 44.3 (t, C-2), 45.0 (dq, $^2J_{\text{CF}} = 29.5$ Hz, C-3'), 51.5 (t, CH_2), 52.8 (q, OMe), 56.1 (s, NCMe_2) 60.4 (d, C-5'), 124.5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 278$ Hz, CF_3), 168.4, 169.2 (2 s, C-1, CONH), 168.9 (q, $^3J_{\text{CF}} = 2.9$ Hz, C-2').

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ = -68.6 (d, $^3J_{\text{FH}} = 9.1$ Hz, CF_3).

Ethyl 4-(1-Methoxy-1-oxopropan-2-ylamino)-5-oxo-2-trifluoromethyl-5-(1,1,3,3-tetramethylbutylamino)pentanoate (**5-K**)

Cyclopropane **5-A** (250 mg, 0.920 mmol) was dissolved in MeOH (5 mL) and the resulting solution was cooled to -30 °C. *L*-Alanine (82 mg, 0.920 mmol) and 1,1,3,3-tetramethylbutyl isocyanide (128 mg, 0.920 mmol) were added and the suspension was stirred for 3 h. The reaction mixture was warmed to 21 °C, stirred for 36 h and then all volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc–hexane, 1:3) to afford **5-K** (169 mg, 42%, *d.r.* = 2:2:1:1) as yellow oil.

5-K was also obtained in 38% yield following the same procedure but using a 2 M methanolic LiCl solution as solvent.



IR (neat): 3390–3100 (N–H), 3050–2915 (C–H), 1740 (C=O), 1665 (NC=O), 1265, 1215, 1160, 1110 cm^{-1} (C–F).

HRMS (ESI-TOF): m/z $[M + Na]^+$ calcd for $C_{20}H_{35}F_3N_2NaO_5$: 463.2390; found: 463.2398.

Anal. calcd for $C_{20}H_{35}F_3N_2O_5$ (440.5): C, 54.53; H, 8.01; N, 6.36; found: C, 55.01; H, 7.76; N, 5.98.

Analytical data of the two major isomers:

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.95, 0.96, (2 s, 9 H, CMe_3), 1.20–1.30 (m, 9 H, OEt, Me), 1.36–1.38 (m, 3 H, 3'-H), 1.58–1.76 (m, 2 H, CH_2), 1.83–2.35 (m, 2 H, 3-H), 2.81–3.02 (m, 1 H, 4-H), 3.32, 3.46 (2 q, J = 7.0 Hz each, 1 H, 2'-H), 3.39–3.64 (m, 1 H, 2-H), 3.67 (2 s, 3 H, OMe), 4.08–4.34 (m, 2 H, OEt), 6.68, 7.04 (2 s, 1 H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz): δ = 14.00, 14.04 (2 q, OEt), 18.2 (q, C-3'), 28.72, 28.77, 28.88, 28.96 (4 q, Me), 30.0, 30.3 (2 t, C-3), 31.51, 31.52, 31.67 (2 q, s, CMe_3), 47.2, 48.0 (2 dq, $^2J_{CF}$ = 27.7 Hz each, C-2), 52.1, 52.2 (2 q, CO_2Me), 52.20, 52.22 (2 t, CH_2), 54.9, 55.03 (2 s, $NCMe_2$), 55.2, 55.3 (2 d, C-2'), 58.5, 58.9 (2 d, C-4), 62.08, 62.13 (2 t, OEt), 124.6, 124.8 (2 q, $^1J_{CF}$ = 280 Hz each, CF_3), 167.5, 167.6 (2 q, $^3J_{CF}$ = 3.0 Hz each, C-1), 171.1, 171.4, 175.3, 175.4 (4 s, C-5, CO_2Me).

^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376 MHz): δ = -68.16 (d, $^3J_{HF}$ = 8.6 Hz, 3 F, CF_3), -68.00 (d, $^3J_{HF}$ = 8.8 Hz, 3 F, CF_3).

Analytical data of the two minor isomers:

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.97, 0.97 (2 s, 9 H, CMe_3), 1.20–1.30 (m, 9 H, OEt, Me), 1.33–1.36 (m, 3 H, 3'-H), 1.58–1.76 (m, 2 H, CH_2), 1.83–2.35 (m, 2 H, 3-H), 2.81–3.02 (m, 1 H, 4-H), 3.19, 3.27 (2 q, J = 7.0 Hz each, 1 H, 2'-H), 3.39–3.64 (m, 1 H, 2-H), 3.68 (2 s, 3 H, OMe), 4.08–4.34 (m, 2 H, OEt), 6.90, 7.16 (2 s, 1 H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 126 MHz): δ = 13.98, 14.04 (2 q, OEt), 19.6 (q, C-3'), 28.72, 28.78, 28.88, 28.97 (4 q, Me), 29.7 (t, C-3), 31.56, 31.58, 31.67, 31.69 (2 q, 2 s, CMe_3), 47.1 (dq, $^2J_{CF}$ = 27.7 Hz, C-2), 52.1, 52.2 (2 q, CO_2Me), 52.5, 52.6 (2 t, CH_2), 54.7, 54.99 (2 s, $NCMe_2$), 55.57, 55.64 (2 d, C-2'), 59.9, 60.2 (2 d, C-4), 62.09, 62.2 (2 t, OEt), 124.6, 124.7 (2 q, $^1J_{CF}$ = 280 Hz each, CF_3), 167.3, 167.5 (2 q, $^3J_{CF}$ = 3.0 Hz each, C-1), 171.2, 171.5, 174.8, 174.9 (4 s, C-5, CO_2Me).

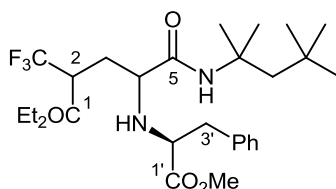
^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376 MHz): δ = -68.2 to -68.00 (4 d, $^3J_{HF}$ = 8.6 Hz each, CF_3).

Ethyl 4-(1-Methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-ylamino)-5-oxo-2-trifluoromethyl-5-(1,1,3,3-tetramethylbutylamino)pentanoate (5-L)

Cyclopropane **5-A** (250 mg, 0.920 mmol) was dissolved in MeOH (5 mL) and the resulting solution was cooled to -30 °C. *L*-Phenylalanine (152 mg, 0.920 mmol) and 1,1,3,3-tetramethylbutyl isocyanide (128 mg, 0.920 mmol) were added and the suspension was

stirred for 3 h. The reaction mixture was warmed to 21 °C, stirred for 60 h and then all volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc–hexane, 1:3) to afford **5-L** (242 mg, 51%, *d.r.* = 4:4:1:1) as yellow oil.

5-L was obtained in 61% yield following the same procedure but using a 2 M methanolic LiCl solution as solvent.



IR (neat): 3300–3130 (N–H), 3070–2900 (C–H), 1740 (C=O), 1665 (NC=O), 1260, 1220, 1175 cm^{-1} (C–F).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 0.82–1.76 (m, 21 H, CMe_3 , Me, CH_2 , OEt), 2.06–2.35 (m, 1 H, CH), 2.66–2.91 (m, 2 H, 3-H), 2.94–3.09 (m, 1 H, 2-H), 3.31–3.55 (m, 2 H, CH, NH), 3.67, 3.67, 3.70, * 3.71* (4 s, 3 H, OMe), 4.13–4.30 (m, 2 H, OEt), 6.52, * 6.65, 6.76, * 6.97 (4 s, 1 H, NH), 7.11–7.36 (m, 5 H, Ph). Signals marked with an asterisk were assigned to the minor diastereomers.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz): δ = 14.1, 14.3 (2 q, OEt), 28.3, * 28.4, * 28.57, 28.59, 28.90, 29.0, 29.07, * 29.13* (8 q, Me), 29.3, 30.1 (2 t, C-3), 31.42, * 31.45, * 31.46, 31.47, 31.54, * 31.62 (4 q, 2 s, CMe_3), 38.8, 39.3, 40.1* (3 t, C-3'), 46.5, * 46.8, 47.3, 47.5* (4 dq, $^2J_{\text{CF}}$ = 27.4 Hz each, C-2), 52.0–52.2 (m, CH_2 , OMe), 54.4*, 54.6*, 54.8, 55.0 (4 s, NCMe_2), 59.1, 59.7, 59.9, * 60.1* (4 d, C-2'), 60.1, 61.94, 61.98, 62.0, 62.1, 62.2 (6 t, OEt, C-4), 124.6 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 280 Hz, CF_3), 127.13, * 127.18, 127.75, 127.77, * 127.80, 129.05, 129.10, * 129.16, * 129.19, 129.4, 129.5, * 129.7, * 136.5, 136.7, 137.1, * 137.2* (12 d, 4 s, Ph), 167.1–167.5 (m, C-1), 169.1, * 170.6, * 170.7, 171.0, 171.1, * 171.2, 173.8, 174.2, 174.5, * 174.6* (10 s, CO_2Me , CO_2Et , CONH). Signals marked with an asterisk were assigned to the minor diastereomers.

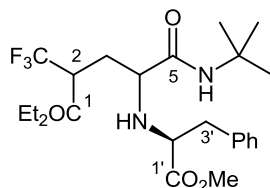
^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ = –68.4 to –68.3 (4 d, $^3J_{\text{HF}}$ = 9.0 Hz each, CF_3).

HRMS (ESI-TOF): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_5$: 539.2703; found: 539.2735.

Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ (516.6): C, 60.45; H, 7.61; N, 5.42; found: C, 60.45; H, 7.80; N, 5.21.

Ethyl 4-(1-Methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-ylamino)-5-oxo-2-trifluoromethyl-5-(*tert*-butylamino)pentanoate (5-M)

Cyclopropane **5-A** (311 mg, 1.15 mmol) was dissolved in MeOH (10 mL) and the resulting solution was cooled to $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. *L*-Phenylalanine (190 mg, 1.15 mmol) and *tert*-butyl isocyanide (96 mg, 1.15 mmol) were added and the suspension was stirred for 3 h. The reaction mixture was warmed to $21\text{ }^{\circ}\text{C}$, stirred for 60 h and then all volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc–hexane, 1:1) to afford **5-M** (211 mg, 40%, *d.r.* = 4:4:1:1) as yellow oil.



IR (neat): 3320–3200 (N–H), 3090–2880 (C–H), 1740 (C=O), 1660 (NC=O), 1250, 1235, 1150 cm^{-1} (C–F).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.07, * 1.08, * 1.32, 1.33 (4 s, 9 H, CMe_3), 1.26, 1.30 (2 t, J = 7.1 Hz each, 3 H, OEt), 1.75 (ddd, J = 3.1, 9.1, 14.0 Hz, 0.4 H, CH_2), 1.80 (*s*_{br}, 1 H, NH), 1.88 (ddd, J = 4.1, 8.3, 13.9 Hz, 0.4 H, CH_2), 1.98 (ddd, J = 6.0, 10.0, 13.9 Hz, 0.4 H, CH_2), 2.16* (ddd, J = 6.3, 10.3, 14.6 Hz, 0.1 H, CH_2), 2.21 (ddd, J = 4.0, 10.8, 14.5 Hz, 0.4 H, CH_2), 2.31* (ddd, J = 5.1, 10.0, 14.6 Hz, 0.1 H, CH_2), 2.67* (ddd, J = 4.3, 9.7, 14.0 Hz, 0.1 H, CH_2), 2.80–3.10 (m, 1.8 H, CH/ CH_2), 3.27* (dd, J = 10.2, 18.8 Hz, 0.1 H, CH), 3.29–3.42 (m, 1.3 H, CH/ CH_2), 3.42 (dd, J = 5.8, 8.0 Hz, 0.1 H, CH), 3.50 (dd, J = 6.1, 7.5 Hz, 0.4 H, CH), 3.68, 3.69, 3.74, * 3.75* (4 s, 3 H, OMe), 4.13* (q, J = 6.9 Hz, 0.2 H, OEt), 4.15–4.70 (m, 1.8 H, OEt), 6.43, * 6.54, * 6.68, 6.78 (4 s, 1 H, NH), 7.15–7.38 (m, 5 H, Ph). Signals marked with an asterisk were assigned to the minor diastereomers.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz): δ = 13.9, 14.0 (2 q, OEt), 28.29, 28.32, 50.2, * 50.4, * 50.8, 51.0 (2 q, 4 s, CMe_3), 29.8, 30.1, * 30.3, 30.5* (4 t, C-3), 39.0, 39.3, 39.8, * 40.1* (4 t, C-3'), 44.0, * 46.7, 47.2, 47.5* (4 dq, $^2J_{\text{CF}}$ = 27 Hz each, C-2), 51.97, 51.99, 52.11, * 52.13* (4 q, OMe), 59.5, 59.9, 60.1, * 60.3* (4 d, NCH), 61.5, 62.1, * 62.15, * 62.4 (4 d, C-2'), 62.0, 62.97, * 63.01* (3 t, OEt), 125.2 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 280 Hz, CF_3), 127.0, * 127.07, 127.12, 128.1, 129.11, 129.15, 129.28, * 129.38, * 136.63, 136.75, 137.32, * 137.38* (8 d, 4 s, Ph), 167.1–167.5 (m, C-1), 170.8, * 171.1, * 171.4, 171.5, * 171.6, 173.9, 174.2, 174.5, * 174.5 (9 s, CO_2Me , CO_2Et , CONH). Signals marked with an asterisk were assigned to the minor diastereomers.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ = -68.3 to -68.1 (4 d, $^3J_{\text{HF}}$ = 8.8 Hz each, CF_3).

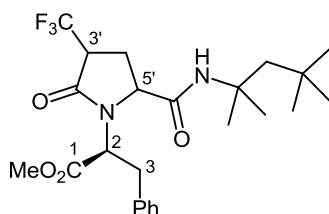
HRMS (ESI-TOF): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_5$: 483.2077; found: 483.2095.

Anal. calcd for $C_{22}H_{31}F_3N_2O_5$ (460.5): C, 57.38; H, 6.79; N, 6.08; found: C, 57.40; H, 6.53; N, 6.06.

Methyl 2-[2-Oxo-3-trifluoromethyl-5-(1,1,3,3-tetramethylbutylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl]-3-phenylpropanoate (**5-O**)

Amide **5-L** (509 mg, 0.985 mmol, *d.r.* = 4:4:1:1) was dissolved in *n*-Bu₂O (5 mL) and the solution was heated to 150 °C for 5 d in a sealed tube. All volatiles were removed under reduced pressure. A ¹H NMR spectrum of the crude product indicated the presence of **5-O** in a diastereomeric ratio of ca. 55:27:13:5. The residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc–hexane, 1:1) to afford 95 mg (21%) of diastereomer **5-Oa** as colorless oil, 14 mg (3%) of diastereomer **5-Ob** as colorless oil, 14 mg (3%) of diastereomer **5-Oc** as colorless solid and 106 mg (23%) of a mixture of diastereomers **5-Oa** and **5-Od** (*d.r.* = 1:1) as colorless oil. Diastereomers **5-Oa**, **5-Oc** are *trans*-isomers and diastereomers **5-Ob**, **5-Od** are *cis*-isomers.

Analytical data of **5-Oa**:



$[\alpha]_D^{23}$ -77.5 (*c* = 0.41, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.95 (s, 9 H, CMe₃), 1.33, 1.38 (2 s, 6 H, Me), AB system (δ_A = 1.74, δ_B = 1.81, J_{AB} = 14.9 Hz each, 2 H, CH₂), 2.00 (ddd, J = 9.8, 12.1, 13.4 Hz, 1 H, 4'-H), 2.23 (ddd, J = 1.2, 8.7, 13.4 Hz, 1 H, 4'-H), 2.89 (dd, J = 1.2, 9.8 Hz, 1 H, 5'-H), 3.14–3.26 (m, 1 H, 3'-H), 3.20* (ddq, J = 8.7, 12.1 Hz, $^3J_{FH}$ = 8.8 Hz, 1 H, 3'-H), 3.29–3.42 (m, 2 H, 3-H), 3.86–3.93 (m, 1 H, 2-H), 3.89 (s, 3 H, OMe), 7.06–7.40 (m, 5 H, Ph), 7.63 (s, 1 H, NH). For the signal marked with an asterisk the exact coupling constants were obtained by simulation with the spin simulation module of Mestrenova software.

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ = 26.6 (t, C-4'), 28.9, 29.7 (2 q, Me), 31.4, 31.8 (q, s, CMe₃), 34.4 (t, CH₂), 44.4 (dq, $^2J_{CF}$ = 29.8 Hz, C-3'), 50.3 (t, C-3), 53.5 (q, OMe), 56.0 (s, NCMe₂), 60.5 (d, C-5'), 61.8 (d, C-2), 124.5 (q, $^1J_{CF}$ = 278, CF₃), 127.7, 129.14, 129.2, 136.4 (3 d, s, Ph), 168.0 (q, $^3J_{CF}$ = 3.2 Hz, C-2'), 169.14, 170.7 (2 s, CONH, C-1).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ = -68.7 (d, $^3J_{HF}$ = 8.8 Hz, CF₃).

HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₄H₃₃F₃N₂NaO₄: 493.2285; found: 493.2280.

Analytical data of 5-Ob:

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.03 (s, 9 H, CMe_3), 1.37, 1.43 (2 s, 6 H, Me), 1.78 (s, 2 H, CH_2), 2.17–2.23 (m, 2 H, 4'-H), 2.18* (ddd, J = 6.5, 7.3, 14.2 Hz, 1 H, 4'-H), 2.60 (ddd, J = 9.0, 10.5, 14.2 Hz, 1 H, 4'-H), 3.09–3.21 (m, 1 H, 3'-H), 3.12* (ddq, J = 7.3, 10.5 Hz, $^3J_{\text{FH}}$ = 9.2 Hz, 1 H, 3'-H), 3.26, 3.340 (AB part of an ABX system, J_{AB} = 15.0 Hz, J_{AX} = 10.5 Hz, J_{BX} = 5.6 Hz, 1 H each, 3-H), 3.79 (s, 3 H, OMe), 3.94 (dd, J = 6.5, 9.0 Hz, 1 H, 5'-H), 4.72 (dd, J = 5.6, 10.5 Hz, 1 H, 2-H), 6.85 (s, 1 H, NH), 7.21–7.38 (m, 5 H, Ph). For the signals marked with an asterisk the exact coupling constants were obtained by simulation with the spin simulation module of Mestrenova software.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz): δ = 25.1 (t, C-4'), 28.1, 28.9 (2 q, Me), 31.5, 31.6 (q, s CMe_3), 34.1 (t, CH_2), 45.0 (dq, $^2J_{\text{CF}}$ = 29.4 Hz, C-3'), 51.6 (t, C-3), 53.0 (q, OMe), 56.0 (s, NCMe_2), 58.4 (d, C-5'), 59.6 (d, C-2), 124.3 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 279, CF_3), 127.4, 128.5, 129.1, 136.0 (3 d, s, Ph), 169.1, 170.8 (2 s, CONH, C-1), 169.9 (q, $^3J_{\text{CF}}$ = 2.6 Hz, C-2').

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ = -68.1 (d, $^3J_{\text{HF}}$ = 9.2 Hz, CF_3).

Analytical data of 5-Oc:

mp = 107–110 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ +11.3 (c = 0.12, CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.02 (s, 9 H, CMe_3), 1.41, 1.46 (2 s, 6 H, Me), AB system (δ_{A} = 1.75, δ_{B} = 1.81, J_{AB} = 14.9 Hz each, 2 H, CH_2), 2.15 (ddd, J = 9.5, 10.7, 13.2 Hz, 1 H, 4'-H), 2.34 (ddd, J = 1.8, 8.7, 13.2 Hz, 1 H, 4'-H), 3.06, 3.29 (AB part of an ABX system, J_{AB} = 14.8 Hz, J_{AX} = 9.5 Hz, J_{BX} = 6.9 Hz, 1 H each, 3-H), 3.33–3.39 (m, 1 H, 3'-H), 3.95 (dd, J = 1.8, 9.5 Hz, 1 H, 5'-H), 3.69 (s, 3 H, OMe), 4.98 (dd, J = 6.9, 9.5 Hz, 1 H, 2-H), 6.83 (s, 1 H, NH), 7.13–7.35 (m, 5 H, Ph).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz): δ = 27.3 (t, C-4'), 28.5, 29.2 (2 q, Me), 31.6, 31.8 (q, s CMe_3), 34.7 (t, CH_2), 44.6 (dq, $^2J_{\text{CF}}$ = 29.3 Hz, C-3'), 51.8 (t, C-3), 52.9 (q, OMe), 56.22, 56.22 (s, d NCMe_2 , C-5'), 58.0 (d, C-2), 124.6 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 278, CF_3), 127.5, 128.5, 129.1, 135.2 (3 d, s, Ph), 169.2 (q, $^3J_{\text{CF}}$ = 2.3 Hz, C-2'), 169.4, 171.9 (2 s, CONH, C-1).

Other spectroscopic data are missing.

The following signals were assigned to 5-Od in a mixture with 5-Oa:

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.02 (s, 9 H, CMe_3), 2.84 (dd, J = 4.3, 9.9 Hz, 1 H, 5'-H), 3.00–3.14 (m, 1 H, 3'-H), 3.35, 3.47 (AB part of an ABX system, J_{AB} = 14.1 Hz, J_{AX} = 11.4 Hz, J_{BX} = 5.8 Hz, 1 H each, 3-H), 3.68 (s, 3 H, OMe), 6.84 (s, 1 H, NH).

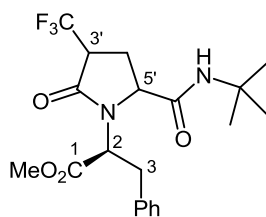
^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 24.6$ (tq, $^3J_{\text{CF}} = 2.3$ Hz, C-4'), 28.5, 29.3 (2 q, Me), 31.3, 31.6 (q, s, CMe_3), 33.5 (t, CH_2), 44.9* (dq, $^2J_{\text{CF}} = 29.3$ Hz, C-3'), 50.5 (t, C-3), 53.4 (q, OMe), 55.7 (s, NCMe_2), 60.2 (d, C-5'), 62.2 (d, C-2), 124.4 (q, $^1J_{\text{CF}} = 279$, CF_3), 127.6, 128.9, 129.08, 136.6 (3 d, s, Ph), 168.1 (q, $^3J_{\text{CF}} = 2.8$ Hz, C-2'), 169.08, 170.1 (2 s, CONH, C-1).

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): $\delta = -69.1$ (d, $^3J_{\text{HF}} = 8.9$ Hz, CF_3).

Methyl 2-(2-Oxo-3-trifluoromethyl-5-(*tert*-butylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl)-3-phenylpropanoate (5-P)

Amide **5-M** (89 mg, 0.215 mmol, *d.r.* = 4:4:1:1) was dissolved in *n*-Bu₂O (5 mL) and the solution was heated to 150 °C for 5 d in a sealed tube. All volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel, EtOAc–hexane, 1:1) to afford 27 mg (34%) of the major diastereomer **5-Pa** as colorless oil and 8 mg (10%) of **5-P** as a mixture of **5-Pa** and two minor diastereomers **5-Pb** and **5-Pc** (*d.r.* = 1:2:4) as colorless oil. **5-Pa** and **5-Pb** are *trans*-isomers and **5-Pc** is a *cis*-isomer.

Analytical data of **5-Pa**:



^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.31$ (s, 9 H, CMe_3), 2.00 (ddd, $J = 9.6, 12.0, 13.3$ Hz, 1 H, 4'-H), 2.23 (ddd, $J = 1.2, 8.6, 13.3$ Hz, 1 H, 4'-H), 2.92 (dd, $J = 1.2, 9.6$ Hz, 1 H, 5'-H), 3.15–3.27 (m, 1 H, 3'-H), 3.21* (ddq, $J = 8.6, 12.0$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 8.6$ Hz, 1 H, 3'-H), 3.29–3.40 (m, 2 H, 3-H), 3.88 (s, 3 H, OMe), 3.93 (dd, $J = 6.2, 10.0$ Hz, 1 H, 2-H), 7.07–7.39 (m, 5 H, Ph), 7.73 (s, 1 H, NH). For the signal marked with an asterisk the exact coupling constants were obtained by simulation with the spin simulation module of Mestrenova software.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz): $\delta = 26.9$ (t, C-4'), 28.7, 52.0 (q, s, CMe_3), 34.5 (t, C-3), 44.4 (dq, $^2J_{\text{CF}} = 29.6$ Hz, C-3'), 53.5 (q, OMe), 60.4 (d, C-5'), 61.8 (d, C-2), 124.6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 278$, CF_3), 127.7, 129.2, 136.4 (2 d, s, Ph), 168.3 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz, C-2'), 169.4, 170.7 (2 s, CONH, C-1).

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): $\delta = -68.7$ (d, $^3J_{\text{HF}} = 8.6$ Hz, CF_3).

The following signals were assigned to **5-Pb** and **5-Pc** in mixture with **5-Pa**:

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.29, 1.36$ (s, 9 H, CMe_3), 2.01–2.08, 2.11–2.44 (2 m, 2 H, 4'-H), 2.84 (dd, $J = 3.6, 10.2$ Hz, 0.7 H, 5'-H), 2.91* (dd, $J = 1.3, 9.7$ Hz, 0.3 H, 5'-H), 3.00–3.11

(m, 1 H, 3'-H), 3.21–3.45 (m, 2 H, 3-H), 3.68* (s, 1 H, OMe), 3.88 (s, 3 H, OMe), 3.93 (dd, $J = 5.2, 11.8$ Hz, 0.7 H, 2-H), 4.97* (dd, $J = 6.8, 9.5$ Hz, 0.3 H, 2-H), 7.06–7.38 (m, 5 H, Ph), 6.83 (s, 0.3 H, NH), 7.43 (s, 0.7 H, NH). Signals marked with with an asterisk were assigned to **5-Pb**.

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): $\delta = -69.1^*$ (d, $^3J_{\text{HF}} = 8.5$ Hz, 1 F, CF_3), -68.3 (d, $^3J_{\text{HF}} = 9.2$ Hz, 2 F, CF_3). Signals marked with with an asterisk were assigned to **5-Pb**.

Other spectroscopic data are missing.

6. “1,3-Dipolar Cycloadditions of Ethyl 3,3,3-Trifluoro-2-diazopropanoate to Alkynes and [1,5] Sigmatropic Rearrangements of the Resulting 3H-Pyrazoles: Synthesis of Mono-, Bis- and Tris(trifluoromethyl)-Substituted Pyrazoles”

Dieses Kapitel wurde in folgender Zeitschrift publiziert:

D. Gladow, S. Doniz-Kettenmann, H.-U. Reißig, *Helv. Chim. Acta* **2014**, 97, 808-821.

Der Originalartikel ist erhältlich unter:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.201400032/abstract>

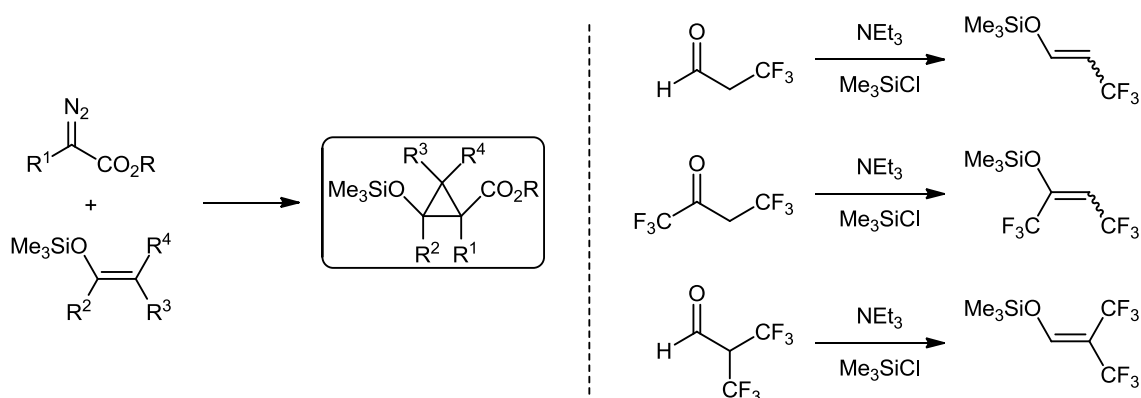
Das sechste Kapitel beschreibt die Reaktivität von Diazotrifluorbrenztraubensäureethylester als Komponente in der 1,3-dipolaren Cycloaddition an Mehrfachbindungen. Es wurde gefunden, dass die Umsetzung mit besonders elektronenarmen und -reichen Alkinen effizient die erwarteten 3*H*-Pyrazole erbrachte. Elektronisch weniger aktivierte Alkine reagierten dagegen sehr langsam bis gar nicht. Die Isomerisierung (VAN ALPHEN-HÜTTEL-Umlagerung) der gebildeten 3*H*-Pyrazole zu 1*H*-Pyrazolen war für elektronenarme Pyrazole schneller, wobei in keinem Fall die Wanderung einer Trifluormethyl-Gruppe beobachtet wurde. Durch Deacylierung der Umlagerungsprodukte wurden verschiedene trifluormethylsubstituierte Pyrazole erhalten.

Die Verbindungen **13**, **14**, **15** und **25** wurden von Herr Doniz-Kettenmann im Rahmen seiner Bachelorarbeit hergestellt.

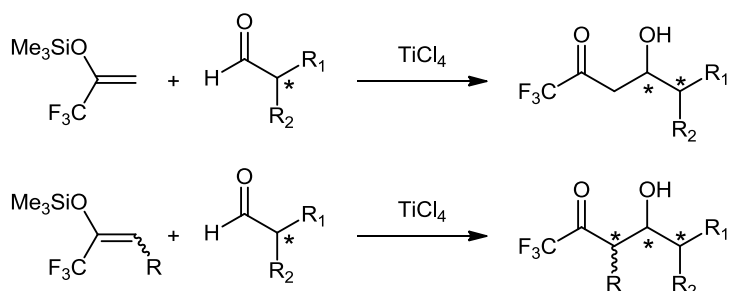
Ausblick

1. Darstellung und Folgereaktionen von Silylenolethern

Durch Cyclopropanierung von 1-perfluoralkyl- und -arylsubstituierten Silylenolethern wurden 2-Siloxycyclopropane erhalten. Die Einführung von Substituenten in β -Position des Enolethers sollte die Variabilität der Substitution am Cyclopropanderivat und die Diversität an möglichen Folgeprodukten erhöhen. Im Kontext fluorierter Verbindungen könnten ausgehend von literaturbekannten Ketonen die gezeigten Enolether dargestellt werden.



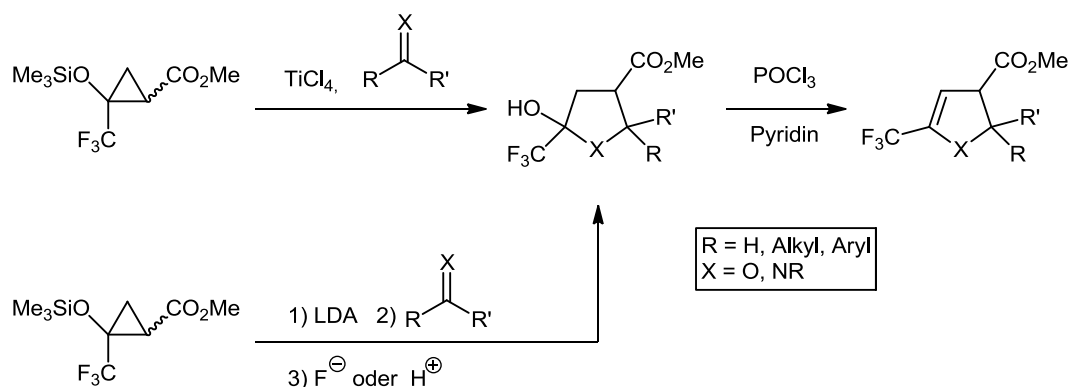
Die Polyketid-Ketten von Makroliden leiten sich von β -Hydroxycarbonylverbindungen ab, die zum Beispiel aus Mukaiyama-Aldol-Reaktionen erhalten werden. In diesem Zusammenhang könnten Mukaiyama-Aldol-Reaktionen perfluoralkyl- und -arylsubstituierter Silylenolether untersucht werden, da bisher nur über den Einsatz monofluorierter Enolether berichtet wurde.^{[88],[89]}



2. Reaktionen von Siloxycyclopropanen

Die Studien zur Lewis-Säure-induzierten Ringöffnung und Addition von Cyclopropanderivaten an elektrophile Doppelbindungen könnten vertieft werden. Hier sollte zunächst die

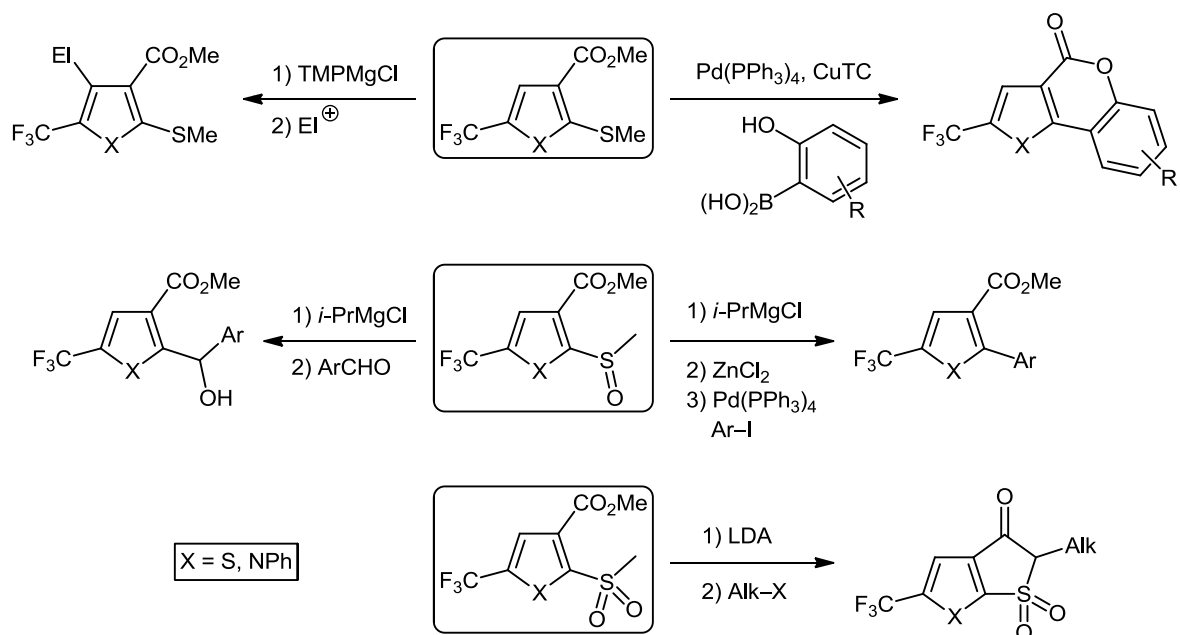
Effizienz dieser Reaktion gesteigert werden, um anschließend auch Aldehyde und Imine als Elektrophile zu untersuchen. Eine Dehydratisierung der primären Produkte mit Phosphoroxchlorid/Pyridin wäre ebenfalls denkbar. Die Deprotonierung von Siloxycyclopropanen und Addition der Esterenolate an Ketone wurde bereits an einem Beispiel verifiziert. Hier könnten auch andere Elektrophile untersucht werden.



Diese Reaktionen könnten auch mit den unter 1. aufgeführten Siloxycyclopropanen aus neuen Enolethern durchgeführt werden.

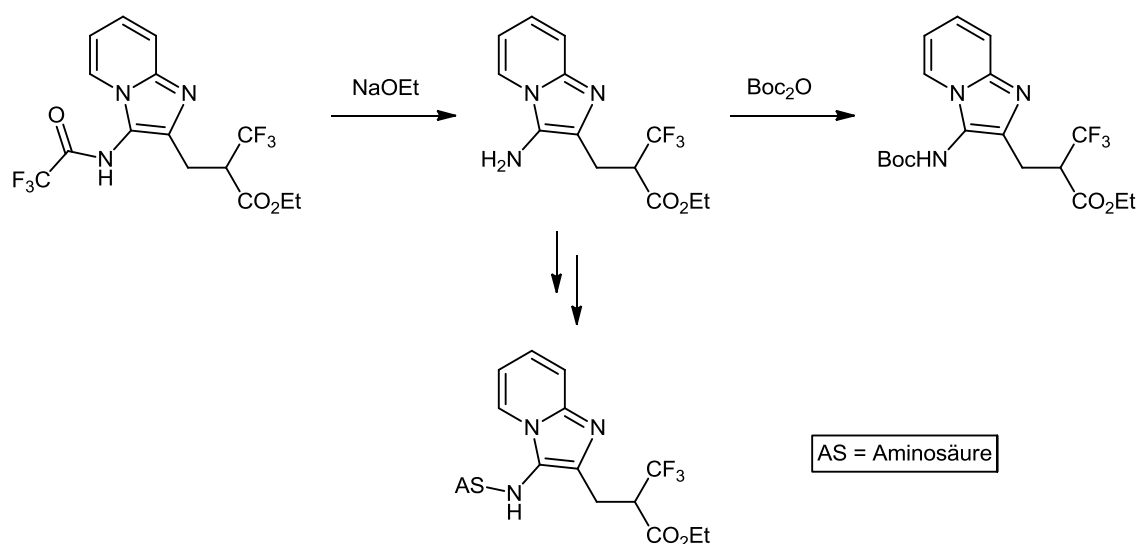
3. Folgechemie der Thiophene und Pyrrole

Durch Kupplung der methylthiosubstituierten Pyrrole bzw. Thiophene mit 2-Hydroxybenzboronsäure könnten Pyrrolo- und Thienocumarinderivate synthetisiert werden.^[92] Eine Funktionalisierung der Heterocyclen in 4-Position könnte durch Deprotonierung mit sterisch gehinderten Amiden wie TMPMgCl (TMP = Tetramethylpiperidin) und Reaktion mit Elektrophilen erreicht werden.^[93] Desweiteren könnten die Heterocyclen über Magnesierung der Sulfoxide und Addition der metallierten Spezies an Elektrophile in 2-Position funktionalisiert werden.^[93] Es sollte untersucht werden, ob sich die Thienyl- und Pyrrolylsulfone in einer Reaktionssequenz aus Deprotonierung, Cyclisierung und Alkylierung zu neuen Vertretern der Thienothiophene und Thienopyrrole umsetzen lassen.



4. Optimierung der Syntheseroute zu trifluormethylsubstituierten δ -Aminosäuren

Das über die GROEBKE-BLACKBURN-BIENAYMÉ-Reaktion erhaltene Trifluoracetamid sollte mit Natriumethanolat entschützt werden und das Amin für Peptidkupplungen genutzt werden. Zusätzlich sollte die Boc-Schutzung des Amins optimiert werden, um nur das einfach Boc-geschützte Amin zu erhalten. Es könnte dabei auf den Zusatz von DMAP verzichtet werden.



5. *Biologische Aktivitäten der dargestellten Heterocyclen*

In Kooperationen sollten die biologischen Aktivitäten der fluorierten Heterocyclen evaluiert werden. So wurden Pyridazinonderivate beispielsweise als Inhibitoren der NS5B-RNA-abhängigen RNS-Polymerase (RdRP) untersucht, welche ein therapeutisches Ziel für die Entwicklung von neuartigen Antihepatitis-C-Virus-Medikamenten darstellt.^[90] Ein weiteres Beispiel beschreibt die Aktivität eines substituierten Pyridazinonderivats als inversen Agonisten des Histamin-H₃-Rezeptors.^[91]

Literaturverzeichnis

- [1] *Fluorinated Heterocyclic Compounds*, (Hrsg.: V. A. Petrov), John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, **2009**.
- [2] *Fluorinated Heterocycles*, (Hrsg.: A. Gakh, A., K. Kirk, L.), American Chemical Society, Washington, **2009**.
- [3] *Fluorine in Heterocyclic Chemistry, Bd. 1&2*, (Hrsg.: V. Nenajdenko), Springer, Berlin Heidelberg, **2014**.
- [4] M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555-6666.
- [5] R. Filler, Y. Kobayashi, L. M. Yagupolskii, *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, Elsevier, Amsterdam, **1993**.
- [6] D. B. Harper, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123-133.
- [7] J. T. Welch, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123-3197.
- [8] M. Schlosser, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1538-1556; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1496-1513.
- [9] T. Hiyama, *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, Berlin Heidelberg, **2000**.
- [10] B. K. Park, N. R. Kitteringham, P. M. O'Neill, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *41*, 443-470.
- [11] B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3-11.
- [12] P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [13] K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881-1886.
- [14] W. R. Dolbier Jr., *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 157-163.
- [15] K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013-1029.
- [16] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.
- [17] A. Tressaud, G. Haufe, *Fluorine and Health; Molecular Imaging, Biomedical Materials and Pharmaceuticals*, Elsevier, Amsterdam, **2008**.
- [18] *Unique Properties of Fluorine and their Relevance to Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, (Hrsg.: T. Yamazaki, T. Taguchi, I. Ojima), John Wiley & Sons, Chichester, UK, **2009**.
- [19] D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071-1081.

- [20] J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432-2506.
- [21] P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570-589.
- [22] G. Theodoridis, in *Advances in Fluorine Science, Bd. 2* (Hrsg.: A. Tressaud), Elsevier, **2006**, SS. 121-175.
- [23] *Fluorine in Organic Chemistry*, (Hrsg.: R. D. Chambers), Blackwell, New York, **2009**.
- [24] B. E. Smart, in *Organofluorine Chemistry – Principles and Commercial Applications* (Hrsg.: R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow), Plenum Press, New York, **1994**, SS. 57-88.
- [25] K. Mikami, Y. Itoh, M. Yamanaka, *Chem. Rev.* **2003**, *104*, 1-16.
- [26] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319.
- [27] a) D. J. Burton, Z.-Y. Yang, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 189-275. b) H. Uno, H. Suzukib, *Synlett* **1993**, 91-96. c) T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757-1778. d) M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 218-234; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 214-231. e) J.-A. Ma, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975-996. f) R. J. Lundgren, M. Stradiotto, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9510-9512; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9322-9324. g) N. Shibata, A. Matsnev, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, No. 65. h) M. S. Wiehn, E. V. Vinogradova, A. Togni, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 951-957. i) C. Czekelius, C. C. Tzschucke, *Synthesis* **2010**, 543-566. j) O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475-4521. k) T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470-477. l) S. Roy, B. T. Gregg, G. W. Gribble, V.-D. Le, S. Roy, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2161-2195. m) T. Besset, C. Schneider, D. Cahard, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5048-5050. n) Z. Jin, G. B. Hammond, B. Xu, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 67-83. o) G. K. S. Prakash, P. V. Jog, P. T. D. Batamack, G. A. Olah, *Science* **2012**, *338*, 1324-1327. p) C. Hollingworth, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2929-2942. q) P. Chen, G. Liu, *Synthesis* **2013**, *45*, 2919-2939. r) P. S. Fier, J. F. Hartwig, *Science* **2013**, *342*, 956-960. s) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8372-8423; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264.
- [28] P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem.–Eur. J.* **2006**, *12*, 2579-2586.
- [29] T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579-3582.
- [30] K. Stanek, R. Koller, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7678-7685.
- [31] M. Oishi, H. Kondo, H. Amii, *Chem. Commun.* **2009**, 1909-1911.

- [32] H. Morimoto, T. Tsubogo, N. D. Litvinas, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3877-3882; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3793-3798.
- [33] Y. Fujiwara, J. A. Dixon, F. O'Hara, E. D. Funder, D. D. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, B. Herle, N. Sach, M. R. Collins, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Nature* **2012**, *492*, 95-99.
- [34] G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757-786.
- [35] a) *Fluorine-Containing Synthons*, (Hrsg.: V. A. Soloshonok), American Chemical Society, Washington, **2005**. b) M. Schlosser, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5558-5572; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5432-5446.
- [36] M. E. Pierce, R. L. Parsons, L. A. Radesca, Y. S. Lo, S. Silverman, J. R. Moore, Q. Islam, A. Choudhury, J. M. D. Fortunak, D. Nguyen, C. Luo, S. J. Morgan, W. P. Davis, P. N. Confalone, C.-y. Chen, R. D. Tillyer, L. Frey, L. Tan, F. Xu, D. Zhao, A. S. Thompson, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, R. Reamer, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536-8543.
- [37] a) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3207-3258. b) Kelly, C. B.; Mercadante, M. A.; Leadbeater, N. E. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11133.
- [38] Dieses Thema wird kontrovers diskutiert, siehe z.B.: R. J. Linderman, E. A. Jamois, *J. Fluorine Chem.* **1991**, *53*, 79-91.
- [39] M. H. Gelb, J. P. Svaren, R. H. Abeles, *Biochemistry* **1985**, *24*, 1813-1817.
- [40] R. P. Singh, G. Cao, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2873-2876.
- [41] a) W. A. Donaldson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589-8627. b) H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050. c) L. A. Wessjohann, W. Brandt, T. Thiemann, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625-1648. d) F. Brackmann, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493-4537.
- [42] D. L. Boger, D. S. Johnson, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1542-1580; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1438-1474.
- [43] U. Petersen, S. Bartel, K.-H. Bremm, T. Himmler, A. Krebs, T. Schenke, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1996**, *105*, 683-687.
- [44] Ausgewählte Übersichtsartikel und Buchkapitel: a) D. Wendisch, in *Methods in Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Bd. 4, 3. Teil, 4. Ausg. (Hrsg.: E. Müller), Thieme, Stuttgart, **1971**. b) S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 66-72 c) H.-U. Reißig, in *The Chemistry of the Cyclopropyl Group* (Hrsg.: Z. Rappoport), John Wiley and Sons, London, **1987**, SS. 375-443. d) H. N. C. Wong, M. Y. Hon, C. W. Tse, Y. C.

- Yip, J. Tanko, T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165-198. e) A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, in *Science of Synthesis, Bd. 48* (Hrsg.: I. Fleming), Thieme, Stuttgart, **2009**, SS. 477-613.
- [45] Für frühe Beispiele dieser Verbindungsklasse, siehe: D. J. Cram, A. Ratajczak, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2198-2200; D. J. Cram, E. W. Yankee, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6329-6331.
- [46] E. Wenkert, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 27-31.
- [47] H.-U. Reißig, E. Hirsch, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 839-840; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 813-814.
- [48] Übersichtsartikel: a) H.-U. Reißig, in *Small Ring Compounds in Organic Synthesis III*: Bd. 144 von *Topics in Current Chemistry*, (Hrsg.: A. d. Meijere), Springer, Berlin, Heidelberg, **1988**, SS. 73-135. b) H.-U. Reißig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196. c) F. Gnad, O. Reiser, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1603-1624. d) M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321-347. e) F. De Simone, J. Waser, *Synthesis* **2009**, 3353-3374. f) C. A. Carson, M. A. Kerr, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051-3060. g) T. F. Schneider, J. Kaschel, S. I. Awan, B. Dittrich, D. B. Werz, *Chem.–Eur. J.* **2010**, *16*, 11276-11288. h) M. Y. Mel'nikov, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, *Mendeleev Commun.* **2011**, *21*, 293-301. i) M. A. Cavitt, L. H. Phun, S. France, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 804-818. Zu theoretischen Berechnungen zu DA-Cyclopropanen, siehe: T. F. Schneider, D. B. Werz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1848-1851. Beispiele von trifluormethylsubstituierten DA-Cyclopropanen, siehe: O. O. Grygorenko, O. S. Artamonov, I. V. Komarov, P. K. Mykhailiuk, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 803-823.
- [49] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259-278; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*, 239-258.
- [50] R. A. Novikov, A. V. Tarasova, V. A. Korolev, V. P. Timofeev, Y. V. Tomilov, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3251-3255; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3187-3191.
- [51] a) T. Ye, M. A. McKervery, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091-1160. b) G. Maas, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186-8195.
- [52] M. P. Doyle, M. A. McKervery, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, **1998**.
- [53] E. Kunkel, I. Reichelt, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 512-530.
- [54] a) M. P. Doyle, *Russ. Chem. Bull.* **1994**, *43*, 1770-1782. b) M. P. Doyle, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1123-1128. c) M. P. Doyle, W. Hu, *Synlett* **2001**, 1364-1370.

- [55] a) E. Kunkel, I. Reichelt, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 802-819. b) T. Kunz, A. Janowitz, H.-U. Reißig, *Synthesis* **1990**, 43-47. c) H.-U. Reißig, I. Reichelt, T. Kunz, *Org. Synth.* **1993**, 71, 189-199.
- [56] E. L. Grimm, H.-U. Reißig, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 242-244.
- [57] I. Reichelt, H.-U. Reißig, *Synthesis* **1984**, 786-787.
- [58] R. Zimmer, A. Ziemer, M. Gruner, I. Brüdgam, H. Hartl, H.-U. Reißig, *Synthesis* **2001**, 1649-1658.
- [59] I. Veljkovic, R. Zimmer, H.-U. Reißig, I. Brüdgam, H. Hartl, *Synthesis* **2006**, 2677-2684.
- [60] H. Özbek, I. Veljkovic, H.-U. Reißig, *Synlett* **2008**, 3145-3148.
- [61] a) M. H. Beyzavi, D. Lentz, H.-U. Reißig, A. Wiehe, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 269-282. b) M. H. Beyzavi, D. Lentz, H.-U. Reißig, A. Wiehe, *Chem.–Eur. J.* **2013**, 19, 6203-6208. c) M. H. Beyzavi, C. Nietzold, H.-U. Reißig, A. Wiehe, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1409-1422.
- [62] H. U. Wagner, G. Boche, *Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem.* **1982**, 37B, 1339-1343 und darin enthaltene Zitate.
- [63] I. Reichelt, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 531-551.
- [64] a) C. Brückner, H.-U. Reißig, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 578-579; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 588-589. b) C. Brückner, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 465-470. c) C. Brückner, B. Suchland, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 471-473.
- [65] a) C. Brückner, H.-U. Reißig, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1512-1513. b) C. Brückner, H. U. Reissig, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2440-2450. c) C. Brückner, H. Holzinger, H. U. Reissig, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2450-2456.
- [66] W. Bretsch, H.-U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 175-178.
- [67] a) Ref. 48f. b) M. J. Campbell, J. S. Johnson, A. T. Parsons, P. D. Pohlhaus, S. D. Sanders, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6317-6325. c) T. P. Lebold, M. A. Kerr, *Pure Appl. Chem.* **2010**, 82, 1797-1812.
- [68] a) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8122; Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 5099. b) Yu, M.; Pantos, G. D.; Sessler, J. L.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1057. c) Morales, C. L.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2008**, 10, 157. d) Moustafa, M. M. A. R.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3168. e) Chagarovskiy, A. O.; Budynina, E. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 120.

- [69] a) H.-U. Reißig, H. Lorey, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1986, 1914-1923. b) H.-U. Reissig, I. Reichelt, H. Lorey, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1924-1939.
- [70] H.-U. Reissig, H. Holzinger, G. Glomsda, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3139-3150.
- [71] a) J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. b) B. B. Touré, D. G. Hall, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439-4486.
- [72] I. Ugi, S. Lohberger, R. Karl, in *Comprehensive Organic Synthesis, Bd. 2, 2. Teil, Sektion 4.6* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, SS. 1083-1109.
- [73] Übersichtsartikel zur UGI-Multikomponentenreaktion, siehe: a) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300-3344; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210. b) H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, *Chem.–Eur. J.* **2000**, *6*, 3321-3329. c) J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144. d) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2005**, *106*, 17-89. e) *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I&II, Bd. 23&25 von Topics in Heterocyclic Chemistry*, (Hrsg.: L. Banfi, A. Basso, R. Riva), Springer, Berlin Heidelberg, **2010**. f) A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083-3135.
- [74] Diese Reaktion vom U-3CR-Typ wurde 1988 unabhängig von drei verschiedenen Gruppen berichtet: a) K. Groebke, L. Weber, F. Mehlin, *Synlett* **1998**, 661-663. b) C. Blackburn, B. Guan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1495-1500. c) H. Bienaymé, K. Bouzid, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2349-2352; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234-2237.
- [75] a) K. Gewalt, E. Schinke, H. Böttcher, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94. b) R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, N. D. Sonawane, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 333. c) T. L. Fu, I. Wang, *Dyes Pigm.* **2008**, *76*, 590. d) Y. Huang, A. Dömling, *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 3. e) V. M. Tormyshev, D. V. Trukhin, O. Y. Rogozhnikova, T. V. Mikhalina, T. I. Troitskaya, A. Flinn, *Synlett* **2006**, 2559. f) Z. Puterová, A. Krutoskikova, D. Vegh, *ARKIVOC* **2010**, *i*, 209.
- [76] a) H. Özbek, D. Lentz, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6319-6322. b) T. H. Ngo, H. Berndt, D. Lentz, H.-U. Reißig, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9676-9683. c) T. H. Ngo, H. Berndt, M. Wilsdorf, D. Lentz, H.-U. Reißig, *Chem.–Eur. J.* **2013**, *19*, 15155-15165.
- [77] I. V. Kuvychko, J. B. Whitaker, B. W. Larson, T. C. Folsom, N. B. Shustova, S. M. Avdoshenko, Y.-S. Chen, H. Wen, X.-B. Wang, L. Dunsch, A. A. Popov, O. V. Boltalina, S. H. Strauss, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1399-1407.
- [78] P. Schlexer, B. Paulus, Freie Universität Berlin **2013**, unveröffentlichte Ergebnisse.

- [79] W. Wan, J. Hou, H. Jiang, Y. Wang, S. Zhu, H. Deng, J. Hao, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4212-4219.
- [80] H. M. Walborsky, G. E. Niznik, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 187-190.
- [81] a) C. Blackburn, B. Guan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1495-1500.
- [82] M. C. Pirrung, K. D. Sarma, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *126*, 444-445.
- [83] a) A. Lubineau, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2142-2144. b) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159-164.
- [84] S. K. Guchhait, C. Madaan, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3631-3634.
- [85] a) M. Ishizaki, K.-I. Kurihara, E. Tanazawa, O. Hoshino, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 101-110. b) B. B. Snider, Y. Ahn, S. M. O'Hare, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4217-4220.
- [86] L. Grehn, U. Ragnarsson, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 519-520; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 510-511.
- [87] a) S. J. Park, G. Keum, S. B. Kang, H. Y. Koh, Y. Kim, D. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7109-7112. b) A. Demharter, W. Hörl, E. Herdtweck, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 185-187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 173-175; diese Referenz enthält einen Fehler in der entsprechenden Strukturformel.
- [88] W. Wang, Q.-Y. Chen, Y. Guo, *Synlett* **2011**, 2705-2708.
- [89] Für eine wissenswerte Studie zur biologischen Aktivität eines fluorsubstituierten Macrolids, siehe: K. Nagai, T. A. Davies, L. M. Ednie, A. Bryskier, E. Palavecino, M. R. Jacobs, P. C. Appelbaum, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 3242-3245.
- [90] H. Yu, Y. Fang, X. Lu, Y. Liu, H. Zhang, *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, *83*, 89-105.
- [91] R. L. Hudkins, K. A. Josef, N. C. Becknell, L. D. Aimone, J. A. Lyons, J. R. Mathiasen, J. A. Gruner, R. Raddatz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1303-1306.
- [92] J. Liu, Y. Liu, W. Du, Y. Dong, J. Liu, M. Wang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7293-7297.
- [93] L. Melzig, C. B. Rauhut, N. Naredi-Rainer, P. Knochel, *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 5362-5372.

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Hans-Ulrich Reißig für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die Möglichkeit, ein so spannendes Thema zu bearbeiten. Vielen Dank für die intensive Betreuung und gleichermaßen große Freiheit in der Forschung. Ich denke, dass ich viel für meine Zukunft dazugelernt und Ihnen vieles zu verdanken habe. Auch danke ich Ihnen für das mir entgegengebrachte Vertrauen und Wohlwollen, nicht nur während meiner Promotion sondern auch in meiner Master- und Bachelorarbeit.

Herr Prof. Dr. Mathias Christmann danke ich für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Ich danke Herrn Dr. Reinhold Zimmer für unzählige hilfreiche Gespräche in fachlichen und organisatorischen Belangen, für das zeitintensive Korrekturlesen der Manuskripte sowie für die Zusammenarbeit bei den Multikomponentenreaktionen. Frau Carin Kietzmann danke ich für Ihre Hilfe in administrativen Angelegenheiten. Frau Luise Schefzig danke ich dafür, dass sie die Synthese von Ausgangsmaterialien und die nicht immer triviale Darstellung von wichtigen Verbindungen mit Präzision durchgeführt hat. Frau Christiane Groneberg danke ich vielmals für unzählige durchgeführte HPLC-Trennungen und aufgenommene IR-Messungen.

Desweiteren möchte ich mich bei meinen ehemaligen Kollegen Dr. Maurice Taszarek, Dr. Mrinal K. Bera, Dr. Thien H. Ngo für die Zusammenarbeit danken. Besonderer Dank gilt Dr. Gabriel Podolan, der für eine angenehme Atmosphäre im Labor und die – zugegeben oft sehr laute – Beschallung mit aufheiternder Musik gesorgt hat.

Herrn Prof. Dr. Dieter Lentz danke ich für entscheidende Hilfestellungen bei schwierigen Destillationen, für das Leihen eines Kolonnekopfes, den ich umgehend zurück bringen werde, für den Zugang zum NMR-Spektrometer der Anorganik, hilfreiche Gespräche zu NMR-Themen und die Bereitstellung von Reagenzien. Seiner Arbeitsgruppe und besonders Dr. Moritz Kühnel, Dr. Stefanie Fritz, Dr. Bernd Schmidt und Dr. Blazej Duda möchte ich für Hilfestellungen danken.

Der Service-Abteilung des Instituts für Chemie und Biochemie möchte ich für die Aufnahme zahlreicher EA-, NMR- und MS-Proben danken. Herr Dr. Schäfer danke ich für die Möglichkeit das NMR-Spektrometer selbst bedienen zu dürfen, was entscheidend zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat.

Carmen Stolze, Volker Rohde, Eileen Rothe, Dorian Reich, Max Stahnke, Ahmet Levent, Torsten Burkhardt, Sebastian Doniz Kettenmann und Deborah Schmidt, die mich im Rahmen ihrer Bachelorarbeit, ihres Forschungspraktikums oder ihrer Ausbildung experimentell unterstützt haben, bin ich zu größtem Dank verpflichtet.

Aus tiefstem Herzen danke ich meiner Frau Nadine, die mir immer beiseite stand und die sich während der vielen Abendstunden, die ich mit meiner Arbeit verbracht habe, liebevoll um unseren Sohn Leon gekümmert hat.

Meinen Eltern danke ich für ihre bedingungslose Unterstützung und ihre Liebe, ohne die mein Chemiestudium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären. Mein Bruder hat mich in jeder Lebenssituation unterstützt sowie durch spannende Experimente mein Interesse an den Naturwissenschaften und meine Liebe zur Chemie entfacht.