

**(S)-(-)-Curvularin als Leitstruktur für die  
Synthese neuartiger antiinflammatorischer  
Wirkstoffe**

Dissertation zur Erlangung des Grades  
„Doktor der Naturwissenschaften“  
am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften  
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Stephan Elzner

Mainz, 2005



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Chronisch-entzündliche Prozesse	1
1.1.1	Allgemeines	1
1.1.2	JAK/STAT-Signaltransduktionsweg	2
1.1.3	Cyclooxygenasen	4
1.1.4	NO-Synthasen	5
1.1.5	Therapie rheumatischer Arthritis	6
1.2	Screening der Extrakte von Pilzkulturen zur Identifizierung potentieller antiinflammatorischer Wirkstoffe	9
1.2.1	Für das Screening verwendete Zellkonstrukte	10
1.2.2	Ergebnisse des Screenings	12
1.3	( <i>S</i> )-Curvularin	14
1.4	Synthese von Makrolactonen	17
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>Allgemeiner Teil</b>	<b>22</b>
3.1	Totalsynthesen von ( <i>S</i> )-(-)-Curvularin und analogen Makrolactonsystemen	22
3.1.1	Retrosynthetische Betrachtung	22
3.1.2	Zwölfgliedriger Makrocyclen durch intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung	24
3.1.2.1	Darstellung des Arylessigsäurefragmentes	24
3.1.2.2	Totalsynthese von ( <i>RS</i> )-Curvularin	26
3.1.2.3	Synthese von 15-Desmethylcurvularin	28
3.1.3	Versuche zur Makrolactonisierung	31
3.1.4	Eine Strategie zur Totalsynthese von ( <i>S</i> )-(-)-Curvularin und analoger Makrolactone durch Ringschlussmetathese	34
3.1.4.1	Allgemeine Betrachtung	34
3.1.4.2	Studien zum Aufbau des makrocyclischen Systems am Beispiel der Darstellung von ( <i>R</i> )-Curvularin	36
3.1.4.3	Totalsynthese von ( <i>S</i> )-Curvularin	44
3.1.4.4	Funktionalisierung des Olefins in 12,13-Dehydrocurvularin	48
3.1.4.5	Variation der Ringgröße	54

3.2	Modifikation des Naturstoffes ( <i>S</i> )-(-)-Curvularin	60
3.2.1	Strukturvariation durch Elektrophile aromatische Substitution	60
3.2.2	Alkylierung und Acylierung der Phenolgruppen	63
3.2.3	Selektive Reduktion der Sauerstoff-Funktionalitäten	64
3.2.4	Darstellung der seco-Verbindungen	66
3.2.5	Glycosylierung von Curvularin	67
3.2.6	Konjugierte Cuprataddition an ( <i>S</i> )-10,11-Dehydrocurvularin	71
3.3	Strukturelle Analoga von Curvularin	74
3.3.1	Allgemeine Betrachtung	74
3.3.2	Acylierung von Dihydroxyphenylelessigsäure	74
3.3.3	Darstellung eines strukturell verwandten Tetralonsystems	76
3.3.4	Synthese substituierter Isochinolone	78
3.4	Biologische Evaluierung der synthetischen Curvularin-Derivate und -Partialstrukturen	86
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>93</b>
<b>5</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>98</b>
5.1	Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte	98
5.2	Versuche zu Kapitel 3.1.2	101
5.3	Versuche zu Kapitel 3.1.3	111
5.4	Versuche zu Kapitel 3.1.4	120
5.5	Versuche zu Kapitel 3.2.1	169
5.6	Versuche zu Kapitel 3.2.2	173
5.7	Versuche zu Kapitel 3.2.3	176
5.8	Versuche zu Kapitel 3.2.4	181
5.9	Versuche zu Kapitel 3.2.5	183
5.10	Versuche zu Kapitel 3.2.6	189
5.11	Versuche zu Kapitel 3.3.2	193
5.12	Versuche zu Kapitel 3.3.3	198
5.13	Versuche zu Kapitel 3.3.4	202
<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>220</b>

## Verwendete Abkürzungen

$\alpha$	spezifischer Drehwert
Abb.	Abbildung
absol.	Absolut
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
Ac <sub>2</sub> O	Acetanhydrid
All	Allyl
Aloc	Allyloxycarbonyl
Ar	Aryl
9-BBN	9-Borabicyclononan
Ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Bzl	Benzoyl
C	Konzentration
CH	Cyclohexan
COX	Cyclooxygenase
Cy	Cyclohexyl
$\delta$	chemische Verschiebung
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	Dichlorethan
Cy	Cyclohexyl
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIPEA	<i>N</i> -Ethyl-diisopropylamin
DMAP	4-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DV	Diastereomerenverhältnis
EE	Ethylacetat
eNOS	endotheliale NO-Synthase
ESI	Elektrospray-Massenspektroskopie
EtOH	Ethanol
Fa.	Firma
FD	Field-Desorption
GAS	Interferon- $\gamma$ -activated site
Gef.	gefunden
ges.	gesättigt
Glc	Glucose
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HOAt	7-Aza-1-hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungssäulen-Flüssigkeitschromatographie
i. Hochvak.	im Hochvakuum
IL	Interleukin
INF	Interferon
iNOS	induzierbare NO-Synthase
i. Vak.	im Vakuum

<i>J</i>	Kopplungskonstante
JAK	Janus-Kinase
kat.	katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
$\lambda$	Wellenlänge
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
MCPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
<i>m</i>	Multipllett
<i>M</i>	Molarität
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometrie
Mes	Mesityl
<i>N</i>	Normalität
NF	nuclear factor
Nf	Nonafluorbutansulfonyl
NMR	magnetische Kernresonanz
nNOS	neuronal NO-Synthase
PE	Petrolether
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub>	Prostaglandin F <sub>2<math>\alpha</math></sub>
PGH <sub>2</sub>	Prostaglandin-Endoperoxid H <sub>2</sub>
PGI <sub>2</sub>	Prostacyclin I <sub>2</sub>
Ph	Phenyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppm	Parts per million
<i>q</i>	Quartett
quant.	quantitativ
Raumtemp.	Raumtemperatur
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RP	reversed-phase
<i>s</i>	Singulett
Sdp.	Siedepunkt
Schmp.	Schmelzpunkt
STAT	Signal transducer and activator of transcription
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TNF	Tumor-Nekrosefaktor
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
Tos	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
TxA <sub>2</sub>	Thromboxan A <sub>2</sub>
UV	Ultraviolett
Zers.	Zersetzung

# 1 Einleitung

## 1.1 Chronisch-entzündliche Prozesse

### 1.1.1 Allgemeines

Entzündungsprozesse sind eine Antwort des Körpergewebes auf Verletzungen, ausgelöst durch verschiedene Faktoren wie mikrobielle Infektion, UV-Strahlung, Gewebsverletzungen oder Immunreaktionen. Ein Entzündungsprozess ist im Normalfall verbunden mit der Aufgabe, den ursächlichen Entzündungsreiz zu beseitigen und zugrundegegangenes Gewebe zu ersetzen.<sup>1</sup> Chronische Entzündungen hingegen sind Prozesse, bei denen oft kein äußerer Stimulus vorhanden ist. Die Abwehrreaktion richtet sich dann gegen körpereigenes Gewebe, das im Zuge des Entzündungsprozesses allmählich zugrunde geht.<sup>2</sup> Diese Erkrankungen entwickeln sich langsam und begleiten den Betroffenen dauerhaft.

Chronisch-entzündliche Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen sind sehr weit verbreitet. Beispiele für diese Krankheiten sind rheumatische Arthritis, chronische Bronchitis oder chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (u.A. Morbus Crohn). Von degenerativ-rheumatischen Erkrankungen beispielsweise sind in Deutschland insgesamt 5 Millionen Menschen betroffen, bei Frauen über 55 Jahren beträgt der Anteil der Betroffenen in der gesamten Bevölkerung 30 %. Analgetika und Antirheumatika sind in Deutschland die am häufigsten verordnete Medikamentengruppe noch vor Pharmaka gegen Hypertonie und Angina Pectoris (Beta-Blocker, Calcium-Blocker und Angiotensin-Hemmstoffen).<sup>3</sup> Trotz der weiten Verbreitung chronisch-entzündlicher Erkrankungen stehen gegenwärtig für diese Krankheitsbilder nur unzureichende therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung.

Bei der rheumatischen Arthritis liegt eine chronische Entzündung der Gelenkschleimhaut (Synovialis) vor. Im Laufe der Erkrankung kommt es zu einer Zerstörung der Gelenkknorpel sowie angrenzender knöcherner Bereiche. Mit dem Prozess geht eine schmerzhafte Schwellung sowie eine eingeschränkte Beweglichkeit des Gelenkes einher. Dieser Prozess kann zur Zerstörung des Gelenkes führen.

Die meisten chronisch-inflammatorischen Erkrankungen sind durch eine Akkumulation inflammatorischer Immunzellen (T-Lymphozyten, Plasma-Zellen, Monocyten/Makrophagen, Neutrophile) charakterisiert. Diese Immunzellen synthetisieren und exportieren (gemeinsam

---

<sup>1</sup> M. Kracht, J. Saklatvala, *Cytokine* **2002**, 3, 91-106.

<sup>2</sup> J. S. Smolen, G. Steiner, *Nature Reviews* **2003**, 2, 473-488.

<sup>3</sup> U. Schwabe, D. Paffrath, Arzneiverordnungsreport 2004, Springer-Verlag, Berlin.

mit Endothelzellen und Fibroblasten) ein komplexes Gemisch aus Lipiden, Wachstumsfaktoren, Cytokinen, Chemokinen und destruktiven Enzymen.<sup>2</sup> Durch die Freisetzung großer Mengen proinflammatorischer Cytokine im Verlauf des Entzündungsprozesses, vor allem Tumor-Nekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-17 (IL-17) und Interleukin-18 (IL-18), werden Signaltransduktionskaskaden, wie der nuclear-factor- $\kappa$ B-Signaltransduktionsweg (NF- $\kappa$ B-Signaltransduktionsweg) und der JAK/STAT-Signaltransduktionsweg ausgelöst, die eine Schlüsselstellung in inflammatorischen Prozessen einnehmen.<sup>1</sup> Sie führen in Zellen zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und damit schließlich zur Induktion von Genen, z. B. proinflammatorischer Enzyme (u. A. COX-2, iNOS). Jene Enzyme führen dann zu dem Entzündungsprozess sowie der damit einhergehenden Gewebedegradation.<sup>2</sup> Folglich bieten die Signaltransduktionskaskaden einen Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Therapeutika chronisch-entzündlicher Prozesse, die auf der Ebene der Genexpression die Synthese entzündungsrelevanter Enzyme und Proteine unterdrücken.<sup>1</sup>

### 1.1.2 JAK/STAT-Signaltransduktionsweg

Der JAK/STAT-Signaltransduktionsweg (JAK: Janus-Kinase) hat eine wesentliche Funktion bei der Regulation der Cytokin-abhängigen Genexpression. Nach Bindung verschiedener Cytokine an ihren Rezeptor kommt es zur Autophosphorylierung der JAKs, der Rezeptoren und schließlich der STATs (Signal transducer and activator of transcription), die als Transkriptionsfaktoren die Promotoren der cytokineregelten Gene aktivieren.<sup>4</sup> Es existieren vier Formen der Janus-Kinasen (JAK1, JAK2, JAK3 und Tyk2). Von den STAT-Proteinen sind insgesamt sieben Formen bekannt (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b und STAT6).<sup>5</sup>

In humanen Zellen ist die Induktion der Expression der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) hauptsächlich vom INF- $\gamma$ -JAK2-STAT-1 $\alpha$ -Signaltransduktionsweg abhängig.<sup>6</sup> Die Aktivierung dieses Signalweges erfolgt durch das Cytokin INF- $\gamma$ , das an einen homodimeren Rezeptor bindet. JAKs werden durch die Bindung des Liganden an den Rezeptor aktiviert und phosphorylieren sich selbst und den Rezeptor. STAT-1-Proteine können daraufhin an den

<sup>4</sup> K. Yamaoka, P. Saharinen, M. Pesu, V. E. T. Holt, O. Silennoinen, J. J. O'Shea, *Genome Biol.* **2004**, *12*, 253.

<sup>5</sup> J. J. O'Shea, M. Gadina, R. D. Schreiber, *Cell* **2002**, *109*, 121-131.

<sup>6</sup> a) A. Shiraishi, J. Dudler, M. Lotz, *J. Immunol.* **1997**, *159*, 3549-3554; b) H. Kleinert, T. Wallerath, G. Fritz et al. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 193-201.

Rezeptor anbinden und werden phosphoryliert. Die phosphorylierten STAT-1-Proteine dimerisieren daraufhin und können in den Zellkern eindringen. Dort binden sie an spezifische DNA-Sequenzen (GAS, Interferon- $\gamma$ -activated site), woraufhin die Transkription INF- $\gamma$ -induzierter Gene eingeleitet wird (Abbildung 1). Im weiteren Verlauf dieser Kaskade führen diese Prozesse zur Expression proinflammatorischer Enzyme (u.A. COX-2, iNOS), daher dürfte eine spezifische Hemmung des INF- $\gamma$ -JAK2-STAT-1 $\alpha$ -Signaltransduktionsweges bei überschießender iNOS-Expression anzustreben sein.

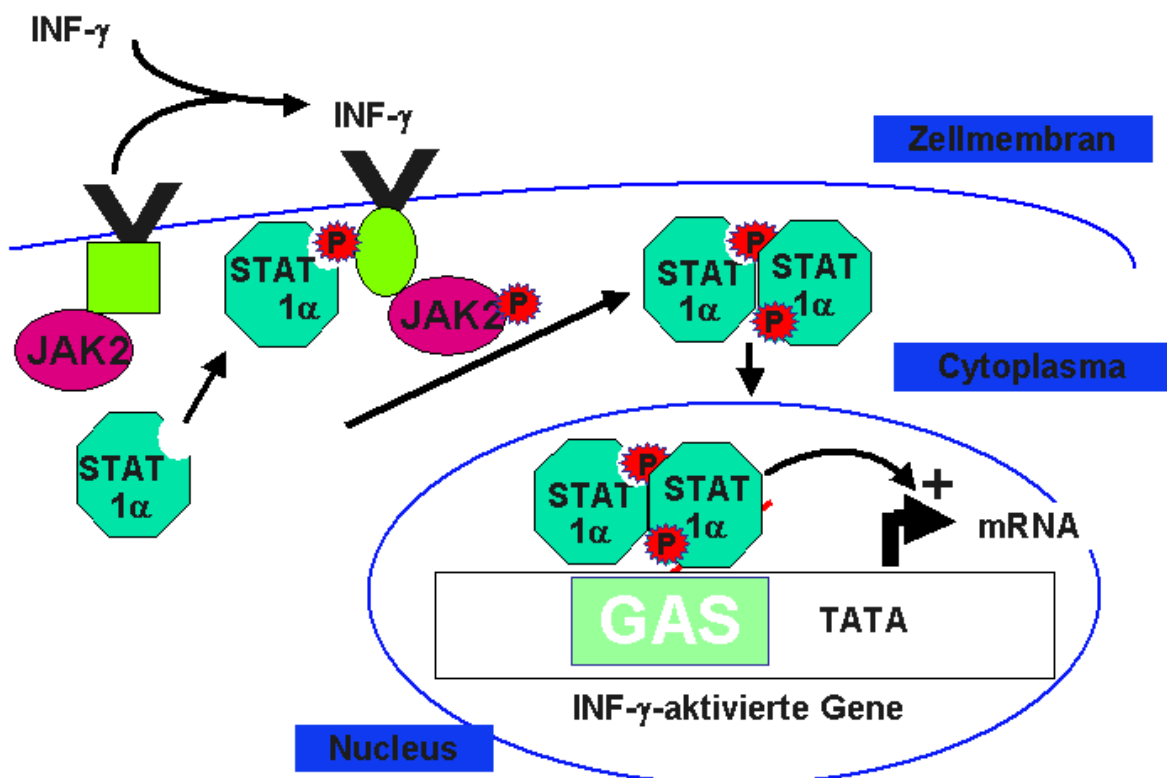
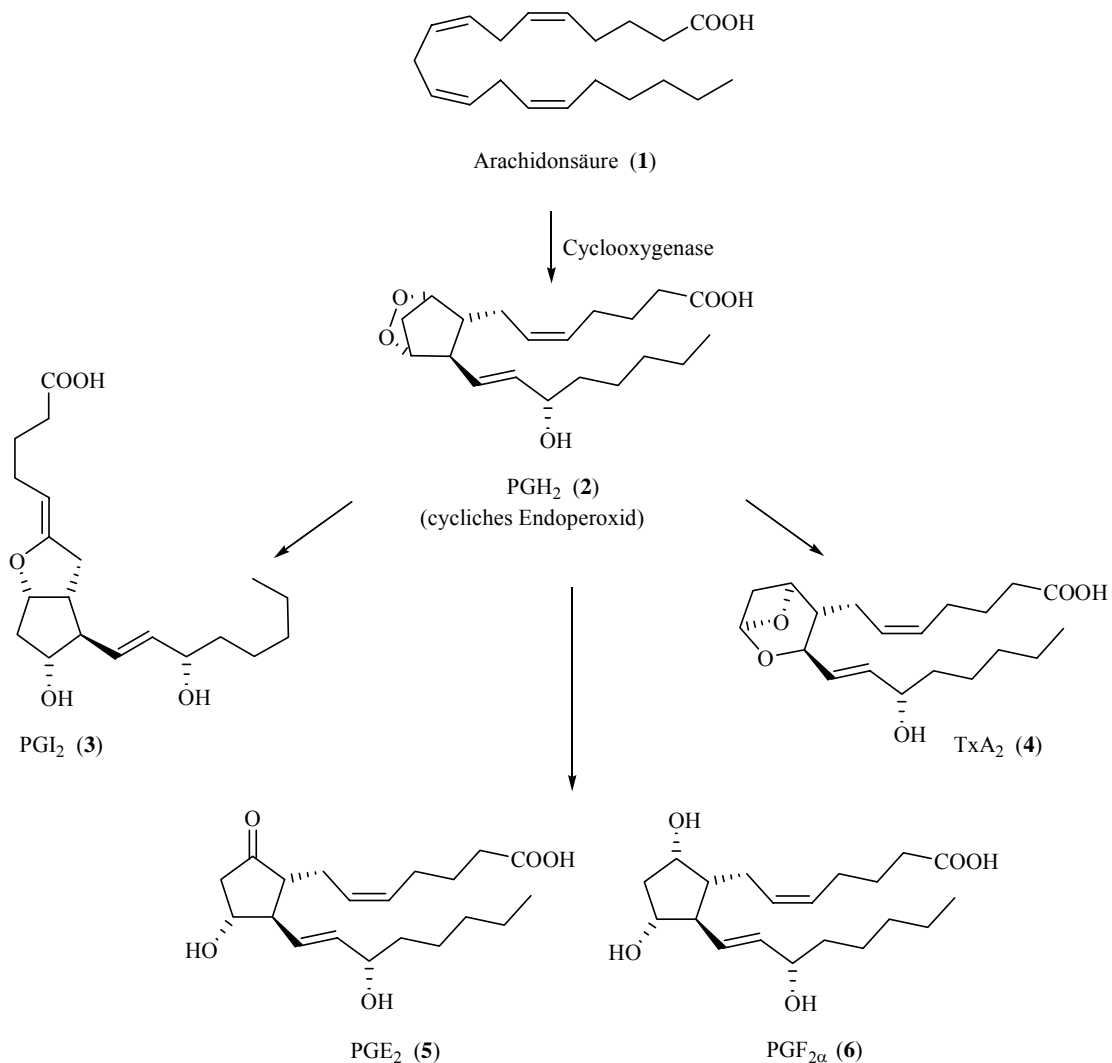


Abbildung 1: Der JAK/STAT-Signaltransduktionsweg

### 1.1.3 Cyclooxygenasen

Die Cyclooxygenase (auch: Prostaglandin-H<sub>2</sub>-Synthase) ist ein integrales Membranprotein. Sie formt Homodimere mit einer Masse von 140 kDa.<sup>7</sup> Das Enzym katalysiert die Oxidation von Arachidonsäure **1** zu dem cyclischen Endoperoxid PGH<sub>2</sub> **2** (Prostaglandin-Endoperoxid H<sub>2</sub>). Diese Reaktion stellt den ersten Schritt bei der Umwandlung von Arachidonsäure **1** in die verschiedenen Prostanoiden (Prostacyclin **3**, Thromboxane **4** und Prostaglandine **5/6**) dar (Schema 1).<sup>8</sup>



**Schema 1:** Biosynthese von Prostanoiden aus Arachidonsäure **1**.

<sup>7</sup> a) B. S. Selinsky, K. Gupta, C. T. Sharkey, P. J. Loll, *Biochemistry* **2001**, *40*, 5172-5180; b) M. G. Malkowski, E. D. Thuresson, K. M. Lakkides, C. J. Rieke, R. Micelli, W. L. Smith, R. M. Garavito, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 37547-37555.

<sup>8</sup> a) T. D. Warner, J. A. Mitchell, *Br. J. Pharmacol.* **2004**, *18*, 790-804; b) T. D. Warner, J. A. Mitchell, *FASEB J.* **2004**, *18*, 790-804.

Prostacyclin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) **3** wird vorwiegend im Gefäßendothel gebildet und hat aufgrund der labilen Enolether-Struktur nur eine relativ kurze Halblebenszeit (5 min). Das Molekül verhindert die Thrombozytenaggregation und besitzt zusätzlich eine vasodilatierende Wirkung. Thromboxan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) **4** stellt einen funktionellen Antagonisten zu PGI<sub>2</sub> dar, es fördert Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation. Das Molekül wird überwiegend in Thrombozyten gebildet und besitzt mit 30 Sekunden ebenfalls eine kurze Halblebenszeit. Die Prostaglandine PGE<sub>2</sub> **5** und PGF<sub>2α</sub> **6** hingegen werden im Entzündungsfall freigesetzt und spielen dort eine zentrale Rolle.<sup>8</sup>

Es sind zwei Isoformen der Cyclooxygenase bekannt (COX-1 und COX-2). Die COX-1 ist in Zellen konstitutiv expremiert und nimmt vorwiegend physiologische Funktionen wahr (z.B. Steuerung der Thrombozytenaggregation). Die COX-2 hingegen wird überwiegend durch Cytokine induziert. Sie wird bei Entzündungen expremiert und vermittelt durch die Freisetzung der Prostaglandine (PGE<sub>2</sub> **5** und PGF<sub>2α</sub> **6**) an den betroffenen Stellen die typischen Entzündungssymptome Schmerz, Hautrötung, Schwellung und erhöhte Temperatur. Eine Vielzahl der gebräuchlichen Antiphlogistika (entzündungshemmende Mittel) beruht auf der Inhibition der Cyclooxygenasen mit je nach Substanz variierender Selektivität für COX-2. In neueren Untersuchungen hingegen hat sich gezeigt, dass die COX-2 auch eine zentrale physiologische Funktion besitzt (siehe Kap. 1.1.5).

#### 1.1.4 NO-Synthasen

Bei NO-Synthasen handelt es sich um Enzyme, die die Synthese von Stickstoffmonoxyd aus L-Arginin katalysieren. Es sind drei Isoenzyme bekannt, die neuronale NO-Synthase (nNOS, NOS I), die induzierbare NO-Synthase (iNOS, NOS II) und die konstitutive endotheliale NO-Synthase (eNOS, NOS III).<sup>9</sup> Diese konnten erstmals Anfang der neunziger Jahre charakterisiert werden.<sup>10</sup> Die nNOS wird als Ca<sup>2+</sup>-abhängiges Enzym überwiegend in neuronalem Gewebe expremiert, und das synthetisierte NO fungiert als atypischer Neurotransmitter. Die eNOS ist auch ein Ca<sup>2+</sup>-abhängiges Enzym und wird vor allem im Endothel konstitutiv expremiert. Das freigesetzte NO spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation des Gefäßtonus und der Thromocytenaggregation. Die Expression der Ca<sup>2+</sup>-unabhängigen iNOS hingegen wird analog der COX-2 bei Entzündungsreaktionen durch

<sup>9</sup> J. T. Groves, C. C. Wang, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 687-695.

<sup>10</sup> U. Förstermann, *Arzneimittelforschung* **1994**, *44*, 402-407.

Cytokine induziert. Bei chronisch entzündlichen Prozessen kommt es zum Teil zu einer Überexpression der iNOS und da diese als  $\text{Ca}^{2+}$ -unabhängiges Enzym nach ihrer Synthese bis zur Degradation permanent aktiv ist, entsteht etwa die 1000-fache Menge an NO wie bei den konstitutiv expremierten Isoformen.<sup>11</sup> Die Bildung großer NO-Mengen ist ein wichtiger cytostatischer und cytotoxischer Mechanismus der Makrophagen zur Abwehr von Bakterien, Viren, Parasiten und bestimmten Tumorzellen, dies kann aber auch Zellschäden sowie Apoptose bei körpereigenen Zellen bedingen.<sup>12</sup>

### 1.1.5 Therapie rheumatischer Arthritis

Bei chronischen Entzündungen werden häufig nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs, non-steroidal antiinflammatory drugs) angewendet, deren antiphlogistische Wirkung auf der Hemmung der Cyclooxygenasen beruht. Die Wirkstoffe sind im Vergleich zu den Basistherapeutika und Corticoiden gut verträglich, richten sich aber lediglich gegen die Symptome der chronischen Entzündung. Zur Unterdrückung der Entzündungssymptome ist nur die Inhibition der COX-2 (Senkung der Prostaglandinsynthese) nötig, eine selektive Inhibition der COX-2 gegenüber der COX-1 wird von den meisten Medikamenten nicht bewirkt (Tabelle 1).

Bei längerer Einnahme kommt es bei den meisten Präparaten zu Gastritis als Nebenwirkung.<sup>8b</sup> Acetylsalicylsäure **7** inhibiert irreversibel beide Isoformen der COX mit einer Präferenz für die COX-1, einige nichtsteroidale Antiphlogistika wie Diclofenac **8** oder Meloxicam **9** hemmen bevorzugt die COX-2 (Tabelle 1). Das Ulkusrisiko ist jedoch bei allen Substanzen deutlich erhöht.<sup>8b,13</sup> Eine Entwicklung neueren Datums stellen die Coxibe<sup>14</sup> dar, die im Vergleich zu den NSAIDs eine gesteigerte COX-2-Selektivität aufweisen, wodurch das Ulkusrisiko bei längerer Einnahme deutlich gesenkt werden kann.<sup>15</sup> Neuere Untersuchungen zeigen hingegen, dass diese Substanzen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei entsprechend vorgeschädigten Patienten verursachen, weshalb Rofecoxib (VIOXX<sup>®</sup>) **10** wieder vom Markt genommen wurde. Die physiologische Bedeutung der COX-2 wurde bei der Entwicklung der COX-2-selektiven Inhibitoren unterschätzt. In

<sup>11</sup> H. Kleinert, A. Pautz, K. Linker, P. M. Schwarz, *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 500, 255-266.

<sup>12</sup> a) B. Brüne, U. K. Messmer, K. Sandau, *Toxicol. Lett.* **1995**, 82-83, 233-237; b) P. Nicotera, E. Bonfoco, B. Brüne *Adv. Neuroimmunol.* **1995**, 5, 411-420.

<sup>13</sup> L. Laine, E. S. Maller, C. Yu, H. Quan, T. Simon, *Gastroenterology* **2004**, 127, 395-402.

<sup>14</sup> Von verschiedenen Herstellern wurden innerhalb der letzten Jahre insgesamt fünf Coxibe entwickelt: (VIOXX<sup>®</sup>), Celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>), Valdecoxib (Bextra<sup>®</sup>), Etoricoxib (Arcoxia<sup>®</sup>) und Lumiracoxib (Prexige<sup>®</sup>).

<sup>15</sup> G. A. Fitzgerald, C. Patrano, *New England Journal of Medicine* **2001**, 345, 433-442.

Endothelzellen wird unter Einwirkung laminarer Scherkraft („shear stress“) COX-2 konstitutiv expremiert und ist für die Synthese von PGI<sub>2</sub> **3** verantwortlich.<sup>16</sup> Eine COX-2-Inhibition vermag die Produktion von Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) **5** zu senken.<sup>17</sup> Eine Abnahme der Prostacyclin-Konzentration bei unveränderter Thromboxan-Synthese durch die COX-1 führt dann zu gesteigerter Thrombozytenaggregation und Vasokonstriktion, was die kardiovaskulären Nebenwirkungen hervorzurufen scheint. Eine Langzeitstudie ergab, dass bei Einnahme von Rofecoxib **10** nach 18 Monaten eine Verdopplung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beobachtet werden kann.<sup>18</sup>

Glucocorticoide hingegen greifen an verschiedenen Stellen im Entzündungsgeschehen ein und besitzen eine gute antiinflammatorische Aktivität. Unter anderem durch Inhibierung des NFκB-Signaltransduktionsweges bewirken Glucocorticoide wie Prednisolon **12** eine Unterbrechung des inflammatorischen Prozesses bereits auf der Ebene der Genexpression. Nach Einnahme lässt sich eine Linderung der Beschwerden erzielen, eine Besserung des eigentlichen chronisch-entzündlichen Prozesses wird jedoch nicht erreicht. Die Substanzen besitzen jedoch durch verstärkte glucocorticoidale Stoffwechselwirkung erhebliche Nebenwirkungen (Cushing-Syndrom) und sind für eine dauerhafte Therapie wenig geeignet.

Als sog. Basistherapeutika zur Unterdrückung inflammatorischer Prozesse werden Wirkstoffe wie Gold-Verbindungen (Aurothiomalat, Aurofin usw.) oder Methotrexat (Immunuppressivum), Sulfasalazin, Chloroquin (Antimalariamittel) oder D-Penicillinamin (Antibiotikum) eingesetzt. Der genaue Wirkungsmechanismus vieler dieser Substanzen ist nicht vollständig geklärt. Sie zeichnen sich durch eine lange Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt und durch ein hohes Nebenwirkungsrisiko aus. Im Gegensatz zu den nichtsteroidalen Antiphlogistika ist jedoch eine Teil- oder Vollremission (teilweise oder vollständige Zurückbildung der Schäden) möglich, nach Absetzen kann es wieder zu einem Ausbruch der chronischen Infektion kommen.

Neuere Entwicklungen sind TNF-blockierende Therapiekonzepte (Infliximab, Etanercept, Adalimumab),<sup>2,19</sup> die Behandlung ist sehr kostenintensiv und durch die immunsuppressive Wirkung dieser Therapeutika ergeben sich auch hier erhebliche Nebenwirkungen.

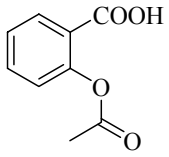
---

<sup>16</sup> J. N. Topper, J. Cai, D. Falb, M. A. Gimbrone Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 10417-10422.

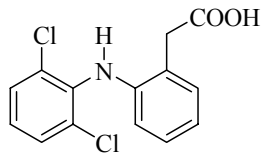
<sup>17</sup> a) A. Wennmalm, G. A. Fitzgerald; *Am. J. Physiol.* **1988**, 255, H15-H18; b) G. A. Braden, H. R. Knapp, G. A. Fitzgerald, *Circulation* **1991**, 84, 679-685.

<sup>18</sup> C. Bombardier, L. Laine, A. Reicin, D. Shapiro, R. Burgos-Vargas, B. Davis, R. Day, M. B. Fraz, C. J. Hawkey, M. C. Hochberg, T. K. Kvien, T. J. Schnitzer, *New England Journal of Medicine* **2000**, 343 (21), 1520-1528.

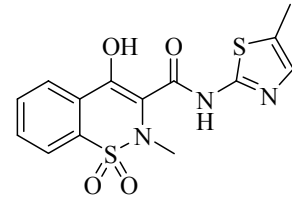
<sup>19</sup> J. M. Bathon, R. W. Martin, R. M. Fleischmann et al., *New England Journal of Medicine* **2000**, 343 (22), 1586-1593.



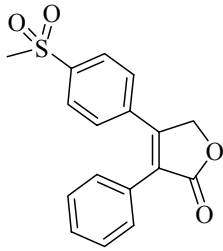
Acetylsalicylsäure (7)



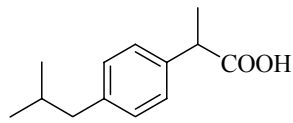
Diclofenac (8)



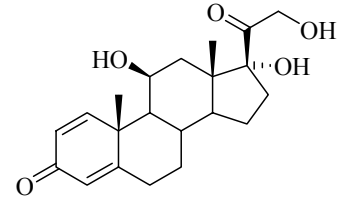
Meloxicam (9)



Rofecoxib (10)



Ibuprofen (11)



Prednisolon (12)

**Abbildung 2:** Beispiele therapeutisch angewandter Antiphlogistika.

## 1.2 Screening der Extrakte von Pilzkulturen zur Identifizierung potentieller antiinflammatorischer Wirkstoffe

Die Identifizierung neuer Leitstrukturen nimmt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von neuen Medikamenten ein. Eine Möglichkeit zur Suche von Leitstrukturen bilden Substanzbibliotheken synthetisch dargestellter Substanzen. Ein Zugang zu Verbindungen großer struktureller Diversität ergibt sich durch biosynthetisch in der Natur produzierte Verbindungen. Bei einer Vielzahl von Medikamenten handelt es sich um Naturstoffe oder deren Derivate bzw. Analoga.<sup>20</sup>

Im Rahmen dieser Arbeit sollten in Kooperation mit biochemischen/pharmakologischen Arbeitsgruppen

in einem Screening von Kulturfiltratextrakten verschiedener Pilze Inhibitoren proinflammatorischer Prozesse identifiziert und charakterisiert werden. Die Inhibitoren sollten in weiterführenden Synthesen strukturell modifiziert und diese variierten Wirkstoffe dann bezüglich ihrer biologischen Aktivität untersucht werden.

Grundlage für das Screening der Kulturfiltratextrakte bildet eine Bibliothek von mehreren tausend Basidiomyceten (Ständerpilze) und Ascomyceten (Schlauchpilze) in der Arbeitsgruppe. Kulturfiltratextrakte verschiedener Pilze wurden zunächst bezüglich ihrer Inhibition auf den INF- $\gamma$ -induzierten JAK/STAT-Signaltransduktionsweg untersucht.<sup>21</sup> Die verwendeten Zelltests waren darauf ausgerichtet, Substanzen zu ermitteln, die proinflammatorische Prozesse in einem frühen Stadium auf der Ebene der Gentranskription inhibieren. Für das primäre Screening wurde ein Reporter-gen-Assay mit einem GAS-abhängigen artifiziellen Promotor (siehe Kap. 2.1.1) verwendet. Bei dem Test von ca. 1000 Kulturfiltratextrakten konnte bei 50 Stämmen die Bildung von Inhibitoren nachgewiesen werden.<sup>22</sup> Im nächsten Schritt wurde dann als Beispiel für ein zentral in der Immunantwort beteiligtes Gen die Inhibition der induzierbare NO-

---

<sup>20</sup> a) R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002-3015; b) L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4128-4160.

<sup>21</sup> Y. Yao, M. Hausding, G. Erkel, T. Anke, U. Förstermann, H. Kleinert, *Mol. Pharm.* **2003**, *63*, 383-391.

<sup>22</sup> Die Fermentation der Pilze, das primäre Screening (GAS-abhängiger Promotor) sowie die Isolierung der Substanzen wurde in der

Synthese untersucht.<sup>23</sup> Pilze, bei denen die Bildung selektiver Inhibitoren nachgewiesen werden konnte, wurden im 20 Liter-Maßstab fermentiert, die Inhibitoren chromatographisch gereinigt und bezüglich ihrer chemischen Struktur charakterisiert.

### 1.2.1 Für das Screening verwendete Zellkonstrukte

Der bei diesem Screening untersuchte biologische Regulierungsmechanismus ist der INF- $\gamma$ -JAK2-STAT-1 $\alpha$ -Signaltransduktionsweg. Als Zellkonstrukt für das primäre Screening dienten deshalb Zellen mit einem GAS-abhängigen Promotor (Kap. 1.1.2; Abbildung 4) und einem Luciferase-Reporter gen (Abbildung 3). Aktivierung des GAS-abhängigen Promotors durch den Transkriptionsfaktor (STAT-Dimer) führt zum Ablesen der Messenger-RNA für Luciferase-Enzyme, die in den Zellen daraufhin expremiert werden.<sup>21</sup> Im Organismus

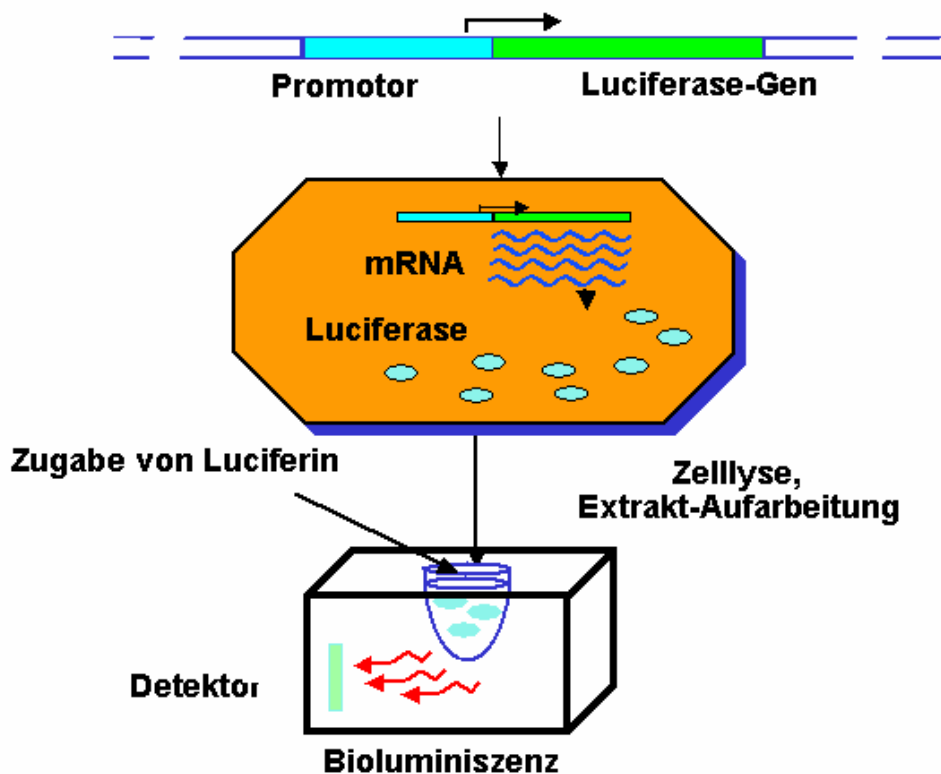


Abbildung 3: Prinzip des Luciferase-Reporter-Gen-Assays.

<sup>23</sup> Die Untersuchungen zur Inhibition der NO-Synthasen sowie Tierversuche erfolgten in der Arbeitsgruppe Prof. U. Förstermann/PD Dr. H. Kleinert, Institut f. Pharmakologie, Universität Mainz.

befänden sich hinter dem GAS-abhängigen Promotor an Stelle der Luciferase-DNA proinflammatorische Gene. Das Enzym Luciferase katalysiert die Oxidation von Luciferin zu Oxoluciferin unter Emission von Biolumineszenz. Nach Lyse der Zellen und Aufarbeitung der Extrakte liegen die Luciferasen in Lösung vor. Nach Zugabe von Luciferin lässt sich die Luciferaseaktivität über einen Photodetektor bestimmen. Die Luciferaseaktivität ist damit ein direktes Maß der Promotoraktivität (Abbildung 3).

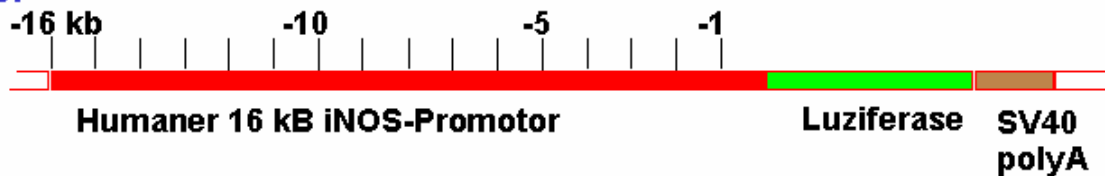
Für das Screening werden die Zellen mit Zytokinen und den Pilzextrakten bzw. isolierten Inhibitoren behandelt. Eine Inhibition des inflammatorischen Prozesses äußert sich damit in einer Abnahme der Luciferaseaktivität. Diese lässt sich in den Zellen auch durch potente Inhibitoren (z. B. Dexamethason) nicht vollständig unterdrücken, so dass sie gegen einen Grenzwert von ca. 25 % läuft (basale Promotoraktivität).

#### JAK-STAT-Signalweg:



#### Transiente Transfektion (SEAP) und stabil transfizierte Zellen

#### iNOS:



#### Stabil transfizierte Zellen

#### eNOS:



**Abbildung 4:** Verwendete Zellkonstrukte.

Danach wurde untersucht, ob die im Primärscreening gefundenen Inhibitoren befähigt sind, die Bildung proinflammatorischer Enzyme zu inhibieren. Hierfür wurden Zellen mit dem humanen iNOS-Promotor und einem Luciferase-Reporter gen verwendet (Abbildung 4). Es musste außerdem gezeigt werden, dass sich die beobachtete Inhibition selektiv auf den

inflammatorischen Prozess richtet und die Abnahme der Luciferaseaktivität nicht durch unspezifische Hemmung oder cytotoxische Effekte zustande kommt. Hierzu wurde die Inhibitorwirkung in einem eNOS-Reporter-Gen-Assay untersucht, der von dem Inhibitor nicht beeinflusst werden sollte, da die konstitutiv expremierte eNOS nicht mit Entzündungsprozessen in Verbindung steht (Abbildung 4).

## 1.2.2 Ergebnisse des Screenings

Im Rahmen des Screenings wurden in den Arbeitsgruppen

drei Pilzmetabolite als selektive Inhibitoren identifiziert, S14-95 **13**, Sporogen **14** und (*S*)-Curvularin **15** (Abbildung 5). Diese hemmen sowohl die GAS-abhängige Reporter-Gen-Expression als auch die iNOS-mRNA-Expression und reduzieren die Nitrit-Produktion in den Zellen. Wesentliche cytotoxische Effekte lassen sich hingegen nicht beobachten.<sup>21,24</sup> Die Substanzen verhindern jeweils die Phosphorylierung der STAT-Proteine.<sup>21</sup> Die Substanzen inhibieren die Cytokin-abhängigen Tyrosin-Phosphorylierung der STAT1-Proteine, die essentiell für die Dimerisierung und damit die Aktivierung der STAT1-Proteine ist.<sup>21</sup>

Der Metabolit S14-95<sup>25</sup> **13** wurde im Rahmen dieses Projektes erstmalig beschrieben. Sporogen<sup>26</sup> **14** und (*S*)-Curvularin<sup>27,28</sup> **15** sind bereits literaturbekannt, die hier aufgezeigte Wirkung der Substanzen ist bisher jedoch nicht beschrieben. Die Aktivität der Substanzen auf den iNOS-Reporter-Gen-Assay ist mit einem  $iC_{50}$ -Wert von jeweils ca. 10  $\mu$ M/ml vergleichbar (Abbildung 5). An Tiermodellen kann gezeigt werden, dass Curvularin **15** die Expression der iNOS-mRNA in der Leber und der Milz von Mäusen auch *in vivo* reduzieren kann (Abbildung 6). Für eine pharmakologische Nutzung sind die erzielten Inhibitionswirkungen noch nicht ausreichend. Durch chemische Modifikation der Struktur soll nun die Inhibitorwirkung verstärkt werden.

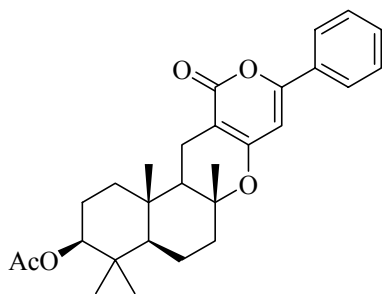
<sup>24</sup> Dissertation Y. Yao, Institut f. Pharmakologie, Universität Mainz, 2003.

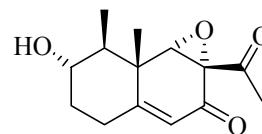
<sup>25</sup> G. Erkel, J. Rether, T. Anke, O. Sterner, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 337-343.

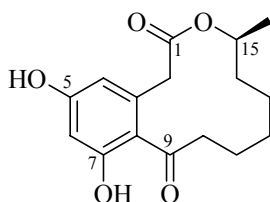
<sup>26</sup> S. Tanaka, K. Wada, M. Katayama, S. Marumo, *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 3189-3191.

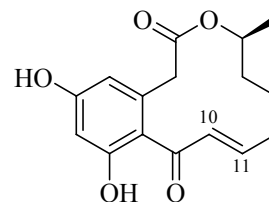
<sup>27</sup> O. C. Musgrave, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4301-4305.

<sup>28</sup> a) O. C. Musgrave, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1104-1108; b) A. J. Birch, O. C. Musgrave, R. W. Rickards, H. Smith, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3146-3152.

S14-95 (**13**)
 $iC_{50}$  (iNOS) = 3.9  $\mu\text{g/ml}$  (8.9  $\mu\text{M}$ )

 $iC_{50}$  (GAS) = 5.6  $\mu\text{g/ml}$  (12.6  $\mu\text{M}$ )
Sporogen (**14**)
 $iC_{50}$  (iNOS) = 2.3  $\mu\text{g/ml}$  (9.2  $\mu\text{M}$ )

 $iC_{50}$  (GAS) = 1.7  $\mu\text{g/ml}$  (6.8  $\mu\text{M}$ )
(S)-Curvularin (**15**)
 $iC_{50}$  (iNOS) = 3.7  $\mu\text{g/ml}$  (12.6  $\mu\text{M}$ )

 $iC_{50}$  (GAS) = 15.7  $\mu\text{g/ml}$  (53.5  $\mu\text{M}$ )
(S)-10,11-Dehydrocurvularin (**16**)

inaktiv

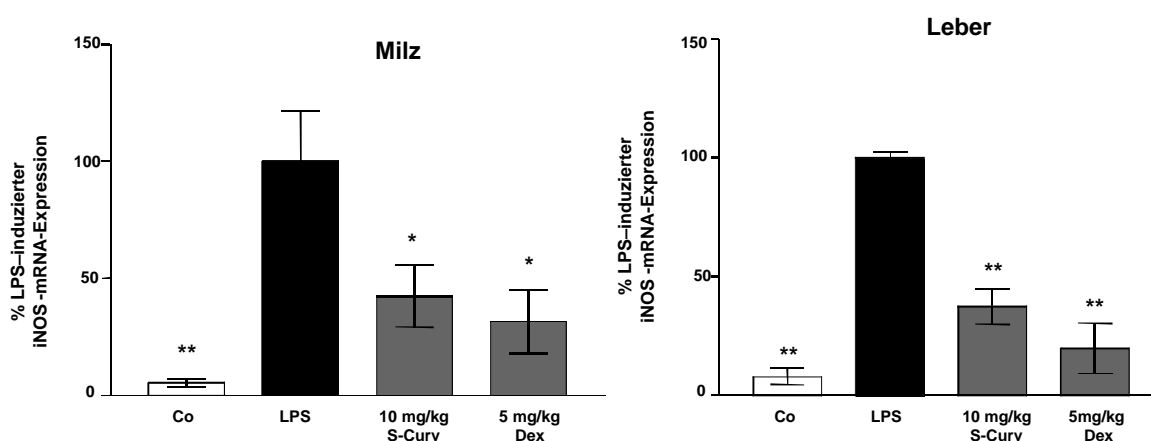
**Abbildung 5:** Im Rahmen des Screeningprozesses identifizierte Inhibitoren, in Klammern sind die  $iC_{50}$ -Werte der Zelltests.

Die synthetischen Studien in dieser Arbeit sind auf das Curvularin **15** beschränkt, da die Substanz im Gegensatz zu Sporogen und S-14-95 aus Pilzkulturen im Grammaßstab rein isoliert werden kann. Somit sind chemische Modifikationen ausgehend von dem Naturstoff möglich, zumal die Verbindung mit zwei phenolischen OH-Funktionen an C<sub>5</sub> und C<sub>7</sub> sowie dem Keton an C<sub>9</sub> chemisch leicht abzuwandeln ist.<sup>29</sup> Des weiteren besitzen Sporogen und S14-95 eine vergleichsweise komplexe Struktur mit einer hohen Dichte an Stereozentren, was einen totalsynthetischen Zugang zu den Verbindungen oder deren Substrukturen erschwert.

<sup>29</sup> Die hier angegebene Bezeichnung der C-Atome hat sich in der Literatur weitgehend durchgesetzt:

a) S. Lai, Y. Shirizu, S. Yamamura, K. Kawai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1048-1050; b) E. L. Ghisalbetti, D. C. R. Hockless, C. Y. Rowland, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 571-575.

Curvularin **15** weist ein zwölfgliedriges Makrolactonsystem sowie ein Stereozentrum an Position 15 auf. Es zeigt sich aber bei ersten biologischen Tests, dass die aliphatische „Osthälfte“ von Curvularin **15** eine wichtige Rolle spielt, da das bei der Fermentation ebenfalls anfallende (*S*)-Dehydrocurvularin **16**<sup>27,30</sup> in den Zelltests keine antiinflammatorische Aktivität zeigt.



**Abbildung 6:** In-vivo Wirkung von Curvularin auf die LPS-induzierte iNOS-mRNA-Expression in der Leber und der Milz von Mäusen (Vergleich: Dexamethason).<sup>21,24</sup>

### 1.3 (*S*)-Curvularin

Die Isolierung von Curvularin aus den Extrakten einer Curvularia-Spezies wurde erstmalig 1956 von Musgrave beschrieben.<sup>27</sup> Die vollständige Aufklärung der Struktur gelang wenige Jahre später durch Abbauprodukte<sup>28</sup> sowie durch Synthese eines acyclischen Abbauproduktes.<sup>31</sup> Die Verbindung wird von verschiedenen Curvularia-,<sup>28,32</sup> Alternaria-,<sup>33</sup> Cochliobolus<sup>34</sup> und Penicillium-Arten<sup>33a, 35</sup> produziert. Die Biosynthese der Verbindung konnte weitgehend aufgeklärt werden.<sup>33a</sup> In früheren Arbeiten ist eine antimikrobielle

<sup>30</sup> F. Almassi, E. L. Ghisalberti, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1193-1197.

<sup>31</sup> A. J. Birch, B. Moore, R. W. Rickards, *J. Chem. Soc.* **1962**, 220-222.

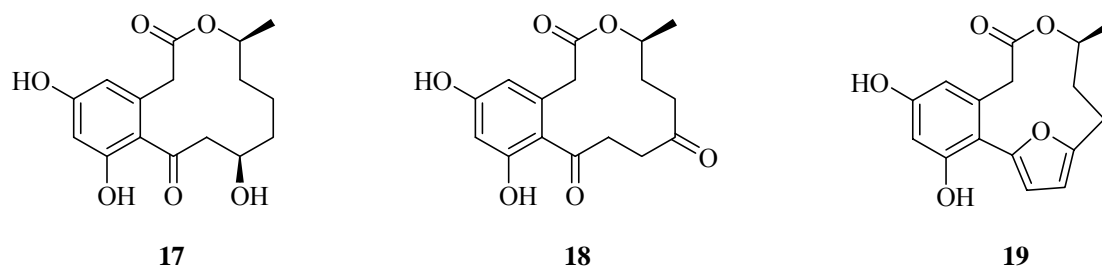
<sup>32</sup> a) R. G. Coombe, J. J. Jacobs, T. R. Watson, *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 783-788; b) B. Bicalho, R. A. C. Goncalves, A. P. M. Zibordi, G. P. Manfio, A. J. Marsaioli, *Zeitschr. Naturforschung*, **2003**, *58c*, 746-751.

<sup>33</sup> a) K. Arai, B. J. Rawlings, Y. Yoshizawa, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3391-3399; b) D. J. Robeson, G. A. Strobel, *Zeitschr. Naturforschung, Teil C* **1981**, *36*, 1081-1083.

<sup>34</sup> E. L. Ghisalberti, C. Y. Rowland, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 2175-2177.

<sup>35</sup> a) H. Raistiik, F. R. H. Rice, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 3069-3070 ; b) S. Lai, Y. Shirizu, S. Yamamura, K. Kawai, Y. Terada, H. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2241-2244; c) D. Fennell, K. B. Raper, F. H. Stodola, *Chemistry & Ind.* **1959**, 1382; d) J. Malmström, C. Christophersen, J. C. Frisvad, *Phytochemistry* **2000**, *54*, 301-309.

Aktivität beschrieben,<sup>32b,33b</sup> zudem inhibiert Curvularin effektiv die Zellteilung.<sup>36</sup> Die antiinflammatorische Aktivität ist bisher jedoch nicht dokumentiert. Zusammen mit Curvularin lassen sich oft verwandte Lactone isolieren wie (*E*)- und (*Z*)-Dehydrocurvularin **16**, verschiedene in 11- und 12-Position hydroxylierte Curvularine wie das in Abbildung 7 gezeigte (11*R*, 15*S*)-11-Hydroxycurvularin **17**, 12-Oxocurvularin **18** oder Citreofuran **19**.<sup>29a,35b</sup>



**Abbildung 7:** Curvularin-ähnliche Naturstoffe.

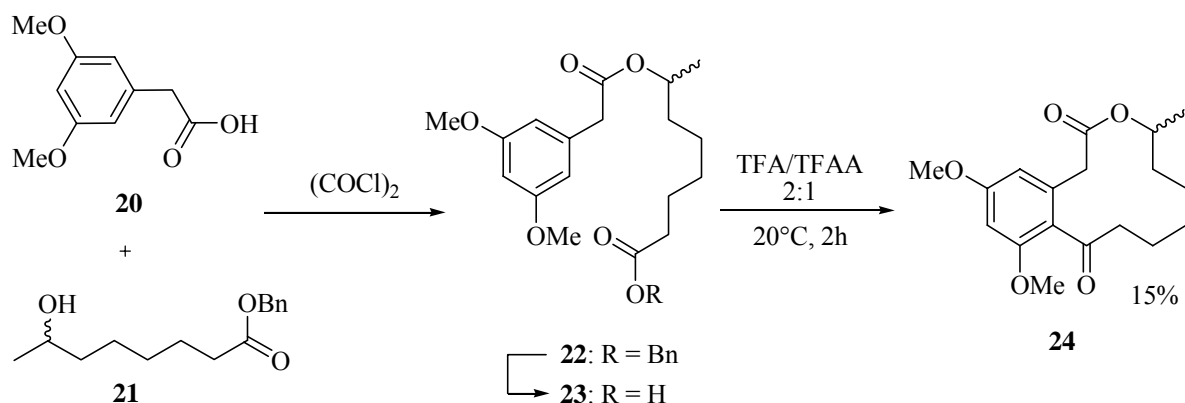
Die Synthese des Makrolactonsystems konnte erstmals 1967 erreicht werden (Schema 2).<sup>37</sup> Ausgehend von 3,5-[Bis-(methoxy)phenyl]essigsäure **20** und 7-Hydroxyoctansäurebenzylester **21** wurde der Ester **22** dargestellt. Nach hydrogenolytischer Spaltung des Benzylesters konnte die freie Carbonsäure **23** in einer intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung zum zwölfgliedrigen Lacton **24** ((*RS*)-Di-*O*-methylcurvularin) cyclisiert werden, die Ausbeute fiel mit 15% allerdings sehr unbefriedigend aus (Schema 2). Nach der gleichen Synthesestrategie gelang Gerlach 1977 die erste Totalsynthese von (*S*)-Curvularin. Anstatt der nur schwer spaltbaren Methylether verwendete er hydrogenolytisch spaltbare Benzylether als Schutzgruppe für die Phenolfunktionen, als Schutzgruppe für die Carbonsäure ein fluordspaltbarer (Trimethylsilyl)ethylester.<sup>38</sup> Mit leichter Variation der Schutzgruppen wurde diese Synthesestrategie von verschiedenen Arbeitsgruppen angewandt, um Curvularin oder analoge zwölfgliedrige Ringsysteme darzustellen.<sup>37-39</sup>

<sup>36</sup> A. Kobayashi, T. Hino, S. Yata, T. J. Itoh, H. Sato, K. Kawazu, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 3119-3123.

<sup>37</sup> P. M. Baker, B. W. Bycroft, J. C. Roberts, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1913-1915.

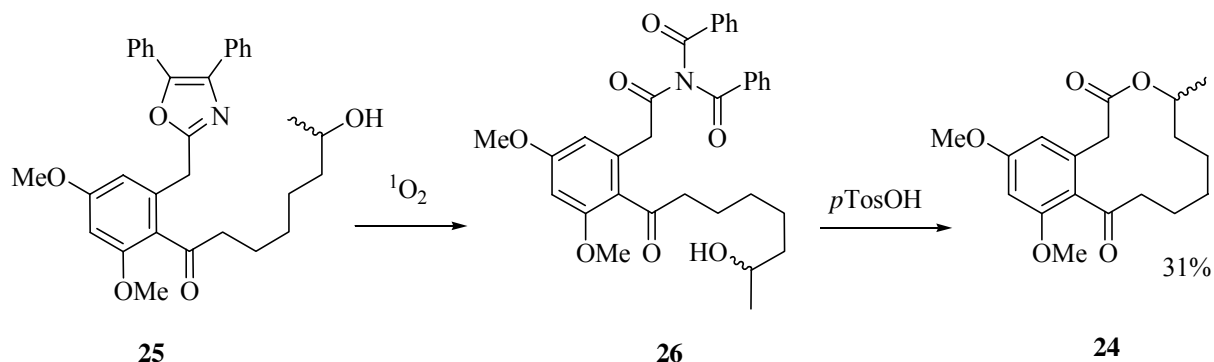
<sup>38</sup> H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 3039-3044.

<sup>39</sup> a) F. Bracher, B. Schulte, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1969-1978; b) R. A. Kasar, R. A. Khan, V. H. Deshpande, N. R. Ayyangar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1599-1600.



**Scheme 2:** Synthese von (*RS*)-Di-*O*-methylcurvularin.<sup>37</sup>

Die Synthese über die Makrolactonisierung erwies sich als problematisch.<sup>37,38</sup> In einer Studie konnte nach Aktivierung der Carboxylfunktion als Triacylamid **26**, das sich nach Einwirkung von Singulett-Sauerstoff aus dem Oxazol **25** bildet, der Ringschluss zu (*RS*)-Di-*O*-methylcurvularin **24** gezeigt werden (Schema 3).<sup>40</sup>



**Scheme 3:** Darstellung von (*RS*)-Di-*O*-methylcurvularin **24** durch Makrolactonisierung nach Wasserman.<sup>40</sup>

In neueren Arbeiten wurde das zwölfgliedrige Ringgerüst über eine In-Methatase aufgebaut. Das Produkt dieser Cyclisierung hat eine Dreifachbindung zwischen  $\text{C}_{12}$  und  $\text{C}_{13}$ , die unter sauren Bedingungen mit der Carbonylfunktion an  $\text{C}_9$  Citreofuran **19** bildet.<sup>41</sup>

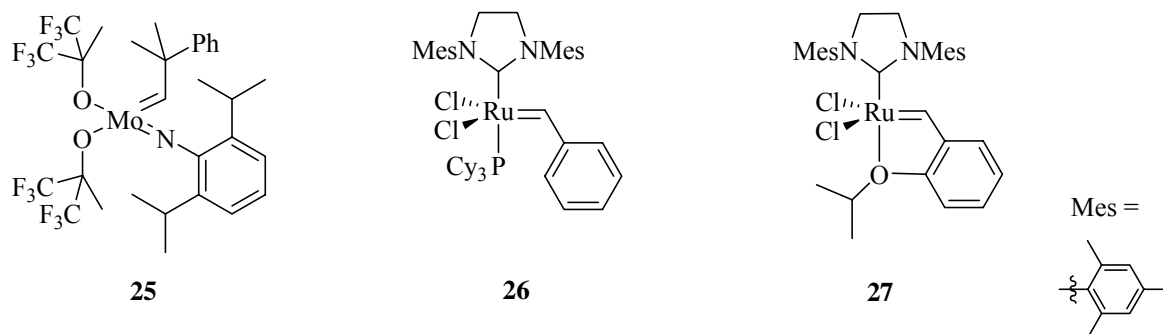
<sup>40</sup> H. H. Wasserman, R. J. Gambale, M. J. Pulwer, *Tetrahedron* **1981**, 37, 4059-4067.

<sup>41</sup> A. Fürstner, A.-S. Castanet, K. Radowski, C. W. Lehmann *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1521-1526.

## 1.4 Synthese von Makrolactonen

Cyclische aliphatische Verbindungen werden nach der Ringgröße in vier Gruppen eingeteilt: kleine ( $n = 3,4$ ), „normale“ ( $n = 5-7$ ), mittlere ( $n = 8-12$ ) und große Ringe ( $n > 12$ ). Die mittleren Ringe weisen eine hohe Pitzer-Spannung (konformative Wechselwirkung benachbarter Substituenten) und Prelog-Spannung (transannulare Wechselwirkung) auf. Aufgrund dessen ist die Synthese derartiger Ringsysteme aus acyclischen Vorläufermolekülen energetisch ungünstig, vor allem im Vergleich zu intermolekularen Konkurrenzreaktionen.

Die Makrolactonisierung stellt eine wichtige Strategie zur Synthese mittlerer und großer Ringsysteme dar. Der Ringschluss erfolgt durch intramolekulare Veresterung. Die Aktivierung der Carboxylfunktion kann durch Bildung gemischter Anhydride mittels Trifluoressigsäureanhydrid<sup>42</sup> oder 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid nach Yamaguchi,<sup>43</sup> mit *N*-Methylpyridiniumsalzen nach Mukaiyama,<sup>44</sup> mit Kupplungsreagenzien wie DCC<sup>45</sup> oder durch Überführung in die Thioester nach Corey/Nicolaou<sup>46</sup> erfolgen. Durch Makrolactonisierung konnte eine Vielzahl mittlerer und großer Ringsysteme aufgebaut werden,<sup>47</sup> vor allem das Syntheseprotokoll nach Yamaguchi findet breite Anwendung.<sup>47 b-d</sup>



**Abbildung 8:** Metathesekatalysatoren.

<sup>42</sup> a) M. Bartra, J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5132-5138; b) D. H. Grayson, E. D. Roycroft, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 269-270.

<sup>43</sup> J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989-1993.

<sup>44</sup> T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, 49-50.

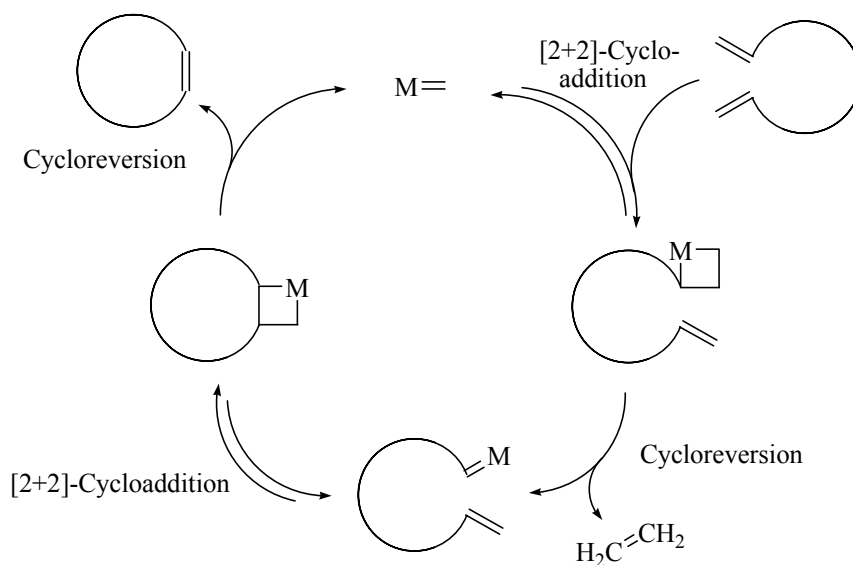
<sup>45</sup> G. Keck, E. P. Boden, M. R. Wiley, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 896-906.

<sup>46</sup> a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5614-5616, b) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 653-654; c) E. J. Corey, D. J. Brunelle, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3409-3412.

<sup>47</sup> Beispiele für Totalsynthesen: a) E. J. Corey, E. J. Trybulski, L. S. Melvin Jr., K. C. Nicolaou, J. A. Secrist, R. Lett, P. W. Sheldrake, J. R. Falck, D. J. Brunelle, M. F. Haslanger, S. Kim, S.-E. Yoo, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4620-4622; b) A. K. Gosh, Y. Wang, J. T. Kim, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8973-8982; c) L. A. Parquette, L. Barriault, D. Pissarnitski, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4542-4543; d) B. M. Savall, N. Blanchard, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2002**, 5, 377-379.

In den letzten Jahren hat sich die Ringschlussmetathese als eine effiziente Methode zur Bildung von mittleren Ringen etabliert.<sup>48</sup> Diese Entwicklung wurde erst durch die Entwicklung aktiver und leicht handhabbarer Katalysatorsysteme möglich. Die ursprünglich entwickelten Molybdänkatalysatoren wie **27**<sup>49</sup> sind zwar ausgesprochen aktiv, stellen jedoch hohe Anforderungen bezüglich der Wasser- und Luftfreiheit während der Reaktion. Eine deutliche Verbesserung bezüglich Stabilität haben Rutheniumkatalysatoren wie **28**<sup>50</sup> und **29**<sup>51</sup> ergeben. Sie sind deutlich weniger empfindlich gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit. Durch Verwendung *N*-heterocyclischer Carbenliganden konnte die Aktivität und die Toleranz funktioneller Gruppen deutlich gesteigert werden.

Mechanistisch verläuft die Reaktion zunächst über eine [2+2]-Cycloaddition zwischen einem Olefin und einem Alkylden-Metallkomplex. Anschließend erfolgt Cycloreversion unter Abspaltung von Ethylen. Nach erneuter intramolekularer [2+2]-Cycloaddition findet erneut



**Schema 4:** Mechanismus der Ringschlussmetathese nach Chauvin.<sup>52</sup>

<sup>48</sup> Reviews: a) M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2000**, *122*, 2153-2157; b) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450; c) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140-3172.

<sup>49</sup> R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.

<sup>50</sup> a) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956; b) A. K. Catterjee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751-1753.

<sup>51</sup> S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.

Cycloreversion unter Ausbildung des cyclischen Produktes und Zurückbildung des Alkyliden-Komplexes statt (Schema 4).<sup>52</sup> Zugänglich sind durch Ringschlussmetathese beliebige Ringgrößen mit Ausnahme von Drei- und Vierringen. Die Ringschlussmetathese fand in den letzten Jahren breite Anwendung bei einer großen Zahl von Totalsynthesen mittlerer und großer Ringsysteme.<sup>53</sup>

---

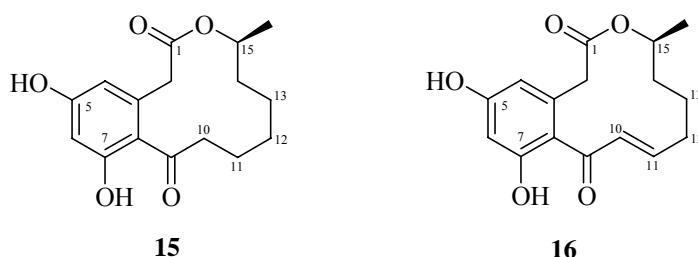
<sup>52</sup> J.-L. Herisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161-176.

<sup>53</sup> Totalsynthesen mittlerer Ringe durch RCM: a) R. M. Garbaccio, S. J. Stachel, D. K. Baeschlin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10903-10908; b) A. Fürstner, O. R. Thiel, N. Kindler, B. Bartkowska, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7990-7995; c) M. Nevalainen, A. M. P. Koskinen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4184-4186; d) X. Wang, E. J. Bowman, B. J. Bowman, J. A. Porco, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3685-3689.

## 2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war die Darstellung antiinflammatorischer Wirkstoffe basierend auf dem (S)-(-)-Curvularin **15** als Leitstruktur. Bisher war in biologischen Studien gezeigt worden, dass Curvularin die Tyrosin-Phosphorylierung von STAT1-Proteinen inhibiert,<sup>21</sup> die Struktur des biologischen Targets ist jedoch nicht bekannt. Deshalb sollte synthetisch die Struktur des Naturstoffes systematisch variiert werden. In biologischen Untersuchungen der synthetisierten Verbindungen sollten über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen die pharmakophoren Gruppen der Leitstruktur identifiziert werden. Anhand der daraus gewonnenen Erkenntnisse sollten aktivere Wirkstoffe basierend auf Curvularin hergestellt werden.

Der Naturstoff **15** und 10,11-Dehydrocurvularin **16** lassen sich im Grammmaßstab durch Fermentation gewinnen. In ersten Synthesestudien kann die Derivatisierung ausgehend von **15** erfolgen. Chemische Modifikationen sind im Naturstoff jedoch nur an einigen reaktiven Positionen möglich. Die phenolischen Funktionen (C<sub>5</sub>, C<sub>7</sub>) können alkyliert beziehungsweise verestert werden. Das elektronenreiche und damit reaktive aromatische System sollte über elektrophile Substitutionsreaktionen wie Halogenierungsreaktionen modifizierbar sein, wodurch die elektronischen Eigenschaften des Aromaten und die Acidität der Phenole verändert werden können. Die Ketofunktion an C<sub>9</sub> ist chemisch ebenfalls modifizierbar. An den CH-aciden Positionen an C<sub>2</sub> und C<sub>10</sub> sollten Aldolreaktionen möglich sein. Ausgehend von 10,11-Dehydrocurvularin **16** ist Position C<sub>11</sub> durch konjugierte Addition von Nucleophilen zugänglich.



**Abbildung 8**

Zur Darstellung von Verbindungen, die sich in dem aliphatischen Makrolacton-Rückgrat oder dem chiralen Zentrums an C<sub>15</sub> von der Leitstruktur Curvularin unterscheiden, kann nicht vom Naturstoff ausgegangen werden. Die weitergehende Veränderung des Moleküls erfordert deshalb einen totalsynthetischen Ansatz, wobei die präparative Herausforderung vor allem im

---

Aufbau des zwölfgliedrigen Makrolactonsystems liegt. Die literaturbekannte Totalsynthese<sup>38</sup> ist bezüglich der Ausbeute und der Variierbarkeit des C<sub>8</sub>-C<sub>15</sub>-Fragmentes wenig geeignet, weshalb in dieser Arbeit ein neuer Totalsynthese-Weg erarbeitet werden soll.

Die Struktur der jeweiligen Zielmoleküle wird dabei von den Ergebnissen der biologischen Studien abhängig sein.

## 3 Allgemeiner Teil

### 3.1 Totalsynthesen von (*S*)-(-)-Curvularin und analogen Makrolactonsystemen

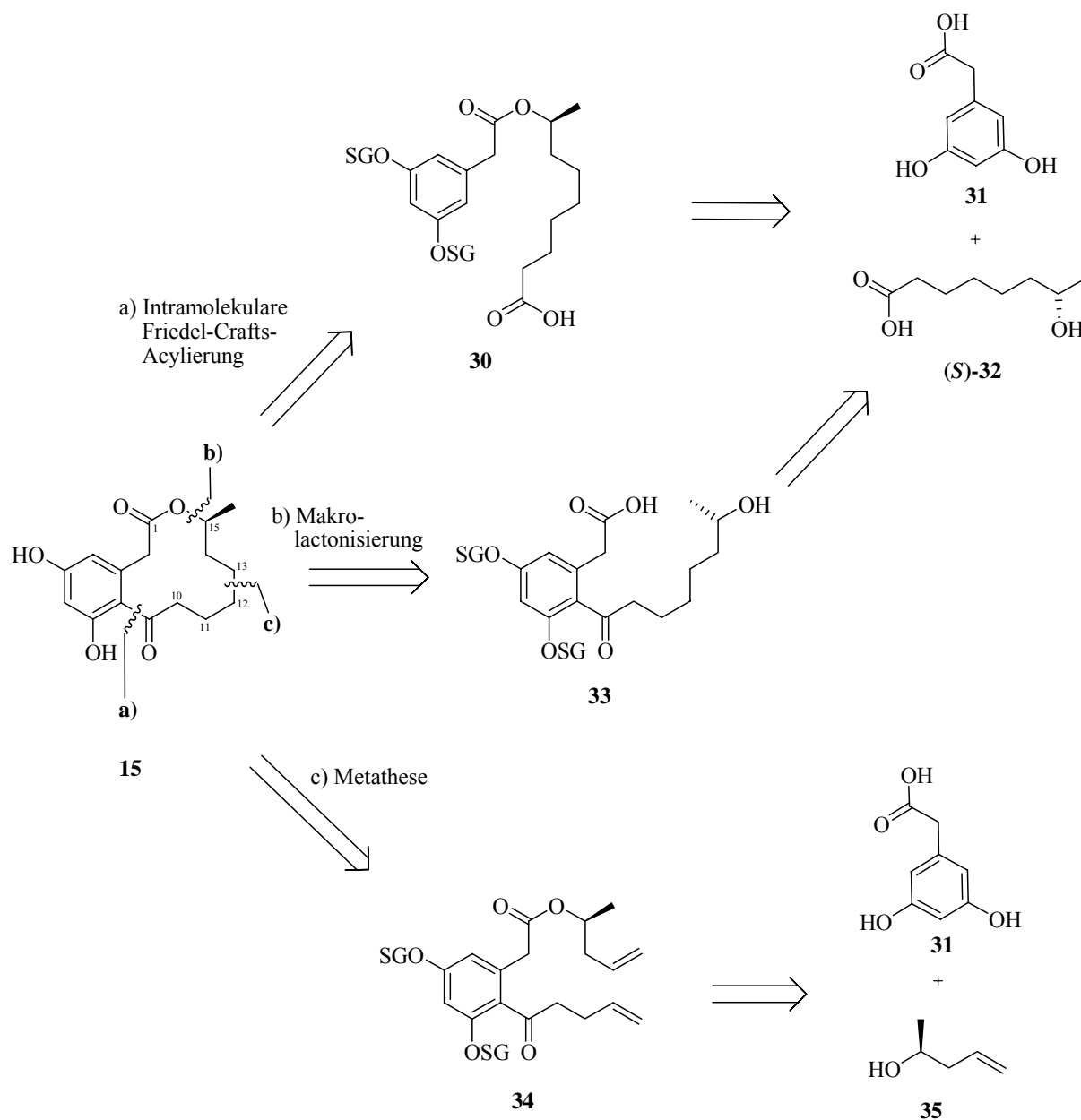
#### 3.1.1 Retrosynthetische Betrachtung

Eine Hürde bei der Totalsynthese von Curvularin **15** stellt der Ringschluss zum zwölfgliedrigen makrocyclischen Ringsystem dar. In der einzigen bisher bekannten Totalsynthese von Curvularin erfolgt der Ringschluss durch intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung zwischen C<sub>8</sub> und C<sub>9</sub> (Schema 5, Syntheseweg A). Der Nachteil dieses Vorgehens liegt in den durchweg niedrigen Ausbeuten dieser Cyclisierungsreaktion (10-20%).<sup>38,39</sup> Der acyclische Ester **30** lässt sich aus den einzelnen Bausteinen 3,5-Dihydroxyphenylessigsäure **31** und (*S*)-7-Hydroxyoctansäure **32** herstellen. Die Auswahl an Schutzgruppen für die phenolischen OH-Funktionen ist stark eingeschränkt, da als Reagenz für die Cyclisierung des Zwölftrings Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid bei Raumtemperatur eingesetzt wird. In den bisher beschriebenen Synthesen wurden immer die vergleichsweise stabilen, hydrogenolytisch spaltbaren Benzylether verwendet.

Ein alternativer Syntheseweg ergibt sich durch Ringschluss zum Makrocyclus über die Esterfunktion zwischen C<sub>1</sub> und C<sub>15</sub> (Syntheseweg b). Die Verbindung **33** sollte wie der acyclische Ester **30** aus den gleichen Grundbausteinen (3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäure **31** und (*S*)-7-Hydroxyoctansäure (*S*)-**32** synthetisierbar sein. Die Reaktionsfolge beinhaltet dann die Acylierung von entsprechend geschützter 3,5-Dihydroxyphenylessigsäure **31** mit dem Carbonsäurebaustein **32**, gefolgt von der Makrolactonisierung und der Abspaltung der Schutzgruppen.

Für die alternative Metathese (Schema 5, Reaktionsweg c) ist zunächst die Synthese eines Diölefins nötig. Es bietet sich an, die Bindung in der Metathesereaktion zwischen C<sub>12</sub> und C<sub>13</sub> zu knüpfen (**34**). Die Ausbildung der Doppelbindung zwischen C<sub>13</sub> und C<sub>14</sub> wäre durch den erhöhten sterischen Anspruch bedingt durch die Methylgruppe an C<sub>15</sub> ungünstiger. Die Metathese zwischen C<sub>10</sub> und C<sub>11</sub> ist keine Option, da diese Reaktion kaum zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen führen kann. Die Ringknüpfung zwischen C<sub>11</sub> und C<sub>12</sub> würde die Synthese der  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Carbonylverbindung erfordern. Diese weist jedoch eine hohe Isomerisierungstendenz zur entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung auf, was die Synthese und die Handhabbarkeit der Verbindung erschweren können. Das

Diolenin **34** sollte daher aus (*S*)-Pentenol **35** und Dihydroxyphenylessigsäure **31** dargestellt werden, wobei in **31** nach Blockieren der Phenol- und Carboxylfunktionen zunächst eine Pent-4-enoyl-Einheit eingeführt werden muss.



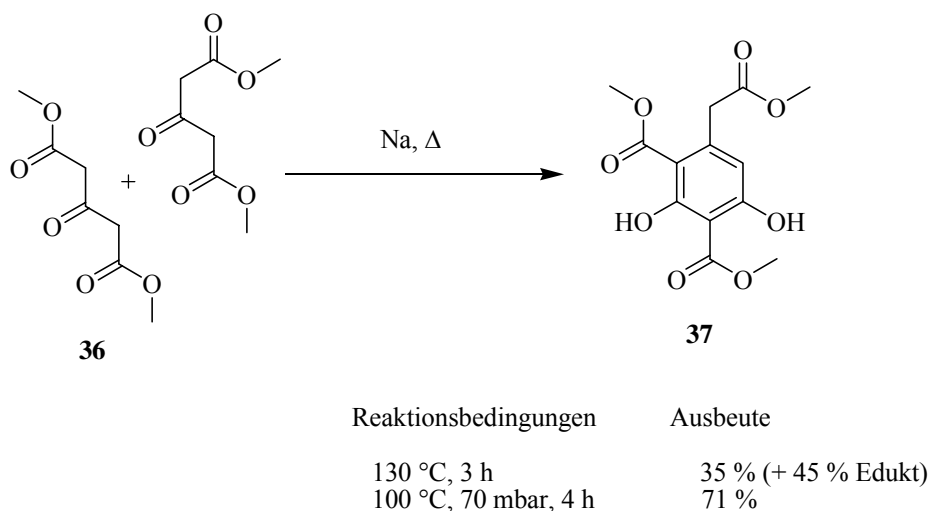
**Schema 5:** Retrosynthetische Betrachtung zur Totalsynthese von Curvularin **15**.

### 3.1.2 Zwölfgliedriger Makrocyclen durch intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung

#### 3.1.2.1 Darstellung des Arylessigsäurefragmentes

Die 3,5-Dihydroxyphenylelessigsäure stellt den zentralen Baustein der in Kapitel 3.1.1 beschriebenen Synthesen dar. Die Verbindung ist kommerziell erhältlich. Wegen des relativ hohen Preises<sup>54</sup> und des großen Bedarfes an der Verbindung in dieser Arbeit ist es von Interesse, einen effizienten Zugang zu der Verbindung zu eröffnen.

Literaturbekannt sind zwei Synthesen, wovon eine die Arndt-Eistert-Reaktion von 3,5-Dihydroxybenzoesäure ist.<sup>55</sup> Diese Synthese erfordert größere Mengen des Diazoketons. Es wurde deshalb zunächst eine alternative Syntheseroute untersucht. Zwei Moleküle Acetondicarbonsäuredimethylester **36** reagieren mit Natrium bei erhöhter Temperatur in einer Knövenagel- und Claisen-Kondensation zum Trimethylester **37**.<sup>56</sup> Unter den in der Literatur angegebenen Reaktionsbedingungen (2 Stunden, 140 °C) kann nur eine Ausbeute von 35 %<sup>57</sup> erreicht werden. Trotz längerer Reaktionszeit lässt sich kein hoher Umsatz erreichen. Werden die Kondensationsprodukte (Methanol, Wasser) während der Reaktion durch Anlegen eines



**Schema 6:** Kondensation von Acetondicarbonsäuredimethylester.

<sup>54</sup> 3,5-Dihydroxyphenylelessigsäuremethylester **38**: 130.90 Euro/5 g.

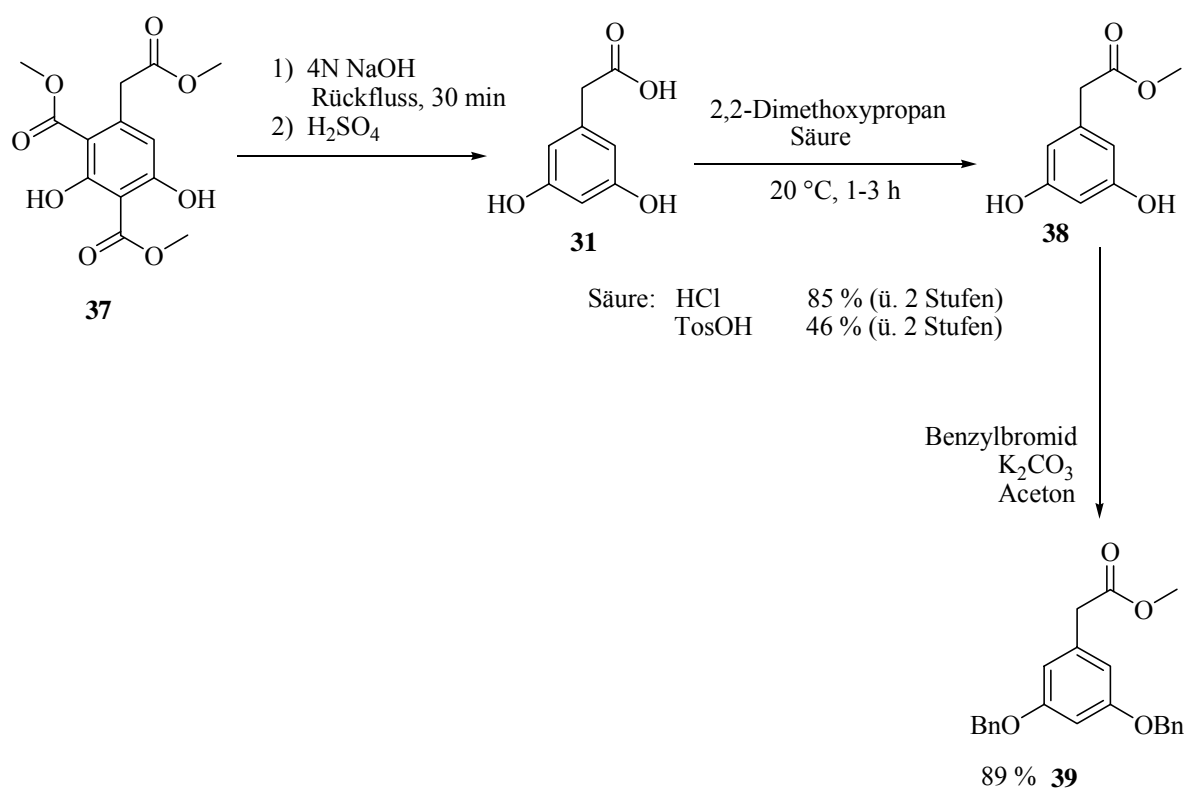
<sup>55</sup> B. W. Bycroft, J. C. Roberts *J. Chem. Soc.* **1962**, 2063-2066.

<sup>56</sup> W. Theilacker, W. Schmitt, *Liebigs Ann. Chem.* **1950**, 570, 15-33.

<sup>57</sup> Literatur: 53%

Vakuums von 70 mbar aus dem Reaktionsgemisch entfernt,<sup>58</sup> setzt sich das Edukt hingegen vollständig um, und man erhält den Trimethylester **37** nach Umkristallisation in einer Ausbeute von 71 % (Schema 6).

Im nächsten Schritt werden die Methylester in 4 N NaOH-Lösung bei 100 °C verseift, nach Ansäuern und nochmaligen Erhitzen erfolgt dann die Decarboxylierung der aromatischen Carbonsäurefunktionen. Zweckmäßigerweise wird die rohe Säure **31** in den Methylester **38** überführt, der sich chromatographisch einfacher reinigen lässt als die sehr polare Säure **31**. Die Veresterung der 3,5-Dihydroxyphenylessigsäure **31** in Gegenwart der phenolischen OH-Funktionen gelingt sauer katalysiert in 2,2-Dimethoxypropan, das als Quelle für Methanol und gleichzeitig als wasserentziehendes Mittel fungiert. Wichtig ist die Wahl der Säure. Mit *p*-Toluolsulfonsäure<sup>59</sup> kann erhebliche Bildung von Nebenprodukten eintreten, mit HCl<sup>60</sup> verläuft die Reaktion hingegen glatt (Schema 7).



**Schema 7:** Synthese von 3,5-[Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäuremethylester **39**.

<sup>58</sup> *Organikum*, S. 513, 20. Aufl., J. A. Barth Verlag, Heidelberg, **1996**.

<sup>59</sup> G. Revial, I. Rabin, S. Lim, M. Pfau, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2252-2256.

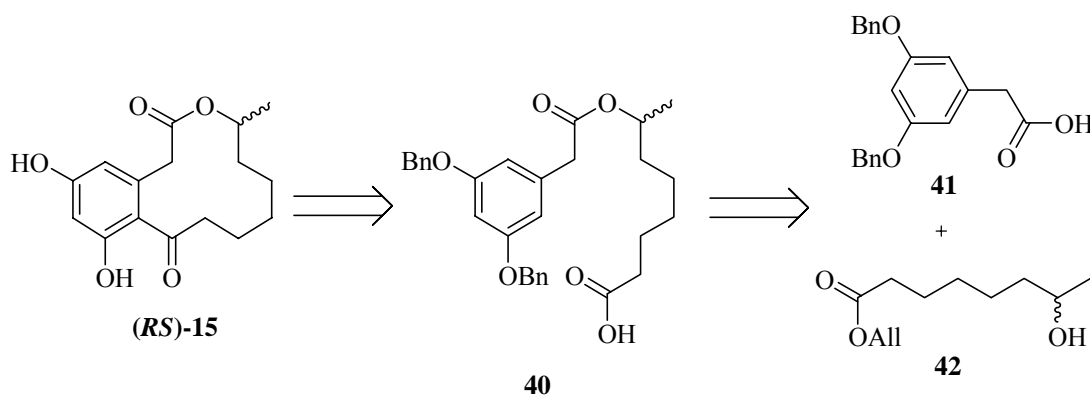
<sup>60</sup> J. R. Rachele *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2898.

In den weiterführenden Umsetzungen wird als Schutzgruppe für die phenolischen OH-Funktionen überwiegend der Benzylether verwendet. Der Dibenzylether **39** wird mit Benzylbromid/Kaliumcarbonat in hoher Ausbeute nach Umkristallisation aus Methanol isoliert.

Nach diesem Verfahren kann der zentrale Baustein **39** im 100-Gramm-Maßstab in einer Gesamtausbeute von 54 % über 5 Stufen bei lediglich einer chromatographischen Reinigung darstellen werden (Schema 7).

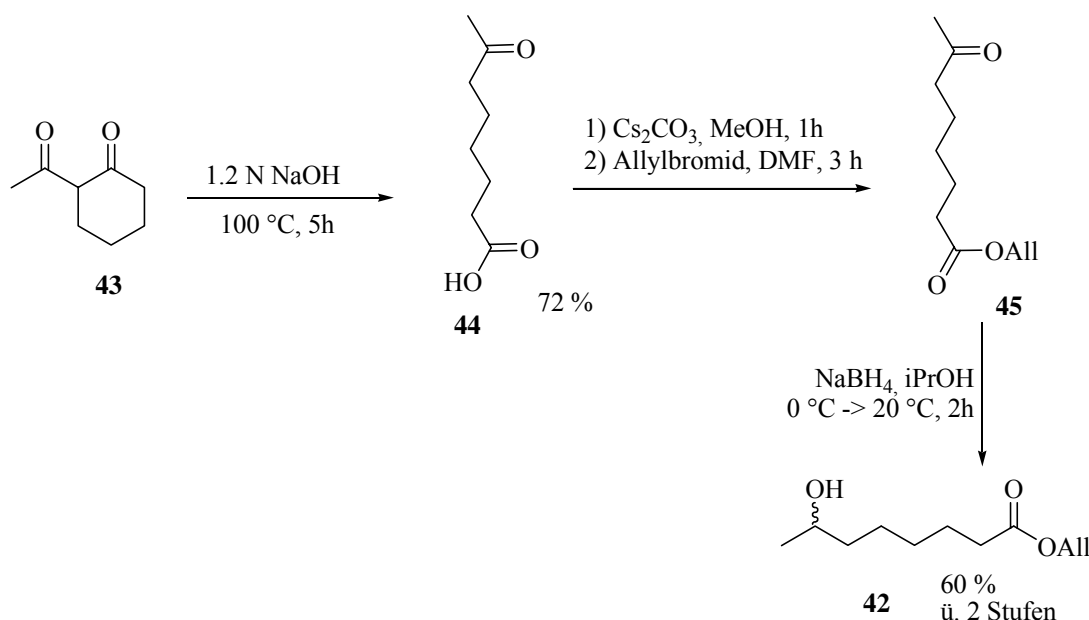
### 3.1.2.2 Totalsynthese von (*RS*)-Curvularin

Als erster Ansatz zur Totalsynthese soll untersucht werden, ob sich das literaturbekannte Protokoll<sup>38</sup> zur effizienten Darstellung von Curvularinderivaten eignet. Als Modell wird zunächst die Synthese von racemischem Curvularin (*RS*)-**15** untersucht. Ausgangsverbindungen für die Herstellung der acyclischen Carbonsäure **40** sind der Arylessigsäurebaustein **41** und (*RS*)-7-Hydroxyoctansäureallylester **42**. Als Schutzgruppe für die Carboxylfunktion von 7-Hydroxyoctansäure wird der palladiumkatalysiert abspaltbare Allylester gewählt (Schema 8).



**Schema 8:** Retrosynthetische Betrachtung zur Darstellung von racemischem Curvularin (*RS*)-**15**.

Zur Synthese von 7-Hydroxyoctansäure wird zunächst aus 2-Acetylcyclohexanon **43** über eine Retro-Claisen-Reaktion 7-Oxooctansäure **44** hergestellt.<sup>61</sup> Diese wird in das Cäsiumsalz überführt, das mit Allylbromid den Oxooctansäureallylester **45** bildet.<sup>62,63</sup> Anschließend reduziert man die Ketofunktion mit NaBH<sub>4</sub> zum Alkohol **42**<sup>64</sup> (Schema 9).



**Schema 9:** Synthese des 7-Hydroxyoctansäurebausteins **42**.

Der Methylester **39** wird im nächsten Schritt verseift und die freie Carbonsäure **41** unter Steglich-Bedingungen<sup>65</sup> mit dem Alkohol **42** verestert. Der Allylester in **46** wird danach mit katalytischen Mengen an Pd(PPh)<sub>4</sub> und Lithium-*p*-toluolsulfonat als Scavenger-Reagenz abgespalten.<sup>66</sup> Mit Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid (2:1)<sup>37,67</sup> bildet sich das gewünschte Cyclisierungsprodukt **47** nur in unbefriedigender Ausbeute. Die hydrogenolytische Spaltung der Benzylether liefert (*RS*)-Curvularin (*RS*)-**15** nur in moderaten Ausbeuten. Insgesamt erhält man eine Gesamtausbeute von 2.4 % über sieben Stufen ausgehend von Acetylcyclohexanon **43** (Schema 10).

<sup>61</sup> C. R. Hauser, F. W. Swamer, B. I. Ringler, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4023-4026.

<sup>62</sup> H. Kunz, H. Waldmann, C. Unverzagt, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1985**, *26*, 493.

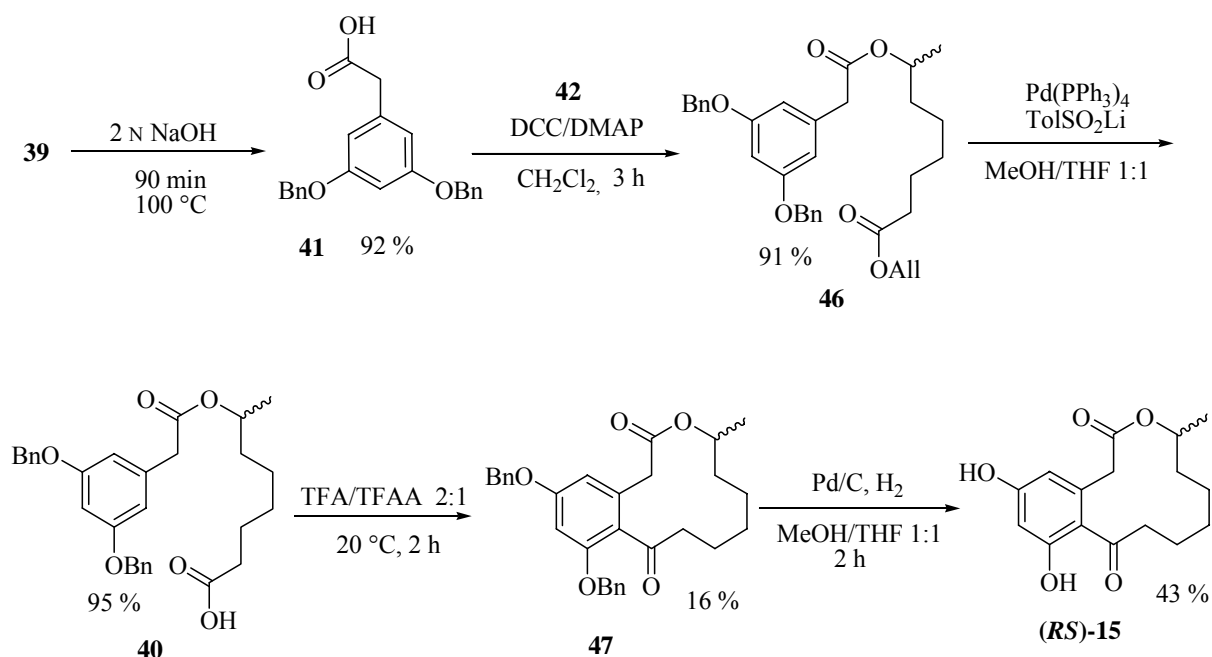
<sup>63</sup> Übersicht über die Anwendung von Allylschutzgruppen: a) F. Guibe, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2967-3041; b) P. J. Kocienski, *Protective Groups*, 2. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, **2000**.

<sup>64</sup> A. J. Birch, N. S. Mani, G. S. R. Subba Rao, *J. Chem. Soc Perkin Trans. 1* **1990**, 1423-1427.

<sup>65</sup> B. Neises, B. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557.

<sup>66</sup> M. Honda, H. Morita, I. Nagakura, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8932-8936.

<sup>67</sup> a) Übersicht: H. Heany, in *Comprehensive Organic Synthesis* (B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock, Hrsg.), Vol. 2, Pergamon Press, Oxford, 1991, 733-752, 753-768; b) G. Quabaja, G. B. Jones, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7187-7194.



**Schema 10:** Synthese von *(RS)*-Curvularin

Bei dieser Hydrierung wird bei kurzen Reaktionszeiten keine Reduktion der Carbonylfunktion an C<sub>9</sub> beobachtet. Unter schwach sauren Bedingungen (Ethylacetat, Essigsäure) oder bei längeren Reaktionszeiten<sup>68</sup> tritt diese Reduktion jedoch ein.

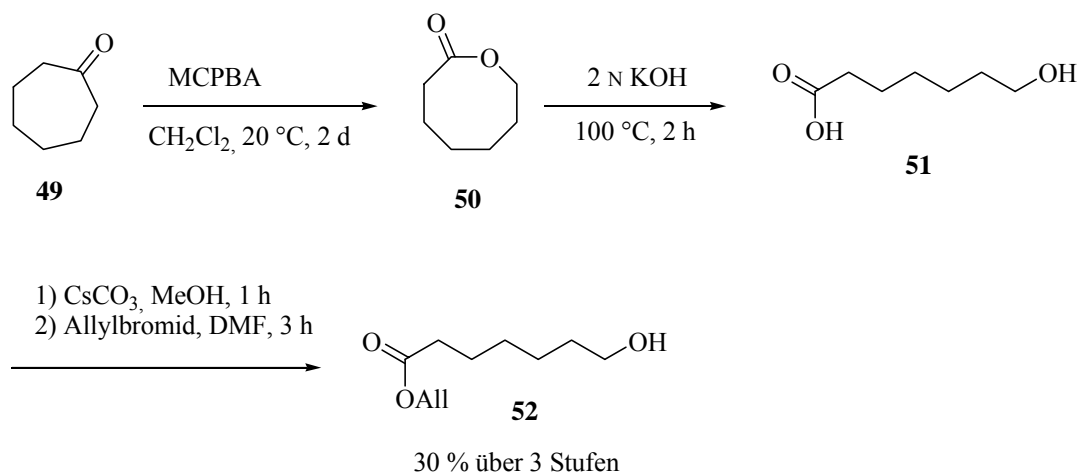
### 3.1.2.3 Synthese von 15-Desmethylcurvularin

Für die weiteren präparativen Studien war es von erheblichem Interesse, den Einfluss der chiralen Methylgruppe an C<sub>15</sub> auf die biologische Aktivität zu untersuchen. Neben racemischem Curvularin sollte auch 15-Desmethylcurvularin synthetisiert werden. Unter Anwendung des in Kapitel 3.1.2.2 gezeigten Synthese sollte sich 15-Desmethylcurvularin **48** durch Verwendung eines entsprechenden 7-Hydroxyheptansäure-Bausteins darstellen lassen. Zur Synthese von 7-Hydroxyheptansäure wird Suberon **49** mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) in einer Bayer-Villiger-Umlagerung zu ζ-Enantholacton **50** umgesetzt.<sup>69</sup> Die Verbindung kann durch Destillation nicht vollständig rein isoliert werden, weshalb das Lacton basisch geöffnet und die Carbonsäure **51** in den Allylester überführt wird. Nach

<sup>68</sup> 16 Stunden Reaktionszeit in Methanol/THF; siehe auch Kap. 3.2.3.

<sup>69</sup> F. Kazmierczak, P. Helquist, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3988-3992.

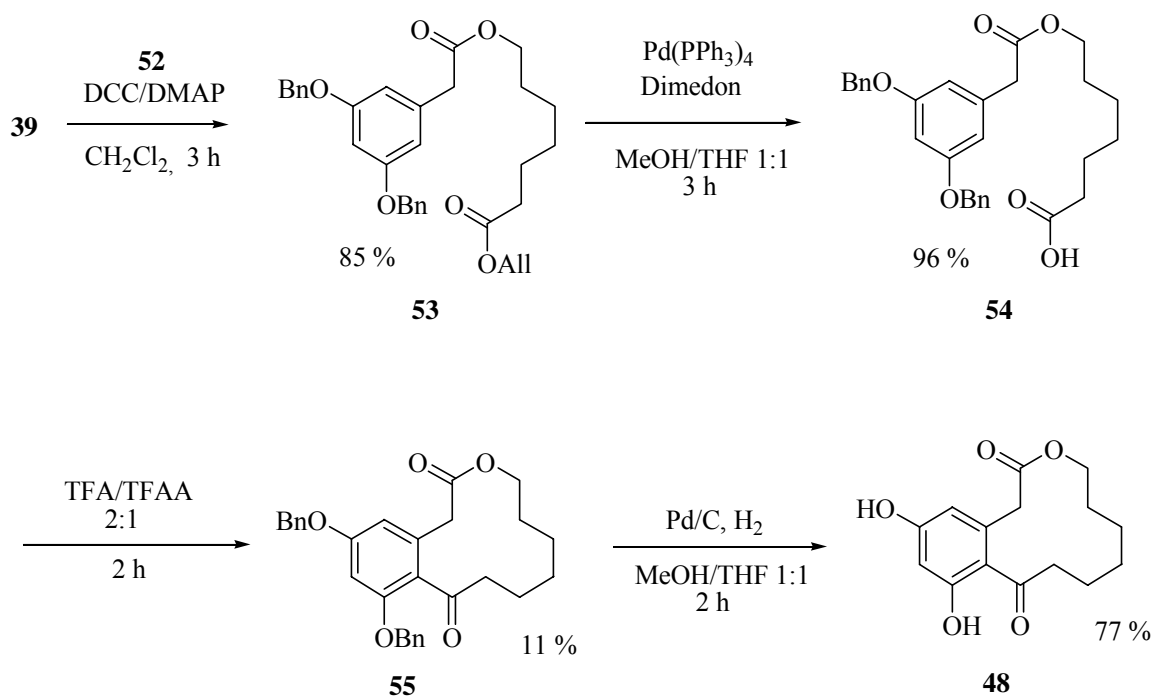
chromatographischer Reinigung wird der Allylester **52** dann in moderater Ausbeute über drei Stufen isoliert (Schema 11).



**Schema 11:** Darstellung des 7-Hydroxyenanthsäurebausteins **52**.

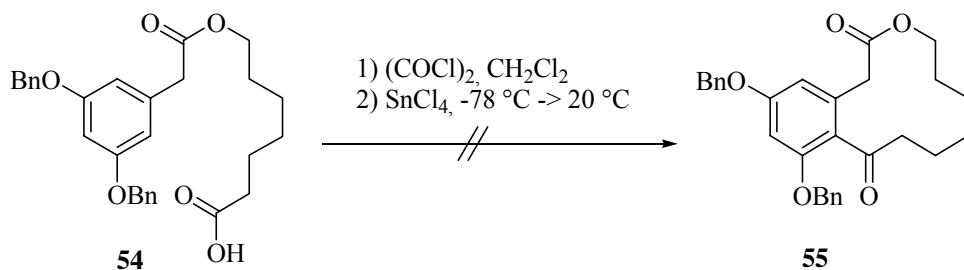
Die Arylessigsäure **41** wird in Analogie zu der in Kapitel 3.1.2.2 beschriebenen Synthese mit dem 7-Hydroxyenanthsäureallylester **52** als Ester verknüpft. Der Allylester **53** wird dann palladiumkatalysiert mit Dimedon als Allylfänger gespalten,<sup>70</sup> Dimedon kann in diesem Fall deutlich besser chromatographisch abgetrennt werden als *p*-Toluolsulfinsäure. Die Cyclisierung der Carbonsäure **54** zum zwölfgliedrigen Lacton **55** mit Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid verläuft erneut nur in geringer Ausbeute. Hydrogenolytische Abspaltung der Benzylether ergibt Desmethylcurvularin **48** in einer Gesamtausbeute von 2.1 % über sieben Stufen ausgehend von Suberon **49** (Schema 12).

<sup>70</sup> H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 436-437.



**Schema 12:** Synthese von 15-Desmethylcurvularin **48**.

Alternativ sollte versucht werden, die Reaktion entsprechend der Synthesevorschrift durchzuführen, das sich in folgenden Untersuchungen bei intermolekularen Acylierungen als optimal erwiesen hat (siehe Kapitel 3.1.4.3). Die Carbonsäure **54** wird mit Oxalylchlorid in das Säurechlorid überführt und bei tiefen Temperaturen mit Zinntetrachlorid umgesetzt. Die Reaktion misslingt, bei Temperaturen unter  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  kann kein Umsatz beobachtet werden, bei höheren Temperaturen tritt dann lediglich Zersetzung des Eduktes ein, und das Lacton **55** ist zu keinem Zeitpunkt der Reaktion nachzuweisen (Schema 13).

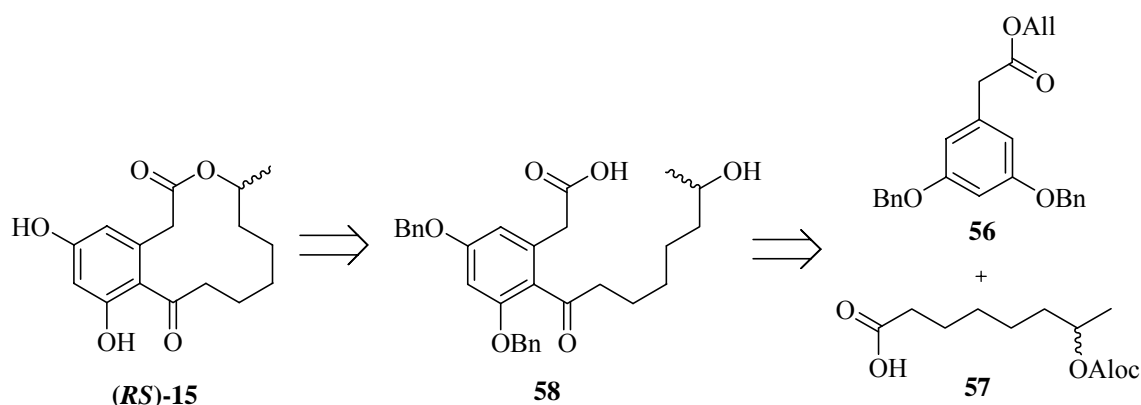


**Schema 13:** Versuch zur Friedel-Crafts-Acylierung mit  $\text{SnCl}_4$ .

Der Ringschluss über eine intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung gelingt anscheinend nur mit TFA/TFAA, und dies in unbefriedigenden Ausbeuten. Es sollte nun in folgenden Studien untersucht werden, ob sich mit einer alternativen Cyclisierungsmethode unter milderen Reaktionsbedingungen das zwölfgliedrige Lactongerüst besser darstellen lässt.

### 3.1.3 Versuche zur Makrolactonisierung

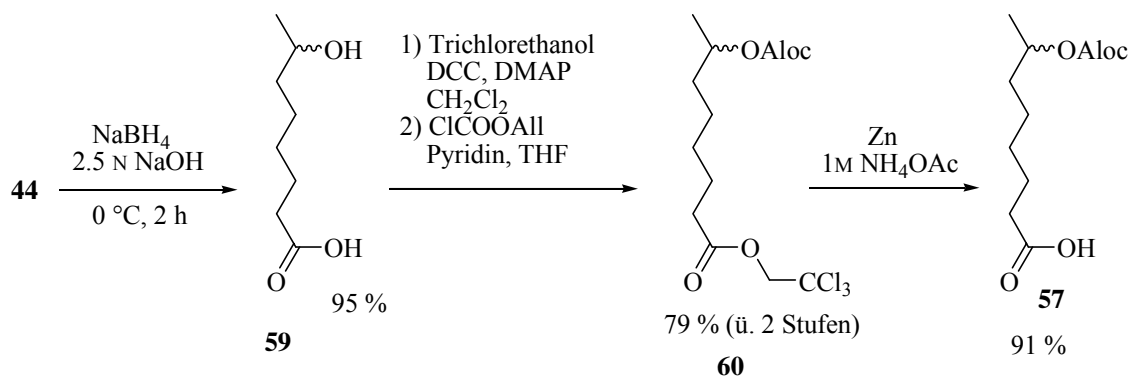
Die Synthese von zehn- bis zwölfgliedrigen Makrolactonen durch Yamaguchi-Makrolactonisierung ist in der Literatur mehrfach beschrieben worden.<sup>71</sup> In einer früheren Studie war die Makrolactonisierung zum Curvularingerüst gezeigt worden. Die dort beschriebene Aktivierungsmethode ist jedoch vergleichsweise aufwendig und ergab nur moderate Ausbeuten.<sup>40</sup> Es soll nun in orientierenden Versuchen die Makrolactonisierung nach der Yamaguchi-Variante<sup>43</sup> für die Synthese von Curvularin geprüft werden. Um die allgemeine Anwendbarkeit der Methode zu überprüfen, wird zunächst (*RS*)-Curvularin (**RS**)-**15** als Zielsubstanz gewählt. Die nötigen Synthesebausteine, die 7-Oxo-octansäure **44** und die benzylethergeschützte 3,5-Dihydroxyphenylessigsäure **41**, sind aus den vorhergehenden Synthesen bereits vorhanden. Zur Blockierung der Carbonsäure (C<sub>1</sub>) und des Alkohols (C<sub>15</sub>) sollen jeweils unter identischen Bedingungen spaltbare Allyl-Schutzgruppen eingesetzt werden. Aus dem Allylester **56** und Carbonsäurebaustein **57** soll die seco-Säure **58** dargestellt werden, die in einer Makrolactonisierung nach Yamaguchi mit 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid umgesetzt werden soll (Schema 14).



**Schema 14:** Retrosynthetische Betrachtung zur Darstellung von (*RS*)-Curvularin mittels Makrolactonisierung

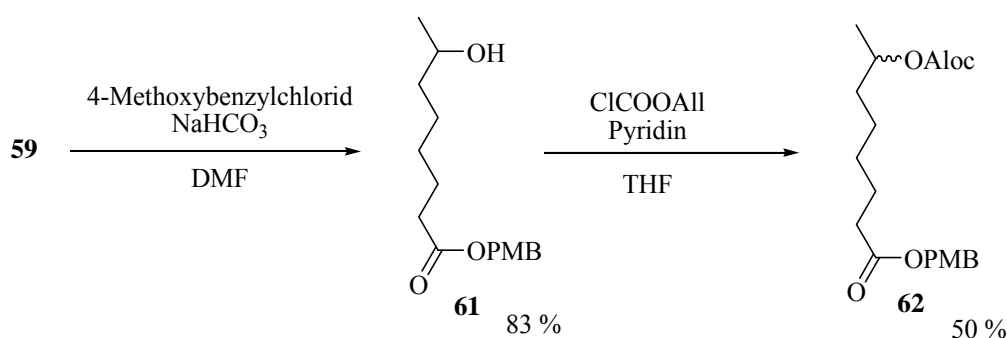
<sup>71</sup> a) S. M. Kühnert, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2001**, *4*, 643-646; b) P. Kumar, S. V. Naidu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4207-4210.

Mit Natriumborhydrid wird die Oxosäure **44** zunächst zum entsprechenden Alkohol **59** reduziert.<sup>64</sup> Die Carbonsäure wird als Trichlorethylester geschützt<sup>72</sup> und der Alkohol mit Chlorameisensäure-allylester zum vollständig geschützten Baustein **60** umgesetzt.<sup>73</sup> Für die nachfolgende Acylierung wird selektiv der Trichlorethylester mit Zink gespalten.<sup>74</sup> Die Säure **57** kann in hoher Ausbeute isoliert werden (Schema 15).



**Schema 15:** Synthese des Aloc-geschützten Carbonsäurebausteins **57**.

Um das selektive Deblockieren der Säure vor der Acylierungsreaktion zu umgehen, wird alternativ die Hydroxycarbonsäure **59** als *para*-Methoxybenzylester geschützt (**61**),<sup>75</sup> der unter den stark sauren Acylierungsbedingungen (TFA/TFAA) gespalten werden sollte. Die Alkoholfunktion wird analog der oben beschriebenen Synthese Aloc-geschützt zum vollständig geschützten Baustein **62** (Schema 16).



**Schema 16:** Darstellung des *para*-Methoxybenzylesters **62**.

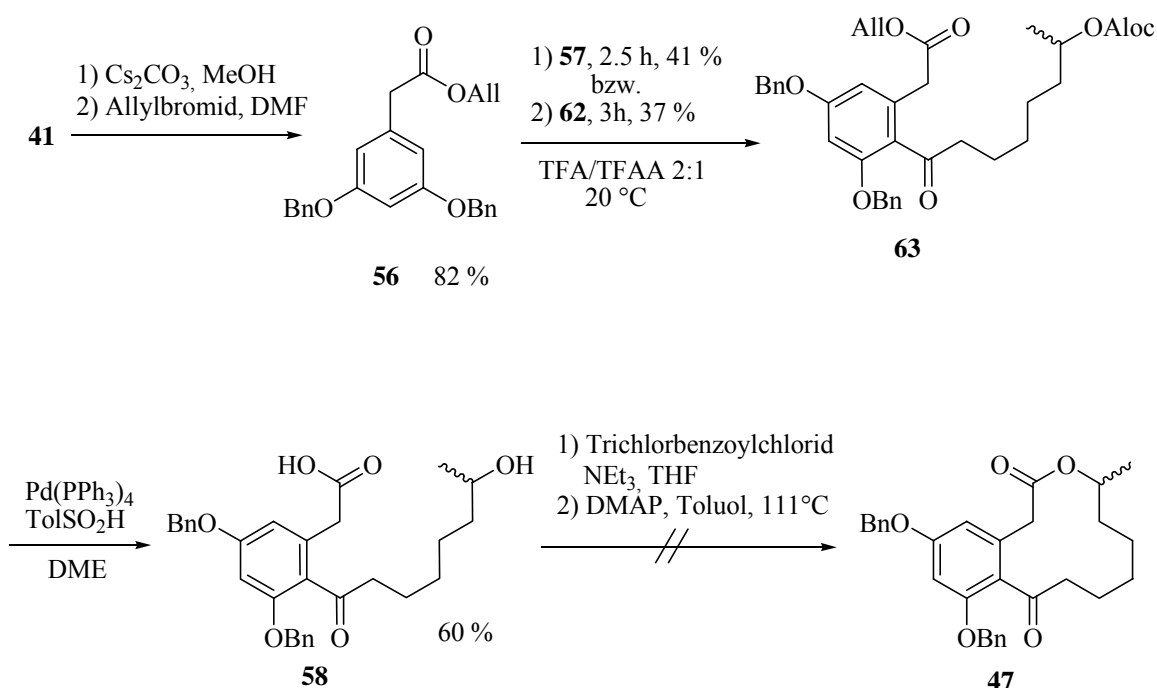
<sup>72</sup> R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, H. Vorbrüggen, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 852-853.

<sup>73</sup> E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3223-3224.

<sup>74</sup> G. Jou, I. Gonzalez, F. Albericio, P. Loyd-Williams, E. Giralt, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 354-366.

<sup>75</sup> D. L. Boger, M. Hikota, B. M. Lewis, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1748-1753.

3,5-[Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäure **41** wird zunächst in den Allylester **56** überführt. In der darauffolgenden Acylierung werden sowohl unter Einsatz der freien Säure **57** als auch mit dem PMB-Ester **62** nur moderate Ausbeuten erreicht. Palladiumkatalysiert lassen sich in **63** der Allylester und die Aloc-Gruppe gleichzeitig entfernen<sup>76</sup> unter Erhalt der seco-Säure **58**. Die nachfolgende Makrolactonisierung nach Yamaguchi gelingt jedoch nicht. Selbst nach längerer Reaktionszeit wird lediglich die allmähliche Zersetzung des Eduktes beobachtet, das gewünschte Produkt **47** kann nicht nachgewiesen werden (Schema 17).

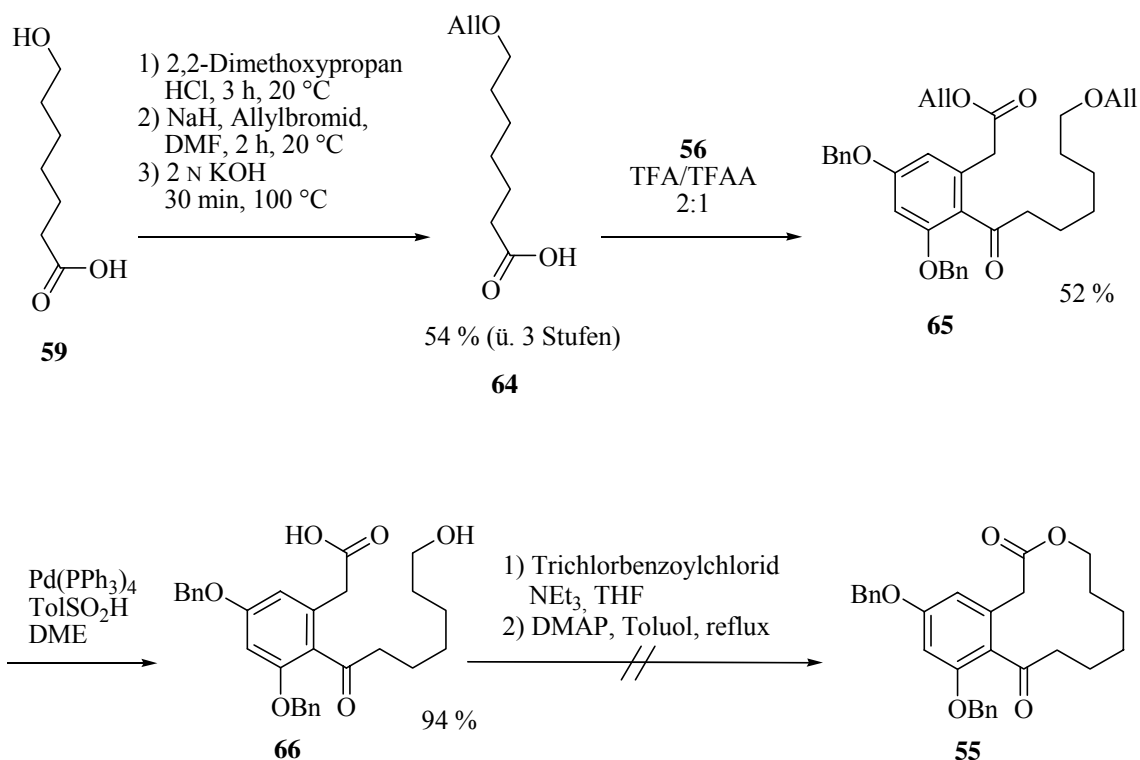


**Schema 17:** Darstellung und Versuch zur Makrolactonisierung der seco-Säure **58** unter Yamaguchi-Bedingungen.

Bei sterischer Hinderung führt die intramolekulare Veresterung oft zu unbefriedigenden Ergebnissen. Es wird deshalb geprüft, ob Desmethylcurvularin durch Aktivierung mit Trichlorbenzoylchlorid synthetisiert werden kann. 7-Hydroxyheptansäure **59** wird nach bekannter Vorschrift<sup>60</sup> in den Methylester überführt, die Alkoholfunktion mit Allylbromid verethert und der Methylester zur Carbonsäure **64** verseift. Danach wird in den Arylessigsäureallylester **56** die Carbonsäure **64** mit TFA/TFAA in 2-Position des Aromaten eingeführt (**65**). Die simultane Spaltung des Allylesters und des Allylethers mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und *p*-Toluolsulfinsäure als Scavenger erfordert eine vergleichsweise lange Reaktionszeit. Die

<sup>76</sup> T. Opatz, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10185-10188.

Yamaguchi-Makrolactonisierung der seco-Säure **66** gelingt jedoch auch mit dem primären Alkohol nicht (Schema 18).



**Schema 18:** Versuch zur Darstellung von Desmethylcurvularin **55**.

### 3.1.4 Eine Strategie zur Totalsynthese von (*S*)-(-)-Curvularin und analoger Makrolactone durch Ringschlussmetathese

#### 3.1.4.1 Allgemeine Betrachtung

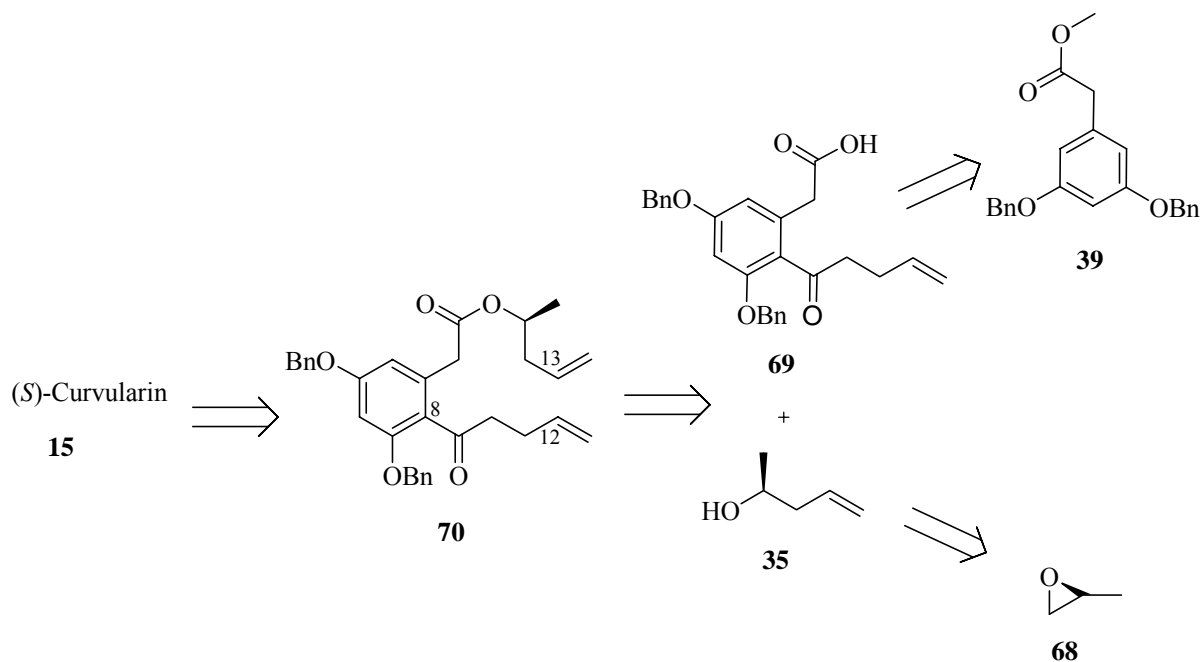
Die biologische Prüfung von racemischem Curvularin (*RS*)-**15** und Desmethylcurvularin **67** zeigten zu diesem Zeitpunkt der Arbeit, dass die (15*S*)-konfigurierte Methylgruppe für die Aktivität der Substanz von erheblicher Bedeutung ist (siehe Kapitel 3.4). Die bisher realisierte Synthese des zwölfgliedrigen Makrolactonsystems liefert für den Ringschluss nur unbefriedigende Ausbeuten, während über Ringschlussmetathese Synthesen einer Vielzahl mittlerer Ringe in hoher Ausbeute beschrieben worden waren.<sup>53</sup> Zudem waren die

literaturbekannten Synthesen der enantiomerenreinen (*S*)-7-Hydroxyoctansäure- und analoger (*S*)-Hydroxycarbonsäure-Bausteine aufwendig.<sup>39a,77</sup>

Die Darstellung der Makrocyclen über Ringschlussmetathese hat den Vorteil, dass sie bezüglich der Variation der Positionen C<sub>11</sub>-C<sub>14</sub> variabler als die in Kap. 3.1.2 gezeigten Synthesen ist. Unterschiedliche (*S*)-konfigurierte Alkohole wie beispielsweise (*S*)-Pentenol **35** lassen sich in einstufigen Synthesen durch Öffnung von (*S*)-Propenoxid **68** mit Nucleophilen darstellen. Durch Einführung verschiedener Alkohole als Ester an C<sub>1</sub> des Phenyllessigsäure-Bausteins **69** sind unterschiedliche Diolefine wie **70** in wenigen Syntheseschritten zugänglich. Diese sollten sich nach Ringschlussmetathese und Schutzgruppenabspaltung zu den Makrolactonen wie Curvularin **15** umsetzen lassen. Durch die bei der Metathese entstehende Doppelbindung ergeben sich weitere Funktionalisierungsmöglichkeiten an C<sub>12</sub> und C<sub>13</sub>, die ausgehend vom Naturstoff **15** nicht zu erreichen sind.

Zur Realisierung dieser Synthese muss zuerst eine Methode erarbeitet werden, nach der ein Pentenoylsubstituent in das aromatische System des Arylessigsäuremethylesters **39** einzuführen ist. Da bereits gezeigt werden konnte, dass in Curvularin **15** unter neutralen Bedingungen die Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle ohne Reduktion der Carbonylfunktion an C<sub>9</sub> abläuft und die bei der Metathese entstehende Doppelbindung zur Synthese des Naturstoffes reduziert werden muss, werden als Schutzgruppen der phenolischen Funktionalitäten erneut Benzylether eingesetzt. Die geplante Synthese beinhaltet zwar eine Acylierungsreaktion an dem aromatischen Baustein **39**, die Arylessigsäure ist jedoch im Vergleich zu den Benzylethern stark aktiviert, sodass eine konkurrierende Acylierung der Benzylether bei entsprechender Anpassung der Reaktionsbedingungen nicht zu erwarten ist. Im letzten Schritt der Synthesen ließen sich dann sowohl die Schutzgruppen als auch die Doppelbindung zwischen C<sub>12</sub> und C<sub>13</sub> in einer Reaktion entfernen (Schema 19).

<sup>77</sup> a) G. Voss, H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2294-2307; b) D. Ghiringhelli, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 287-290.



**Schema 19:** Retrosynthetische Betrachtung zur Totalsynthese von Curvularin **15** durch Ringschlussmetathese.

### 3.1.4.2 Studien zum Aufbau des makrocyclischen Systems am Beispiel der Darstellung von (*R*)-Curvularin

Wie bereits ausgeführt, muss zunächst einen Pentenoyl-Substituent in 2-Position des Phenylessigsäurebausteins **39** eingeführt werden. Eine direkte Acylierung mit Pent-4-ensäure bzw. Pent-4-ensäurechlorid ist nicht möglich. Unter den Bedingungen der Friedel-Crafts-Acylierung erfolgt deren intramolekulare endo-Cyclisierung zu Cyclopentenon.<sup>78</sup>

In einem ersten Ansatz soll an C<sub>8</sub> eine Vilsmeier-Formylierung stattfinden. Anschließend wird der Aldehyd zur Säure oxidiert und in das Säurechlorid überführt, an das Butenylcuprat addieren sollte.

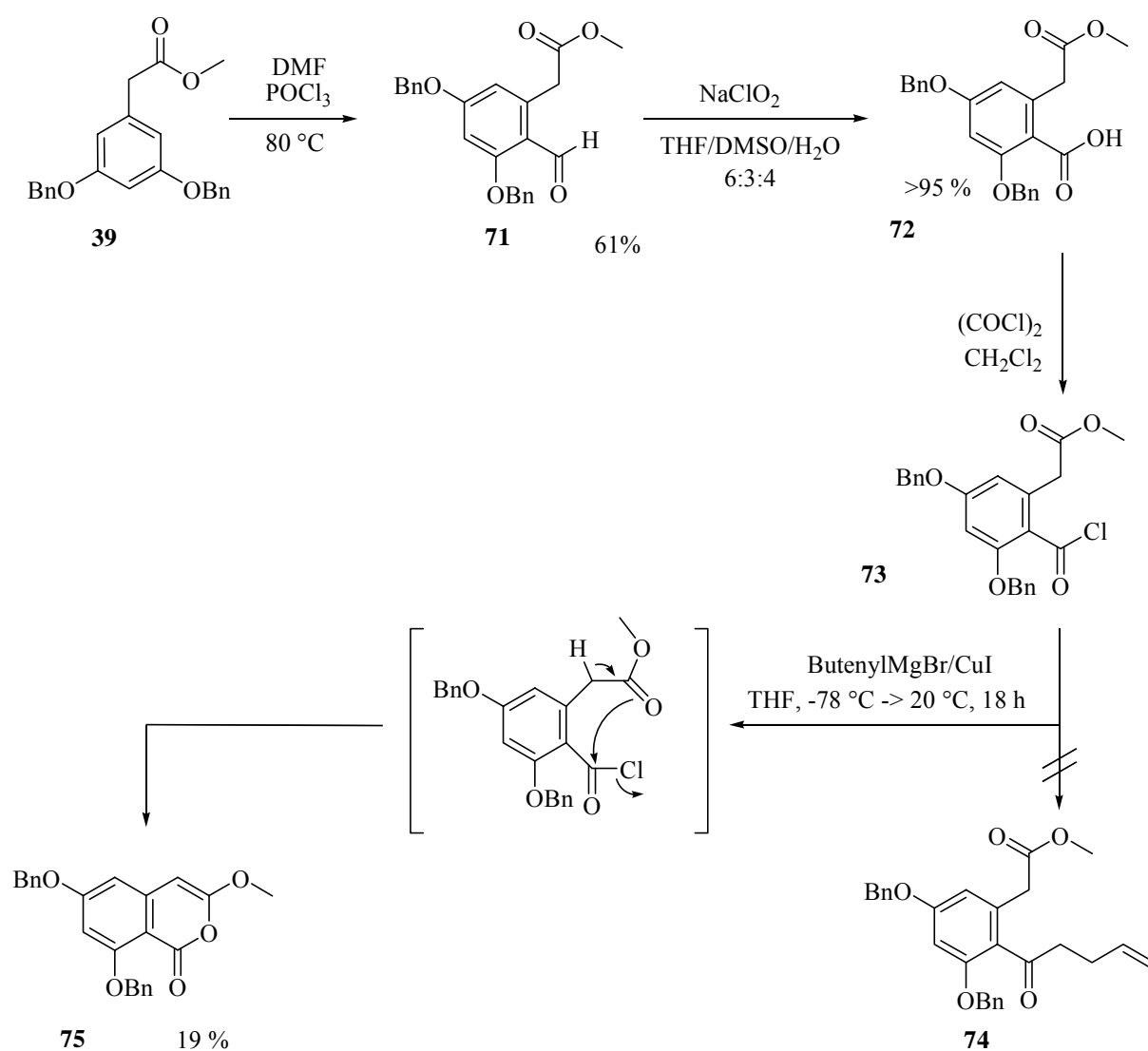
In der Vilsmeier-Formylierung von **39** in Phosphoroxychlorid/DMF wird der Aldehyd **71** gebildet, der anschließend nach Pinnick<sup>79</sup> mit Natriumchlorit nahezu quantitativ zur Carbonsäure **72** oxidiert wird. Mit Oxalylchlorid entsteht das Säurechlorid **73**. Die Addition eines gemischten Butenylcuprates, hergestellt aus CuI, MeLi-Lösung und ButenylMgBr,<sup>80</sup> zur Pentenoyl-substituierten Arylverbindung **74** misslingt. Als einziges Produkt wird neben dem Edukt die 3-Methoxy-isocumarin-Verbindung **75** in geringer Ausbeute isoliert. Diese bildet

<sup>78</sup> M. F. Ansell, S. S. Brown, *J. Chem. Soc.* **1958**, 2955-2961.

<sup>79</sup> a) B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091-2096; b) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, K. C. Fylaktakidou, R. M. Rodriguez, H. Suzuki, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3116-3148.

<sup>80</sup> D. E. Bergbrieter, J. M. Killough, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2750-2753.

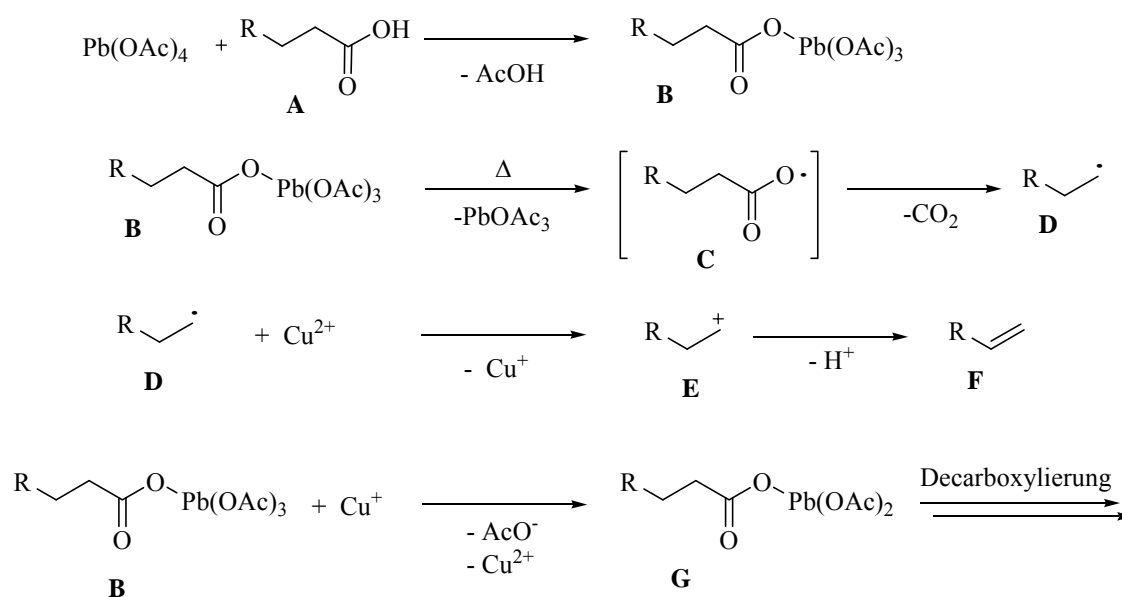
sich durch intramolekularen Angriff der Ester-Carbonylfunktion auf das Säurechlorid unter Abspaltung von HCl (Schema 20). Die intramolekulare Cyclisierung von Estern mit Säurechloriden zu Isocumarinen ist bereits beschrieben worden.<sup>41,81</sup> Das Isocumarin sollte sich zwar durch Angriff von entsprechenden C-Nucleophilen auf die Carboxylfunktion weiter zu dem Baustein **74** umsetzen lassen. Da sich bereits an dieser Stelle der Synthesesequenz nur niedrige Ausbeuten erzielen lassen, wird diese Synthese verworfen.



**Schema 20:** Intramolekulare Cyclisierung des Carbonsäurechlorids zum Isocumarin **75**.

<sup>81</sup> J. Schnekenburger, *Arch. Pharm.* **1965**, 298, 411-423.

Eine alternative Variante zur Einführung der Olefinfunktion ergibt sich aus der oxidativen Decarboxylierung von Carbonsäuren nach Kochi.<sup>82</sup> Bei dieser Reaktion erfolgt ausgehend von einer Carbonsäure mit Bleitetraacetat und katalytischen Mengen Kupferacetat als Reagenzien unter Decarboxylierung die Bildung eines Olefins (Schema 21). Die Säure **A** bildet zunächst mit Bleitetraacetat das gemischte Blei(IV)-Salz **B**. Unter Erwärmung erfolgt dann homogenolytische Spaltung der Bindung zwischen dem Bleiatom und dem Carboxylat. Das gebildete Radikal **C** decarboxyliert rasch zum Alkylradikal **D**. Die ebenfalls gebildete Blei(III)-Verbindung ist instabil und zerfällt weiter zur Blei(II)-Salz.  $\text{Cu}^{2+}$  hat zunächst die Funktion, das Radikal **D** abzufangen und zum Alkylkation **E** zu oxidieren, das unter Abspaltung eines Protons das Olefin **F** ausbildet (Oxidative Eliminierung). Der Kupfer-Katalysator wird anschließend durch Oxidation mit Blei(IV) regeneriert. Die dabei gebildete Blei(III)-Verbindung **G** ist instabil und zerfällt rasch unter Decarboxylierung. Durch Kupfer wird die Reaktion somit zusätzlich beschleunigt (Schema 21).

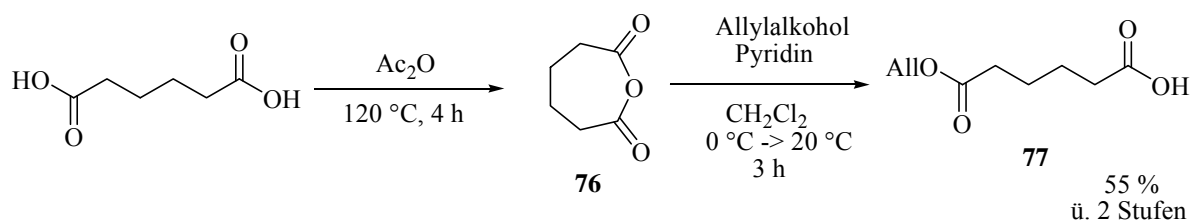


**Schema 21:** Mechanismus der oxidativen Decarboxylierung nach Kochi.<sup>82</sup>

<sup>82</sup> a) J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2500-2502 ; b) J. D. Bacha, J. K. Kochi, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2215-2226; c) R. A. Sheldon, J. K. Kochi, *Organic Reactions* **1972**, *19*, 279-309; d) A. Padwa, M. A. Brodney, S. M. Lynch, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1716-1724; e) J. E. McMurry, L. C. Blaszcack, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2217-2222.

Nach dieser Reaktion sollte es möglich sein, die Pentenoylseitenkette in den Arylessigsäuremethylester **39** einzuführen. Ein einfach geschützter Adipinsäurebaustein soll deshalb in einer Friedel-Crafts-Acylierung mit **39** umgesetzt werden. Nach Abspaltung der Carboxylschutzgruppe sollte das Olefin durch Kochi-Decarboxylierung entstehen. Als orthogonal stabile Schutzgruppen für die Carboxylfunktionen werden der Methylester (basisch spaltbar) und der Allylester (palladiumkatalysiert spaltbar) verwendet.

Die Synthese des Adipinsäuremonoallylesters **77** gelingt analog einer literaturbekannten Vorschrift.<sup>83</sup> Mit Acetanhydrid wird zunächst aus Adipinsäure das cyclische Anhydrid **76** gebildet. Nach Entfernen von Essigsäure und überschüssigem Essigsäureanhydrid wird Adipinsäureanhydrid mit Allylkohol zum Halbester **77** umgesetzt (Schema 22).



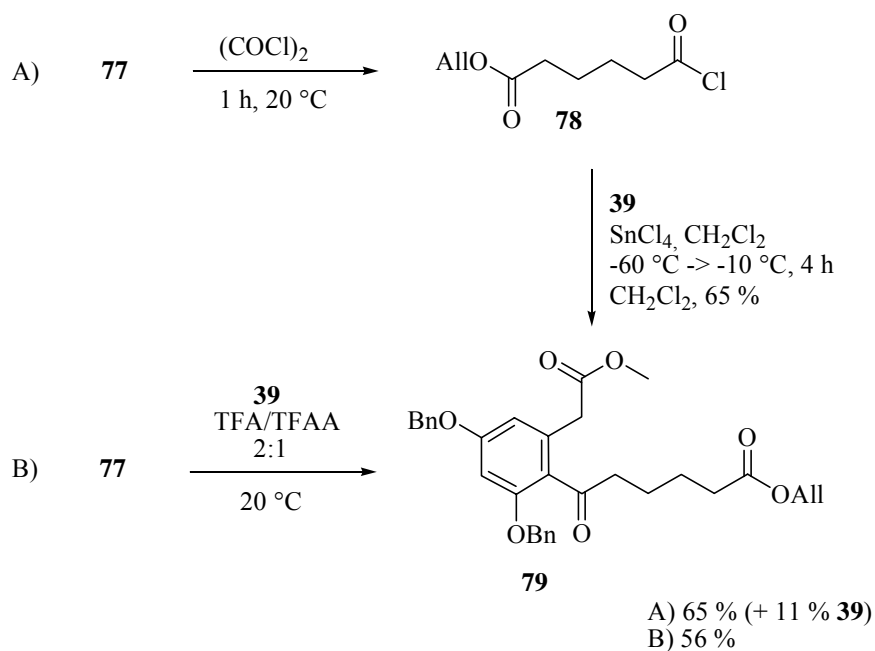
**Schema 22:** Synthese von Adipinsäuremonoallylester **77**.

Die Acylierung von 3,5-[Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäuremethylester **39** mit diesem Adipinsäuremonoallylester **77** wird nach zwei verschiedenen Methoden geprüft. Nach Überführung in das Säurechlorid **78** und Acylierung mit  $\text{SnCl}_4$  kann das gewünschte Produkt **79** in 65% Ausbeute isoliert werden, wobei zunächst kein quantitativer Umsatz erreicht wird (Schema 23, A).<sup>84</sup> Die Acylierung mit TFA/TFAA<sup>85</sup> bei Raumtemperatur liefert das Produkt hingegen in etwas geringerer Ausbeute (Schema 23, B).

<sup>83</sup> a) C. D. Hurd, R. Roach, C. W. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 104-106; b) V. K. Datcheva, K. Kiss, L. Solomon, K. S. Kyler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 270-274.

<sup>84</sup> In späteren Untersuchungen kann nach Optimierung der Reaktionsbedingungen ein quantitativer Umsatz bei 75 % Ausbeute erzielt werden.

<sup>85</sup> z. B.: G. Quabaja, G. B. Jones, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7187-7194.



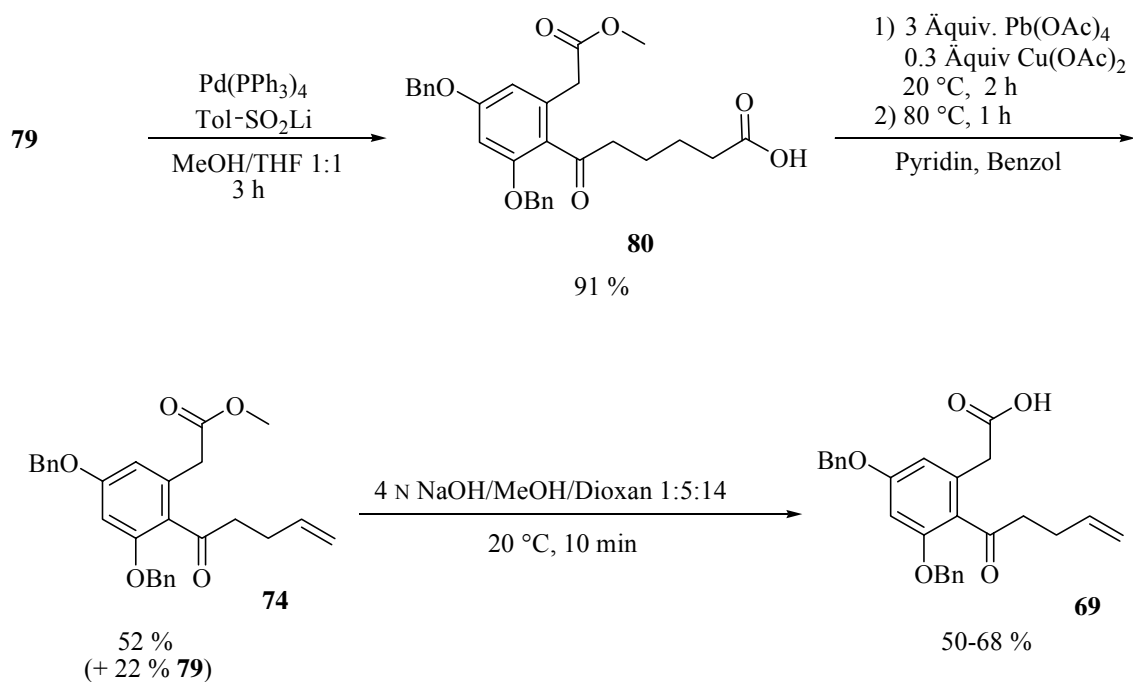
**Schema 23:** Friedel-Crafts Acylierung von Arylessigsäuremethylester **39**.

Die anschließende Abspaltung des Allylesters nach bekannter Vorschrift verläuft glatt. Die Kochi-Decarboxylierung der Säure **80** ergibt das Olefin **74** lediglich in 52 % Ausbeute, wobei 22 % des Eduktes zurückgewonnen werden. Auch in späteren Untersuchungen zeigte sich, dass auch bei längerer Reaktionszeit (3 Stunden) oder verschiedener Mengen an  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  ein quantitativer Umsatz nicht erreicht werden kann (siehe Kap. 3.1.4.3).

Die nachfolgende basische Spaltung des Methylesters mit 4 N NaOH/Methanol/Dioxan<sup>86</sup> gelingt nur in mäßiger Ausbeute (Schema 24). Grund ist vermutlich die acide  $\alpha$ -Carbonyl-Position an  $\text{C}_{10}$ , die unter den basischen Bedingungen Aldolreaktionen eingehen kann. Unter weniger basischen Bedingungen (LiOH, Methanol/Wasser)<sup>71a,87</sup> wird bei gleichzeitig längerer Reaktionszeit ein vergleichbares Ergebnis erhalten.

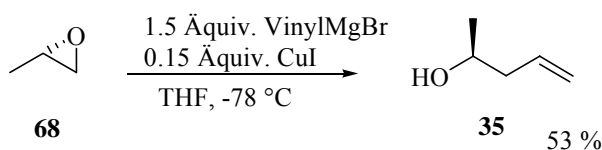
<sup>86</sup> T. Opatz, R. M. J. Liskamp, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 275-284.

<sup>87</sup> E. J. Corey, I. Székely, C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3529-3532.



**Schema 24:** Darstellung der 2-Pentenoyl-substituierten Arylessigsäure **69**.

Nach literaturbekannter Vorschrift wird das in der nächsten Reaktion benötigte (*S*)-Pentanol **35** aus (*S*)-Propenoxid **68** in einer CuI-katalysierten Epoxidöffnung dargestellt (Schema 25).<sup>88,89</sup> Die moderate Ausbeute ist wahrscheinlich auf die leichte Flüchtigkeit von Pentanol zurückzuführen. In einer früheren Studie war eine ähnliche Ausbeute gefunden worden.<sup>88</sup> Die analoge Synthese von (*S*)-Nonenol gelingt hingegen mit deutlich besserem Ergebnis (siehe Kapitel 3.1.4.5).



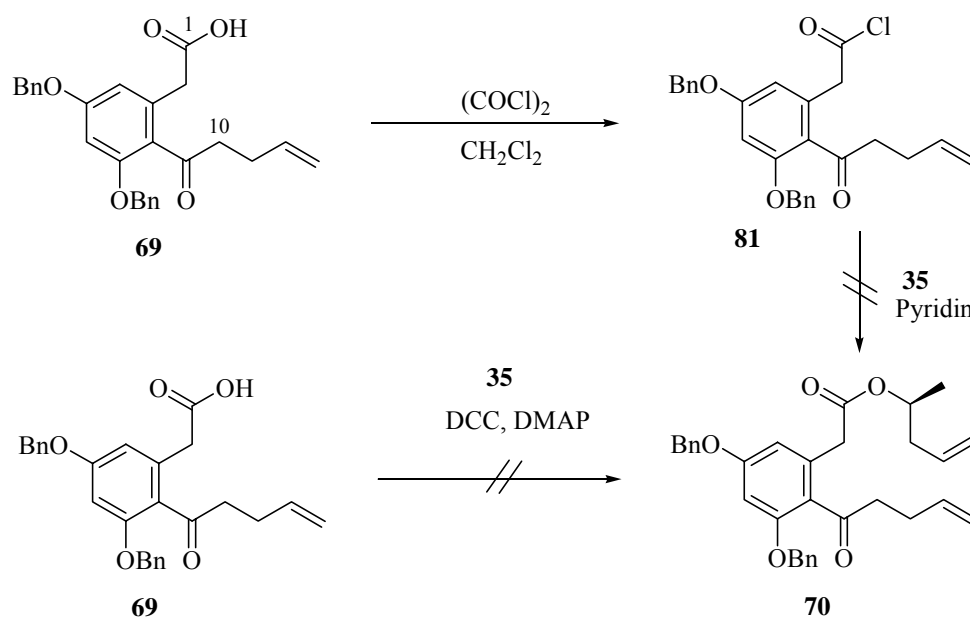
**Schema 25:** CuI-katalysierte Epoxidöffnung von (*S*)-Propenoxid.

Die nun folgende Veresterung der Carbonsäure **69** mit DCC/DMAP gelingt nicht, ebensowenig die Umsetzung des Säurechlorids **81** mit (*S*)-Pentanol **35** in Pyridin. Das gewünschte Produkt kann nicht nachgewiesen werden (Schema 26). Möglicherweise erfolgt

<sup>88</sup> A. Kalivretnos, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1991**, *57*, 2883-2894.

<sup>89</sup> J. K. Whitesell, R. M. Lawrence, H. H. Chen, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4779-4784.

statt der Veresterung ein intramolekularer Angriff des Enols in  $\alpha$ -Position zur Ketofunktion ( $C_{10}$ ) auf die aktivierte und damit elektrophile Carboxylfunktion ( $C_1$ ).

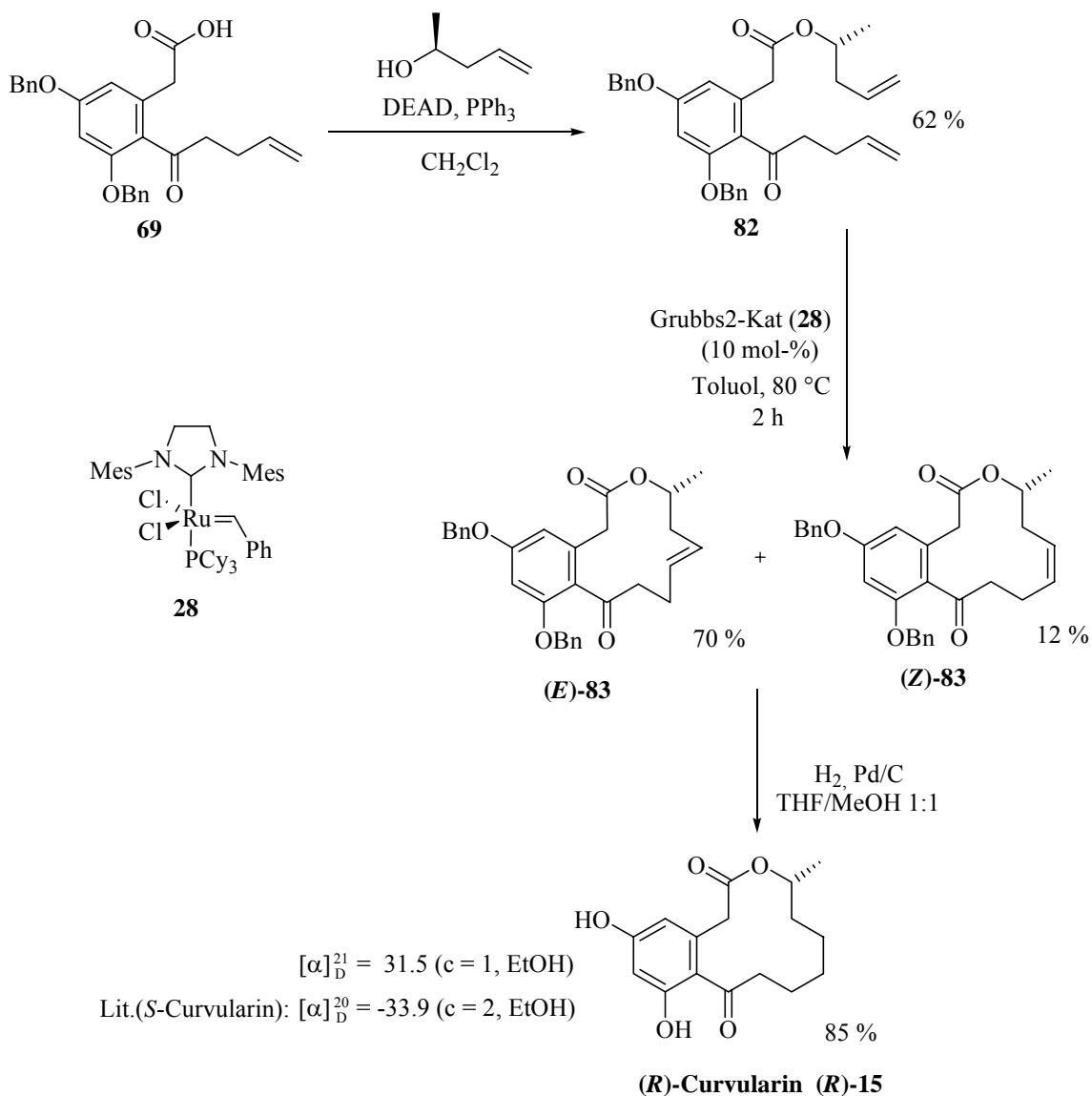


**Schema 26:** Versuche zur Veresterung der pentenoylsubstituierten Arylessigsäure **69** mit (*S*)-Pentanol **35**.

Bestätigt wird diese Hypothese dadurch, dass die Aktivierung des Alkohols unter Mitsunobu-Bedingungen<sup>90</sup> mit Diethylazodicarboxylat (DEAD) und  $\text{PPh}_3$  den gewünschten Ester **82** ergibt. Wegen des  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion tritt jedoch Inversion am C-Atom der Alkoholfunktion ein (Schema 27).

Bei der folgenden Ringschlussmetathese unter Einsatz von 10 mol-% Grubbs-Katalysator der zweiten Generation (**28**) in Toluol bei 80 °C lassen sich die (*E*)- und (*Z*)-konfigurierten zwölfgliedrigen Ringe **83** in einer Gesamtausbeute von 82 % isolieren (Schema 27). Die (*E*)- und (*Z*)-konfigurierten Makrolactone können durch Flash-Chromatographie getrennt und mit 70 % bzw. 12 % Ausbeute rein erhalten werden. Die abschließende Reduktion des Olefins bei simultaner Abspaltung der Benzyletherschutzgruppen zu (*R*)-Curvularin (**R**)-**15** gelingt in hoher Ausbeute (Schema 27). Wichtig ist bei der Aufarbeitung die sehr gründliche Elution des Produktes von dem Palladium/Aktivkohle-Katalysator, andernfalls verbleibt ein Teil des Produktes auf dem heterogenen Katalysator (siehe Kapitel 3.1.2).

<sup>90</sup> a) O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382; b) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.



**Schema 27:** Synthese von (*R*)-Curvularin (*R*)-15.

Das erhaltene (*R*)-Curvularin (*R*)-15 hat den gleichen, aber entgegengesetzten Drehwert im Vergleich zum natürlich vorkommenden (*S*)-Enantiomer **15**.<sup>36</sup> Zusätzlich kann durch eine Röntgenstrukturanalyse (Abbildung 9) gezeigt werden, dass es sich um die zum Naturstoff (*S*)-Curvularin **15** enantiomere Verbindung handelt (vgl. Abbildung 11).

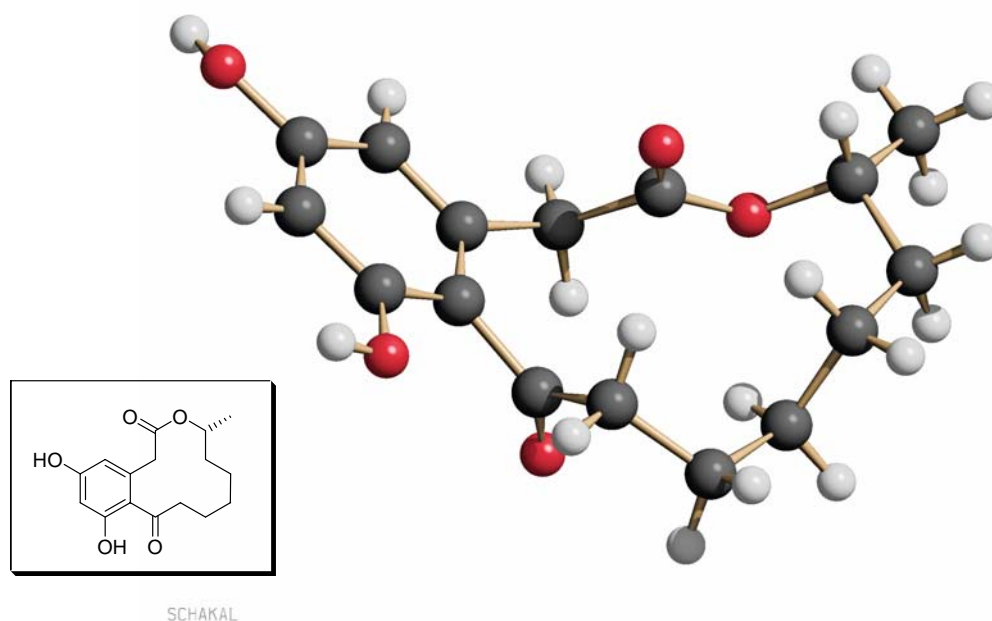


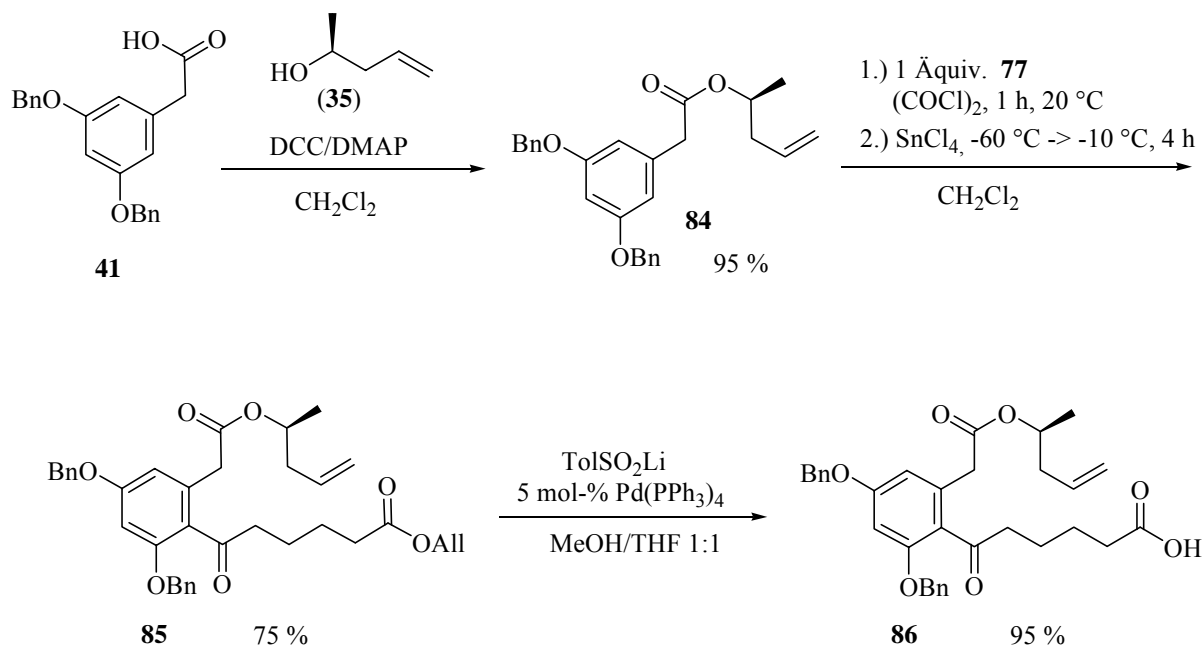
Abbildung 9: Röntgenstrukturanalyse von (*R*)-Curvularin (*R*)-15.

### 3.1.4.3 Totalsynthese von (*S*)-Curvularin

Mit dem im vorherigen Kapitel beschriebenen Syntheseweg sollte nun auch die Totalsynthese des Naturstoffes **15** möglich sein, wenn man zunächst (*R*)-Pentenol (**R**)-**35** aus (*R*)-Propenoxid (**R**)-**68** herstellt. Die Abspaltung des Methylrestes und die nachfolgende Mitsunobu-Reaktion verlaufen nur in moderaten Ausbeuten von etwa 60 %. Dieses Problem kann umgangen werden, wenn der Aufbau der Pentenoyl-Seitenkette erst nach der Veresterung mit dem chiralen Alkohol erfolgt.

Zunächst wird deshalb [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäure **41** mit (*S*)-Pentenol **35** und DCC/DMAP verestert (Schema 28), in der darauffolgenden Reaktion wird dann der Ester **84** mit Adipinsäuremonoallylester und SnCl<sub>4</sub> zu **85** acyliert. Mehrere Wiederholungen dieser Reaktion zeigen, dass die hier angegebenen Reaktionsbedingungen streng eingehalten werden müssen. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 4 Stunden von -60 °C auf -10 °C erwärmt. Die Reaktion muss dünnschichtchromatographisch verfolgt und bei vollständigem Umsatz abgebrochen werden. Bei höherer Temperatur werden nur noch sehr niedrige Ausbeuten erhalten bei gleichzeitiger Bildung vieler Nebenprodukte. Zum einen neigen Olefine unter Einwirkung von Lewis-Säuren zu Nebenreaktionen, zum anderen kann mit

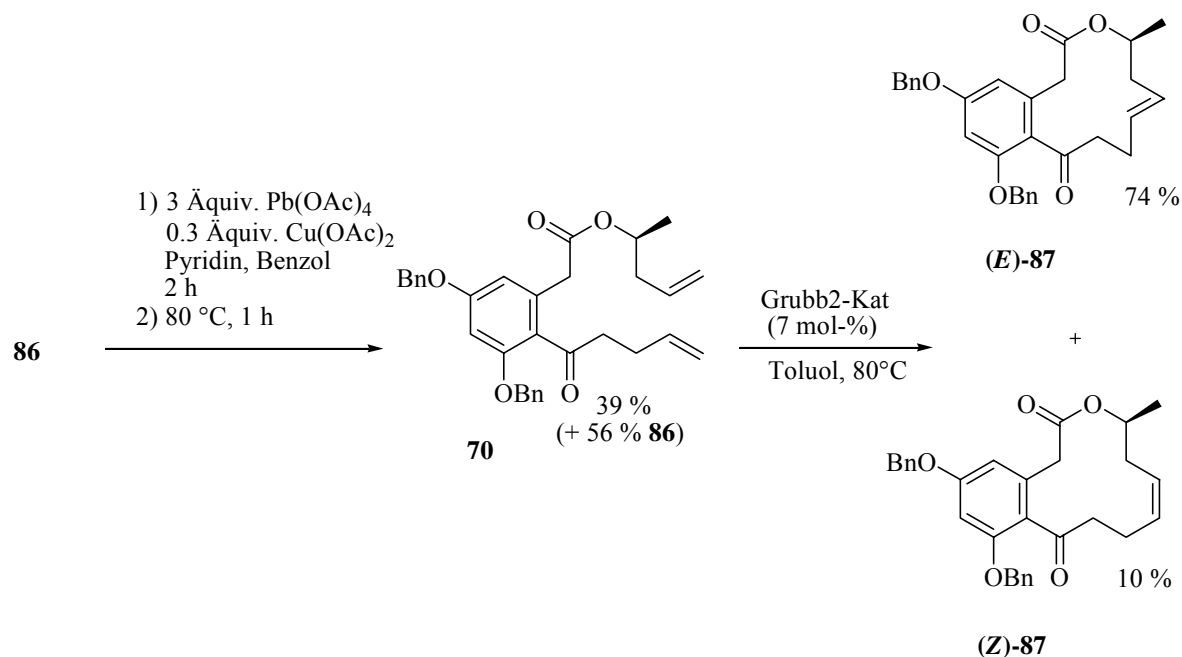
$\text{SnCl}_4$  Abspaltung der Benzylether erfolgen.<sup>91</sup> Die anschließende Spaltung des Allylesters zur Carbonsäure **86** gelingt wiederum fast quantitativ (Schema 28).



**Schema 28:** Darstellung der Carbonsäure **86**.

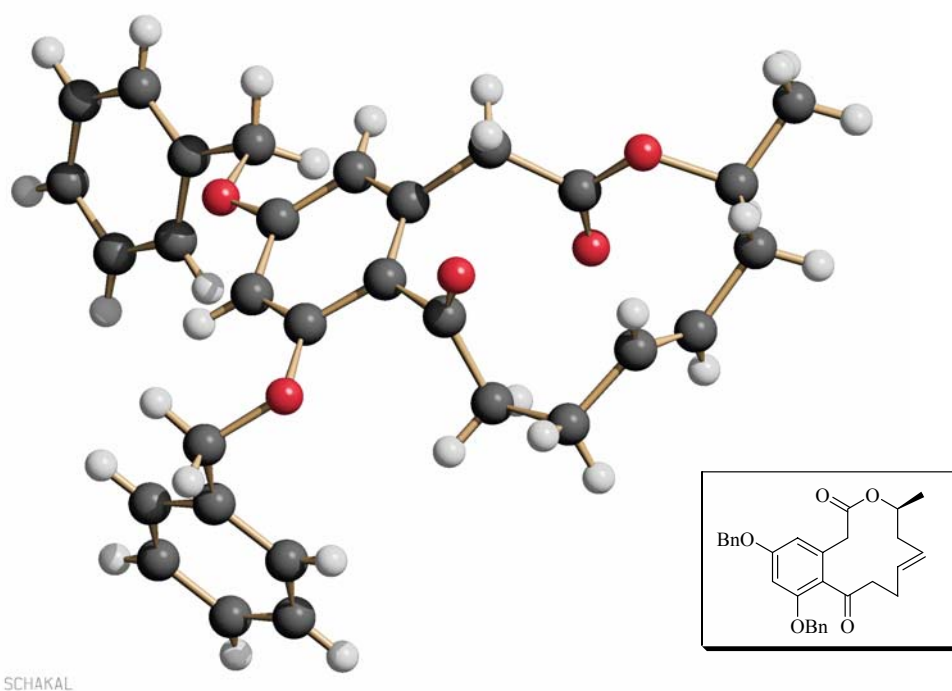
Die oxidative Decarboxylierung mit Bleitetraacetat zum Diolefin **70** verläuft erneut nur unter unvollständigem Umsatz und mäßiger Ausbeute. Wird das Bleicarboxylat beim Abbrechen der Reaktion durch Zugabe von HCl vollständig hydrolysiert, wird das nicht umgesetzte Edukt fast quantitativ zurückgewonnen. Die Metathese-Reaktion zum zwölfgliedrigen Makrocyclus **87** gelingt bezüglich Ausbeute und (*E*)/(*Z*)-Verteilung mit nahezu identischen Resultaten wie bei der Synthese von (*R*)-Curvularin (Schema 29).

<sup>91</sup> Benzyletherspaltung mit  $\text{SnCl}_4$ : H. Hori, Y. Nishida, H. Ohri, H. Meguro, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1346-1353.



**Schema 29:** Oxidative Decarboxylierung und Metathese zum (*S*)-Curvularin-Vorläufer **87**.

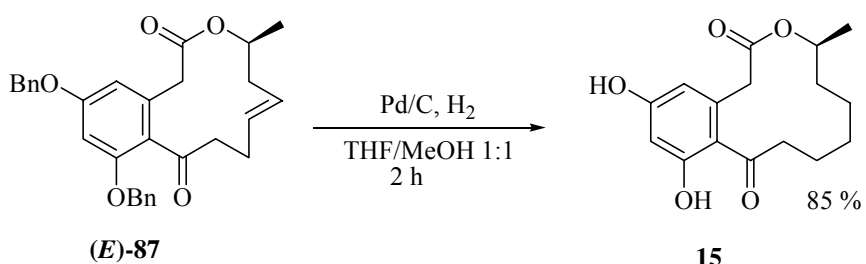
In mehreren Versuchen wird bestätigt, dass bei der Ringschlussmetathese quantitativer Umsatz des Diolefins **70** erst unter Einsatz von 7 mol-% Katalysator **28** gelingt (Schema 29). Bei den späteren Ringschlussreaktionen im 100 mg-Maßstab werden 10 mol-% Katalysator eingesetzt.



**Abbildung 10:** Röntgenstrukturanalyse von (*E*)-**87**.

Die Konfiguration der Doppelbindung im Hauptprodukt (*E*)-**87** kann mittels NMR-Spektroskopie zunächst nicht zweifelsfrei geklärt werden. Durch Röntgenstrukturanalyse kann jedoch die (*E*)-Konfiguration des Hauptproduktes belegt werden (Abbildung 10).

Der Naturstoff **15** wird dann durch Abspaltung der Benzylether und gleichzeitige Reduktion der Doppelbindung erhalten werden (Schema 30). Es wird für die Reduktion nur das in der Ringschlussmetathese als Hauptprodukt erhaltene (*E*)-Enantiomer (*E*)-**87** eingesetzt, da die Doppelbindung in folgenden synthetischen Studien noch weiter funktionalisiert werden soll und nur eine vergleichsweise geringe Menge an (*Z*)-**87** zur Verfügung steht.

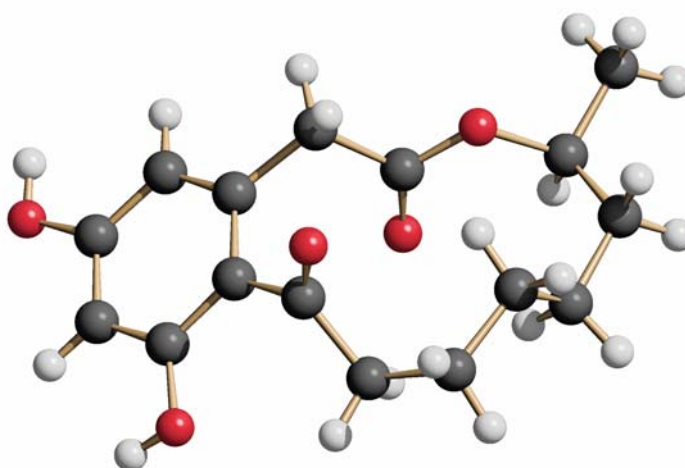
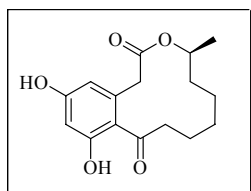


$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -33.0 \text{ (c = 2, EtOH)}$$

$$\text{Lit.: } [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.9 \text{ (c = 2, EtOH)}$$

**Schema 30:** Reduktion des Metatheseproduktes (*E*)-**87** zu (*S*)-Curvularin **15**.

Der Drehwert des synthetisch hergestellten Curvularins stimmt mit den in der Literatur angegebenen Werten<sup>29,32-35</sup> überein. Zudem kann die Struktur der Verbindung durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 11). Die in Schema 28 bis Schema 30 gezeigten Ergebnisse sind repräsentativ. Außerdem können bei der Synthese von (*R*)-Curvularin und der vierzehn- und sechzehngliedrigen Ringsysteme vergleichbare Ergebnisse erzielt werden (siehe Kapitel 3.1.4.2 und 3.1.4.5). Ausgehend von (*S*)-Propenoxid **68** lässt sich der Naturstoff **15** in einer Gesamtausbeute von 10 % über sieben Stufen darstellen.



SCHAKAL

Abbildung 11: Röntgenstrukturanalyse von **15**.

### 3.1.4.4 Funktionalisierung des Olefins in 12,13-Dehydrocurvularin

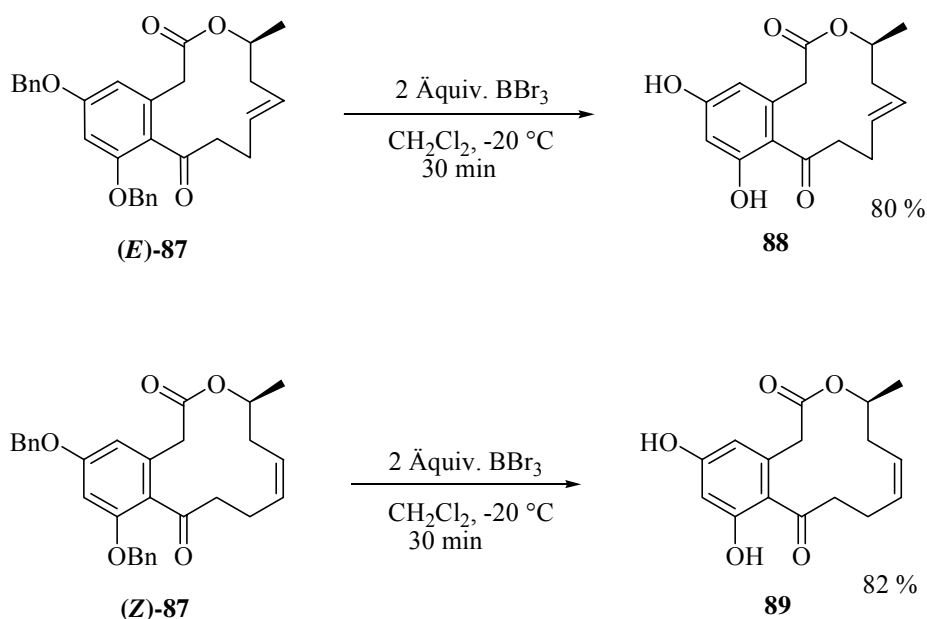
#### 3.1.4.4.1 Darstellung von (*E*)- und (*Z*)-12,13-Dehydrocurvularin

Die Doppelbindung in den Produkten der Ringschlussmetathese eröffnet eine weitere Möglichkeit, Funktionen an den Positionen C<sub>12</sub> und C<sub>13</sub> einzubringen.

Strukturelle Varianten von Curvularin **15** entstehen schon durch die Abspaltung der Benzylether unter Erhalt der Doppelbindung, wodurch die (*E*)- und (*Z*)-konfigurierten 12,13-Dehydrocurvularine dargestellt werden. Versuche zur Abspaltung der Benzylgruppen mit SnCl<sub>4</sub><sup>91</sup> (4 Äquivalente) oder Ethanthiol/BF<sub>3</sub>-Etherat<sup>92</sup> (20 Äquivalente) ergeben bei Raumtemperatur innerhalb von 16 Stunden keinen quantitativen Umsatz. Prinzipiell sollte aber nach Optimierung der Reaktionsbedingungen eine vollständige Spaltung der Benzylgruppen auf diese Weise möglich sein. Mit BBr<sub>3</sub> in Dichlormethan als Lösungsmittel<sup>93</sup> hingegen erfolgt bei -20 °C innerhalb weniger Minuten vollständiges Deblockieren der Metatheseprodukte (*E*)-**87** und (*Z*)-**87**. Die (*E*)- und (*Z*)-12,13-Dehydrocurvularine **88** bzw. **89** lassen sich jeweils in guter Ausbeute isolieren. (Schema 31).

<sup>92</sup> K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node, E. Fujita, *Org. Chem.* **1979**, *44*, 1661-1664.

<sup>93</sup> D. E. Ward, Y. Gai, B. F. Kaller, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7830-7836.



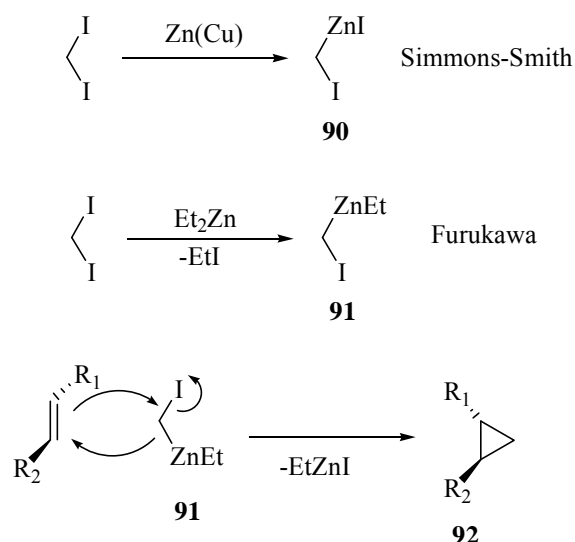
**Schema 31:** Abspaltung der Benzylether unter Erhalt der Doppelbindung.

### 3.1.4.4.2 Variation des aliphatischen Rückgrates von Curvularin durch Cyclopropanierung

Die Simmons-Smith-Reaktion ermöglicht die Übertragung einer Alkylideneinheit auf ein Olefin unter Ausbildung eines Cyclopropan.<sup>94</sup> Das Reagenz zur Übertragung der Alkylideneinheit **90** wurde durch oxidative Addition von Diiodmethan an ein Kupfer-Zink-Paar gebildet. Ein einfacher zugängliches Cyclopropanierungsreagenz, bei dem die Darstellung der Organozinkverbindung umgangen wird, ergibt sich durch die Variante nach Furukawa.<sup>95</sup> Das Carbenoid **91** wird hierbei aus kommerziell erhältlichem Diethylzink und Diiodmethan gebildet. Dieses reagiert cis-selektiv mit einem Olefin zum Cyclopropan **92** (Schema 32).

<sup>94</sup> a) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324 ; b) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256-4264.

<sup>95</sup> a) J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53-58; b) J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3495-3498.

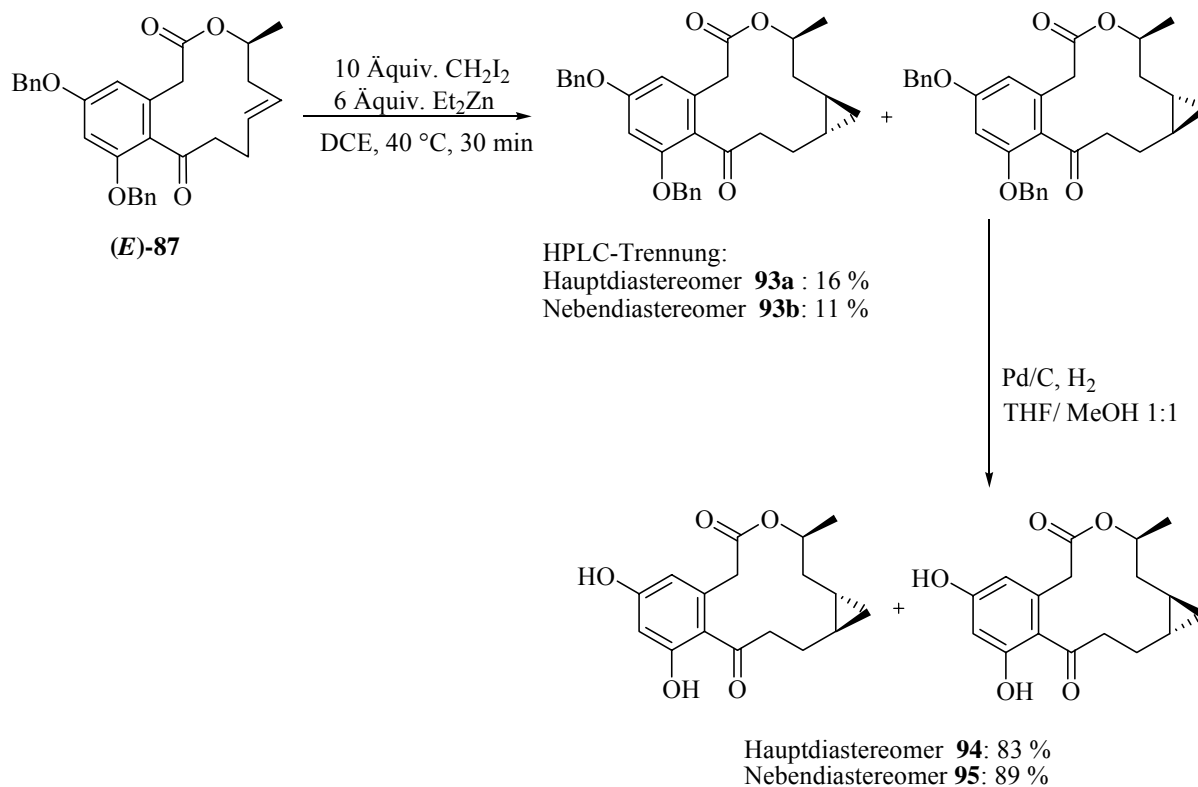


**Schema 32:** Mechanismus der Simmons-Smith Reaktion und der Variante nach Furukawa.

In der entsprechenden Umsetzung der 12,13-Dehydroverbindung (**E**)-**87** werden nun die trans-konfigurierten Cyclopropyladdukte **93a** und **93b** in einem Diastereomerenverhältnis von 1.5 : 1 gebildet.<sup>96</sup> Durch präparative HPLC können die Produkte **93a** und **93b** getrennt und in niedriger Ausbeute isoliert werden. Erst mit sechs Äquivalenten Diethylzink und bei erhöhter Temperatur wird quantitativer Umsatz erzielt, wobei aber in erheblichem Umfang Nebenreaktionen eintreten. Die nachfolgende Abspaltung der Benzylether-Schutzgruppen zu den (15*S*)-Cyclopropa[12,13]curvularin-Verbindungen **94** und **95** verläuft hingegen glatt. Eine reduktive Öffnung der Cyclopropane<sup>97</sup> wird nicht beobachtet (Schema 33). Die absolute Konfiguration der Cyclopropylderivate **94** und **95** kann nicht sicher geklärt werden, da keine geeigneten Einkristalle erhalten wurden. Eine Bestimmung mittels NMR-Spektroskopie ist nicht möglich.

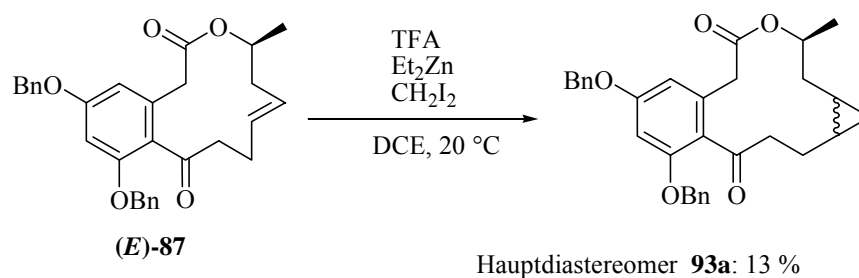
<sup>96</sup> HPLC-Analyse des rohen Produktgemisches.

<sup>97</sup> R. P. Wurz, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262-1269.



**Schema 33:** Cyclopropanierung von benzylgeschütztem 12,13-Dehydrocurvularin (*E*)-**87**.

Ein alternatives Verfahren unter Zusatz von Trifluoressigsäure sollte ein aktiveres Carbenoid bilden.<sup>98</sup> Bei entsprechender Umsetzung von (*E*)-**87** kann jedoch nach HPLC-Trennung lediglich das Hauptdiastereomer der oben genannten Cyclopropanierung **93a** in geringer Ausbeute rein isoliert werden (Schema 34).

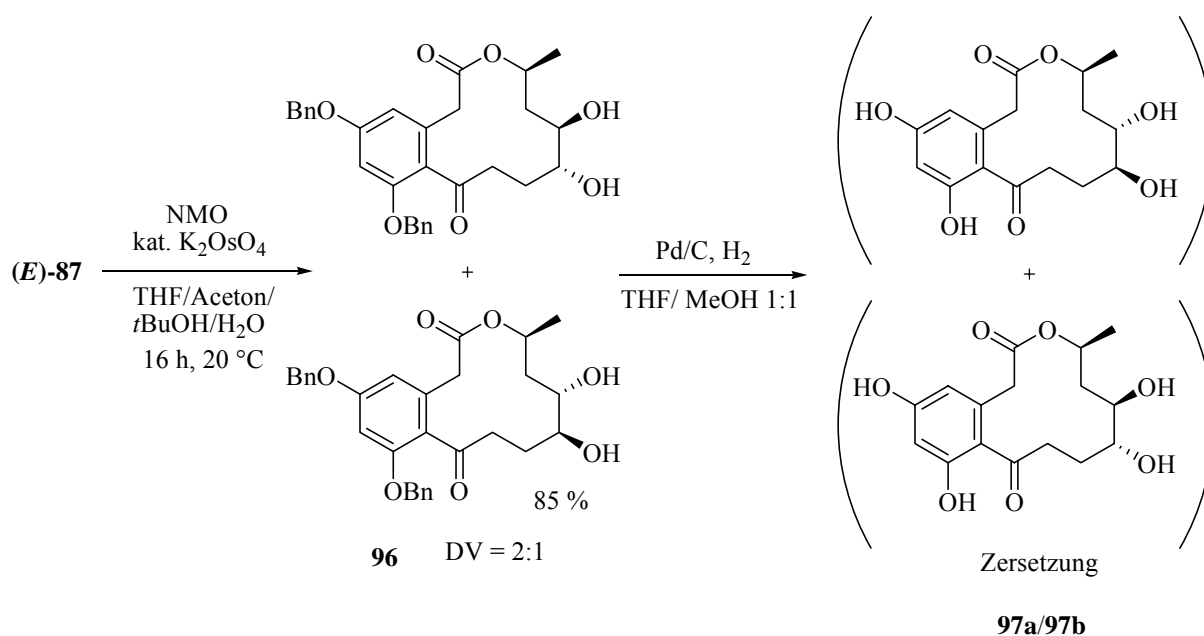


**Schema 34:** Synthese unter alternativen Cyclopropanierungsbedingungen.

<sup>98</sup> J. C. Lorenz, J. Long, Z. Yang, S. Xue, Y. Xie, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 327-334.

### 3.1.4.4.3 Versuche zur Dihydroxylierung

Das Olefin (*E*)-**87** sollte durch Dihydroxylierung der Doppelbindung in polarere Derivate des Curvularins zu überführen sein, die für die Zelltests in wässrigem Medium eine bessere Löslichkeit haben. Die Dihydroxylierung von (*E*)-**87** zu den 12,13-trans-Dihydroxyverbindungen mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid und katalytischen Mengen Kaliumosmat<sup>99</sup> gelingt mit gutem Ergebnis. Die trans-Dihydroxyverbindungen **96** werden in einem Diastereomerenverhältnis von 2 : 1 erhalten. Nach Abspaltung der Benzylether lässt sich das Diastereomeregemisch der Diole **97a** und **97b** mittels HPLC trennen. Beide Verbindungen können massenspektrometrisch nachgewiesen werden. In Lösung ist aber Zersetzung der Verbindungen zu beobachten. Nach ca. drei Tagen lassen sich die ursprünglich isolierten Verbindungen durch NMR-Spektroskopie und Massen-Spektrometrie nicht mehr nachweisen (Schema 35).



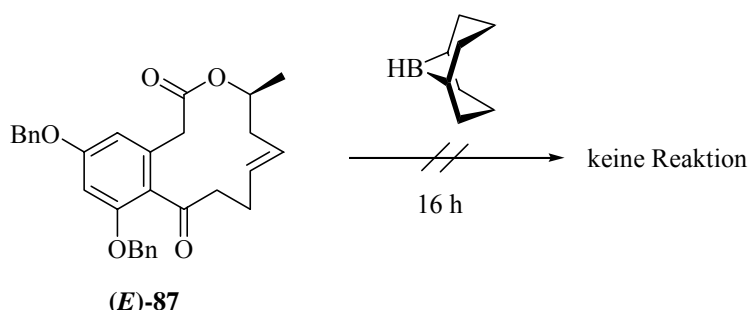
**Schema 35:** Dihydroxylierung des Metatheseproduktes (*E*)-**87**.

<sup>99</sup> E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.

### 3.1.4.4.4 Versuche zur Darstellung des Naturstoffes 12-Oxocurvularin

Es soll nun untersucht werden, ob aus dem 12,13-Dehydrocurvularin (*E*)-**87** der Naturstoff 12-Oxocurvularin **18** zugänglich ist, wozu eine Reaktionssequenz aus Hydroborierung des Olefins, Oxidation des gebildeten Alkylborans zum Alkohol und einer Oxidation des Alkohols vorgesehen war. Bei der Hydroborierung von (*E*)-**87** ist die Bildung der regioisomeren C<sub>12</sub>- und C<sub>13</sub>-borsubstituierten Verbindung und damit auch die Bildung der entsprechenden C<sub>12</sub>- und C<sub>13</sub>-hydroxysubstituierten Verbindungen zu erwarten. Deshalb soll versucht werden, durch Verwendung des sterisch anspruchsvollen Hydroborierungsreagenzes 9-BBN (9-Borabicyclo[3.3.1]nonan) die Hydroborierung hin zum gewünschten C<sub>12</sub>-Regioisomer zu lenken. Aufgrund der sterischen Abstoßung des voluminösen Boranreagenzes durch die Methylgruppe an C<sub>15</sub> sollte die Hydroborierung bevorzugt an der sterisch weniger gehinderten 12-Position erfolgen.

Die Reaktion des Olefins (*E*)-**87** mit 9-BBN in THF<sup>100</sup> gelingt allerdings nicht. Selbst bei längerer Reaktionszeit und auch mit frisch aus 9-BBN-Dimer hergestellter Alkylboranlösung ist kein Umsatz zu erreichen. Das Edukt wird nach Abbruch der Reaktion unverändert zurückgewonnen (Schema 36).



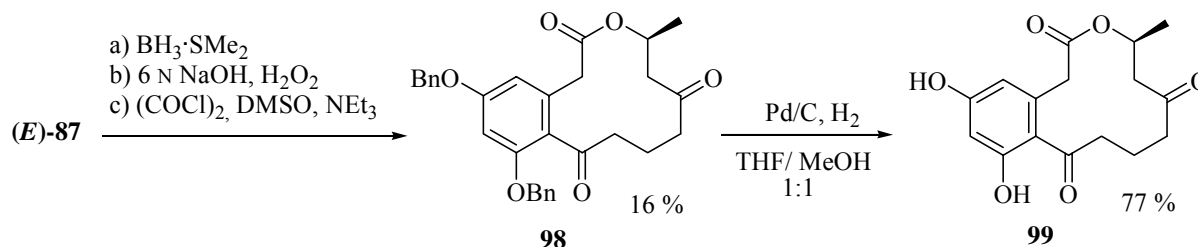
**Schema 36:** Versuch zur Hydroborierung mit 9-BBN.

Sterisch weniger anspruchsvolle Borane weisen eine geringere Regio- und Chemoselektivität als 9-BBN auf. Dennoch wird benzylethergeschütztes (*E*)-12,13-Dehydrocurvularin (*E*)-**87** mit BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> umgesetzt. Die gebildeten Alkylborane reagieren mit basischer H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung zu den Alkoholen. Die rohe Mischung der Alkohole wird dann in einer Swern-Oxidation<sup>101</sup> zu den entsprechenden Oxoverbindungen oxidiert. Nach Auftrennung des Produktgemisches

<sup>100</sup> H. C. Brown, R. Liotta, C. G. Scouten, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5297-5301.

<sup>101</sup> a) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660; b) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165-185.

durch präparativer HPLC wird lediglich die (*S*)-13-Oxoverbindung **98** in unbefriedigender Ausbeute isoliert. Nach Abspaltung der Benzylether kann 13-Oxocurvularin **99** erhalten werden. Das Curvulariderivat erweist sich in Lösung allerdings als instabil (Schema 37).



**Schema 37:** Darstellung von (*S*)-13-Oxocurvularin **99**.

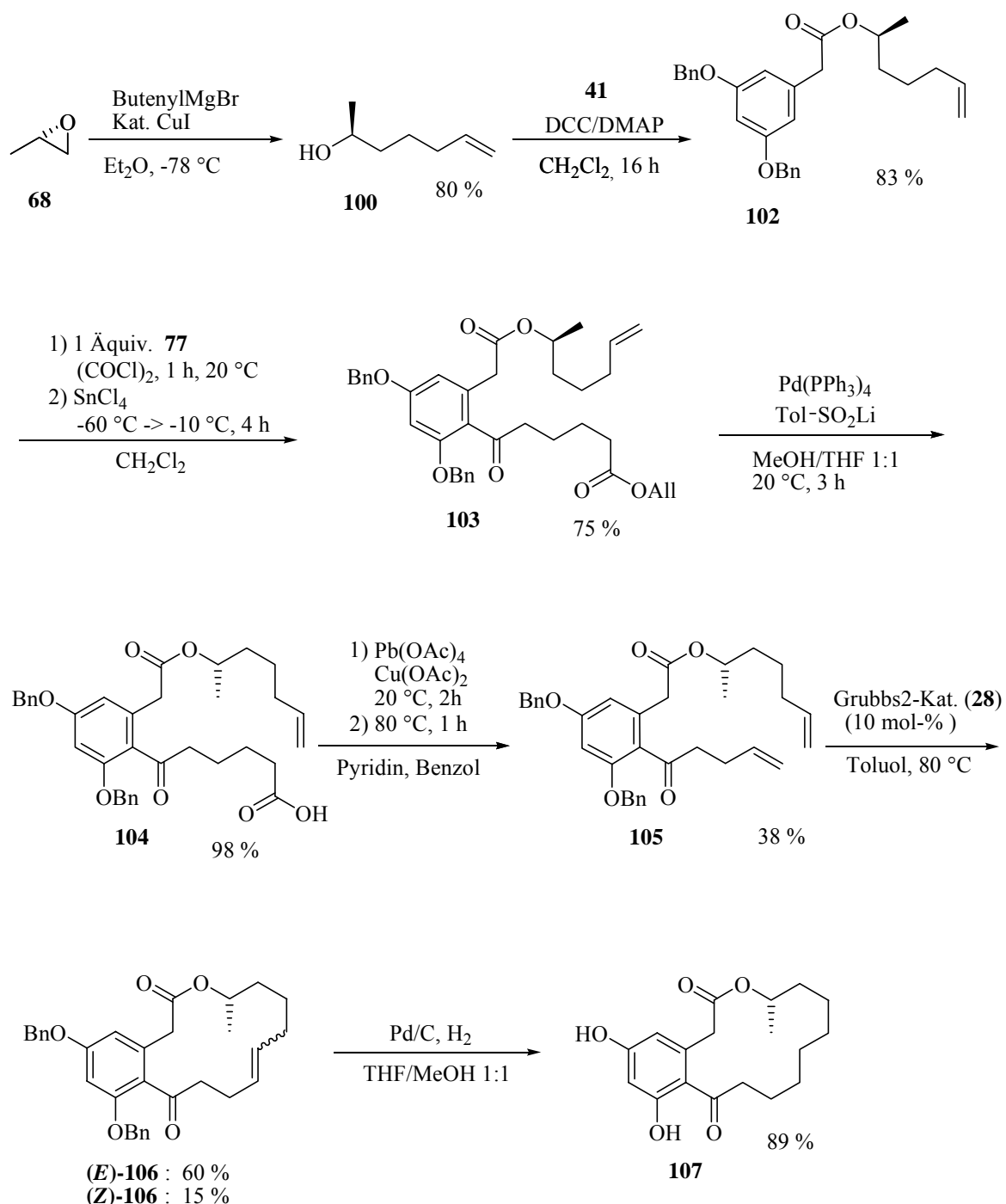
### 3.1.4.5 Variation der Ringgröße

Um den Einfluss der aliphatischen Struktureinheit in Curvularin **15** auf die antiinflammatorische Aktivität untersuchen zu können, sollen in den folgenden Studien entsprechend der Totalsynthese von Curvularin die vierzehn- und sechzehngliedrige Ringsysteme dargestellt werden. Die Variation der Ringgröße erfolgt durch den Einsatz von (*S*)-Heptenol **100** bzw. (*S*)-Nonenol **101** in der in Kap. 3.1.4.3 gezeigten Sequenz. Die (*S*)-konfigurierten Alkohole lassen sich ebenfalls durch Kupfer(I)iodid-katalysierte Epoxidöffnung von (*S*)-Propenoxid **68** mit Grignardverbindungen synthetisieren.

Die Darstellung von (*S*)-Heptenol **100**<sup>102</sup> gelingt mit deutlich besserem Ergebnis als die des leichter flüchtigen (*S*)-Pentenols **35**, der Alkohol **100** wird anschließend mit 3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäure **41** verestert. In einer Friedel-Crafts-Acylierung wird Adipinsäuremonoallylester **77** in 2-Position des Aromaten eingeführt und der Allylester in **103** im nächsten Schritt abgespalten (Säure **104**). Bei der oxidativen Decarboxylierung zum Diolefin **105** wird erneut kein vollständiger Umsatz erreicht. Das Edukt wird in erheblichem Umfang unverändert zurückgewonnen. Die Ringschlussmetathese ergibt nach Reinigung des Produktes durch präparative HPLC das 14-gliedrige Lacton **106** in einer Ausbeute von 75 % und einem (*E*)/(*Z*)-Verhältnis von 4 : 1. Zum Schluss wird durch Hydrierung und Schutzgruppen-Abspaltung der vierzehngliedrige, dem Curvularin analoge Makrocyclus **107**

<sup>102</sup> D. J. Dixon, S. Ley, E.W. Tate, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, 15, 2385-2394.

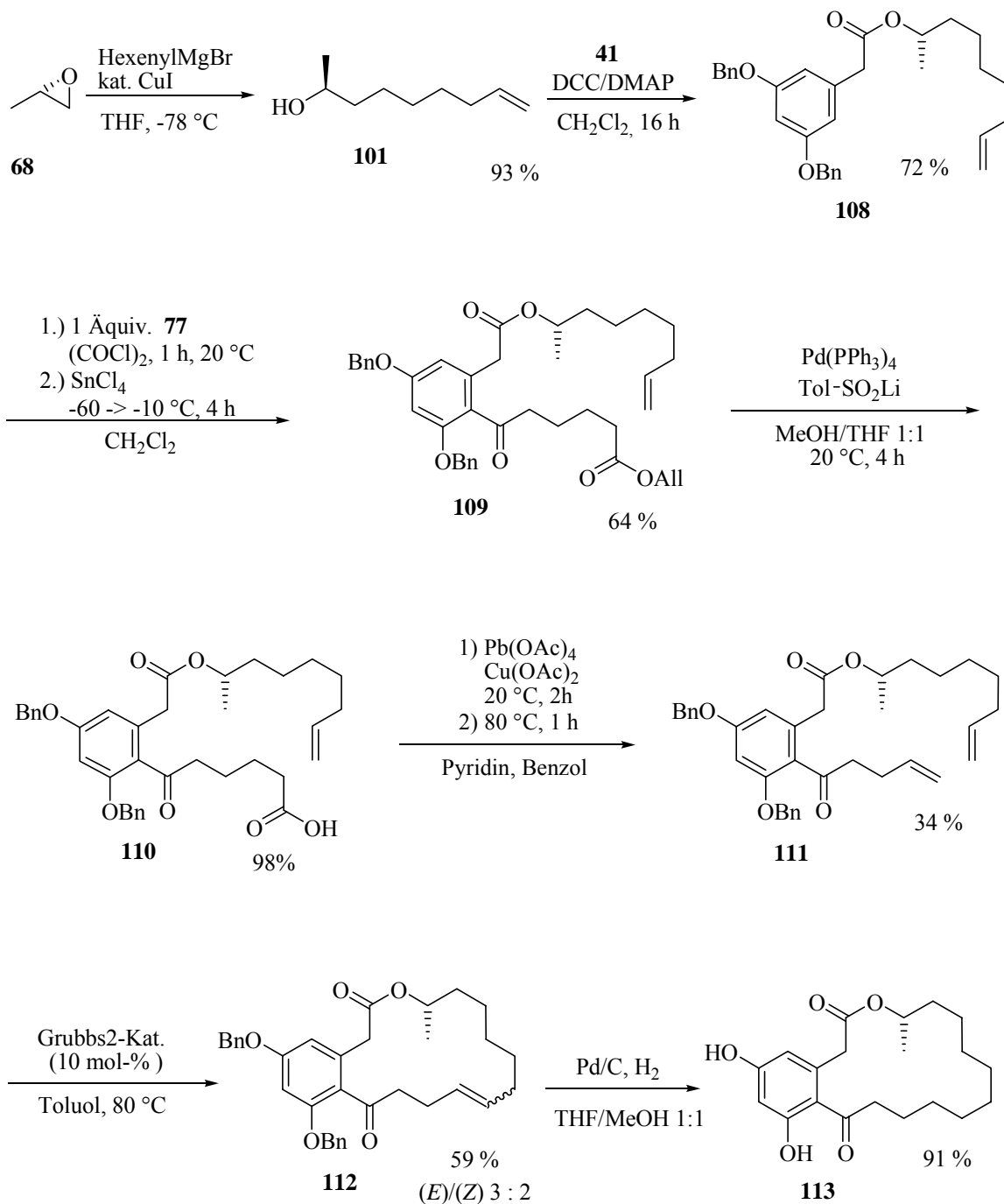
erhalten. Ausgehend von (*S*)-Propenoxid **68** kann hierbei eine Gesamtausbeute von 12.4 % über sieben Stufen erreicht werden (Schema 38).



**Schema 38:** Darstellung des vierzehngliedrigen Lactons **107**.

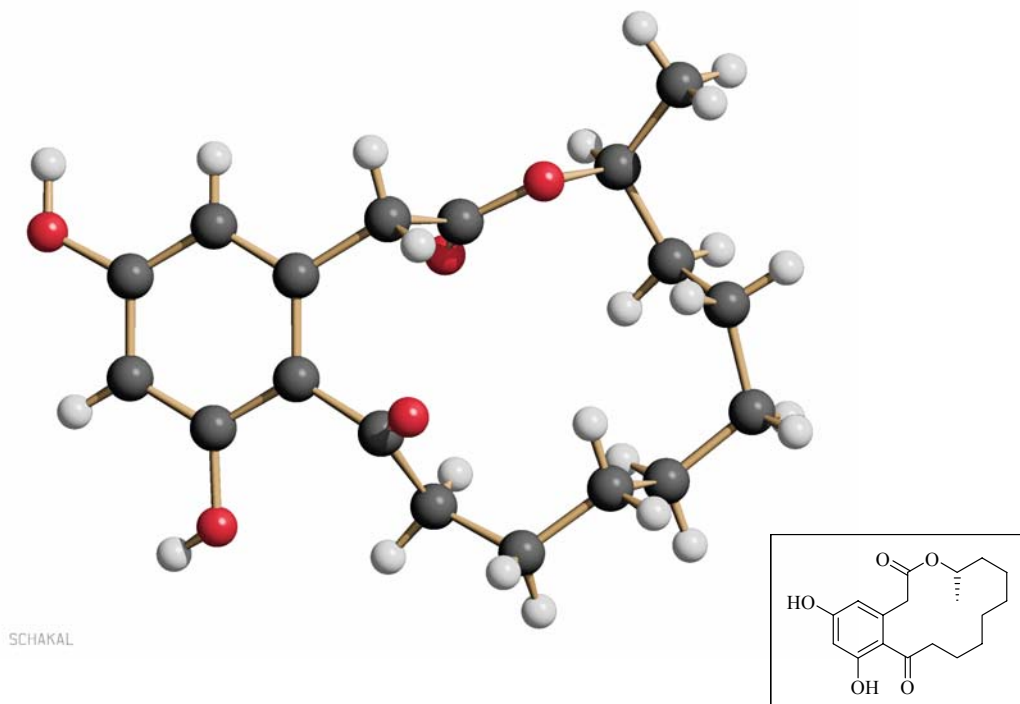
In analoger Weise wird das 16-gliedrige Lacton synthetisiert. (*S*)-Nonenol **101** wird in sehr guter Ausbeute aus (*S*)-Propenoxid **68** und Hexenylmagnesiumbromid erhalten und mit [Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäure **41** verestert. Die weitere Synthese erfolgt nach dem oben beschriebenen Vorgehen. Nach der Ringschlussmetathese und der Reinigung durch

präparativer HPLC wird das sechzehngliedrige Lacton **112** in 60 % Ausbeute und einem (*E*)/(*Z*)-Verhältnis von 3:2 als Mischung der Isomere isoliert. Nach hydrogenolytischer Entfernung der Benzylethergruppen und der Doppelbindung wird das Makrolacton **113** in einer Gesamtausbeute von 7.7 % über sieben Stufen ausgehend von (*S*)-Propenoxid **68** erhalten (Schema 39).



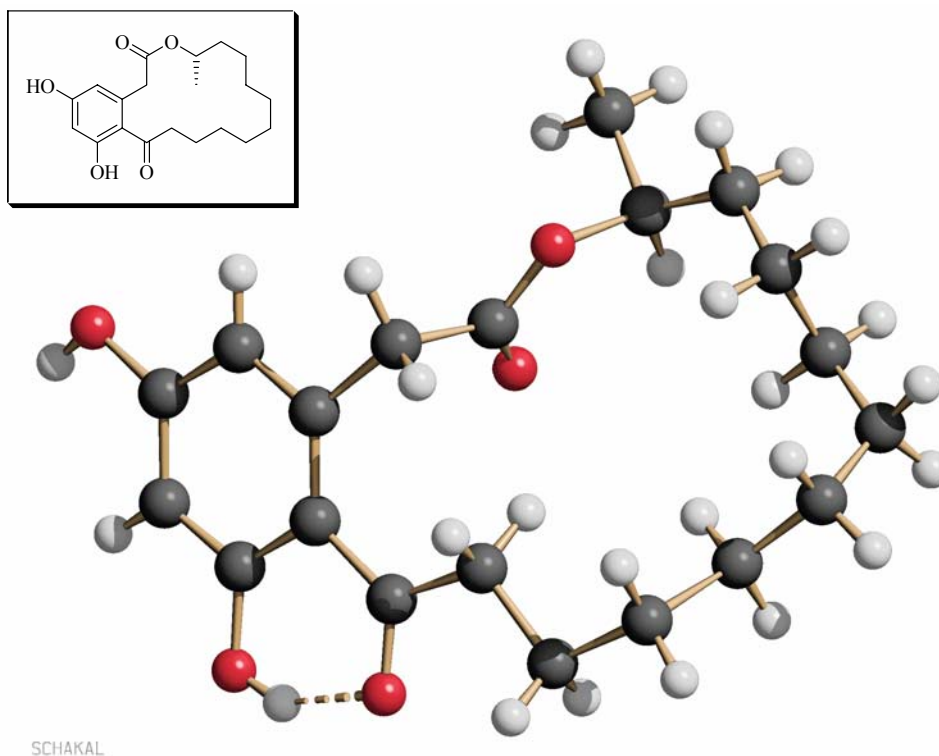
Schema 39: Darstellung des sechzehngliedrigen Lactons **113**.

Von den 14- und 16-gliedrigen Lactonen können Röntgenstrukturanalysen angefertigt werden. Hierbei zeigt sich, dass zwischen dem 14- und 16-gliedrigen Ringsystem eine deutliche Strukturänderung im makrocyclischen Ringsystem erfolgt. Im 14-Ring **107** ist die Carbonylfunktion wie bei Curvularin **15** durch die transannularen Wechselwirkungen um über  $90^\circ$  aus der Ebene des Aromaten herausgedreht, so dass keine Konjugation zwischen den  $\pi$ -Atomen der Carbonylfunktion und dem Aromaten erfolgen kann (Abbildung 12). Eine coplanare Anordnung der Carbonylfunktion und des aromatischen Systems würde erfordern, dass die Protonen der Methylengruppe in  $\alpha$ -Position zur Carbonylfunktion innerhalb des Ringsystems liegen. Hierfür scheint der Raum innerhalb des 14-Ringsystems wegen der Prelog-Spannung nicht ausreichend zu sein. Curvularin **15** und der vierzehngliedrige Ring **107** bilden im Kristallgitter auch keine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Carbonylfunktion und der phenolischen OH-Funktion in  $\beta$ -Stellung aus (Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Röntgenstrukturanalyse von **107**.

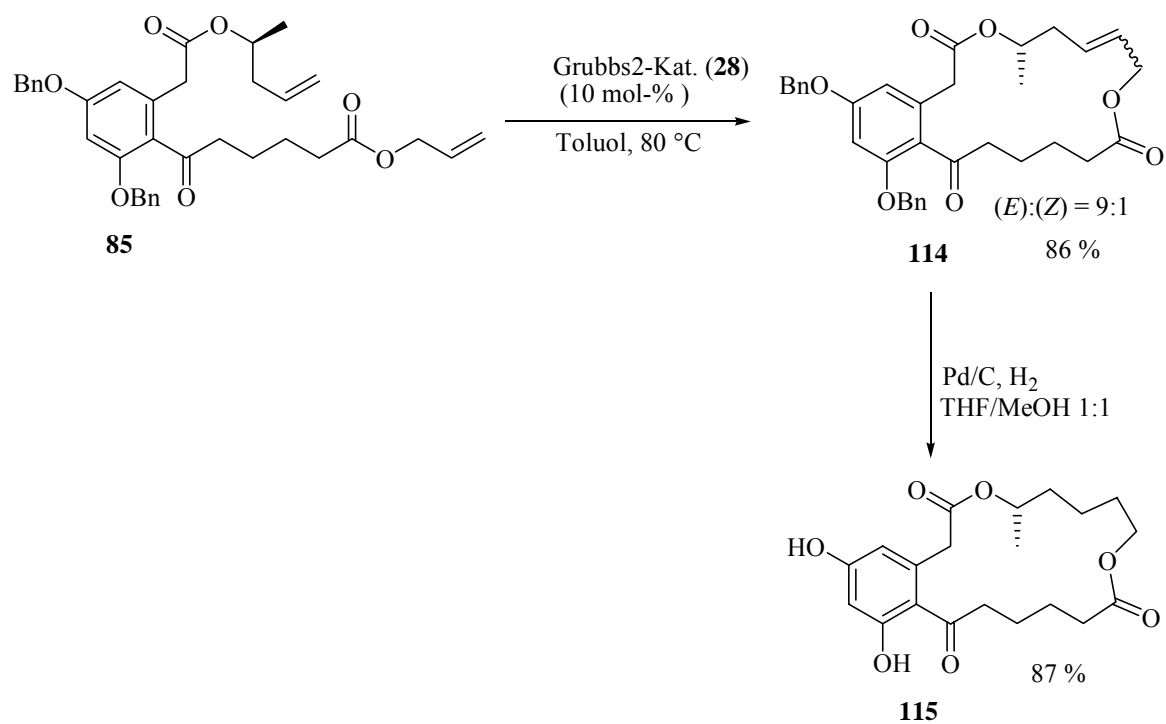
Im sechzehngliedrigen Ring **113** befindet sich die Carbonylfunktion in der Aromatenebene. Die Protonen der Methylengruppierung in  $\alpha$ -Position befinden sich dadurch innerhalb des Ringes, die transannularen Wechselwirkungen sind durch die Aufweitung des Ringes um zwei Methylengruppen offenbar deutlich reduziert worden. Dieses Ringsystem bildet im Kristall dann auch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung aus (Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Röntgenstrukturanalyse von **113**.

Die biologischen Tests zeigen allerdings, dass die Makrocyclen **107** und **113** eine erhebliche Zytotoxizität aufweisen. Diese wird wahrscheinlich durch Interkalieren der vergrößerten aliphatischen Einheit in die Zellmembran verursacht. Eine Heteroatomsstitution in dem Ringsystem könnte demnach die Zytotoxizität reduzieren.

Ein vergleichsweise einfacher Zugang zu einer solchen Verbindung eröffnet sich mit dem Zwischenprodukt **85** der Totalsynthese von (*S*)-Curvularin durch Verwendung des Allylesters als Synthesebaustein. In der Metathesereaktion von **85** mit dem Grubbs2-Katalysator **28** kann das 17-gliedrige Lacton **114** in hervorragender Ausbeute und einem (*E*)/(*Z*)-Verhältnis von 9 : 1 isoliert werden. Die Abspaltung der Benzylether und Reduktion der Doppelbindung zum Makrocyclus **115** gelingt erneut in sehr hoher Ausbeute (Schema 40).



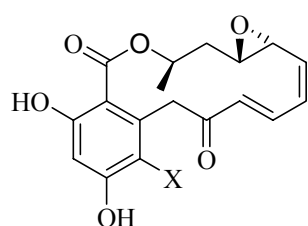
**Schema 40:** Synthese des 17-gliedrigen Ringsystems **115**.

## 3.2 Modifikation des Naturstoffes (S)-(-)-Curvularin

### 3.2.1 Strukturvariation durch Elektrophile aromatische Substitution

#### Chlorierung

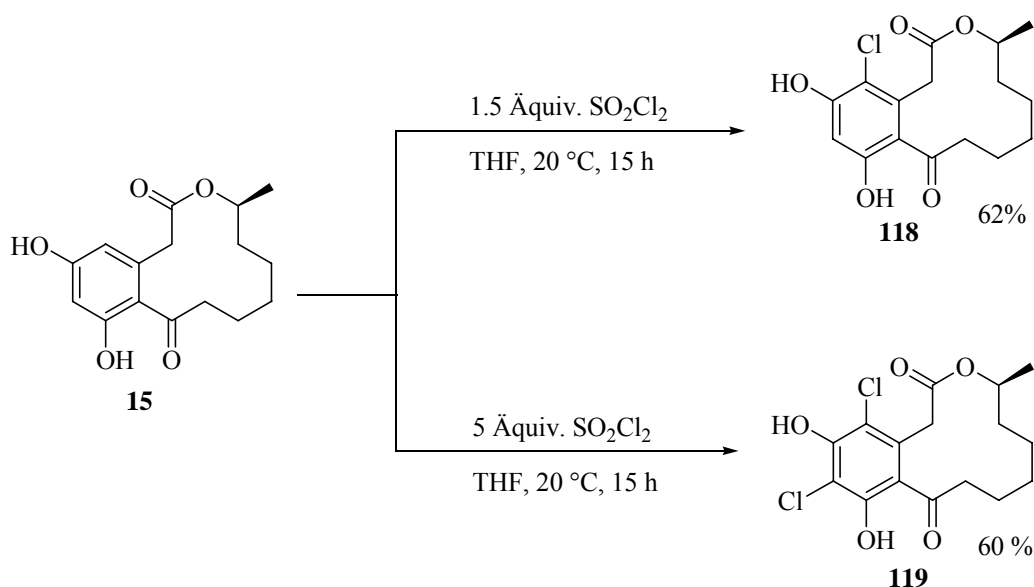
Curvularin weist ein analog substituiertes aromatisches System wie der Naturstoff Monocillin I **116** auf. Zur Synthese des entsprechenden Chlor-substituierten Naturstoffes Radicol **117**



X = H : Monocillin I **116**  
X = Cl: Radicol **117**

aus Monocillin I **116** sind eine Reihe von selektiven Chlorierungsreaktionen unter Verwendung von  $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ <sup>103</sup> oder  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ <sup>53a</sup> erarbeitet worden.

In entsprechender Weise gelingt selektiv die Synthese von 4-Chlorcurvularin **118** mit  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  ohne vorherige Blockierung der OH-Funktionen. Die Chlorierung an C<sub>4</sub> lässt sich durch HMBC- und HMQC-NMR-spektroskopische Untersuchungen belegen. Die konkurrierende Chlorierung an C<sub>6</sub> wird bei entsprechend niedrigem Reagenzüberschuss zunächst nicht beobachtet. Mit fünf Äquivalenten  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  lässt sich dann 4,6-Dichlorcurvularin **119** in vergleichbarer Ausbeute darstellen (Schema 41).

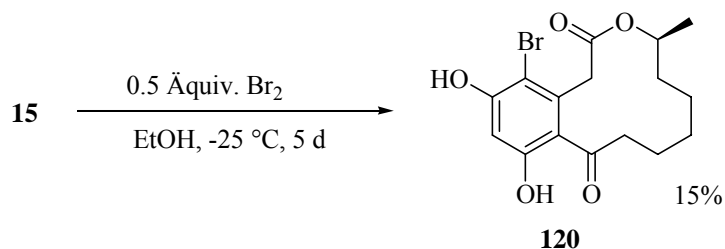


**Schema 41:** Chlorierung von Curvularin mit  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ .

<sup>103</sup> a) M. Lampilas, R. Lett, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 773-780; b) R. M. Garbaccio, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3127-3129.

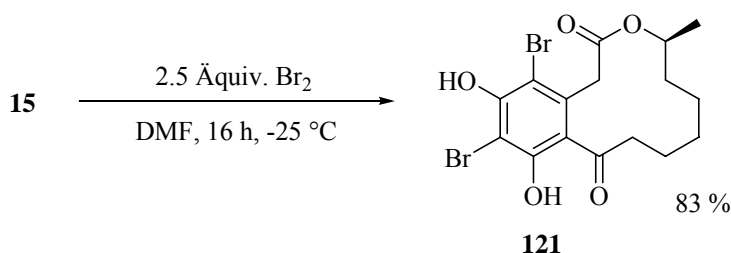
### Bromierung

Die Monobromierung von Curvularin verläuft mit geringerer Selektivität als die Chlorierung. Bei Verwendung sowohl von NBS als auch von elementarem Brom lässt sich selbst bei Verwendung stöchiometrischer Mengen Bromierungsreagenz in erheblichem Maße die zweifache Bromierung des Naturstoffes beobachten. Mit 0.5 Äquivalenten Brom in Ethanol als Lösungsmittel<sup>104</sup> wird bei -25 °C 4-Bromcurvularin **120** in niedriger Ausbeute erhalten. Der regiochemische Verlauf der Reaktion wurde nicht gesondert untersucht. Es kann jedoch angenommen werden, dass die Erstsitution am Aromaten entsprechend der Chlorierung und Nitrierung an C<sub>4</sub> erfolgt. Es konnten auf diese Weise für biologische Tests ausreichende Mengen der Verbindung erhalten werden, die Reaktionsbedingungen wurden deshalb nicht weiter optimiert (Schema 42)



**Schema 42:** 4-Bromcurvularin **120**.

Die Darstellung von 4,6-Dibromcurvularin **121** mit Brom in Ethanol als Lösungsmittel hingegen gelingt problemlos und in hohen Ausbeuten (Schema 43).



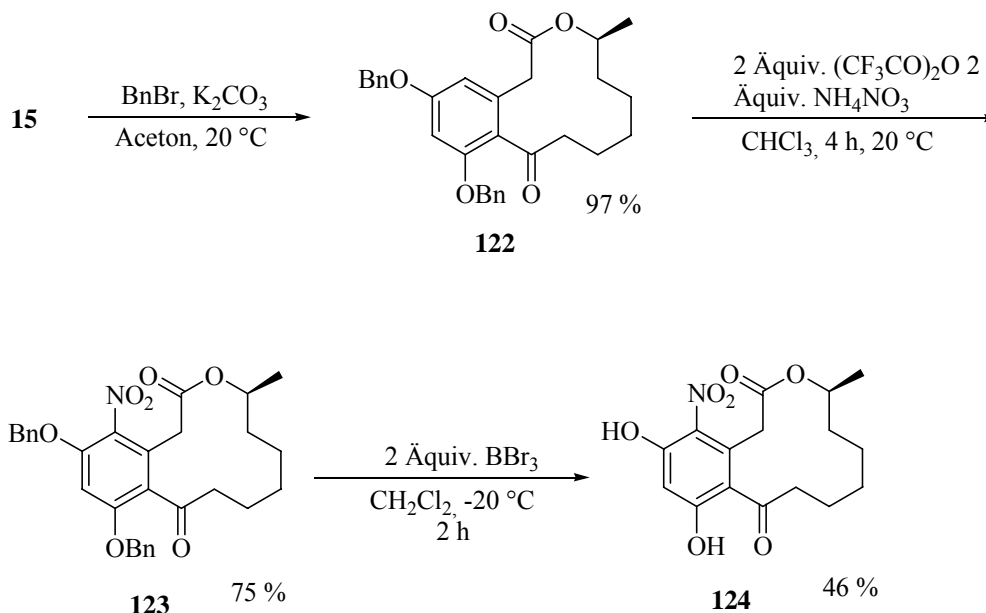
**Schema 43:** 4,6-Dibromcurvularin **121**.

<sup>104</sup> R. H. Mitchell, Y.-H. Lai, R. V. Williams, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4733-4735.

## Nitrierung

Die Nitrierung des aromatischen Systems erfordert die Blockierung der phenolischen OH-Funktionen von Verbindung **15**, da  $\text{NO}_2^+$  mit diesen zu den Salpetersäureestern reagiert, die in Nebenreaktionen zerfallen. Hierbei wird erneut auf die vergleichsweise säurestabilen Benzylether zurückgegriffen. Die Darstellung von Di-*O*-benzylcurvularin **122** gelingt unter den in vorangegangenen Kapiteln bereits beschriebenen Reaktionsbedingungen.

Einfache Aromaten können unter stark sauren Bedingungen mit konz.  $\text{HNO}_3$  nitriert werden. Unter weniger drastischen Bedingungen gelingt diese Reaktion auch mit Nitroniumverbindungen wie Nitroniumtetrafluorborat,<sup>105</sup> Acetylnitrat<sup>106</sup> oder Trifluoracetylnitrat.<sup>107</sup> Die Acetylnitrate sind explosiv<sup>108</sup> und werden zweckmäßigerweise in situ aus dem entsprechenden Acetanhydrid und Ammoniumnitrat gebildet. Auf diese Weise kann die in 4-Position nitrierte Verbindung **123** in guter Ausbeute mit TFAA/ $\text{NH}_4\text{NO}_3$  (Trifluoracetylnitrat) dargestellt werden.<sup>107</sup> Die Nitrierung der 6-Position oder der Benzylether-Schutzgruppen ist nicht zu beobachten. Unter Erhalt der Nitrofunktion werden im nächsten Schritt die Benzylether mit  $\text{BBr}_3$  gespalten,<sup>93</sup> 4-Nitrocurvularin **124** lässt sich



**Schema 44:** Darstellung von 4-Nitrocurvularin **124**.

<sup>105</sup> G. Olah, S. Kuhn, A. Mlinko, *J. Chem. Soc.* **1956**, 113, 4257-4258.

<sup>106</sup> G. Powell, F. R. Johnson, *Org. Synth. Coll. Vol. II* **1943**, 449-450.

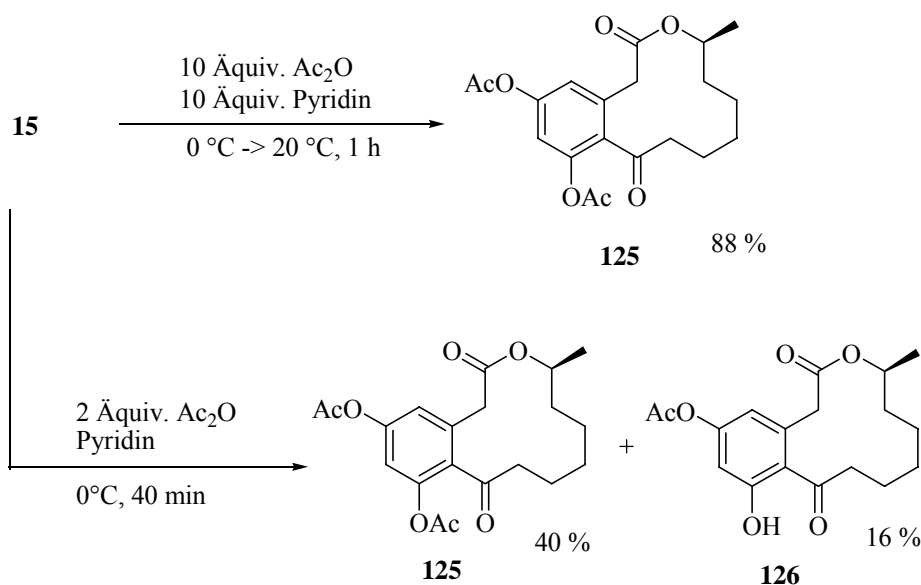
<sup>107</sup> J. V. Crivello, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3056-3060.

<sup>108</sup> W. König, *Angew. Chem.* **1955**, 67, 157.

hierbei in befriedigender Ausbeute isolieren (Schema 44). Die regioselektive Nitrierung an C<sub>4</sub> kann durch 2-dimensionale NMR-spektroskopische Untersuchung der deblockierten Verbindung **124** nachgewiesen werden.

### 3.2.2 Alkylierung und Acylierung der Phenolgruppen

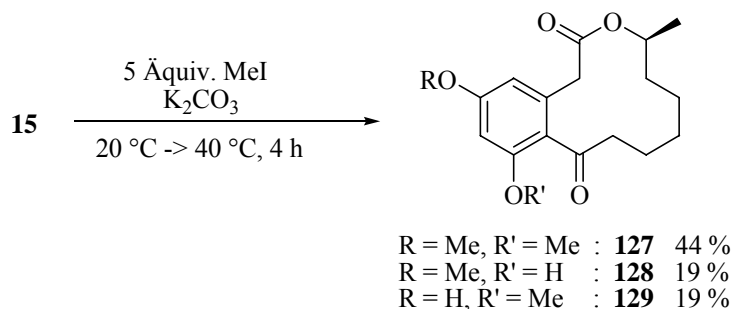
Um den Einfluss der Phenolfunktionen auf die Aktivität von Curvularin untersuchen zu können, sollen die aromatischen Hydroxylfunktionen durch Acyl- bzw. Methylgruppen blockiert werden. Die Acetylierung des Naturstoffes **15** ist bereits literaturbekannt.<sup>27,36</sup> Mit Acetanhydrid und Pyridin als Base gelingt die Darstellung der Di-*O*-Acetylverbindung **125** in sehr guter Ausbeute. Bei niedrigeren Temperaturen und Einsatz eines kleineren Reagenzienüberschusses lässt sich auch eine Monoacetylverbindung **126** isolieren, wobei es sich anhand von NMR-spektroskopischen Messungen um die 5-Acetylverbindung handeln sollte (Schema 45).



**Schema 45:** Acetylierung von Curvularin.

Weiterführende Versuche zur selektiven Acetylierung verlaufen hingegen erfolglos. Unter Verwendung von 2,6-Lutidin als sterisch anspruchsvoller Base werden die Mono- und Diacetylverbindungen in ungefähr demselben Verhältnis gebildet wie bei Verwendung von Pyridin.

Die *O*-Methylierung von Curvularin gelingt mit 5 Äquivalenten Methyljodid und Kaliumcarbonat als Base.<sup>109</sup> Bei frühzeitigem Abbruch der Reaktion können die Dimethylverbindung **127** und die monomethylierten Derivate **128** und **129** in einer Reaktion synthetisiert werden (Schema 46).

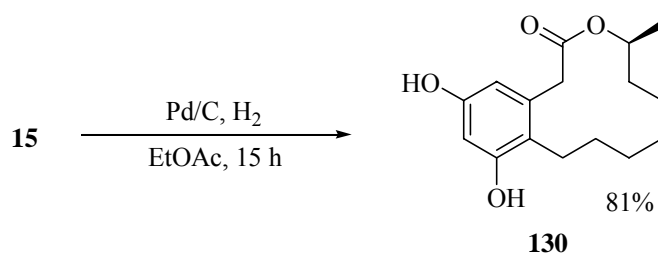


**Schema 46:** Synthese der *O*-Methylsubstituierten Curvularin-Verbindungen.

### 3.2.3 Selektive Reduktion der Sauerstoff-Funktionalitäten

Um in einer Struktur-Aktivitätsbeziehung den Einfluss der Sauerstoff-Funktionen in den Positionen 5, 7 und 9 auf die biologische Wirkung aufklären zu können, sollen diese im folgenden selektiv entfernt werden.

Die Reduktion von Curvularin zur 9-Deoxyverbindung **130** ist literaturbekannt,<sup>27,110</sup> der Naturstoff lässt sich mit Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Ethylacetat als Lösungsmittel in guter Ausbeute reduzieren (Schema 47).

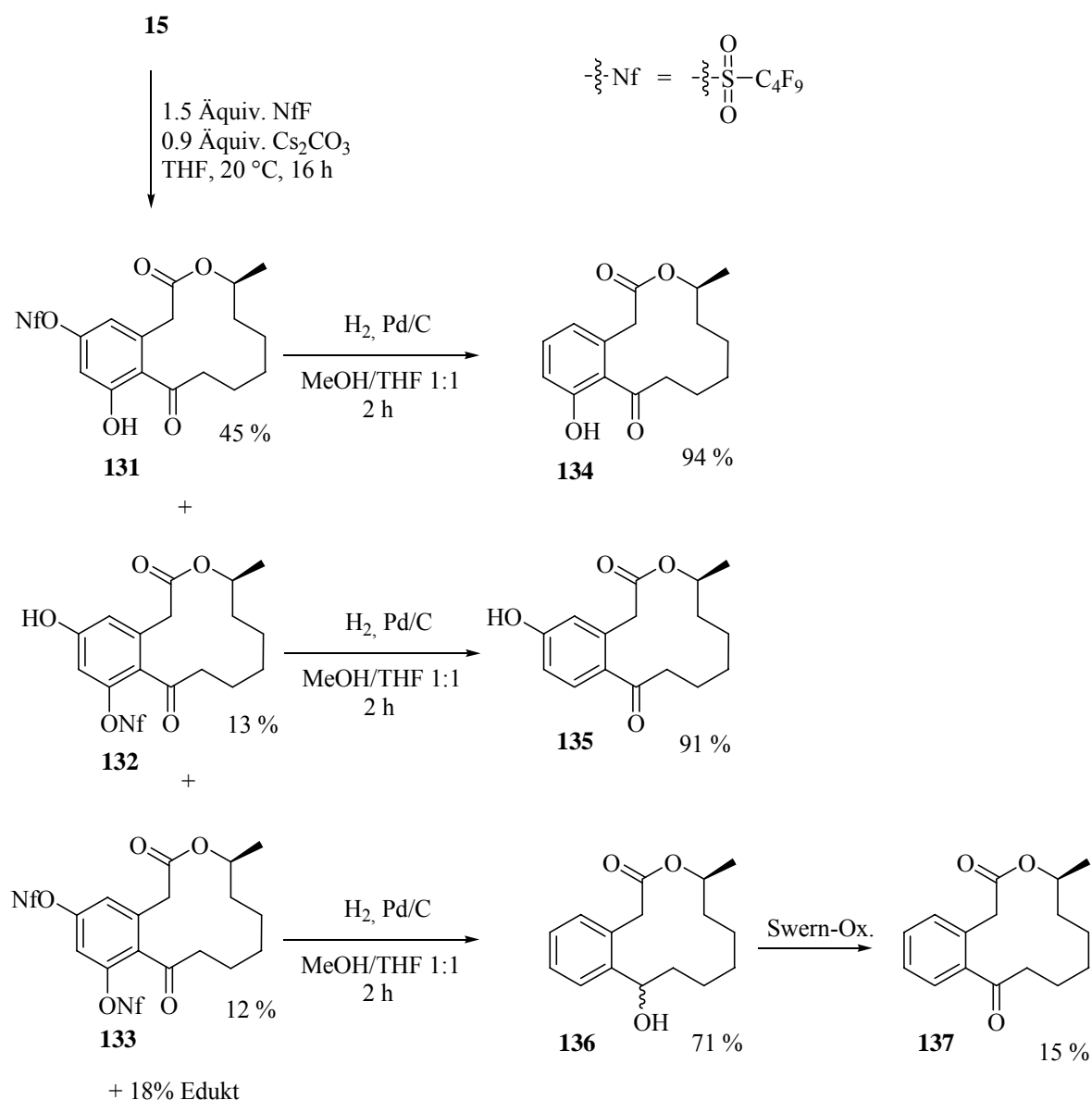


**Schema 47:** Reduktion der Carbonylfunktion an C<sub>9</sub>.

<sup>109</sup> Synthese analog: W. Riedl, E. Leucht, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2784-2794.

<sup>110</sup> Y. Liu, Z. Li, J. Vederas, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15937-15958.

Eine direkte Reduktion der phenolischen OH-Funktionen hingegen ist nur unter wenig praktikablen Reaktionsbedingungen, z. B. bei 350 °C in Gegenwart von Lithiumalanat,<sup>111</sup> erreicht worden. Die Phenole sollen deshalb zunächst in Derivate mit entsprechenden Abgangsgruppen (Sulfonate) überführt werden, die hydrogenolytisch gespalten werden können. Es werden nun zunächst die entsprechenden Nonafluorbutansulfonate (Nonaflate) synthetisiert. Diese sind hydrolysestabil, gut handhabbar<sup>112</sup> und im Vergleich zu Mesylaten oder Tosylaten lassen sie sich deutlich einfacher hydrieren.<sup>113</sup>



**Schema 48:** Reduktion der Aryl-Nonaflate.

<sup>111</sup> T. Severin, I. Ipach, *Synthesis* **1973**, 769-770.

<sup>112</sup> P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85-126.

<sup>113</sup> L. R. Subramanian, A. Martinez, A. Fernandez, R. Alvarez, *Synthesis* **1984**, 481-485.

Mit 1.5 Äquivalenten Nonafluorbutansulfonylfluorid kann eine Mischung des einfach- und zweifach-substituierten Naturstoffes dargestellt werden,<sup>113</sup> die Nonaflate **131**, **132** und **133** können durch Flash-Chromatographie problemlos getrennt werden. Die Mono-Nonaflate **131** und **132** lassen sich danach in exzellenten Ausbeuten zu 5-Deoxycurvularin **134** und 7-Deoxycurvularin **135** hydrogenolytisch umsetzen (Schema 48).<sup>113</sup>

Bei der Hydrierung des Bis-Nonaflates **133** allerdings erfolgt gleichzeitig die Reduktion der Carbonylfunktion an C<sub>9</sub> zum racemischen Alkohol **136**.<sup>114</sup> Dieser kann durch Swern-Oxidation wieder in das Keton **137** überführt werden. Didehydrocurvularin **137** lässt sich hierbei nur in unbefriedigender Ausbeute erhalten, die Eliminierung der Hydroxylfunktion unter den sauren Reaktionsbedingungen wird dabei nicht beobachtet (Schema 48).

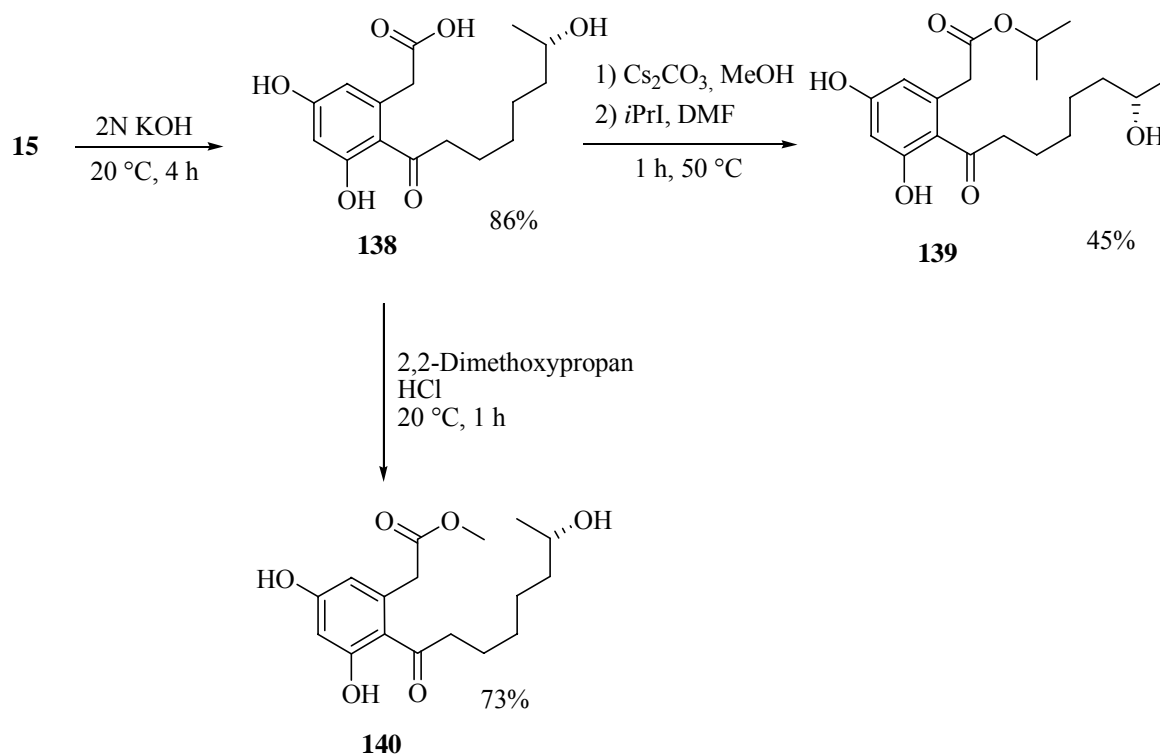
### 3.2.4 Darstellung der seco-Verbindungen

Ester sind unter physiologischen Bedingungen vergleichsweise labil und können in Organismen durch Esterasen gespalten werden. Um zu untersuchen, ob möglicherweise die seco-Säure **138** als eigentlich wirksame Verbindung fungiert und der Naturstoff Curvularin nur ein Prodrug darstellt, sollen verschiedene offenkettige Verbindungen dargestellt werden.

Ein im Vergleich zur Totalsynthese (siehe Kap. 3.1.3) einfacher Zugang zu dem geöffneten Lacton ergibt sich durch Hydrolyse des Lactons des Naturstoffes (*S*)-Curvularin unter basischen Bedingungen. Mit 2 N KOH lässt sich aus dem Lacton die seco-Säure **138** darstellen. Anschließend wird die freie Carbonsäure **138** mit 2-Iodpropan und Cäsiumcarbonat in den Isopropylester **139** überführt. Die Darstellung des entsprechenden Methylesters **140** gelingt nach der in vorherigen Synthesen erprobten Veresterung unter sauren Reaktionsbedingungen mit 2,2-Dimethoxypropan und HCl (Schema 49).<sup>60</sup>

---

<sup>114</sup> Die Reduktion der Carbonylfunktion zum Alkohol bei einer Reaktionszeit von zwei Stunden ist reproduzierbar. Die Ketoverbindung **137** konnte während der Reduktion nicht nachgewiesen werden.



**Schema 49:** Öffnung des Lactonsystems und Überführung der seco-Säure in die Isopropyl- (**139**) und Methylester (**140**).

### 3.2.5 Glycosylierung von Curvularin

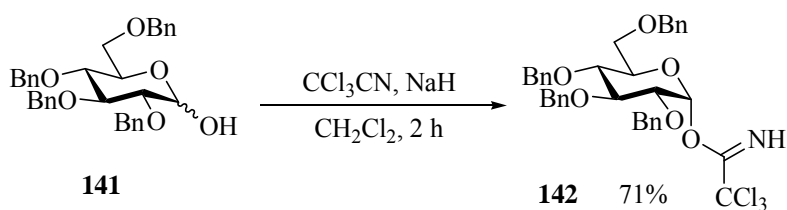
In einer weiteren Derivatisierung an den Phenol-Funktionen wurde der Naturstoff in die entsprechenden 5- und 7-*O*-Arylmonoglucoside überführt, diese sollten sich durch höhere Hydrophilie und eine bessere Verfügbarkeit der Verbindungen in den Zellen der biologischen Assays auszeichnen. Curvularin soll hierzu analog der Synthese der Monomethylether in 5- oder 7-Position als Benzylether blockiert werden. Als Schutzgruppe für Glucose sollen ebenfalls Benzylether verwendet werden.

Nach der von R. R. Schmitt entwickelten Trichloracetimidat-Methode können Arylglucoside synthetisiert werden.<sup>115</sup> Hierzu wird zunächst 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzylglucose **141**<sup>116</sup> in das  $\alpha$ -Trichloracetimidat **142** überführt.<sup>117</sup> Das  $\alpha$ -Anomer lässt sich hierbei in guter Ausbeute nach Reinigung durch Flash-Chromatographie darstellen (Schema 50).

<sup>115</sup> R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 763-764.

<sup>116</sup> Diss. A. Lauterbach, Universität Mainz, 1996.

<sup>117</sup> R. R. Schmidt, Michael Stumpp, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1249-1256.



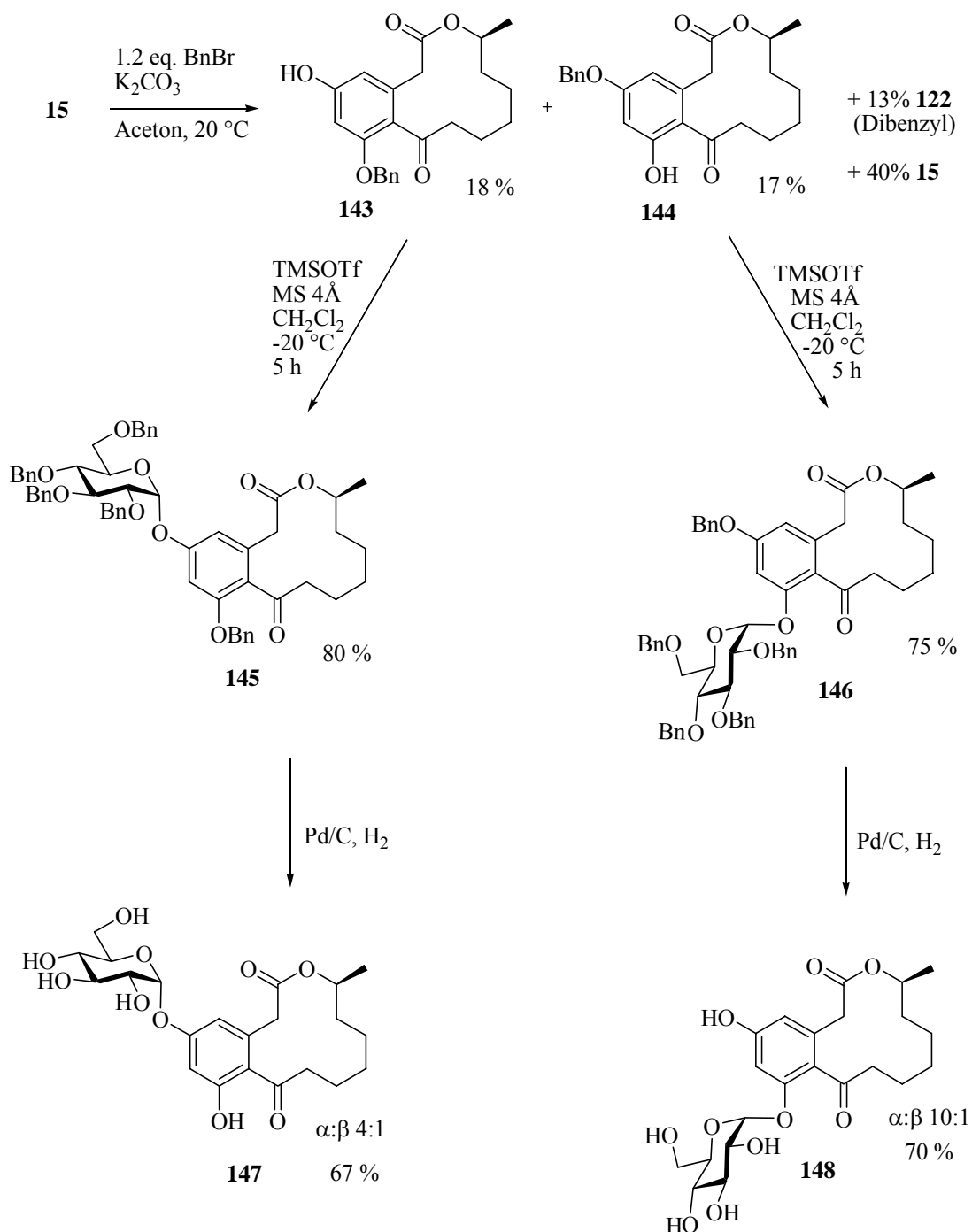
**Schema 50:** Synthese des Glucosyltrichloracetimidats **142**.

Die Curvularin-Verbindungen werden mit einem Unterschuss an Benzylbromid (1.2 Äquivalente) zur Reaktion gebracht. Das Gemisch der *O*-Benzyl-substituierten Curvularin-Verbindungen **122**, **143** und **144** lässt sich durch Flash-Chromatographie an Kieselgel trennen. Umsetzung von **143** und **144** mit dem Glycosyldonor **142** und TMSOTf als Aktivierungsreagenz<sup>118</sup> gelingt in guten Ausbeuten zu den in 5- und 7-Position glycosylierten Naturstoffen **145** und **146**. Wie zu erwarten, wird jeweils das  $\alpha$ -*O*-Arylglycosid als Hauptprodukt erhalten, was anhand der chemischen Verschiebung und der Kopplung der anomeren Protonen der Glucosereste von  $J = 3.3\text{-}3.5$  Hz belegt werden kann.<sup>119</sup> Wegen der erheblichen Signalverbreiterung in den NMR-Spektren und ähnlichen Retentionszeiten der HPLC ist die Bestimmung des  $\alpha/\beta$ -Verhältnisses der Benzylether-blockierten Verbindungen **145** und **146** problematisch.

Nach anschließender hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylether können die 5- und 7-*O*-glycosylierten Verbindungen **147** und **148** in einem Anomerenverhältnis von 3:1 (**147**) bzw. 10:1 (**148**) erhalten werden (Schema 51). Aus dem Anomeregemisch ließ sich durch präparativer HPLC das  $\alpha$ -Anomer in 45 % Ausbeute rein isolieren.

<sup>118</sup> a) B. Yu, J. Xie, S. Deng, Y. Hui, *J. Org. Chem.* **1999**, *121*, 12196-12197; b) W. R. Roush, R. A. Hartz, D. J. Gustin, *J. Org. Chem.* **1999**, *121*, 1990-1991.

<sup>119</sup> K. Briner, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1764-1778.

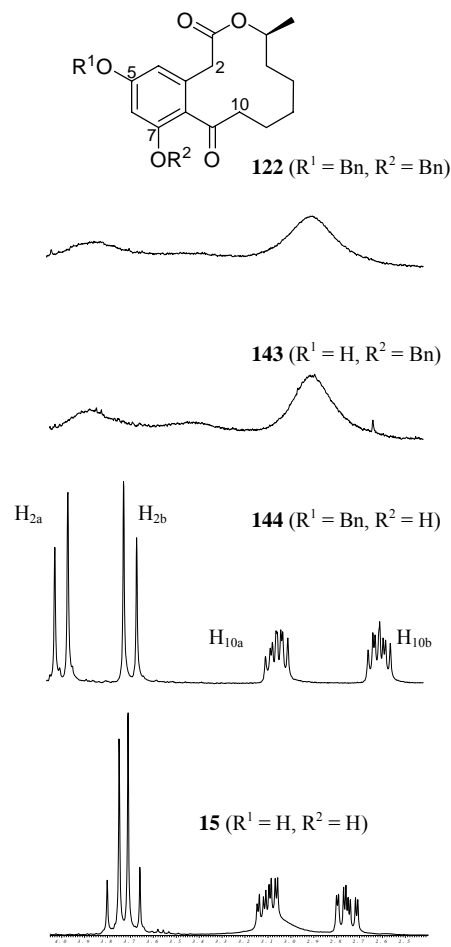


**Schema 51:** Glycosylierung von Curvularin.

Sind Curvularin **15** oder analoge zwölfgliedrige aliphatische Ringsysteme wie z. B. Di-*O*-Benzyl-15-desmethylcurvularin **48** an der C<sub>7</sub>-OH-Funktion substituiert, lässt sich bei den Verbindungen im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum eine typische Signalverbreiterung beobachten, die wahrscheinlich durch eine Behinderung der konformativen Beweglichkeit des Makrolactonsystems verursacht wird. Bei den entsprechend 9,10- und 11,12-

Dehydrocurvularin-Verbindungen mit blockierten phenolischen Funktionen tritt dieser Effekt in der Regel nicht auf.

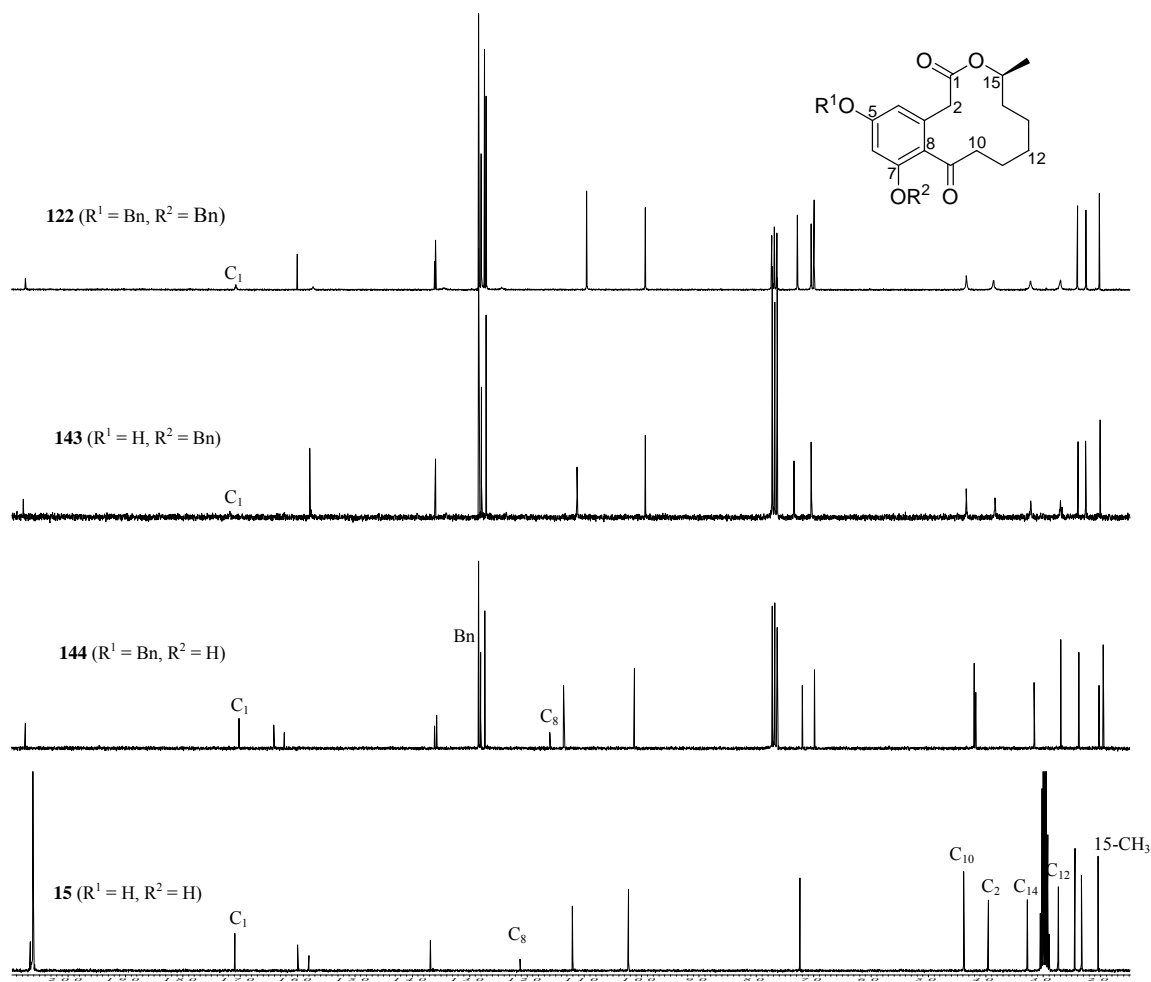
Die Signalverbreiterung liegt schon bei Raumtemperatur vor. Sie nimmt mit der Größe des Substituenten zu. Folglich ist dieser Effekt bei den Benzylether- und 7-Glucosyl-substituierten Verbindungen besonders ausgeprägt, die Substitution an C<sub>5</sub> hat dabei keinen Einfluss. Dies ist gut an den Spektren der verschiedenen 5- und 7-benzylethergeschützten Curvularin-Verbindungen **143**,<sup>120</sup> **144**<sup>120</sup> und **122**<sup>120</sup> zu veranschaulichen. Als Vergleich ist das Spektrum von totalsynthetisch hergestelltem (*S*)-(-)-Curvularin **15**<sup>121</sup> (3.1.4.3) wiedergegeben. Exemplarisch gezeigt sind ein Ausschnitt des <sup>1</sup>H-NMR der Protonen H<sub>2</sub> und H<sub>10</sub> (Abbildung 14) und die <sup>13</sup>C-Spektren der genannten Verbindungen (Abbildung 15). Mit Substitution an C<sub>7</sub> nimmt die Signalunschärfe deutlich zu. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sind die Signale der meisten Methylengruppen (C<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub>) breit und einige Signale quartärer Kohlenstoffe sind kaum detektierbar (C<sub>1</sub>, C<sub>8</sub>).



**Abbildung 14:** Ausschnitt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum Benzylether-geschützter Curvularinverbindungen

<sup>120</sup> NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>

<sup>121</sup> NMR-Spektrum in Aceton-D<sub>6</sub>



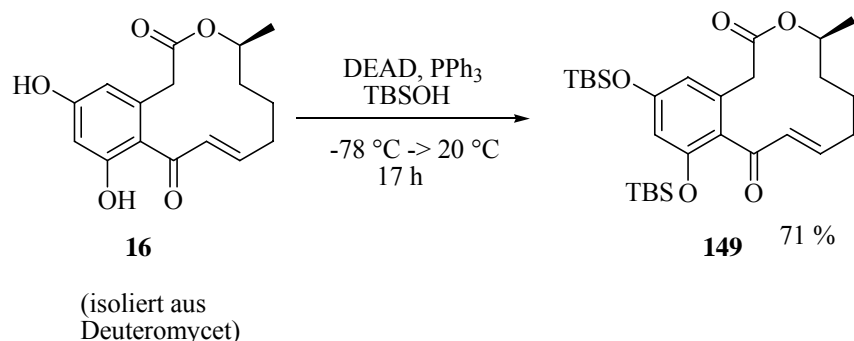
**Abbildung 15:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von (S)-Curvularin **15** und der entsprechenden Benzylether **143**, **144** und **122**.

### 3.2.6 Konjugierte Cuprataddition an (S)-10,11-Dehydrocurvularin

Die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylstruktur im Naturstoff 10,11-Dehydrocurvularin eröffnet eine Funktionalisierungsmöglichkeit an  $\text{C}_{11}$  durch konjugierte Addition von Nucleophilen. Diese Position war durch die bisher gezeigten Modifikationen nicht zugänglich. Für 1,4-Additionsreaktionen haben sich Cuprate<sup>122</sup> als praktikable Reagenzien erwiesen. Der Einsatz von Nucleophilen erfordert das Blockieren der phenolischen Funktionen. Als Schutzgruppen dienen in diesem Fall durch Fluorid-spaltbare *tert*-Butyldimethylsilylether (TBS). Unter

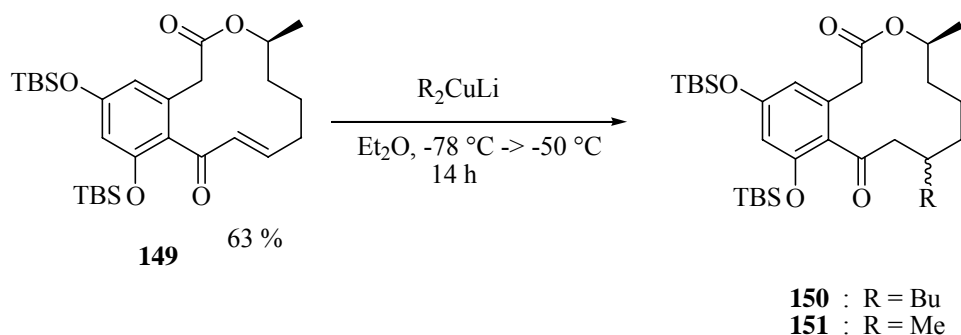
<sup>122</sup> Übersicht: a) B. H. Lipshutz, *Organocopper Chemistry in Organometallics in Synthesis - a Manual* (Hrsg.: M. Schlosser), 2. Aufl., Wiley, Chichester, **2002**; b) E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3902-3924.

Mitsunobu-Bedingungen lässt sich der Naturstoff mit akzeptabler Ausbeute in den entsprechenden Silylether **149** überführen (Schema 52).<sup>123</sup> Mit TBS-Cl und Imidazol als Base<sup>124</sup> zur Synthese des Silylethers **149** werden nur unbefriedigende Ausbeuten erhalten.



**Schema 52:** Darstellung von TBS-Etherderivates von 9,10-Dehydrocurvularin.

Die konjugierte Addition des Butyl-Gilman-Cuprates (2 Äquivalente BuLi, 1 Äquivalent CuI) zum entsprechenden 11-Butyl-substituierten Curvularin **150** gelingt in befriedigender Ausbeute. Das entsprechende Methylcuprat<sup>125</sup> hingegen geht keine Reaktion ein. Die Addition gelingt erst nach Zusatz von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ <sup>126</sup>. Die 11-Methylverbindung **151** wird dabei nur in niedrigerer Ausbeute als die entsprechende Butylverbindung **150** isoliert.



**Schema 53:** 1,4-Addition von Cupraten an den Naturstoff **149** als Akzeptor.

<sup>123</sup> D. L. J. Clive, D. Kellner *Tetrahedron Lett.* **1991**, 49, 7159-7160.

<sup>124</sup> z. B. P. M. Kendall, J. V. Johnson, C. E. Cook, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1421-1424.

<sup>125</sup> H. M. Sirat, E. J. Thomas, J. D. Wallis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 2885-2896.

<sup>126</sup> A. B. Smith, P. J. Jerris, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1845-1855.

**Tabelle 1:** Cuprataddition nach Schema 53.

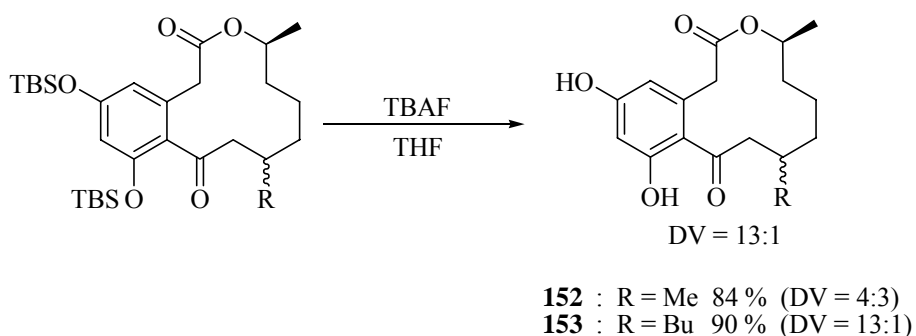
	Cuprat	Ausbeute	DV <sup>a)</sup>
<b>150</b>	Bu <sub>2</sub> CuLi	61 %	13 : 1
<b>151</b>	Me <sub>2</sub> CuLi	-	-
<b>151</b>	Me <sub>2</sub> CuLi·BF <sub>3</sub>	43 %	4 : 3

a) Bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR der deblockierten Verbindungen **152** und **153**.

Eine exakte Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse ist nicht möglich, da die Diastereomere ähnliche Retentionszeiten in der HPLC zeigen und die Signale in den NMR-Spektren der Verbindungen sehr stark verbreitert sind (s. Kap. 3.2.5).

Die Reaktivitätsunterschiede lassen sich mit der Natur der unterschiedlichen Cuprate erklären. Das oligomer vorliegende Gilman-Cuprat Me<sub>2</sub>CuLi bildet unter Einwirkung von BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> eine Me<sub>3</sub>Cu<sub>2</sub>Li-Spezies,<sup>122a, 127</sup> die eine deutlich höhere Reaktivität in 1,4-Additionen und Epoxid-Öffnungsreaktionen aufweist.<sup>126</sup> Die genauen Strukturen der oligomeren Cuprate sind bisher nicht eindeutig geklärt.<sup>122</sup>

Die folgende Abspaltung der Silylether gelingt problemlos. Die Diastereomerenverhältnisse der 11-Methyl- (**152**) und 11-Butyl-Verbindung (**153**) können durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt werden. Das Methylderivat **152** weist hierbei ein deutlich niedrigeres Diastereomerenverhältnis auf.

**Schema 54:** Spaltung der Silylether.

<sup>127</sup> B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, T. J. Siahann, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1351-1358.

### 3.3 Strukturelle Analoga von Curvularin

#### 3.3.1 Allgemeine Betrachtung

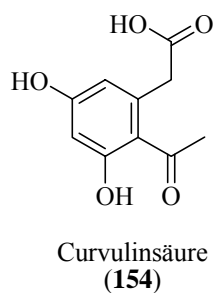
Die biologischen Tests zeigten, dass abgesehen von den acetylierten und bromierten Derivaten nur Curvularin selbst die optimale biologische Aktivität zeigt.<sup>128</sup> Anhand der Ergebnisse mit den in den vorherigen Kapiteln beschriebenen synthetisierten Verbindungen können nach den biologischen Tests das meta-Bisphenol-Element (C<sub>5</sub>, C<sub>7</sub>) und die Carbonylfunktion in  $\alpha$ -Position des Aromaten (C<sub>9</sub>) als wichtige pharmakophore Gruppen des Moleküls identifiziert werden. Der Stellenwert der Esterfunktion (C<sub>1</sub>) kann über die synthetisierten Makrolactone bisher nicht sicher zugeordnet werden. Es zeigt sich allerdings, dass 3,5-Dihydroxyphenyllessigsäuremethylester **38** im Gegensatz zu 3,5-Dihydroxyphenyllessigsäure **31** eine Wirkung auf die beiden verwendeten Zellkonstrukte hat, wengleich die Aktivität nur recht niedrig ausfällt. Die Struktur der aliphatischen Osthälfte des Lactonsystems scheint keine herausragende Bedeutung zu besitzen, was daran zu erkennen ist, dass das 17-gliedrige Lacton **115** ebenfalls eine akzeptable biologische Aktivität aufweist. Das cycloaliphatische Strukturelement ist jedoch auch nicht belanglos, da der unsubstituierte 3,5-Dihydroxyphenyllessigsäuremethylester **38** eine vergleichsweise niedrige Aktivität zeigt.

Basierend auf den Erkenntnissen aus den Struktur-Aktivitäts-Beziehungen sollen nun mit Curvularin als Leitstruktur strukturell einfachere Verbindungen synthetisiert werden. Diese sollten leichter variierbar sein und Strukturelemente wie Stereozentren sowie das Makrolactonsystem in diesen Verbindungen möglichst vermieden werden. Ziel dieser Untersuchung ist es herauszufinden, ob sich mit diesen strukturell vereinfachten Strukturanaloga ebenfalls eine biologische Aktivität erzielen lässt.

#### 3.3.2 Acylierung von Dihydroxyphenyllessigsäure

Es werden zuerst *ortho*-acylierte 3,5-Dihydroxyphenyllessigsäureester synthetisiert, um zu untersuchen, ob eine Acylfunktion in 2-Position des aromatischen Systems eine Erhöhung der biologischen Aktivität bewirkt, ähnlich wie es beim Curvularin **15** und 9-Deoxycurvularin **130** der Fall war.<sup>128</sup> Es wird dabei wiederum von 3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessig-

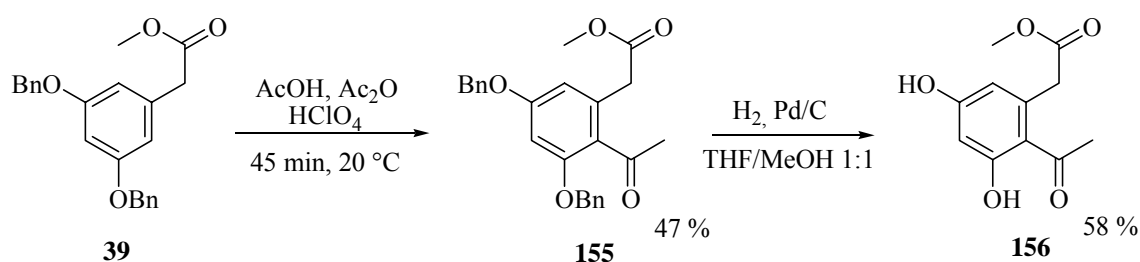
<sup>128</sup> Für die detaillierten Ergebnisse der biologischen Tests siehe Kapitel 3.4



säuremethylester, der in 2-Position mit verschiedenen Carbonsäuren acyliert werden soll, ausgegangen.

Bei der Friedel-Crafts-Acylierung mit Acetanhydrid wird ein Derivat der Curvulinsäure **154** erhalten. Dieser Verbindung ist ebenfalls ein Metabolit, der sich aus Kulturfiltratextrakten von Curvularia-Arten isolieren lässt.<sup>129</sup> Ausgehend vom Arylessigsäuremethylester **39** erfolgt

die Friedel-Crafts-Acylierung entsprechend der literaturbekannten Synthese mit Acetanhydrid und Perchlorsäure zum 2-Acetyl-Produkt **155**,<sup>130</sup> die Benzylether werden hydrogenolytisch unter Bildung von Curvulinsäuremethylester **156** abgespalten (Schema 55).<sup>131</sup>



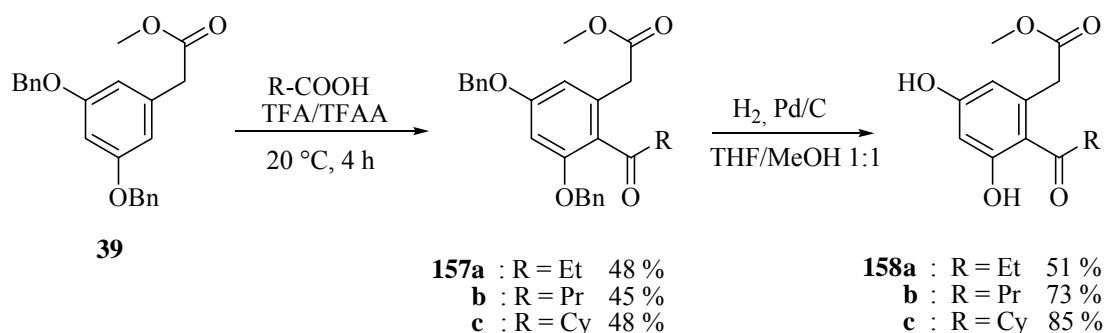
**Schema 55:** Synthese von Curvulinsäuremethylester **156**.

Die Acylierung mit den längerkettigen Carbonsäuren (Propionsäure, Buttersäure und Cyclohexancarbonsäure) erfolgt mit TFA/TFAA. Die drei Acylierungsprodukte **157a-c** entstehen in moderaten Ausbeuten, vergleichbar mit den Ergebnissen der Acylierung mit Acetanhydrid/Perchlorsäure zu **155**. Anschließend erfolgt hydrogenolytische Spaltung der Benzylether zu den ortho-acylierten 3,5-Dihydroxyphenylacetic acid-Verbindungen **158a-c** (Schema 56).

<sup>129</sup> a) A. Kamal, N. Ahmad, M. A. Khan, I. H. Quereshi, *Tetrahedron* **1962**, *18*, 433-436; b) A. Kamal, M. A. Khan, A. A. Quereshi, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 111-122.

<sup>130</sup> K. Ichinose, Y. Ebizuka, U. Sankawa, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 192-196.

<sup>131</sup> a) P. M. Baker, B. W. Bycroft, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 71-72; b) K. Ichinose, Y. Ebizuka, U. Sankawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2873-2875.



**Schema 56:** Acylierung von [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäuremethylester **39**.

### 3.3.3 Darstellung eines strukturell verwandten Tetralonsystems

Die im vorherigen Kapitel beschriebenen Verbindungen zeigen in Zelltests nur eine geringe Aktivität, zudem erweisen sich einige dieser Verbindungen als zytotoxisch. Möglicherweise kann eine Fixierung der Ester- und Ketofunktionen durch Verbrückung über eine Methyleneinheit einen positiver Effekt bewirken. Deshalb soll versucht werden, den Acetatrest in 1-Position und die Acylfunktion in 2-Position des aromatischen Systems zu verbinden und somit die konformative Beweglichkeit beider Substituenten herabzusetzen. Nach Deprotonierung des Arylessigsäuremethylesters **39** soll durch eine Michael-Addition kommerziell erhältlicher Methacrylsäure-*tert*-butylester in das Molekül eingeführt werden, und nach Abspaltung des *tert*-Butylesters die Verbindung intramolekular zum substituierten Tetralon acyliert werden (siehe Schema 57).

Für den ersten Schritt ist die Wahl der Base zur Bildung des Enolats der Arylessigsäure **39** kritisch. In der Literatur ist die Verwendung von Alkalihydroxiden<sup>132</sup> Natriummethanolat<sup>133</sup> ggf. in Kombination mit Kronenethern<sup>134</sup> zur Michael-Addition von Acrylaten an Arylessigsäure beschrieben.

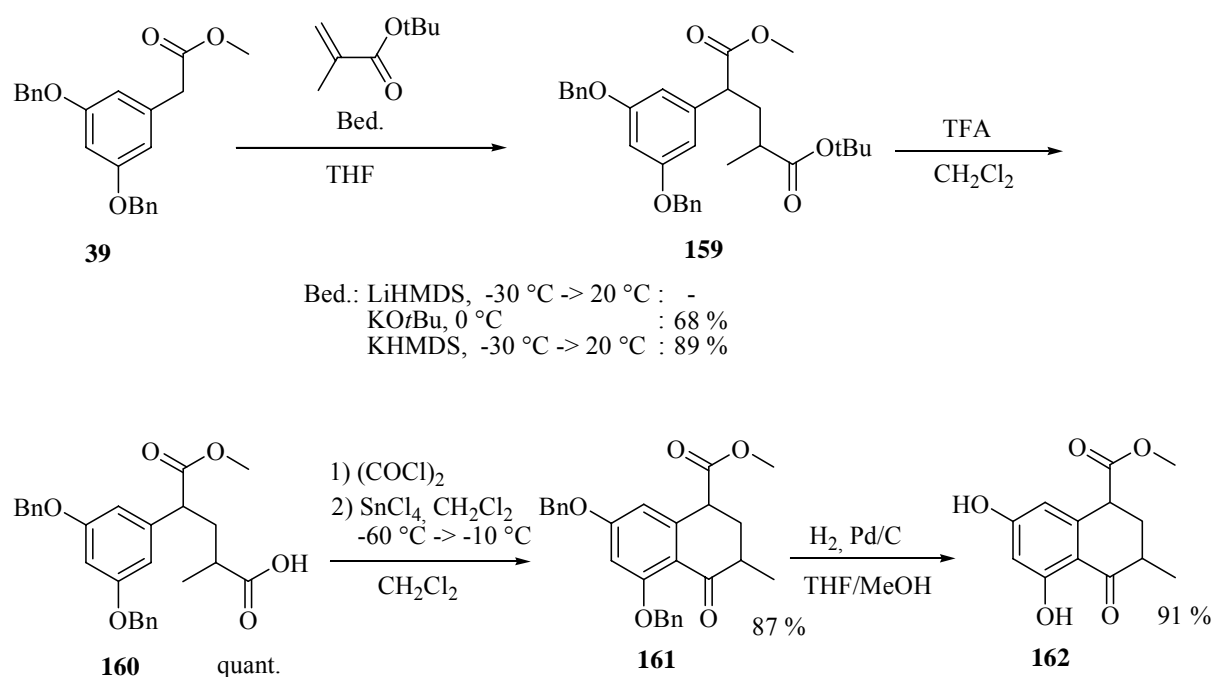
Bei einem ersten Versuch tritt mit LiHMDS bei der Michael-Addition keine Reaktion ein, während unter Verwendung von KO*t*Bu bei -20 °C bis -10 °C gute Ausbeuten erzielt werden können. Allerdings erfolgt bei leicht höherer Temperatur in erheblichem Maße Umesterung des Methylesters mit *tert*-Butanolat. Eine deutlich höhere Ausbeute an Diester **159** kann unter Verwendung von KHMDS als Base erzielt werden, diese Base ist zudem nicht in der Lage, mit den Estern zu reagieren.

<sup>132</sup> H. A. Bruson, T. W. Riener, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2850-2858.

<sup>133</sup> R. Bertocchio, J. Dreux, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 823-827.

<sup>134</sup> S. Aoki, S. Sasaki, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7229-7230.

Die selektive Spaltung des *tert*-Butylesters zur Carbonsäure **160** gelingt mit Trifluoressigsäure/Triethylsilan<sup>135</sup> glatt. Nach Überführung in das Carbonsäurechlorid verläuft die intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung zum Tetralon **161** mit Zinntetrachlorid<sup>136</sup> mit sehr gutem Ergebnis. Mit TFA/TFAA wird in diesem Fall reproduzierbar keine Reaktion erreicht. Schließlich werden die Benzylether hydrogenolytisch gespalten und das Tetralon-System **162** als Gemisch der vier möglichen Diastereomere erhalten (Schema 57).



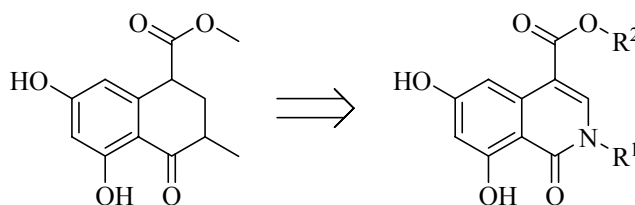
**Schema 57:** Vierstufige Synthese des strukturanalogen Tetralonsystems **162**.

<sup>135</sup> A. Mehta, R. Jaouhari, T. J. Benson, K. T. Douglas, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5441-5444.

<sup>136</sup> D. K. Banerjee, J. Quetta, A. S. Rao, E. J. Jacobs, *Tetrahedron* **1960**, 8, 163-169.

### 3.3.4 Synthese substituierter Isochinolone

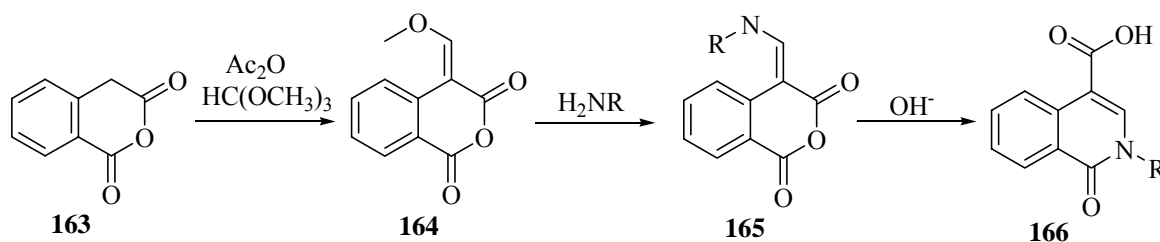
Das Tetralon **162** zeigt in Zelltests in der Hemmung des iNOS- und GAS-Promotors nur eine vergleichsweise geringe Aktivität, es ist allerdings auch nicht zytotoxisch. Möglicherweise ist wie im Curvularin eine größere aliphatische Gruppierung im Molekül nötig. Durch Verwendung entsprechender 2-Alkyl-Acrylsäuren ließen sich entsprechende 2-Alkyl-Tetralonsysteme darstellen. Die substituierten Acrylsäure-*tert*-butylester sind jedoch kommerziell nicht erhältlich, und deren Synthese ist nicht trivial. Zudem ist aufgrund der zwei Stereozentren im Molekül ein Gemisch aus vier Diastereomeren zu erwarten, was eine exakte biologische Evaluierung der Substanz erschwert. Im Verlauf der Reaktion ergeben sich fast keine Einflussmöglichkeiten auf die Stereochemie der gebildeten Produkte. Wird anstatt des Tetralon-Grundkörpers ein entsprechend substituiertes Isochinolon-System verwendet, entfallen die Stereozentren. Diese Isochinolone tragen die bisher eindeutig identifizierten pharmakophoren Gruppen. Außerdem kann der Amid-Stickstoff und nachfolgend die Carboxylfunktion durch Veresterung einfach variiert werden, sodass eine größere Anzahl an substituierten Verbindungen zugänglich ist. Die exakte räumliche Anordnung der Carbonylsubstituenten (C<sub>1</sub>, C<sub>9</sub>) des Naturstoffes kann damit jedoch nicht erzielt werden (Schema 58).



**Schema 58:** Achirale Strukturanaloga basierend auf einem Isochinolon-Grundgerüst.

Die Synthese von substituierten 4-Carboxy-Isochinolonverbindungen ist literaturbekannt.<sup>137</sup> Homophthalsäureanhydrid **163** wird im ersten Schritt mit Trimethylorthoformiat alkyliert (Schema 59). Danach wird der Enolether **164** mit primären Aminen zu den Enaminen **165** umgesetzt, die im basischen Medium zu den Isochinolonen **166** umgelagert werden können. Beschrieben ist diese Reaktion in der Literatur nur für  $\alpha$ -verzweigte Amine wie Anilin oder Adamantylamin. Es ist jedoch primär von Interesse, *n*-Alkyl-substituierte Verbindungen darzustellen, da diese die größere Analogie zur Leitstruktur Curvularin aufweisen.

<sup>137</sup> O. S. Wolfbeiss, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 819-827.

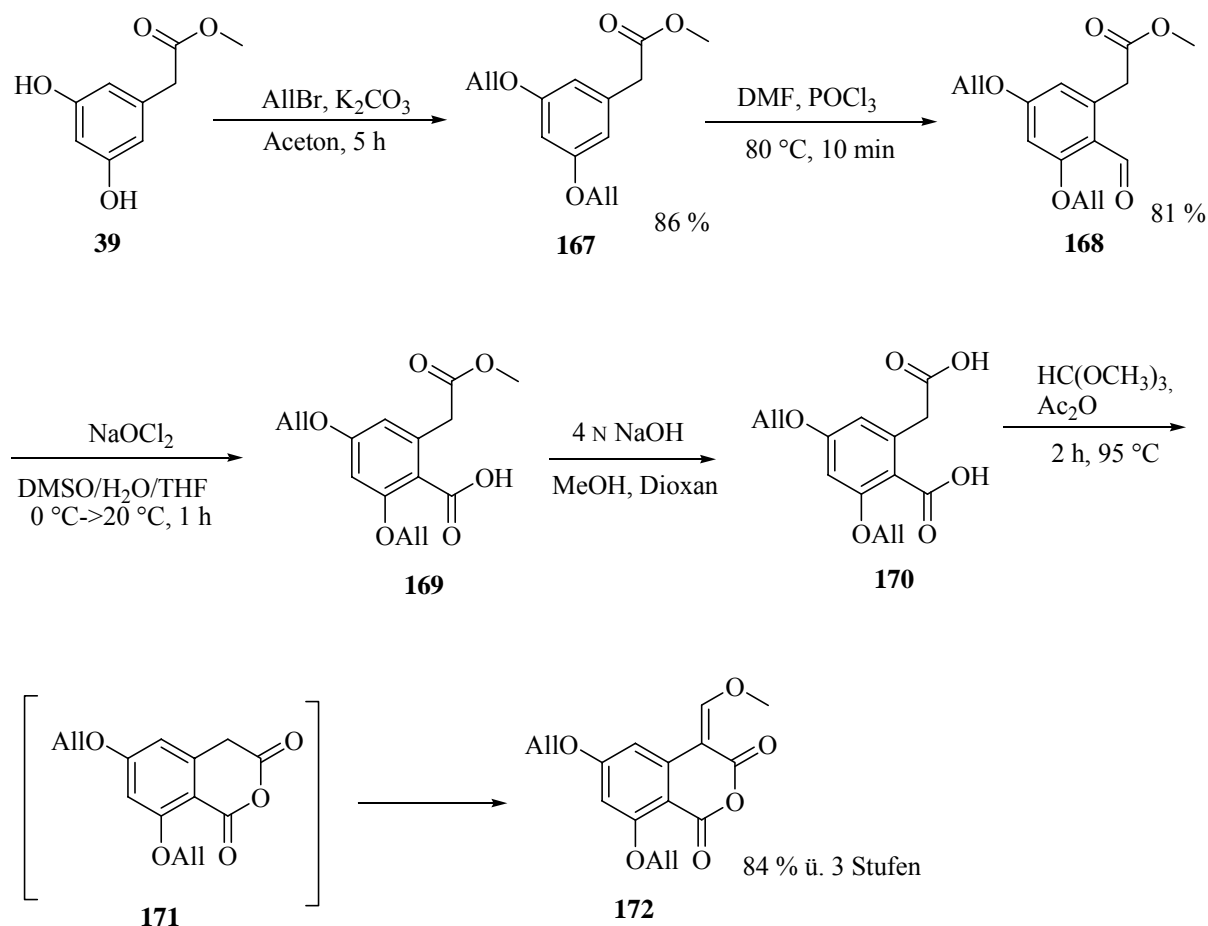


**Schema 59:** Synthese von Isochinolonen nach Wolfbeiss.<sup>137</sup>

Es ist nun nötig, die entsprechende geschützte dihydroxysubstituierte Homophthalsäure darzustellen, wobei wieder von 3,5-Dihydroxyphenylelessigsäure ausgegangen werden kann. Als Schutzgruppen der Phenol-Funktionen in diesen synthetischen Studien dienen durch Palladium abspaltbare Allylether statt der bisher verwendeten Benzylether.

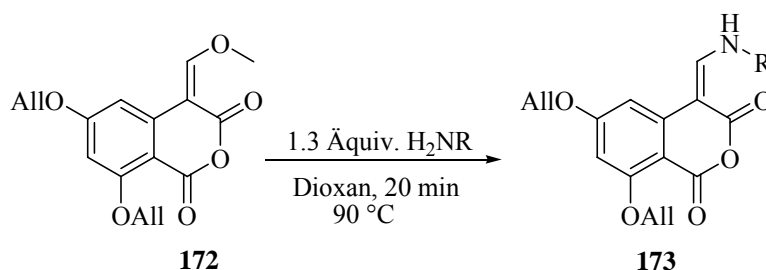
Der Bis-Allylether **167** wird zunächst aus 3,5-Dihydroxyphenylelessigsäure **31** mit Allylbromid und Kaliumcarbonat dargestellt.<sup>138</sup> Danach erfolgt in einer Vilsmeier-Reaktion die Einführung einer Formylfunktion in 2-Position des Aromaten (Aldehyd **168**). Die anschließende Pinnick-Oxidation<sup>79</sup> zum Homophthalsäurehalbester **169** gelingt glatt und bedarf keiner weiteren Reinigung des Produktes. Anschließend wird der Methylester basisch gespalten zur Disäure **170**.<sup>86</sup> Mit Trimethylorthoformiat erfolgt dann zunächst die Bildung des Homophthalsäureanhydrids **171**, das sauer katalysiert durch Trimethylorthoformiat alkyliert wird. Nach Beendigung der Reaktion kristallisiert der Enolether **172** bei Raumtemperatur aus der Reaktionsmischung aus und das Produkt lässt sich in guter Ausbeute über drei Stufen isolieren (Schema 60).

<sup>138</sup> S. F. Martin, P. J. Garrison, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1513-1518.



**Schema 60:** Synthese des Enolethers **172** ausgehend von 3,5-Dihydroxyphenyllessigsäure.

Unter den in der Literatur angegebenen Reaktionsbedingungen können aus dem Enolether mit Anilin und Cyclohexylamin die Enamine (**173a**, **173b**) synthetisiert werden. Bei Verwendung von aliphatischen unverzweigten Aminen (Methylamin, Butylamin) wird zwar Umsatz beobachtet. Die entsprechenden Enamine (**173c**, **173d**) können jedoch nicht isoliert werden (Tabelle 6).



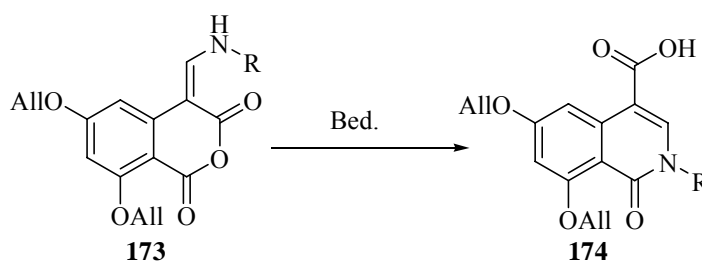
**Schema 61:** Umsetzung des Enolethers **172** mit verschiedenen Aminen zu den entsprechenden Enaminen **173**.

**Tabelle 2:** Darstellung der Enamine **173** gemäß Schema 61.

Enamin	Amin	Ausbeute
<b>173a</b>	Anilin	85 %
<b>173b</b>	Cyclohexylamin	80 %
<b>173c</b>	Butylamin	-
<b>173d</b>	Methylamin	-

Die nachfolgende Isomerisierung des Enamins **173a** zum Isochinolon **174a** nach den in der Literatur angegebenen Bedingungen (2 N NaOH, 20 °C, 2 h) gelingt nicht. Erst bei höherer Temperatur tritt Umsetzung des Eduktes ein. Das gewünschte Produkt kann jedoch nicht erhalten werden. Unter wasserfreien Bedingungen mit Alkalihydroxiden (KOH, CsOH) in Dioxan gelingt die Darstellung des Phenyl-substituierten Isochinolons **174a** in moderaten Ausbeuten, allerdings wird hierbei auch die Bildung einer Vielzahl von Nebenprodukten beobachtet (Tabelle 3).

Zur Öffnung der Anhydridfunktion analoger Systeme ist in der Literatur die Verwendung von Natriummethanolat unter Bildung der Halbestere beschrieben.<sup>137,139</sup> Das Enamin **174a** allerdings zeigt mit Natriummethanolat keine Reaktion. Mit KO $t$ Bu hingegen gelingt die Reaktion in guter Ausbeute sowohl mit dem Phenyl-substituierten Enamin **174a** als auch mit der entsprechenden Cyclohexylverbindung **174b** (Tabelle 3).

**Schema 62:** Umlagerung der Enamine zu Isochinolonen.

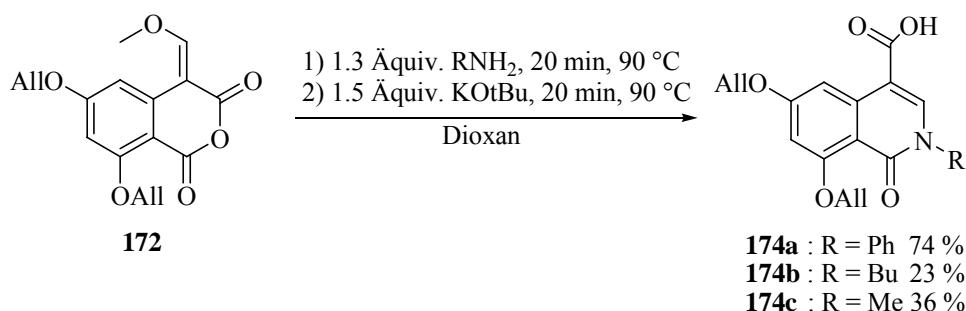
<sup>139</sup> M. G. Hutchings, A. M. Chippendale, I. Fergusson, *Tetrahedron* **1988**, 42, 3727-3734.

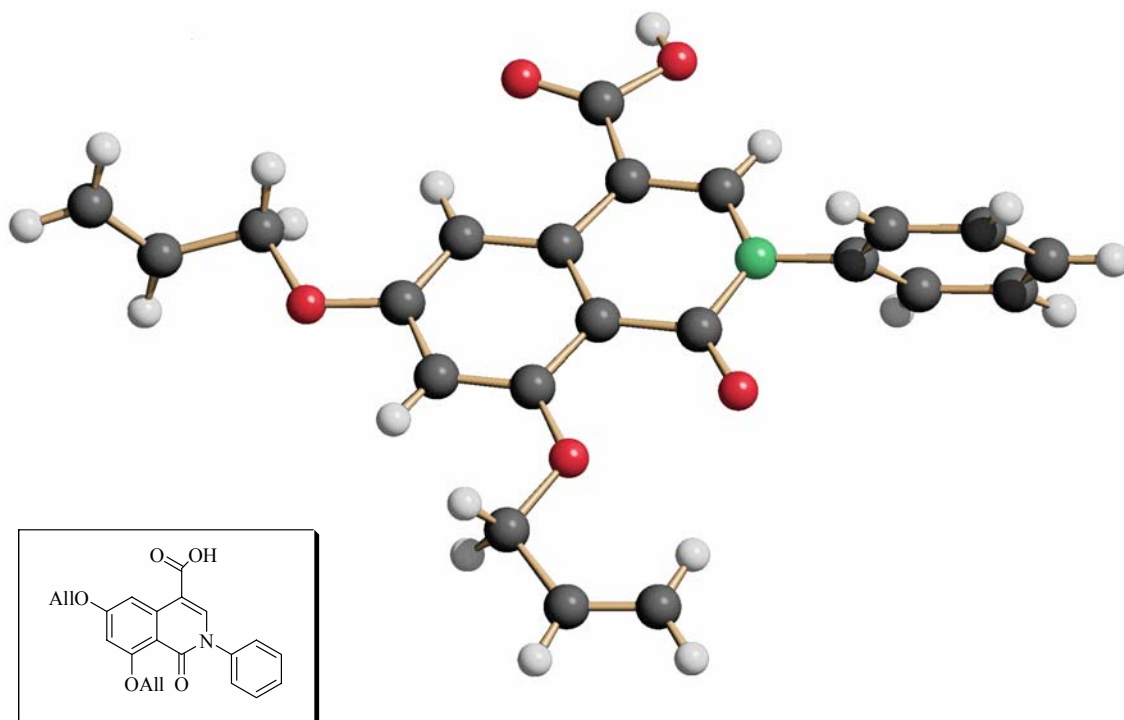
**Tabelle 3:** Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Darstellung der Isochinolone **174**.

	R	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
<b>174a</b>	Ph	2 N NaOH, 20 °C	- <sup>a</sup>
<b>174a</b>	Ph	2 N NaOH, 60 °C	- <sup>b</sup>
<b>174a</b>	Ph	KOH, Dioxan, 90 °C, 15 min	30 %
<b>174a</b>	Ph	CsOH, Dioxan, 90 °C, 15 min	37 %
<b>174a</b>	Ph	2 Äquiv. NaOMe, Dioxan, 90 °C, 1h	- <sup>a</sup>
<b>174a</b>	Ph	2 Äquiv. KO <sup>t</sup> Bu, Dioxan, 90 °C, 1h	73 %
<b>174b</b>	Cyclohexyl	2 Äquiv. KO <sup>t</sup> Bu, Dioxan, 90 °C, 1h	79 %

<sup>a</sup>kein Umsatz; <sup>b</sup>Zersetzung.

Nach dieser Methode, das Enamin zum Isochinolon zu isomerisieren, kann man das *N*-Phenyl-substituierte Isochinolon **174a** auch in einer Eintopfreaktion ausgehend vom Enolether **172** synthetisieren. Es erfolgt zunächst Umsetzung mit dem Anilin. Danach wird KO<sup>t</sup>Bu zu der Reaktionsmischung gegeben, und das Isochinolon **174a** kann in vergleichbarer Ausbeute erhalten werden. Zudem sind nach dieser Methode auch die entsprechenden Isochinolone aus den  $\alpha$ -unverzweigten Aminen zugänglich (Schema 63). Die Bildung von *tert*-Butyl-Estern bzw. -Halbestern lässt sich nicht beobachten. Diese Eintopfreaktion und die Verwendung von KO<sup>t</sup>Bu sind bisher nicht beschrieben worden. Zudem können nach dieser Methode die Isochinolone mit *n*-Alkyl-Substituenten in 2-Position des Isochinolons dargestellt werden.<sup>137</sup>

**Schema 63:** Eintopf-Synthese der Isochinolone **174** ausgehend vom Enolether **172**.



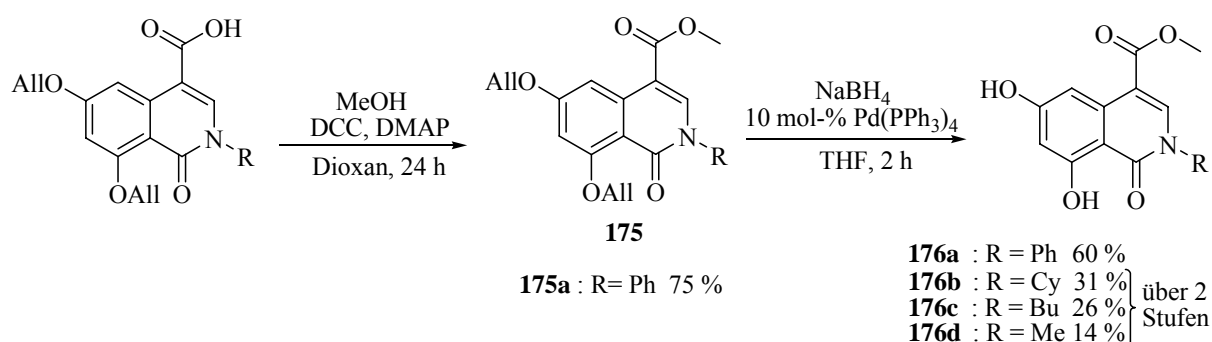
SCHAKAL

**Abbildung 16:** Röntgenkristallstruktur von **174a**.

Im nächsten Schritt erfolgt in Analogie zur Synthese der im vorherigen Kapitel beschriebenen Verbindungen die Blockierung der Carboxylfunktion als Methylester, um eine direkte Vergleichbarkeit der Aktivität in den Zelltests zu den acylierten Verbindungen **156/158** und dem Tetralonderivat **162** gewährleisten zu können.

Die Veresterung unter sauren Bedingungen mit 2,2-Dimethoxypropan/konz. HCl gelingt in diesem Fall nicht. Das Edukt wird nach Beendigung der Reaktion unverändert zurückgewonnen werden. Die Phenyl-substituierte Carbonsäure **174a** wird mit DCC/DMAP in guter Ausbeute in den Methylester **175a** überführt. Bei der Veresterung der alkylsubstituierten Verbindungen **174b-d** mit Methanol hingegen können die entstehenden Ester **175b-d** durch Flash-Chromatographie nicht vollständig vom Dicyclohexylharnstoff getrennt werden, weshalb hier keine exakten Ausbeuten angegeben werden können. Die Produktmischungen lassen sich jedoch der nachfolgenden Abspaltung der Allylether unterziehen (Schema 64).

Die Spaltung der Allylether mit  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  und *p*-Toluolsulfinsäure gelingt in diesem Fall nicht. Andere literaturbekannte Methoden zur Entfernung von Phenolallylethern unter Verwendung von *tert*-Butyl-Lithium<sup>140</sup> oder  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{Ethanol}$ <sup>141</sup> misslingen ebenfalls. Bei Verwendung von  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  und Natriumborhydrid<sup>142</sup> hingegen lässt sich das phenylsubstituierte 6,8-Dihydroxyisochinolon **176a** erhalten. Auch die Synthese der alkylsubstituierten 6,8-Dihydroxyisochinolone **176b-d** gelingt, die Produkte werden nach präparativer HPLC in moderaten Ausbeuten über zwei Stufen gewonnen (Schema 64).



**Schema 64:** Veresterung mit Methanol und Abspaltung der Allylether-Schutzgruppen zu *N*-Alkyl-substituierten 6,8-Dihydroxyisochinolonen.

In biologischen Tests zeigte die Butyl-substituierte Verbindung **176c** die höchste Aktivität.<sup>143</sup> Durch Variation der Carboxylfunktion soll versucht werden, die biologische Aktivität der Verbindung zu optimieren. Zunächst soll die freie Carbonsäure sowie das Methylamid synthetisiert werden.

Durch Abspaltung der Allylether von **174c** kann die freie Carbonsäure **177** synthetisiert werden (Schema 65). Die Verwendung von HOAt/HATU hat sich als sehr effektiv bei der Synthese von Carbonsäureamiden erwiesen.<sup>144</sup> In diesem Fall gelingt die Darstellung des Methylamids **178** in besserer Ausbeute als bei Darstellung der Methylester mit DCC/DMAP. Das Produkt kann durch Flash-Chromatographie problemlos von den Acylierungsreagenzien abgetrennt werden. Die Allyletherspaltung zum 6,8-Dihydroxyisochinolon **179** gelingt erneut nur mit moderater Ausbeute (Schema 65).

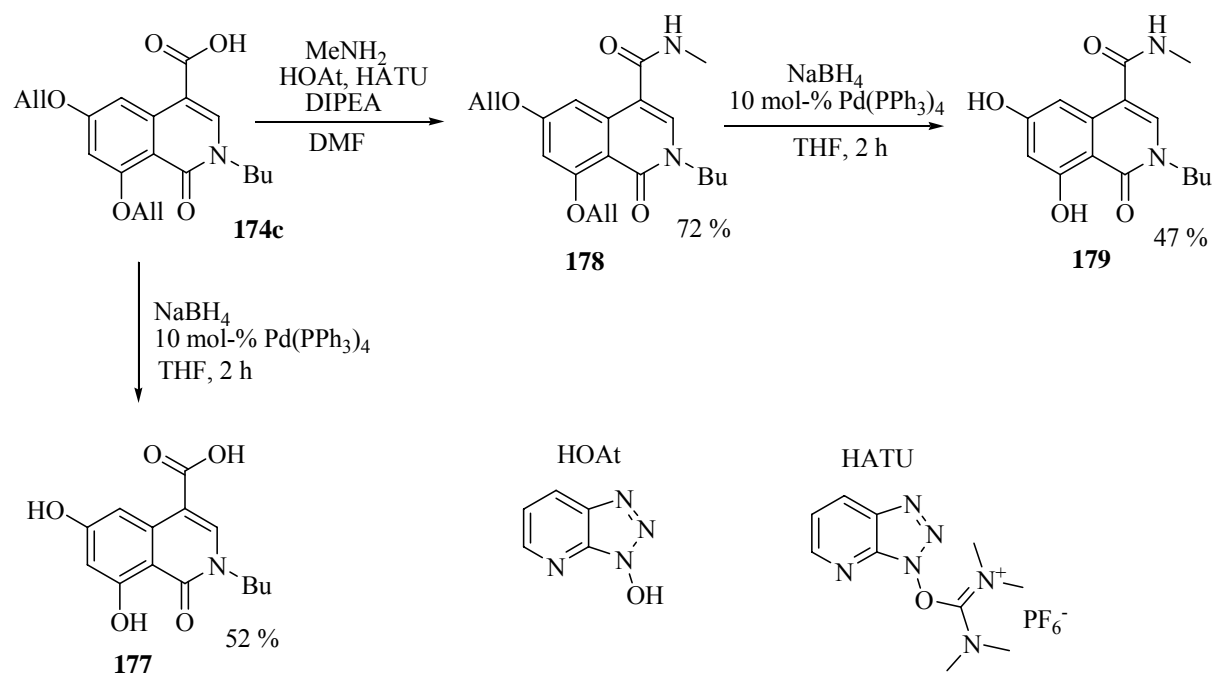
<sup>140</sup> W. F. Bailey, M. D. England, M. J. Mealy, C. Thongsornkleeb, L. Teng, *Org. Lett.* **2000**, 489-491.

<sup>141</sup> M. McWatt, G.-J. Boons, *Eur. J. Chem.* **2001**, 2535-2545.

<sup>142</sup> a) R. Beugelmans, S. Bourdet, A. Bigot, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4349-4350; b) M. Bois-Choussy, R. Beugelmans, J.-P. Bouillon, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4781-4784.

<sup>143</sup> Siehe Kapitel 3.4.

<sup>144</sup> a) L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4397-4398; b) L. A. Carpino, A. El-Faham, C. Minor, F. Albericio, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 201-203.



**Schema 65:** Variation der Carboxylfunktion des Butyl-substituierten Isochinolons.

### 3.4 Biologische Evaluierung der synthetischen Curvularin-Derivate und -Partialstrukturen

Die dargestellten Derivate von Curvularin wurden wie in Kapitel 1.2 beschrieben auf ihre biologische Wirkung getestet. Dazu wurden drei verschiedene Zell-Reportergen-assays verwendet. Die Inhibitor-Wirkung der potentiellen Wirkstoffe auf einen artifiziellen GAS-Promotor, einen humaner iNOS-Promotor sowie einem humanen eNOS-Promotor wurde jeweils untersucht.<sup>21,24</sup>

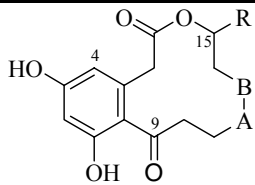







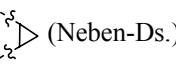
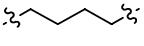
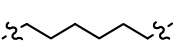
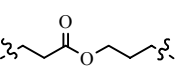
In den biologischen Tests wurden die Zellassays zunächst 18 Stunden mit verschiedenen Konzentrationen der Curvularin-Derivate (Konzentration: 1 µg/ml bis 30 µg/ml) behandelt und anschließend eine Mischung proinflammatorischer Zytokine (INF- $\gamma$ , IL1- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) zugegeben. Nach vier Stunden erfolgte Zellyse und die Luziferaseaktivität wurde luminometrisch bestimmt. Die Inhibitor-Wirkung des potentiellen Wirkstoffes ist proportional zur Abnahme der Luziferaseaktivität im Vergleich zu unbehandelten Zellen. Als Maßstab für die Zytotoxizität der Verbindung wird jeweils die eNOS-Promotoraktivität bei einer Substanzkonzentration von 10 µg/ml angegeben. Dies entspricht einer Konzentration in der Größenordnung der EC<sub>50</sub> von Curvularin **15**. Ein selektiver und nicht zytotoxischer Inhibitor sollte in diesem Konzentrationsbereich folglich keinen Einfluss auf den eNOS-Promotor, der nicht mit dem inflammatorischen Prozess in Zusammenhang steht, aufweisen.

Wie aus Tabelle 4 zu entnehmen ist, unterscheiden sich die Werte für die Hemmung des GAS-abhängigen Promotors und des iNOS-Promotors in größerem Maße als zunächst für das natürliche (*S*)-Curvularin **15**. Dies liegt wahrscheinlich an den verschiedenen Zelltests mit einer unterschiedlichen Transfektion der Zellen und einem jeweils anderen Promotor. Während der humane iNOS-Promotor durch verschiedene Signalwege (z.B. auch NF $\kappa$ B) beeinflusst wird, stellt der GAS-Promotor nur eine einzelne Bindungsstelle dar. Zudem können Substanzen mit erhöhter Lipophilie in den jeweiligen Zellsystemen unterschiedlich aufgenommen werden.

Bei den Zelltest zeigt sich, dass Modifikationen am stereogenen Zentrum an C<sub>15</sub> einen Einfluss auf die Promotoraktivität haben (Tabelle 4). Essentiell für die biologische Wirkung ist diese Funktion jedoch nicht, da sich auch mit der 15-Desmethylverbindung **48** eine Wirkung erzielen lässt. (*RS*)-Curvularin (**RS**)-**15** und die 15-Desmethylverbindung **48** zeigen zumindest für den Zelltest mit dem humanen iNOS-Promotor eine ca. 50 % niedrigere EC<sub>50</sub> und (*R*)-Curvularin (**R**)-**15** weist ebenfalls eine geringe Wirkung auf.

Die vierzehn- und sechzehngliedrigen Lactone **107** und **113** zeigen einen starken Effekt sowohl auf den iNOS- als auch auf den GAS-abhängigen Promotor, der allerdings von der Zytotoxizität der Verbindungen herrührt. Die Aktivität des eNOS-Promotors ist bereits bei einer Konzentration von 10 µg/ml vermindert, bei höheren Konzentrationen sinken die Werte für den iNOS-Promotor unter die basale Promotoraktivität, was ein Absterben der Zellen anzeigt. Das vergrößerte aliphatische Strukturelement scheint ein Interkalieren in die Zellmembran zu bewirken, was zu Zellschäden führt. Erfolgt hingegen eine zusätzliche Heteroatomsstitution im aliphatischen Rückgrat der Verbindung wie im Falle des vergrößerten Ringsystems **115**, lässt sich wiederum eine selektive Abnahme der GAS- und iNOS-Promotoraktivität bei geringer Zytotoxizität beobachten (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Biologische Aktivität der Substanzen aus Kapitel 3.1.

	R	A-B	EC <sub>50</sub> (iNOS) <sup>e)</sup> [µg/ml]	iC <sub>50</sub> (GAS) [µg/ml]	eNOS-Promotoraktivität <sup>a)</sup>
<b>15</b>	(S)-Me		3.7	5-10	81.2
<b>(RS)-15</b>	(RS)-Me		5.7	20-25 (25-30 %)	72.9
<b>48</b>	H		9.5	- <sup>b)</sup>	71.8
<b>(R)-15</b>	(R)-Me		19.6	- <sup>b)</sup>	- <sup>c)</sup>
<b>88</b>	(S)-Me		- <sup>e)</sup>	20	107.6
<b>89</b>	(S)-Me		- <sup>e)</sup>	50 (30 %)	108.3
<b>94</b>	(S)-Me		18.7	50	- <sup>c)</sup>
<b>95</b>	(S)-Me		- <sup>c)</sup>	50	- <sup>c)</sup>
<b>107<sup>d)</sup></b>	(S)-Me		- <sup>e)</sup>	20	68.2
<b>113<sup>d)</sup></b>	(S)-Me		- <sup>e)</sup>	5 (70 %)	30.2
<b>115</b>	(S)-Me		- <sup>e)</sup>	15-20	- <sup>c)</sup>

<sup>a)</sup> eNOS-Promotoraktivität bei 10 µg/ml als Maßstab für die Toxizität der Verbindungen.

<sup>b)</sup> keine Aktivität zu beobachten.

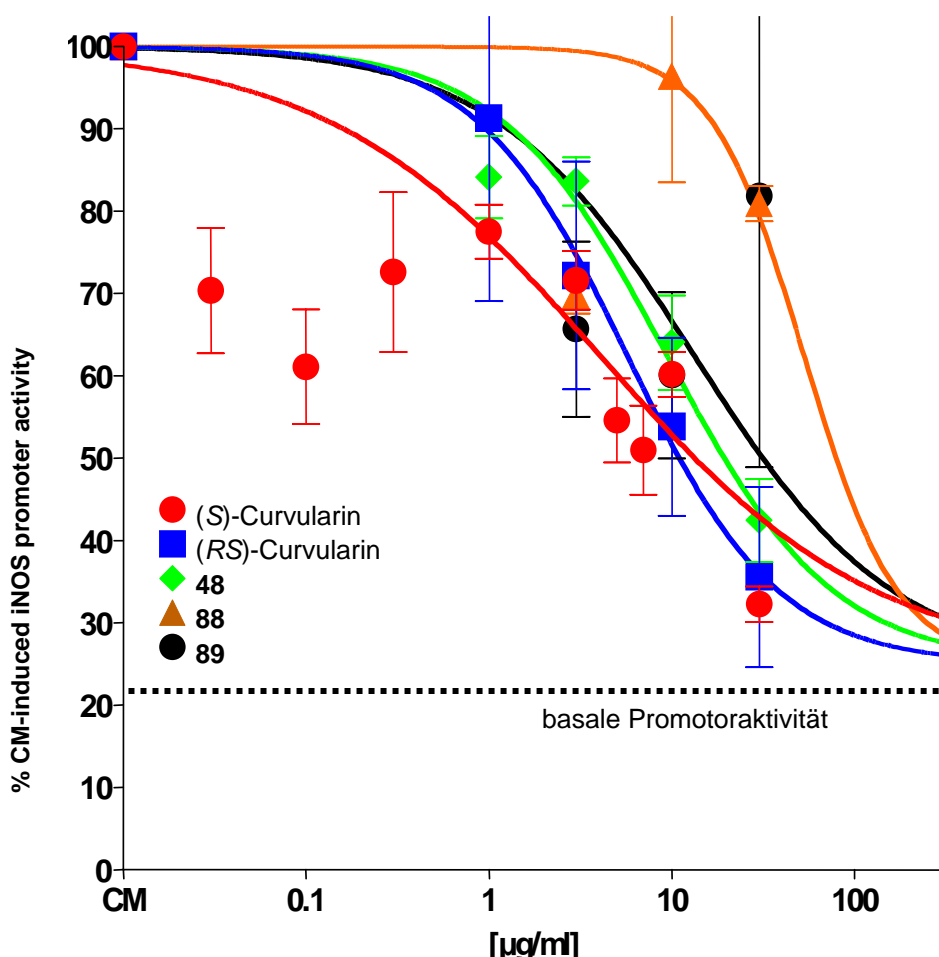
<sup>c)</sup> Ergebnisse liegen noch nicht vor.

<sup>d)</sup> zytotoxisch.

<sup>e)</sup> Die errechneten EC<sub>50</sub>-Werte sind nicht aussagekräftig, da die Verbindungen entweder zytotoxisch sind oder die Messwerte bei verschiedenen Konzentrationen keinen einheitlichen Verlauf zeigen.

Die 12,13-Dehydrocurvularine **88** und **89** zeigen keinen einheitlichen Kurvenverlauf, die aus den Messdaten errechneten  $EC_{50}$ -Werte sind daher nicht aussagekräftig (Tabelle 4, Abbildung 17).<sup>145</sup> Die Cyclopropylderivate **94** und **95** besitzen nur einen geringen Einfluss auf die jeweilige Promotoraktivität (Tabelle 4).

Totalsynthetisch dargestelltes (*S*)-(-)-Curvularin **15** kann über Kristallstrukturanalyse, spez. Drehwert,  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren eindeutig charakterisiert werden, in Zelltests weist die Verbindung jedoch eine deutlich niedrigere Wirkung als der aus Basidiomyceten isolierte Naturstoff **15** auf. Der Grund für diese Diskrepanz konnte bisher nicht ermittelt werden, die Untersuchungen hierzu sind noch nicht abgeschlossen.



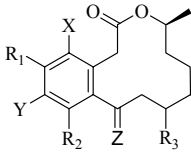
**Abbildung 17:** Konzentrationsabhängiger Effekt repräsentativer Verbindungen aus Tabelle 4 auf die Cytokin-induzierte Aktivität des humanen iNOS-Promotors.

<sup>145</sup> Es lässt sich somit wie auch mit 10,11-Dehydrocurvularin **16** keine selektive Inhibition der Promotoren erzielen.

Bei den aus Curvularin dargestellten Derivaten zeigt sich, dass die Acetylierung der phenolischen OH-Funktionen (**125**, **126**) eine stärkere Abnahme der iNOS-Promotor-Aktivität bewirkt als Curvularin bei gleicher Konzentration. Dies ist jedoch bei dem GAS-abhängigen Promotor nicht der Fall (Tabelle 5). Die *O*-Acetylgruppe kann unter physiologischen Bedingungen abgespalten werden unter Freisetzung von Curvularin. Die Verbindungen **125** und **126** würden somit als Prodrug fungieren. Verglichen mit den freien Phenolen sind die Phenol-Ester zudem stabiler gegenüber Oxidationsreaktionen.

Die glycosylierten Verbindungen **147** und **148** sollten eine höhere Wasserlöslichkeit und damit eine bessere Verfügbarkeit in den Testzellen aufweisen. Die glycosylierten Verbindungen zeigen keinen Effekt auf beide Zelltests, vermutlich weil die Glycosyl-

**Tabelle 5:** Biologische Aktivität der Substanzen aus Kapitel 3.2.

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	Y	Z	EC <sub>50</sub> (iNOS) <sup>e)</sup> [µg/ml]	iC <sub>50</sub> (GAS) [µg/ml]	eNOS-Promotor- aktivität <sup>a)</sup>
<b>15</b>	OH	OH	H	H	H	O	3.7	5-10	81.2
<b>118</b>	OH	OH	H	Cl	H	O	7.6	-	89.5
<b>119</b>	OH	OH	H	Cl	Cl	O	14.7	20-25 (30 %)	95.0
<b>120</b>	OH	OH	H	Br	H	O	3.6	25 (15 %)	83.1
<b>121</b>	OH	OH	H	Br	Br	O	1.2	10-15	77.8
<b>124</b> <sup>d)</sup>	OH	OH	H	NO <sub>2</sub>	H	O	- <sup>e)</sup>	50 (40 %)	- <sup>e)</sup>
<b>125</b>	OAc	OAc	H	H	H	O	0.6	10-15	82.6
<b>126</b>	OAc	OH	H	H	H	O	1.6	25	85.6
<b>130</b>	OH	OH	H	H	H	H <sub>2</sub>	11.4	25 (15 %)	75.6
<b>134</b> <sup>d)</sup>	H	OH	H	H	H	O	- <sup>e)</sup>	50	- <sup>e)</sup>
<b>135</b>	OH	H	H	H	H	O	65	-	- <sup>e)</sup>
<b>137</b>	H	H	H	H	H	O	- <sup>e)</sup>	50 (40 %)	- <sup>e)</sup>
<b>147</b>	OGlc	OH	H	H	H	O	70.2	-	106
<b>148</b>	OH	OGlc	H	H	H	O	107	50 (30 %)	99
<b>152</b>	OH	OH	Me	H	H	O	5.9	30 (30 %)	83.3
<b>153</b> <sup>d)</sup>	OH	OH	Bu	H	H	O	2.0	5	23.4

<sup>a)</sup> eNOS-Promotoraktivität bei 10 µg/ml als Maßstab für die Toxizität der Verbindungen.

<sup>b)</sup> kein Effekt zu beobachten.

<sup>c)</sup> Ergebnisse liegen noch nicht vor.

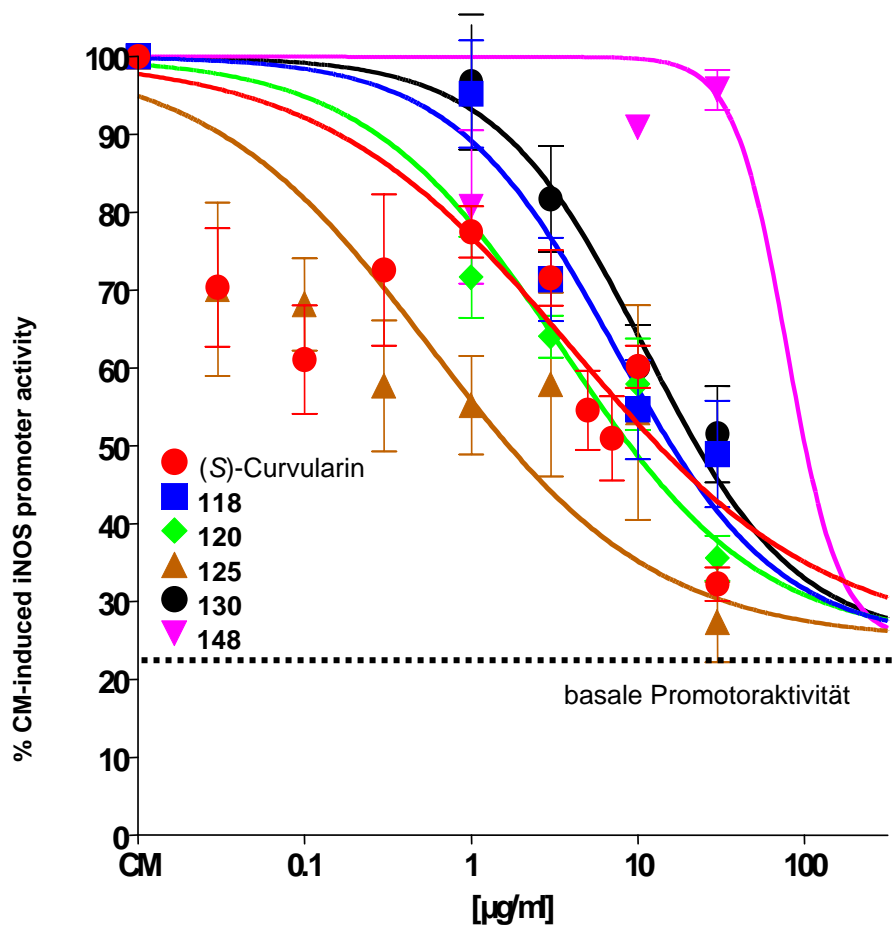
<sup>d)</sup> zytotoxisch

<sup>e)</sup> Die errechneten EC<sub>50</sub>-Werte sind nicht aussagekräftig, da die Verbindungen entweder zytotoxisch sind oder die Messwerte bei verschiedenen Konzentrationen keinen einheitlichen Verlauf zeigen.

Substituenten zu voluminös sind und die *O*-glycosidische Bindung im Gegensatz zu den Acetat-Funktionen nicht ohne weiteres enzymatisch gespalten wird.

Die selektive Entfernung der Sauerstoff-Funktionen des Aromaten an C<sub>5</sub> und C<sub>7</sub> (**134**, **135**, **137**) bewirkt jeweils eine deutliche Abnahme der Wirkung. Gleiches gilt für die 9-Deoxyverbindung **130**. Die phenolischen OH-Funktionen und die Ketofunktion an C<sub>9</sub> scheinen somit von zentraler Bedeutung für die Aktivität der Leitstruktur (*S*)-Curvularin **15** zu sein. Möglicherweise wird dieser Effekt auch durch eine Abnahme der Löslichkeit und damit der Verfügbarkeit für das Zelltestsystem begünstigt (Tabelle 5).

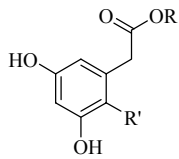
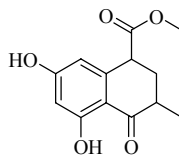
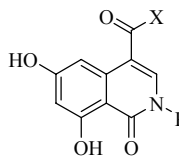
Substitutionen am aromatischen Ring haben nur einen geringen Effekt. Die mono- und dichlorierten Verbindungen (**118**, **119**) sowie Mono- und Dibromcurvularin (**120**, **121**) besitzen eine mit Curvularin vergleichbare Aktivität, wie aus den abgebildeten Kurven (Abbildung 18) zu entnehmen ist. Die aromatische Nitroverbindung **124** ist wenig wirksam und zudem zytotoxisch. Eine zusätzliche Methylsubstitution an C<sub>11</sub> (**152**) bewirkt eine geringere Wirkung, 11-Butylcurvularin **153** ist aufgrund des langkettigen aliphatischen Substituenten wiederum zytotoxisch (Tabelle 5).



**Abbildung 18:** Konzentrationsabhängiger Effekt repräsentativer Verbindungen aus Tabelle 5 auf die Cytokin-induzierte Aktivität des humanen iNOS-Promotors.

An den strukturell vereinfachten Partialstrukturen ist zu erkennen, dass fast alle Substanzen mit dem 3,5-Dihydroxyphenylestigsäureestermotiv ein Effekt sowohl auf den iNOS- als auch auf den GAS-abhängigen Promotor ausüben. Allerdings ist die Wirkung deutlich geringer als die des Curvularins selbst. 3,5-Dihydroxyphenylestigsäure **31** ist unwirksam, der Methylester **38** bewirkt eine geringe Abnahme der Promotor-Aktivität. Die in 2-Position acylierten 3,5-Dihydroxyphenylestigsäuremethylester (**156**, **158a-c**) sind teilweise zytotoxisch. Das Tetralonderivat **162** hingegen zeigt keine Zytotoxizität, die Wirkung auf den GAS- und iNOS-Promotor ist jedoch gering.

**Tabelle 6:** Biologische Aktivität der Substanzen aus Kapitel 3.3.

		EC <sub>50</sub> (iNOS) <sup>d)</sup> [µg/ml]	iC <sub>50</sub> (GAS) [µg/ml]	eNOS-Promotor- aktivität <sup>a)</sup>
	<b>31</b> R = H, R' = H	- <sup>e)</sup>	- <sup>b)</sup>	90.7
	<b>38</b> R = Me, R' = H	- <sup>e)</sup>	20-25 (20 %)	81.3
	<b>156</b> <sup>c)</sup> R = Me, R' = Acetyl	- <sup>e)</sup>	- <sup>b)</sup>	37.2
	<b>158</b> R = Me, R' = Propanoyl	- <sup>e)</sup>	20-25 (35-45 %)	80
	<b>158b</b> <sup>c)</sup> R = Me, R' = Butanoyl	- <sup>e)</sup>	- <sup>b)</sup>	24.2
	<b>158c</b> R = Me, R' = Cyclohexanocarbonyl	34.6	- <sup>b)</sup>	91.3
	<b>162</b> (24)	34.3	- <sup>b)</sup>	104.7
	<b>176a</b> X = OMe, R = Ph	28.5	50 (30-40 %)	97.6
	<b>176b</b> X = OMe, R = Cy	17.5	50 (30-40 %)	101.7
	<b>176c</b> X = OMe, R = Bu	14.3	50	92.4
	<b>176d</b> X = OMe, R = Me	- <sup>e)</sup>	50 (30-40 %)	100.9
	<b>177</b> X = OH, R = Bu	30.7	20-50	99.0
	<b>179</b> X = NHMe, R = Bu	- <sup>b)</sup>	- <sup>b)</sup>	160
(S)-Curvularin	<b>15</b>	3.7	5-10	81.2

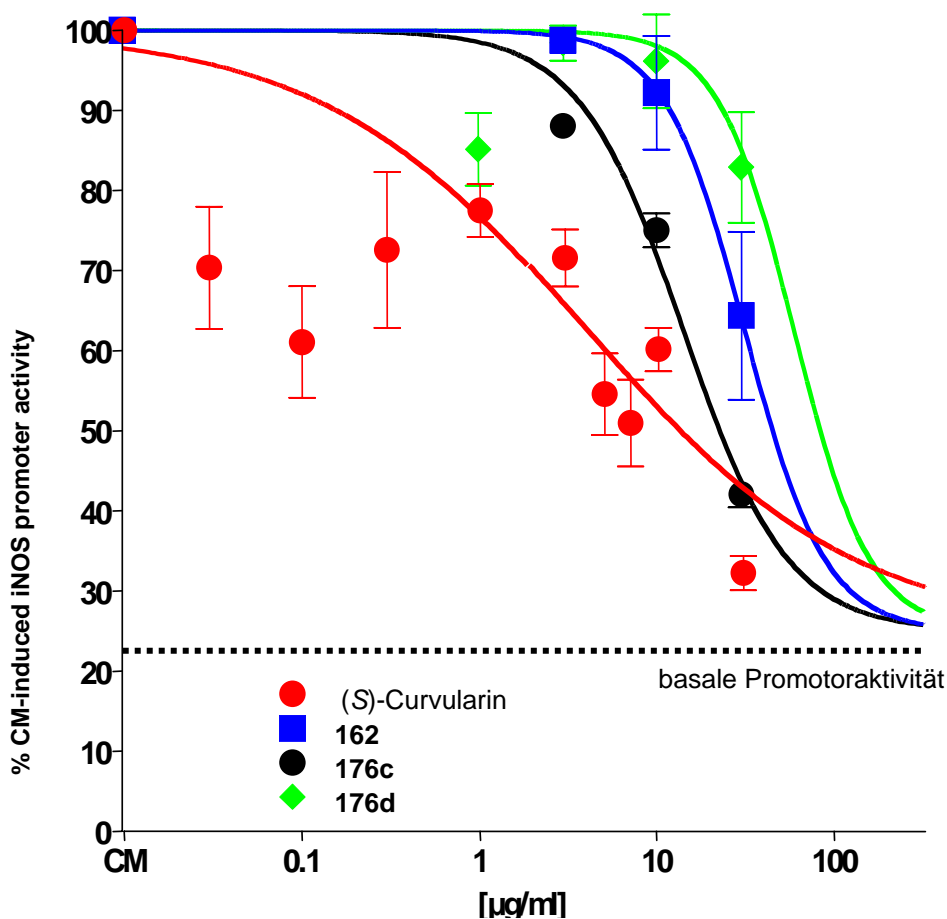
<sup>a)</sup> eNOS-Promotoraktivität bei 10 µg/ml als Toxizität als Richtwert für die Toxizität der Verbindungen.

<sup>b)</sup> kein Effekt zu beobachten.

<sup>c)</sup> cytotoxisch.

<sup>e)</sup> Die errechneten EC<sub>50</sub>-Werte sind nicht aussagekräftig, da die Verbindungen entweder zytotoxisch sind oder die Messwerte bei verschiedenen Konzentrationen keinen einheitlichen Verlauf zeigen.

Bei den Isochinolonen (**176a-d**, **177**, **179**) ist anhand beider Zelltests ein deutlicher Substituenteneffekt zu beobachten. Die Wirksamkeit nimmt von *N*-Butyl- (**176c**) über den *N*-Cyclohexyl- (**176b**) und den *N*-Phenyl- (**176a**) zum *N*-Methylsubstitution (**176d**) ab. Die freie Säure (**177**) des *N*-Butyl-substituierten Isochinolons zeigt eine geringere Wirkung, das Methylamid **179** ist inaktiv. Somit zeigt das Isochinolon, das bezüglich der Substitution der Leitstruktur **15** strukturell am ähnlichsten ist, die höchste Wirkung (Tabelle 6). Das Makrolacton-Rückgrat von Curvularin kann scheinbar nicht ohne weiteres durch aliphatische Substituenten imitiert werden. Zudem lässt sich die exakte räumliche Anordnung der Carbonyl- und Esterfunktion in dem Naturstoff **15** mit den hier gezeigten Strukturanaloga nicht nachstellen.

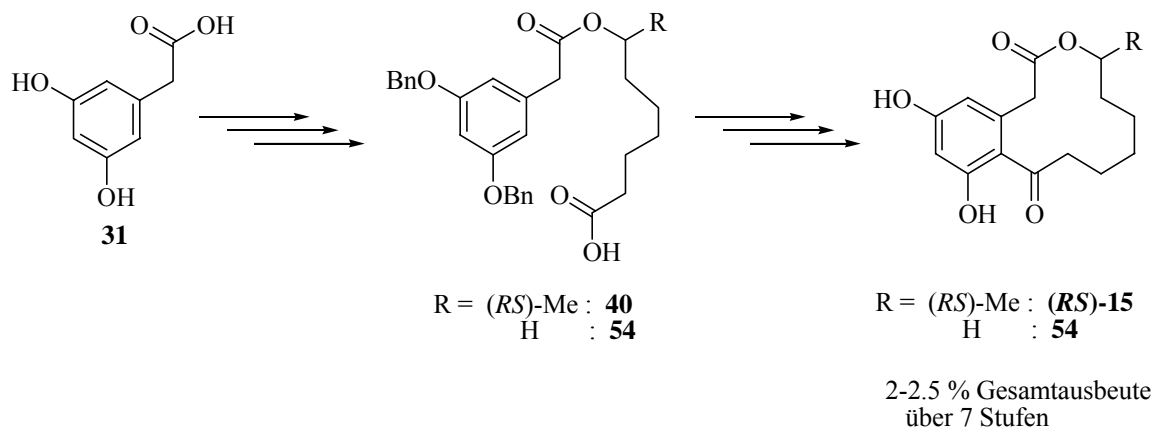


**Abbildung 19:** Konzentrationsabhängiger Effekt repräsentativer Verbindungen aus Tabelle 6 auf die Cytokin-induzierte Aktivität des humanen iNOS-Promotors.

## 4 Zusammenfassung

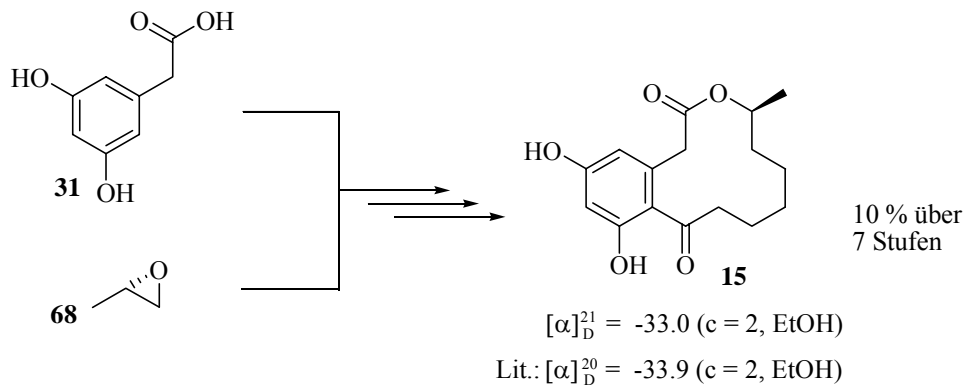
Ziel dieser Arbeit war die Darstellung antiinflammatorischer Wirkstoffe basierend auf dem von der Arbeitsgruppe [REDACTED] aus einem Basidiomycet (Ständerpilz) isolierten (*S*)-(-)-Curvularin als Leitstruktur. Zur Ermittlung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen sollte eine möglichst große Zahl an Derivaten dargestellt und biologisch evaluiert werden. Über den Vergleich der Wirkstoffe sollten die pharmakophoren Strukturen der Verbindungen identifiziert und anhand dieser Ergebnisse die biologische Aktivität optimiert werden.

Nach der in der Literatur beschriebenen Totalsynthese<sup>38</sup> waren das achirale Naturstoffderivat 15-Desmethylcurvularin **48** und (*RS*)-Curvularin (*RS*)-**15** in einer Gesamtausbeute von ca. 2 % zugänglich (Schema 66).



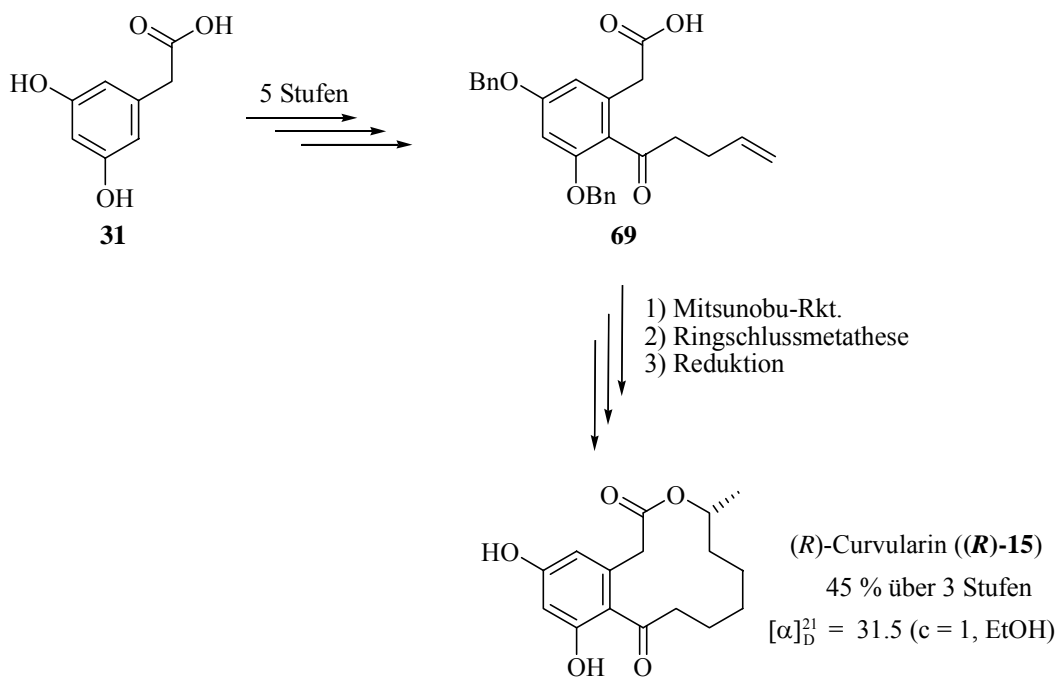
**Schema 66:** Darstellung der achiralen Curvularinderivate (*RS*)-**15** und **48**.

Nach diesem Syntheseprotokoll waren nur geringe Gesamtausbeuten zu erzielen. Außerdem wäre es aufwendig, auf diesem Weg weitergehende Modifikationen oder die Enantiomere des Naturstoffes herzustellen. Deshalb wurde eine alternative Totalsynthese entworfen, die eine Ringschluss-Metathesereaktion als Schlüsselschritt zur Bildung des Makrocyclus enthält. Ausgehend von den Synthesebausteinen 3,5-Dihydroxyphenylessigsäure **31** und (*S*)-Propenoxid **68** gelang die Totalsynthese des Naturstoffes (*S*)-(-)-Curvularin **15** mit einer Gesamtausbeute von 10 % über sieben Stufen (Schema 67).



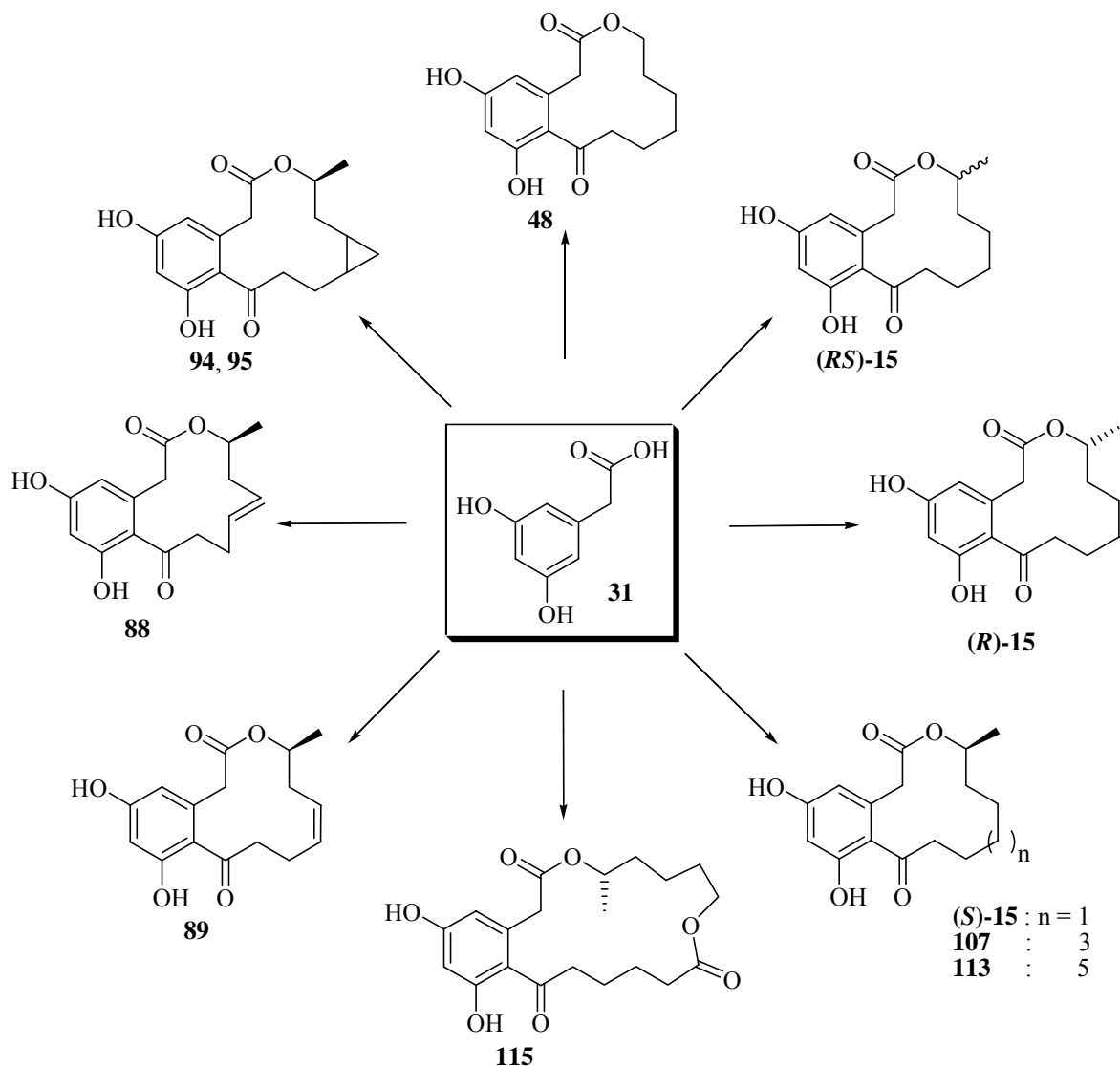
**Schema 67:** Totalsynthese von (*S*)-(-)-Curvularin

Generell lassen sich unter Abwandlung dieser Totalsynthese Curvularinderivate in drei Stufen aus dem achiralen 2-Pentenoyl-substituierten Phenyllessigsäuremolekül **69** darstellen, in das über eine Veresterung nach Mitsunobu verschiedene Alkohole eingeführt werden können. Exemplarisch hierfür wurde die Synthese von (*R*)-Curvularin (**R**)-**15** ausgeführt, das in 45 % Gesamtausbeute über drei Stufen aus **69** und (*S*)-Pentenol **35** erhalten wurde (Schema 68).



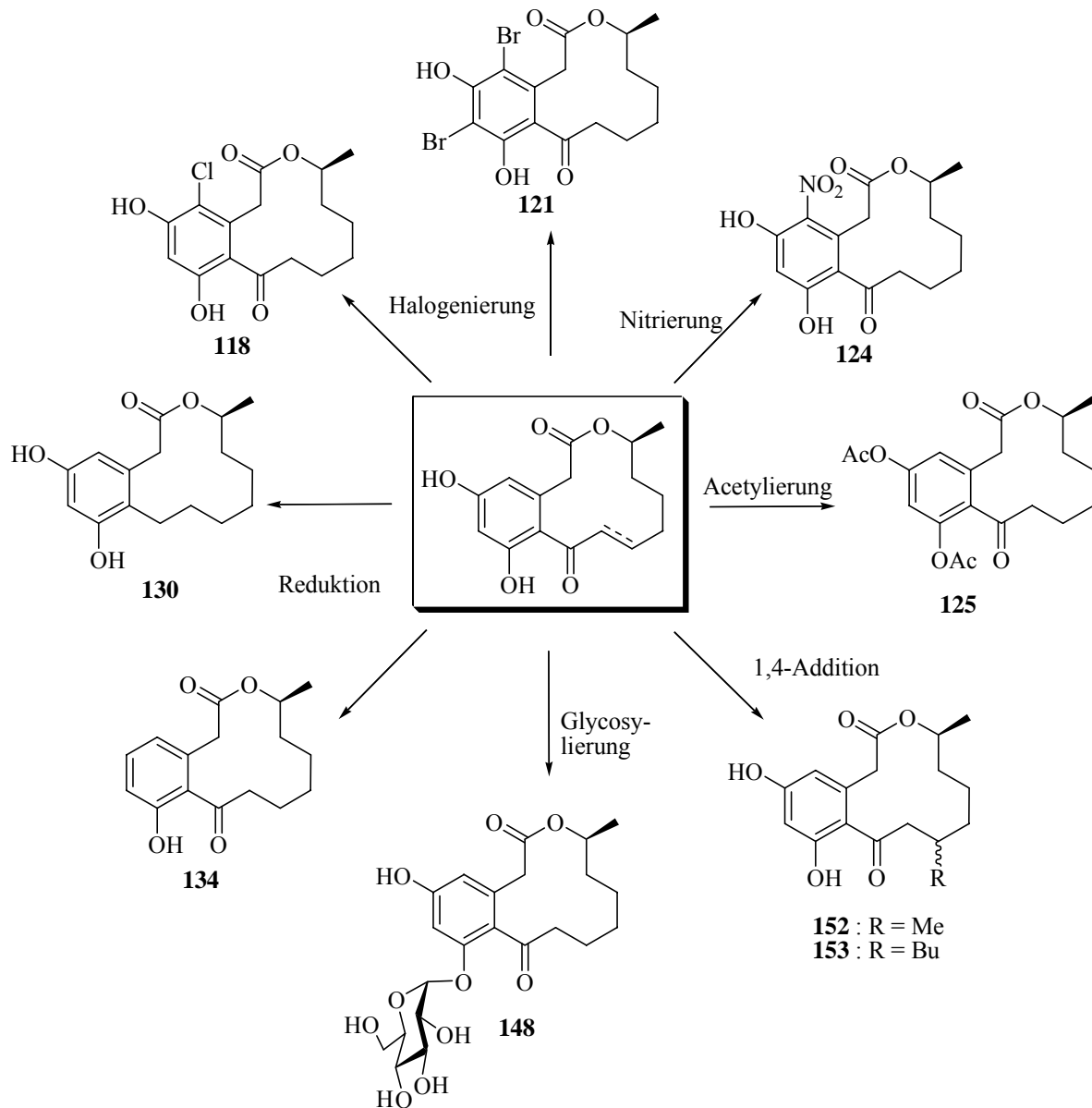
**Schema 68:** Dreistufige Synthese von (*R*)-Curvularin aus dem achiralen Precursor **69**.

Nach den verschiedenen Varianten dieser Totalsynthese und durch weitergehende Funktionalisierung der bei der Ringschlussmetathese entstehenden Doppelbindung konnten aus (3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäure als zentralem Baustein insgesamt 11 Curvularin-Derivate synthetisiert werden (Schema 69). Man gelangte so zu Varianten der Leitstruktur, in denen der aliphatische Teil des Makrocyclus als größeres Rindsystem (**107**, **113**, **115**) oder durch Einführung von trans- (**88**) bzw. cis-Doppelbindungen (**89**) oder Cyclopropanstrukturen (**94**, **95**) abgewandelt ist. Auch konnte die Konfiguration am stereogenen Zentrum C<sub>15</sub> gezielt eingestellt werden.



**Schema 69:** Totalsynthetisch dargestellte Makrolactonsysteme.

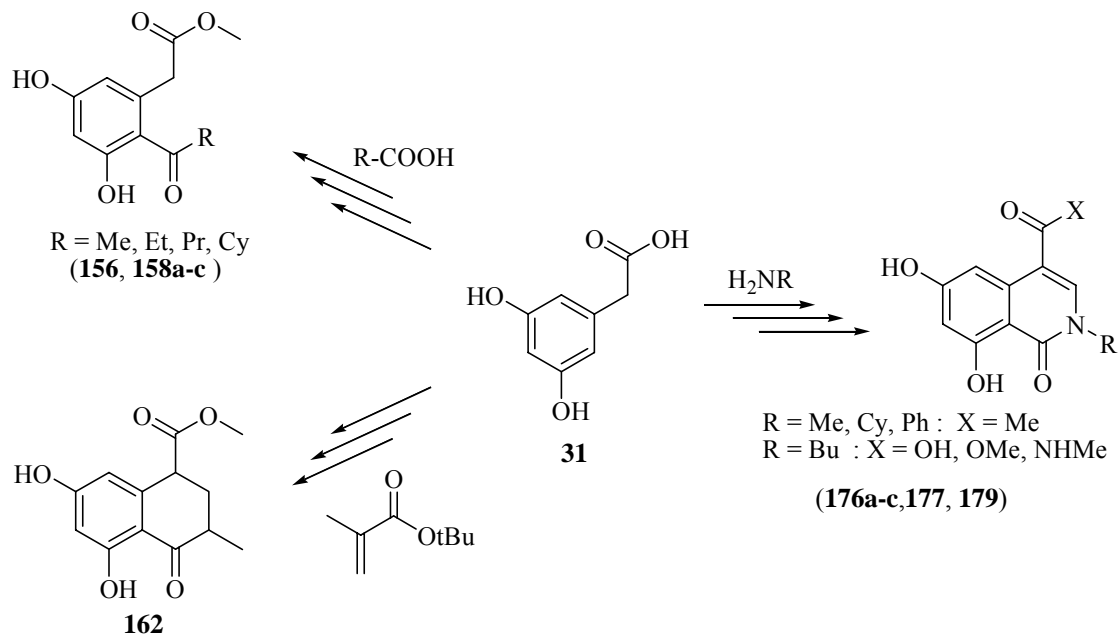
Der Naturstoff Curvularin **15** selbst konnte durch Modifikationen an den phenolischen Funktionen, durch S<sub>E</sub>-Reaktionen am Aromaten, Reduktion und konjugierte Addition an 10,11-Dehydrocurvularin in insgesamt siebzehn Derivate überführt werden (Schema 70).



**Schema 70:** Derivatisierung des Naturstoffes Curvularin.

Die biologische Evaluierung der Verbindungen zeigte, dass Curvularin **15** mit die höchste biologische Aktivität auf einen humanen iNOS-Promotor-Zellassay ausübt. Pharmakophore Gruppen von Curvularin scheinen das *meta*-Bisphenol-Strukturmotiv und die Ketofunktion an C<sub>9</sub> zu sein. Der aliphatische Teil des Naturstoffes (C<sub>10</sub>-C<sub>15</sub>) stellt bezüglich der biologischen Aktivität unter den synthetisierten Abwandlungen bisher das Optimum hinsichtlich der Hemmung der Entzündungsinduktion dar. Variation des Ringsystems und ebenso der

Stereochemie an C<sub>15</sub> führen zu einer Abnahme der biologischen Aktivität im Vergleich zur Leitstruktur (*S*)-Curvularin **15**. Eine höhere Aktivität in biologischen Tests kann nur mit der Diacetylverbindung **125** erzielt werden, die zur Zeit an Tiermodellen biologisch getestet wird. Anhand der Erkenntnisse aus den biologischen Tests ließen sich strukturell einfachere Verbindungen als potentielle Wirkstrukturen entwerfen, die aus 3,5-Dihydroxyphenyllessigsäure **31** gewonnen werden können. Es wurden verschiedene *ortho*-acylierte 3,5-Dihydroxyphenyllessigsäurederivate (**156**, **158**) sowie substituierte 6,8-Dihydroxytetralon- (**162**) und 6,8-Dihydroxyisochinolon-Verbindungen (**176a-d**, **177**, **179**) synthetisiert. Diese vereinfachten Partialstrukturen von Curvularin zeigten teilweise ca. 25-30 % der biologischen Aktivität der Leitstruktur **15**.



**Schema 71:** Strukturanaloga

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte

#### Dünnschichtchromatographie

Zur Dünnschichtchromatographie wurden Aluminiumfertigplatten beschichtet mit Kieselgel 60F<sub>254</sub> der Firma Merck verwendet. Die verwendeten Laufmittelgemische sind in Volumenverhältnissen (v:v) angegeben. Die Identifizierung der Produkte erfolgte durch UV-Detektion ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) sowie mit den nachfolgenden Anfärbereagenzien:

- Lösung von 1 g Kaliumpermanganat und 5 g Natriumcarbonat in 250 ml Wasser,
- Lösung von 2.5 g Molybdätophosphorsäure und 1 g Cer-(IV)-sulfat in 6 ml konzentrierter Schwefelsäure und 94 ml Wasser,

Die Chromatogramme wurden in die jeweiligen Lösungen eingetaucht und durch Erhitzen mit einem Heißluftgebläse entwickelt.

#### Chromatographie

Säulenchromatographische Reinigungen wurden nach dem Verfahren der Flash-Chromatographie durchgeführt.<sup>146</sup> Verwendet wurde Kieselgel für Flash-Chromatographie der Firma ICN Biomedicals (Partikelgröße 32-63  $\mu\text{m}$ ). Die Laufmittelmischungen sind in Volumenverhältnissen (v/v) angegeben. Die für die chromatographische Trennung verwendeten Lösungsmittel Ethylacetat, Petrolether (Siedebereich 40-60 °C) und Cyclohexan wurden vor Gebrauch destilliert.

#### Drehwerte

Die spezifischen Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter 241 bestimmt und sind auf die Natrium-D-Linie extrapoliert. Lösungsmittel, Konzentrationen (g/100ml) und Temperaturen sind bei den einzelnen Verbindungen vermerkt.

#### Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät nach Dr. Tottoli der Firma Büchi gemessen und sind unkorrigiert.

---

<sup>146</sup> W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

### Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt.

### NMR-Spektroskopie

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten gemessen:

- Bruker WT-200: 200 MHz- $^1\text{H}$ -NMR und 50.3 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR
- Bruker AC-300: 300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR und 75.4 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR
- Bruker AM-400: 400 MHz- $^1\text{H}$ -NMR und 100.6 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR
- Bruker DRX-600: 600 MHz- $^1\text{H}$ -NMR und 150.9 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR
- Bruker DRX-400: 400 MHz- $^1\text{H}$ -NMR und 100.6 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR (Messungen bei variabler Temperatur)

Die jeweiligen Lösungsmittel wurden als Standard verwendet.

### Analytische RP-HPLC

Zur Trennung wurden folgende Säulen verwendet:

- Luna 5 $\mu$  C18(2), 250  $\times$  4.6 mm (Fa. Phenomenex)
- Aqua 5 $\mu$  C18, 250  $\times$  4.6 mm (Fa. Phenomenex)
- Prodigy 5 $\mu$  ODS(2), 250  $\times$  4.6 mm (Fa. Phenomenex)
- Eurosphere 5 $\mu$  C18, 250  $\times$  4.6 mm (Fa. Knauer)

Analytische HPLC wurden mit einer Knauer Maxi-Star K-1000-Niederdruck-Gradientenpumpe, einem Knauer-Vierkanalentsgaser sowie einem Diodenarraydetektor K-2800 durchgeführt. Als Eluens diente ein Gemisch aus Acetonitril (Fa. Fisher, HPLC-grade) und Wasser (hauseigene Millipore-Anlage) bei einem Fluss von 1 ml/min. Die Konzentration der zu untersuchenden Substanzgemische betrug in der Regel 1 mg/ml. Die Detektion erfolgte bei Wellenlängen von  $\lambda = 222$  nm und  $\lambda = 265$  nm.

An einem zweiten HPLC-System wurden Messungen mit der Möglichkeit zur HPLC-MS-Kopplung durchgeführt:

Als Säule wurde eine Luna 3  $\mu$  C18(2), 75  $\times$  4.6 mm (Fa. Phenomenex) verwendet. Es wurde bei einer Säulentemperatur von 25 °C (thermostatisiert) gearbeitet. Das HPLC-System bestand aus einer Maxi-Star K-1001-Niederdruckgradientenpumpe (Fa. Knauer), einem LKB 2140 Diodenarraydetektor (Fa. LKB Bromma) und einem PL-ELS 1000 ELS-Detektor (Fa. Polymer Laboratories). Für MS-Kopplung konnte durch einen Flow-Splitter ein Teil des Eluenten in das ESI-Massenspektrometer (s. unten) injiziert werden. Die Detektion erfolgte

bei Wellenlängen von  $\lambda = 205\text{-}208\text{ nm}$  und  $\lambda = 218\text{-}220\text{ nm}$ . Es wurden für diese Analysen Acetonitril und Wasser „Supra Gradient“ (Fa. Biosolve) verwendet. Die Flussrate betrug 1 ml/min, die Probenkonzentration 0.1-0.3 mg/ml.

Für semipräparative RP-HPLC-Trennungen wurde eine LUNA 10  $\mu\text{m}$  C18(2), 250  $\times$  21.2 mm (Fa. Phenomenex), für präparative RP-HPLC-Trennungen eine LUNA 10  $\mu\text{m}$  C18(2), 250  $\times$  50 mm (Fa. Phenomenex) verwendet. Es wurde eine Anlage der Fa. Knauer mit zwei MiniStar K-500-Pumpen und einem „Variable Wavelength Monitor“ als UV-Detektor verwendet. Als Laufmittel dienten Acetonitril-Wasser-Gemische bei einer Flussrate von 10 ml/min für semipräparative und 20 ml/min für präparative Trennungen.

### Massenspektrometrie

FD-Massenspektren wurden am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit einem Massenspektrometer Finnigan MAT-95 gemessen.

ESI-Massenspektren wurden auf einem Navigator-Instrument der Firma ThermoQuest in einem Massenbereich von 200-1300 (m/z) unter Verwendung von Acetonitril/Wasser 70/30, einer Flussrate von 0.75 ml/min, einer Cone Voltage von 70 V und einem N<sub>2</sub>-Strom von 300 l/min aufgenommen. Zur Probeninjektion wurde ein Basic-Marathon Autosampler (Fa. Spark) mit einer 20  $\mu\text{l}$ -Probenschleife (Probenkonzentration 0.1 g/l in Acetonitril) und einem HPLC-Pumpensystem (Fa. Knauer) mit einem nachgeschalteten Flussteiler (Splitverhältnis 10:1) verwendet.

### Lösungsmittel

Absolute Lösungsmittel wurden nach literaturbekannten Verfahren getrocknet,<sup>147</sup> destilliert und frisch eingesetzt. Absolutes DMF wurde von der Firma Fluka bezogen. Deuterierte Lösungsmittel wurden von der Firma Deutero gekauft.

### Anmerkungen:

Bei den hinter den Summenformeln angegebenen Massen handelt es sich um die exakten Massen.

---

<sup>147</sup> D. D. Perrin, L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. Aufl., Pergamon Press, Oxford, 1988.



ESI-MS (neg.):  $m/z = 123.0$   $[M-H-CO_2]^-$ ,  $167.0$   $[M-H]^-$ ,  $290.0$   $[2M-H-CO_2]^-$ ,  $334.9$   $[2M-H]^-$ ,  $503.0$   $[3M-H]^-$  (cone voltage 30 V).

200 MHz- $^1H$ -NMR (Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.31 (d, 2H,  $^3J = 2.4$  Hz, H-2, H-6, Ph); 6.24 (d, 1H,  $^3J = 2.4$  Hz, H-4, Ph); 3.44 (s, 2H,  $CH_2$ ).

50.3 MHz- $^{13}C$ -NMR (Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 172.8 (COO); 159.3 (C-3, C-5, Ph); 137.7 (C-1, Ph); 108.7 (C-2, C-6, Ph); 102.0 (C-4, Ph); 41.4 ( $CH_2$ ).

### (3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäuremethylester<sup>56</sup> (38)

(3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäure (roh, 34 g) **37** wird mit 2,2-Dimethoxypropan (250 ml) und konz. HCl (20 ml) versetzt. Die Lösung wird 1.5 Stunden unter Argon gerührt. Danach wird zur Beendigung der Reaktion vorsichtig ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. (40 ml) zugegeben und Methanol sowie Aceton i. Vak. entfernt. Die bräunliche Reaktionsmischung wird durch weitere Zugabe von ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. neutralisiert und mit Ethylacetat ( $5 \times 200$  ml) extrahiert. Die Reinigung erfolgt über Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE/AcOH 60:20:1).

Ausbeute: 25.9 g (139 mmol, 72 % über 2 Stufen ausgehend von **37**), farblose Kristalle,  $R_f = 0.52$  (PE/EE/AcOH 50:50:1), Schmp. = 108 °C, Schmp. (Lit.)<sup>56</sup> = 110 °C.

$C_9H_{10}O_4$  (182.17 g/mol) Ber.: C 59.34 % H 5.53 %

Gef.: C 59.29 % H 5.72 %.

ESI-MS (neg.):  $m/z = 180.9$   $[M-H]^-$ ,  $363.0$   $[2M-H]^-$ .

300 MHz- $^1H$ -NMR (Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.20 (s, 2H,  $2 \times OH$ ); 6.28-6.24 (m, 3H, H-2, H-4, H-6, Ph); 3.62 (s, 3H,  $COOCH_3$ ); 3.46 (s, 2H,  $CH_2$ ).

75.5 MHz- $^{13}C$ -NMR (Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 172.2 (COO); 159.4 (C-3, C-5, Ph); 137.7 (C-1, Ph); 108.7 (C-2, C-6, Ph); 102.0 (C-4, Ph); 51.9 ( $COOCH_3$ ); 41.4 ( $CH_2$ ).

### [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäuremethylester<sup>38, 148</sup> (39)

Zu (3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäuremethylester **38** (15.85 g, 87 mmol) in Aceton p.a. (400 ml) werden  $K_2CO_3$  (55 g, 400 mmol) und Benzylbromid (25 ml, 35.7 g, 209 mmol) zugegeben. Die Mischung wird 16 Stunden bei Raumtemp. gerührt und danach eine weitere Stunde bei 45 °C. Danach wird Kaliumcarbonat abfiltriert, der Filterkuchen mit Aceton gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (200 ml) aufgenommen und mit 1 N HCl ( $2 \times 200$  ml), ges.  $NaHCO_3$  (200 ml) und ges. NaCl-Lsg. (200 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet, das

<sup>148</sup> K. Ichinose, Y. Ebizuka, U. Sankawa, *Chem. Pharm. Bull* **2001**, *49*, 192-196.

Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand zweimal aus Methanol (je 350 ml) umkristallisiert.

Ausbeute: 28.1 g (77.5 mmol, 89 %), farblose Kristalle,  $R_f = 0.51$  (PE/EE 4:1), Schmp. = 63 °C, Schmp. (Lit.)<sup>148</sup> = 63-64 °C.

$C_{23}H_{22}O_4$  (362.15 g/mol). Ber.: C 76.22 % H 6.12 %

Gef.: C 76.38 % H 6.28 %.

ESI-MS (pos.):  $m/z = 385.3 [M+Na]^+$ ,  $401.3 [M+K]^+$ ,  $747.3 [2M+Na]^+$ .

200 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.46-7.30 (m, 10H, CH, Bn); 6.55 (br s, 3H, H-2, H-4, H-6, Ph); 5.02 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-COO).

50.3 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 171.9 (COO); 160.2 (C-3, C-5, Ph); 137.0 (C<sub>i</sub>, Bn); 136.2 (C-1, Ph); 128.7 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.1 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.7 (C<sub>m</sub>, Bn); 108.6 (C-2, C-6, Ph); 101.0 (C-4, Ph); 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 52.2 (COOCH<sub>3</sub>); 41.6 (CH<sub>2</sub>-COO).

### [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäure<sup>38</sup> (41)

[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäuremethylester **39** (2.39 g, 6.6 mmol) wird in 2 N NaOH (60 ml) 1.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, mit 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf pH3 eingestellt und mit Dichlormethan (4 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (100 ml) und ges. NaCl Lsg. (100 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die rohe Säure kann ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt werden.

Zur Umkristallisation wird die Säure in Ethylacetat (20 ml) gelöst, durch Zugabe von Petrolether (60 ml) gefällt und auf -16 °C gekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 2.12 g (6.09 mmol, 92 %), farblose Kristalle,  $R_f = 0.48$  (PE/EE/AcOH 60:30:1).

$C_{22}H_{20}O_4$  (348.1362 g/mol) Ber.: C 75.84 % H 5.79 %

Gef.: C 75.98 % H 5.86 %.

ESI-MS (neg.):  $m/z = 303.2 [M-CO_2-H]^-$ ,  $347.1 [M-H]^-$ ,  $695.4 [2M-H]^-$ .

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.46-7.30 (m, 10H, CH, Bn); 6.58 (br s, 3H, H-2, H-4, H-6, Ph); 5.04 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 3.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-COO).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 171.7 (COO); 160.2 (C-3, C-5, Ph); 136.9 (C<sub>i</sub>, Bn); 135.4 (C-1, Ph); 128.7 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.1 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.7 (C<sub>m</sub>, Bn); 108.6 (C-2, C-6, Ph); 101.0 (C-4, Ph); 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 41.4 (CH<sub>2</sub>-COO).

### 7-Oxoocfansäure<sup>61</sup> (44)

Acetylcyclohexanon (24.5 g, 174 mmol) wird mit Wasser (150 ml) und Natriumhydroxid (7.9 g, 198 mmol) drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird die Mischung mit 1 N HCl auf pH2 gebracht und mit Dichlormethan (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Die Destillation des Rückstandes (120 °C, 0.8 mbar) ergibt eine klare, farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 19.44 g (123 mmol, 71 %), farbloser Flüssigkeit, R<sub>f</sub> = 0.49 (Petrolether /Ethylacetat 1:1), Sdp. ≈ 120 °C (0.8 mbar).

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (158.09 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 157.0 [M-H]<sup>-</sup> (cone voltage 30 V).

200 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 10.26-9.61 (br s, COOH); 2.43 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, H-6); 2.34 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, H-2); 2.13 (s, 3H, H-8); 1.71-1.51 (m, 4H, H-3, H-5); 1.40-1.24 (m, 2H, H-4).

50.3 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 209.2 (C-7); 179.7 (C-1); 43.5 (C-6); 33.9 (C-2); 30.0 (C-8); 28.6 (C-4); 24.5, 23.4 (C-3, C-5).

### 7-Oxoctansäureallylester (45)

7-Oxoctansäure **44** (2 g, 12.58 mmol) wird unter Argonatmosphäre zusammen mit Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.05 g, 6.29 mmol) in absol. Methanol (190 ml) gelöst und drei Stunden bei Raumtemp. gerührt, dann wird das Methanol i. Vak. entfernt. Unter Argonatmosphäre wird das Cäsiumsalz in absol. DMF (200 ml) gelöst, auf 0 °C gekühlt und Allylbromid (2.2 ml, 3.13 g, 26 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei 0 °C sowie zwei Stunden bei Raumtemp. gerührt. Dabei wird die zunächst trübe Lösung innerhalb von 40 Minuten klar, trübt sich danach aber wieder ein. Anschließend wird DMF i. Hochvak. entfernt, der Rückstand in Dichlormethan (150 ml) sowie Wasser (100 ml) aufgenommen und extrahiert. Die organische Phase wird nochmals mit Wasser (100 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.40 g (12.1 mmol, 96 %), farbloses Öl, R<sub>f</sub> = 0.53 (PE/EE 4:1).

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (198.13 g/mol).

200 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 5.99-5.79 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 5.33-5.17 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>); 4.54 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, CH-CH<sub>2</sub>, All); 2.41 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, H-6); 2.31 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, H-2); 2.10 (s, 3H, H-8); 1.69-1.49 (m, 4H, H-3, H-5); 1.37-1.22 (m, 2H, H-4).

50.3 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 208.8 (C-7); 173.3 (C-1); 132.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 118.2 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 65.1 ( $\text{CH}-\text{CH}_2$ , All); 43.5 (C-6); 34.1 (C-2); 30.0 (C-8); 28.7 (C-4); 24.8, 23.5 (C-3, C-5).

#### **(RS)-7-Hydroxyoctansäureallylester (42)**

Natriumborhydrid (850 mg, 13.2 mmol) und 7-Oxoctansäureallylester **45** (2 g, 10.05 mmol) werden in Isopropanol p.a. (16 ml) gelöst und zwei Stunden bei Raumtemp. gerührt. Danach wird mit 1 N HCl auf pH4 eingestellt. Die Lösung wird dreimal mit Dichlormethan (50 ml) gewaschen, die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 7:1) erhält man eine Mischung (1.85 g) aus Allylester **42** (70 %) und zum Propylester reduziertem Nebenprodukt (30 %). Eine Trennung der Ester gelingt erst durch Spaltung des Allylesters zur Carbonsäure **40**.

Ausbeute: 1.85 g Produktmischung mit ca. 70 % **42**, entspricht ca. 1.29 g (6.48 mmol, 49 %), farbloses Öl,  $R_f = 0.69$  (PE/EE 1:1).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$  (200.14 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 183.0$  [ $\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ ] $^+$ ; 365.1 [ $2\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ ] $^+$ , (cone voltage 30 V).

200 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.00-5.80 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ , All); 5.34-5.18 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ , All); 4.56 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $\text{CH}-\text{CH}_2$ , All); 3.82-3.72 (m, 1H, H-7); 2.25 (t, 2H,  $^3J = 7.3$  Hz, H-2); 1.69-1.25 (m, 8H, H-3, H-4, H-5, H-6); 1.21 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz, H-8).

#### **(RS)-7-{{3,5-Bis(benzyloxy)phenyl}acetoxy}octansäureallylester (46)**

7-Hydroxyoctansäureallylester **42** (0.578 g, 2.87 mmol), [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäure **41** (1 g, 2.87 mmol), absol. Dichlormethan (10 ml) und DMAP (30 mg, 0.25 mmol) werden vorgelegt und unter Eiskühlung mit DCC (651 mg, 3.16 mmol) versetzt. Nach 10 Minuten wird die Kühlung entfernt und weitere drei Stunden gerührt. Der gebildete Harnstoff wird abfiltriert und mit Dichlormethan (50 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 0.5 N HCl ( $2 \times 50$  ml) und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. ( $2 \times 50$  ml) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 20:1 chromatographiert.

Ausbeute: 1.394 g (Gemisch aus Allyl- und Propylester, 2.63 mmol, 92 %), farbloses Öl,  $R_f = 0.55$  (CH/EE 4:1).

$\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_6$  (530.27 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 553.4$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , 569.5 [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$ .

200 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.44-7.29 (m, 10H, CH, Bn); 6.55 (br s, 3H, 3 × CH, Ph); 5.99-5.80 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.34-5.19 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.03 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.94-4.83 (m, 1H, CH<sub>3</sub>-CH); 4.56 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, CH-CH<sub>2</sub>, All); 3.50 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.29 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO); 1.59-1.26 (m, 8H, CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>); 1.18 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, CHCH<sub>3</sub>).

50.3 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 173.3 (COOAll); 171.1 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 160.1 (C-O, Ph); 137.0 (C<sub>i</sub>, Bn); 136.6 (C<sub>i</sub>, Ph); 132.4 (CH=CH<sub>2</sub>); 128.7 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.1 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.6 (C<sub>m</sub>, Bn); 118.2 (CH=CH<sub>2</sub>); 108.6 (C<sub>o</sub>, Ph); 100.9 (C<sub>p</sub>, Ph); 71.5 (CH-CH<sub>3</sub>); 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 65.0 (CH-CH<sub>2</sub>, All); 42.1 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 35.8, 34.2 (CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-COOH); 29.0 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 25.1, 24.9 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 20.0 (CHCH<sub>3</sub>).

**(RS)-7-{{3,5-Bis(benzyloxy)phenyl}acetoxy}octansäure<sup>38</sup> (40)**

Allylester **46** (0.80 g, enthält 30 % Propylester, entspricht ca. 1.057 mmol Allylester), Dimedon (633 mg, 3.9 mmol) und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) (76 mg, 0.0655 mmol) werden unter Argonatmosphäre in THF (25 ml) gelöst und 5 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE/AcOH 100:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 499 mg (1.037 mmol, quant.), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.67 (PE/EE/AcOH 60:30:1).

C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub> (490.24 g/mol). Ber.: C 73.45 % H 6.99 %  
Gef.: C 73.53 % H 7.02 %.

ESI-MS (neg.): m/z = 489.2 [M-H].

200 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 10.34-9.54 (br, 1H, COOH); 7.42-7.29 (m, 10H, CH, Bn); 6.53 (br s, 3H, 3 × CH, Ph); 5.00 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.93-4.83 (m, 1H, CH<sub>3</sub>-CH); 3.50 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.27 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO); 1.66-1.26 (m, 8H, CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>); 1.17 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, CHCH<sub>3</sub>).

50.3 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 179.7 (COOH); 171.2 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 160.1 (C-O, Ph); 137.0 (C<sub>i</sub>, Bn); 136.6 (C<sub>i</sub>, Ph); 128.7 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.4 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.7 (C<sub>m</sub>, Bn); 108.6 (C<sub>o</sub>, Ph); 100.8 (C<sub>p</sub>, Ph); 71.6 (CH-CH<sub>3</sub>); 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 41.2 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 35.8, 34.0 (CH-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-COOH); 28.9 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 25.1, 24.6 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 20.0 (CHCH<sub>3</sub>).

**(15RS)-5,7-Di-O-benzylcurvularin<sup>38</sup> (47)**

Zu der Carbonsäure **40** (199 mg, 0.406 mmol) wird Trifluoressigsäure (6 ml) und Trifluoressigsäureanhydrid (3 ml) gegeben und die intensiv gelbe Lösung zwei Stunden bei Raumtemp. gerührt. Danach wird Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid i. Vak., verbliebene Säurespuren durch ca. dreistündiges Trocknen i. Hochvak entfernt. Der gelbe, zähe Rückstand wird in Dichlormethan (20 ml) aufgenommen und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (2 × 20 ml) und Wasser (20 ml) gründlich gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (CH/EE 12:1) chromatographiert.

Ausbeute: 31.2 mg (0.066 mmol, 16 %), farbloser glasartiger Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.39 (PE/EE 4:1). C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> (472.23 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 495.3 [M+Na]<sup>+</sup>, 511.3 [M+Na]<sup>+</sup>.

200 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Signalverbreiterung): δ [ppm] = 7.42-7.32 (m, 10H, CH, Bn); 6.53 (br s, 2H, H-4, H-6); 5.05, 5.03 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 5.02-4.91 (m, 1H, H-15); 4.01-2.63 (br, 4H, H-2, H-10); 1.80-1.23 (m, 8H, H-11, H-12, H-13, H-14); 1.17 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

50.3 MHz-<sup>13</sup>C-NMR<sup>149</sup> (CDCl<sub>3</sub>, Signalverbreiterung): δ [ppm] = 207.7 (C-9); 171.0 (br, C-1); 160.4 (C-5); 157.5 (br, C-7); 136.4, 136.2 (C<sub>i</sub>, Bn); 134.6 (br, C-3); 128.7 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.3, 128.2 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.7, 127.2 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.7 (br, C-8); 109.9 (C-4); 99.6 (C-6); 73.1 (C-15); 70.8, 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 43.7 (br, C-10); 39.0 (br, C-2); 32.5 (br, C-14); 27.3 (C-12); 24.3 (C-13); 22.8 (C-11); 20.5 (15-CH<sub>3</sub>).

**(15RS)-Curvularin<sup>38</sup> ((RS)-15)**

5,7-Di-O-benzylcurvularin **47** (31 mg, 65.6 μmol) wird in Methanol/THF 1:1 (3 ml) gelöst, mit einer Spatelspitze Palladium 5% auf Aktivkohle versetzt und 2 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dann wird der Katalysator über eine Glasfritte abfiltriert und mit Ethylacetat (30 ml) gewaschen. Das Filtrat wird i. Vak. eingengt und der Rückstand an Kieselgel (CH/EE 3:1) chromatographiert.

Ausbeute: 8.2 mg (0.028 mmol, 43 %), farblose Kristalle, R<sub>f</sub> = 0.36 (CH/EE 1:1), Schmp. = 179 °C, Schmp.(Lit.)<sup>38</sup> = 181 °C.

Analytische HPLC (Prodigy C18, 250 × 4.6 mm, 30 % → 50 % CH<sub>3</sub>CN, 0.1 % TFA, 30 min): R<sub>t</sub> [min] = 15.0.

<sup>149</sup> Die quartären Kohlenstoffatome C-3 und C-8 lassen sich erst bei längeren Messzeiten (3 h) in höheren Probenkonzentrationen (70 mg/0.6 ml CDCl<sub>3</sub>) detektieren

$C_{16}H_{20}O_5$  (292.13 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z = 291.2$  [M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 315.1202$  [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 315.1208 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): identisch mit **15** ((S)-Enantiomer).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): identisch mit **15** ((S)-Enantiomer).

### 7-Hydroxyheptansäure<sup>69</sup> (**51**)

Zu Cycloheptanon **49** (10 g, 87.6 mmol) und NaHCO<sub>3</sub> (26.5 g, 315 mmol) in Dichlormethan (200 ml) wird *meta*-Chlorperbenzoesäure (28 g, 162 mmol) in Dichlormethan (100 ml) zugetropft. Nach einem Tag lässt sich dünnschichtchromatographisch kein quantitativer Umsatz beobachten. Es wird nochmals MCPBA (8 g, 62.7 mmol) zugegeben. Nach zwei Tagen lässt sich immer noch Edukt nachweisen, die Reaktion wird trotzdem abgebrochen. Der farblose Feststoff wird über eine Glasfritte abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das rohe Lacton **50** wird danach 90 Minuten in 2 N NaOH (200 ml) unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit 6N HCl angesäuert und mit Ethylacetat (5 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (CH/EE 40:20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 4.11 g (28 mmol, 32 %), farbloses Öl,  $R_f = 0.20$  (CH/EE 50:50:1).

$C_7H_{14}O_3$  (146.09 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.49 (br, 1H, OH); 3.63 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, H-7); 2.33 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, H-2), 1.65-1.53 (m, 4H, H-3, H-6); 1.39-1.32 (m, 4H, H-4, H-5).

### 7-Hydroxyheptansäureallylester (**52**)

Die Synthese erfolgt analog der des 7-Oxo-octansäureallylesters **45**.

Ansatz: 7-Hydroxyheptansäure **51** (0.91 g, 6.23 mmol), Cäsiumcarbonat (1.07 g, 3.60 mmol), absol. Methanol (100 ml); absol. DMF (100 ml), Allylbromid (1.06 ml, 1.51 g, 12.5 mmol). Der rohe Allylester kann nach Entfernen von DMF i. Hochvak. und wässriger Aufarbeitung ohne weitere Reinigung umgesetzt werden.

Ausbeute: 1.364 g (roh, quant.), farbloses Öl,  $R_f = 0.24$  (CH/EE 4:1).

$C_{10}H_{18}O_3$  (186.13 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 5.98-5.81 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.32-5.19 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 4.55 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, CH-CH<sub>2</sub>, All); 3.61 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, H-7); 2.33 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, H-2), 1.66-1.53 (m, 4H, H-3, H-6); 1.37-1.32 (m, 4H, H-4, H-5).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 173.5 (C-1); 132.4 (CH=CH<sub>2</sub>, All); 118.2 (CH=CH<sub>2</sub>, All); 65.1 (CH-CH<sub>2</sub>, All); 62.9 (C-7); 34.3, 32.6 (C-2, C-6); 29.0 (C-4); 25.5, 25.0 (C-3, C-5).

### 7-[[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]acetoxy]heptansäureallylester (53)

Die Synthese erfolgt analog zu der von **46**.

Ansatz: [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäure **41** (2.16 g, 6.23 mmol), 7-Hydroxyheptansäureallyl-ester **52** (1.41 g roh, ca. 6.9 mmol), DCC (1.42 g, 6.89 mmol), DMAP (76 mg, 0.62 mmol), absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 15:1).

Ausbeute: 2.67 g (5.16 mmol, 85 % ü. 2 Stufen), farbloses Öl, R<sub>f</sub> = 0.42 (CH/EE 4:1).

C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> (516.25 g/mol) Ber.: C 74.39 % H 7.02 %

Gef.: C 74.50 % H 7.08 %.

ESI-MS (pos.): m/z = 539.4 [M+Na]<sup>+</sup>, 555.4 [M+K]<sup>+</sup>, 1055.5 [2M+Na]<sup>+</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.44-7.33 (m, 10H, CH, Bn); 6.56 (br s, 3H, 3 × CH, Ph); 5.99-5.85 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.35-5.22 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.03 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.58 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, CH-CH<sub>2</sub>, All); 4.09 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>-O); 3.56 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.33 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO); 1.68-1.58 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO); 1.44-1.32 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 173.4 (COOAll); 171.5 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 160.1 (C-O, Ph); 137.0 (C<sub>i</sub>, Bn); 136.4 (C<sub>i</sub>, Ph); 132.4 (CH=CH<sub>2</sub>); 128.7 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.1 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.6 (C<sub>m</sub>, Bn); 118.2 (CH=CH<sub>2</sub>); 108.6 (C<sub>o</sub>, Ph); 100.9 (C<sub>p</sub>, Ph); 70.1 (CH<sub>2</sub>, Bn); 65.1, 65.0 (C-7; CH-CH<sub>2</sub>, All); 41.8 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 34.3 (C-2); 28.8, 28.5 (C-4, C-6); 25.7, 24.9 (C-3, C-5).

### 7-[[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]acetoxy]heptansäure (54)

Die Synthese erfolgt analog zu der von (RS)-7-[[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]acetoxy]octansäure **40**.

Ansatz: **53** (2.18 g, 4.21 mmol), Dimedon (1.35 g, 9.67 mmol), Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) (223 mg, 0.194 mmol).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 100:10:1).

Ausbeute: 1.94 g (4.07 mmol, 96 %), schwach gelber, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.32$  (CH/EE/AcOH 60:30:1).

$C_{29}H_{32}O_6$  (476.22 g/mol)      Ber.: C 73.09 %    H 6.77 %  
   Gef.: C 72.66 %    H 6.57 %.

ESI-MS (neg.):  $m/z = 475.2$  [M-H]<sup>-</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.44-7.33 (m, 10H, CH, Bn); 6.56 (br s, 3H, 3 × CH, Ph); 5.03 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.09 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>-O); 3.56 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.33 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO); 1.66-1.58 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO); 1.38-1.32 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COO).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 179.8 (COOH); 171.6 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 160.1 (C-O, Ph); 137.0 (C<sub>i</sub>, Bn); 136.4 (C<sub>i</sub>, Ph); 128.7 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.1 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.7 (C<sub>m</sub>, Bn); 108.6 (C<sub>o</sub>, Ph); 100.9 (C<sub>p</sub>, Ph); 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 65.0 (C-7); 41.8 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 34.0 (C-2); 28.7, 28.5 (C-4, C-6); 25.7, 24.6 (C-3, C-5).

### 5,7-Di-*O*-benzyl-15-desmethylcurvularin (55)

Die Synthese erfolgt analog zu der von (*RS*)-5,7-Di-*O*-benzyl-curvularin **47**.

Ansatz: **54** (411 mg, 0.861 mmol), Trifluoressigsäure (14 ml), Trifluoressigsäureanhydrid (7 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 12:1).

Ausbeute: 42 mg (0.092 mmol, 11 %), farbloser, glasartiger Feststoff,  $R_f = 0.44$  (CH/EE 4:1).

$C_{29}H_{30}O_5$  (458.21 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 481.2$  [M+Na]<sup>+</sup>, 497.2 [M+K]<sup>+</sup>, 939.5 [2M+Na]<sup>+</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Signalverbreiterung):  $\delta$  [ppm] = 7.39-7.31 (m, 10H, CH, Bn); 6.55 (br s, 2H, H-4, H-6); 5.05 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.13 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, H-15); 3.63-2.45 (br, 4H, H-2, H-10); 1.86-1.23 (br, 8H, H-11, H-12, H-13, H-14).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Signalverbreiterung):  $\delta$  [ppm] = 207.4 (C-9); 171.1 (C-1); 160.5 (C-5); 158.1 (C-7); 136.4, 136.2 (C<sub>i</sub>, Bn); 135.2 (C-3); 128.8 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.34, 128.27 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.8, 127.5 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.4 (C-8); 111.9 (C-4); 102.6 (C-6); 70.9, 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn); 66.8 (C-15); 43.9 (C-10); 38.9 (C-2); 27.2, 26.3, 25.3 (C-11, C-13, C-14); 22.9 (C-12).

### 15-Desmethylcurvularin (48)

Die Synthese erfolgt analog zu der von (*RS*)-Curvularin (**RS**)-**15**.

Ansatz: **55** (41 mg, 0.0895 mmol), Pd/C 10 % (11 mg).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1).

Ausbeute: 18.5 mg (0.067 mmol, 74 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.24$  (CH/EE/AcOH 50:50:1).

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 20 % → 40 % CH<sub>3</sub>CN, 0.1 % TFA, 30 min):  $R_t$  [min] = 19.7.

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (278.12 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 277.2$  [M+Na]<sup>+</sup>, 555.4 [M+K]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 301.1052$  [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 301.1052 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9.10 (br s, 7-OH); 8.75 (br s, 1H, 5-OH); 6.40 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-6); 6.34 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4); 4.06 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, H-15); 3.77 (m, 2H, H-2); 3.05-2.96 (m, 2H, H-10); 1.67-1.56 (m, 4H, H-11, H-14); 1.44-1.40 (m, 4H, H-12, H-13).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 206.5 (C-9); 171.1 (C-1); 160.2 (C-5); 158.5 (C-7); 137.1 (C-3); 121.2 (C-8); 112.1 (C-4); 102.7 (C-6); 66.4 (C-15); 44.2 (C-10); 39.5 (C-2); 27.7, 26.5, 25.9 (C-11, C-13, C-14); 23.4 (C-12).

### 5.3 Versuche zu Kapitel 3.1.3

#### [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäureallylester (56)

[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäuremethylester **39** (11.7 g, 32.3 mmol) werden in 2 N KOH (350 ml) 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird mit konz. HCl neutralisiert, wobei eine starke Trübung zu beobachten ist. Es wird mit Dichlormethan (3 × 150 ml) extrahiert, das Lösungsmittels i. Vak. entfernt und der Rückstand wird mit Toluol kdestilliert.

Die rohe freie Säure **41** (11.5 g) wird mit Allylbromid (5.85 g, 48.4 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17.8 g) in Aceton p.a. (350 ml) umgesetzt und 16 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit 1 N HCl und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 10.24 g (26.5 mmol, 82 %), farbloses Öl,  $R_f = 0.47$  (CH/EE 6:1).

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> (388.17 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 411.1$  [M+Na]<sup>+</sup>, 799.0 [2M+Na]<sup>+</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.45-7.30 (m, 10H, CH, Bn); 6.57-6.54 (m, 3H, H-2, H-4, H-6, Ph); 5.98-5.85 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.33-5.21 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.02 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.62-4.59 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>, All); 3.59 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 170.9 (COO); 160.3 (C-3, C-5, Ph); 136.8 (C<sub>i</sub>, Bn); 136.0 (C-1, Ph); 132.0 (CH=CH<sub>2</sub>, All); 128.6 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.0 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.3 (C<sub>m</sub>, Bn); 118.3 (CH=CH<sub>2</sub>, All); 108.5 (C-2, C-6, Ph); 101.0 (C-4, Ph); 70.1 (CH<sub>2</sub>, Bn); 65.5 (CH<sub>2</sub>-CH, All); 41.6 (CH<sub>2</sub>-COO).

### 7-Hydroxyoctansäure<sup>64</sup> (59)

7-Oxo-octansäure **44** (15.29 g, 96.6 mmol) wird unter Eiskühlung mit 10 %-iger NaOH-Lsg. (200 ml) und Natriumborhydrid (3.7 g, 97 mmol) versetzt. Nach zwei Stunden Rühren unter Eiskühlung wird vorsichtig mit 1 N HCl angesäuert und die Lösung mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (50 ml) gewaschen, die Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Toluol kodestilliert. Die so erhaltene Säure kann ohne Reinigung weiter eingesetzt werden.

Ausbeute: 15.03 g (ca. 94 mmol, >90 %), farbloses Öl, R<sub>f</sub> = 0.30 (CH/EE/AcOH 50:50:1).

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (160.11 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 159.1 [M-H]<sup>-</sup> (cone voltage 30 V).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.80-3.75 (m, 1H, H-7); 2.32 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, H-2); 1.64 -1.18 (m, 8H, H-3, H-4, H-5, H-6); 1.17 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, H-8).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 179.5 (C-1); 68.3 (C-7); 39.1 (C-6); 34.1 (C-2); 29.1 (C-4); 25.5, 24.7, 23.5 (C-3, C-5, C-8).

### 7-(Allyloxycarbonyloxy)octansäuretrichlorethylester (60)

7-Hydroxyoctansäure **59** (0.5 g, 3.125 mmol), Trichlorethanol (1.13 ml, 1.76 ml, 12.05 mmol) und absol. Dichlormethan (30 ml) werden unter Eiskühlung mit DCC (773 mg, 3.75 mmol) versetzt. Nach 10 Minuten wird die Kühlung entfernt und weitere drei Stunden gerührt. Der gebildete Harnstoff wird dann abfiltriert und mit Dichlormethan (50 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 0.5 N HCl (2 × 50 ml) sowie ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (2 × 50 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Toluol kodestilliert.

Zu dem rohen Trichlorethylester in absol. THF (20 ml) werden Chlorameisensäure-allylester (1.33 ml, 1.506 g, 12.6 mmol) und Pyridin (1.02 ml, 14.5 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden bei Raumtemp. gerührt und das Lösungsmittel i. Vak.

entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (200 ml) gelöst und mit 0.1 N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 200 ml) gewaschen. Die organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 928 mg (2.47 mmol, 79 %), farbloses Öl, R<sub>f</sub> = 0.58 (CH/EE 2:1).

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (374.06 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.00-5.86 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>, Aloc); 5.37-5.24 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, Aloc); 4.82-4.68 (m, 1H, H-7); 4.72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-CCl<sub>3</sub>); 4.61-4.59 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>, Aloc); 2.45 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, H-2); 1.75-1.31 (m, 8H, H-3, H-4, H-5, H-6); 1.27 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, H-8).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 171.9 (C-1); 154.6 (OCOO, Aloc); 131.8 (CH=CH<sub>2</sub>, Aloc); 118.7 (CH=CH<sub>2</sub>, Aloc); 95.0 (CCl<sub>3</sub>); 75.2 (C-7); 72.8 (CH<sub>2</sub>-CCl<sub>3</sub>); 68.1 (CH-CH<sub>2</sub>, Aloc); 35.6, 33.7 (C-2, C-6); 28.7 (C-4); 24.8, 24.7 (C-3, C-5); 19.9 (C-8).

### 7-(Allyloxycarbonyloxy)octansäure (57)

Trichlorethylester **60** (3.0 g, 8.0 mmol) wird in THF p.a. (100 ml) vorgelegt und Zinkpulver (9.41 g, 144 mmol) sowie 1 M Ammoniumacetat-Lsg. (22.4 ml) zugegeben. Nach drei Stunden wird die Reaktionsmischung über Zeolith filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und einmal mit Wasser (100 ml) gegen Dichlormethan (100 ml) ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 120:20:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.78 g (7.29 mmol, 91 %), farbloses Öl, R<sub>f</sub> = 0.29 (CH/EE/AcOH 60:30:1).

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (244.13 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 243.1 [M-H]<sup>-</sup>, 487.3 [2M-H]<sup>-</sup> (cone voltage 30 V).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.00-5.86 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>, Aloc); 5.37-5.23 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, Aloc); 4.78-4.60 (m, 1H, H-7); 4.60 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, CH-CH<sub>2</sub>, Aloc); 2.33 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, H-2); 1.73-1.30 (m, 8H, H-3, H-4, H-5, H-6); 1.26 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, H-8).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 180.0 (C-1); 154.8 (OCOO, Aloc); 131.9 (CH=CH<sub>2</sub>, Aloc); 118.8 (CH=CH<sub>2</sub>, Aloc); 75.4 (C-7); 68.3 (CH-CH<sub>2</sub>, Aloc); 35.7, 34.0 (C-2, C-6); 28.9 (C-4); 25.0, 24.6 (C-3, C-5); 20.0 (C-8).

### 7-Hydroxyoctansäure-4-methoxybenzylester (61)

7-Hydroxyoctansäure **20** (1 g 6.32 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (540 mg, 12.64 mmol) und 4-Methoxybenzylchlorid (1.48 g, 9.48 mmol) werden in absol. DMF (20 ml) gelöst

und bei Raumtemp. gerührt. Nach 4 Stunden erfolgt erneute Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$  (540 mg, 12.64 mmol) und 4-Methoxybenzylchlorid (0.46 g, 0.4 ml, 3.19 mmol). Nach insgesamt 8 Stunden wird zu der Reaktionsmischung Dichlormethan gegeben und mit 1 N HCl sowie Wasser gewaschen. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 40:20:1).

Ausbeute: 1.48 g (5.28 mmol, 83 %), gelbes Öl,  $R_f = 0.45$  (CH/EE/AcOH 50:50:1).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}$  (280.17 g/mol) Ber.: C 68.54 % H 8.63 %

Gef.: C 68.18 % H 8.80 %.

ESI-MS (pos.):  $m/z = 303.3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $319.2$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  (cone voltage 45 V).

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.27-7.84 (m, 4H, CH, PMB); 5.00 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , PMB); 3.77 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ , PMB); 3.73-3.69 (m, 1H, H-7); 2.29 (t, 2H,  $^3J = 7.4$  Hz, H-2); 2.01 (br s, 1H, -OH); 1.63 -1.27 (m, 8H, H-3, H-4, H-5, H-6); 1.13 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz, H-8).

75.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 173.7 (C-1); 159.6 ( $\text{C}_p$ , PMB); 130.0 ( $\text{C}_o$ , PMB); 128.5 ( $\text{C}_i$ , PMB); 113.9 ( $\text{C}_m$ , PMB); 67.9, 67.5 (C-7;  $\text{CH}_2$ , PMB); 55.2 (O- $\text{CH}_3$ , PMB); 39.0 (C-6); 34.2 (C-2); 29.0 (C-4); 25.3, 24.8, 23.4 (C-3, C-5, C-8).

### (7-Allyloxycarbonyloxy)octansäure-4-methoxybenzylester (62)

7-Hydroxyoctansäure-4-methoxybenzylester **61** (900 mg, 3.2 mmol) wird in absol. THF (30 ml) unter Eiskühlung mit Chlorameisensäure-allylester (0.48 g, 4 mmol) und Pyridin (0.32 g, 4 mmol) versetzt, wobei sofort Eintrübung durch ausfallendes Pyridiniumhydrochlorid eintritt. Das Gemisch wird 16 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Danach wird Pyridiniumhydrochlorid über eine Glasfritte abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 12:1).

Ausbeute: 581 mg (1.60 mmol, 50 %), farbloses Öl,  $R_f = 0.43$  (CH/EE 6:1).

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_6$  (364.19 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 378.2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.26 (d, 2H,  $^3J = 8.8$  Hz, C- $\text{H}_o$ , PMB); 6.86 (d, 2H,  $^3J = 8.8$  Hz, C- $\text{H}_m$ , PMB); 5.98-5.85 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ , Aloc); 5.36-5.22 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ , Aloc); 5.02 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , PMB); 4.72 (sextett, 1H,  $^3J = 6.4$  Hz, H-7); 4.58 (dd, 2H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^3J = 1.4$  Hz,  $\text{CH}-\text{CH}_2$ , Aloc); 3.78 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ , PMB); 2.29 (t, 2H,  $^3J = 7.5$  Hz, H-2); 1.63-1.27 (m, 8H, H-3, H-4, H-5, H-6); 1.24 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz, H-8).

75.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 173.5 (C-1); 159.6 ( $\text{C}_p$ , PMB); 154.6 (OCOO, Aloc); 131.8 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ , Aloc); 130.0 ( $\text{C}_o$ , PMB); 128.2 ( $\text{C}_i$ , PMB); 118.6 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ , Aloc);

113.9 (C<sub>m</sub>, PMB); 75.5 (C-7); 68.3 (CH-CH<sub>2</sub>, Aloc); 65.9 (CH<sub>2</sub>-CH, All); 55.2 (O-CH<sub>3</sub>, PMB); 35.6 (C-6); 34.2 (C-2); 28.8 (C-4); 24.9, 24.8 (C-33, C-5); 19.9 (C-8).

**({2-[(7-Allyloxycarbonyloxy)octanoyl]-3,5-bis(benzyloxy)}phenyl)essigsäureallylester (63)**

Variante A:

(7-Allyloxycarbonyloxy)octansäure-4-methoxybenzylester **62** (400 mg, 1.1 mmol) und [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäureallylester **56** (470 mg, 1.2 mmol) werden in Trifluoressigsäure (8 ml)/Trifluoressigsäureanhydrid (4 ml) bei Raumtemp. 2.5 Stunden gerührt. Dabei verändert sich die Farbe der Reaktionslösung von gelb über rot nach grün. Die Trifluoressigsäure wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in Ether aufgenommen und nacheinander mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 248 mg (0.40 mmol, 37 %).

Variante B:

Die Reaktionsführung und Aufarbeitung erfolgt analog zu Variante A, es wird jedoch anstelle der PMB-geschützten (7-Allyloxycarbonyloxy)octansäure **62** die freie Säure **57** eingesetzt. Ansatz: (7-Allyloxycarbonyloxy)octansäure **57** (1 g, 4.1 mmol), [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäureallylester **56** (1.75 g, 4.5 mmol), Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid 2:1 (30 ml).

Ausbeute: 1.03 g (1.68 mmol, 41 %), gelbliches Öl, R<sub>f</sub> = 0.33 (CH/EE 6:1).

C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub> (614.29 g/mol) Ber.: C 72.29 % H 6.89 %

Gef.: C 71.87 % H 7.11 %.

ESI-MS (pos.): m/z = 637.3 [M+Na]<sup>+</sup>; 653.2 [M+K]<sup>+</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.42-7.28 (m, 10H, CH, Bn); 6.55 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4, Ph); 6.49 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-6, Ph); 6.00-5.84 (m, 2H, 2 × CH=CH<sub>2</sub>, All, Aloc); 5.39-5.20 (m, 4H, 2 × CH=CH<sub>2</sub>, All, Aloc); 5.04, 5.02 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.70 (sextett, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub>); 4.62-4.59 (m, 4H, 2 × COO-CH<sub>2</sub>-CH, All, Aloc); 3.67 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.80 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.74-1.27 (m, 8H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH); 1.25 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 206.6 (Ph-CO); 170.9 (CH<sub>2</sub>-COOAll); 160.7 (C-5, Ph); 158.3 (C-3, Ph); 154.7 (OCOOAll, Aloc); 136.3, 136.0, 134.4 (C-1, Ph; 2 × C<sub>i</sub>, Bn); 132.1 (CH=CH<sub>2</sub>, All); 131.8 (CH=CH<sub>2</sub>, Aloc); 128.7, 128.6 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.3, 128.2 (C<sub>p</sub>, Bn);

127.7, 127.5 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.6 (C-2, Ph); 118.6 (CH=CH<sub>2</sub>, Aloc); 118.3 (CH=CH<sub>2</sub>, All); 109.2 (C-6, Ph); 99.5 (C-4, Ph); 75.4 (CH-O, Aloc); 70.8, 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 68.1 (CH<sub>2</sub>-CH=, Aloc); 65.5 (CH<sub>2</sub>-CH, All); 44.4 (Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 38.8 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 35.7 (OCH-CH<sub>2</sub>); 29.1 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 25.1, 23.9 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 19.8 (CH-CH<sub>3</sub>).

### [3,5-Bis(benzyloxy)-2-(7-hydroxyoctanoyl)]phenylelessigsäure (58)

{2-[(7-Allyloxycarbonyloxy)octanoyl]-3,5-bis(benzyloxy)}phenylelessigsäureallylester **63** (1 g, 1.63 mmol) und p-Toluolsulfinsäure (1.02 g, 6.51 mmol) werden mit Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) mit (0.56 g, 0.489 mmol, 30 mol-%) in entgastem DME (30 ml) unter Argonatmosphäre 3.5 Stunden gerührt. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Reaktionsgemisch an Kieselgel (CH/EE/AcOH 60:30:1) chromatographiert. Die so erhaltene Substanz ist noch verunreinigt, auch durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 200:5:1) lässt sich das Produkt nicht rein isolieren, weshalb eine weitere Reinigung unter Verwendung von basischem Ionenaustauscher erfolgt.

*Ambersep 900 OH* (7.5 g) wird mit Wasser (30 ml) und Wasser/Methanol 1:1 (30 ml) gewaschen und 10 Minuten in Methanol (50 ml) gequollen. Nach Zugabe der Substanz in ca. 50 ml Methanol wird bis zur vollständigen Adsorption des zu isolierenden Produkts an das Harz gerührt (DC-Kontrolle, ca. 2h). Danach wird über eine Fritte filtriert, mit Methanol (3 × 50 ml) gewaschen, das Produkt mit Methanol/Essigester/Essigsäure 50:50:1 (500 ml) vom Harz eluiert und die Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 478 mg (0.974 mmol, 60 %), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.09 (CH/EE/AcOH 60:30:1).

C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub> (490.24 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 489.3 [M-H]<sup>-</sup> (cone voltage 45 V).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.44-7.30 (m, 10H, CH, Bn); 6.62-6.55 (m, 2H, H-4, H-6, Ph); 5.05, 5.04 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 3.82-3.68 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub>); 3.67 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.89 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.59-1.26 (m, 8H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH); 1.25 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 209.1 (Ph-CO); 173.3 (CH<sub>2</sub>-COOH); 161.4 (C-5, Ph); 158.8 (C-3, Ph); 136.1, 135.8, 135.2 (C-1, Ph; 2 × C<sub>i</sub>, Bn); 128.8 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.5, 128.4 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.9, 127.7 (C<sub>m</sub>, Bn); 123.7 (C-2, Ph); 109.2 (C-6, Ph); 100.0 (C-4, Ph); 71.1, 70.4 (CH<sub>2</sub>, Bn); 68.3 (CH-OH); 44.3 (Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 40.7 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 38.9 (OCH-CH<sub>2</sub>); 29.1 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 25.3, 24.3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 23.4 (CH-CH<sub>3</sub>).

**7-Allyloxyheptansäure (64)**

Zu 7-Hydroxyheptansäure **51** (950 mg, 6.5 mmol) in Dimethoxypropan (16.5 ml) wird konz. HCl (1.3 ml) gegeben. Die Lösung wird 2 Stunden unter Argon gerührt, danach werden vorsichtig 10 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. zugegeben und Methanol sowie Aceton i. Vak. entfernt. Die bräunliche Reaktionsmischung wird durch weitere Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. neutralisiert und mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Der schwach braune rohe Methylester wird unter Argon in absol. DMF (30 ml) aufgenommen. Dann werden Natriumhydrid 60 % in Mineralöl (312 mg, 7.8 mmol) und Allylbromid (1.65 ml, 2.35 g, 19.5 mmol) zugegeben. Nach einer Stunde wird das DMF i. Hochvak. entfernt, Wasser (30 ml) zugegeben und das Produkt mit Dichlormethan (2 × 30 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Der rohe Allylether wird in Dioxan (1.13 ml)/Methanol (0.4 ml) gelöst, dann mit 4 N NaOH (0.081 ml) versetzt und 30 Minuten bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit 1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf pH3 eingestellt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wird Wasser (30 ml) zugegeben und die Carbonsäure mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (50 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und die Carbonsäure durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 60:30:1) gereinigt.

Ausbeute: 640 mg (3.44 mmol, 53 %), farbloses Öl, R<sub>f</sub> = 0.31 (CH/EE/AcOH 50:50:1).

C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (186.13 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 5.95-5.81 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.27-5.11 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 4.02-4.00 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>, All); 3.39 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, H-7); 2.32 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, H-2); 1.64-1.51 (m, 4H, H-3, H-6); 1.39-1.30 (m, 4H, H-4, H-5).

**{3,5-Bis(benzyloxy)-2-[7-(allyloxy)octanoyl]phenyl}essigsäureallylester (65)**

7-Allyloxyheptansäure **64** (330 mg, 1.77 mmol) und 3,5-Bis(benzyloxy)phenylessigsäureallylester **56** (757 mg, 1.95 mmol) werden in einem Kolben vorgelegt. Über ein Gummiseptum werden Trifluoressigsäure (5 ml) und Trifluoressigsäureanhydrid (5 ml) zugespritzt. Die intensiv gelbe Lösung wird drei Stunden

bei Raumtemp. gerührt. Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid wird i. Vak. und nachfolgend gründlich i. Hochvak. entfernt. Der gelbe, zähe Rückstand wird in Dichlormethan (50 ml) aufgenommen und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (2 × 30 ml) und Wasser (30 ml) gründlich gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (CH/EE 12:1) chromatographiert.

Ausbeute: 512 mg (0.92 mmol, 52 %), farbloses Öl, R<sub>f</sub> = 0.55 (CH/EE 4:1).

C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub> (556.28 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 579.4 [M+Na]<sup>+</sup>, 1135.7 [2M+Na]<sup>+</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.44-7.28 (m, 10H, CH, Bn); 6.52 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4, Ph); 6.48 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-6, Ph); 5.96-5.82 (m, 2H, 2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.30-5.13 (m, 4H, 2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.02, 5.00 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.57 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, COO-CH<sub>2</sub>-CH, All); 3.93 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>-CH, All); 3.65 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 3.35 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O); 2.80 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.57-1.47 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.27-1.12 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 206.9 (Ph-CO); 171.1 (CH<sub>2</sub>-COOAll); 160.5 (C-5, Ph); 158.1 (C-3, Ph); 136.4, 136.2, 135.2 (C-1, Ph; 2 × C<sub>i</sub>, Bn); 134.6 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, All); 132.2 (COO-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, All); 128.80, 128.76 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.4 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.7, 127.5 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.8 (C-2, Ph); 118.5 (COO-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, All); 116.8 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, All); 109.2 (C-6, Ph); 99.6 (C-4, Ph); 71.90, 70.87, 70.54, 70.32 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>; 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 65.7 (COO-CH<sub>2</sub>-CH, All); 44.7 (Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 39.0 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 29.7, 29.3 (CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 26.1, 24.2 (CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

### [3,5-Bis(benzyloxy)-2-(7-hydroxyoctanoyl)phenyl]essigsäure (66)

In entgastem 1,2-Dimethoxyethan (5 ml) wird **65** (104 mg, 0.187 mmol) gelöst. *p*-Toluolsulfinsäure (84 mg, 0.54 mmol) und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) (41 mg, 0.036 mmol) werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemp. 16 Stunden gerührt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand in Ethylacetat (60 ml) aufgenommen und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie Wasser (je 30 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösemittel i. Vak. entfernt und der braune, ölige Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 60:40:1) gereinigt.

Ausbeute: 84 mg (0.176 mmol, 94 %), schwach gelber, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.28 (CH/EE/AcOH 50:50:1).

$C_{29}H_{32}O_6$  (476.22 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z = 431.4 [M-CO_2-H]^-$ ,  $475.5 [M-H]^-$ .

300 MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.44-7.30 (m, 10H, CH, Bn); 6.69 (d, 1H,  $^4J = 1.8$  Hz, H-4, Ph); 6.57 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-6, Ph); 5.05, 5.04 (2s,  $2 \times 2H$ ,  $2 \times CH_2$ , Bn); 3.56 (t, 2H,  $^3J = 6.8$  Hz,  $CH_2-CH_2OH$ ); 3.55 (s, 2H, Ph- $CH_2-COO$ ); 2.90 (t, 2H,  $^3J = 7.4$  Hz, CO- $CH_2-CH_2$ ); 1.61-1.43 (m, 4H,  $CH_2-CH_2-(CH_2)_2-CH_2$ ); 1.26-1.20 (m, 4H,  $CH_2-CH_2-(CH_2)_2-CH_2$ ).

75.5 MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 209.3 (Ph-CO); 173.0 ( $CH_2-COOH$ ); 161.5 (C-5, Ph); 158.8 (C-3, Ph); 136.1, 135.7, 135.5 (C-1, Ph;  $2 \times C_i$ , Bn); 128.8 ( $C_o$ , Bn); 128.5, 128.4 ( $C_p$ , Bn); 127.9, 127.8 ( $C_m$ , Bn); 123.6 (C-2, Ph); 109.1 (C-6, Ph); 100.0 (C-4, Ph); 71.1, 70.4 ( $CH_2$ , Bn); 62.8 ( $CH_2-CH_2-O$ ); 44.2 (Ph-CO- $CH_2$ ); 40.9 (Ph- $CH_2-COO$ ); 32.4, 28.8 (CO- $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ ); 25.4, 24.3 (CO- $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ ).

## 5.4 Versuche zu Kapitel 3.1.4

### Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (Hydrogenolytische Schutzgruppen-Abspaltung)

Das Edukt (Benzylether, Olefin, Nonaflat) wird in Methanol/THF (1:1) gelöst, Palladium auf Aktivkohle versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Falls dünnschichtchromatographische Kontrolle nach 2 Stunden keinen vollständigen Umsatz zeigt, wird nochmals die gleiche Menge Palladium/Aktivkohle zugegeben und 1-2 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre weitergerührt. Dann wird die Reaktionsmischung über eine ca. 4 cm hohe Kieselgelschicht filtriert. Zur vollständigen Elution des Produktes wird mit 250-300 ml Ethanol gewaschen. Die Lösungsmittel werden i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert.

Bei längeren Reaktionszeiten (>10h) tritt auch unter diesen Reaktionsbedingungen allmählich Reduktion der Carbonylfunktion in  $\alpha$ -Position zum Aromaten ein.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (Öffnung von (S)-Propenoxid mit Cupraten)

Bei -78 °C wird zu Kupfer(I)iodid (0.15 Äquiv.) in THF Grignard-Lösung (1.5 Äquiv.) gegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Zu der trüben bräunlichen Mischung wird S-Propenoxid (1.0 Äquiv.) innerhalb von 5 Minuten zugetropft. Man lässt den Ansatz innerhalb von 4 Stunden auf -20 °C erwärmen, wobei sich die Reaktionsmischung allmählich dunkel färbt. Es wird 16 Stunden bei -20 °C gerührt, dann gibt man die Reaktionsmischung auf ges. Ammoniumchlorid-Lsg./Eis im Verhältnis 1:1 und rührt eine weitere Stunde bei Raumtemp.. Die gelbliche organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, die Lösungsmittel entfernt und das Produkt gereinigt.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (Veresterung mit DCC/DMAP)

Der ungesättigte Alkohol, [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäure **41** (1.0-1.2 Äquivalente), absol. Dichlormethan und DMAP (0.1 Äquivalente) werden vorgelegt. Unter Eiskühlung werden DCC (1.2-1.4 Äquivalente) zugegeben. Nach 30 Minuten wird die Kühlung entfernt und weitere 90 Minuten gerührt. Der gebildete Harnstoff wird abfiltriert und mit wenig Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N HCl und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (je 50 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (Abspaltung von Allylestern mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und Sulfinat)**

Der Allylester wird unter Argon in entgastem Lösungsmittel (Methanol/THF 1:1 oder 1,2-Dimethoxyethan) mit 1.5-2 Äquivalenten Scavenger-Reagenz (*para*-Toluolsulfinsäure<sup>150</sup> oder *para*-Toluolsulfinsäure-Lithiumsalz) und 3-5 mol-% Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemp. unter dünnschichtchromatographischer Kontrolle gerührt (1-2 Stunden). Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit 1 N HCl gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösemittel i. Vak. entfernt und der braune, ölige Rückstand an Kieselgel chromatographiert.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 (Metathese)**

Benzyliden[1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichloro(tricyclohexylphosphin)ruthenium **28** und das Diolefin werden in entgastem Toluol (c = 0.005 mol/l) bei 80 °C ein bis zwei Stunden gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wird bei Raumtemp. eine Stunde an der Luft gerührt, dann wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt chromatographisch gereinigt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 6 (Oxidative Decarboxylierung mit Bleitetraacetat)**

Die Carbonsäure wird in absol. Benzol gelöst und Kupfer(II)-acetat und Pyridin werden zugegeben. Die Mischung wird 5 Minuten gerührt, dann wird zu der homogenen, tiefgrünen Lösung Blei(IV)acetat gegeben und eine Stunde bei Raumtemp. sowie zwei bis drei Stunden unter Rückfluss gerührt. Danach wird 1 N HCl/ges. NaCl-Lsg./H<sub>2</sub>O 1:1:2 zugegeben und 15 Minuten gerührt. Der grünlich-braune Niederschlag wird über Zeolith abfiltriert, der Filter mit Dichlormethan gewaschen und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wird ein weiteres mal mit 0.1 N HCl gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel isoliert. Nicht umgesetztes Edukt kann durch anschließende Elution mit CH/EE/AcOH 175:50:1 zurückgewonnen werden.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 7 (Benzyletherabspaltung mit BBr<sub>3</sub>)**

Der Benzylether wird in absol. Dichlormethan (3-5 ml) gelöst und mit einer frisch hergestellten BBr<sub>3</sub>-Lösung in Dichlormethan bei -20 °C versetzt. Nach 20-30 min. lässt sich mittels DC quantitativer Umsatz beobachten und es hat sich eine trübe, schwach braune

<sup>150</sup> *Reaktionen und Synthesen* (Hrsg.: L.-F. Tietze, Th Eicher), S. 62, Thieme Verlag, Stuttgart, **1981**.

Reaktionsmischung gebildet. Dann wird die Kühlung entfernt, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (5 ml) zugegeben, 5 Minuten gerührt, 1 N HCl (30 ml) zugegeben und weitere 15 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wird dreimal mit 30 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N HCl und ges. NaCl (je 15 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel i. Vak. befreit. Der Rückstand wird anschließend an Kieselgel chromatographiert.

### **[3,5-Bis(benzyloxy)-2-(formyl)phenyl]essigsäuremethylester (71)**

Methylester **39** (5.44 g, 15.0 mmol), DMF (10 ml, 9.48 g, 130 mmol) und POCl<sub>3</sub> (2.8 ml, 4.6 g, 30 mmol) werden bei 0 °C zusammengegeben, die zähe Masse eine Stunde bei 75 °C gerührt und dann auf Eis/Wasser gegeben. Die Mischung wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. neutralisiert und mit Diethylether (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt durch Umkristallisation aus Methanol (110 ml) gereinigt.

Ausbeute: 4.63 g (11.86 mmol, 79 %), farblose Kristalle, R<sub>f</sub> = 0.35 (CH/EE 2:1).

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (390.43 g/mol). Ber.: C 73.83 % H 5.68 %

Gef.: C 73.97 % H 5.66 %.

ESI-MS (pos.): m/z = 413.0 [M+Na]<sup>+</sup>, 454.1 [M+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>, 803.0 [2M+Na]<sup>+</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 10.51 (s, 1H, CHO); 7.46-7.30 (m, 10H, CH, Bn); 6.57 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4); 6.44 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-6); 5.09, 5.08 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 3.94 (COOCH<sub>3</sub>); 3.70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-COO).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 190.0 (CHO); 171.5 (COO); 164.5 (C-5); 163.8 (C-3); 139.2 (C-1); 135.83, 135.78 (C<sub>i</sub>, Bn); 128.76, 128.73 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.4, 128.3 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.6, 127.4 (C<sub>m</sub>, Bn); 117.5 (C-2); 111.2 (C-6); 99.2 (C-4); 70.8, 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn); 51.9 (COOCH<sub>3</sub>); 40.5 (CH<sub>2</sub>COO).

### **[3,5-Bis(benzyloxy)-2-(carboxy)phenyl]essigsäuremethylester (72)**

Der Aldehyd **71** (3.67 g, 9.42 mmol) und NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (5.21 g, 37.72 mmol) werden in einer Mischung aus THF (30 ml), DMSO (15 ml) und Wasser (20 ml) gelöst. Bei 0 °C wird NaOCl<sub>2</sub> (80 %-ig, 4.26 g, 37.72 mmol) zugegeben, die Kühlung entfernt und die grünliche Lösung 30 Minuten bei Raumtemp. gerührt. Danach wird ges. NaCl-Lsg. (20 ml) zugegeben und mit 1 N HCl auf ca. pH 9 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser (50 ml) gewaschen. Ausbeute: 3.71 g (>95 %), beigefarbener, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.15 (CH/EE/AcOH 60:30:1).

$C_{24}H_{22}O_6$  (406.14 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z = 361.2 [M-CO_2-H]^-$ ,  $405.3 [M-H]^-$ .

300 MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.43-7.30 (m, 10H, CH, Bn); 6.63 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-4); 6.56 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-6); 5.15, 5.06 (2s,  $2 \times 2H$ ,  $2 \times CH_2$ , Bn); 3.95 ( $COOCH_3$ ); 3.68 (s, 2H,  $CH_2-COO$ ).

75.5 MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 171.7 ( $COOCH_3$ ); 166.3 ( $COOH$ ); 161.9 (C-5); 159.4 (C-3); 141.0 (C-1); 135.8, 135.5 ( $C_i$ , Bn); 129.0, 128.8 ( $C_o$ , Bn); 128.9, 128.6 ( $C_p$ , Bn); 127.8, 127.6 ( $C_m$ , Bn); 112.2 (C-6); 111.9 (C-2); 100.2 (C-4); 72.3, 70.4 ( $CH_2$ , Bn); 52.0 ( $COOCH_3$ ); 41.6 ( $CH_2COO$ ).

### 6,8-Bis(benzyloxy)-3-(methoxy)isocumarin (75)

Zu der Carbonsäure **72** (500 mg, 1.23 mmol) in absol. Dichlormethan (30 ml) wird Oxalsäuredichlorid (0.271 ml, 406 mg, 3.20 mmol) gegeben und 1 Stunde gerührt. Danach wird das Lösungsmittel i. Hochvak. entfernt.

Zu CuI (258 mg, 1.35 mmol) in absol. THF (35 ml) wird bei  $-78$  °C MeLi-Lsg. 1.6 M in Diethylether (0.844 ml, 1.35 mmol) zugegeben und innerhalb einer Stunde auf  $0$  °C erwärmt. Die Lösung wird erneut auf  $-78$  °C abgekühlt, Butenylmagnesiumchlorid-Lsg. (frisch hergestellt aus 3-Brom-1-buten und Magnesium in Diethylether, 1.35 mmol) zugegeben, und die Mischung innerhalb von 30 Minuten auf Raumtemp. erwärmt. Diese Mischung wird zu einer auf  $-78$  °C gekühlten Lösung des Säurechlorids in THF (30 ml) gegeben und über Nacht auf Raumtemp. aufwärmen lassen. Zu der Lösung wird ges.  $NH_4Cl$ -Lsg. (10 ml) gegeben, die organischen Lösungsmittel i. Vak. entfernt, mit Dichlormethan ( $3 \times 20$  ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 8:1  $\rightarrow$  4:1) isoliert.

Ausbeute: 89 mg (0.229 mmol, 19 %), gelbes Öl,  $R_f = 0.41$  (CH/EE 2:1).

$C_{24}H_{20}O_5$  (388.13 g/mol).

300 MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.48-7.30 (m, 10H, CH, Bn); 6.37 (d,  $^4J = 1.9$  Hz); 6.33 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, H-6, H-8); 5.36 (s, 1H, H-4); 5.18, 5.05 (2s,  $2 \times 2H$ ,  $2 \times CH_2$ , Bn); 3.83 ( $COCH_3$ ).

75.5 MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 164.6, 162.4, 160.3, 157.1 (C-1, C-3, C-6, C-8); 144.9 (C-4a); 136.3, 135.8 ( $C_i$ , Bn); 128.7, 128.6 ( $C_o$ , Bn); 128.3, 127.7 ( $C_p$ , Bn); 127.6, 126.6 ( $C_m$ , Bn); 101.0 (C-8a); 100.3, 98.3 (C-5, C-7); 79.1 (C-4); 70.4, 70.2 ( $CH_2$ , Bn); 55.7 ( $COCH_3$ ).

**Adipinsäuremonoallylester<sup>83</sup> (77)**

Eine Lösung aus Adipinsäure (35 g, 239 mmol) und Acetanhydrid (75 ml) wird unter Rückfluss erhitzt. Es bildet sich allmählich eine homogene, ölige Mischung. Nach 4 Stunden wird Essigsäure und überschüssiges Acetanhydrid i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 250 ml absol. Dichlormethan aufgenommen. Bei 0 °C werden unter Rühren Allylalkohol (30 ml, 25 g, 430 mmol), DMAP (1 g) und Pyridin (53 ml, 51 g, 645 mmol) vorsichtig unter Eiskühlung zugegeben, wobei sich die Mischung erwärmt. Nach 30 Minuten wird die Eiskühlung entfernt und weitere 2 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Danach werden Lösungsmittel und Pyridin i. Vak. weitgehend entfernt. Der Rückstand wird in 250 ml Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit 2 N HCl und einmal mit Wasser (jeweils 250 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, Dichlormethan i. Vak. entfernt und der schwach gelbe, ölige Rückstand an Kieselgel in CH/EE/AcOH 180:40:1 chromatographiert.

Ausbeute: 25.28 g (135.8 mmol, 57 %), farbloses Öl,  $R_f = 0.14$  (CH/EE 4:1).

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (186.09 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z = 185.0$  [M-H]<sup>-</sup> (Cone voltage: 30V).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.26 (br s, COOH); 5.96-5.83 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.32-5.19 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 4.57-4.54 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>, All); 2.38-2.33 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.74-1.59 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 179.6 (COOH); 173.1 (COOAll); 132.2 (CH=CH<sub>2</sub>, All); 118.4 (CH=CH<sub>2</sub>, All); 65.2 (CH<sub>2</sub>-CH, All); 33.9, 33.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 24.4, 24.2 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

**6-[2,4-Bis(benzyloxy)-6-[(methyl)oxycarbonylmethyl]phenyl]-6-oxohexansäureallylester (79)**

Variante A (Friedel-Crafts-Acylierung mit Trifluoressigsäureanhydrid):

Adipinsäuremonoallylester **77** (190 mg, 1.01 mmol) und [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäuremethylester **39** (300 mg, 0.828 mmol) werden in einem Kolben vorgelegt. Über ein Gummiseptum werden Trifluoressigsäure (6 ml) und Trifluoressigsäureanhydrid (3 ml) zugespritzt. Die intensiv gelbe Lösung wird zwei Stunden bei Raumtemp. gerührt. Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid wird i. Hochvak. entfernt. Der gelbe, zähe Rückstand wird in Dichlormethan (50 ml) aufgenommen und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (2 × 30 ml) und Wasser (30 ml) gründlich gewaschen. Die organische

Phase wird mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (CH/EE 6:1) chromatographiert.

Ausbeute: 243 mg (0.458 mmol, 56 %).

Variante B (Friedel-Crafts-Acylierung mit Zinntetrachlorid):

Die Synthese erfolgt analog zu der von **85**.

Ansatz: [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäuremethylester **39** (974 mg, 2.69 mmol), Adipinsäuremonoallylester **77** (500 mg, 2.69 mmol), Oxalsäuredichlorid (240  $\mu\text{l}$ , 354 mg, 2.79 mmol), Zinntetrachlorid (366  $\mu\text{l}$ , 814 mg, 3.13 mmol).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 6:1).

Ausbeute: 928 mg (1.75 mmol, 65 %) + 104 mg (0.288 mmol, 11 %) Edukt **39**.

Farbloses Öl,  $R_f = 0.48$  (CH/EE 2:1).

$\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_7$  (530.23 g/mol).

Ber.: C 72.43 H 6.46

Gef.: C 72.69 H 6.35.

ESI-MS (pos.):  $m/z = 553.1$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $569.0$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ ,  $1083.2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.44-7.31 (m, 10H, CH, Bn); 6.55 (d, 1H,  $^4J = 1.8$  Hz H-3, Ph); 6.49 (d, 1H,  $^4J = 1.8$  Hz, H-5, Ph); 5.99-5.83 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ , All); 5.37-5.18 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ , All); 5.05, 5.04 (2s,  $2 \times 2\text{H}$ ,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn); 4.56 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ , All); 3.67 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.64 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2\text{-COO}$ ); 2.84 (t, 1H,  $^3J = 7.2$  Hz, Ph-CO- $\text{CH}_2$ ); 2.22 (t, 2H,  $^3J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-COOAll}$ ); 1.65-1.49 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ).

75.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 206.3 (CO, Carbonyl); 173.3 ( $\text{COOAll}$ ); 171.8 (Ph- $\text{CH}_2\text{-COO}$ ); 160.7 (C-4, Ph); 158.3 (C-2, Ph); 136.5, 136.2 ( $\text{C}_i$ , Bn); 132.5 (C-6, Ph); 132.5 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ , All); 128.9 ( $\text{C}_o$ , Bn); 128.5, 128.4 ( $\text{C}_p$ , Bn); 127.9, 127.8 ( $\text{C}_m$ , Bn); 124.6 (C-1, Ph); 118.2 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ , All); 109.5 (C-5, Ph); 99.7 (C-3, Ph); 71.0, 70.4 ( $\text{CH}_2$ , Bn); 65.1 ( $\text{CH-CH}_2$ , All); 52.2 ( $\text{COOCH}_3$ ); 44.2 (Ph-CO- $\text{CH}_2$ ); 39.0 (Ph- $\text{CH}_2\text{-COO}$ ); 34.2 ( $\text{CH}_2\text{-COOAll}$ ); 24.7, 23.8 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ).

### **6-{2,4-Bis(benzyloxy)-6-[(methyl)oxycarbonylmethyl]phenyl}-6-oxohexansäure (80)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.

Ansatz: **79** (457 mg, 0.862 mmol), *p*-Toluolsulfinsäure-Natriumsalz (240 mg, 1.35 mmol), Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) (30 mg, 0.026 mmol), THF/Methanol 1:1 (10 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 150:60:1).

Ausbeute: 391 mg (0.797 mmol, 92 %), gelber, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.20$  (CH/EE/AcOH 60:30:1).

$C_{29}H_{30}O_7$  (490.20 g/mol) Ber.: C 71.00 % H 6.16 %

Gef.: C 70.45 % H 6.13 %.

ESI-MS (pos.):  $m/z = 513.0 [M+Na]^+$ ,  $529.1 [M+K]^+$ ,  $1003.1 [2M+Na]^+$ .

300 MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.39-7.31 (m, 10H, CH, Bn); 6.56 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz H-3, Ph); 6.49 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-5, Ph); 5.05, 5.02 (2s,  $2 \times 2H$ ,  $2 \times CH_2$ , Bn); 3.67 (s, 3H,  $COOCH_3$ ); 3.65 (s, 2H, Ph- $CH_2$ -COO); 2.85 (t, 1H,  $^3J = 7.2$  Hz, Ph-CO- $CH_2$ ); 2.22 (t, 2H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $CH_2$ -COOAll); 1.64-1.49 (m, 4H,  $CH_2$ - $CH_2$ - $CH_2$ - $CH_2$ ).

75.5 MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 206.2 (CO, Carbonyl); 179.7 (COOH); 171.9 (Ph- $CH_2$ -COO); 160.8 (C-4, Ph); 158.4 (C-2, Ph); 136.5, 136.1 (C<sub>i</sub>, Bn); 134.9 (C-6, Ph); 128.9 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.6, 128.4 (C<sub>p</sub>, Bn); 128.0, 127.8 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.5 (C-1, Ph); 109.5 (C-5, Ph); 99.7 (C-3, Ph); 71.1, 70.4 ( $CH_2$ , Bn); 52.3 ( $COOCH_3$ ); 44.2 (Ph-CO- $CH_2$ ); 39.1 (Ph- $CH_2$ -COO); 34.0 ( $CH_2$ -COOH); 24.4, 23.7 ( $CH_2$ - $CH_2$ - $CH_2$ - $CH_2$ ).

### [3,5-Bis(benzyloxy)-2-(pent-4-enoyl)phenyl]essigsäuremethylester (74)

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.

Ansatz: **80** (1.2 g, 2.45 mmol),  $Cu(OAc)_2$  (147 mg, 0.74 mmol),  $Pb(OAc)_4$  (3.43 g, 7.35 mmol), Pyridin (0.78 ml), absol. Benzol (20 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 12:1).

Ausbeute: 560 mg (1.26 mmol, 52 %) **74** + 260 mg (0.53 mmol, 22 %) Edukt **80**, farblose Kristalle, Schmp. = 61 °C,  $R_f = 0.43$  (CH/EE 4:1).

$C_{28}H_{28}O_5$  (444.19 g/mol). Ber.: C 75.65 % H 6.53 %

Gef.: C 75.01 % H 6.22 %.

ESI-MS (pos.):  $m/z = 467.3 [M+Na]^+$ ,  $483.3 [M+K]^+$ .

300 MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.43-7.31 (m, 10H, CH, Bn); 6.56 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz H-3, Ph); 6.50 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-5, Ph); 5.75 (tdd, 1H,  $^3J_{trans} = 16.9$  Hz,  $^3J_{cis} = 10.3$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz,  $CH_2$ - $CH=CH_2$ ); 5.05, 5.04 (2s,  $2 \times 2H$ ,  $2 \times CH_2$ , Bn); 4.96-4.87 (m, 2H,  $CH_2$ - $CH=CH_2$ ); 3.69 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3.65 (s, 2H, Ph- $CH_2$ -COO); 2.95 (t, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz, Ph-CO- $CH_2$ ); 2.39-2.31 (m, 2H,  $CH_2$ - $CH_2=CH$ ).

75.5 MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 205.9 (CO, Carbonyl); 171.9 (COO); 160.8 (C-5, Ph); 158.3 (C-3, Ph); 137.9 ( $CH=CH_2$ ); 136.5, 136.2 (C<sub>i</sub>, Bn); 135.0 (C-1, Ph); 128.9 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.5, 128.4 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.9, 127.8 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.5 (C-1, Ph); 114.8 ( $CH=CH_2$ ); 109.4 (C-6, Ph); 99.6 (C-4, Ph); 70.9, 70.3 ( $CH_2$ , Bn); 52.1 ( $COOCH_3$ ); 43.6 (Ph-CO- $CH_2$ ); 39.0 (Ph- $CH_2$ -COO); 28.4 (CO- $CH_2$ - $CH_2$ ).

**[3,5-Bis(benzyloxy)-2-pent-4-enoylphenyl]essigsäure (69)**

Der Methylester **74** (2.07 g, 4.66 mmol) wird in Dioxan (74 ml) und Methanol (24.5 ml) gelöst und mit 4 N NaOH-Lsg. (32.68 mmol, 8.17 ml) bei Raumtemp. versetzt. Die Lösung färbt sich dabei augenblicklich rot. Nach 10 Minuten wird die Reaktionsmischung mit 1 N HCL auf ca. pH 3 eingestellt, wobei die Farbe der Lösung nach gelb umschlägt. Die organischen Lösungsmittel werden i. Vak. entfernt und der wässrige Rückstand mit Ethylacetat (1 × 100 ml, 2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, Ethylacetat wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (CH/EE/AcOH 175:50:1) chromatographiert.

Ausbeute: 1.37 g (3.2 mmol, 68 %), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.50 (CH/EE/AcOH 50:50:1).

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (430.18 g/mol)      Ber.: C 75.33 %    H 6.09 %  
   Gef.: C 75.20 %    H 6.09 %.

ESI-MS (neg.): m/z = 385.1 [M-CO<sub>2</sub>-H]<sup>-</sup>, 429.1 [M-H]<sup>-</sup>. (cone voltage 50 V)

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = δ [ppm] = 7.46-7.31 (m, 10H, CH, Bn); 6.62 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz H-4, Ph); 6.58 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-6, Ph); 5.75 (tdd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>trans</sub> = 17.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>cis</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5.06, 5.05 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.92-4.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 3.53 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 3.02 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 2.39-2.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 208.3 (CO, Carbonyl); 173.4 (COO); 161.7 (C-5, Ph); 159.0 (C-3, Ph); 137.2 (CH=CH<sub>2</sub>); 136.1, 135.6 (C<sub>i</sub>, Bn); 135.5 (C-1, Ph); 128.83, 128.80 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.6, 128.4 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.9, 127.7 (C<sub>m</sub>, Bn); 123.3 (C-2, Ph); 115.2 (CH=CH<sub>2</sub>); 109.2 (C-6, Ph); 100.0 (C-4, Ph); 71.1, 70.4 (CH<sub>2</sub>, Bn); 43.4 (Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 40.9 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 28.7 (CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

**(S)-Pent-4-en-2-ol<sup>151</sup> (35)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2.

Ansatz: S-Propenoxid (3 ml, 2.49 g, 42.9 mmol), Kupfer(I)iodid (1.23 g, 6.47 mmol), Vinylmagnesiumbromid (1 M Lsg. in Diethylether, 65 ml, 65 mmol), THF (50 ml), ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (60 ml), Eis (60 g), Ether zum Extrahieren (3 × 100 ml).

Reinigung: Abdestillieren des Ethers über eine Vigreux-Kolonnen und Destillieren des Rückstandes mit einer Kugelrohrdestille bei 200 mbar ergibt 4.32 g klare Flüssigkeit, die 40 Gew.-% (1.72 g) Produkt **35** sowie THF enthält (Zusammensetzung bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR). Diese Mischung wird für die weitere Synthese eingesetzt. Vollständige destillative

Abtrennung von THF führt aufgrund der geringen Produktmengen zu erheblichen Ausbeuteverlusten. Mehrfache Destillation und Fraktionierung ergibt eine Fraktion reinen Produktes in ca. 10 % Ausbeute.

Ausbeute: 1.72 g (19.9 mmol, 46 %), farblose Flüssigkeit, Sdp.: ca. 70 °C (200 mbar), Lit.: 115 °C (1013 mbar)<sup>88</sup>,  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 8.8$  (c = 1.0, Diethylether),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  (Lit.)<sup>151</sup> = 9.06 (c = 9.18, Diethylether).

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O (86.07 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 5.87-5.75 (m, 1H, H-4); 5.16-5.11 (m, 2H, H-5); 3.88-3.82 (m, 1H, H-2); 2.69-2.14 (m, 2H, H-3); 1.19 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, H-1).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 134.7 (C-4); 118.0 (C-5); 66.9 (C-2); 43.7 (C-3); 22.7 (C-1).

#### **(R)-1-Methylbut-3-en-1-yl-[3,5-bis(benzyloxy)-2-pent-4-enoylphenyl]acetat (82)**

(S)-Pent-4-en-2-ol **35** (40 mg, 0.215 mmol), **69** (92.5 mg, 0.215 mmol) und Triphenylphosphin (84.7 mg, 0.323 mmol) werden in absol. Dichlormethan (6 ml) mit Diethylazodicarboxylat (56.2 mg, 50 µl, 0.323 mmol) versetzt, wobei sich die Reaktionsmischung augenblicklich rot färbt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemp. lässt sich mittels dünnschichtchromatographischer Kontrolle noch die Säure **69** detektieren, trotzdem wird die Reaktion beendet. Es wird mit Wasser (10 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der rot-braune Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 15:1) gereinigt.

Ausbeute: 68 mg (0.137 mmol, 62 %), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.48 (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = 6.1$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>),  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  (S-Enantiomer) = -7.5 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (498.24 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 521.4 [M+Na]<sup>+</sup>, 537.3 [M+K]<sup>+</sup>, 1019.6 [2M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 521.2295 [M]<sup>+</sup> (ber.: 521.2304 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): identisch mit **70** ((S)-Enantiomer).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): identisch mit **70** ((S)-Enantiomer).

#### **(15R)-5,7-Di-O-benzyl-12,13-dehydrocurvularin (83)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.

<sup>151</sup> P. K. Jadhav, K. S. Bhat, P. T. Perumal, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432-439.

Ansatz: **82** (57 mg, 0.114 mmol), Benzyliden[1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylliden]dichloro(tricyclohexylphosphin)ruthenium **28** (9.7 mg, 0.0114 mmol, 10 mol%), absol. Toluol (58 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 18:1).

**(E)-Isomer: (15R, 12E)-5,7-Di-O-benzyl -12,13-dehydrocurvularin ((E)-83)**

Ausbeute: 38 mg (0.0806 mmol, 71 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.58$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{21} = -16.3$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> (470.21 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 471.3 [M+H]<sup>+</sup>, 493.2 [M+Na]<sup>+</sup>, 509.2 [M+K]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 493.2013 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 493.1991 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): identisch mit **(E)-87** ((S)-Enantiomer).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): identisch mit **(E)-87** ((S)-Enantiomer).

**(Z)-Isomer: (15R, 12Z)-5,7-Di-O-benzyl-12,13-dehydrocurvularin ((Z)-83)**

Ausbeute: 6.7 mg (0.0143 mmol, 12 %), farbloser, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0.48$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{21} = -12.0$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> (470.2093 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 471.2 [M+H]<sup>+</sup>, 493.2 [M+Na]<sup>+</sup>, 509.4 [M+K]<sup>+</sup>, 963.6 [2M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 493.2015 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 493.1991 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): identisch mit **(Z)-87** ((S)-Enantiomer).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): identisch mit **(Z)-87** ((S)-Enantiomer).

**(R)-Curvularin ((R)-15)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.

Ansatz: **83** (37 mg, 0.0785 mmol), 10 % Pd/C (10 mg), THF/MeOH 1:1 (8 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 140:40:1).

Ausbeute: 19.4 mg (0.066 mmol, 85 %), farblose Kristalle,  $R_f = 0.49$  (CH/EE/AcOH 50:50:1),

Schmp. = 202 °C, Schmp. ((S)-Curvularin) = 203 °C,  $[\alpha]_D^{21} = 31.5$  (c = 1.0, EtOH),

$[\alpha]_D^{23}$  ((S)-Curvularin) = -33.0 (c = 2.0, EtOH),  $[\alpha]_D^{23}$  (Lit.)<sup>39a</sup> = 32.6 (c = 0.75, EtOH),

$[\alpha]_D^{20}$  (Lit., (S)-Curvularin)<sup>29b</sup> = -28.3 (c = 1.06, EtOH).

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (292.13 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 291.2 [M-H]<sup>-</sup>, 583.3 [2M-H]<sup>-</sup>

ESI-HRMS (pos.): m/z = 315.1195 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 315.1208 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): identisch mit **15** ((S)-Enantiomer).

75.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR (Aceton- $\text{d}_6$ ): identisch mit **15** ((*S*)-Enantiomer).

### Kristalldaten für (*R*)-15

Summenformel	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$
Molgewicht	292.32 $\text{g mol}^{-1}$
Absorption	$\mu = 0.80 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.064 x 0.512 x 0.64 $\text{mm}^3$ farblose Platte
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> (monoklin)
Gitterkonstanten	a = 7.103(2) Å
(berechnet aus	b = 7.426(1) Å $\beta = 92.29(1)^\circ$
25 Reflexen mit	c = 14.156(5) Å
$60^\circ < \Theta < 67^\circ$ )	V = 746.2(3) Å <sup>3</sup> z = 2      F(000) = 312
Temperatur	-80°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.301 \text{ g cm}^{-3}$

### Datensammlung

Diffraktometer	CAD4
Strahlung	Cu- $\text{K}_\alpha$ Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega/2\theta$
Scan – Breite	$0.9 + 0.15 \cdot \tan(\theta)$
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta < 70^\circ$ $-8 \leq h \leq 8$ $-9 \leq k \leq 9$ $-17 \leq l \leq 17$
Reflexzahl:	
gemessen	3285 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	2806 ( $R_\sigma = 0.0620$ )
beobachtete	2739 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

### Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsabfall von ca. 10% mit kubischen Spline korrigiert.
Lösung	Programm: SIR-92(Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 200 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1281 \cdot P)^2 + 0.25 \cdot P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_o^2)/3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.1780$ ( $R1 = 0.0639$ für beobachtete Reflexe, 0.0651 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.097
Flack Parameter	x = 0.2(3)
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.32, -0.44 $\text{eÅ}^{-3}$

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
O1	0.2544(3)	1.1453(3)	-0.1776(1)	0.0337(6)
O2	0.0873(3)	0.9295(3)	0.1828(1)	0.0338(6)
O3	0.5687(3)	0.6721(3)	0.0032(1)	0.0366(6)
O4	0.2548(3)	0.5887(3)	-0.2104(1)	0.0344(6)
O5	0.0697(3)	1.0770(3)	-0.3040(1)	0.0310(6)
C1	0.1274(4)	1.0577(4)	-0.2146(2)	0.0246(7)
C2	0.0152(3)	0.9175(4)	-0.1634(2)	0.0251(7)
C3	0.1143(3)	0.8597(4)	-0.0718(2)	0.0235(7)
C4	0.0462(3)	0.9151(4)	0.0133(2)	0.0257(7)
C5	0.1489(4)	0.8791(3)	0.0972(2)	0.0247(7)
C6	0.3235(4)	0.7964(4)	0.0963(2)	0.0265(7)
C7	0.3957(4)	0.7453(4)	0.0102(2)	0.0256(7)
C8	0.2886(3)	0.7689(3)	-0.0740(2)	0.0231(7)
C9	0.3548(4)	0.6943(4)	-0.1654(2)	0.0264(7)
C10	0.5409(4)	0.7558(5)	-0.2024(2)	0.0326(8)
C11	0.5571(4)	0.7221(5)	-0.3083(2)	0.0387(9)
C12	0.4158(4)	0.8311(5)	-0.3701(2)	0.0384(9)
C13	0.4604(5)	1.0300(5)	-0.3769(2)	0.045(1)
C14	0.3017(5)	1.1420(6)	-0.4240(2)	0.045(1)
C15	0.1569(5)	1.2208(4)	-0.3589(2)	0.0380(9)
C16	-0.0033(6)	1.3146(6)	-0.4126(3)	0.054(1)

## anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
O1	0.036(1)	0.033(1)	0.0314(10)	-0.0100(8)	-0.0081(7)	0.0039(9)
O2	0.0307(10)	0.044(1)	0.0264(9)	0.0028(9)	0.0042(7)	-0.0022(9)
O3	0.030(1)	0.047(1)	0.0327(10)	0.0169(9)	-0.0051(8)	-0.0033(9)
O4	0.0351(10)	0.033(1)	0.035(1)	-0.0074(8)	0.0039(8)	-0.0080(9)
O5	0.0366(10)	0.033(1)	0.0231(9)	-0.0018(8)	-0.0054(7)	-0.0003(8)
C1	0.025(1)	0.024(1)	0.025(1)	0.0029(10)	-0.0005(9)	0.0009(10)
C2	0.020(1)	0.029(1)	0.026(1)	-0.0019(9)	-0.0029(9)	-0.001(1)
C3	0.020(1)	0.022(1)	0.028(1)	-0.0020(9)	-0.0012(9)	-0.0007(10)
C4	0.022(1)	0.024(1)	0.031(1)	-0.0006(9)	0.001(1)	0.001(1)
C5	0.025(1)	0.024(1)	0.026(1)	-0.0035(10)	0.0024(9)	-0.0012(9)
C6	0.027(1)	0.024(1)	0.027(1)	-0.0014(10)	-0.0022(10)	0.001(1)
C7	0.023(1)	0.025(1)	0.029(1)	0.0021(10)	-0.0023(10)	-0.001(1)
C8	0.022(1)	0.022(1)	0.025(1)	-0.0009(9)	-0.0017(9)	-0.0005(10)
C9	0.025(1)	0.025(1)	0.029(1)	0.0050(10)	-0.0004(10)	0.001(1)
C10	0.022(1)	0.043(2)	0.033(1)	0.001(1)	0.0036(10)	-0.004(1)

C11	0.032(1)	0.051(2)	0.034(2)	0.004(1)	0.009(1)	-0.004(1)
C12	0.035(1)	0.053(2)	0.027(1)	-0.002(1)	0.005(1)	-0.006(1)
C13	0.037(2)	0.060(2)	0.038(2)	-0.008(2)	0.006(1)	0.003(2)
C14	0.052(2)	0.055(2)	0.029(1)	-0.001(2)	0.003(1)	0.010(1)
C15	0.050(2)	0.037(2)	0.027(1)	-0.005(1)	-0.003(1)	0.009(1)
C16	0.063(2)	0.059(2)	0.038(2)	0.013(2)	-0.003(2)	0.017(2)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(Å<sup>2</sup>)

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H2	-0.04800	0.93583	0.20323	0.0507
H3	0.62148	0.66471	0.05722	0.0550
H2A	-0.11010	0.96736	-0.14981	0.032(6)
H2B	-0.00432	0.81108	-0.20480	0.032(6)
H4	-0.07036	0.97753	0.01481	0.032(8)
H6	0.39336	0.77476	0.15384	0.036(9)
H10A	0.64442	0.69177	-0.16765	0.051(8)
H10B	0.55637	0.88619	-0.18978	0.051(8)
H11A	0.53709	0.59229	-0.32111	0.042(7)
H11B	0.68639	0.75273	-0.32642	0.042(7)
H12A	0.41090	0.77944	-0.43461	0.045(7)
H12B	0.28905	0.81743	-0.34429	0.045(7)
H13A	0.57559	1.04496	-0.41319	0.054(8)
H13B	0.48765	1.07737	-0.31241	0.054(8)
H14A	0.35952	1.24254	-0.45845	0.051(8)
H14B	0.23426	1.06538	-0.47154	0.051(8)
H15	0.22066	1.30831	-0.31452	0.037(9)
H16A	-0.09492	1.35820	-0.36801	0.082(10)
H16B	-0.06507	1.22962	-0.45688	0.082(10)
H16C	0.04623	1.41658	-0.44784	0.082(10)

**(S)-[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäure-(1-methylbut-3-en-1-yl)ester (84)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.

Ansatz: (S)-Pent-4-en-2-ol **35** (1.72 g, 19,9 mmol), [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäure **41** (8.31 g, 23.88 mmol), DCC (5.42 g, 26.27 mmol), DMAP (243 mg, 1.99 mmol), absol. Dichlormethan (50 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 40:1).

Ausbeute: 8.2 g (19.6 mmol, 98 %), farbloses Öl, R<sub>f</sub> = 0.34 (CH/EE 20:1), [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -3.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> (416.19 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 439.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 439.1873 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 439.1885 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.44-7.30 (m, 10H, CH, Bn); 6.54 (br s, 3H, CH, Ph); 5.71 (tdd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>trans</sub> = 16.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>cis</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5.08-4.92 (m, 3H,

$CH-CH_2$ ,  $CH=CH_2$ ); 5.02 (s, 4H,  $2 \times CH_2$ , Bn); 3.52 (s, 2H,  $CH_2-COO$ ); 2.37-2.21 (m, 2H,  $CH_2-CH=CH_2$ ); 1.21 (d, 3H,  $^3J = 6.6$  Hz,  $CHCH_3$ ).

75.5 MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 171.0 ( $COO$ ); 160.1 ( $C-O$ , Ph); 137.0 ( $C_i$ , Bn); 136.5 ( $C_i$ , Ph); 133.7 ( $CH=CH_2$ ); 128.7 ( $C_o$ , Bn); 128.1 ( $C_p$ , Bn); 127.7 ( $C_m$ , Bn); 117.9 ( $CH=CH_2$ ); 108.6 ( $C_o$ , Ph); 101.0 ( $C_p$ , Ph); 70.8 ( $CH-CH_3$ ); 70.2 ( $CH_2$ , Bn); 42.0 ( $CH_2-COO$ ); 40.3 ( $CH-CH_2$ ); 19.5 ( $CHCH_3$ ).

### (S)-6-{2,4-Bis(benzyloxy)-6-[(1-methylbut-3-en-1-yl)oxycarbonylmethyl]phenyl}-6-oxohexansäureallylester (85)

Adipinsäuremonoallylester **77** (3.72 g, 20.02 mmol) wird in absol. Dichlormethan (100 ml) unter Rühren mit DMF (1 Tropfen) und Oxalsäuredichlorid (2.01 ml, 23.66 mmol) versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung (ca. eine Stunde) wird die Reaktionsmischung i. Hochvak. getrocknet. Der Rückstand wird unter Argonatmosphäre in absol. Dichlormethan (100 ml) aufgenommen und auf  $-78$  °C gekühlt. Dann wird Zinntetrachlorid (2.77 ml, 6.16 g, 23.66 mmol) zugegeben, die gelbliche Lösung 15 Minuten gerührt und der Ester **84** (7.6 g, 18.22 mmol) gelöst in absol. Dichlormethan (100 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 4 Stunden auf ca.  $-20$  °C erwärmt, und sobald dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachgewiesen werden kann, wird die Lösung auf Eis (100 g) gegeben. Die Mischung wird in Dichlormethan und Wasser (je 100 ml) aufgenommen und die Phasen separiert. Die organische Phase wird mit ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. und Wasser (je 100 ml) gewaschen. Es wird über  $MgSO_4$  getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (CH/EE 12:1) chromatographiert.

Ausbeute: 8.81 g (15.07 mmol, 83 %) farbloses Öl,  $R_f = 0.50$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{23} = -6.2$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

$C_{36}H_{40}O_7$  (584.28 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 607.3$   $[M+Na]^+$ ,  $623.3$   $[M+K]^+$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 585.2848$   $[M+H]^+$  (ber.: 585.2852 g/mol).

300 MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.46-7.31 (m, 10H,  $CH$ , Bn); 6.54 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz H-4, Ph); 6.48 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-6, Ph); 5.98-5.85 (m, 1H,  $CH=CH_2$ , All); 5.72 (tdd, 1H,  $^3J_{trans} = 17.3$  Hz,  $^3J_{cis} = 10.7$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz,  $CH_2-CH=CH_2$ ); 5.33-5.20 (m, 2H,  $CH=CH_2$ , All); 5.09-4.89 (m, 3H,  $CH_3-CH$ ,  $CH_2-CH=CH_2$ ); 5.04, 5.02 (2s,  $2 \times 2H$ ,  $2 \times CH_2$ , Bn); 4.55 (d, 2H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $CH-CH_2$ , All); 3.60 (s, 2H, Ph- $CH_2-COO$ ); 2.84 (t, 2H,  $^3J = 7.2$  Hz, Ph-CO- $CH_2$ ); 2.36-2.17 (m, 4H,  $CH_2-COO$ all,  $CH-CH_2$ ); 1.65-1.43 (m, 4H,  $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ ); 1.21 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz,  $CHCH_3$ ).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 206.3 (CO, Carbonyl); 173.3 (COOAll); 170.9 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 160.6 (C-4, Ph); 158.1 (C-2, Ph); 136.5, 136.2 (C<sub>i</sub>, Bn); 134.8 (C-6, Ph); 133.7 (CH=CH<sub>2</sub>); 132.5 (CH=CH<sub>2</sub>, All); 128.8 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.4, 128.3 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.8, 127.7 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.8 (C-1, Ph); 118.2 (CH=CH<sub>2</sub>, All); 117.9 (CH=CH<sub>2</sub>); 109.3 (C-5, Ph); 99.6 (C-3, Ph); 70.9, 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn); 70.8 (CH-CH<sub>3</sub>); 65.0 (CH<sub>2</sub>, All); 44.2 (Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 40.3, 39.2 (CH-CH<sub>2</sub>-CH, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 34.2 (CH<sub>2</sub>-COOAll); 24.7, 23.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 19.5 (CH-CH<sub>3</sub>).

**(S)-6-{2,4-Bis(benzyloxy)-6-[(1-methylbut-3-en-1-yl)oxycarbonylmethyl]phenyl}-6-oxohexansäure (86)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.

Ansatz: **85** (7.50 g, 12.83 mmol), *p*-Toluolsulfinsäure (3.0 g, 19.25 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (741 mg, 0.642 mmol), THF/Methanol 1:1 (350 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 175:50:1).

Ausbeute: 6.64 g (95 %), gelber, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.29 (CH/EE/AcOH 60:30:1), [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -6.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub> (544.25 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 457.0 [M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>OH-H]<sup>-</sup>, 543.1 [M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 567.2381 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 567.2359 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.41-7.31 (m, 10H, CH, Bn); 6.54 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-3, Ph); 6.48 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-5, Ph); 5.72 (tdd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>trans</sub> = 17.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>cis</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5.79-5.65 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5.08-4.91 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5.04, 5.02 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 3.61 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.85 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 2.46-2.19 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-COOH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH); 1.66-1.47 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.21 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 206.3 (CO, Carbonyl); 179.6 (COOH); 170.9 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 160.5 (C-4, Ph); 158.1 (C-2, Ph); 136.5, 136.1 (C<sub>i</sub>, Bn); 134.8 (C-6, Ph); 133.7 (CH=CH<sub>2</sub>); 128.8 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.4, 128.3 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.9, 127.7 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.7 (C-1, Ph); 117.8 (CH=CH<sub>2</sub>); 109.3 (C-5, Ph); 99.5 (C-3, Ph); 70.9, 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn); 70.9 (CH-CH<sub>3</sub>); 44.1 (Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 40.3, 39.2 (CH-CH<sub>2</sub>-CH, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 33.9 (CH<sub>2</sub>-COOH); 24.3, 23.6 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 19.5 (CH-CH<sub>3</sub>).

**(S)-1-Methylbut-3-en-1-yl-[3,5-bis(benzyloxy)-2-(pent-4-enoyl)phenyl]acetat (70)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.

Ansatz: **86** (2 g, 3.67 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (200 mg, 1.1 mmol), Pb(OAc)<sub>4</sub> (4.89 g, 11.03 mmol), Pyridin (1.1 ml), absol. Benzol (35 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 15:1).

Ausbeute: 719 mg (39 %, 1.44 mmol) **70** + 1.12 g (2.06 mmol, 56 %) Edukt **86**, farblose Kristalle, Schmp. = 59 °C, R<sub>f</sub> = 0.48 (CH/EE 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -7.5 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (498.24 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 521.2 [M+Na]<sup>+</sup>, 1019.2 [2M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 521.2293 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 521.2304 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.40-7.29 (m, 10H, CH, Bn); 6.54 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz H-3, Ph); 6.49 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, H-5, Ph); 5.82-5.66 (m, 2H, 2 × CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5.09-4.86 (m, 5H, 2 × CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>-CH); 5.04, 5.03 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 3.61 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.95 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 2.38-2.21 (m, 4H, Ph-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH); 1.22 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 205.9 (CO, Carbonyl); 170.9 (COO); 160.6 (C-5, Ph); 158.0 (C-3, Ph); 137.8 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 136.5, 136.2 (C<sub>i</sub>, Bn); 134.9 (C-6, Ph); 133.7 (CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 128.78, 128.76 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.3 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.71, 127.66 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.7 (C-1, Ph); 117.8 (CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 114.8 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 109.2 (C-5, Ph); 99.5 (C-3, Ph); 70.9, 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn); 70.8 (CH-CH<sub>3</sub>); 43.7 (Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 40.3 (CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH); 39.2 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 28.3 (CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 19.5 (CH-CH<sub>3</sub>).

#### (15S)-5,7-Di-O-benzyl-12,13-dehydrocurvularin (**87**)

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.

Ansatz: **70** (1.35 g, 2.71 mmol), Benzyliden[1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichloro(tricyclohexylphosphin)ruthenium **28** (161 mg, 0.189 mmol, 7 mol-%), absol. Toluol (540 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 18:1).

#### (E)-Isomer: (15S, 12E)-5,7-Di-O-benzyl-12,13-dehydrocurvularin ((E)-**87**)

Ausbeute: 946 mg (2.01 mmol, 74 %), farblose Kristalle, R<sub>f</sub> = 0.58 (CH/EE 4:1), Schmp. = 130 °C, [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = 14.9 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> (470.21 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 471.3 [M+H]<sup>+</sup>, 493.3 [M+Na]<sup>+</sup>, 509.2 [M+K]<sup>+</sup>, 963.5 [2M+Na]<sup>+</sup>, 979.5 [2M+K]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 493.1988 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 493.1991 g/mol).

400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR, <sup>1</sup>H-COSY, HMQC (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.45-7.32 (m, 10H, CH, Bn); 6.52 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, H-6); 6.44 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, H-4); 5.76-5.69 (m, 1H, H-12);

5.41-5.32 (m, 1H, H-13); 5.09-4.98 (m, 1H, H-15); 5.03, 5.02 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.04 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.6 Hz, H-2a); 3.25 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.6 Hz, H-2b); 3.06-2.95 (m, 2H, H-10); 2.52-2.40 (m, 1H, H-11a); 2.29-2.40 (m, 1H, H-14a); 2.08-1.95 (m, 2H, H-11b, H-14b); 1.25 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

100.6 MHz-<sup>13</sup>C-NMR, HMQC (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 207.1 (C-9); 171.4 (C-1); 160.2 (C-5); 156.8 (C-7); 136.6, 136.4 (C<sub>i</sub>, Bn); 133.8 (C-3); 133.3 (C-12); 128.8 (C<sub>m</sub>, Bn); 128.31, 128.27 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.7, 127.49 (C<sub>o</sub>, Bn); 127.45 (C-13); 125.8 (C-8); 110.3 (C-4); 99.5 (C-6); 70.7, 77.3 (CH<sub>2</sub>, Bn); 70.0 (C-15); 45.7 (C-10); 40.4 (C-14); 38.6 (C-2); 24.8 (C-11); 20.5 (15-CH<sub>3</sub>).

### Kristalldaten für (E)-87

Summenformel	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>		
Molgewicht	470.5 gmol <sup>-1</sup>		
Absorption	μ = 0.67 mm <sup>-1</sup>		
Kristallgröße	0.256 x 0.256 x 0.64 mm <sup>3</sup> farblose Platte		
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (orthorhombisch)		
Gitterkonstanten	a = 7.7435(3) Å		
(berechnet aus	b = 12.6259(4) Å		
25 Reflexen mit	c = 26.0105(4) Å		
65° < Θ < 74°)	V = 2543.0(1) Å <sup>3</sup>	z = 4	F(000) = 1000
Temperatur	22°C		
Dichte	d <sub>rön</sub> = 1.229 gcm <sup>-3</sup>		

### Datensammlung

Diffraktometer	Turbo CAD4
Strahlung	Cu-K <sub>α</sub> Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω/2Θ Scans
Scan – Breite	0.9 + 0.14 tan(Θ)
Meßbereich	2° ≤ θ ≤ 74° -8 ≤ h ≤ 9 -14 ≤ k ≤ 15 -32 ≤ l ≤ 32
Reflexzahl: gemessen	5460 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	4542 (R <sub>int</sub> = 0.0908)
beobachtete	4276 ( F /σ ( F ) > 4.0)

### Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-92(Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 340 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: w=1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> ) + (0.1370*P) <sup>2</sup> + 0.42*P] wobei P=(Max(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> ,0)+2*F <sub>o</sub> 2)/3. Wasserstoffatome

	geometrisch eingefügt und reitend isotrop verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1840 (R1=0.0634 für beobachtete Reflexe, 0.0660 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.045
Flack Parameter	x = -0.2(3)
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.39, -0.21 eÅ <sup>-3</sup>

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup>)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	U <sub>äq</sub>
O1	0.6336(3)	0.5937(2)	0.24161(7)	0.0545(6)
O2	0.6471(3)	0.6489(2)	0.32396(8)	0.0696(8)
O3	1.0575(3)	0.4590(2)	0.28672(9)	0.0695(8)
O4	1.2802(3)	0.5458(1)	0.39791(7)	0.0495(5)
O5	1.2310(3)	0.9169(1)	0.37730(8)	0.0557(6)
C1	0.7084(4)	0.6393(2)	0.28226(9)	0.0495(8)
C2	0.8864(4)	0.6795(2)	0.26657(9)	0.0482(7)
C3	1.0107(3)	0.6982(2)	0.31079(8)	0.0413(7)
C4	1.0570(3)	0.8021(2)	0.32301(9)	0.0427(7)
C5	1.1770(4)	0.8196(2)	0.36161(9)	0.0421(7)
C6	1.2547(3)	0.7360(2)	0.38730(9)	0.0423(7)
C7	1.2079(3)	0.6335(2)	0.37554(8)	0.0405(6)
C8	1.0829(4)	0.6136(2)	0.33759(8)	0.0420(7)
C9	1.0278(4)	0.5002(2)	0.3274(1)	0.0488(8)
C10	0.9245(6)	0.4461(3)	0.3690(1)	0.067(1)
C11	0.8346(6)	0.3453(3)	0.3512(1)	0.075(1)
C12	0.7224(6)	0.3620(3)	0.3046(2)	0.080(1)
C13	0.5752(7)	0.4050(3)	0.3044(2)	0.087(2)
C14	0.4769(5)	0.4302(3)	0.2546(2)	0.079(1)
C15	0.4589(4)	0.5477(3)	0.2476(1)	0.0626(10)
C16	0.3631(6)	0.5746(4)	0.1993(2)	0.094(2)
C17	1.4062(4)	0.5626(2)	0.43745(9)	0.0477(7)
C18	1.3284(3)	0.5971(2)	0.48784(9)	0.0439(7)
C19	1.3945(4)	0.6825(2)	0.5148(1)	0.0510(8)
C20	1.3252(5)	0.7117(3)	0.5618(1)	0.0589(9)
C21	1.1890(5)	0.6554(3)	0.5821(1)	0.066(1)
C22	1.1225(5)	0.5712(3)	0.5560(1)	0.070(1)
C23	1.1903(4)	0.5421(3)	0.5085(1)	0.0583(9)
C24	1.1224(4)	1.0061(2)	0.3680(1)	0.0543(8)
C25	1.1832(4)	1.0925(2)	0.4036(1)	0.0492(8)
C26	1.1787(7)	1.0759(3)	0.4560(1)	0.087(2)
C27	1.2381(9)	1.1521(4)	0.4894(2)	0.107(2)
C28	1.3009(8)	1.2458(3)	0.4706(2)	0.098(2)
C29	1.308(1)	1.2611(3)	0.4192(2)	0.119(3)
C30	1.2516(7)	1.1840(3)	0.3858(2)	0.087(2)

## anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
O1	0.050(1)	0.062(1)	0.0506(9)	-0.0100(10)	-0.0022(8)	-0.0122(8)
O2	0.063(1)	0.088(2)	0.058(1)	-0.012(1)	0.010(1)	-0.029(1)
O3	0.078(2)	0.065(1)	0.066(1)	-0.019(1)	0.014(1)	-0.029(1)
O4	0.063(1)	0.0378(8)	0.0478(8)	0.0021(8)	-0.0101(8)	-0.0053(7)
O5	0.058(1)	0.0364(9)	0.072(1)	-0.0027(8)	-0.0201(10)	-0.0048(8)
C1	0.054(1)	0.048(1)	0.046(1)	0.000(1)	-0.004(1)	-0.010(1)
C2	0.053(1)	0.056(1)	0.0359(10)	-0.006(1)	-0.005(1)	-0.0037(10)
C3	0.047(1)	0.046(1)	0.0310(9)	-0.008(1)	0.0004(9)	-0.0038(8)
C4	0.045(1)	0.044(1)	0.040(1)	-0.002(1)	-0.0033(10)	0.0044(9)
C5	0.047(1)	0.037(1)	0.043(1)	-0.005(1)	-0.0009(10)	-0.0020(9)
C6	0.043(1)	0.044(1)	0.040(1)	-0.001(1)	-0.0057(9)	-0.0044(9)
C7	0.046(1)	0.038(1)	0.0367(10)	0.000(1)	0.0000(9)	-0.0041(8)
C8	0.049(1)	0.042(1)	0.0356(10)	-0.006(1)	0.0030(9)	-0.0069(9)
C9	0.058(2)	0.042(1)	0.047(1)	-0.004(1)	-0.003(1)	-0.0093(10)
C10	0.098(3)	0.057(2)	0.047(1)	-0.022(2)	0.000(1)	0.003(1)
C11	0.103(3)	0.055(2)	0.067(2)	-0.026(2)	-0.007(2)	0.006(1)
C12	0.089(3)	0.061(2)	0.091(2)	-0.027(2)	0.002(2)	-0.003(2)
C13	0.093(3)	0.067(2)	0.101(3)	-0.011(2)	0.036(2)	-0.007(2)
C14	0.052(2)	0.075(2)	0.111(3)	-0.015(2)	-0.005(2)	-0.011(2)
C15	0.046(2)	0.068(2)	0.073(2)	-0.007(1)	0.000(1)	-0.018(1)
C16	0.077(3)	0.088(3)	0.117(3)	-0.016(2)	-0.038(2)	-0.012(2)
C17	0.051(1)	0.045(1)	0.047(1)	0.009(1)	-0.006(1)	-0.003(1)
C18	0.047(1)	0.040(1)	0.044(1)	0.007(1)	-0.008(1)	0.0012(9)
C19	0.053(2)	0.053(1)	0.048(1)	-0.001(1)	-0.011(1)	-0.002(1)
C20	0.064(2)	0.064(2)	0.049(1)	0.012(1)	-0.017(1)	-0.013(1)
C21	0.062(2)	0.091(2)	0.045(1)	0.019(2)	-0.003(1)	-0.009(1)
C22	0.059(2)	0.090(2)	0.061(2)	0.001(2)	0.007(1)	0.003(2)
C23	0.060(2)	0.057(2)	0.058(1)	-0.006(1)	-0.004(1)	-0.003(1)
C24	0.062(2)	0.040(1)	0.061(1)	-0.002(1)	-0.015(1)	0.001(1)
C25	0.049(1)	0.039(1)	0.060(1)	0.000(1)	0.000(1)	-0.001(1)
C26	0.116(3)	0.081(2)	0.063(2)	-0.040(3)	0.019(2)	-0.008(2)
C27	0.150(5)	0.107(3)	0.063(2)	-0.022(4)	0.017(3)	-0.028(2)
C28	0.124(4)	0.070(2)	0.101(3)	-0.022(3)	-0.001(3)	-0.038(2)
C29	0.191(7)	0.058(2)	0.109(3)	-0.051(3)	-0.011(4)	-0.007(2)
C30	0.142(4)	0.049(2)	0.071(2)	-0.027(2)	-0.008(2)	0.006(1)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(Å<sup>2</sup>)

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H2A	0.93775	0.62861	0.24320	0.065(7)
H2B	0.87227	0.74546	0.24790	0.065(7)
H4	1.00786	0.85878	0.30548	0.054(8)
H6	1.33788	0.74899	0.41232	0.037(7)
H10A	0.83817	0.49518	0.38175	0.11(1)
H10B	1.00101	0.42892	0.39730	0.11(1)

H11A	0.92127	0.29229	0.34325	0.11(1)
H11B	0.76403	0.31822	0.37904	0.11(1)
H12	0.76530	0.33856	0.27324	0.29(6)
H13	0.52422	0.42215	0.33572	0.08(1)
H14A	0.53861	0.40040	0.22550	0.086(9)
H14B	0.36331	0.39793	0.25583	0.086(9)
H15	0.40078	0.57893	0.27741	0.065(10)
H16A	0.42954	0.55265	0.17006	0.15(1)
H16B	0.34451	0.64975	0.19780	0.15(1)
H16C	0.25373	0.53880	0.19918	0.15(1)
H17A	1.48742	0.61617	0.42602	0.050(6)
H17B	1.47007	0.49745	0.44279	0.050(6)
H19	1.48648	0.72066	0.50118	0.057(9)
H20	1.37060	0.76916	0.57965	0.07(1)
H21	1.14243	0.67480	0.61367	0.10(1)
H22	1.03113	0.53307	0.56996	0.09(1)
H23	1.14264	0.48542	0.49060	0.07(1)
H24A	1.00281	0.98846	0.37499	0.072(7)
H24B	1.13198	1.02872	0.33244	0.072(7)
H26	1.13516	1.01258	0.46883	0.11(2)
H27	1.23559	1.14000	0.52470	0.09(1)
H28	1.33855	1.29842	0.49291	0.10(2)
H29	1.35055	1.32454	0.40632	0.16(3)
H30	1.26082	1.19494	0.35050	0.12(2)

**(Z)-Isomer: (15S, 12Z)-5,7-Di-O-benzyl-12,13-dehydrocurvularin ((Z)-87)**

Ausbeute: 122 mg (0.259 mmol, 10 %), farbloser, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0.48$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{23} = 12.8$  (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_5$  (470.21 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 471.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 493.3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 509.3  $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 963.5  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 979.5  $[2\text{M}+\text{K}]^+$ .

ESI-HRMS (pos.): m/z = 493.2006  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ber.: 493.1991 g/mol).

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , Signalverbreiterung):  $\delta$  [ppm] = 7.50-7.28 (m, 10H, CH, Bn); 6.51 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-6); 6.51 (d, 1H,  $^4J = 1.8$  Hz, H-4); 5.54-5.25 (m, 2H, H-12, H-13); 5.06, 5.05 (2s,  $2 \times \text{H}$ ,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn); 4.99-4.87 (m, 1H, H-15); 4.02-3.81 (br, 1H, H-2a); 3.79-3.56 (br, 1H, H-2b); 3.16-2.90 (br, 2H, H-10); 2.61-2.39 (m, 1H, H-11a); 2.36-2.04 (m, 3H, H11b, H-14); 1.22 (d, 3H,  $^3J = 6.6$  Hz, 15- $\text{CH}_3$ ).

75.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 206.5 (C-9); 170.8 (C-1); 160.7 (C-5); 158.5 (C-7); 136.4, 136.2, 136.1 (C-3;  $2 \times \text{C}_i$ , Bn); 132.3 (C-12); 128.7 ( $\text{C}_m$ , Bn); 128.2 ( $\text{C}_p$ , Bn); 127.6, 127.4 ( $\text{C}_o$ , Bn); 125.0 (C-13); 123.5 (C-8); 110.1 (C-4); 99.6 (C-6); 70.9, 70.3 ( $\text{CH}_2$ , Bn); 70.4 (C-15); 44.8 (C-10); 39.0 (C-14); 34.3 (C-2); 23.5 (C-11); 20.1 (15- $\text{CH}_3$ ).

**(S)-Curvularin (15)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.

Ansatz: (**E**)-**87** (50 mg, 0.106 mmol), 10 % Pd/C (15 mg), THF/MeOH 1:1 (5 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 3.5:1).

Ausbeute: 26.4 mg (0.0904 mmol, 85 %), farblose Kristalle (aus Methanol/Toluol),  $R_f = 0.37$  (CH/EE/AcOH 60:30:1), Schmp. = 203 °C, Schmp. (isoliert aus Basidomycet) = 202 °C, Schmp.(Lit.)<sup>29b</sup> = 203 °C, Schmp.(Lit.)<sup>28b,36</sup> = 206-207 °C,  $[\alpha]_D^{23} = -33.0$  (c = 2.0, EtOH),  $[\alpha]_D^{23}$  (Lit.)<sup>36</sup> = -33.9 (c = 2.0, EtOH),  $[\alpha]_D^{20}$  (Lit.)<sup>29b</sup> = -28.3 (c = 1.06, EtOH).

$C_{16}H_{20}O_5$  (292.13 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 247.1 [M-CO<sub>2</sub>-H]<sup>-</sup>, 291.1 [M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 315.1220 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 315.1208 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9.17 (br s, 1H, 7-OH); 8.75 (br s, 1H, 5-OH); 6.38 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-6); 6.33 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4); 4.94-4.87 (m, 1H, H-15); 3.77 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, H-2a); 3.68 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, H-2b); 3.10 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, H-10a); 2.75 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, H-10b); 1.78-1.70 (m, 1H, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, H-11a); 1.63-1.22 (m, 7H, H-11b, H-12, H-13, H-14); 1.10 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 206.7 (C-9); 171.0 (C-1); 160.1 (C-5); 158.2 (C-7); 136.9 (C-3); 121.3 (C-8); 112.2 (C-4); 102.4 (C-6); 72.6 (C-15); 44.0 (C-10); 39.7 (C-2); 32.9 (C-14); 27.5 (C-12); 24.6 (C-13); 23.5 (C-11); 20.6 (15-CH<sub>3</sub>).

**Kristalldaten für 15**

Summenformel	$C_{16}H_{20}O_5$		
Molgewicht	292.32 g mol <sup>-1</sup>		
Absorption	$\mu = 0.80 \text{ mm}^{-1}$		
Kristallgröße	0.064 x 0.192 x 0.32 mm <sup>3</sup> farblose Platte		
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> (monoklin)		
Gitterkonstanten	a = 7.108(6) Å		
(berechnet aus	b = 7.426(2) Å	$\beta = 88.02(4)^\circ$	
20 Reflexen mit	c = 14.166(10) Å		
$3^\circ < \Theta < 16^\circ$ )	V = 746.3(9) Å <sup>3</sup>	z = 2	F(000) = 312
Temperatur	-80 °C		
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.299 \text{ g cm}^{-3}$		

**Datensammlung**

Diffraktometer	Turbo CAD4
Strahlung	Cu-K <sub>α</sub> Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega/2\Theta$ Scans
Scan – Breite	0.9 + 0.14 tan( $\Theta$ )

Meßbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 70^\circ$ $-7 \leq h \leq 8$ $-9 \leq k \leq 7$ $-17 \leq l \leq 17$
Reflexzahl: gemessen	2767 (mit Friedel Paaren)
unabhängige beobachtete	2361 ( $R_{\text{int}} = 0.0790$ ) 1733 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

#### Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-92(Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 205 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1311*P)^2]$ wobei $P=(\text{Max}(F_o^2,0)+2*F_o^2)/3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend isotrop verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.2211$ ( $R1=0.0752$ für beobachtete Reflexe, 0.1088 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 1.032$
Flack Parameter	$x = -0.3(6)$
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.37, -0.42 $e\text{\AA}^{-3}$

#### Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i * a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	0.3854(7)	0.2491(8)	0.4281(4)	0.022(2)
C2	0.4535(7)	0.3030(8)	0.5139(4)	0.023(2)
C3	0.3539(8)	0.2683(8)	0.5969(4)	0.025(2)
C4	0.1757(8)	0.1856(8)	0.5961(4)	0.025(2)
C5	0.1063(8)	0.1346(8)	0.5102(4)	0.026(2)
C6	0.2107(8)	0.1585(8)	0.4256(4)	0.024(2)
O7	0.4126(6)	0.3194(6)	0.6833(3)	0.030(1)
O8	-0.0692(6)	0.0617(7)	0.5034(3)	0.034(1)
C9	0.4854(7)	0.3064(8)	0.3360(4)	0.022(2)
C10	0.3754(8)	0.4495(9)	0.2849(4)	0.024(2)
O11	0.2445(6)	0.5350(6)	0.3225(3)	0.032(1)
O12	0.4305(6)	0.4656(6)	0.1962(3)	0.030(1)
C13	0.3430(10)	0.6113(9)	0.1414(5)	0.037(2)
C14	0.2007(10)	0.533(1)	0.0751(5)	0.041(2)
C15	0.0392(9)	0.423(1)	0.1243(5)	0.040(2)
C16	0.0837(9)	0.220(1)	0.1288(5)	0.037(2)
C17	-0.0552(9)	0.112(1)	0.1919(5)	0.038(2)
C18	-0.0401(7)	0.1440(9)	0.2963(5)	0.031(2)
C19	0.1469(8)	0.0858(7)	0.3346(4)	0.025(2)

C20	0.502(1)	0.705(1)	0.0865(5)	0.052(3)
O21	0.2446(6)	-0.0228(6)	0.2898(3)	0.033(1)

Atom	anisotrope Auslenkungsparameter					
	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
C1	0.020(3)	0.021(3)	0.025(3)	0.005(2)	-0.004(2)	0.000(2)
C2	0.017(3)	0.021(3)	0.032(3)	-0.004(2)	-0.006(2)	0.003(3)
C3	0.025(3)	0.028(3)	0.024(3)	0.002(2)	-0.004(2)	-0.001(2)
C4	0.018(3)	0.029(3)	0.027(3)	-0.001(2)	-0.002(2)	0.006(3)
C5	0.023(3)	0.018(3)	0.037(3)	0.002(2)	-0.006(3)	-0.003(3)
C6	0.017(2)	0.025(3)	0.030(3)	0.002(2)	-0.001(2)	0.000(2)
O7	0.026(2)	0.040(3)	0.025(2)	-0.002(2)	-0.008(2)	0.001(2)
O8	0.023(2)	0.049(3)	0.030(2)	-0.017(2)	0.000(2)	-0.007(2)
C9	0.016(3)	0.021(3)	0.029(3)	-0.001(2)	0.003(2)	0.000(2)
C10	0.023(3)	0.030(3)	0.020(3)	0.000(3)	-0.002(2)	-0.001(3)
O11	0.027(2)	0.037(3)	0.033(2)	0.009(2)	-0.001(2)	0.004(2)
O12	0.029(2)	0.035(2)	0.025(2)	0.001(2)	0.000(2)	-0.001(2)
C13	0.051(4)	0.032(4)	0.029(3)	0.000(3)	-0.003(3)	0.009(3)
C14	0.041(4)	0.052(5)	0.030(3)	-0.001(3)	-0.009(3)	0.006(3)
C15	0.028(3)	0.055(5)	0.036(4)	0.002(3)	-0.011(3)	0.007(3)
C16	0.032(3)	0.049(4)	0.030(3)	0.004(3)	-0.005(3)	-0.008(3)
C17	0.024(3)	0.050(4)	0.040(4)	-0.007(3)	-0.007(3)	-0.003(3)
C18	0.010(2)	0.041(4)	0.042(4)	0.000(3)	-0.003(2)	-0.001(3)
C19	0.027(3)	0.020(3)	0.030(3)	-0.006(3)	-0.005(2)	0.001(3)
C20	0.056(5)	0.062(5)	0.037(4)	-0.008(4)	-0.008(4)	0.017(4)
O21	0.027(2)	0.034(3)	0.039(2)	0.003(2)	-0.008(2)	-0.007(2)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(Å<sup>2</sup>)

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H2	0.57038	0.36466	0.51560	0.01(1)
H4	0.10489	0.16547	0.65323	0.05(2)
H7	0.54(1)	0.363(5)	0.6760(9)	0.08(3)
H8	-0.112(3)	0.0613(7)	0.565(4)	0.02(2)
H9A	0.61165	0.35390	0.34971	0.02(1)
H9B	0.50244	0.20006	0.29441	0.02(1)
H13	0.27927	0.69895	0.18554	0.02(1)
H14A	0.26803	0.45462	0.02880	0.09(2)
H14B	0.14452	0.63358	0.03953	0.09(2)
H15A	0.01684	0.46957	0.18925	0.05(1)
H15B	-0.07775	0.44110	0.08946	0.05(1)
H16A	0.08345	0.17015	0.06396	0.03(1)
H16B	0.21199	0.20442	0.15256	0.03(1)
H17A	-0.18488	0.14108	0.17372	0.02(1)
H17B	-0.03472	-0.01822	0.17925	0.02(1)
H18A	-0.14255	0.07791	0.33039	0.04(1)
H18B	-0.05837	0.27400	0.30917	0.04(1)
H20A	0.59451	0.74955	0.13050	0.06(2)
H20B	0.45147	0.80550	0.05077	0.06(2)
H20C	0.56306	0.61867	0.04269	0.06(2)

**(15S, 12E)-12,13-Dehydrocurvularin (88)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7.

Ansatz: (**E**)-**87** (37.3 mg, 0.0794 mmol), 0.079M BBr<sub>3</sub>-Lsg. in Dichlormethan (2 ml, 0.160 mmol)

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 3.5:1).

Ausbeute: 18.4 mg (0.0638 mmol, 80 %), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.18 (CH/EE/AcOH 60:30:1), [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = 1.5 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (290.12 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 244.9 [M-CO<sub>2</sub>-H]<sup>-</sup>, 289.0 [M-H]<sup>-</sup>, 579.1 [2M-H]<sup>-</sup>, 869.0 [3M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 313.1051 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 313.1052 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8.23-9.10 (br s, 5-OH, 7-OH); 6.35 (br s, 1H, H-6); 6.27 (br s, 1H, H-4); 5.60-5.53 (m, 1H, H-12); 5.33-5.52 (m, 1H, H-13); 5.04-4.92 (m, 1H, H-15); 3.84 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, H-2a); 3.38 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, H-2b); 3.10 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 17.7 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J = 3.7 Hz, H-10a); 2.97-2.86 (m, 1H, H-10b, teilw. vom H<sub>2</sub>O-Signal aus Aceton-d<sub>6</sub> verdeckt); 2.34-2.20 (m, 2H, H-11a, H-14a); 2.04-1.88 (m, 2H, H-11b, H-14b); 1.20 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 205.8 (C-9); 170.5 (C-1); 158.6 (C-5); 156.0 (C-7); 134.1 (C-3); 132.7 (C-12); 126.7 (C-13); 121.1 (C-8); 111.0 (C-4); 101.2 (C-6); 69.3 (C-15); 44.7 (C-10); 39.4, 37.7 (C-2, C-14); 25.1 (C-11); 20.2 (15-CH<sub>3</sub>).

**(15S, 12Z)-12,13-dehydrocurvularin (89)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7.

Ansatz: (**Z**)-**87** (40 mg, 0.085 mmol), 0.085 M BBr<sub>3</sub>-Lsg. in absol. Dichlormethan (2 ml, 0.170 mmol).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 120:40:1).

Ausbeute: 20.2 mg (0.079 mmol, 82 %), wachsartiger Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.32 (CH/EE/AcOH 50:50:1), [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -18.0 (c = 0.75, MeOH).

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (290.12 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 244.9 [M-CO<sub>2</sub>-H]<sup>-</sup>, 289.0 [M-H]<sup>-</sup>, 579.1 [2M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 313.1043 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 313.1052 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10.83-9.55 (br s, 7-OH); 9.47-8.54 (br s, 1H, 5-OH); 6.38 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-6); 6.33 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4); 5.62-5.27 (m, 2H, H-12, H-13); 4.93-4.87 (m, 1H, H-15); 3.81 (s, 2H, H-2); 3.23 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz,

$^3J = 8.1$  Hz,  $^3J = 5.2$  Hz, H-10a); 2.89 (ddd, 1H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, H-10b); 2.51-2.41 (m, 1H, H-11a); 2.39-2.17 (m, 3H, H-11b, H-14); 1.18 (d, 3H,  $^3J = 6.6$  Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 206.0 (C-9); 170.7 (C-1); 161.3, 161.2 (C-5, C-7); 138.4 (C-3); 133.2 (C-12); 125.7 (C-13); 118.9 (C-8); 113.1 (C-4); 102.8 (C-6); 70.9 (C-15); 44.6 (C-10); 40.1 (C-2); 33.9 (C-14); 24.6 (C-11); 19.9 (15-CH<sub>3</sub>).

### (15S)-5,7-Di-O-benzyl-cyclopropa[12,13]curvularin (**93**)

#### Variante A<sup>152</sup>.

(*E*)-**87** (90 mg, 0.188 mmol) wird in absol. Dichlorethan (6 ml) bei Raumtemp. mit Diethylzink-Lösung (1.12 ml, 1 M in Hexan) und Diiodmethan (0.156 ml, 513 mg, 1.92 mmol) versetzt. Die Lösung wird innerhalb von einer Minute gelblich-trüb, und es wird 30 Minuten bei 40 °C gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wird ges. Ammoniumchlorid-Lösung (30 ml) zugegeben, 5 Minuten weitergerührt und die Mischung mit Dichlormethan (3 × 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Präparative HPLC ergibt 45 mg (50 %) (*E*)-**87**, 10.1 mg Nebendiastereomer **93b** und 14.6 mg **93a**.

Die R<sub>f</sub>-Werte beider Cyclopropan-Addukte sind identisch mit dem R<sub>f</sub>-Wert des Edukts. Kontrolle des Umsatzes der Reaktion erfolgt mittels <sup>1</sup>H-NMR der rohen Produktmischung.

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 75 % → 95 % CH<sub>3</sub>CN, 30 min): R<sub>t</sub> [min] = 18.1 (**93b**), 18.6 (**93a**).

Präparative HPLC (LUNA C18, 250 × 50 mm, 75 % → 95 % CH<sub>3</sub>CN, 90 min): R<sub>t</sub> [min] = 63.0 (Edukt (*E*)-**87**), 68.8 (**93b**), 70.5 (**93a**).

#### Variante B<sup>153</sup>.

Diethylzink-Lösung 1 M in Hexan (4.26 ml, 4.16 mmol) wird in absol. Dichlormethan (15 ml) wird auf 0 °C gekühlt. Trifluoressigsäure (0.325 ml, 4.16 mmol) wird über ein Gummiseptum zugespritzt und die Mischung 20 Minuten bei 0 °C gerührt. Danach wird Diiodmethan (0.340 ml, 4.16 mmol) zugegeben und nochmals 20 Minuten bei 0 °C gerührt. Zu dieser Mischung wird bei Raumtemp. (*E*)-**87** (200 mg, 0.426 mmol) in absol. Dichlorethan (10 ml) zugespritzt und die Lösung bei Raumtemp. zwei Stunden gerührt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog Variante A. Durch präparativer HPLC lässt sich nur das Hauptdiastereomer **93a** (26 mg, 53.7 mmol, 13 %) isolieren.

<sup>152</sup> Synthese erfolgt nach Ref. 95.

<sup>153</sup> Synthese erfolgt nach Ref. 98.

Nebendiastereomer (**93b**):

Ausbeute: 10.1 mg (0.0209 mmol, 11 %), farbloser glasartiger Feststoff,  $R_f = 0.58$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{21} = -19.7$  ( $c = 0.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_5$  (484.23 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 507.3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $523.3$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ ,  $538.2$   $[\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 485.2317$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ber.: 485.2328 g/mol).

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR<sup>154</sup> ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.49-7.21 (m, 10H, CH, Bn); 6.53 (d, 1H,  $^4J = 1.8$  Hz, H-6); 6.51 (d, 1H,  $^4J = 1.8$  Hz, H-4); 5.02-4.92 (m, 5H, H-15,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn); 3.88 (d, 1H,  $^2J = 15.4$  Hz, H-2a); 3.26 (d, 1H,  $^2J = 15.4$  Hz, H-2b); 3.12-3.03 (m, 1H, H-10a); 2.68 (ddd, 1H,  $^2J = 19.4$  Hz,  $^3J = 12.1$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, H-10b); 2.49-2.40 (m, 1H, H-11a); 2.08-2.03 (m, 1H, H-14a); 1.18 (d, 3H,  $^3J = 5.9$  Hz, 15- $\text{CH}_3$ ); 1.18-1.01 (m, 1H, H-12); 0.88-0.76 (m, 1H, H-14b); 0.52-0.37 (m, 1H, H-11b); 0.36-0.24 (m, 1H, H-13); 0.23-0.11 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , Cyclopropyl).

75.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR<sup>154</sup> ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 207.5 (C-9); 171.5 (C-1); 160.1 (C-5); 156.1 (C-7); 136.6, 136.5 (C<sub>i</sub>, Bn); 133.0 (C-3); 128.79, 128.75 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.3, 128.1 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.7, 127.1 (C<sub>m</sub>, Bn); 125.9 (C-8); 110.0 (C-4); 99.9 (C-6); 73.1 (C-15); 70.6, 70.4 ( $\text{CH}_2$ , Bn); 43.9 (C-10); 40.8, 39.2 (C-2, C-14); 28.0 (C-11); 21.3 (15- $\text{CH}_3$ ); 17.9, 15.8 (C-12, C-13); 11.5 ( $\text{CH}_2$ -Cyclopropan).

Hauptdiastereomer (**93a**):

Ausbeute: 14.6 mg (0.0302 mmol, 16 %), farbloser glasartiger Feststoff,  $R_f = 0.58$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{21} = -20.0$  ( $c = 0.75$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_5$  (484.23).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 507.3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $523.3$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 485.2327$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ber.: 485.2328 g/mol).

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR<sup>154</sup> ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.40-7.25 (m, 10H, CH, Bn); 6.52 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-6); 6.50 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-4); 5.13-4.96 (br, 1H, H-15); 5.04, 5.02 (2s,  $2 \times 2\text{H}$ ,  $2 \times \text{CH}_2$ -Bn); 4.04-4.23 (br, H-2a); 3.48-2.94 (br, H-2b, H-10); 2.11-1.90 (br, H-11a, H-14a); 1.16 (d, 3H,  $^3J = 6.6$  Hz, 15- $\text{CH}_3$ ); 1.08-0.70 (br, H-14b, H-11b, H-12); 0.64-0.35 (br, H-13); 0.32-0.15 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -Cyclopropyl).

75.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR<sup>154</sup> ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 136.5, 136.3 (C<sub>i</sub>, Bn); 128.8 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.3 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.8 (C<sub>m</sub>, Bn); 99.8 (C-6); 71.3 (C-15); 70.9, 70.3 ( $\text{CH}_2$ , Bn); 44.0 (C-10); 39.5 (C-14).

<sup>154</sup> Die NMR-Signale des Nebendiastereomers **93b** gut aufgelöst, bei dem Hauptdiastereomer **93a** lässt sich erhebliche Signalverbreiterung beobachten, aufgrund dessen können bei **93a** nur einige charakteristische Signale exakt angegeben werden und die meisten Signale im  $^{13}\text{C}$ -NMR sind nicht detektierbar.

**(15S)-Cyclopropa[12,13]curvularin (94)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.

Ansatz: **93a** (10 mg, 0.0206 mmol), 10 % Pd/C (5 mg), THF/MeOH 1:1 (4 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 140:40:1).

Ausbeute: 5.2 mg (0.0171 mmol, 83 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.53$  (CH/EE/AcOH 50:50:1),  $[\alpha]_D^{21} = -12.9$  (c = 0.5, MeOH).

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 30 % → 50 % CH<sub>3</sub>CN, 30 min, 0.1 % TFA):  $R_t$  [min] = 27.7.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (304.13 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 303.1 [M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 327.1206 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 327.1208 g/mol).

400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR, <sup>1</sup>H-COSY, HMQC, HMBC (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8.91 (br s, 1H, 7-OH); 8.63 (br s, 1H, 5-OH); 6.37 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-6); 6.31 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4); 4.94-4.88 (m, 1H, H-15); 4.05 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 14.4 Hz, H-2a); 3.31 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 14.7 Hz, H-2b); 3.17-3.11 (m, 2H, H-10); 2.45 (m, 1H, H-11a); 2.02-1.95 (m, 1H, H-14a); 1.13 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 15-CH<sub>3</sub>); 0.98-0.76 (m, 3H, H-14b, H11b, H12); 0.68-0.58 (m, 1H, H-13); 0.26-0.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, Cyclopropan).

100.6 MHz-<sup>13</sup>C-NMR, HMQC, HMBC (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 206.0 (C-9); 170.7 (C-1); 159.6 (C-5); 157.1 (C-7); 135.8 (C-3); 123.0 (C-8); 111.0 (C-4); 102.5 (C-6); 71.3 (C-15); 44.1 (C-10); 39.7 (C-2); 39.2 (C-14); 27.9 (C-11); 18.9 (C-12); 18.7 (15-CH<sub>3</sub>); 12.2 (CH<sub>2</sub>, Cyclopropyl); 12.0 (C-13).

**(15S)-Cyclopropa[12,13]curvularin (95)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.

Ansatz: **93b** (7.1 mg, 0.0147 mmol), 10 % Pd/C (3 mg), THF/MeOH 1:1 (4 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 140:40:1).

Ausbeute: 4.0 mg (0.01316 mmol, 89 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.53$  (CH/EE/AcOH 50:50:1)  $[\alpha]_D^{21} = -42.2$  (c = 0.4, EtOH).

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (304.13 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 302.9 [M-H]<sup>-</sup>, 607.3 [2M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 327.1217 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 327.1208 g/mol).

400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR, <sup>1</sup>H-COSY, HMQC, HMBC (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9.04 (br s, 1H, 7-OH); 8.60 (br s, 1H, 5-OH); 6.35-6.34 (m, 2H, H-6, H-4); 5.03-4.96 (m, 1H, H-15); 3.76 (d,

1H,  $^2J = 15.3$  Hz, H-2a); 3.32 (d, 1H,  $^2J = 15.3$  Hz, H-2b); 3.11 (ddd, 1H,  $^2J = 19.2$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz, H-10a); 2.66 (ddd, 1H,  $^2J = 15.7$  Hz,  $^3J = 11.7$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz, H-10b); 2.40-2.32 (m, 1H, H-11a); 2.03 (m, 1H, H-14a); 1.13 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz, 15-CH<sub>3</sub>); 1.11-0.99 (m, 1H, H-12); 0.82-0.73 (m, 1H, H-14b); 0.57-0.49 (m, 1H, H-11b); 0.39-0.30 (m, 1H, H-13); 0.17-0.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, Cyclopropan).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR, HMQC, HMBC (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 207.3 (C-9); 171.6 (C-1); 159.7 (C-5); 156.4 (C-7); 134.8 (C-3); 123.1 (C-8); 111.8 (C-4); 102.3 (C-6); 73.1 (C-15); 43.8 (C-10); 41.4 (C-14); 39.6 (C-2); 28.9 (C-11); 21.3 (15-CH<sub>3</sub>); 18.8 (C-12); 16.3 (C-13); 11.6 (CH<sub>2</sub>, Cyclopropyl).

### (15S)-5,7-Di-O-benzyl-12,13-trans-dihydroxycurvularin (96)

*N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (23 mg, 0.195 mmol) und eine Spatelspitze K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O werden in H<sub>2</sub>O (1 ml), Aceton, *t*BuOH und THF (je 0.68 ml) gelöst. Die Mischung wird zu einer Lösung von (*E*)-**87** (80 mg, 0.17 mmol) in Aceton (1 ml) und THF (0.5 ml) gegeben und 16 Stunden kräftig gerührt. Dann wird nochmals *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (23 mg, 0.195 mmol) und eine Spatelspitze Kaliumosmat zugegeben und einen weiteren Tag gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wird Natriumdithionit-Lösung (10 ml) sowie eine Spatelspitze Talkum zugegeben und 15 Minuten gerührt. Die festen Bestandteile werden über eine Fritte abfiltriert. Danach wird Wasser (10 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung dreimal mit Ethylacetat (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N HCl und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (je 10 ml) gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet filtriert und i. Vak. eingengt. Chromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 100:1 ergibt das Diol **96** als Diastereomeregemisch.

Ausbeute: 73 mg (0.145 mmol, 85 %), brauner amorpher Feststoff, Diastereomerenverhältnis: 2:1, R<sub>f</sub>(Diastereomer A) = 0.35, R<sub>f</sub>(Diastereomer B) = 0.26 (CH/EE 1:1),  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = 9,5$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub> (504.22 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 505.3 [M+H]<sup>+</sup>, 527.3 [M+Na]<sup>+</sup>, 543.3 [M+K]<sup>+</sup>, 1031.6 [2M+Na]<sup>+</sup>, 1047.6 [2M+K]<sup>+</sup>, 1535.9 [3M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 527.2052 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 527.2046 g/mol).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR<sup>155</sup> (Methanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  [ppm] = 205.9 (C-9); 170.3 (C-1); 136.6, 136.5, 136.4 (C<sub>i</sub>, Bn); 128.55, 128.47, 128.03, 128.00, 127.94, 127.90, 127.79, 127.69 (C<sub>o</sub>, C<sub>m</sub>, C<sub>p</sub>,

<sup>155</sup> Aufgrund des Gemisches der Diastereomere und zusätzlich Signalverbreiterung in <sup>1</sup>H-NMR ist das Spektrum sehr komplex, es sind nur einige charakteristische Signale des <sup>13</sup>C-NMR angegeben.

Bn); 110.7 (C-4); 99.2 (C-6); 70.8, 70.5, 70.3, 70.0, 69.5, 67.2 (C-12, C-13, C-15); 26.5 (C-11); 20.9, 20.8 (15-CH<sub>3</sub>).

### **(15S)-12,13-trans-Dihydroxycurvularin (97)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.

Ansatz: **96** (63 mg, 0.125 mmol), 10 % Pd/C (20 mg), THF/MeOH 1:1 (10 ml).

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 10 % → 30 % CH<sub>3</sub>CN, 0.1 % TFA, 30 min):  
R<sub>t</sub> [min] = 17.3 (**97b**), 18.4 (**97a**).

Präparative HPLC (LUNA C18, 250 × 50 mm, 10 % → 30 % CH<sub>3</sub>CN, 0.1 % TFA, 90 min):  
R<sub>t</sub> [min] = 59.1 (**97b**, Nebendiastereomer), 61.1 (**97a**, Hauptdiastereomer), nicht base-line-getrennt.

In den nach präparativer HPLC erhaltenen Produkten können **97a** und **97b** zunächst massenspektroskopisch nachgewiesen werden. Eine detailliertere Charakterisierung ist nicht möglich, da in Lösung (Aceton-d<sub>6</sub>) innerhalb von Stunden allmählich Zersetzung der Substanzen eintritt.

#### Nebendiastereomer: **97b**

Ausbeute: 12 mg (0.037 mmol, 30%), brauner, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.74 (Dichlormethan/Methanol 20:1).

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub> (324.12 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 322.9 [M-1]<sup>-</sup>.

#### Hauptdiastereomer: **97a**

Ausbeute: 24 mg (0.074 mmol, 60%), brauner, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.68 (Dichlormethan/Methanol 20:1).

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub> (324.12 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 322.9 [M-1]<sup>-</sup>.

### **(S)-Di-O-benzyl-13-oxocurvularin (98)**

Zu (15S, 12E)-5,7-Di-O-benzyl-12,13-dehydrocurvularin (**E**)-**87** (100 mg, 0.212 mmol), gelöst in absol. THF (5 ml), wird bei 0 °C eine 2 M Lösung von BH<sub>3</sub> × SMe<sub>2</sub>-Lsg. in THF (120 µl, 0.240 mmol) zugespritzt. Man lässt die Lösung innerhalb von 75 Minuten auf Raumtemp. aufwärmen. Dann werden 6 N NaOH-Lsg. (50 µl, 0.3 mmol) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lsg. (30%-ig in H<sub>2</sub>O, 70 µl, 0.6 mmol) zugegeben. Es wird eine Stunde bei Raumtemp. sowie 15 Minuten bei 50 °C gerührt, wobei sich die Lösung allmählich rosa färbt. Dann wird ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (20 ml) zugegeben. Die organischen Lösungsmittel werden i. Vak. entfernt. Die

wässrige Mischung wird mit Dichlormethan (3 × 25 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (25 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die rohe Mischung der Alkohole bleibt als gelber amorpher Feststoff (95 mg) zurück.

Zu Oxalsäuredichlorid (24 µl, 35 mg, 0.375 mmol) in absol. Dichlormethan (3 ml) wird bei -60 °C absol. DMSO (39 µl, 43 mg, 0.551 mmol) über ein Gummiseptum zugespritzt und 5 Minuten gerührt. Der rohe Alkohol in absol. Dichlormethan (3 ml) wird dann zugespritzt, und die Spritze mit absol. Dichlormethan (2 × 1 ml) nachgespült. Nach 15 Minuten wird Triethylamin (193 µl, 139 mg, 1.38 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wird innerhalb von 6 Stunden auf Raumtemp. erwärmt. Dichlormethan (50 ml) wird zugegeben und die Lösung mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 20 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgt mittels präparativer HPLC.

Ausbeute: 16 mg (0.0329 mmol, 16 %), farbloses Öl,  $R_f = 0.45$  (CH/EE 2:1),  $[\alpha]_D^{21} = 2.6$  (c = 0.2, CHCl<sub>3</sub>).

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 60 % → 80 % CH<sub>3</sub>CN, 30 min):  $R_t$  [min] = 22.55.

Präparative HPLC (LUNA C18, 250 × 50 mm, 60 % → 80 % CH<sub>3</sub>CN, 90 min):  $R_t$  [min] = 85.55.

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> (486.20 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 509.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 509.1956 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 509.1940 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.39-7.25 (m, 10H, CH, Bn); 6.50 (s, 2H, H-4, H-6); 5.30-5.16 (m, 1H, H-15); 5.02, 5.01 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>-Bn); 3.78 (br d, 2H, <sup>2</sup>J = 15.0 Hz, H-2a); 3.70-3.51 (br s, 1H, H-2b); 3.07-2.97 (m, 1H, H-12a); 2.91-2.37 (br m, 5H, H-10, H-12b, H-14); 2.00-1.86 (m, 2H, H-11); 1.24 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 210.1 (C-13); 206.7 (C-9); 170.0 (C-1); 160.4 (C-5); 157.2 (C-7); 136.4, 136.2 (C<sub>i</sub>, Bn); 133.3 (C-3); 128.83, 128.80 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.3 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.7, 127.5 (C<sub>m</sub>, Bn); 125.1 (C-8); 109.8 (C-4); 99.8 (C-6); 70.8, 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn); 70.7 (C-15); 48.3 (C-14); 42.8, 41.6, 38.7 (C-2, C-10, C-12); 20.4 (15-CH<sub>3</sub>); 16.6 (C-11).

### (S)-13-Oxocurvularin (99)

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.

Ansatz: **98** (14 mg, 0.0288 mmol), 10 % Pd/C (6 mg), THF/MeOH 1:1 (5 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 200:100:1).

Ausbeute: 6.8 mg (0.022 mmol, 77 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.44$  (CH/EE/AcOH 60:30:1).

$C_{16}H_{18}O_6$  (306.11 g/mol).

Aufgrund der allmählichen Zersetzung des Produktes war seine vollständige Charakterisierung nicht möglich.

400 MHz- $^1H$ -NMR,  $^1H$ -COSY, HMQC, HMBC (Methanol- $d_4$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.27 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-6); 6.24 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-4); 5.27-5.16 (m, 1H, H-15); 3.73 (d, 1H,  $^2J = 15.1$  Hz, H-2a); 3.66 (d, 1H,  $^2J = 15.1$  Hz, H-2b); 3.12 (ddd, 1H,  $^2J = 19.1$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, H-12a); 2.85 (ddd, 1H,  $^2J = 19.1$  Hz,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, H-12b); 2.84-2.76 (m, 1H, H-10a); 2.70-2.64 (m, 1H, H-10b); 2.64 (m, 1H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, H-14a); 2.52 (dd, 1H,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, H-14b); 2.00-1.88 (m, 2H, H-11); 1.24 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz, 15- $CH_3$ ).

100.6 MHz- $^{13}C$ -NMR, HMQC, HMBC (Methanol- $d_4$ ):  $\delta$  [ppm] = 212.3 (C-13); 208.8 (C-9); 172.0 (C-1); 160.7 (C-5); 158.3 (C-7); 135.3 (C-3); 122.2 (C-8); 111.7 (C-4); 102.7 (C-6); 71.5 (C-15); 48.9 (C-14, vom Lösungsmittel verdeckt); 43.0 (C-10); 42.6 (C-12); 39.7 (C-2); 20.3 (15- $CH_3$ ); 17.9 (C-11).

### (S)-Hept-6-en-2-ol<sup>102</sup> (100)

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2.

Ansatz: Butenylmagnesiumbromid (21.4 mmol) [frisch hergestellt aus 4-Brom-1-buten (2.88 g, 2.17 ml, 21.4 mmol), Mg-Spänen (520 mg, 21.4 mmol), THF (20 ml)], *S*-Propenoxid (1 ml, 0.83 g, 14.27 mmol), Kupfer(Diodid) (407 mg, 2.14 mmol), THF (20 ml). Ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (20 ml), Eis (20 g), Ether dient zum Extrahieren (3  $\times$  40 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (Pentan/Diethylether 4:1).

Ausbeute: 1.306 g (11.46 mmol, 80 %), farblose Flüssigkeit,  $R_f = 0.38$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{22} = 9.9$  ( $c = 1.45$ ,  $CHCl_3$ ).

$C_7H_{14}O$  (114.11 g/mol).

300 MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.81 (tdd, 1H,  $^3J_{trans} = 16.9$  Hz,  $^3J_{cis} = 10.3$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz, H-6); 5.05-4.93 (m, 2H, H-7); 3.86-3.73 (m, 1H, H-2); 2.11-2.04 (m, 1H, H-5); 1.59-1.30 (m, 4H, H-3, H-4); 1.19 (d, 3H,  $^3J = 6.2$  Hz, H-1).

75.5 MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 138.8 (C-6); 114.7 (C-7); 68.1 (C-2); 38.8 (C-3); 33.8 (C-5); 25.1 (C-1); 23.6 (C-4).

**(S)-[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäure-(1-methylhex-5-en-1-yl)ester (102)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.

Ansatz: (S)-Hept-6-en-2-ol **100** (100 mg, 0.88 mmol), [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäure **41** (336 mg, 0.97 mmol), DCC (217 mg, 1.05 mmol), DMAP (Spatelspitze), absol. Dichlormethan (5 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 40:1).

Ausbeute: 323 mg (0.727 mmol, 83 %), farbloses Öl,  $R_f = 0.64$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{22} = 5.7$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (444.23 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 467.3 [M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 467.2186 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 467.2198 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.46-7.32 (m, 10H, CH, Bn); 6.58 (d, 2H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, CH<sub>o</sub>, Ph); 6.56 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, CH<sub>p</sub>, Ph); 5.78 (tdd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>trans</sub> = 16.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>cis</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5.04 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 5.00-4.91 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH, CH=CH<sub>2</sub>); 3.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-COO); 2.08-2.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 1.63-1.35 (m, 4H, CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.23 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, CHCH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 171.1 (COO); 160.1 (C-O, Ph); 138.5 (C<sub>i</sub>, Bn); 137.0 (C<sub>i</sub>, Ph); 136.6 (CH=CH<sub>2</sub>); 128.7 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.1 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.6 (C<sub>m</sub>, Bn); 114.9 (CH=CH<sub>2</sub>); 108.6 (C<sub>o</sub>, Ph); 100.9 (C<sub>p</sub>, Ph); 71.5 (CH-CH<sub>3</sub>); 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 42.1 (CH<sub>2</sub>-COO); 35.4, 33.5 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 24.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 20.0 (CHCH<sub>3</sub>).

**(S)-6-{2,4-Bis(benzyloxy)-6-[(1-methylhex-5-en-1-yl)oxycarbonylmethyl]phenyl}-6-oxohexansäureallylester (103)**

Die Synthese erfolgt analog zu der von **85**.

Ansatz: **102** (223 mg, 0.502 mmol), Adipinsäuremonoallylester **77** (102.7 mg, 0.548 mmol), Oxalsäuredichlorid (56 µl, 83 mg, 0.652 mmol), Zinntetrachlorid (88 µl, 196 mg, 0.75 mmol).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 15:1).

Ausbeute: 187 mg (0.305 mmol, 61 %), farbloser, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0.47$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{21} = 0.3$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub> (612.31 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 635.4 [M+Na]<sup>+</sup>, 651.3 [M+K]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 635.3000 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 635.2985 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.41-7.34 (m, 10H, CH, Bn); 6.54 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-3, Ph); 6.49 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-5, Ph); 5.98-5.84 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.75 (tdd, 1H,

$^3J_{\text{trans}} = 16.9$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.3$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz, CH=CH<sub>2</sub>); 5.34-5.21 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.04, 5.02 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.96-4.84 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH, CH=CH<sub>2</sub>); 4.56 (d, 2H,  $^3J = 5.9$  Hz, CH-CH<sub>2</sub>, All); 3.61 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.85 (t, 2H,  $^3J = 7.2$  Hz, Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 2.22 (t, 2H,  $^3J = 7.2$  Hz, CH<sub>2</sub>-COOAll); 2.07-2.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH); 1.63-1.32 (m, 8H, CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.21 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz, CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 206.2 (CO, Carbonyl); 173.2 (COOAll); 171.0 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 160.5 (C-4, Ph); 171.0 (C-2, Ph); 138.6 (CH=CH<sub>2</sub>); 136.4, 136.1 (C<sub>i</sub>, Bn); 134.9 (C-6, Ph); 132.4 (CH=CH<sub>2</sub>, All); 128.8 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.4, 128.3 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.8, 127.7 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.7 (C-1, Ph); 118.1 (CH=CH<sub>2</sub>, All); 114.8 (CH=CH<sub>2</sub>); 109.2 (C-5, Ph); 99.5 (C-3, Ph); 71.6 (CH-CH<sub>3</sub>); 70.9, 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn); 65.0 (CH<sub>2</sub>, All); 44.1 (Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 39.3 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 35.4, 34.2, 33.6 (CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-COOAll, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 24.7, 24.6, 23.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 20.1 (CH-CH<sub>3</sub>).

#### (S)-6-{2,4-Bis(benzyloxy)-6-[(1-methylhex-5-en-1-yl)oxycarbonylmethyl]phenyl}-6-oxohexansäure (104)

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.

Ansatz: **103** (880 mg, 1.44 mmol), *p*-Toluolsulfinsäure Li-Salz (328 mg, 2.1 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (83 mg, 0.072 mmol), THF/Methanol 1:1 (40 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 175:50:1).

Ausbeute: 786 mg (1.37 mmol, 95 %), gelbes Öl, R<sub>f</sub> = 0.34 (CH/EE/AcOH 60:30:1),  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 0.3$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>O<sub>7</sub> (572.28 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 457.0 [M-C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>OH-H]<sup>-</sup>, 571.2 [M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 595.2650 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 595.2672 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.41-7.34 (m, 10H, CH, Bn); 6.55 (d, 1H,  $^4J = 1.8$  Hz H-3, Ph); 6.49 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-5, Ph); 5.77 (tdd, 1H,  $^3J_{\text{trans}} = 16.9$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.3$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5.04, 5.02 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.98-4.84 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 3.62 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.85 (t, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz, Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 2.22 (t, 2H,  $^3J = 7.4$  Hz, CH<sub>2</sub>-COOH); 2.07-2.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH); 1.67-1.32 (m, 8H, CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.21 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 206.3 (CO, Carbonyl); 179.6 (COOH); 171.1 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 160.6 (C-4, Ph); 158.1 (C-2, Ph); 138.1 (CH=CH<sub>2</sub>); 136.5, 136.1 (C<sub>i</sub>, Bn); 134.9 (C-6, Ph); 128.8 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.5, 128.3 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.9, 127.7 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.7 (C-1, Ph); 114.8 (CH=CH<sub>2</sub>); 109.2 (C-5, Ph); 99.5 (C-3, Ph); 71.7 (CH-CH<sub>3</sub>); 70.9, 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn);

44.1 (Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 39.3 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 35.4, 33.9, 33.6 (CH<sub>2</sub>-COOH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH); 24.7, 24.3, 23.6 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 20.1 (CH-CH<sub>3</sub>).

**(S)-[3,5-Bis(benzyloxy)-2-(pent-4-enoyl)phenyl]essigsäure-(1-methylhex-5-en-1-yl)ester (105)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.

Ansatz: **104** (730 mg, 1.27 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (64 mg, 0.352 mmol), Pb(OAc)<sub>4</sub> (1.69 g, 3.81 mmol), Pyridin (0.41 ml), absol. Benzol (12 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 18:1).

Ausbeute: 245 mg (0.465 mmol, 38 %), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.55 (CH/EE 6:1), [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = 1.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (526.27 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 549.2 [M+Na]<sup>+</sup>, 565.2 [M+K]<sup>+</sup>, 1075.5 [2M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 549.2631 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 549.2617 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.41-7.33 (m, 10H, CH, Bn); 6.55 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz H-3, Ph); 6.51 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-5, Ph); 5.85-5.69 (m, 2H, 2 × CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5.05, 5.04 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.97-4.88 (m, 5H, 2 × CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>-CH); 3.63 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.96 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 2.39-2.32 (m, 2H, Ph-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.07-2.00 (m, 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH); 1.73-1.28 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH); 1.21 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 205.9 (CO, Carbonyl); 171.0 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 160.6 (C-5, Ph); 158.0 (C-3, Ph); 138.6, 137.8 (2 × CH=CH<sub>2</sub>); 136.5, 136.1 (C<sub>i</sub>, Bn); 135.0 (C-1, Ph); 128.8, 128.7 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.3 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.71, 127.68 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.6 (C-2, Ph); 114.8, 114.7 (2 × CH=CH<sub>2</sub>); 109.2 (C-6, Ph); 99.5 (C-4, Ph); 71.6 (CH-CH<sub>3</sub>); 70.8, 70.3 (2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 43.7 (Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 39.3 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 35.4, 33.6 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 28.3, 24.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 20.1 (CH-CH<sub>3</sub>).

**(4S)-13,15-Bis(benzyloxy)-4-methyl-4,5,6,7,10,11-hexahydro-2H-3-benzoxacyclotetradecen-2,12(1H)-dion (106)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.

Ansatz: **105** (98 mg, 0.174 mmol), Benzyliden[1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylliden]dichloro(tricyclohexylphosphin)ruthenium 28 (14.7 mg, 0.0174 mmol, 10 mol%), absol. Toluol (92 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 25:1) und anschließende präparative HPLC.

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 30 min):  
R<sub>t</sub> [min] = 16.5 ((**Z**)-106), 17.9 ((**E**)-106).

Präparative HPLC (LUNA C18, 250 × 50 mm, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 90 min):  
R<sub>t</sub> [min] = 63.8 ((**Z**)-106), 68.2 ((**E**)-106).

**(Z)-Isomer: (4S,8Z)-13,15-Bis(benzyloxy)-4-methyl-4,5,6,7,10,11-hexahydro-2H-3-benzoxacyclotetradecen-2,12(1H)-dion ((Z)-106)**

Ausbeute: 14 mg (0.028 mmol, 15 %), farbloser, wachsartiger Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.44 (CH/EE 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = 60.3 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (498.24 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 521.3 [M+Na]<sup>+</sup>, 537.2 [M+K]<sup>+</sup>, 1019.3 [2M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 521.2291 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 521.2304 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.43-7.33 (m, 10H, CH, Bn); 6.53 (s, 2H, H-14, H-16); 5.52-5.41 (m, 2H, <sup>3</sup>J<sub>cis</sub> = 10.7 Hz, H-8, H-9); 5.14-4.97 (m, 1H, H-4); 5.04 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 3.93 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.5 Hz, H-1a); 3.48 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.5 Hz, H-1b); 2.99-2.77 (m, 2H, H-11); 2.34-2.27 (2H), 2.19-2.06 (1H), 1.92-1.81 (1H) (3m, 4H, H-7, H-10); 1.63-1.31 (m, 4H, H-5, H-6); 1.20 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 4-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 206.8 (C-12); 171.3 (C-2); 160.4 (C-15); 157.6 (C-13); 136.5, 136.4 (C<sub>i</sub>, Bn); 134.2 (C-16a); 130.1, 129.5 (C-8, C-9); 128.8 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.31, 128.26 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.7, 127.4 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.9 (C-12a); 109.7 (C-16); 99.8 (C-14); 70.9 (C-4); 70.8, 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn); 44.8 (C-11); 39.0 (C-1); 34.0 (C-5); 26.4, 25.6 (C-7, C-10); 22.4 (C-6); 20.8 (4-CH<sub>3</sub>).

**(E)-Isomer: (4S,8E)-13,15-Bis(benzyloxy)-4-methyl-4,5,6,7,10,11-hexahydro-2H-3-benzoxacyclohexadecen-2,12(1H)-dion ((E)-106)**

Ausbeute: 52 mg (0.104 mmol, 60 %), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.49 (CH/EE 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = 51.1 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> (498.24 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 521.2 [M+Na]<sup>+</sup>, 537.2 [M+K]<sup>+</sup>, 1019.2 [2M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 521.2286 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 521.2304 g/mol).

400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR, <sup>1</sup>H-COSY, HMQC, HMBC (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.41-7.32 (m, 10H, CH, Bn); 6.54 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-14); 6.44 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, H-16); 5.52-5.39 (m, 2H, <sup>3</sup>J<sub>trans</sub> = 15.7 Hz, H-8, H-9); 5.07-4.97 (m, 1H, H-4); 5.06, 5.04 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.08 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.6 Hz, H-1a); 3.45 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.6 Hz, H-1b); 3.23 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 18.8 Hz,

$^3J = 7.0$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, H-11a); 2.94 (ddd, 1H,  $^2J = 18.4$  Hz,  $^3J = 10.9$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz, H-11b); 2.60-2.53 (m, 1H, H-10a); 2.21-2.08 (m, 2H, H-10b, H-7a); 1.91-1.80 (m, 1H, H-7b); 1.77-1.65 (m, 1H, H-5a); 1.61-1.44 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-5b); 1.20 (d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz, 4-CH<sub>3</sub>).

100.6 MHz-<sup>13</sup>C-NMR, HMQC, HMBC (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 206.1 (C-12); 171.2 (C-2); 160.2 (C-15); 157.5 (C-13); 136.5, 136.3 (C<sub>i</sub>, Bn); 134.7 (C-16a); 130.0, 129.9 (C-8, C-9); 128.7 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.24, 128.21 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.6, 127.4 (C<sub>m</sub>, Bn); 125.2 (C-12a); 109.8 (C-16); 99.6 (C-14); 70.8, 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 70.6 (C-4); 43.8 (C-11); 38.5 (C-1); 33.3 (C-5); 29.5 (C-7); 26.0 (C-10); 21.4 (C-6); 19.2 (4-CH<sub>3</sub>).

**(4S)-13,15-Dihydroxy-4-methyl-4,5,6,7,8,9,10,11-octahydro-2H-3-benzoxacyclotetradecen-2,12(1H)-dion (107)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.

Ansatz: **106** (51 mg, 0.102 mmol), 10 % Pd/C (12 mg), THF/MeOH 1:1 (6 ml).

Ausbeute: 29 mg (0.0905 mmol, 89 %), farblose Plättchen,  $R_f = 0.31$  (CH/EE/AcOH 60:30:1); Schmp. = 191-192 °C,  $[\alpha]_D^{21} = 33.8$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> (320.16 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 275.0 [M-CO<sub>2</sub>-H]<sup>-</sup>, 319.0 [M-H]<sup>-</sup>, 639.2 [2M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 343.1519 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 343.1521 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.40-9.18 (br s, 2H, 13-OH, 15-OH); 6.36-6.33 (m, 2H, H-14, H-16); 5.02-4.92 (m, 1H, H-4); 4.06 (d, 1H,  $^2J = 17.3$  Hz, H-1a); 3.57 (d, 1H,  $^2J = 17.3$  Hz, H-1b); 2.98 (ddd, 1H,  $^2J = 16.5$  Hz,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz, H-11a); 2.80 (ddd, 1H,  $^2J = 16.5$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, H-11b); 1.78-1.23 (m, 12 H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10); 1.17 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz, 4-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 206.9 (C-12); 171.8 (C-2); 161.0, 160.8 (C-13, C-15); 137.2 (C-16a); 120.4 (C-12a); 112.8 (C-16); 102.7 (C-14); 70.8 (C-4); 43.6 (C-11); 39.9 (C-1); 34.6 (C-5); 27.5, 26.9, 26.6, 24.1, 22.5 (C-6, C-7, C-8, C-9, C-10); 20.5 (4-CH<sub>3</sub>).

Kristalldaten für **107**

Summenformel	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub>		
Molgewicht	320.4 g mol <sup>-1</sup>		
Absorption	$\mu = 0.73$ mm <sup>-1</sup>		
Kristallgröße	0.032 x 0.64 x 0.64 mm <sup>3</sup> farblose Platte		
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (orthorhombisch)		
Gitterkonstanten	a = 30.602(7) Å		
(berechnet aus	b = 8.013(1) Å		
24 Reflexen mit	c = 7.0064(9) Å		
30° < $\Theta$ < 47°)	V = 1718.0(5) Å <sup>3</sup>	z = 4	F(000) = 688

Temperatur 25°C  
 Dichte  $d_{\text{rön}} = 1.239 \text{ gcm}^{-3}$

### Datensammlung

Diffraktometer CAD4  
 Strahlung Cu-K $_{\alpha}$  Graphitmonochromator

Scan – Typ  $\omega/2\theta$   
 Scan – Breite  $0.9+0.15*\tan(\theta)$

Meßbereich  $2^{\circ} \leq \theta < 70^{\circ}$   
 $0 \leq h \leq 37 \quad 0 \leq k \leq 9 \quad 0 \leq l \leq 8$

Reflexzahl:  
 gemessen 2343 (mit Friedel Paaren)  
 unabhängige 2316 ( $R_{\sigma} = 0.0242$ )  
 beobachtete 2121 ( $|F|/\sigma(F) > 4.0$ )

### Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsabfall von ca. 10% mit kubischen Spline korrigiert.

Lösung Programm: SIR-92(Direkte Methoden)  
 Verfeinerung Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 208 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung:  
 $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.2199*P)^2+0.02*P]$   
 wobei  $P=(\text{Max}(F_o^2,0)+2*F_o^2)/3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.

Diskrepanzfaktor  $wR2 = 0.1844$  ( $R1=0.0508$  für beobachtete Reflexe, 0.567 für alle Reflexe)

Fitgüte  $S = 0.765$

maximale Änderung der Parameter  $0.001 * \text{e.s.d}$

maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese  $0.19, -0.18 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

### Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i * a_j * \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	0.40067(8)	0.2205(4)	-0.1000(4)	0.0419(7)
C2	0.42220(9)	0.0827(3)	-0.2131(3)	0.0438(7)
C3	0.46444(8)	0.0228(3)	-0.1250(3)	0.0366(6)
C4	0.50350(9)	0.0803(3)	-0.1984(3)	0.0417(7)
C5	0.54296(8)	0.0383(3)	-0.1113(3)	0.0394(7)
C6	0.54328(8)	-0.0569(3)	0.0545(3)	0.0407(7)
C7	0.50399(8)	-0.1115(3)	0.1307(3)	0.0394(7)
C8	0.46419(8)	-0.0771(3)	0.0411(3)	0.0371(7)
C9	0.42256(9)	-0.1530(3)	0.1113(3)	0.0407(7)
C10	0.40740(9)	-0.1173(4)	0.3124(3)	0.0486(8)

C11	0.3636(1)	-0.1957(5)	0.3623(4)	0.0597(10)
C12	0.3244(1)	-0.1085(6)	0.2763(5)	0.064(1)
C13	0.3116(1)	0.0499(5)	0.3818(5)	0.069(1)
C14	0.2742(1)	0.1456(6)	0.2915(6)	0.075(1)
C15	0.2834(1)	0.2188(5)	0.0950(5)	0.065(1)
C16	0.3177(1)	0.3582(5)	0.1001(5)	0.061(1)
C17	0.3386(1)	0.4014(4)	-0.0901(5)	0.0568(10)
O18	0.36144(6)	0.2556(3)	-0.1687(3)	0.0485(6)
O19	0.58216(6)	0.0882(3)	-0.1781(3)	0.0545(6)
O20	0.50240(7)	-0.2051(3)	0.2926(3)	0.0631(7)
O21	0.40115(7)	-0.2394(3)	0.0060(3)	0.0591(7)
C22	0.3074(1)	0.4547(6)	-0.2436(7)	0.083(1)
O23	0.41675(7)	0.2917(3)	0.0339(3)	0.0572(6)

## anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
C1	0.039(1)	0.042(1)	0.045(1)	-0.0008(10)	-0.0064(9)	0.000(1)
C2	0.047(1)	0.046(1)	0.0386(10)	0.005(1)	-0.0103(10)	-0.0018(10)
C3	0.044(1)	0.034(1)	0.0319(9)	0.0052(10)	-0.0049(8)	-0.0054(9)
C4	0.050(1)	0.041(1)	0.0343(9)	0.003(1)	0.0014(9)	0.0017(8)
C5	0.043(1)	0.037(1)	0.0385(9)	0.000(1)	0.0027(9)	-0.0038(10)
C6	0.038(1)	0.038(1)	0.045(1)	0.0004(10)	-0.0057(9)	0.0008(10)
C7	0.045(1)	0.032(1)	0.041(1)	0.000(1)	-0.0050(9)	0.0026(9)
C8	0.041(1)	0.032(1)	0.0385(9)	0.0007(9)	-0.0011(9)	-0.0007(9)
C9	0.046(1)	0.035(1)	0.042(1)	0.0001(10)	-0.0029(10)	-0.0003(9)
C10	0.049(1)	0.059(2)	0.0386(10)	-0.002(1)	0.0013(10)	0.004(1)
C11	0.057(2)	0.063(2)	0.058(1)	-0.008(2)	0.013(1)	0.012(1)
C12	0.050(2)	0.075(2)	0.067(2)	-0.008(2)	0.005(1)	-0.002(2)
C13	0.060(2)	0.084(3)	0.061(1)	0.004(2)	0.004(1)	0.001(2)
C14	0.054(2)	0.092(3)	0.078(2)	0.003(2)	0.006(2)	0.007(2)
C15	0.049(2)	0.067(2)	0.078(2)	-0.011(1)	-0.008(1)	0.001(2)
C16	0.050(2)	0.056(2)	0.076(2)	-0.001(1)	0.002(1)	-0.015(2)
C17	0.046(1)	0.044(2)	0.080(2)	0.008(1)	-0.003(1)	0.004(1)
O18	0.0425(10)	0.045(1)	0.0576(9)	0.0064(8)	-0.0108(7)	-0.0031(8)
O19	0.044(1)	0.069(1)	0.0502(9)	-0.0056(9)	0.0073(8)	0.0074(9)
O20	0.047(1)	0.075(2)	0.067(1)	-0.007(1)	-0.0122(9)	0.039(1)
O21	0.055(1)	0.063(1)	0.059(1)	-0.016(1)	0.0053(9)	-0.017(1)
C22	0.064(2)	0.083(3)	0.101(3)	0.024(2)	-0.008(2)	0.019(2)
O23	0.050(1)	0.058(1)	0.063(1)	0.0123(9)	-0.0178(9)	-0.020(1)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(Å<sup>2</sup>)

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H2A	0.42804	0.12263	-0.34126	0.0526
H2B	0.40215	-0.01064	-0.22288	0.0526
H4	0.50349	0.14757	-0.30656	0.0500
H6	0.56957	-0.08374	0.11360	0.0488
H10A	0.40525	0.00263	0.32913	0.0583
H10B	0.42927	-0.15806	0.40104	0.0583

H11A	0.36372	-0.31083	0.31970	0.072
H11B	0.36045	-0.19627	0.50007	0.072
H12A	0.29974	-0.18475	0.27679	0.077
H12B	0.33076	-0.08077	0.14447	0.077
H13A	0.30341	0.02062	0.51135	0.082
H13B	0.33687	0.12246	0.38886	0.082
H14A	0.26614	0.23604	0.37656	0.090
H14B	0.24926	0.07165	0.28147	0.090
H15A	0.25645	0.26282	0.04244	0.077
H15B	0.29353	0.13065	0.01109	0.077
H16A	0.30404	0.45800	0.15087	0.073
H16B	0.34063	0.32569	0.18816	0.073
H17	0.35988	0.49089	-0.06979	0.068
H19	0.58254	0.16171	-0.28140	0.0818
H20	0.52422	-0.21096	0.35331	0.095
H22A	0.32342	0.48092	-0.35750	0.124
H22B	0.29156	0.55149	-0.20199	0.124
H22C	0.28724	0.36572	-0.26961	0.124

**(S)-Non-8-en-2-ol (101)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2.

Ansatz: Hexenylmagnesiumbromid (21.4 mmol) [frisch hergestellt aus 6-Brom-1-hexen (3.49 g, 2.87 ml, 21.4 mmol), Mg-Spänen (520 mg, 21.4 mmol) in THF (20 ml)], *S*-Propenoxid (1 ml, 0.83 g, 14.27 mmol), Kupfer(I)iodid (407 mg, 2.14 mmol), THF (20 ml), ges. Ammoniumchlorid-Lsg. (20 ml), Eis (20 g), Ether zum Extrahieren (3 × 40 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (Pentan/Diethylether 4:1).

Ausbeute: 1.94 g (13.65 mmol, 93 %), farblose Flüssigkeit,  $R_f = 0.45$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{22} = 8.9$  ( $c = 1.34$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}$  (142.14 g/mol).

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.81 (tdd, 1H,  $^3J_{\text{trans}} = 16.9$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.3$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz, H-8); 5.03-4.91 (m, 2H, H-9); 3.86-3.73 (m, 1H, H-2); 2.08-2.01 (m, 2H, H-7); 1.49-1.28 (m, 8H, H-3, H-4, H-5, H-6); 1.19 (d, 3H,  $^3J = 6.2$  Hz, H-1).

75.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 139.2 (C-8); 114.3 (C-9); 68.2 (C-2); 39.4 (C-3); 33.8 (C-7); 29.2, 29.0 (C-5, C-6); 25.7 (C-1); 23.6 (C-4).

**(S)-[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäure-(1-methyloct-7-en-1-yl)ester (108)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.

Ansatz: (*S*)-Non-8-en-2-ol **101** (100 mg, 0.704 mmol), [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäure **41** (270 mg, 0.774 mmol), DCC (174 mg, 0.845 mmol), DMAP (Spatelspitze), absol. Dichlormethan (5 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 40:1).

Ausbeute: 241 mg (0.510 mmol, 72 %), farbloser, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0.68$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{22} = 6.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_4$  (472.26 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 495.3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $511.3$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 495.2495$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ber.: 495.2511 g/mol).

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.42-7.30 (m, 10H, CH, Bn); 6.58 (d, 2H,  $^4J = 1.8$  Hz,  $\text{CH}_o$ , Ph); 6.55 (d, 1H,  $^4J = 1.8$  Hz,  $\text{CH}_p$ , Ph); 5.79 (tdd, 1H,  $^3J_{\text{trans}} = 16.9$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.3$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ); 5.03 (s, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn); 4.96-4.89 (m, 3H,  $\text{CH-CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 3.54 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-COO}$ ); 2.06-1.99 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ); 1.63-1.25 (m, 8H,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_4$ ); 1.21 (d, 3H,  $^3J = 6.2$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ).

75.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 171.0 ( $\text{COO}$ ); 160.0 ( $\text{C-O}$ , Ph); 139.0 ( $\text{C}_i$ , Bn); 136.9 ( $\text{C}_i$ , Ph); 136.5 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 128.6 ( $\text{C}_o$ , Bn); 128.0 ( $\text{C}_p$ , Bn); 127.5 ( $\text{C}_m$ , Bn); 114.3 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 108.4 ( $\text{C}_o$ , Ph); 100.8 ( $\text{C}_p$ , Ph); 71.6 ( $\text{CH-CH}_3$ ); 70.0 ( $\text{CH}_2$ , Bn); 42.0 ( $\text{CH}_2\text{-COO}$ ); 35.8, 33.6, 28.9, 28.8, 25.2 ( $\text{CH}(\text{CH}_2)_5$ ); 19.9 ( $\text{CHCH}_3$ ).

### (S)-6-{2,4-Bis(benzyloxy)-6-[(1-methyloct-7-en-1-yl)oxycarbonylmethyl]phenyl}-6-oxohexansäureallylester (109)

Die Synthese erfolgt analog zu der von **85**.

Ansatz: **108** (137 mg, 0.29 mmol), Adipinsäuremonoallylester **77** (59.4 mg, 0.319 mmol), Oxalsäuredichlorid (47.9 mg, 32.4  $\mu\text{l}$ , 0.377 mmol), Zinntetrachlorid (50.3  $\mu\text{l}$ , 0.435 mmol).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 15:1).

Ausbeute: 119 mg (0.186 mmol, 64 %), farbloser, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0.51$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{21} = 0.5$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_7$  (640.34 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 663.4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $679.3$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 663.3330$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ber.: 663.3298 g/mol).

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.41-7.33 (m, 10H, CH, Bn); 6.54 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-3, Ph); 6.49 (br s, 1H, H-5, Ph); 5.98-5.84 (m, H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ , All); 5.75 (tdd, 1H,  $^3J_{\text{trans}} = 16.9$  Hz,  $^3J_{\text{cis}} = 10.3$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ); 5.34-5.21 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ , All); 5.04, 5.02 (2s,  $2 \times 2\text{H}$ ,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn); 4.96-4.84 (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ); 4.56 (d, 2H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $\text{CH-CH}_2$ , All); 3.61 (s, 2H,  $\text{Ph-CH}_2\text{-COO}$ ); 2.85 (t, 2H,  $^3J = 7.0$  Hz,  $\text{Ph-CO-CH}_2$ ); 2.21 (t, 2H,  $^3J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-COOAll}$ ); 2.24-1.99 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2=\text{CH}$ );

1.70-1.26 (m, 12H, CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.20 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 206.3 (CO, Carbonyl); 173.2 (COOAll); 171.0 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 160.5 (C-4, Ph); 158.0 (C-2, Ph); 139.1 (CH=CH<sub>2</sub>); 136.5, 136.1 (C<sub>i</sub>, Bn); 134.9 (C-6, Ph); 132.5 (CH=CH<sub>2</sub>, All); 128.8 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.4, 128.3 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.8, 127.7 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.7 (C-1, Ph); 118.2 (CH=CH<sub>2</sub>, All); 114.4 (CH=CH<sub>2</sub>); 109.2 (C-5, Ph); 99.5 (C-3, Ph); 71.8 (CH-CH<sub>3</sub>); 70.9, 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn); 65.0 (CH<sub>2</sub>, All); 44.2 (Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 39.3 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 35.9, 34.2, 33.8 (CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-COOAll, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 29.0, 25.29, 25.27, 24.6, 23.7 (CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 20.1 (CH-CH<sub>3</sub>).

**(S)-6-{2,4-Bis(benzyloxy)-6-[(1-methyloct-7-en-1-yl)oxycarbonylmethyl]phenyl}-6-oxohexansäure (110)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.

Ansatz: **109** (638 mg, 0.996 mmol), *p*-Toluolsulfinsäure (234 mg, 1.5 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (58 mg, 0.05 mmol), THF/Methanol 1:1 (30 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 175:50:1).

Ausbeute: 548 mg (0.912 mmol, 92 %), gelbliches Öl, R<sub>f</sub> = 0.36 (CH/EE/AcOH 60:30:1), [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = 0.3 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>O<sub>7</sub> (600.31 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 599.2 [M-H]<sup>-</sup>, 457.0 [M-C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>OH-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 623.2960 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 623.2985 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.41-7.34 (m, 10H, CH, Bn); 6.55 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-3, Ph); 6.49 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, H-5, Ph); 5.79 (tdd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>trans</sub> = 16.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>cis</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5.04, 5.02 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.96-4.86 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 3.62 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.85 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 2.22 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>-COOH); 2.06-1.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH); 1.70-1.27 (m, 12H, CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.21 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 206.3 (CO, Carbonyl); 179.5 (COOH); 171.1 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 160.6 (C-4, Ph); 158.0 (C-2, Ph); 139.1 (CH=CH<sub>2</sub>); 136.5, 136.1 (C<sub>i</sub>, Bn); 135.0 (C-6, Ph); 128.8 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.5, 128.3 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.9, 127.7 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.7 (C-1, Ph); 114.4 (CH=CH<sub>2</sub>); 109.2 (C-5, Ph); 99.5 (C-3, Ph); 71.8 (CH-CH<sub>3</sub>); 70.9, 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn); 44.1 (Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 39.3 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 35.9, 33.9, 33.7 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>,

CH<sub>2</sub>-COOH); 29.0, 28.9, 25.3, 24.3, 23.6 (CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 20.0 (CH-CH<sub>3</sub>).

**(S)-[3,5-Bis(benzyloxy)-2-(pent-4-enoyl)phenyl]essigsäure-(1-methyloct-7-en-1-yl)ester (111)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.

Ansatz: **110** (566 mg, 0.959 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (49 mg, 0.27 mmol), Pb(OAc)<sub>4</sub> (1.28 g, 2.88 mmol), Pyridin (0.31 ml), absol. Benzol (10 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 18:1).

Ausbeute: 179 mg (0.322 mmol, 34 %), farbloser, wachsartiger Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.59 (CH/EE 6:1), [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = 0.8 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub> (554.30 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 577.3 [M+Na]<sup>+</sup>, 593.3 [M+K]<sup>+</sup>, 1131.6 [2M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 577.2954 [M]<sup>+</sup> (ber.: 577.2930 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.42-7.32 (m, 10H, CH, Bn); 6.55 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz H-3, Ph); 6.51 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-5, Ph); 5.87-5.69 (m, 2H, 2 × CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5.05, 5.04 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.96-4.88 (m, 5H, 2 × CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>-CH); 3.63 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.96 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 2.39-2.32 (m, 2H, Ph-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.08-2.01 (m, 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH); 1.65-1.31 (m, 8H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH); 1.22 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 205.9 (CO, Carbonyl); 171.0 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 160.5 (C-5, Ph); 158.0 (C-3, Ph); 139.1, 137.8 (2 × CH=CH<sub>2</sub>); 136.5, 136.1 (C<sub>i</sub>, Bn); 135.0 (C-1, Ph); 128.8, 128.7 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.3 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.71, 127.68 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.7 (C-2, Ph); 114.7, 114.4 (2 × CH=CH<sub>2</sub>); 109.2 (C-6, Ph); 99.5 (C-4, Ph); 71.8 (CH-CH<sub>3</sub>); 70.8, 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn); 43.7 (Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 39.3 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 35.9, 35.2 (CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 28.9, 28.3, 25.3, 25.3 ((CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 20.1 (CH-CH<sub>3</sub>).

**(4S,10E/Z)-15,17-Bis(benzyloxy)-4-methyl-4,5,6,7,8,9,12,13-octahydro-2H-3-benzoxacyclohexadecen-2,14(1H)-dion (112)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.

Ansatz: **111** (77.2 mg, 0.139 mmol), Benzyliden[1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]dichloro(tricyclohexylphosphin)ruthenium 28 (11.8 mg, 0.014 mmol, 10 mol%), absol. Toluol (80 ml).

Reinigung: Durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 28:1) kann (E)- und (Z)-Produkt getrennt werden, keine der beiden Komponenten lässt sich jedoch vollständig rein erhalten. Das Produktgemisch wird deshalb mittels präparativer HPLC gereinigt, wobei das reine (E/Z)-Gemisch erhalten wird.

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 30 min): R<sub>t</sub> [min] = 23.8.

Präparative HPLC (LUNA C18, 250 × 50 mm, 85 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 90 min): R<sub>t</sub> [min] = 66.5 ((E/Z)-**111**).

Ausbeute: 43 mg (81.6 mmol, 59 %), farbloser, wachsartiger Feststoff, Verhältnis (E):(Z) = 3:2 (<sup>1</sup>H-NMR, H-10a<sub>(E)</sub>), R<sub>f</sub> = 0.32 ((E)-**111**), R<sub>f</sub> = 0.31 ((Z)-**111**) (CH/EE 10:1), [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = 10.5 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (526.27 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 549.2 [M+Na]<sup>+</sup>, 565.2 [M+K]<sup>+</sup>, 1075.4 [2M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 549.2621 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 549.2617 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.41-7.31 (m, 10H, CH<sub>(E/Z)</sub>, Bn); 6.54 (s, 2H, H-16<sub>(Z)</sub>, H-18<sub>(Z)</sub>); 6.52 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-16<sub>(E)</sub>); 6.48 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-18<sub>(E)</sub>); 5.60-5.53, 5.51-5.37 (2m, 2 × 1H, H-10<sub>(E)</sub>, H-11<sub>(E)</sub>); 5.41-5.27 (m, 2H, H-10<sub>(Z)</sub>, H-11<sub>(Z)</sub>); 5.06-4.85 (m, 5H, H-4<sub>(E/Z)</sub>; 2 × CH<sub>2(E/Z)</sub>, Bn); 3.73 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, H-1a<sub>(E)</sub>); 3.70 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.0 Hz, H-1a<sub>(Z)</sub>); 3.51 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.0 Hz, H-1b<sub>(Z)</sub>); 3.44 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, H-1b<sub>(E)</sub>); 3.13 (ddd, 1H; <sup>2</sup>J = 18.8 Hz, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, H-13a<sub>(E)</sub>); 2.97-2.86 (m, 3H, H-13b<sub>(E)</sub>, H-13a<sub>(Z)</sub>, H-13b<sub>(Z)</sub>); 2.48-1.99 (m, 4H, H-9<sub>(E/Z)</sub>, H-12<sub>(E/Z)</sub>); 1.66-1.22 (m, 8H, H-5<sub>(E/Z)</sub>, H-6<sub>(E/Z)</sub>, H-7<sub>(E/Z)</sub>, H-8<sub>(E/Z)</sub>); 1.19 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 4-CH<sub>3(E)</sub>); 1.16 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 4-CH<sub>3(Z)</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 206.7 (C-14<sub>(Z)</sub>); 206.9 (C-14<sub>(E)</sub>); 171.1 (C-2<sub>(Z)</sub>); 171.1 (C-2<sub>(E)</sub>); 160.3 (C-17<sub>(Z)</sub>); 160.2 (C-17<sub>(E)</sub>); 157.3 (C-15<sub>(Z)</sub>); 156.8 (C-15<sub>(E)</sub>); 136.6, 136.5 (C<sub>i(E)</sub>, Bn); 136.4, 136.3 (C<sub>i(Z)</sub>, Bn); 134.2 (C-18a<sub>(Z)</sub>); 133.6 (C-18a<sub>(E)</sub>); 130.7, 130.1 (C-10, C-11); 128.8, 128.7 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.3, 128.1 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.7, 127.6 (C<sub>m</sub>, Bn); 125.9 (C-14a<sub>(E)</sub>); 125.1 (C-14a<sub>(Z)</sub>); 108.8 (C-18<sub>(E)</sub>); 108.6 (C-18<sub>(Z)</sub>); 99.8 (C-16<sub>(E)</sub>); 99.8 (C-16<sub>(Z)</sub>); 72.0 (C-4<sub>(Z)</sub>); 71.1 (C-4<sub>(E)</sub>); 70.6, 70.5, 70.2 (CH<sub>2(E/Z)</sub>, Bn); 45.1 (C-13<sub>(E)</sub>); 44.5 (C-13<sub>(Z)</sub>); 38.8 (C-1<sub>(Z)</sub>); 38.5 (C-1<sub>(E)</sub>); 35.8 (C-5<sub>(E)</sub>); 35.7 (C-5<sub>(Z)</sub>); 31.0 (C-9<sub>(E)</sub>); 27.8, 26.9, 26.6 (C-7<sub>(E)</sub>, C-8<sub>(E)</sub>, C-12<sub>(E)</sub>); 27.5, 26.7, 24.8, 23.2 (C-7<sub>(Z)</sub>, C-8<sub>(Z)</sub>, C-9<sub>(Z)</sub>, C-12<sub>(Z)</sub>); 24.5 (C-6<sub>(E)</sub>); 22.1 (C-6<sub>(Z)</sub>); 20.6 (4-CH<sub>3(E)</sub>); 19.8 (4-CH<sub>3(Z)</sub>).

**(4S)-15,17-Dihydroxy-4-methyl-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decahydro-2H-3-benzoxacyclohexadecen-2,14(1H)-dion (113)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.

Ansatz: **112** (35 mg, 0.0665 mmol), 10 % Pd/C (10 mg), THF/MeOH 1:1 (6 ml).

Ausbeute: 21 mg (0.0606 mmol, 91 %), farblose feine Nadeln (aus Toluol/Methanol),  
 $R_f = 0.35$  (CH/EE/AcOH 60:30:1); Schmp. = 132 °C,  $[\alpha]_D^{22} = 51.0$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> (348.19 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 303.0 [M-CO<sub>2</sub>-H]<sup>-</sup>, 347.0 [M-H]<sup>-</sup>, 695.2 [2M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 371.1827 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 371.1834 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10.38 (br s, 15-OH); 8.83 (br s, 17-OH); 6.34 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-16); 6.31 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-18); 5.04-4.94 (m, 1H, H-4); 4.02 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.7 Hz, H-1a); 3.53 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.7 Hz, H-1b); 3.00-2.86 (m, 2H, H-13); 1.83-1.21 (m, 16 H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12); 1.18 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 4-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 206.5 (C-14); 171.7 (C-2); 160.9, 160.8 (C-15, C-17); 137.2 (C-18a); 120.5 (C-14a); 112.3 (C-18); 102.7 (C-16); 70.8 (C-4); 43.0 (C-13); 40.3 (C-1); 36.2 (C-5); 28.1, 27.4, 26.8, 26.45, 26.43 (C-7, C-8, C-9, C-10, C-11); 24.2, 23.1 (C-6, C-12); 20.8 (4-CH<sub>3</sub>).

#### Kristalldaten für **113**

Summenformel	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub>		
Molgewicht	348.4 g mol <sup>-1</sup>		
Absorption	μ = 0.73 mm <sup>-1</sup>		
Kristallgröße	0.032 x 0.064 x 0.512 mm <sup>3</sup> farblose Nadel		
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (orthorhombisch)		
Gitterkonstanten	a = 41.525(9) Å		
(berechnet aus	b = 8.780(2) Å		
16 Reflexen mit	c = 5.011(2) Å		
10° < Θ < 18°)	V = 1827.2(9) Å <sup>3</sup>	z = 4	F(000) = 752
Temperatur	-123°C		
Dichte	d <sub>rön</sub> = 1.267 g cm <sup>-3</sup>		

#### Datensammlung

Diffraktometer	CAD4
Strahlung	Cu-K <sub>α</sub> Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω/2θ
Scan – Breite	0.9+0.15*tan(θ)
Meßbereich	2° ≤ θ < 70° 0 ≤ h ≤ 50 0 ≤ k ≤ 10 0 ≤ l ≤ 6
Reflexzahl:	
gemessen	3126 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	3094 (R <sub>σ</sub> = 0.0562)
beobachtete	2218 ( F /σ ( F ) > 4.0)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsabfall von ca. 10% mit kubischen Spline korrigiert.
Lösung	Programm: SIR-92(Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 215 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1895*P)^2+6.28*P]$ wobei $P=(\text{Max}(F_o^2,0)+2*F_o^2)/3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.3875$ ( $R1=0.1402$ für beobachtete Reflexe, 0.1805 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 1.042$
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.77, -0.37 eÅ <sup>-3</sup>

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup>)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
O1	0.1542(1)	0.4851(7)	-0.035(1)	0.053(2)
O2	0.1320(1)	0.6113(8)	0.308(1)	0.063(2)
O3	0.0480(2)	0.9385(8)	0.163(2)	0.078(3)
O4	0.0162(1)	0.8044(7)	0.494(1)	0.058(2)
O5	0.0284(2)	0.2749(7)	0.602(1)	0.064(2)
C1	0.1291(2)	0.5427(10)	0.101(1)	0.044(2)
C2	0.0978(2)	0.506(1)	-0.034(2)	0.050(3)
C3	0.0691(1)	0.5344(6)	0.1520(9)	0.045(2)
C4	0.0598(1)	0.4017(5)	0.282(1)	0.051(3)
C5	0.0362(1)	0.4072(5)	0.479(1)	0.050(3)
C6	0.0220(1)	0.5454(6)	0.5456(10)	0.054(3)
C7	0.0313(1)	0.6780(5)	0.415(1)	0.047(3)
C8	0.0549(1)	0.6725(5)	0.219(1)	0.044(2)
C9	0.0625(2)	0.824(1)	0.097(2)	0.056(3)
C10	0.0877(2)	0.848(1)	-0.122(2)	0.054(3)
C11	0.0921(3)	1.017(1)	-0.196(2)	0.072(3)
C12	0.1203(4)	1.027(2)	-0.411(2)	0.098(4)
C13	0.1554(3)	1.013(2)	-0.251(3)	0.113(6)
C14	0.1846(4)	0.991(2)	-0.417(4)	0.152(8)
C15	0.2126(3)	0.937(2)	-0.300(3)	0.116(5)
C16	0.2114(5)	0.803(2)	-0.120(3)	0.136(7)
C17	0.2072(3)	0.667(2)	-0.290(2)	0.100(4)
C18	0.2096(3)	0.538(2)	-0.123(3)	0.099(5)
C19	0.1862(2)	0.501(1)	0.082(2)	0.058(3)
C20	0.1925(3)	0.351(2)	0.222(5)	0.145(9)

anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
O1	0.044(3)	0.066(4)	0.049(3)	0.002(3)	0.008(2)	-0.012(3)
O2	0.055(3)	0.075(5)	0.059(4)	0.001(3)	-0.005(3)	-0.019(4)
O3	0.083(4)	0.069(5)	0.082(5)	0.024(4)	0.034(4)	0.023(4)
O4	0.050(3)	0.055(4)	0.070(4)	0.007(3)	0.014(3)	0.004(3)
O5	0.066(4)	0.053(4)	0.072(4)	0.000(3)	0.023(3)	0.000(3)
C1	0.051(4)	0.047(4)	0.034(3)	-0.007(4)	0.004(3)	-0.002(4)
C2	0.047(4)	0.056(5)	0.046(4)	-0.001(4)	0.000(3)	-0.011(4)
C3	0.042(4)	0.051(5)	0.040(4)	-0.001(4)	-0.001(3)	-0.005(4)
C4	0.045(4)	0.050(5)	0.059(5)	-0.007(4)	0.005(4)	0.000(4)
C5	0.054(4)	0.047(5)	0.048(4)	-0.002(4)	-0.009(4)	0.006(4)
C6	0.049(4)	0.057(5)	0.055(5)	0.002(4)	0.000(4)	-0.013(5)
C7	0.049(4)	0.055(5)	0.037(4)	0.002(4)	0.000(3)	-0.007(4)
C8	0.042(4)	0.054(5)	0.035(3)	0.006(4)	-0.003(3)	-0.003(4)
C9	0.054(5)	0.069(6)	0.045(4)	0.008(4)	-0.001(4)	0.013(5)
C10	0.054(4)	0.065(5)	0.043(4)	0.003(4)	0.007(4)	0.009(4)
C11	0.081(6)	0.069(6)	0.066(6)	-0.001(5)	0.006(5)	0.023(6)
C12	0.142(8)	0.082(8)	0.071(7)	-0.037(8)	0.031(6)	0.009(6)
C13	0.118(7)	0.13(1)	0.091(9)	0.073(9)	0.041(6)	0.018(9)
C14	0.150(9)	0.15(1)	0.15(1)	0.07(1)	0.089(10)	0.10(1)
C15	0.082(7)	0.19(1)	0.074(7)	-0.003(9)	0.019(6)	0.008(9)
C16	0.20(2)	0.118(9)	0.095(10)	0.07(1)	-0.05(1)	-0.029(7)
Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
C17	0.076(7)	0.161(10)	0.064(6)	-0.022(8)	0.020(6)	-0.012(6)
C18	0.059(6)	0.155(10)	0.084(8)	-0.030(8)	0.005(5)	0.007(8)
C19	0.044(4)	0.065(6)	0.063(5)	0.007(4)	-0.010(4)	0.004(5)
C20	0.081(8)	0.10(1)	0.26(2)	-0.016(7)	-0.08(1)	0.07(1)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(Å<sup>2</sup>)

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H4O	0.02313	0.87912	0.40703	0.088
H5O	0.01546	0.29271	0.72718	0.096
H2A	0.09783	0.39809	-0.09097	0.060
H2B	0.09546	0.57002	-0.19603	0.060
H4	0.06949	0.30732	0.23655	0.062
H6	0.00588	0.54912	0.68010	0.065
H10A	0.08109	0.79035	-0.28292	0.065
H10B	0.10858	0.80603	-0.06093	0.065
H11A	0.09779	1.07676	-0.03554	0.087
H11B	0.07186	1.05822	-0.27114	0.087
H12A	0.11906	1.12574	-0.50766	0.118
H12B	0.11815	0.94399	-0.54318	0.118
H13A	0.15839	1.10696	-0.14370	0.135
H13B	0.15386	0.92698	-0.12431	0.135
H14A	0.17888	0.92001	-0.56280	0.182
H14B	0.18980	1.09009	-0.50086	0.182
H15A	0.22210	1.02205	-0.19677	0.139
H15B	0.22784	0.91273	-0.44529	0.139

H16A	0.23166	0.79491	-0.01663	0.163
H16B	0.19323	0.81227	0.00632	0.163
H17A	0.18587	0.66899	-0.37787	0.120
H17B	0.22405	0.66341	-0.42943	0.120
H18A	0.23076	0.54543	-0.03175	0.119
H18B	0.21087	0.44815	-0.24154	0.119
H19	0.18574	0.58495	0.21773	0.069
H20A	0.17595	0.33413	0.35912	0.22
H20B	0.21374	0.35347	0.30676	0.22
H20C	0.19172	0.26780	0.09194	0.22

**(4S)-16,18-Bis(benzyloxy)-4-methyl-5,8,11,12,13,14-hexahydro-2H,4H-3,9-benzodioxacycloheptadecen-2,10,15(1H)-trion (114)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.

Ansatz: **85** (200 mg, 0.342 mol), Benzyliden[1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylliden]dichloro(tricyclohexylphosphin)ruthenium **28** (29 mg, 0.342 mmol); Toluol p.a. (70 ml).

Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 12:1) ergibt (**Z**)-**114** (11.6 mg, 0.0208 mmol, 6.1 %), (**E**)-**114** (121.7 mg, 0.219 mmol, 64 %) und eine Mischfraktion (29.7 mg, 0.053 mmol, 15.5 %). Die Mischfraktion besteht zu 86 % aus (**E**)-**114** und 14 % aus (**Z**)-**114**, sodass sich ein (**E**)/(**Z**)-Verhältnis von 9.4:1 bei einer Gesamtausbeute von 163 mg (293 mmol, 86 %) ergibt.

**(Z)-Isomer: (4S,6Z)-16,18-Bis(benzyloxy)-4-methyl-5,8,11,12,13,14-hexahydro-2H,4H-3,9-benzodioxacycloheptadecen-2,10,15(1H)-trion ((Z)-114)**

farbloses Öl,  $R_f = 0.34$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{21} = 2.1$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub> (556.24 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 557.1 [M+H]<sup>+</sup>, 579.2 [M+Na]<sup>+</sup>, 595.2 [M+K]<sup>+</sup>, 1135.4 [2M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 579.2366 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 579.2359 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.48-7.30 (m, 10H, CH, Bn); 6.53 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-17); 6.48 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-19); 5.83-5.64 (m, 2H, H-6, H-7); 5.05 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.99-4.88 (m, 1H, H-4); 4.63-4.48 (m, 2H, H-8); 3.90 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, H-1a); 3.43 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, H-1b); 2.94-2.78 (2H); 2.60-2.50 (1H); 2.33-2.18 (3H) (3m, 6H, H-5, H-11, H-14); 1.69-1.48 (m, 4H, H-12, H-13); 1.26 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 4-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 206.4 (C-15); 173.6 (C-10); 171.1 (C-2); 160.6 (C-18); 157.9 (C-16); 136.5, 136.3 (C<sub>i</sub>, Bn); 134.8 (C-19a); 132.4, 125.6 (C-6, C-7); 128.82, 128.79 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.3 (2C, C<sub>p</sub>, Bn); 127.7, 127.6 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.8 (C-15a); 109.3 (C-19); 99.6

(C-17); 71.4 (C-4); 70.9, 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn); 59.4 (C-8); 43.8 (C-14); 39.1 (C-1); 34.6, 34.0 (C-5, C-11); 25.1, 23.3 (C-12, C-13); 19.8 (4-CH<sub>3</sub>).

**(E)-Isomer: (4S,6E)-16,18-Bis(benzyloxy)-4-methyl-5,8,11,12,13,14-hexahydro-2H,4H-3,9-benzodioxacycloheptadecen-2,10,15(1H)-trion ((E)-114)**

farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.31 (CH/EE 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -15.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub> (556.24 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 557.1 [M+H]<sup>+</sup>, 579.1 [M+Na]<sup>+</sup>, 595.1 [M+K]<sup>+</sup>, 1135.4 [2M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 579.2336 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 579.2359 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.48-7.30 (m, 10H, CH, Bn); 6.54 (br s, 2H, H-17, H-19); 5.83 (pseudo td, 1H, <sup>3</sup>J<sub>trans</sub> = 15.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, H-6); 5.68 (td, 1H, <sup>3</sup>J<sub>trans</sub> = 15.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, H-7); 5.04, 5.03 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 5.09-5.00 (m, 1H, H-4); 4.61-4.40 (m, 2H, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, H-8); 3.73 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, H-1a); 3.45 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, H-1b); 2.96-2.77 (2H); 2.41-2.21 (4H) (2m, 6H, H-5, H-11, H-14); 1.69-1.53 (m, 4H, H-12, H-13); 1.24 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 4-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 205.6 (C-15); 173.2 (C-10); 171.0 (C-2); 160.6 (C-18); 158.0 (C-16); 136.5, 136.2 (C<sub>i</sub>, Bn); 135.0 (C-19a); 129.2, 126.7 (C-6, C-7); 128.8, 128.7 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.3 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.7, 127.6 (C<sub>m</sub>, Bn); 124.7 (C-15a); 109.4 (C-19); 99.6 (C-17); 70.8, 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn); 70.8 (C-4); 63.6 (C-8); 43.9 (C-14); 39.1, 38.4 (C-1, C-5); 34.9 (C-11); 25.3, 23.3 (C-12, C-13); 20.2 (4-CH<sub>3</sub>).

**(4S)-16,18-Dihydroxy-4-methyl-5,6,7,8,11,12,13,14-octahydro-2H,4H-3,9-benzodioxacyclotetradecen-2,10,15(1H)-trion (115)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7.

Ansatz: **114** (71 mg, 0.128 mmol), 10 % Pd/C (30 mg), THF/MeOH 1:1 (15 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1).

Ausbeute: 42.3 mg (0.112 mmol, 87 %), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.26 (CH/EE 2:1), [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -5.5 (c = 1.0, MeOH).

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 30 % → 50 % CH<sub>3</sub>CN, 30 min, 0.1 % TFA): R<sub>t</sub> [min] = 27.6.

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub> (378.17 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 377.0 [M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 401.1584 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 401.1576 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9.89-9.28 (br s, 1H, OH-16); 9.22-8.54 (br s, 1H, OH-18); 6.36 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-17); 6.31 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-19); 4.94-4.86 (m, 1H,

H-4); 4.13-4.01 (m, 2H, H-8); 3.85 (d, 1H,  $^2J = 16.9$  Hz, H-1a); 3.53 (d, 1H,  $^2J = 16.9$  Hz, H-1b); 2.99-2.93 (m, 2H, H-14); 2.38-2.23 (m, 2H, H-11); 1.72-1.38 (m, 10H, H-5, H-6, H-7, H-12, H-13); 1.17 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz, 4-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 205.1 (C-15); 173.4 (C-10); 171.5 (C-1); 160.6 (C-18); 159.5 (C-16); 137.4 (C-19a); 120.9 (C-15a); 112.3 (C-19); 102.6 (C-17); 71.5 (C-4); 64.6 (C-8); 43.9 (C-14); 40.4 (C-1); 36.6, 35.4 (C-5, C-11); 29.2 (C-7); 25.9, 23.9, 23.5 (C-6, C-12, C-13); 20.7 (4-CH<sub>3</sub>).

## 5.5 Versuche zu Kapitel 3.2.1

### (S)-4-Chlorcurvularin (118)

Zu (S)-Curvularin **15** (50 mg, 0.171 mmol) wird in absol. THF (3 ml) bei 0 °C SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung in absol. THF (0.185 mol/l, 1.5 ml, 0.273 mmol) gegeben. Nach zwei Stunden wird die Kühlung entfernt und nach 5 Stunden wird weitere SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung in absol. THF (0.185 mol/l, 0.5 ml, 0.0925 mmol) zugegeben. Es wird 16 Stunden gerührt und die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (20 ml) abgebrochen. Die Reaktionsmischung wird nach Zugabe von Essigester (30 ml) ausgeschüttelt, die organische Phase mit Wasser (20 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel i. Vak. wird das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1) sowie Umkristallisation aus Dichlormethan (1 ml)/ Petrolether (20 ml) gereinigt.

Ausbeute: 35 mg (0.107 mmol, 62 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.56$  (PE/EE 1:1),  $[\alpha]_D^{21} = -73.7$  (c = 1.15, MeOH).

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 30 % → 50 % CH<sub>3</sub>CN, 0.1 % TFA, 30 min):  $R_t$  [min] = 16.5.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>5</sub> (326.09 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 359.0 [C<sub>16</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClO<sub>5</sub>+Na]<sup>+</sup>, 361.0 [C<sub>16</sub>H<sub>19</sub><sup>37</sup>ClO<sub>5</sub>+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 349.0821 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 349.0819 g/mol).

400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR, HMQC, HMBC (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9.17 (br s, 7-OH); 8.91 (br s, 5-OH); 6.64 (s, 1H, H-6); 4.95-4.88 (m, 1H, H-15); 4.18 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.2 Hz, H-2a); 3.69 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.8 Hz, H-2b); 3.35 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.9 Hz, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J = 2.5 Hz, H-10a); 2.53 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 16.8 Hz, <sup>3</sup>J = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, H-10b); 1.87-1.76 (m, 1H, H-11a); 1.59-1.18 (m, 7H, H-11b, H-12, H-13, H-14); 1.11 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

100.6 MHz-<sup>13</sup>C-NMR, HMQC, HMBC (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 207.5 (C-9); 169.8 (C-1); 155.7 (C-5); 155.4 (C-7); 133.7 (C-3); 122.8 (C-8); 114.9 (C-4); 103.6 (C-6); 73.6 (C-15); 44.8 (C-10); 36.2 (C-2); 32.4 (C-14); 27.9 (C-12); 26.0 (C-13); 23.7 (C-11); 20.9 (15-CH<sub>3</sub>).

### (S)-4,6-Dichlorcurvularin (119)

Die Synthese erfolgt analog zu der von **118**.

Ansatz: (S)-Curvularin **15** (20 mg, 0.0684 mmol), Sulfurylchlorid (28 µl, 46 mg, 0.342 mmol), absol. THF (3 ml).

Ausbeute: 15 mg (0.0415 mmol, 60 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.60$  (PE/EE 1:1),  $[\alpha]_D^{21} = -66.3$  ( $c = 0.8$ , MeOH).

Analytische HPLC (LUNA C18,  $250 \times 4.6$  mm, 40 %  $\rightarrow$  60 % CH<sub>3</sub>CN, 30 min, 0.1 % TFA):  $R_t$  [min] = 20.8.

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (360.05 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z = 315.0$  [C<sub>16</sub>H<sub>18</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-H-CO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>, 315.0 [C<sub>16</sub>H<sub>18</sub><sup>35</sup>Cl<sup>37</sup>ClO<sub>5</sub>-H-CO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>, 361.0 [C<sub>16</sub>H<sub>18</sub><sup>35</sup>Cl<sup>37</sup>ClO<sub>5</sub>-H]<sup>-</sup>, 359.0 [C<sub>16</sub>H<sub>18</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-H]<sup>-</sup>, 361.0 [C<sub>16</sub>H<sub>18</sub><sup>35</sup>Cl<sup>37</sup>ClO<sub>5</sub>-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 383.0430$  [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 383.0429 g/mol).

600 MHz <sup>1</sup>H-NMR, HMQC, HMBC (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9.18 (s, 1H, 7-OH); 8.92 (s, 1H, 5-OH); 4.98-4.93 (m, 1H, H-15); 4.10 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.1 Hz, H-2a); 3.67 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.3 Hz, H-2b); 3.27 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 15.3 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, H-10a); 2.62 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 15.3 Hz, <sup>3</sup>J = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J = 2.3 Hz, H-10b); 1.87-1.79 (m, 1H, H-11a); 1.61-1.57 (H-14a); 1.51-1.19 [m, 6H, in diesem Multiplett enthalten<sup>156</sup>: 1.47 (H-13a); 1.46 (H-14b); 1.39 (H-13b); 1.39 (H-11b); 1.38 (H-12a); 1.27 (H-12b)]; 1.12 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

150.9 MHz <sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 206.2 (C-9); 169.4 (C-1); 151.3 (C-7); 150.4 (C-5); 131.2 (C-3); 124.0 (C-8); 116.0 (C-4); 109.7 (C-6); 73.9 (C-15); 44.6 (C-10); 36.1 (C-2); 32.7 (C-14); 28.1 (C-12); 25.8 (C-13); 23.4 (C-11); 20.9 (15-CH<sub>3</sub>).

### (S)-4-Bromcurvularin (120)

Zu (S)-Curvularin **15** (16 mg, 0.0548 mmol) in Ethanol (3 ml) wird bei -78 °C Brom (3.7 mg, 0.023 mmol) in Ethanol (1 ml) gegeben. Die Lösung wird 2 Stunden bei -78 °C und 5 Tage bei -30 °C gehalten. Zur Beendigung der Reaktion wird ges. NaHSO<sub>3</sub>-Lsg. zugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach Zugabe von Dichlormethan ausgeschüttelt, die organische Phase mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel i. Vak. wird das Produkt durch präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 3 mg (0.0081 mmol, 15 %), farbloser, amorpher Feststoff.

Analytische HPLC (Eurospher C18,  $250 \times 4.6$  mm, 40 %  $\rightarrow$  60 % CH<sub>3</sub>CN, 20 min):  $R_t$  [min] = 11.5.

Semipräparative HPLC (LUNA C18,  $250 \times 21.2$  mm, 40 %  $\rightarrow$  60 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min):  $R_t$  [min] = 23.5.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>5</sub> (370.04 g/mol).

FD-MS (pos.):  $m/z = 370.4$  [C<sub>16</sub>H<sub>19</sub><sup>79</sup>BrO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 372.4 [C<sub>16</sub>H<sub>19</sub><sup>81</sup>BrO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>.

<sup>156</sup> zentrierte Multipletts aus HMQC-Spektrum.

400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10.61-9.74 (br, 2H, 5-OH, 7-OH); 6.53 (s, 1H, H-6); 4.87-4.77 (m, 1H, H-15); 4.09 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.2 Hz, H-2a); 3.58 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.2 Hz, H-2b); 3.30-3.18 (m, 1H, H-10a); 2.46-2.37 (m, 1H, H-10b); 1.74-1.09 (m, 8H, H-11, H-12, H-13, H-14); 1.06 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

### (S)-4,6-Dibromcurvularin (121)

Zu (S)-Curvularin **15** (25.8 mg, 0.085 mmol) in DMF (5 ml) wird Brom (10 µl, 31 mg, 0.193 mmol) bei -25°C zugegeben. Die Lösung färbt sich dabei zunächst gelb. Nach 16 Stunden bei -25 °C wird zur Beendigung der Reaktion ges. NaHSO<sub>3</sub>-Lsg. zugegeben. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat (3 × 30 ml) ausgeschüttelt, die organische Phase mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel i. Hochvak. wird das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 400:100:1) gereinigt.

Ausbeute: 32.3 mg (0.072 mmol, 84 %), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.53 (CH/EE 1:1), [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -56.5 (c = 1, MeOH).

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (447.95 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 447.0 [C<sub>16</sub>H<sub>17</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]<sup>-</sup>, 449.0 [C<sub>16</sub>H<sub>19</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrO<sub>5</sub>]<sup>-</sup>, 451.0 [C<sub>16</sub>H<sub>19</sub><sup>81</sup>Br<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 470.9420 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 470.9419 g/mol für C<sub>16</sub>H<sub>18</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na).

400 MHz <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.10 (br s, 1H, 7-OH); 6.32 (br s, 1H, 5-OH); 5.06-4.99 (m, 1H, H-15); 4.16 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.3 Hz, H-2a); 3.80 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.6 Hz, H-2b); 3.11 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.9 Hz, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, H-10a); 2.77 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.9 Hz, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, H-10b); 1.89-1.19 (m, 8H, H-11, H-12, H-13, H-14); 1.17 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

150.9 MHz <sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 206.8 (C-9); 169.0 (C-1); 151.3, 151.2 (C-5, C-7); 133.3 (C-3); 121.9 (C-8); 106.7 (C-4); 98.1 (C-6); 73.9 (C-15); 43.6 (C-10); 39.3 (C-2); 32.3 (C-14); 27.6 (C-12); 24.4 (C-13); 23.2 (C-11); 20.7 (15-CH<sub>3</sub>).

### (S)-5,7-Di-O-benzyl-4-nitrocurvularin (123)

Unter Argonatmosphäre wird zu einer Lösung von 5,7- Di-O-benzylcurvularin **122**<sup>157</sup> (85 mg, 0.179 mmol) in absol. Dichlormethan (4 ml) Ammoniumnitrat (14.4 mg, 0.179 mmol) und Trifluoressigsäureanhydrid (89 µl, 132 mg, 0.626 mmol) gegeben. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemp. ist laut dünnschichtchromatographischer Kontrolle kaum Umsatz zu

<sup>157</sup> Darstellung siehe Seite 184.

beobachten. Es wird deshalb nochmals die gleiche Menge Ammoniumnitrat und Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben. Nach vier Stunden ist die Reaktion beendet. Es wird Dichlormethan (30 ml) zugegeben. Die gelbliche Lösung wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 30 ml) gewaschen und die wässrigen Phasen mit Dichlormethan (10 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 8:1) gereinigt.

Ausbeute: 75 mg (0.145 mmol, 81 %), gelblicher glasartiger Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.4 (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -95.5$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>),  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -96.5$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub> (517.21 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 540.4 [M+Na]<sup>+</sup>, 556.4 [M+K]<sup>+</sup>, 581.5 [M+Na+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>, 1057.9 [2M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 540.1973 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 540.1998 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Signalverbreiterung): δ [ppm] = 7.36-7.30 (m, 10H, CH, Bn); 6.55 (br s, 2H, H-4, H-6); 5.11, 5.04 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 5.10 (br, 1H, H-15); 4.29, 3.82, 3.65, 3.38, 2.96, 2.77, 2.44 (br, 4H, H-2, H-10); 1.97-1.76 (br, 8H, H-11, H-12, H-13, H-14); 1.18 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Signalverbreiterung): δ [ppm] = 206.3 (C-9); 152.0 (C-5/C-7); 137.4 (C-4/C-3); 135.2, 135.1 (C<sub>i</sub>, Bn); 129.0, 128.9 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.7, 128.6 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.4, 127.2 (C<sub>m</sub>, Bn); 98.5 (C-6); 74.0 (br, C-15); 71.4 (CH<sub>2</sub>, Bn); 45.2 (br, C-10); 42.7 (br, C-2); 33.5 (br, C-14); 27.8, 27.0, 25.6, 24.3, 22.7, 22.1 (br, C-11, C-12, C-13); 20.7 (15-CH<sub>3</sub>).

nicht detektiert: C-1, C-3/C-4, C-8

#### (15S)-4-Nitro-curvularin (124)

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 (S. 120).

Ansatz: **123** (50mg, 0.0966 mmol), BBr<sub>3</sub>-Lösung 0.097M in Dichlormethan (2 ml), absol. Dichlormethan (5 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 3:1).

Ausbeute: 14.9 mg (0.0442 mmol, 46 %), gelber amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.34 (CH/EE/AcOH 50:50:1),  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -222.7$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>),  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -224.3$  (c = 0.1, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub> (337.12 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 336.1 [M-H]<sup>-</sup>. 673.4 [2M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 360.1073 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 360.1059 g/mol).

400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR, <sup>1</sup>H-COSY, HMQC, HMBC (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10.17 (br s, 2H, 5-OH, 7-OH); 6.67 (s, 1H, H-6); 4.98-4.94 (m, 1H, H-15); 4.19 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.2 Hz, H-2a); 3.54 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.6 Hz, H-2b); 3.35 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 15.7 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, H-10a); 2.59 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 15.7 Hz, <sup>3</sup>J = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, H-10b); 1.90-1.79 (m, 1H, H-11a); 1.63-1.18 [m, 7H, in diesem Multiplett enthalten<sup>158</sup>: 1.57 (H-14a); 1.47 (H-14b); 1.45 (H-13a); 1.42 (H-11b); 1.42 (H-13b); 1.35 (H-12a); 1.23 (H-12b)]; 1.12 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

100.6 MHz-<sup>13</sup>C-NMR, HMQC, HMBC (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 206.5 (C-9); 169.1 (C-1); 159.0, 154.4 (C-5, C-7); 134.3 (C-4); 130.6 (C-3); 123.5 (C-8); 103.9 (C-6); 74.0 (C-15); 44.9 (C-10); 34.6 (C-2); 32.6 (C-14); 28.0 (C-12); 25.9 (C-13); 23.2 (C-11); 20.9 (15-CH<sub>3</sub>).

## 5.6 Versuche zu Kapitel 3.2.2

### (15S)-5,7-Di-O-acetyl-curvularin (125)

Zu (*S*)-Curvularin **15** (250 mg, 0.856 mmol) in Pyridin (0.692 ml, 677 mg, 8.56 mmol) werden bei 0 °C Acetanhydrid (0.483 ml, 524 mg, 5.14 mmol) langsam zugetropft und eine Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser (30 ml) gegossen. Nach Zugabe von Dichlormethan (50 ml) wird die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wird mit 1 N HCl, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und Wasser (je 30 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel i. Vak. wird das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1) gereinigt. Zur vollständigen Entfernung der Lösungsmittel wird das wachsartige Produkt zweimal in Ethanol (je 5 ml) gelöst, mit Wasser (je 15 ml) versetzt und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 276 mg (0.734 mmol, 86 %), farblose, zähe Masse, R<sub>f</sub> = 0.37 (CH/EE 1:1), [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = 3.1 (c = 1.0, EtOH), [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> (Lit.) = 3.5 (c = 2.4, EtOH).

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub> (376.15 g/mol).

ESI-HRMS (pos.): m/z = 399.1436 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 399.1420 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.00, 6.98 (2d, 2 × 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4, H-6); 5.05-4.95 (m, 1H, H-15); 3.80 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.8 Hz, H-2a); 3.67 (br d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.8 Hz, H-2b); 2.83-2.76 (m, 2H, H-10); 2.29, 2.26 (2 × s, 2 × 3H, 2 × CH<sub>3</sub>, Ac); 1.94-1.70 (m, 1H, H-11a); 1.65-1.22 (m, 7H, H-11b, H-12, H-13, H-14); 1.17 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

<sup>158</sup> Zentrierte Multipletts aus HMQC-Spektrum

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 205.2 (C-9); 170.3 (C-1); 168.6, 168.3 (2  $\times$  COO, Ac); 151.1 (C-5); 147.8 (C-7); 134.3, 131.9 (C-3, C-8); 122.6, 115.5 (C-4, C-6); 73.4 (C-15); 43.2 (C-10); 38.6 (C-2); 32.8 (C-14); 27.1 (C-12); 24.2 (C-13); 22.4 (C-11); 21.3 (COOCH<sub>3</sub>, Ac); 20.6 (15-CH<sub>3</sub>).

### (S)-5-O-Acetyl-curvularin (**126**)

Die Synthese erfolgt wie die von **125** mit (S)-Curvularin **15** (50 mg, 0.171 mmol), Acetanhydrid (3 ml) und Pyridin (6 ml) bei 0 °C in einer Reaktionszeit von 40 min. Nach zweifacher Flash-Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 150:1) lässt sich neben der Diacetylverbindung **125** eine monoacylierte Verbindung **126** isolieren.

Ausbeute: 9 mg (26.9  $\mu$ mol, 16 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f$  = 0.33 (CH/EE 1:1).

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> (334.14 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z$  = 357.1 [M+Na]<sup>+</sup>, 373.2 [M+K]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.):  $m/z$  = 357.1317 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 357.1314 g/mol).

400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.41 (br s, 1H, 7-OH); 6.61 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, H-6); 6.56 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4); 4.96-4.87 (m, 1H, H-15); 3.70 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.0 Hz, H-2a); 3.61 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.0 Hz, H-2b); 3.01-2.95 (m, 1H, H-10a); 2.80-2.74 (m, 1H, H-10b); 2.26 (COOCH<sub>3</sub>, Ac); 1.73-1.63 (m, 1H, H-11a); 1.62-1.21 (m, 7H, H-11b, H-12, H-13, H-14); 1.10 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

100.6 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 206.5 (C-9); 170.0 (C-1); 168.7 (COO, Ac); 155.3, 151.1 (C-5, C-7); 134.0 (C-3); 126.4 (C-8); 115.9, 108.4 (C-4, C-6); 72.0 (C-15); 42.3 (C-10); 37.6 (C-2); 32.0 (C-14); 26.5 (C-12); 23.5, 21.7 (C-11, C-13); 20.8, 20.2 (15-CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>COO).

### O-Methylierung von (S)-Curvularin

Zu (S)-Curvularin **15** (50 mg, 0.171 mmol) in Aceton p.a. (5 ml) werden K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300 mg) und Methyljodid (13  $\mu$ l, 29.2 mg, 0.205 mmol) gegeben. Die Mischung wird 2 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Danach wird erneut Methyljodid (40  $\mu$ l, 91.2 mg, 0.643 mmol) zugegeben und die Mischung eine Stunde bei 40 °C gerührt. Die Pottasche wird danach abfiltriert, der Filterkuchen mit Aceton gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (50 ml) aufgenommen, mit 0.1 N HCl und ges. NaCl-Lsg. (je 20 ml) Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die drei Produkte werden durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 180:30:1) getrennt und gereinigt.

**(S)-5,7-Di-O-methyl-curvularin (127)**

Ausbeute: 24.0 mg (0.075 mmol, 44 %), farbloses Öl,  $R_f = 0.56$  (CH/EE/AcOH 60:30:1),  $[\alpha]_D^{22} = -5.5$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5$  (320.16 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 343.3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $384.2$   $[\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 343.1517$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ber.: 343.1521 g/mol).

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , Signalverbreiterung):  $\delta$  [ppm] = 6.42-6.38 (m, 2H, H-4, H-6); 5.04-4.91 (br m, 1H, H-15); 3.82, 3.79 (2s,  $2 \times 3\text{H}$ ,  $2 \times \text{OCH}_3$ ); 3.12-2.88 (br, 2H, H-10); 1.81-1.25 (br m, 8H, H-11, H-12, H-13, H-14); 1.16 (d, 3H,  $^3J = 6.2$  Hz, 15- $\text{CH}_3$ ).

Nicht detektiert: H-2.

75.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , Signalverbreiterung):  $\delta$  [ppm] = 207.8 (C-9); 171.1 (C-1); 161.3 (C-5); 158.5 (br, C-7); 134.8 (br, C-3); 124.2 (br, C-8); 108.6 (C-4); 97.7 (C-6); 73.1 (C-15); 55.7, 55.6 ( $2 \times \text{OCH}_3$ ); 43.5 (br, C-10); 39.0 (br, C-2); 32.6 (br, C-14); 27.2 (br, C-12); 24.3 (C-13); 22.7 (C-11); 20.5 (15- $\text{CH}_3$ ).

**(S)-5-O-Methyl-curvularin (128)**

Ausbeute: 9.9 mg (0.0323 mmol, 19 %), farbloses Öl,  $R_f = 0.41$  (CH/EE/AcOH 60:30:1),  $[\alpha]_D^{22} = -20.1$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (306.15 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z = 305.2$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ ,  $611.3$   $[2\text{M}-\text{H}]^-$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 307.1550$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ber.: 307.1545 g/mol).

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 11.88 (s, 7-OH); 6.38, 6.35 (2d,  $2 \times 1\text{H}$ ,  $^4J = 2.2$  Hz, H-4, H-6); 5.15-5.05 (m, 1H, H-15); 4.01 (d, 1H,  $^2J = 17.3$  Hz, H-2a); 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.70 (d, 1H,  $^2J = 17.3$  Hz, H-2b); 3.06 (ddd, 1H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 9.3$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, H-10a); 2.60 (ddd, 1H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, H-10b); 1.84-1.41 (m, 8H, H-11, H-12, H-13, H-14); 1.24 (d, 3H,  $^3J = 6.6$  Hz, 15- $\text{CH}_3$ ).

75.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 207.7 (C-9); 170.4 (C-1); 164.7 (C-5); 163.4 (C-7); 136.3 (C-3); 115.7 (C-8); 113.4 (C-4); 100.5 (C-6); 72.1 (C-15); 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ); 42.2 (C-10); 42.0 (C-2); 31.7 (C-14); 27.11 (C-12); 24.0 (C-11); 20.3 (C-13); 19.7 (15- $\text{CH}_3$ ).

**(S)-7-O-Methyl-curvularin (129)**

Ausbeute: 10.1 mg (0.033 mmol, 19 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.34$  (CH/EE/AcOH 60:30:1),  $[\alpha]_D^{22} = 10.0$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (306.15 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 305.3$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ ,  $611.3$   $[2\text{M}-\text{H}]^-$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 307.1536$   $[M+H]^+$  (ber.: 307.1545 g/mol).

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , Signalverbreiterung):  $\delta$  [ppm] = 6.58 (br s, 1H, 5-OH); 6.38-6.33 (m, 2H, H-4, H-6); 5.05-4.90 (br m, 1H, H-15); 3.99-3.39 (br, 2H, H-2); 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.06-2.77 (br, 2H, H-10); 1.92-1.23 (m, 8H, H-11, H-12, H-13, H-14); 1.18 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz, 15- $\text{CH}_3$ ).

75.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , Signalverbreiterung):  $\delta$  [ppm] = 208.1 (C-9); 172.0 (C-1); 158.8, 158.3 (C-5, C-7); 134.3 (br, C-3); 123.4 (br, C-8); 111.1 (C-4); 98.3 (C-6); 73.6 (C-15); 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ); 43.4 (br, C-10); 38.6 (br, C-2); 32.3 (br, C-14); 27.1 (br, C-12); 24.1 (C-13); 22.7 (C-11); 20.3 (15- $\text{CH}_3$ ).

## 5.7 Versuche zu Kapitel 3.2.3

### (*S*)-9-Deoxycurvularin (130)<sup>110</sup>

Zu (*S*)-Curvularin **15** (21.3 mg, 0.073 mmol) in Ethylacetat (5 ml) wird Pd/C 10 % (9 mg) gegeben und 16 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wird über eine Glasfritte abfiltriert, mit Ethylacetat (100 ml) gründlich gewaschen und das Lösungsmittel aus dem Filtrat i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 17.0 mg (0.0611 mmol, 84 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.33$  (PE/EE 2:1),  $[\alpha]_D^{21} = -2.9$  ( $c = 1.0$ , MeOH).

Analytische HPLC (LUNA C18,  $250 \times 4.6$  mm, 40 %  $\rightarrow$  60 %  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 0.1 % TFA, 30 min):  $R_t$  [min] = 19.9.

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$  (278.15 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z = 233.1$   $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}]^-$ , 277.2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 301.1414$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ber.: 301.1416 g/mol).

400 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.12-7.83 (br s, 2H, 5-OH, 7-OH); 6.32 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz, H-6); 6.29 (d, 1H,  $^4J = 2.0$  Hz, H-4); 5.16-4.98 (m, 1H, H-15); 3.71 (d, 1H,  $^2J = 15.1$  Hz, H-2a); 3.36 (d, 1H,  $^2J = 15.1$  Hz, H-2b); 2.62-2.45 (m, 2H, H-9); 1.81-1.20 (m, 8H, H-11, H-12, H-13, H-14); 1.19 (d, 3H,  $^3J = 6.4$  Hz, 15- $\text{CH}_3$ ).

100.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 172.0 (C-1); 157.2 (C-5); 156.4 (C-7); 135.8 (C-3); 120.1 (C-8); 111.3 (C-4); 102.5 (C-6); 73.4 (C-15); 40.3 (C-2); 34.0 (C-14); 27.43, 27.38, 27.0, 25.4, 25.2 (C-9, C-10, C-11, C-12, C-13); 20.9 (15- $\text{CH}_3$ ).

**Synthese von (S)-Nonafluorbutansulfonylcurvularin**Variante A (NEt<sub>3</sub> als Base):

Zu (S)-Curvularin **15** (50 mg, 0.171 mmol) in absol. THF (10 ml) werden Triethylamin (19 mg, 26  $\mu$ l, 0.188 mmol) und Nonafluorbutansulfonylfluorid (56.8 mg, 33.7  $\mu$ l, 0.188 mmol) über ein Gummiseptum zugespritzt. Es wird 16 Stunde gerührt. Es wird 0.5 N HCl (20 ml) zugegeben und die Mischung dreimal mit Ethylacetat (je 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösungsmittel i. Vak. Entfernt. Der Rückstand wird einer dreistufigen Flash-Chromatographie an Kieselgel unterzogen. Mit CH/EE 20:1 wird das unpolarste Produkt **133** isoliert. Mit CH/EE 10:1 werden die Monononaflate **131** und **132** eluiert, mit CH/EE/AcOH 140:40:1 kann nicht umgesetztes Edukt zurückerhalten werden.

Ausbeute: 25 mg (29.2 mmol, 17 %) **133**, 24 mg (41.8 mmol, 25 %) **131**, 10 mg (17.4 mmol, 11 %) **132**, 9 mg (30.8 mmol, 18 %) (S)-Curvularin **15**.

Variante B (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base):

Zu (S)-Curvularin **15** (70 mg, 0.240 mmol) wird in absol. DMF (4 ml) werden Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75.1 mg, 0.216 mmol) gegeben und Nonafluorbutansulfonylfluorid (108 mg, 64.7  $\mu$ l, 0.360 mmol) über ein Gummiseptum zugespritzt. Es tritt sofort eine Gasentwicklung ein. Nach 30 Minuten wird 0.5 N HCl (40 ml) zugegeben und die Mischung dreimal mit Ethylacetat (je 40 ml) extrahiert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog Variante A.

Ausbeute: 26 mg (30.3 mmol, 13 %) **133**, 62 mg (107.9 mmol, 45 %) **131**, 17 mg (29.6 mmol, 12 %) **132**, (S)-Curvularin **15** n.best.

**(S)-5-O-Nonafluorbutansulfonylcurvularin (131)**

farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.47 (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{21} = -5.1$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>9</sub>O<sub>7</sub>S (574.07 g/mol).

ESI-HRMS (pos.): m/z = 575.0806 [M+H]<sup>+</sup> (ber.: 575.0786 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.37 (s, 1H, 7-OH); 6.78, 6.72 (2d, 2  $\times$  1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4, H-6); 5.12-5.06 (m, 1H, H-15); 3.85 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.2 Hz, H-2a); 3.72 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.2 Hz, H-2b); 3.06 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 16.2 Hz, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, H-10a); 2.83 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 16.2 Hz, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, H-10b); 1.81-1.73 (m, 1H, H-11a); 1.71-1.24 (m, 7H, H-11b, H-12, H-13, H-14); 1.18 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 208.2 (C-9); 170.8 (C-1); 156.6 (C-7); 150.4 (C-5); 135.7 (C-3); 127.9 (C-8); 116.5, 109.1 (C-4, C-6); 73.8 (C-15); 43.1 (C-10); 39.4 (C-2); 32.7 (C-14); 27.1 (C-12); 23.4 (C-13); 22.5 (C-11); 20.3 (15-CH<sub>3</sub>).

**(S)-7-O-Nonafluorbutansulfonylcurvularin (132)**

farbloses Öl,  $R_f = 0.35$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{21} = 8.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_9\text{O}_7\text{S}$  (574.07 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 575.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $597.2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $613.0$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 597.0632$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ber.: 597.0605 g/mol).

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.44 (br s, 1H, 5-OH); 6.80 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-6); 6.64 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-4); 5.18-5.04 (m, 1H, H-15); 3.96 (d, 1H,  $^2J = 15.8$  Hz, H-2a); 3.54 (d, 1H,  $^2J = 15.8$  Hz, H-2b); 2.99-2.79 (m, 2H, H-10); 2.01-1.79 (m, 1H, H-11a); 1.77-1.32 (m, 7H, H-11b, H-12, H-13, H-14); 1.27 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz, 15- $\text{CH}_3$ ).

75.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR (Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 203.9 (C-9); 172.4 (C-1); 158.2 (C-5); 146.8 (C-7); 135.0 (C-3); 126.9 (C-8); 119.6 (C-4); 108.2 (C-6); 74.8 (C-15); 43.6 (C-10); 38.6 (C-2); 32.9 (C-14); 29.8 (C-12); 24.1 (C-13); 22.5 (C-11); 20.5 (15- $\text{CH}_3$ ).

### **(S)-5,7-Di-O-nonafluorbutansulfonylcurvularin (133)**

Ausbeute: 26 mg (0.0303 mmol, 13 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.43$  (CH/EE 10:1),  $[\alpha]_D^{21} = 3.4$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_{18}\text{O}_9\text{S}_2$  (856.01 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 879.1$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 879.0013$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ber.: 879.0003 g/mol).

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.31, 7.30 (2d,  $2 \times 1\text{H}$ ,  $^4J = 2.2$  Hz, H-4, H-6); 5.15-5.09 (m, 1H, H-15); 3.87 (d, 1H,  $^2J = 16.2$  Hz, H-2a); 3.68 (d, 1H,  $^2J = 16.2$  Hz, H-2b); 2.93-2.86 (m, 2H, H-10); 2.08-1.96 (m, 1H, H-11a); 1.86-1.76 (m, 1H, H-11b); 1.71-1.24 (m, 6H, H-12, H-13, H-14); 1.19 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz, 15- $\text{CH}_3$ ).

75.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 202.4 (C-9); 169.4 (C-1); 149.3, 145.8 (C-5, C-7); 136.9 135.3 (C-3, C-8); 125.0, 115.2 (C-4, C-6); 74.2 (C-15); 43.3 (C-10); 38.5 (C-2); 33.3 (C-14); 27.3 (C-12); 24.3 (C-13); 22.0 (C-11); 20.7 (15- $\text{CH}_3$ ).

### **(S)-5-Deoxycurvularin (134)**

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 (S. 120).

Ansatz: **131** (49 mg, 0.0853 mmol), 10 % Pd/C (20 mg), THF/MeOH 1:1 (10 ml).

Ausbeute: 21 mg (0.076 mmol, 89 %), farbloser, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0.21$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{21} = 5.3$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (276.14 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z = 274.9$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 299.1272$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ber.: 299.1259 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.82 (br s, 1H, 7-OH); 7.21 (pseudo dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, H-5); 6.82 (d, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz), 6.77 (d, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz) (2d, 2 × 1H, H-4, H-6); 5.09-5.03 (m, 1H, H-15); 3.89 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.6 Hz, H-2a); 3.69 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.6 Hz, H-2b); 3.06 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 15.8 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.98 Hz, H-10a); 2.84 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 15.8 Hz, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, H-10b); 1.86-1.20 (m, 8H, H-11, H-12, H-13, H-14); 1.19 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 209.1 (C-9); 171.3 (C-1); 155.8 (C-7); 133.5, 131.7 (C-3, C-5); 127.0 (C-8); 124.4, 116.2 (C-4, C-6); 72.9 (C-15); 43.2 (C-10); 39.8 (C-2); 32.7 (C-11); 27.2 (C-14); 23.0, 22.8 (C-12, C-13); 20.4 (15-CH<sub>3</sub>).

### 7-Dehydroxy-(S)-Curvularin (135)

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 (S. 120).

Ansatz: **132** (25 mg, 0.044 mmol), 10 % Pd/C (10 mg), THF/MeOH 1:1 (6 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 6:1).

Ausbeute: 11 mg (0.0398 mmol, 91 %), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.18 (CH/EE 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = 24.9 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> (276.14 g/mol)

ESI-MS (neg.): m/z = 274.9 [M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 299.1263 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 299.1259 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.69 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, H-7); 6.83 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-6); 6.77 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4); 5.01-4.95 (m, 1H, H-15); 4.30 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.2 Hz, H-2a); 3.79 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.2 Hz, H-2b); 3.08 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J = 9.7 Hz, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, H-10a); 2.62 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, H-10b); 1.92-1.83 (m, 1H, H-11a); 1.81-1.14 (m, 7H, H-11b, H-12, H-13, H-14); 1.08 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 204.4 (C-9); 171.1 (C-1); 159.0 (C-5); 137.7 (C-3); 131.8 (C-7); 130.2 (C-8); 120.1, 113.9 (C-4, C-6); 72.0 (C-15); 41.5 (C-10); 39.9 (C-2); 31.4 (C-11); 26.4 (C-14); 22.39, 22.35 (C-12, C-13); 19.7 (15-CH<sub>3</sub>).

### (9RS,15S)-5,7-Didehydroxy-9-hydroxycurvularin (136)

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 (S. 120, Reaktionszeit 3 h).

Ansatz: **133** (49 mg, 0.0854 mmol), 10 % Pd/C (15 mg), THF/MeOH 1:1 (8 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 8:1).

Ausbeute: 16 mg (0.061 mmol, 71 %), farbloser, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0.24$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{21} = -9.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ , Diastereomerenmischung).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$  (262.16 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 285.0$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $301.0$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ ,  $326.1$   $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}]^+$ ,  $547.1$   $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 285.1469$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ber.: 285.1467 g/mol).

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.51 (d, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, H-7); 7.36-7.24 (m, 3H, H-4, H-5, H-6); 5.16-5.02 (m, 2H, H-9, H-15); 3.86 (d, 1H,  $^2J = 14.7$  Hz, H-2a); 3.60 (br d, 1H,  $^2J = 17.8$  Hz, H-2b); 1.89-1.05 (m, 10H, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14); 1.24 (d, 3H,  $^3J = 6.6$  Hz, 15- $\text{CH}_3$ ).

75.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR<sup>159</sup> ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 171.5, 170.8 (C-1); 131.8, 128.6, 128.2, 127.9, 127.5, 127.4, 124.4 (C-4, C-5, C-6, C-7); 131.6, 130.5, 126.3 (C-3, C-8); 81.0, 77.16, 73.3, 68.2 (C-9, C-15); 39.3, 37.1, 35.9, 34.3, 32.7, 29.5, 27.2, 25.7, 25.3, 23.6, 23.4 (C-2, C-10, C-11, C-12, C-13, C-14); 23.7, 20.1 (15- $\text{CH}_3$ ).

### (S)-5,7-Dideoxycurvularin (137)

Zu Oxalsäuredichlorid (12.6  $\mu\text{l}$ , 18.6 mg, 0.147 mmol) in absol. Dichlormethan (3 ml) wird bei  $-78$  °C absol. DMSO (10.5  $\mu\text{l}$ , 11.5 mg, 0.147 mmol) über ein Gummiseptum zugespritzt und 5 Minuten gerührt. Dann wird eine Lösung aus 5,7-Didehydroxy-9-hydroxycurvularin **136** (15.4 mg, 0.0588 mmol) in Dichlormethan (1 ml) zugespritzt, 15 Minuten gerührt und Triethylamin (103  $\mu\text{l}$ , 74.4 mg, 0.735 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 16 Stunden auf Raumtemp. erwärmt. Es wird Dichlormethan (30 ml) zugegeben und mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. (je 10 ml) gewaschen, die organische Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 10:1).

Ausbeute: 2.2 mg (0.0085 mmol, 15 %), farbloses Öl,  $R_f = 0.37$  (CH/EE 2:1),  $[\alpha]_D^{21} = -1.3$  ( $c = 0.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$  (260.14 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 283.2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $299.0$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 283.1325$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (ber.: 283.1310 g/mol).

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.67 (dd, 1H,  $^3J = 7.36$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, H-4); 7.46-7.30 (m, 3H, H-4, H-5, H-6); 4.98-4.92 (m, 1H, H-15); 4.24 (d, 1H,  $^2J = 15.8$  Hz, H-2a);

<sup>159</sup> beide Diastereomere.

3.85 (d, 1H,  $^2J = 15.8$  Hz, H-2b); 3.10 (ddd, 1H,  $^2J = 14.3$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, H-10a); 2.72 (ddd, 1H,  $^2J = 14.3$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, H-10b); 1.80-1.63 (m, 1H,  $^3J =$  Hz, H-11a); 1.52-1.15 (m, 7H, H-11b, H-12, H-13, H-14); 1.09 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR<sup>160</sup> (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 205.9 (C-9); 170.6 (C-1); 132.8, 131.6 (C-4, C-5); 128.6, 127.3 (C-6, C-7); 72.2 (C-15); 40.7, 40.3 (C-2, C-10); 31.5 (C-14); 26.3 (C-12); 23.2 (C-13); 22.4 (C-11); 19.9 (15-CH<sub>3</sub>).

Nicht eindeutig identifizierbar: 134.4 ppm, wahrscheinlich C-3, C-8 nicht detektiert.

## 5.8 Versuche zu Kapitel 3.2.4

### (S)-[3,5-Dihydroxy-2-(7-Hydroxyoctanoyl)phenyl]essigsäure (138)

Curvularin **15** (35.1 mg, 0.12 mmol) wird in 2.5 M KOH-Lsg. (3 ml) 2.5 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Danach wird mit 1 N HCl angesäuert (pH2) und mit Ethylacetat (4 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der braune Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 200:20:1) gereinigt.

Ausbeute: 32 mg (103 mmol, 86 %), bräunlicher amorpher Feststoff,  $R_f = 0.14$  (CH/EE/AcOH 30:30:1),  $[\alpha]_D^{21} = 6.5$  (c = 1.0, MeOH).

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> (310.14 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 265.2 [M-H-CO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>, 309.2 [M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 333.1317 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 333.1314 g/mol).

200 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.30-9.61 (br, 3H, COOH, 3-OH, 5-OH, Ph); 6.36 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz, H-4, Ph); 6.34 (d, 1H,  $^4J = 2.0$  Hz, H-6, Ph); 3.75-3.63 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub>); 3.65 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.94 (t, 2H,  $^3J = 7.3$  Hz, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.76-1.22 (m, 8H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH); 1.11 (d, 3H,  $^3J = 6.4$  Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

50.3 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (Methanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  [ppm] = 206.7 (Ph-CO); 175.3 (CH<sub>2</sub>-COOH); 161.3 (C-5, Ph); 159.8 (C-3, Ph); 137.2 (C-1, Ph); 121.4 (C-2, Ph); 111.7 (C-6, Ph); 102.7 (C-4, Ph); 68.6 (CH-OH); 45.1 (Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 40.3, 40.1 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO, OCH-CH<sub>2</sub>); 30.5 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 26.7, 25.5 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 23.5 (CH-CH<sub>3</sub>).

### (S)-[3,5-Dihydroxy-2-(7-Hydroxyoctanoyl)phenyl]essigsäuremethylester (139)

<sup>160</sup> <sup>13</sup>C-NMR analog: F. Uggeri, C. Giordano, A. Brambilla, R. Annunziata, *J. Org. Chem.* **1986**, 52, 97.

Curvularin **15** (24.7 mg, 0.0846 mmol) wird analog **138** mit 2.5 M KOH-Lsg. (3 ml) verseift. Die rohe *seco*-Säure wird in Dimethoxypropan (0.5 ml) gelöst und konz. HCl (50  $\mu$ l) zugegeben. Nach 30 Minuten wird die Reaktionsmischung i. Vak. eingengt und der Rückstand getrocknet. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 200:10:1) isoliert und der braune amorphe Feststoff wird danach mit kaltem Ethylacetat/Petrolether 2:1 (2  $\times$  1 ml) gewaschen.

Ausbeute: 20.1 mg (0.062 mmol, 73 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.37$  (Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 200:20:1),  $[\alpha]_D^{22} = 2.9$  (c = 1.0, MeOH).

$C_{17}H_{24}O_6$  (324.16 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 323.1 [M-H]<sup>-</sup>, 647.3 [2M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 347.1460 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 347.1471 g/mol).

200 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9.92-8.82 (br, 2H, 5-OH, 7-OH); 6.37 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-4, Ph); 6.31 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-6, Ph); 3.75-3.63 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub>); 3.67 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 3.61 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 2.89 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.72-1.23 (m, 8H, m, 8H, CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH); 1.11 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

50.3 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (Methanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  [ppm] = 208.9 (Ph-CO); 174.0 (CH<sub>2</sub>-COOH); 161.4 (C-5, Ph); 159.8 (C-3, Ph); 137.0 (C-1, Ph); 121.3 (C-2, Ph); 111.8 (C-6, Ph); 102.8 (C-4, Ph); 68.6 (CH-OH); 45.2 (Ph-CO-CH<sub>2</sub>); 40.3, 40.1 (Ph-CH<sub>2</sub>-COO, OCH-CH<sub>2</sub>); 30.6 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 26.7, 25.6 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 23.5 (CH-CH<sub>3</sub>).

#### (S)-[3,5-Dihydroxy-2-(7-hydroxyoctanoyl)phenyl]essigsäureisopropylester (**140**)

Unter Argonatmosphäre wird zu **138** (18 mg, 0.058 mmol) in absol. Methanol (2.5 ml) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11 mg, 0.035 mmol) gegeben. Nach 30 Minuten Rühren wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand unter Argon in DMF (2 ml) aufgenommen. Es wird 2-Iodpropan (70  $\mu$ l) zugetropft und 1 Stunde bei 50 °C gerührt. DMF wird i. Hochvak. entfernt, der Rückstand in Ethylacetat (30 ml) aufgenommen und mit ges. NaCl-Lsg. (20 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 60:30:1) gereinigt.

Ausbeute: 9 mg (0.0255 mmol, 45 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.17$  (CH/EE/AcOH 30:30:1),  $[\alpha]_D^{22} = 3.7$  (c = 1.0, MeOH).

$C_{19}H_{28}O_6$  (352.19 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 351.1 [M-H]<sup>-</sup>, 703.4 [2M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 375.1767 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 375.4118 g/mol).

400 MHz- $^1\text{H}$ -NMR (Aceton- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.35 (d, 1H,  $^4J = 2.3$  Hz, H-4, Ph); 6.31 (d, 1H,  $^4J = 2.3$  Hz, H-6, Ph); 4.93 (septett,  $^3J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.75-3.63 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_3$ ); 3.65 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2\text{-COO}$ ); 2.91 (t, 2H,  $^3J = 7.3$  Hz, CO- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 1.71-1.28 (m, 8H, m, 8H,  $\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}$ ); 1.20 (d, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.11 (d, 3H,  $^3J = 6.4$  Hz,  $\text{CH-CH}_3$ ).

50.3 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR (Methanol- $\text{d}_4$ ):  $\delta$  [ppm] = 208.9 (Ph-CO); 173.1 ( $\text{CH}_2\text{-COOH}$ ); 161.3 (C-5, Ph); 159.7 (C-3, Ph); 137.0 (C-1, Ph); 121.3 (C-2, Ph); 111.7 (C-6, Ph); 102.7 (C-4, Ph); 69.5 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 68.6 ( $\text{CH-OH}$ ); 45.2 (Ph-CO- $\text{CH}_2$ ); 40.8, 40.1 (Ph- $\text{CH}_2\text{-COO}$ , OCH- $\text{CH}_2$ ); 30.6 ( $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_2$ ); 26.8, 25.5 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ); 23.5 ( $\text{CH-CH}_3$ ); 22.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

## 5.9 Versuche zu Kapitel 3.2.5

### ***O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)trichloracetimidat (142)<sup>117</sup>**

Zu 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- $\alpha/\beta$ -D-glucopyranose **141**<sup>116</sup> (850 mg, 1.24 mmol) in absol. Dichlormethan (15 ml) wird Natriumhydrid (60 %-ig in Mineralöl, 50 mg, 1.25 mmol) gegeben und die Mischung unter Argon acht Stunden gerührt. Danach wird überschüssiges Natriumhydrid über eine mit Kieselgel bedeckte Fritte abfiltriert und der Filter mit Dichlormethan (80 ml) und Diethylether (80 ml) gewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und das Trichloracetimidat wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 15:1) isoliert. Ausbeute: 625 mg (0.812 mmol, 74 %), farbloses Öl,  $R_f = 0.45$  (CH/EE 4:1).

$\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_3\text{NO}_6$  (683.16).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 706.3$  [ $\text{C}_{36}\text{H}_{36}^{35}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{+Na}$ ]<sup>+</sup>,  $708.3$  [ $\text{C}_{36}\text{H}_{36}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{ClNO}_6\text{+Na}$ ]<sup>+</sup>.

300 MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.57 (s, 1H, C=NH); 7.30-7.12 (m, 20H, CH, Bn); 6.52 (d, 1H,  $^3J = 3.7$  Hz, H-1); 5.28-4.43 (m, 8H,  $4 \times \text{CH}_2$ , Bn); 4.07-3.64 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6).

75.5 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 161.3 (C=NH); 138.6, 138.1, 138.0, 137.9 ( $4 \times \text{C}_i$ , Bn); 128.41, 128.38, 128.07, 128.0, 127.95, 127.89, 127.82, 127.71, 127.64, 127.61 ( $\text{C}_o$ ,  $\text{C}_m$ ,  $\text{C}_p$ , Bn); 94.4 (C-1); 91.3 ( $\text{CCl}_3$ ); 81.4, 79.4, 77.5, 73.2 (C-2, C-3, C-4, C-5); 75.6, 75.3, 73.5, 72.9 ( $4 \times \text{CH}_2$ , Bn); 68.0 (C-6).

### **Benzylierung von Curvularin**

#### Variante A:

(*S*)-Curvularin **15** (40 mg, 0.137 mmol) wird in Aceton p.a. (0.5 ml) gelöst. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (186 mg) und Benzylbromid (80 µl, 114.4 mg, 209 mmol) werden zugegeben und die Mischung 6 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Das Natriumcarbonat wird abfiltriert, der Filterkuchen mit Aceton gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 12:1) gereinigt.

#### Variante B: Monobenzilylierung

Die Synthese erfolgt analog zu der von Variante A.

Ansatz: (*S*)-Curvularin **15** (81 mg, 0.277 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 mg), Benzylbromid (40 µl, 56 mg, 0.333 ml), Aceton p. a. (2 ml), Reaktionszeit: 16 h.

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 8:1 → 3:1).

Ausbeute: 17.0 mg (0.036 mmol, 13 %) **122**, 19.0 mg (0.050 mmol, 18 %) **144**, 18.3 mg (0.048 mmol, 17 %) **143**, 32 mg (0.109 mmol, 40 %) **15**.

#### **(*S*)-5,7-Di-*O*-benzyl-curvularin (122)**

Ausbeute (Variante A): 63 mg (0.133 mmol, 97 %); farbloser glasartiger Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.54 (CH/EE 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -0.2 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>), Lit.: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 1.8.

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> (472.23 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 495.4 [M+Na]<sup>+</sup>, 511.4 [M+K]<sup>+</sup>, 967.7 [2M+Na]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 473.2342 [M+H]<sup>+</sup> (ber.: 473.2328 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): identisch mit rac. Verbindung **47**.

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): identisch mit rac. Verbindung **47**.

#### **(*S*)-5-*O*-Benzyl-curvularin (144)**

Farbloses Öl, R<sub>f</sub> = 0.38 (CH/EE 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -22.5 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (382.18 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 405.1 [M+Na]<sup>+</sup>, 446.0 [M+Na+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 405.1673 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 405.1678 g/mol).

Analytische HPLC (LUNA C18, 75 × 4.6 mm, 50 % → 70 % CH<sub>3</sub>CN, 10 min): R<sub>t</sub> [min] = 7.45.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 11.83-11.59 (br s, 1H, 7-OH); 7.42-7.32 (m, 5H, CH, Bn); 6.45 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, H-6); 6.44 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, H-4); 5.12-5.07 (m, 1H, H-15); 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn); 4.01 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.3 Hz, H-2a); 3.70 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 17.3 Hz, H-2b); 3.06 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 15.4 Hz, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, H-10a); 2.61 (ddd, 1H, <sup>2</sup>J = 15.4 Hz, <sup>3</sup>J = 9.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, H-10b); 1.86-1.33 (m, 8H, H-11, H-12, H-13, H-14); 1.24 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 207.8 (C-9); 170.6 (C-1); 164.5 (C-5); 162.7 (C-7); 136.4 (C<sub>i</sub>, Bn); 136.1 (C-3); 128.8 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.4 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.7 (C<sub>m</sub>, Bn); 116.3 (C-8); 113.9 (C-4); 101.6 (C-6); 72.3 (C-15); 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 42.4, 39.7 (C-2, C-10); 31.9 (C-14); 27.3 (C-12); 24.1 (C-13); 20.6 (C-11); 19.9 (15-CH<sub>3</sub>).

**(S)-7-O-Benzyl-curvularin (143)**

Farbloses Öl, R<sub>f</sub> = 0.27 (CH/EE 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = 12.8 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (382.18 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 381.1 [M-H]<sup>-</sup>, 763.1 [2M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 405.1681 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 405.1678 g/mol).

Analytische HPLC (LUNA C18, 75 × 4.6 mm, 50 % → 70 % CH<sub>3</sub>CN, 10 min): R<sub>t</sub> [min] = 7.20.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.37-7.29 (m, 5H, CH, Bn); 6.39 (br s, 2H, H-4, H-6); 5.03-4.90 (m, 1H, H-15); 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn); 4.02-2.68 (br, 4H, H-2, H-10); 1.80-1.23 (br m, 8H, H-11, H-12, H-13, H-14); 1.19 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 208.1 (C-9); 172.0 (C-1); 158.2 (C-5, C-7); 136.3 (C<sub>i</sub>, Bn); 134.3 (C-3); 128.8 (C<sub>o</sub>, Bn); 128.3 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.5 (C<sub>m</sub>, Bn); 123.8 (C-8); 111.6 (C-4); 99.7 (C-6); 73.8 (C-15); 70.8 (CH<sub>2</sub>, Bn); 43.8 (br, C-10); 38.7 (br, C-2); 32.5 (br, C-14); 27.4 (br, C-12); 24.3 (C-13); 22.9 (C-11); 20.4 (15-CH<sub>3</sub>).

**5-O-Benzyl-7-O-(2',3',4',6'-tetra-O-benzyl-α/β-D-glucopyranosyl)-(S)-curvularin (146)**

Zu 5-O-Benzyl-curvularin **144** (41 mg, 0.107 mmol) in absol. Dichlormethan (8 ml) werden Trichloracetimidat **142** (95.6 mg, 0.139 mmol) und Molsieb 4Å (100 mg) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf -50 °C gekühlt und TMSOTf (19.4 µl, 23 mg, 0.107 mmol) über ein Gummiseptum zugespritzt, wobei augenblicklich Gelbfärbung eintritt. Innerhalb von 2 Stunden lässt man auf -20 °C aufwärmen. Nach drei Stunden bei -20 °C zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle nicht umgesetztes 5-O-Benzyl-curvularin **144**, und es wird nochmals TMSOTf (10 µl, 12 mg, 0.055 mmol) und Trichloracetimidat **142** (25 mg, 0.036 mmol) in Dichlormethan (1 ml) zugegeben und 3 Stunden bei -20 °C gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wird ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (30 ml) zugegeben und mit Dichlormethan (40 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der gelbliche Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 12:1) gereinigt.

Ausbeute: 78 mg (0.0862 mmol, 80 %), farbloses Öl,  $R_f = 0.44$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{21} = 47.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Analytische HPLC (LUNA C18,  $250 \times 4.6$  mm, 90 %  $\rightarrow$  100 %  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 30 min):  $R_t$  [min] = 30.0.

$\text{C}_{57}\text{H}_{60}\text{O}_{10}$  (904.41 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 927.7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $943.7$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ .

300 MHz- $^1\text{H-NMR}^{161}$  ( $\text{CDCl}_3$ , Raumtemp.):  $\delta$  [ppm] = 7.44-7.05 (m, 25H, CH, Bn); 6.82-6.46 (br, 2H, H-4, H-6); 5.07-4.40 (m, 11H, H-15,  $5 \times \text{CH}_2$ , Bn); 4.08-3.40 (br, 8H, H-2, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'); 3.16-2.40 (br, 2H, H-10); 1.83-0.98 (br, 11H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-16).

Nicht detektiert: H-1'.

400 MHz- $^1\text{H-NMR}^{161}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $-30^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.43-7.05 (m, 25H, CH, Bn); 6.80 (d, 1H,  $^4J = 1.5$  Hz, H-6<sub>AB</sub>); 6.72 (br s, H-4<sub>B</sub>); 6.50 (br s, H-4<sub>A</sub>); 5.72 (d, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz,  $\beta$ -H-1<sub>GlcA</sub>/ $\alpha$ -Anomer); 5.21 (d, 1H,  $^3J = 3.3$  Hz,  $\beta$ -H-1<sub>GlcB</sub>/ $\alpha$ -Anomer); 5.03-4.31 (m, 11H, H-15,  $5 \times \text{CH}_2$ , Bn); 4.19-3.28 (m, 8H, H-2, H-2<sub>Glc</sub>, H-3<sub>Glc</sub>, H-4<sub>Glc</sub>, H-5<sub>Glc</sub>, H-6<sub>Glc</sub>); 3.14-3.07 (br m, H-10<sub>A</sub>); 2.86-2.81 (br m, H-10<sub>AB</sub>); 2.49-2.43 (br m, H-10<sub>AB</sub>); 2.00-1.16 (br m, 8H, H-11<sub>AB</sub>, H-12<sub>AB</sub>, H-13<sub>AB</sub>, H-14<sub>AB</sub>, 15- $\text{CH}_3$ ); 1.06 (d, 3H,  $^3J = 6.1$  Hz, 15- $\text{CH}_3$ ).

75.5 MHz- $^{13}\text{C-NMR}^{161}$  ( $\text{CDCl}_3$ , Raumtemp.):  $\delta$  [ppm] = 207.3 (C-9); 170.4 (C-1); 160.3 (C-5); 156.1 (C-7); 138.4, 138.1, 137.9, 137.7 (C<sub>i</sub>, Bn); 136.3 (C-3); 128.7, 128.6, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5 (C<sub>o</sub>, C<sub>m</sub>, C<sub>p</sub>, Bn); 113.6 (C-4); 101.5 (C-6); 81.7, 79.7, 77.1, 73.1 (C-2<sub>Glc</sub>, C-3<sub>Glc</sub>, C-4<sub>Glc</sub>, C-5<sub>Glc</sub>); 71.1 (C-15); 75.7, 75.1, 73.5, 70.0 ( $\text{CH}_2$ -Bn); 68.1 (C-6<sub>Glc</sub>); 44.2 (C-10); 39.0 (C-2); 33.2 (C-14); 27.1 (C-12); 24.5 (C-13); 22.9 (C-11); 19.7 (15- $\text{CH}_3$ ).

Nicht detektiert bei Raumtemp.: C-8; C-1'.

100.6 MHz  $^{13}\text{C-NMR}^{161}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $-30^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  [ppm] = 125.4 (C-8<sub>B</sub>); 122.7 (C-8<sub>A</sub>); 101.2, 99.6, 97.7, 95.5 (C-6<sub>A</sub>, C-6<sub>B</sub>, C-1<sub>GlcA</sub>, C-1<sub>GlcB</sub>).

### 7-O-Benzyl-5-O-(2',3',4',6'-tetra-O-benzyl- $\alpha/\beta$ -D-glucoopyranosyl)-(S)-curvularin

(145)

Die Synthese erfolgt analog der von 146.

<sup>161</sup> Alle  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale von Curvularin und Glucose sind aufgrund behinderter konformativer Beweglichkeit deutlich verbreitert und zum Teil nicht detektierbar (C-8, H-1', C-1'). Bei tiefen Temperaturen erfolgt allmählich Aufspaltung in zwei getrennte Ringkonformere im Verhältnis 5 (Konformer A) : 3 (Konformer B), die optimale Signalschärfe ergibt sich bei  $-30^\circ\text{C}$ .

Ansatz: 7-*O*-Benzyl-curvularin **143** (69 mg, 0.181 mmol), Trichloracetimidat **142** (200 mg, 0.294 mmol), TMSOTf (42  $\mu$ l, 52.5 mg, 0.24 mmol), Molsieb 4Å (150 mg), absol. Dichlormethan (10 ml).

Ausbeute: 123 mg (0.136 mmol, 75 %), farbloses Öl, (HPLC),  $R_f = 0.44$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{21} = 47.1$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>57</sub>H<sub>60</sub>O<sub>10</sub> (904.42 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 927.7$  [M+Na]<sup>+</sup>, 943.7 [M+K]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 927.4072$  [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 927.4084 g/mol).

400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Raumtemp., Signalverbreiterung):  $\delta$  [ppm] = 7.42-7.14 (m, 25H, CH, Bn); 6.69 (br d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz,  $\beta$ -H-4, H-6); 6.62 (br s,  $\alpha$ -H-4); 5.44 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz,  $\beta$ -H-1<sub>Glc</sub>/ $\alpha$ -Anomer); 5.03-4.41 (m, 11H, H-15, 5  $\times$  CH<sub>2</sub>, Bn); 4.19-3.56 (m, 7H, H-2, H-2<sub>Glc</sub>, H-3<sub>Glc</sub>, H-4<sub>Glc</sub>, H-5<sub>Glc</sub>, H-6<sub>Glc</sub>); 3.31-2.53 (br, 2H, H-10); 1.94-1.24 (br m, 8H, H-11, H-12, H-13, H-14); 1.19 (br d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

100.6 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, Raumtemp., Signalverbreiterung):  $\delta$  [ppm] = 207.7 (C-9); 170.7 (C-1); 158.3, 157.3 (C-5, C-7); 138.8, 138.5, 138.2, 138.0, 137.8 (5  $\times$  C<sub>i</sub>, Bn); 136.3 ( $\beta$ -C-3); 136.2 ( $\alpha$ -C-3); 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.22, 128.16, 128.01, 127.95, 127.89, 127.75, 127.5, 127.3 (C<sub>o</sub>, C<sub>m</sub>, C<sub>p</sub>, Bn); 112.7 ( $\beta$ -C-4); 112.6 ( $\alpha$ -C-4); 101.3, 100.9, 100.7 ( $\beta$ -C-1<sub>Glc</sub>,  $\alpha$ -C-6,  $\beta$ -C-6); 95.8 ( $\alpha$ -C-1<sub>Glc</sub>); 84.7, 77.7, 73.0 ( $\beta$ -C-2<sub>Glc</sub>,  $\beta$ -C-3<sub>Glc</sub>,  $\beta$ -C-4<sub>Glc</sub>,  $\beta$ -C-5<sub>Glc</sub>); 82.0, 79.7, 77.3, 72.9 ( $\alpha$ -C-2<sub>Glc</sub>,  $\alpha$ -C-3<sub>Glc</sub>,  $\alpha$ -C-4<sub>Glc</sub>,  $\alpha$ -C-5<sub>Glc</sub>); 75.9, 75.2, 73.5, 70.8 ( $\alpha$ -CH<sub>2</sub>, Bn); 75.2, 73.6, 73.0, 70.6 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub>, Bn); 71.1 (C-15); 69.0 ( $\beta$ -C-6<sub>Glc</sub>); 68.1 ( $\alpha$ -C-6<sub>Glc</sub>); 44.5 (C-10); 38.8 (C-2); 32.7 (C-14); 27.3 (C-12); 24.3 (C-13); 22.6 (C-11); 20.6 (15-CH<sub>3</sub>).

Nicht detektiert: C-8.

### 5-*O*-( $\alpha/\beta$ -D-glucopyranosyl)-(*S*)-curvularin (**147**)

Die Synthese erfolgt analog zu der von **148**.

Ansatz: **145** (80 mg, 0.0885 mmol), Pd/C 10 % (20 mg).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (EE/MeOH/AcOH 500:10:1).

Ausbeute: 27 mg (Anomerengemisch, 0.0594 mmol, 67 %), 18 mg ( $\alpha$ -Anomer, nach Präp. HPLC, 0.0396 mmol, 45 %), farbloser, amorpher Feststoff, Anomerenverhältnis ( $\alpha$ : $\beta$ ): 4:1 (HPLC),  $R_f = 0.25$  (Ethylacetat/Methanol 5:1),  $[\alpha]_D^{25}$  ( $\alpha$ -Anomer) = 72.2 ( $c = 1.0$ , MeOH).

Analytische HPLC (LUNA C18, 250  $\times$  4.6 mm, 10 %  $\rightarrow$  40 % CH<sub>3</sub>CN, 30 min, 0.1 % TFA):  $R_t$  [min] = 19.7 ( $\alpha$ -Anomer), 22.9 ( $\beta$ -Anomer).

Präparative HPLC (LUNA C18, 250 × 50 mm, 10 % → 40 % CH<sub>3</sub>CN, 0.1 % TFA, 90 min):

R<sub>t</sub> [min] = 74.1 (α-Anomer).

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>10</sub> (454.1839 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 477.5 [M+Na]<sup>+</sup>, 931.8 [2M+Na]<sup>+</sup>, 947.8 [2M+K]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 477.1725 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 477.1737 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR<sup>162</sup> (α-Anomer, Methanol-d<sub>4</sub>): δ [ppm] = 6.67 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-6); 6.65 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4); 5.54 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, β-H-1<sub>Glc</sub>/α-Anomer); 4.99-4.86 (m, 1H, H-15); 3.93-3.45 (m, 8H, H-2<sub>Glc</sub>, H-3<sub>Glc</sub>, H-4<sub>Glc</sub>, H-5<sub>Glc</sub>, H-6<sub>Glc</sub>, H-2); 3.23-3.19 (br m, 1H, H-10a); 2.83-2.79 (br m, 1H, H-10b); 1.83-1.72 (br m, 1H, H-11a); 1.66-1.21 (br m, 7H, H-11b, H-12, H-13, H-14); 1.17 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (α-Anomer, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 206.5 (C-9); 170.3 (C-1); 158.5 (C-5); 156.7 (C-7); 134.8 (C-3); 122.4 (C-8); 111.8 (C-4); 102.9 (C-6); 97.7 (C-1'); 74.0, 73.0, 71.9, 71.6, 69.8 (C-2', C-3', C-4', C-5', C-15); 60.7 (C-6'); 42.9 (C-10); 38.5 (C-2); 31.9 (C-14); 26.5 (C-12); 23.6 (C-13); 22.2 (C-11); 20.3 (15-CH<sub>3</sub>).

### 7-O-(α/β-D-Glucopyranosyl)-(S)-curvularin (148)

Das pentabenzilylierte Edukt **146** (57 mg, 0.0629 mmol) wird in Methanol/THF 1:1 (10 ml) gelöst. Dazu wird Palladium auf Aktivkohle 10 % (15 mg) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach einer Stunde wird der Katalysator über eine Glasfritte abfiltriert und gründlich mit Methanol gewaschen. Die Lösungsmittel werden i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (EE/MeOH/AcOH 500:10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 20 mg (0.044 mmol, 70 %), farbloser, amorpher Feststoff, Anomerenverhältnis (α:β): 11:1 (HPLC), R<sub>f</sub> = 0.44 (Ethylacetat/Methanol 5:1), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 36.4 (c = 1.0, MeOH).

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 20 % → 40 % CH<sub>3</sub>CN, 30 min, 0.1 % TFA):

R<sub>t</sub> [min] = 16.0 (α-Anomer), 18.0 (β-Anomer).

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>10</sub> (454.1839 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 477.5 [M+Na]<sup>+</sup>, 493.4 [M+K]<sup>+</sup>, 931.8 [2M+Na]<sup>+</sup>, 947.7 [2M+K]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.): m/z = 477.1738 [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 477.1737 g/mol).

400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR<sup>163</sup> (MeOH<sub>4</sub>, 50 °C): δ [ppm] = 6.75 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-6); 6.40 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4); 5.47 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, β-H-1<sub>Glc</sub> /α-Anomer); 4.96-4.86 (m, 1H, H-15); 3.90-3.40 (m, 8H, H-2<sub>Glc</sub>, H-3<sub>Glc</sub>, H-4<sub>Glc</sub>, H-5<sub>Glc</sub>, H-6<sub>Glc</sub>, H-2); 2.83-2.77 (br m, 1H,

<sup>162</sup> Nur α-Anomer

<sup>163</sup> Bei Raumtemperatur ist erhebliche Linienverbreiterung zu beobachten

H-10b); 1.83-1.71 (m, 1H, H-11a); 1.63-1.19 (br m, 7H, H-11b, H-12, H-13, H-14); 1.12 (d, 3H,  $^3J = 6.4$  Hz, 15-CH<sub>3</sub>).

Nicht detektiert: H-10a (Das Signal ist durch das Methanol-Signal verdeckt)

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (Methanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  [ppm] = 206.5 (C-9); 172.6 (C-1); 161.6 (C-5); 157.9 (C-7); 136.4 (C-3); 123.9 (C-8); 114.0 (C-4); 102.8 (C-6); 99.7 (C-1'); 75.0, 74.9, 74.3, 73.0, 71.1 (C-2', C-3', C-4', C-5', C-15); 62.2 (C-6'); 45.4 (C-10); 39.8 (C-2); 33.2 (C-14); 28.0 (C-12); 25.5 (C-13); 23.9 (C-11); 20.7 (15-CH<sub>3</sub>).

## 5.10 Versuche zu Kapitel 3.2.6

### (*S,E*)-5,7-Di-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-(10,11)-dehydrocurvularin (149)

Zu PPh<sub>3</sub> (1.43 g, 5.46 mmol) in THF (6 ml) wird bei -78 °C DEAD (0.78 ml, 900 mg, 5.17 mmol) über eine Spritze zugegeben und 30 Minuten gerührt. Dann wird *tert*-Butyldimethylsilanol (2.43 ml, 2.04 g, 15.4 mmol) in THF (4 ml) zugespritzt. Die Reaktionsmischung verfestigt sich zunächst, nach 10 Minuten Rühren erhält man wieder eine homogene, klare Lösung. Es wird Dehydrocurvularin **16**<sup>164</sup> (150 mg, 0.517 mmol) in THF (22 ml) zugespritzt und man lässt die Reaktionsmischung innerhalb von 16 Stunden auf Raumtemp. aufwärmen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 40:1) gereinigt.

Ausbeute: 191 mg (0.369 mmol, 71 %), farbloses Öl,  $R_f = 0.65$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{23} = -28.4$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> (518.29 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 541.4 [M+Na]<sup>+</sup>.

200 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 6.46 (d, 1H,  $^3J = 2.0$  Hz, H-6); 6.53-6.37 (m, 1H, H-11); 6.25 (d, 1H,  $^3J = 2.0$  Hz, H-4); 6.20 (d, 1H,  $^3J = 16.1$  Hz, H-10); 4.96-4.78 (m, 1H, H-15); 3.34 (s, 2H, H-2); 2.41-1.26 (m, 6H, H-12, H-13, H-14); 1.14 (d, 3H,  $^3J = 6.4$  Hz, 15-CH<sub>3</sub>); 0.97, 0.89 (2 × s, 2 × 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, TBDMS); 0.20, 0.18, 0.16 (3 × s, 12H, CH<sub>3</sub>, TBDMS).

50.3 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 198.9 (C-9); 170.7 (C-1); 156.6 (C-11); 156.5 (C-5/C-7); 133.2 (C-10); 133.0 (C-3); 126.1 (C-8); 115.2, 109.0 (C-4, C-6); 73.0 (C-15); 39.5 (C-2); 34.2, 34.0 (C-12, C-14); 25.8, 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, TBDMS); 24.5 (15-CH<sub>3</sub>); 20.4 (C-13); 18.4, 18.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, TBDMS); -4.1, -4.2, -4.3 (4 × CH<sub>3</sub>, TBDMS).

<sup>164</sup> isoliert aus Basidiomycet.

**(11*RS*,15*S*)-5,7-Di-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-11-(butyl)curvularin (150)**

Unter Argonatmosphäre werden bei -15 °C in einem ausgeheizten Kolben zu CuI (280 mg, 1.47 mmol) in absol. Diethylether (23 ml) Butyllithium-Lsg. 1.6 M in Diethylether (1.75 ml, 2.8 mmol) gegeben und 30 Minuten gerührt. In einem weiteren Kolben wird unter Argon der Silylether **149** (29 mg, 0.0559 mmol) in Diethylether gelöst und auf -78 °C gekühlt. Die auf -40 °C gekühlte Cupratlösung (2 ml, ca. 0.12 mmol) wird möglichst schnell mittels einer Spritze zu dem Akzeptor **149** zugegeben, wobei sich die Reaktionsmischung intensiv gelb färbt. Nach zwei Stunden wird erneut gekühlte Cupratlösung (1 ml, ca. 0.06 mmol) zugespritzt und die Reaktionsmischung 16 Stunden bei -50 °C gerührt, danach wird innerhalb von drei Stunden auf -10 °C erwärmt. Zum Beenden der Reaktion wird in der Kälte halbkonz. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. zugegeben (30 ml), die Kühlung entfernt und weitere 10 Minuten gerührt. Die tiefblaue Lösung wird mit Dichlormethan (4 × 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (30 ml) und ges. NaCl-Lsg. (30 ml) gewaschen. Es wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 40:1) gereinigt.

Ausbeute: 20.4 mg (35.4 μmol, 63 %), farbloses Öl,  $R_f = 0.66$  (CH/EE 4:1),  $[\alpha]_D^{24} = -4.6$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 100 % CH<sub>3</sub>CN):  $R_t$  [min] = 27.5.

C<sub>32</sub>H<sub>56</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> (576.37 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 599.3$  [M+Na]<sup>+</sup>, 615.2 [M+K]<sup>+</sup>, 640.3 [M+Na+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.

200 MHz-<sup>1</sup>H-NMR<sup>165</sup> (Aceton-d<sub>6</sub>, 50 °C) :  $\delta$  [ppm] = 6.52 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, H-6); 6.35 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, H-4); 5.06-4.89 (m, 1H, H-15); 3.80-2.88 (br, 4H, H-2, H-10); 2.16-1.97 (br, 1H, H-11); 1.70-1.19 (m, 12H, H-12, H-13, H-14, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.13 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 15-CH<sub>3</sub>); 1.01-0.90 (21H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, TBDMS; (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>); 0.26, 0.25, 0.20 (3 × s, 12H, CH<sub>3</sub>, TBDMS).

50.3 MHz-<sup>13</sup>C-NMR<sup>165</sup> (Aceton-d<sub>6</sub>, 50 °C):  $\delta$  [ppm] = 207.3 (C-9); 171.5 (C-1); 157.9 (C-5/C-7); 118.6 (C-4); 111.4 (C-6); 73.7 (C-15); 50.5 (C-10); 39.3 (C-2); 34.2, 33.3, 33.1 (C-11, C-12, C-14, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 26.5, 26.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, TBDMS); 23.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 21.6 (15-CH<sub>3</sub>); 19.2 (C-13); 14.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); -3.6, -3.8, -3.9 (4 × CH<sub>3</sub>, TBDMS).

Nicht detektiert: C-3, C-8.

<sup>165</sup> bei Raumtemperatur lässt sich in erheblichem Maße Signalverbreiterung beobachten, bei 50 °C können alle <sup>1</sup>H-NMR-Signale detektiert werden.

**(11RS,15S)-5,7-Di-O-(tert-butyldimethylsilyl)-11-(methyl)curvularin (151)**

Unter Argonatmosphäre wird bei -15 °C in einem ausgeheizten Kolben zu CuI (464 mg, 2.55 mmol) in absol. Diethylether (23.5 ml) Methyllithium-Lsg. 1.5 M in Diethylether (2.9 ml, 4.64 mmol) gegeben und 5 Minuten gerührt. Dann wird die Lösung auf -78 °C gekühlt, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (107 µl, 0.85 mmol) zugegeben und weitere 5 Minuten gerührt. In einem weiteren Kolben wird unter Argon der Silylether **149** (48 mg, 0.0926 mmol) in Diethylether (2 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Die Cupratlösung (1.5 ml, ca. 0.135 mmol) wird schnell mittels einer Spritze zu dem Akzeptor **149** zugegeben, wobei eine intensive Gelbfärbung zu beobachten ist. Nach 30 Minuten wird weitere gekühlte (-78 °C) Cupratlösung (2.5 ml, ca. 0.225 mmol) zugespritzt und die Reaktionsmischung 16 Stunden bei -50 °C gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird in der Kälte halbkonz. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (30 ml) zugegeben, die Kühlung entfernt und 20 Minuten gerührt. Die Mischung wird mit Dichlormethan (4 × 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 30 ml) gewaschen. Es wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 40:1) gereinigt.

Ausbeute: 20.3 mg (38 µmol, 41 %), farbloses Öl, R<sub>f</sub> = 0.64 (CH/EE 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = - 5.1 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Analytische HPLC (LUNA C18, 75 × 4.6 mm, 100 % CH<sub>3</sub>CN): R<sub>t</sub> [min] = 8.17.

C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> (534.3197 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 557.3 [M+Na]<sup>+</sup>, 573.3 [M+K]<sup>+</sup>, 598.3 [M+Na+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>, 1091.6 [2M+Na]<sup>+</sup>.

200 MHz-<sup>1</sup>H-NMR<sup>166</sup> (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.30-6.21 (H-4, H-6); 5.02-4.88 (H-15); 3.25-2.57 (br, H-10); 2.42-1.97 (br, 1H, H-11); 1.79-1.16 (m, 12H, H-12, H-13, H-14, 12-CH<sub>3</sub>, 15-CH<sub>3</sub>); 0.98-0.89 (18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, TBDMS); 0.19, 0.18, 0.15 (3 × s, 12H, CH<sub>3</sub>, TBDMS).

50.3 MHz-<sup>13</sup>C-NMR<sup>166</sup> (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 157.6 (C-5/C-7); 118.4, 118.0 (C-4); 110.9 (C-6); 74.2, 73.4, 73.3, 72.2 (C-15); 53.1 (C-10); 38.7, 38.6 (C-2); 26.0, 25.9, 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, TBDMS); 20.8, 20.2, 19.6 (15-CH<sub>3</sub>); -4.1, -4.2, -4.4 (4 × CH<sub>3</sub>, TBDMS).

**(11RS,15S)-11-(Methyl)curvularin (152)**

Der TBS-Ether **151** (27 mg, 0.0505 mmol) wird in THF (2 ml) gelöst und TBAF-Lsg. 1 M in THF (110 µl, 0.11 mmol) zugespritzt. Nach 30 Minuten wird das Lösungsmittel i. Vak.

<sup>166</sup> Aufgrund von Linienverbreiterung und Signalverdopplung sind nur charakteristische NMR-Signale angegeben.

entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 600:200:1) gereinigt.

Ausbeute: 13 mg (0.042 mmol, 84 %), farbloser, amorpher Feststoff, Diastereomerenverhältnis (A:B) = 1.3 : 1 ( $^1\text{H-NMR}$ , H-15),  $R_f = 0.27$  (CH/EE 1:1),  $[\alpha]_D^{24} = -19.6$  ( $c = 1.0$ , MeOH).

Analytische HPLC (Prodigy C18,  $250 \times 4.6$  mm, 30 %  $\rightarrow$  50 %  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 0.1 % TFA, 30 min):  $R_t$  [min] = 22.2.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (306.1467 g/mol).

ESI-MS (neg.)  $m/z = 305.2$  [M-H] $^-$ , 611.2 [2M-H] $^-$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 329.1366$  [M+Na] $^+$  (ber.: 329.1365 g/mol).

300 MHz- $^1\text{H-NMR}^{167}$  (Methanol- $d_4$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.27 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-6 $_B$ ); 6.25 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-6 $_A$ ); 6.22 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-4 $_B$ ); 6.20 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-4 $_A$ ); 4.89-4.81 (m, 1H, H-15 $_{AB}$ , teilweise unter  $\text{H}_2\text{O}$ -Peak); 4.00-3.88 (br, 1H, H-2 $_A$ ); 3.93 (d, 1H,  $^2J = 15.8$  Hz, H-2 $_B$ ); 3.66 (d, 1H,  $^2J = 15.8$  Hz, H-2 $_B$ ); 3.64-3.58 (br, 1H, H-2 $_B$ ); 3.45-3.30 (br, H-10 $_A$ ); 2.91 (dd, 1H,  $^4J = 14.9$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz, H-10 $_B$ ); 2.82 (dd, 1H,  $^4J = 14.9$  Hz,  $^3J = 10.3$  Hz, H-10 $_B$ ); 2.43-2.35 (br, 1H, H-10 $_B$ ); 2.17-1.96 (m, 1H, H-11 $_{AB}$ ); 1.70-1.16 (m, 6H, H-12 $_{AB}$ , H-13 $_{AB}$ , H-14 $_{AB}$ ); 1.16 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz, 15- $\text{CH}_{3B}$ ); 1.15 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz, 15- $\text{CH}_{3A}$ ); 0.96 (d, 3H,  $^3J = 6.6$  Hz, 11- $\text{CH}_{3AB}$ ).

Nebendiastereomer:  $\delta$  [ppm] = 5.02-4.95 (m, 1H, H-15).

50.3 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$  (Methanol- $d_4$ ):  $\delta$  [ppm] = 209.1, 208.2 (C-9); 172.7, 172.9 (C-1); 161.6, 161.3 (C-5); 160.5, 159.6 (C-7); 138.2, 137.7 (C-3); 120.2 (C-8); 112.3, 112.7 (C-4); 102.9, 102.7 (C-6); 74.6, 72.4 (C-15); 54.1, 52.9 (C-10); 41.1, 40.5 (C-2); 35.1, 34.7 (C-14); 33.0, 32.7 (C-12); 30.2, 29.3 (C-11); 24.2 (C-13, major); 21.6, 19.3 (11- $\text{CH}_3$ , 15- $\text{CH}_3$ , minor); 21.5, 21.1 (11- $\text{CH}_3$ , 15- $\text{CH}_3$ , major); 20.6 (C-13, minor).

### (11*RS*,15*S*)-11-(Butyl)curvularin (153)

Die Synthese erfolgt analog zu der von **152**.

Ansatz: **150** (20 mg, 0.035 mmol), TBAF 1 M Lsg. in THF (70  $\mu\text{l}$ , 0.07 mmol), absol. THF (2 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 800:200:1).

<sup>167</sup> Diastereomerenmischung, die Signale eines Diastereomers sind verbreitert.

Ausbeute: 11.5 mg (0.033 mmol, 94 %), farbloser, amorpher Feststoff, Diastereomerenverhältnis 13:1 ( $^1\text{H-NMR}$ , H-15),  $R_f = 0.30$  (CH/EE 1:1),  $[\alpha]_D^{24} = -32.3$  ( $c = 0.75$ , MeOH).

Analytische HPLC (LUNA C18,  $75 \times 4.6$  mm, 40 %  $\rightarrow$  60 %  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 10 min):  $R_t$  [min] = 9.42.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$  (348.1937 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z = 347.0$  [M-H] $^-$ , 695.2 [M-H] $^-$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 371.1842$  [M+Na] $^+$  (ber.: 371.1834 g/mol).

200 MHz- $^1\text{H-NMR}$  (Aceton- $d_6$ , Signalverbreiterung):  $\delta$  [ppm] = 8.97 (br s, 1H, 7-OH); 8.70 (br s, 1H, 5-OH); 6.39 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-6); 6.33 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-4); 4.89-4.82 (m, 1H, H-15); 3.98-3.47 (br m, 2 H, H-2); 2.43 (dd, 1H,  $^2J = 15.5$  Hz,  $^3J = 10.3$  Hz, H-10b); 2.0 (m, 1H, H-11, teilweise durch Aceton verdeckt); 1.54-1.12 (m, 12H, H-12, H-13, H-14,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.11 (d, 3H,  $^3J = 6.3$  Hz, 15- $\text{CH}_3$ ); 0.89 (t, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

Nebendiastereomer:  $\delta$  [ppm] = 5.01-4.94 (m, 1H, H-15); 3.02 (dd, 1H,  $^2J = 10.2$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, H-10a); 2.73 (dd, 1H,  $^2J = 10.2$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, H-10b).

50.3 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$  (Aceton- $d_6$ , Signalverbreiterung):  $\delta$  [ppm] = 206.1 (C-9); 171.0 (C-1); 159.9 (C-5); 157.7 (C-7); 136.9 (C-3); 112.1 (C-4); 102.4 (C-6); 72.8 (C-15); 50.4 (C-10); 39.5 (C-2); 34.3, 33.3 (C-14,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 33.2 (C-11); 32.6 (C-12); 29.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 23.4, 22.9 (C-13,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 21.3 (15- $\text{CH}_3$ ); 14.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

Nebendiastereomer:  $\delta$  [ppm] = 112.5 (C-4); 102.6 (C-6); 71.0 (C-15); 49.9 (C-10); 40.2 (C-2); 34.3 (C-14); 32.2 (C-12); 19.4 (15- $\text{CH}_3$ ).

Nicht detektiert: H-10a, C-8.

## 5.11 Versuche zu Kapitel 3.3.2

### 3,5-Di-*O*-(benzyl)-curvulinsäuremethylester (155)

Bis(benzyloxy)phenylelessigsäuremethylester **39** (3.3 g, 9.1 mmol), Essigsäure (22 ml) und Essigsäureanhydrid (10 ml) werden 15 Minuten bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird 60 %-ige  $\text{HClO}_4$  (10 Tropfen) zugegeben, wobei sich die Reaktionsmischung gelb färbt. Es wird weitere 30 Minuten gerührt, danach auf Eis gegossen und die Mischung mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 12:1; 20 % Edukt zurückgewonnen).

Ausbeute: 1.74 g (4.3 mmol, 47 %, 80 % Umsatz), Ausbeute (Lit.)<sup>130</sup>: 99 %, farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.25$  (CH/EE 4:1).

$C_{25}H_{24}O_5$  (404.16 g/mol) Ber.: C 74.24 % H 5.98 %  
Gef.: C 73.72 % H 6.28 %.

ESI-MS (pos.):  $m/z = 427.3 [M+Na]^+$ ,  $443.3 [M+K]^+$ .

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.39-7.31 (m, 10H, CH, Bn); 6.56 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4); 6.47 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-6); 5.06, 5.05 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 3.71 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 3.69 (s, 3H, COO-CH<sub>3</sub>); 2.51 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 203.8 (CO-CH<sub>3</sub>); 171.7 (COO); 160.6 (C-5); 158.4 (C-3); 136.3, 136.0 (C<sub>i</sub>, Bn); 134.9 (C-1); 128.7 (C<sub>m</sub>, Bn); 127.6 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.4 (C<sub>o</sub>, Bn); 124.3 (C-2); 109.5 (C-6); 99.5 (C-4); 70.7, 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 52.0 (COOCH<sub>3</sub>); 39.0 (CH<sub>2</sub>-COO); 32.4 (COCH<sub>3</sub>).

### Curvulinsäuremethylester (156)

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 (S. 120).

Ansatz: **155** (500 mg, 1.24 mmol), Pd/C 10 % (75 mg), Methanol/THF 1:1 (25 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 80:20:1).

Ausbeute: 161 mg (0.72 mmol, 58 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.14$  (CH/EE/AcOH 60:30:1).

Analytische HPLC (LUNA C18, 75 × 4.6 mm, 20 % → 40 % CH<sub>3</sub>CN, 10 min):  $R_t$  [min] = 3.90.

$C_{11}H_{12}O_5$  (224.21 g/mol) Ber.: C 58.93 % H 5.39 %  
Gef.: C 59.05 % H 5.46 %.

ESI-MS (neg.):  $m/z = 223.0 [M-H]^-$ ,  $447.2 [2M-H]^-$ .

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.65 (br, 2H, 5-OH, 7-OH); 6.36, 6.32 (2d, 2 × 1H, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, H-4, H-6); 3.78 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 3.62 (s, 3H, COO-CH<sub>3</sub>); 2.51 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 203.4 (CO-CH<sub>3</sub>); 172.0 (COO); 161.7, 161.4 (C-3, C-5); 137.7 (C-1); 119.4 (C-2); 112.3 (C-6); 102.7 (C-4); 51.9 (COO-CH<sub>3</sub>); 40.3 (CH<sub>2</sub>-COO); 32.0 (COOCH<sub>3</sub>).

### 3,5-Bis(benzyloxy)-2-(propanoyl)phenyllessigsäuremethylester (157a)

Dihydroxyphenyllessigsäuremethylester **39** (250 mg, 0.69 mmol) wird in Trifluoressigsäure (4 ml)/Trifluoressigsäureanhydrid (2 ml) gelöst und Propionsäure (45  $\mu$ l, 62 mg, 0.842 mmol)

zugegeben. Die intensiv gelbe Lösung wird vier Stunden bei Raumtemp. gerührt. Danach wird Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid i. Vak. abgezogen, verbliebene Säurespuren werden durch Trocknen i. Hochvak. entfernt. Der gelbe, zähe Rückstand wird in Dichlormethan (50 ml) aufgenommen und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (2 × 50 ml) und Wasser (50 ml) gründlich gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 15:1) gereinigt (33 % Edukt zurückgewonnen).

Ausbeute: 137 mg (0.328 mmol, 48 %, 67 % Umsatz), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.43 (PE/EE 4:1).

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (418.18 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 441.3 [M+Na]<sup>+</sup>, 457.3 [M+K]<sup>+</sup>.

200 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.39-7.30 (m, 10H, CH, Bn); 6.53 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, H-4); 6.47 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, H-6); 5.02 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 3.66 (s, 3H, COO-CH<sub>3</sub>); 3.64 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.85 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.05 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

50.3 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 207.5 (CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 171.7 (COO); 160.4 (C-5); 158.0 (C-3); 136.4, 136.3 (C<sub>i</sub>, Bn); 134.4 (C-1); 128.69, 128.67 (C<sub>m</sub>, Bn); 128.2 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.6, 127.4 (C<sub>o</sub>, Bn); 124.7 (C-2); 109.2 (C-6); 99.6 (C-4); 70.7, 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 52.0 (COO-CH<sub>3</sub>); 38.8 (CH<sub>2</sub>-COO); 37.2 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 8.3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### 3,5-Bis(benzyloxy)-2-(butyryl)phenyllessigsäuremethylester (157b)

Die Synthese erfolgt analog zu der von **157a**.

Ansatz: **39** (2.5 g, 6.9 mmol), Trifluoressigsäure (14 ml), Trifluoressigsäureanhydrid (7 ml), Buttersäure (617 µl, 595 mg, 6.9 mmol).

Reinigung: Umkristallisation aus Methanol (1 × 50 ml, 1 × 20 ml).

Ausbeute: 1.39 g (3.10 mmol, 45 %), farblose Kristalle, R<sub>f</sub> = 0.46 (CH/EE 4:1), Schmp. = 62 - 63 °C.

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> (432.19 g/mol). Ber.: C 74.98 % H 6.53 %

Gef.: C 74.81 % H 6.60 %.

ESI-MS (pos.): m/z = 455.4 [M+Na]<sup>+</sup>, 471.3 [M+K]<sup>+</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.39-7.30 (m, 10H, CH, Bn); 6.55 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4); 6.49 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-6); 5.04, 5.02 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 3.68 (s, 3H, COO-CH<sub>3</sub>); 3.64 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.82 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.62 (td, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.83 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 206.7 (CO-CH<sub>2</sub>); 171.7 (COO); 160.4 (C-5); 158.0 (C-3); 136.3, 136.0, 136.0 (C-1; C<sub>i</sub>, Bn); 128.65, 128.60 (C<sub>m</sub>, Bn); 128.2 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.6 (C<sub>o</sub>, Bn); 124.7 (C-2); 109.2 (C-6); 99.5 (C-4); 70.7, 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 52.0 (COO-CH<sub>3</sub>); 46.5 (COCH<sub>2</sub>); 38.8 (CH<sub>2</sub>-COO); 17.5 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 13.8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### 3,5-Bis(benzyloxy)-2-(cyclohexylcarbonyl)phenyllessigsäuremethylester (157c)

Die Synthese erfolgt analog zu der von **157a**.

Ansatz: **39** (10.5 g, 28.79 mmol), Trifluoressigsäure (44 ml), Trifluoressigsäureanhydrid (22 ml).

Reinigung: Umkristallisation aus Methanol (1 × 100 ml, 1 × 50 ml).

Ausbeute: 6.65 g (13.9 mmol, 48 %), farblose Kristalle, R<sub>f</sub> = 0.51 (CH/EE 4:1).

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> (472.23 g/mol). Ber.: C 76.25 % H 6.83 %

Gef.: C 75.93 % H 6.67 %.

ESI-MS (pos.): m/z = 495.5 [M+Na]<sup>+</sup>, 511.4 [M+K]<sup>+</sup>, 967.8 [2M+Na]<sup>+</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.40-7.31 (m, 10H, CH, Bn); 6.54 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-4); 6.52 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, H-6); 5.04, 5.00 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 3.67 (s, 3H, COO-CH<sub>3</sub>); 3.52 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 3.02-2.89 (tt, <sup>3</sup>J = 11.8 Hz, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, 1H, CH, Cyclohexyl); 2.02-1.04 (m, 10H, CH<sub>2</sub>, Cyclohexyl).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 209.7 (CO-CH<sub>2</sub>); 171.7 (COO); 160.5 (C-5), 158.0 (C-3); 136.4, 136.0 (C<sub>i</sub>, Bn); 135.0 (C-1); 128.7, 128.6 (C<sub>m</sub>, Bn); 128.3, 128.2 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.8, 127.6 (C<sub>o</sub>, Bn); 124.2 (C-2); 108.8 (C-6); 99.3 (C-4); 70.7, 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 52.0, 51.5 (COO-CH<sub>3</sub>, CO-CH); 38.8 (CH<sub>2</sub>-COO); 28.5, 25.9, 25.8 (CH<sub>2</sub>, Cyclohexyl).

### 3,5-Dihydroxy-2-(propanoyl)phenyllessigsäuremethylester (158a)

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 (S. 120).

Ansatz: **157a** (79 mg, 0.164 mmol), THF/Methanol 1:1 (50 ml), Pd/C 5 % (30 mg).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EE/AcOH 80:20:1).

Ausbeute: 25 mg (0.083 mmol, 51 %), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.31 (CH/EE/AcOH 60:30:1).

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (238.08 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 237.0 [M-H]<sup>-</sup>, 475.2 [2M-H]<sup>-</sup>, 713.4 [3M-H]<sup>-</sup>.

200 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9.66-8.90 (br, 2H, 5-OH, 7-OH); 6.36 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, H-4); 6.30 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.44 Hz, H-6); 3.67 (s, 3H, COO-CH<sub>3</sub>); 3.60 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 2.89 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.05 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

50.3 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 206.7 (CO-CH<sub>2</sub>); 172.0 (COO); 160.5 (C-5), 159.5 (C-3); 136.8 (C-1); 120.8 (C-2); 111.7 (C-6); 102.6 (C-4); 51.8 (COO-CH<sub>3</sub>); 39.7 (CH<sub>2</sub>-COO); 37.5 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 8.6 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### 3,5-Dihydroxy-2-(butyryl)phenyllessigsäuremethylester (158b)

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 (S. 120).

Ansatz: **157b** (200 mg, 0.46 mmol), THF/Methanol 1:1 (10 ml), Pd/C 5 % (60 mg).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 80:20:1).

Ausbeute: 85 mg (0.37 mmol, 73 %), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.17 (CH/EE/AcOH 60:30:1).

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (252.10 g/mol). Ber.: C 61.90 % H 6.39 %

Gef.: C 62.32 % H 6.65 %.

ESI-MS (neg.): m/z = 251.1 [M-H]<sup>-</sup>, 503.3 [2M-H]<sup>-</sup>.

Analytische HPLC (LUNA C18, 75 × 4.6 mm, 25 % → 45 % CH<sub>3</sub>CN, 10 min): R<sub>t</sub> [min] = 6.53.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9.24 (br s, 2H, 3-OH, 5-OH); 6.36 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4); 6.30 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-6); 3.66 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 3.60 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 2.87 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.63 (td, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.90 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 206.1 (CO-CH<sub>2</sub>); 172.0 (COO); 160.5 (C-5); 159.6 (C-3); 136.8 (C-1); 120.7 (C-2); 111.7 (C-6); 102.6 (C-4); 51.8 (COO-CH<sub>3</sub>); 46.3 (COCH<sub>2</sub>); 39.7 (CH<sub>2</sub>-COO); 18.2 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 14.0 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### 2-(Cyclohexylcarbonyl)-3,5-dihydroxyphenyllessigsäuremethylester (158c)

Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 (S. 120).

Ansatz: **157c** (2.75 g, 5.83 mmol), THF/Methanol 1:1 (100 ml), Pd/C 10 % (250 mg).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 200:5:1).

Ausbeute: 1.45 g (4.96 mmol, 85 %), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.20 (CH/EE 4:1),

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (292.13 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 291.1 [M-H]<sup>-</sup>, 583.3 [2M-H]<sup>-</sup>.

Analytische HPLC (Jupiter C18, 250 × 4.6 mm, 25 % → 45 % CH<sub>3</sub>CN, 30 min): R<sub>t</sub> [min] = 22.1.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (Methanol-d<sub>4</sub>): δ [ppm] = 6.30 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4); 6.26 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-6); 3.67 (s, 3H, COO-CH<sub>3</sub>); 3.52 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-COO); 3.02-2.89 (m, 1H, CH, Cyclohexyl); 2.02-1.04 (m, 10H, CH<sub>2</sub>, Cyclohexyl).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 208.4 (CO-CH<sub>2</sub>); 171.4 (COO); 159.4 (C-5), 157.4 (C-3); 135.3 (C-1); 119.7 (C-2); 110.3 (C-6); 101.6 (C-4); 51.5, 50.1 (COO-CH<sub>3</sub>, CO-CH); 38.5 (CH<sub>2</sub>-COO); 28.4, 25.8, 25.6 (CH<sub>2</sub>, Cyclohexyl).

## 5.12 Versuche zu Kapitel 3.3.3

### 2-[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]-4-(methyl)pentandicarbonsäure-1-methylester-5-*tert*-butylester (159)

#### Variante A (Kalium-*tert*-butanolat als Base):

Zu [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäuremethylester **39** (500 mg, 1.38 mmol) in absol. THF (4 ml) wird Kalium-*tert*-butanolat (155 mg, 1.38 mmol) gegeben und 10 Minuten gerührt. Dann wird zu der gelblichen Lösung Methacrylsäure-*tert*-butylester (0.225 ml, 197 mg, 1.38 mmol) zugespritzt, wobei sich die Lösung rötlich färbt. Die Lösung wird eine Stunde bei 0 °C gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wird ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (50 ml) zugegeben und die Mischung mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 22:1) gereinigt.

Ausbeute: 476 mg (0.944 mmol, 68 %), Diastereomerenverhältnis 2:1.

Bei längeren Reaktionszeiten oder höheren Reaktionstemperaturen erfolgt in erheblichem Maße Umesterung der Methylesters zum *tert*-Butylester.

#### Variante B (KHMDS als Base):

Zu [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäuremethylester **39** (750 mg, 2.07 mmol) in absol. THF (6 ml) wird bei -78 °C KHMDS (392 mg, 1.97 mmol, 0.95 eq.) gelöst in absol. THF (6 ml) zugespritzt. Zur Deprotonierung wird 30 Minuten bei -78 °C gerührt, dann wird zu der gelblichen Lösung Methacrylsäure-*tert*-butylester (0.320 ml, 280 mg, 1.97 mmol, 0.95 eq.) zugespritzt. Innerhalb von 15 Stunden wird auf -10 °C aufgewärmt und danach zur Beendigung der Reaktion ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg./ges. NaCl-Lsg. 1:1 (50 ml) zugegeben. Es wird mit Dichlormethan (3 × 30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (50 ml) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 22:1) gereinigt.

Ausbeute: 934 mg (1.85 mmol, 89 %), farbloses Öl,  $R_f = 0.51$  (CH/EE 4:1); Diastereomerenverhältnis 3:2.

$C_{31}H_{36}O_6$  (504.3 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 471.5$  [M+Na-Isobuten]<sup>+</sup>, 527.1 [M+Na]<sup>+</sup>, 1031.1 [2M+Na]<sup>+</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.42-7.26 (m, 10H, CH, Bn); 6.54-6.50 (m, 3H, CH, Ph); 4.99 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 3.64 (s, 1H, COOCH<sub>3</sub>); 3.60-3.52 (m, 1H, H-2); 2.34-1.98 (m, 3H, H-3, H-4); 1.43 (s, 9H, COOtBu); 1.10 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 4-CH<sub>3</sub>).

Nebendiastereomer:  $\delta$  [ppm] = 3.62 (s, 1H, COOCH<sub>3</sub>); 1.83-1.74 (m, 1H, H-3a); 1.44 (s, 9H, COOtBu); 1.06 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 4-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR<sup>168</sup> (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 175.5, 174.0, 173.9 (2 × COO); 160.21, 160.16 (C<sub>m</sub>, Ph); 141.1, 140.8 (C<sub>i</sub>, Ph); 136.8 (C<sub>i</sub>, Bn); 128.7 (C<sub>m</sub>, Bn); 128.1 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.7 (C<sub>o</sub>, Bn); 107.5, 107.2 (C<sub>o</sub>, Ph); 100.1, 101.0 (C<sub>p</sub>, Ph); 80.39, 80.35 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 52.33, 52.30 (COOCH<sub>3</sub>); 49.6, 49.4 (C-2); 38.6, 37.8, 37.5, 36.9 (C-3, C-4); 28.23, 28.19 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 18.0, 17.5 (4-CH<sub>3</sub>).

Nebenprodukt:

### **2-[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]-4-(methyl)pentandicarbonsäure-di-tert-butylester**

farbloses Wachs,  $R_f = 0.56$  (CH/EE 4:1).

$C_{34}H_{42}O_6$  (546.3 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 569.4$  [M+Na]<sup>+</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.42-7.27 (m, 10H, CH, Bn); 6.53-6.49 (m, 3H, CH, Ph); 4.99 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 3.48-3.41 (m, 1H, H-2); 2.32-1.94 (m, 3H, H-3, H-4); 1.44 (s, 9H, COOtBu); 1.38 (s, 9H, COOtBu); 1.10 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 4-CH<sub>3</sub>).

Nebendiastereomer:  $\delta$  [ppm] = 1.76-1.65 (m, 1H, H-3a); 1.37 (s, 9H, COOtBu); 1.06 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 4-CH<sub>3</sub>); 1.36 (s, 9H, COOtBu).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 175.6, 172.6 (2 × COO); 160.0 (C<sub>m</sub>, Ph); 141.6 (C<sub>i</sub>, Ph); 136.9 (C<sub>i</sub>, Bn); 128.6 (C<sub>m</sub>, Bn); 128.0 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.5 (C<sub>o</sub>, Bn); 107.0 (C<sub>o</sub>, Ph); 100.8 (C<sub>p</sub>, Ph); 80.7, 80.2 (2 × C(CH<sub>3</sub>)); 70.0 (CH<sub>2</sub>, Bn); 50.6 (C-2); 38.6 (C-4); 37.7 (C-3); 28.1, 27.9 (2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 17.7 (4-CH<sub>3</sub>).

Nebendiastereomer:  $\delta$  [ppm] = 175.5 (COO); 159.9 (C<sub>m</sub>, Ph); 141.6 (C<sub>i</sub>, Ph); 107.3 (C<sub>o</sub>, Ph); 100.9 (C<sub>p</sub>, Ph); 80.8, 80.1 (2 × C(CH<sub>3</sub>)); 50.4 (C-2); 37.8 (C-4); 36.9 (C-3); 17.6 (4-CH<sub>3</sub>).

### **2-[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]-4-(methyl)pentandisäure-1-methylester (160)**

<sup>168</sup> beide Diastereomere

Zu *tert*-Butylester **159** (252 mg, 0.5 mmol) in absol. Dichlormethan (2 ml) wird Trifluoressigsäure (0.75 ml, 10 mmol) und Triethylsilan (0.32 ml, 2 mmol) zugespritzt. Nach vier Stunden wird Dichlormethan (50 ml) zugegeben und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 30 ml) gewaschen. Die Dichlormethanphase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine weitere Reinigung ist nicht notwendig.

Ausbeute: quant., farbloses Öl, R<sub>f</sub> = 0.33 (CH/EE/AcOH 50:50:1), Diastereomerenverhältnis 1:1 (<sup>1</sup>H-NMR).

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> (448.19 g/mol). Ber.: C 72.30 % H 6.29 %

Gef.: C 72.17 % H 6.26 %.

ESI-MS (neg.): m/z = 447.3 [M-H]<sup>-</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.43-7.25 (m, 10H, CH, Bn); 6.54 (s, 3H, CH, Ph); 5.00 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 3.67 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.65 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>'); 2.45-2.27, 2.22-2.11, 1.91-1.84 (3 × m, 3H, H-3, H-4); 1.20 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz; 4-CH<sub>3</sub>); 1.16 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz; 4-CH<sub>3</sub>').

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 182.42, 182.37 (COOH); 173.9 (COOCH<sub>3</sub>); 160.2 (C<sub>m</sub>, Ph); 141.56, 140.51 (C<sub>i</sub>, Ph); 136.8 (C<sub>i</sub>, Bn); 128.7 (C<sub>m</sub>, Bn); 128.1 (C<sub>p</sub>, Bn); 127.7 (C<sub>o</sub>, Bn); 107.4, 107.2 (C<sub>o</sub>, Ph); 100.24, 101.17 (C<sub>p</sub>, Ph); 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 52.36, 52.33 (COOCH<sub>3</sub>); 49.4, 49.3 (C-2); 37.5, 36.8, 36.7 (C-3, C-4); 17.8, 17.2 (4-CH<sub>3</sub>).

### 6,8-Bis(benzyloxy)-2-methyl-1-tetralon-4-carbonsäuremethylester (161)

Die Carbonsäure **160** (0.5 g, 1.12 mmol) wird in absol. Dichlormethan (4 ml) gelöst und unter Rühren mit Oxalsäuredichlorid (115 µl, 171 mg, 1.34 mmol) versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung (ca. 1 Stunde) wird die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand i. Hochvak. getrocknet. Der Rückstand wird unter Argonatmosphäre in absol. Dichlormethan (20 ml) aufgenommen und auf -78 °C gekühlt. Dann wird SnCl<sub>4</sub> (158 µl, 350 mg, 1.34 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung innerhalb von 11 Stunden auf -40 °C erwärmt. Die Lösung wird auf Eis (10 g) gegeben und Dichlormethan (40 ml) und Wasser (20 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und Wasser (je 20 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel (CH/EE 10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 420 mg (0.974 mmol, 87 %), farbloses Öl, erstarrt nach längerem Stehen, R<sub>f</sub> = 0.57 (CH/EE 4:1), Diastereomerenverhältnis 1:1 (HPLC).

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 60 % → 80 % CH<sub>3</sub>CN, 30 min):  
R<sub>t</sub> [min] = 21.4, 21.6 (nicht base-line-getrennt).

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (430.18 g/mol). Ber.: C 75.33 % H 6.09 %

Gef.: C 74.89 % H 6.03 %.

ESI-MS (pos.): m/z = 453.3 [M+Na]<sup>+</sup>, 469.3 [M+K]<sup>+</sup>, 494.4 [M+Na+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>, 883.6 [2M+Na]<sup>+</sup>.

Diastereomer A:

400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR, COSY, HMQC (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.55-7.27 (m, 10H, CH, Bn); 6.54 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, H-7); 6.45 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, H-5); 5.14, 5.02 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 3.90 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, H-4); 3.68 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 2.85 (ddq, 1H, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, H-2); 2.43 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>gem</sub> = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>vic</sub> = 4.1 Hz, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, H-3a); 2.09-2.00 (m, 1H, H-3b); 1.22 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3-CH<sub>3</sub>).

100.6 MHz <sup>13</sup>C-NMR, HMQC (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 197.5 (C-1); 173.2 (COO); 162.6 (C-6); 161.3 (C-8); 144.0 (C-4a); 136.6, 136.0 (C<sub>i</sub>, Bn); 128.7, 128.6 (C<sub>m</sub>, Bn); 127.6 (C<sub>p</sub>, Bn); 126.7 (C<sub>o</sub>, Bn); 116.6 (C-8a); 107.1 (C-5); 100.8 (C-7); 70.6, 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 52.4 (COOCH<sub>3</sub>); 45.2 (C-4); 39.8 (C-2); 34.5 (C-3); 16.3 (CHCH<sub>3</sub>).

Diastereomer B:

400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR, COSY, HMQC (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.55-7.27 (m, 10H, CH, Bn); 6.52 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, H-7); 6.36-6.35 (br s, 1H, H-5); 5.14, 5.01 (2s, 2 × 2H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn); 4.03 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, H-4); 3.72 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 2.56 (ddq, 1H, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, H-2); 2.29 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>gem</sub> = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>vic</sub> = 5.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, H-3a); 2.18-2.11 (m, 1H, H-3b); 1.24 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3-CH<sub>3</sub>).

100.6 MHz <sup>13</sup>C-NMR, HMQC (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 196.9 (C-1); 173.8 (COO); 162.7 (C-6); 161.1 (C-8); 144.2 (C-4a); 136.6, 136.0 (C<sub>i</sub>, Bn); 128.6, 128.3 (C<sub>m</sub>, Bn); 127.7, 127.6 (C<sub>p</sub>, Bn); 126.8 (C<sub>o</sub>, Bn); 116.8 (C-8a); 105.4 (C-5); 100.5 (C-7); 70.7, 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn); 52.3 (COOCH<sub>3</sub>); 47.0 (C-4); 42.3 (C-2); 34.1 (C-3); 15.7 (CHCH<sub>3</sub>).

### 6,8-Dihydroxy-2-methyl-1-tetralon-4-carbonsäuremethylester (162)

Der Benzylether **161** (0.25 mg, 0.581 mmol) wird in MeOH/THF 1:1 gelöst, Pd/C 10 % (40 mg) zugegeben und 2 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert, gründlich mit Methanol gewaschen, das Lösungsmittel aus dem Filtrat i. Vak. entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 75:30:1) gereinigt.

Ausbeute: 138 mg (0.551 mmol, 94 %), farbloser, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0.52$  (CH/EE/AcOH 50:50:1).

$C_{13}H_{14}O_5$  (250.08 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z = 249.1 [M-H]^-$ , 499.3  $[2M-H]^-$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 251.0901 [M]^+$  (ber.: 251.0919 g/mol).

400 MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.01 (s, 1H, 8-OH); 6.25 (br s, H-7, H-5); 6.14 (br s, H-5'); 3.94 (dd, 1H,  $^3J = 11.7$  Hz,  $^3J = 4.2$  Hz, H-4); 3.86 (dd, 1H,  $^3J = 5.0$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz, H-4'); 3.79 (s, 3H,  $COOCH_3$ ); 3.71 (s, 3H,  $COOCH_3'$ ); 2.95-2.83 (m, 1H, H-2); 2.67-2.54 (m, 1H, H-2'); 2.43 (ddd, 1H,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^3J = 3.7$  Hz, H-3a); 2.29-1.98 (m, 3H, H-3a', H-3b, H-3b'); 1.26 (d, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz, 3- $CH_3$ ); 1.24 (d, 1H,  $^3J = 7.0$  Hz, 3- $CH_3'$ ).

100.6 MHz  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 204.8, 204.1 (C-1); 174.3, 173.7 (COO); 165.6, 165.5 (C-6); 163.3, 163.2 (C-8); 143.4, 142.7 (C-4a); 110.4, 110.3 (C-8a); 108.9, 106.5 (C-5); 102.6, 102.4 (C-7); 52.8, 52.7 ( $COOCH_3$ ); 45.9, 43.9 (C-4); 40.5, 37.9 (C-2); 33.9, 32.0 (C-3); 15.4, 15.1 ( $CHCH_3$ ).

### 5.13 Versuche zu Kapitel 3.3.4

#### [3,5-Bis(allyloxy)phenyl]essigsäuremethylester (167)

Dihydroxyphenylessigsäuremethylester **38** (4 g, 21.95 mmol),  $K_2CO_3$  (12 g) und Allylbromid (5.57 ml, 8.0 g, 65.9 mmol) in Aceton p.a. (50 ml) werden 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Base wird danach über Zeolith abfiltriert, der Filter mit Ethylacetat gewaschen und die Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (50 ml) aufgenommen und mit 1 N HCl, Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 12:1) isoliert.

Ausbeute: 4.94 g (18.8 mmol, 86 %), farblose Flüssigkeit,  $R_f = 0.43$  (CH/EE 4:1).

$C_{15}H_{18}O_4$  (262.12 g/mol).

300 MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.43 (d, 2H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-2, H-6); 6.39 (t, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-4); 6.08-5.97 (m, 2H,  $2 \times CH=CH_2$ , All); 5.42-5.24 (m, 4H,  $2 \times CH=CH_2$ , All); 4.49-4.47 (m, 4H,  $2 \times CH_2-CH$ , All); 3.67 ( $COOCH_3$ ); 3.52 (s, 2H,  $CH_2-COO$ ).

75.5 MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 171.7 (COO); 159.8 (C-3, C-5); 136.0 (C-1); 133.1 ( $2 \times CH=CH_2$ , All); 117.7 ( $2 \times CH=CH_2$ , All); 108.3 (C-2, C-6); 100.6 (C-4); 68.8 ( $2 \times CH_2-CH$ , All); 52.0 ( $COOCH_3$ ); 41.4 ( $CH_2COO$ ).

**[3,5-Bis(allyloxy)-2-(formyl)phenyl]essigsäuremethylester (168)**

Der Methylester **167** (3.5 g, 13.34 mmol), DMF (2.05 ml, 1.95 g, 26.68 mmol) und POCl<sub>3</sub> (2.48 ml, 4.09 g, 26.68 mmol) werden bei 0 °C zusammengegeben, die zähe Masse 10 Minuten bei 100 °C gerührt und dann auf Eis (20 g)/Wasser (30 ml) gegeben. Die Mischung wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. neutralisiert und mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 6:1) isoliert.

Ausbeute: 3.15 g (10.85 mmol, 81 %), schwach grüner, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.22 (CH/EE 4:1).

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (290.12 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 313.3 [M+Na]<sup>+</sup>, 329.3 [M+K]<sup>+</sup>, 354.2 [M+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>, 603.5 [2M+Na]<sup>+</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 10.45 (s, 1H, CHO); 6.42 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-4); 6.32 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-6); 6.08-5.93 (m, 2H, 2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.43-5.28 (m, 4H, 2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 4.58-4.54 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>-CH, All); 3.90 (COOCH<sub>3</sub>); 3.67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-COO).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 190.9 (CHO); 171.5 (COO); 164.3 (C-5); 163.6 (C-3); 139.0 (C-1); 132.2 (2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 118.4, 118.1 (2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 117.3 (C-2); 110.9 (C-6); 98.9 (C-4); 69.5, 69.0 (2 × CH<sub>2</sub>-CH, All); 51.8 (COOCH<sub>3</sub>); 40.5 (CH<sub>2</sub>COO).

**[3,5-Bis(allyloxy)-2-(carboxy)phenyl]essigsäuremethylester (169)**

Der Aldehyd **168** und NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (4.74 g, 34.4 mmol) wird in einer Mischung aus THF (30 ml), DMSO (15 ml) und Wasser (20 ml) gelöst. Bei 0 °C wird NaClO<sub>2</sub> 80 % (3.89 g, 34.4 mmol) zugegeben, die Kühlung entfernt und die grünliche Lösung 1 Stunde bei Raumtemp. gerührt. Danach wird Wasser (30 ml) und ges. NaCl-Lsg. (30 ml) zugegeben und mit Dichlormethan (4 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (30 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösungsmittel i. Hochvak. entfernt. Eine zusätzliche Reinigung ist für die weitere Umsetzung nicht nötig.

Ausbeute: 2.78 g roh (>95 %), beigefarbener, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.40 (CH/EE/AcOH 50:50:1).

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> (306.11 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 261.1 [M-CO<sub>2</sub>-H]<sup>-</sup>, 305.2 [M-H]<sup>-</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.49 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, H-4); 6.45 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-6); 6.08-5.92 (m, 2H, 2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.47-5.27 (m, 4H, 2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 4.65 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, CH<sub>2</sub>-CH, All); 4.53 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, CH<sub>2</sub>-CH, All); 3.91 (COOCH<sub>3</sub>); 3.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-COO).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 171.7 (COOCH<sub>3</sub>); 166.6 (COOH); 161.7 (C-5); 159.2 (C-3); 140.5 (C-1); 132.2, 132.1 (2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 119.8, 118.4 (2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 111.9 (C-6); 99.9 (C-4); 70.5, 69.0 (2 × CH<sub>2</sub>-CH, All); 51.9 (COOCH<sub>3</sub>); 41.4 (CH<sub>2</sub>COO).

Nicht detektiert: C-2.

### [4,6-Bis(allyloxy)-2-(carboxy)phenyl]essigsäure (170)

Die Monocarbonsäure **169** (1.02 g, 3.87 mmol) wird in Dioxan (55 ml)/Methanol (20 ml) gelöst, dann 4 N NaOH (3.9 ml) zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemp. gerührt. Mit 1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird unter Eiskühlung vorsichtig auf pH4 gebracht, Ethylacetat zugegeben und 90 Minuten mit einem Perforator extrahiert. Die extrahierte Dicarbonsäure wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und ist ausreichend rein für die weitere Umsetzung.

Ausbeute: 1.12 g roh (3.28 mmol, 98 %), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.20 (CH/EE/AcOH 50:50:1).

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> (292.09 g/mol).

ESI-MS (neg.): m/z = 247.1 [M-CO<sub>2</sub>-H]<sup>-</sup>, 291.2 [M-H]<sup>-</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12.46 (br s, 2H, COOH); 6.55 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-4); 6.49 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-6); 6.09-5.92 (m, 2H, 2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.43-5.37 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.28-5.20 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 4.58-4.55 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>-CH, All); 3.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-COO).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 171.9, 168.2 (2 × COOH); 159.4 (C-5); 156.7 (C-3); 134.9 (C-1); 133.5 (2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 117.8 (C-2); 117.8, 117.0 (2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 109.1 (C-6); 98.9 (C-4); 68.7, 68.4 (2 × CH<sub>2</sub>-CH, All); 38.8 (CH<sub>2</sub>COO).

### 6,8-Bis(allyloxy)-4-(methoxymethylen)isochroman-1,3-dion (172)

Homophthalsäure **170** (500 mg, 1.71 mmol) wird zusammen mit Essigsäureanhydrid (4 ml) und Orthoameisensäuretrimethylester (0.25 ml) in einem 25 ml-Kolben, versehen mit einem Crigee-Destillationsaufsatz, auf 100 °C erhitzt. Nach 60 und 90 Minuten wird jeweils ein leichtes Vakuum angelegt, um gebildetes Methylacetat zu entfernen. Danach nochmals Trimethylorthoformiat (je 0.2 ml) zugegeben. Nach 2 Stunden wird Toluol p.a. (4 ml) bei 95 °C zugegeben und der Ansatz auf -15 °C gekühlt. Die dabei ausfallende Kristallmasse wird

über eine Glasfritte abgesaugt, mit kaltem Toluol ( $2 \times 3$  ml) gewaschen und i. Hochvak. getrocknet.

Ausbeute: 428 mg (1.35 mmol, 80 %), cremefarbene Kristalle, Schmp. = 147 °C,  $R_f = 0.42$  (CH/EE 1:1).

$C_{17}H_{16}O_6$  (316.09 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 317.2 [M+H]^+$ ,  $339.2 [M+Na]^+$ ,  $380.2 [M+Na+CH_3CN]^+$ ,  $655.2 [2M+Na]^+$ .

300 MHz- $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.11 (s, 1H,  $CH_3O-CH=$ ); 7.34 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-5); 6.63 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-7); 6.10-5.97 (m, 2H,  $CH=CH_2$ , All); 5.64-5.25 (m, 4H,  $CH=CH_2$ , All); 4.70-4.67 (m, 4H,  $2 \times CH_2-CH$ , All); 4.25 ( $OCH_3$ ).

### **6,8-Bis(allyloxy)-4-(phenylaminomethylen)isochroman-1,3-dion (173a)**

6,8-Bis(allyloxy)-4-(methoxymethylen)isochroman-1,3-dion **172** (1 g, 3.16 mmol) wird in Dioxan p.a. (10 ml) gelöst und auf 90 °C erwärmt. Frisch destilliertes Anilin (346  $\mu$ l, 353 mg, 3.8 mmol) wird zugespritzt, wobei sich sofort eine intensive Gelbfärbung beobachten lässt. Die Reaktionsmischung wird 5 Minuten bei 90 °C gehalten. Dann wird das Heizbad entfernt und 1 Stunde weitergerührt, wobei sich allmählich gelbe Kristalle abscheiden. Es wird 16 Stunden bei 5 °C stehen gelassen, die gelben Kristalle danach abfiltriert und mit wenig kaltem Dioxan und Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 1.01 g (2.68 mmol, 85 %), gelbe Kristalle, Schmp. = 143 °C,  $R_f = 0.60$  (CH/EE 1:1).

$C_{22}H_{19}NO_5$  (377.13 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 378.2 [M+H]^+$ ,  $400.1 [M+Na]^+$ ,  $416.3 [M+K]^+$ .

300 MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 11.53 (d, 1H,  $^3J = 13.2$  Hz, NH); 8.28 (d, 1H,  $^3J = 13.2$  Hz,  $C=CH-NH$ ); 7.41 (t, 2H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $C_m$ , Ph); 7.21-7.14 (m, 3H,  $C_o$ ,  $C_p$ , Ph); 6.54 (d, 1H,  $^4J = 1.8$  Hz, H-5); 6.26 (d, 1H,  $^4J = 1.5$  Hz, H-7); 6.13-5.98 (m, 2H,  $2 \times CH=CH_2$ , All); 5.65-5.29 (m, 4H,  $2 \times CH=CH_2$ , All); 4.64 (d, 2H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $CH_2-CH$ , All); 4.60 (d, 2H,  $^3J = 4.4$  Hz,  $CH_2-CH$ , All).

75.5 MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 164.5 (C-6, C-8); 163.4 (C-3); 157.1 (C-1); 145.4, 141.2 (N- $CH=CH_2$ ,  $C_i$ , Ph); 138.9 (C-4a); 132.4, 132.0 ( $2 \times CH=CH_2$ , All); 130.1 ( $C_o$ , Ph); 125.8 ( $C_p$ , Ph); 118.7, 117.9 ( $2 \times CH=CH_2$ , All); 117.8 ( $C_m$ , Ph); 101.0 (C-8a); 97.1, 95.7 (C-5, C-7); 92.4 (C-4); 69.6, 69.3 ( $2 \times CH_2-CH$ , All).

### **6,8-Bis(allyloxy)-4-(cyclohexylaminomethylen)isochroman-1,3-dion (173b)**

Die Synthese erfolgt analog zu der von **173a**.

Ansatz: **172** (500 mg, 1.58 mmol), Cyclohexylamin (236  $\mu$ l, 205 mg, 2.06 mmol), Dioxan (5 ml).

Reinigung: Umkristallisation aus Ethylacetat (15 ml).

Ausbeute: 491 mg (80 %), farblose Kristalle, Schmp. = 142 °C,  $R_f$  = 0.65 (CH/EE 1:1).

$C_{22}H_{25}NO_5$  (383.17 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z$  = 384.3  $[M+H]^+$ , 405.9  $[M+Na]^+$ , 422.0  $[M+K]^+$ , 447.1  $[M+Na+CH_3CN]^+$ , 789.4  $[2M+Na]^+$ , 1172.7  $[3M+Na]^+$ .

300 MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.95-9.88 (m, 1H, NH); 7.92 (d, 1H,  $^3J$  = 14.0 Hz, C=CH-NH); 6.39 (d, 1H,  $^4J$  = 2.2 Hz, H-5); 6.18 (d, 1H,  $^4J$  = 2.2 Hz, H-7); 6.11-5.96 (m, 2H, 2  $\times$  CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.65-5.28 (m, 4H, 2  $\times$  CH=CH<sub>2</sub>, All); 4.64-4.56 (m, 4H, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>-CH, All); 3.44-3.29 (m, 1H, NCH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>); 2.02-1.20 (m, 10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>).

75.5 MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 164.3, 164.2 (C-6, C-8); 163.2 (C-3); 157.8 (C-1); 151.8 (N-CH=CH<sub>2</sub>); 142.4 (C-4a); 132.3, 132.1 (2  $\times$  CH=CH<sub>2</sub>, All); 118.3, 117.7 (2  $\times$  CH=CH<sub>2</sub>, All); 100.5 (C-8a); 96.1, 94.4 (C-5, C-7); 88.5 (C-4); 69.5, 68.9 (2  $\times$  CH<sub>2</sub>-CH, All), 58.9 (NCH); 33.8 (CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 24.9 ((CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 24.4 (CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).

### **6,8-Bis(allyloxy)-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäure (174a)**

#### Variante A:

Zu 6,8-Bis(allyloxy)-4-(phenylaminomethylen)isochroman-1,3-dion **173a** (320 mg, 0.849 mmol) wird in Dioxan p.a. (17 ml) wird Kalium-*tert*-butanolat (224 mg, 2 mmol) gegeben und eine Stunde bei 90 °C gerührt. Die zunächst homogene, gelbe Lösung wird allmählich trüb und färbt sich bräunlich. Das Heizbad wird entfernt. Zur Beendigung der Reaktion wird 1 N HCl (20 ml) zugegeben, mit Ethylacetat (1  $\times$  100 ml, 2  $\times$  50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird bei 60 °C in Ethylacetat (35 ml) gelöst, das Produkt bei -16 °C ausgefällt und über einer Glasfritte abgesaugt.

Ausbeute: 235 mg (0.523 mmol, 73 %).

#### Variante B:

Zu 6,8-Bis(allyloxy)-4-methoxymethylen-isochroman-1,3-dion **172** (330 mg, 1.044 mmol) in Dioxan p.a. (10 ml) wird bei 90 °C frisch destilliertes Anilin (115  $\mu$ l, 117 mg, 1.25 mmol) zugespritzt. Die gelbe Lösung wird 5 Minuten gerührt, dann wird Kalium-*tert*-butanolat (176 mg, 1.6 mmol) zugegeben und 10 Minuten bei 90 °C sowie 30 Minuten ohne weitere Wärmezufuhr gerührt. Es wird 1 N HCl (20 ml) zugegeben, mit Ethylacetat (1  $\times$  100 ml, 2  $\times$

50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand aus Ethylacetat (50 ml) umkristallisiert.

Ausbeute: 292 mg (0.773 mmol, 74 %).

Farblose Kristalle (aus wenig  $\text{DMSO-d}_6$ ), Schmp. = 209-210 °C,  $R_f = 0.53$  (CH/EE 1:1).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  (377.13 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z = 332.1$   $[\text{M-CO}_2\text{-H}]^-$ ,  $376.2$   $[\text{M-H}]^-$ ,  $753.3$   $[2\text{M-H}]^-$ .

300 MHz- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.14 (s, 1H, H-3); 8.08 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz, H-5); 7.55-7.46 (m, 5H, CH, Ph); 6.68 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz, H-7); 6.13-5.97 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$ , All); 5.70-5.21 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$ , All); 4.69 (d, 2H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ , All); 4.62 (d, 2H,  $^3J = 4.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ , All).

75.5 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 166.5 (COOH); 162.3 (C-6); 161.4 (C-8); 158.4 (C-1); 141.8 (C-3); 141.0 (C<sub>i</sub>, Ph); 138.8 (C-4a); 133.02, 132.97 ( $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$ , All); 129.6 (C<sub>o</sub>, Ph); 128.3 (C<sub>p</sub>, Ph); 127.4 (C<sub>m</sub>, Ph); 118.2, 116.8 ( $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$ , All); 108.9 (C-8a); 104.5 (C-4); 100.7 (C-5); 99.6 (C-7); 68.9, 68.5 ( $2 \times \text{CH}_2\text{-CH}$ , All).

#### Kristalldaten für 174a

Summenformel	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{O}_4\text{S}_1$		
Molgewicht	455.51 $\text{g mol}^{-1}$		
Absorption	$\mu = 1.58 \text{ mm}^{-1}$ Korrektur mit Psi-scans		
Transmission	$T_{\min} = 0.70$ , $T_{\max} = 0.99$		
Kristallgröße	0.04 x 0.28 x 0.68 $\text{mm}^3$ farblose Platte		
Raumgruppe	$P \bar{1}$ (triklin)		
Gitterkonstanten	$a = 9.400(2)\text{\AA}$	$\alpha = 72.82(2)^\circ$	
(berechnet aus	$b = 13.319(3)\text{\AA}$	$\beta = 87.73(2)^\circ$	
25 Reflexen mit	$c = 20.563(3)\text{\AA}$	$\gamma = 70.10(2)^\circ$	
$35^\circ < \Theta < 53^\circ$ )	$V = 2307.2(7)\text{\AA}^3$	$z = 4$	$F(000) =$
960			
Temperatur	-80°C		
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.311 \text{ g cm}^{-3}$		

#### Datensammlung

Diffraktometer	Turbo CAD4
Strahlung	Cu- $K_\alpha$ Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega/2\Theta$ Scans
Scan – Breite	$0.9 + 0.14 \tan(\Theta)$
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 74^\circ$ $0 \leq h \leq 11$ $-15 \leq k \leq 16$ $-21 \leq l \leq 21$
Reflexzahl:	
gemessen	9571
unabhängige	9018 ( $R_{\text{int}} = 0.0341$ )
beobachtete	6426 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-92(Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 624 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1971*P)^2 + 4.51*P]$ wobei $P=(\text{Max}(F_o^2,0)+2*F_o^2)/3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.3491$ ( $R1=0.1139$ für beobachtete Reflexe, 0.1428 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 1.031$
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	1.86, -0.77 eÅ <sup>-3</sup>
Bemerkung:	DMSO ist fehlgeordnet

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup>)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i * a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
N1A	0.7312(4)	-0.2144(3)	0.1026(2)	0.032(1)
C2A	0.8506(4)	-0.2239(3)	0.0585(2)	0.033(1)
C3A	0.8485(4)	-0.1187(3)	0.0099(2)	0.033(1)
C4A	0.9604(5)	-0.1176(3)	-0.0388(2)	0.036(2)
C5A	0.9564(5)	-0.0190(4)	-0.0866(2)	0.040(2)
C6A	0.8454(5)	0.0820(4)	-0.0859(2)	0.040(2)
C7A	0.7355(5)	0.0858(3)	-0.0401(2)	0.036(1)
C8A	0.7360(4)	-0.0142(3)	0.0087(2)	0.031(1)
C9A	0.6253(4)	-0.0152(3)	0.0604(2)	0.031(1)
C10A	0.6281(4)	-0.1150(3)	0.1038(2)	0.033(1)
O11A	0.9411(3)	-0.3169(2)	0.0639(2)	0.045(1)
O12A	1.0684(3)	-0.2162(3)	-0.0363(2)	0.046(1)
C13A	1.1894(6)	-0.2173(4)	-0.0800(3)	0.052(2)
C14A	1.3038(7)	-0.3323(5)	-0.0587(4)	0.071(3)
C15A	1.2927(8)	-0.4145(5)	-0.0086(4)	0.085(3)
O16A	0.8603(4)	0.1721(3)	-0.1347(2)	0.048(1)
C17A	0.7483(6)	0.2806(4)	-0.1421(3)	0.052(2)
C18A	0.8015(6)	0.3630(4)	-0.1923(3)	0.052(2)
C19A	0.7293(7)	0.4269(5)	-0.2516(3)	0.062(2)
C20A	0.5065(4)	0.0867(3)	0.0689(2)	0.034(1)
O21A	0.4780(4)	0.1809(2)	0.0313(2)	0.049(1)
O22A	0.4315(4)	0.0627(3)	0.1241(2)	0.057(1)
C23A	0.7201(4)	-0.3162(3)	0.1488(2)	0.035(1)
C24A	0.6652(6)	-0.3821(4)	0.1239(3)	0.052(2)
C25A	0.6537(8)	-0.4796(5)	0.1691(3)	0.068(3)
C26A	0.6967(7)	-0.5092(4)	0.2375(3)	0.061(2)

C27A	0.7509(6)	-0.4426(4)	0.2612(3)	0.055(2)
C28A	0.7631(5)	-0.3453(4)	0.2170(2)	0.045(2)
N1B	0.0229(4)	0.7214(3)	0.3982(2)	0.038(1)
C2B	0.1149(6)	0.7392(4)	0.4431(2)	0.050(2)
C3B	0.2208(5)	0.6373(4)	0.4892(2)	0.045(2)
C4B	0.3268(6)	0.6469(6)	0.5335(3)	0.064(3)
C5B	0.4190(6)	0.5535(7)	0.5804(3)	0.075(4)
C6B	0.4133(5)	0.4498(7)	0.5839(3)	0.074(3)
C7B	0.3167(5)	0.4346(5)	0.5408(2)	0.052(2)
C8B	0.2216(5)	0.5298(4)	0.4918(2)	0.041(2)
C9B	0.1244(4)	0.5223(3)	0.4415(2)	0.034(1)
C10B	0.0321(5)	0.6182(3)	0.3973(2)	0.035(1)
O11B	0.0980(7)	0.8348(4)	0.4401(2)	0.087(2)
O12B	0.3342(5)	0.7480(5)	0.5263(2)	0.086(3)
C13B	0.4517(8)	0.757(1)	0.5635(5)	0.122(6)
C14B	0.424(2)	0.777(1)	0.6228(7)	0.075(6)
C15B	0.539(2)	0.738(1)	0.6679(8)	0.092(7)
C14C	0.479(2)	0.842(2)	0.5497(9)	0.085(9)
C15C	0.399(2)	0.922(1)	0.4969(8)	0.082(8)
O16B	0.5099(5)	0.3631(6)	0.6329(2)	0.100(3)
C17B	0.5140(9)	0.2567(9)	0.6413(3)	0.111(4)
C18B	0.627(1)	0.175(1)	0.6986(5)	0.205(8)
Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C19B	0.651(1)	0.1265(8)	0.7456(4)	0.126(5)
C20B	0.1203(5)	0.4157(4)	0.4346(2)	0.039(2)
O21B	0.1753(4)	0.3252(3)	0.4755(2)	0.055(1)
O22B	0.0441(4)	0.4307(3)	0.3773(2)	0.054(1)
C23B	-0.0916(6)	0.8175(3)	0.3537(2)	0.043(2)
C24B	-0.2110(9)	0.8793(4)	0.3808(3)	0.079(3)
C25B	-0.326(1)	0.9685(5)	0.3382(4)	0.106(4)
C26B	-0.3146(9)	0.9961(5)	0.2685(3)	0.077(3)
C27B	-0.1947(7)	0.9329(5)	0.2411(3)	0.063(2)
C28B	-0.0794(6)	0.8432(5)	0.2838(2)	0.052(2)
S1A	0.0365(5)	0.1498(2)	0.3857(2)	0.085(1)
S1B	0.101(1)	0.1435(6)	0.3528(7)	0.075(4)
O1L	0.039(1)	0.2589(4)	0.3472(3)	0.105(4)
O2L	-0.062(2)	0.098(1)	0.4156(9)	0.066(8)
C2L	0.036(1)	0.0912(7)	0.3134(6)	0.137(6)
C3L	0.168(2)	0.051(1)	0.4399(8)	0.21(1)
S1C	0.2229(4)	0.3481(3)	0.1412(2)	0.088(1)
S1D	0.0792(4)	0.3137(3)	0.1496(2)	0.064(2)
C5L	0.133(1)	0.3734(10)	0.0758(7)	0.153(8)
O6L	0.241(1)	0.2153(4)	0.1671(3)	0.160(4)
C7L	0.077(1)	0.4018(7)	0.1868(6)	0.141(6)

## anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

N1A	0.034(2)	0.030(2)	0.029(2)	-0.009(1)	-0.002(1)	-0.009(1)
C2A	0.032(2)	0.035(2)	0.033(2)	-0.008(2)	-0.002(1)	-0.012(2)
C3A	0.031(2)	0.035(2)	0.034(2)	-0.014(2)	-0.002(1)	-0.010(2)
C4A	0.033(2)	0.040(2)	0.039(2)	-0.013(2)	-0.001(2)	-0.016(2)
C5A	0.041(2)	0.044(2)	0.037(2)	-0.015(2)	0.005(2)	-0.012(2)
C6A	0.048(2)	0.039(2)	0.030(2)	-0.017(2)	-0.004(2)	-0.004(2)
C7A	0.040(2)	0.032(2)	0.032(2)	-0.009(2)	-0.005(2)	-0.009(2)
C8A	0.031(2)	0.033(2)	0.030(2)	-0.010(1)	-0.005(1)	-0.011(1)
C9A	0.034(2)	0.031(2)	0.028(2)	-0.009(1)	-0.006(1)	-0.008(1)
C10A	0.032(2)	0.035(2)	0.030(2)	-0.008(1)	-0.003(1)	-0.011(2)
O11A	0.041(2)	0.034(1)	0.051(2)	-0.006(1)	0.009(1)	-0.010(1)
O12A	0.041(2)	0.041(2)	0.055(2)	-0.013(1)	0.016(1)	-0.016(1)
C13A	0.051(3)	0.052(3)	0.061(3)	-0.020(2)	0.022(2)	-0.027(2)
C14A	0.058(3)	0.061(3)	0.100(5)	-0.019(3)	0.033(3)	-0.039(3)
C15A	0.064(4)	0.057(4)	0.120(6)	-0.006(3)	0.019(4)	-0.023(4)
O16A	0.058(2)	0.040(2)	0.040(2)	-0.017(1)	0.009(1)	-0.003(1)
C17A	0.065(3)	0.039(2)	0.041(3)	-0.013(2)	0.006(2)	-0.004(2)
C18A	0.059(3)	0.041(2)	0.051(3)	-0.018(2)	0.002(2)	-0.004(2)
C19A	0.070(3)	0.054(3)	0.048(3)	-0.017(3)	0.002(2)	0.003(2)
C20A	0.034(2)	0.035(2)	0.032(2)	-0.009(2)	-0.006(2)	-0.011(2)
O21A	0.051(2)	0.030(1)	0.054(2)	-0.007(1)	0.007(1)	-0.007(1)
O22A	0.067(2)	0.038(2)	0.043(2)	0.005(1)	0.014(2)	-0.008(1)
C23A	0.033(2)	0.032(2)	0.036(2)	-0.007(1)	0.002(2)	-0.010(2)
C24A	0.073(3)	0.047(3)	0.040(2)	-0.026(2)	0.001(2)	-0.011(2)
C25A	0.102(5)	0.048(3)	0.065(4)	-0.039(3)	0.012(3)	-0.020(3)
C26A	0.067(3)	0.040(2)	0.058(3)	-0.012(2)	0.020(3)	0.001(2)
C27A	0.045(3)	0.059(3)	0.040(3)	-0.009(2)	0.006(2)	0.001(2)
Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
C28A	0.043(2)	0.051(3)	0.035(2)	-0.013(2)	-0.001(2)	-0.007(2)
N1B	0.049(2)	0.040(2)	0.030(2)	-0.020(2)	0.001(1)	-0.012(1)
C2B	0.069(3)	0.063(3)	0.032(2)	-0.040(3)	0.005(2)	-0.016(2)
C3B	0.040(2)	0.075(3)	0.032(2)	-0.031(2)	0.003(2)	-0.020(2)
C4B	0.045(3)	0.125(5)	0.042(3)	-0.040(3)	0.011(2)	-0.041(3)
C5B	0.041(3)	0.150(7)	0.054(3)	-0.033(4)	0.006(2)	-0.058(4)
C6B	0.028(2)	0.139(6)	0.029(2)	0.003(3)	-0.002(2)	-0.026(3)
C7B	0.035(2)	0.075(3)	0.031(2)	0.001(2)	0.000(2)	-0.016(2)
C8B	0.029(2)	0.064(3)	0.028(2)	-0.013(2)	0.003(2)	-0.013(2)
C9B	0.029(2)	0.044(2)	0.027(2)	-0.009(2)	0.001(1)	-0.011(2)
C10B	0.037(2)	0.038(2)	0.030(2)	-0.012(2)	-0.002(2)	-0.010(2)
O11B	0.159(5)	0.069(3)	0.058(2)	-0.073(3)	-0.023(3)	-0.013(2)
O12B	0.079(3)	0.162(5)	0.070(3)	-0.083(3)	0.016(2)	-0.064(3)
C13B	0.058(4)	0.24(1)	0.142(8)	-0.074(6)	0.028(4)	-0.146(9)
C14B	0.066(7)	0.079(8)	0.093(10)	-0.022(6)	-0.011(7)	-0.048(7)
C15B	0.13(1)	0.059(7)	0.091(10)	-0.015(7)	-0.037(9)	-0.038(7)
C14C	0.070(8)	0.14(1)	0.11(1)	-0.068(9)	0.021(8)	-0.09(1)
C15C	0.076(9)	0.11(1)	0.09(1)	-0.051(9)	0.016(8)	-0.049(9)
O16B	0.049(2)	0.162(5)	0.046(2)	0.025(3)	-0.020(2)	-0.034(3)
C17B	0.080(5)	0.148(8)	0.036(3)	0.046(5)	-0.019(3)	-0.024(4)
C18B	0.17(1)	0.23(1)	0.058(5)	0.136(10)	-0.052(6)	-0.050(7)
C19B	0.124(7)	0.141(8)	0.045(4)	0.040(6)	-0.030(4)	-0.024(4)

C20B	0.035(2)	0.040(2)	0.034(2)	-0.006(2)	0.003(2)	-0.009(2)
O21B	0.056(2)	0.038(2)	0.049(2)	0.000(1)	-0.003(2)	0.002(1)
O22B	0.077(2)	0.033(2)	0.046(2)	-0.013(2)	-0.018(2)	-0.009(1)
C23B	0.067(3)	0.031(2)	0.033(2)	-0.021(2)	-0.007(2)	-0.005(2)
C24B	0.122(5)	0.039(3)	0.043(3)	0.015(3)	-0.002(3)	-0.014(2)
C25B	0.154(8)	0.049(3)	0.065(4)	0.031(4)	-0.022(4)	-0.018(3)
C26B	0.117(5)	0.036(3)	0.060(4)	-0.015(3)	-0.030(4)	0.005(2)
C27B	0.084(4)	0.071(4)	0.035(3)	-0.046(3)	-0.017(2)	0.007(2)
C28B	0.059(3)	0.073(3)	0.035(2)	-0.041(3)	0.000(2)	-0.012(2)
S1A	0.131(3)	0.046(1)	0.069(2)	-0.019(1)	-0.013(2)	-0.017(1)
S1B	0.110(7)	0.049(4)	0.073(6)	-0.031(4)	0.016(5)	-0.027(4)
O1L	0.229(9)	0.041(3)	0.071(4)	-0.069(4)	0.014(4)	-0.027(3)
O2L	0.10(1)	0.044(9)	0.07(1)	-0.039(9)	0.05(1)	-0.026(8)
C2L	0.19(1)	0.069(5)	0.152(9)	-0.034(6)	-0.049(8)	-0.044(6)
C3L	0.31(2)	0.14(1)	0.17(1)	-0.08(1)	-0.06(1)	-0.012(10)
S1C	0.079(2)	0.073(2)	0.085(2)	0.001(1)	0.020(2)	-0.015(2)
S1D	0.067(2)	0.046(2)	0.086(3)	-0.020(1)	0.014(2)	-0.031(2)
C5L	0.130(8)	0.169(10)	0.26(2)	-0.082(8)	0.052(9)	-0.17(1)
O6L	0.233(8)	0.059(3)	0.098(4)	0.047(4)	0.058(5)	-0.013(3)
C7L	0.163(9)	0.063(4)	0.163(9)	-0.007(5)	0.096(8)	-0.033(5)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(Å<sup>2</sup>)

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H5A	1.02911	-0.01962	-0.12006	0.049
H7A	0.65964	0.15509	-0.04115	0.043
H10A	0.55412	-0.11514	0.13659	0.040
H13A	1.23545	-0.16241	-0.07618	0.063
H13B	1.15155	-0.19727	-0.12801	0.063
H14A	1.39174	-0.34637	-0.08376	0.085
H15A	1.20643	-0.40373	0.01769	0.102
Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H15B	1.37082	-0.48572	0.00186	0.102
H17A	0.73723	0.29667	-0.09776	0.062
H17B	0.64875	0.28369	-0.15842	0.062
H18A	0.89372	0.37038	-0.18105	0.063
H19A	0.63669	0.42158	-0.26447	0.075
H19B	0.76970	0.47824	-0.28165	0.075
H22A	0.38420	0.12741	0.12788	0.085
H24A	0.63565	-0.36150	0.07677	0.063
H25A	0.61611	-0.52615	0.15281	0.081
H26A	0.68852	-0.57589	0.26814	0.073
H27A	0.78044	-0.46315	0.30832	0.065
H28A	0.80076	-0.29896	0.23350	0.054
H5B	0.48717	0.55955	0.61067	0.090
H7B	0.31549	0.36207	0.54445	0.063
H10B	-0.02964	0.61283	0.36392	0.042

H13C	0.53901	0.68630	0.57159	0.147
H13D	0.48460	0.81730	0.53370	0.147
H13E	0.42843	0.73906	0.61213	0.147
H13F	0.54663	0.69719	0.56011	0.147
H14B	0.32526	0.81806	0.63227	0.090
H15C	0.63675	0.69761	0.65730	0.110
H15D	0.52435	0.75078	0.71119	0.110
H14C	0.55315	0.85131	0.57537	0.10
H15E	0.32590	0.91011	0.47251	0.099
H15F	0.41463	0.99208	0.48298	0.099
H17C	0.54206	0.23701	0.59860	0.133
H17D	0.41227	0.25194	0.65152	0.133
H18B	0.72321	0.16781	0.68006	0.246
H19C	0.57126	0.12024	0.77469	0.151
H19D	0.75341	0.08509	0.76220	0.151
H22B	0.07147	0.34956	0.37767	0.081
H24B	-0.21582	0.86180	0.42886	0.095
H25B	-0.41243	1.00986	0.35687	0.128
H26B	-0.39009	1.05944	0.23924	0.093
H27B	-0.19007	0.95023	0.19302	0.075
H28B	0.00578	0.80055	0.26524	0.062
H2L1	-0.03963	0.14645	0.27728	0.206
H2L2	0.01034	0.02284	0.32984	0.206
H2L3	0.13645	0.07359	0.29535	0.206
H3L1	0.17645	0.07471	0.48006	0.31
H3L2	0.26506	0.03651	0.41855	0.31
H3L3	0.14209	-0.01706	0.45383	0.31
H5L1	0.13919	0.32867	0.04483	0.23
H5L2	0.23257	0.37862	0.08231	0.23
H5L3	0.05897	0.44873	0.05602	0.23
H7L1	-0.02076	0.46280	0.17639	0.211
H7L2	0.15848	0.43200	0.17097	0.211
H7L3	0.09344	0.36532	0.23616	0.211

### 6,8-Bis(allyloxy)-2-cyclohexyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäure (174b)

Die Synthese erfolgt analog zu der von **174a** (Variante A).

Ansatz: **173b** (200 mg, 0.515 mmol), Kalium-*tert*-butanolat (87 mg, 0.772 mmol), absol. THF (20 ml).

Reinigung: Umkristallisation aus Ethylacetat (10 ml)/Petrolether (30 ml).

Ausbeute: 157 mg (0.410 mmol, 79 %), farblose Kristalle, Schmp. = 192-195 °C (Zers.),  $R_f = 0.48$  (CH/EE/AcOH 50:50:1).

$C_{22}H_{25}NO_5$  (383.17 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z = 338.1$  [M-H-CO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>, 382.2 [M-H]<sup>-</sup>, 765.3 [2M-H]<sup>-</sup> (cone voltage 50 V).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 13.12-12.16 (br s, 1H, COOH); 8.22 (s, 1H, H-3); 8.01 (s, 1H, H-5); 6.62 (s, 1H, H-7); 6.10-6.01 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.74-5.25 (m, 4H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 4.75-4.61 (m, 5H, NCH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>); 2 × CH<sub>2</sub>-CH, All); 1.84-1.15 (m, 10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 166.8 (COOH); 162.1, 161.2 (C-6, C-8); 158.3 (C-1); 138.3 (C-4a); 138.0 (C-3); 133.2, 133.1 (2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 118.3, 116.9 (2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 108.8 (C-8a); 104.4 (C-4); 100.2 (C-5); 99.6 (C-7); 69.0, 68.5 (2 × CH<sub>2</sub>-CH, All); 53.3 (NCH); 31.7 (CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 25.7 (CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 24.8 ((CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

### 6,8-Bis(allyloxy)-2-butyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäure (174c)

Die Synthese erfolgt analog zu der von **174a** (Variante B).

Ansatz: **172** (500 mg, 1.58 mmol), Butylamin (234 µl, 173 mg, 2.37 mmol), Dioxan (10 ml), Kalium-*tert*-butanolat (265 mg, 2.37 mmol).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 60:30:1) und Umkristallisation aus Ethylacetat (6 ml)/Petrolether (6 ml).

Ausbeute: 128 mg (0.358 mmol, 23 %), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.42 (CH/EE/AcOH 50:50:1).

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> (357.16 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 313.1 [M-H-CO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>, 356.2 [M-H]<sup>-</sup> (cone voltage 50 V).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 8.31 (s, 1H, H-3); 8.03 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-5); 6.54 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-7); 6.18-6.01 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.64-5.05 (m, 4H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 4.64 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>-CH, All); 3.97 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.82-1.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.42-1.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0.94 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 170.8 (COOH); 162.7 (C-6); 161.5 (C-8); 159.9 (C-1); 143.2 (C-3); 138.8 (C-4a); 132.5, 132.4 (2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 118.6, 118.0 (2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 109.8 (C-8a); 103.5 (C-4); 100.4 (C-5); 100.0 (C-7); 69.8, 69.0 (2 × CH<sub>2</sub>-CH, All); 50.0 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 31.3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 20.0 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 13.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### 6,8-Bis(allyloxy)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäure (174d)

Die Synthese erfolgt analog zu der von **174a** (Variante B).

Ansatz: **172** (400 mg, 1.27 mmol), Methylamin 2M in THF (950 µl, 1.90 mmol), Dioxan (10 ml), Kalium-*tert*-butanolat (213 mg, 1.91 mmol).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 60:20:1).

Ausbeute: 146 mg (0.463 mmol, 36 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.27$  (CH/EE/AcOH 50:50:1).

$C_{17}H_{17}NO_5$  (315.11 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z = 314.2$  [M-H]<sup>-</sup>, 651.4 [2M-H]<sup>-</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.54 (s, 1H, COOH); 8.38 (s, 1H, H-3); 8.02 (d, 1H, <sup>4</sup> $J = 2.2$  Hz, H-5); 6.61 (d, 1H, <sup>4</sup> $J = 2.2$  Hz, H-7); 6.15-5.99 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.76-5.24 (m, 4H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 4.66-4.60 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>-CH, All); 3.45 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>).

### **6,8-Bis(allyloxy)-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäuremethylester**

#### **(175a)**

6,8-Bis(allyloxy)-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäure **174a** (240 mg, 0.689 mmol) und eine Spatelspitze DMAP werden in absol. THF (10 ml) gelöst. Dazu werden absol. Methanol (100  $\mu$ l) und unter Eiskühlung DCC (213 mg, 1.03 mmol) gegeben. Nach 30 Minuten wird die Kühlung entfernt und 16 Stunden gerührt. Der gebildete Harnstoff wird abfiltriert und mit wenig Dichlormethan gewaschen. Es wird Ethylacetat (50 ml) zugegeben, die Lösung mit 1 N HCl und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (je 50 ml) gewaschen und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 209 mg (0.534 mg, 75 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.57$  (CH/EE 2:1).

$C_{23}H_{21}NO_5$  (391.14 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.23 (s, 1H, H-3); 8.11 (d, 1H, <sup>4</sup> $J = 2.2$  Hz, H-5); 7.52 (m, 5H, CH, Ph); 6.59 (d, 1H, <sup>4</sup> $J = 2.2$  Hz, H-7); 6.17-6.05 (m, 2H, 2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.63-4.6 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.37-5.27 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 4.70 (d, 2H, <sup>4</sup> $J = 5.5$  Hz, CH<sub>2</sub>-CH, All); 4.65 (d, 2H, <sup>4</sup> $J = 4.8$  Hz, CH<sub>2</sub>-CH, All); 3.85 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 166.0 (COOCH<sub>3</sub>); 163.1 (C-6); 162.0 (C-8); 159.8 (C-1); 141.9 (C-3); 141.1 (C<sub>i</sub>, Ph); 139.2 (C-4a); 133.57, 133.52 (2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 129.4 (C<sub>o</sub>, Ph); 128.6 (C<sub>p</sub>, Ph); 127.4 (C<sub>m</sub>, Ph); 118.6, 118.2 (2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 110.0 (C-8a); 105.3 (C-4); 100.9 (C-5); 100.0 (C-7); 70.0, 69.1 (2 × CH<sub>2</sub>-CH, All); 51.8 (COOCH<sub>3</sub>).

### **6,8-Bis(allyloxy)-2-cyclohexyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäuremethylester**

#### **(175b)**

Die Synthese erfolgt analog zu der von **175a**.

Ansatz: **174b** (84 mg, 0.244 mmol), absol. Methanol (100  $\mu$ l), DCC (150 mg, 0.732 mmol), Spatelspitze DMAP, absol. THF (10 ml).

Reaktionsdauer: 20 Stunden.

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE 9:1). Dicyclohexylharnstoff lässt sich nicht vollständig abtrennen, die Produktmischung wird ohne weitergehende Reinigung der Allylabspaltung unterzogen.

Ausbeute: 58 mg, farbloser, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0.63$  (CH/EE 2:1).

$C_{23}H_{27}NO_5$  (397.19 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 420.3 [M+Na]^+$ ,  $461.5 [M+Na+CH_3CN]^+$ ,  $817.64 [2M+Na]^+$ .

300 MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.19 (s, 1H, H-3); 8.04 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-5); 6.53 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-7); 6.21-6.01 (m, 2H,  $2 \times CH=CH_2$ , All); 5.66-5.30 (m, 4H,  $2 \times CH=CH_2$ , All); 4.93-4.87 (m, 1H, NCH); 4.64-4.60 (m, 4H,  $2 \times CH_2-CH$ , All); 3.87 (s, 3H,  $COOCH_3$ ); 1.99-1.24 (m, 10H,  $(CH_2)_5$ ).

75.5 MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 166.2 ( $COOCH_3$ ); 162.7, 162.6 (C-6, C-8); 159.7 (C-1); 138.6 (C-4a); 137.9 (C-3); 132.6 ( $2 \times CH=CH_2$ , All); 118.5, 118.2 ( $2 \times CH=CH_2$ , All); 109.9 (C-8a); 104.8 (C-4); 100.5 (C-5); 99.4 (C-7); 69.8, 68.9 ( $2 \times CH_2-CH$ , All); 53.5, 51.7 (NCH,  $COOCH_3$ ); 32.7 ( $CH(CH_2CH_2)_2$ ); 26.0 ( $CH(CH_2CH_2)_2$ ); 25.5 ( $((CH_2CH_2)_2CH_2)$ ).

### **6,8-Bis(allyloxy)-2-butyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäuremethylester (175c)**

Die Synthese erfolgt analog zu der von **175a**.

Ansatz: **174c** (90 mg, 0.252 mmol), absol. Methanol (100  $\mu$ l), DCC (156 mg, 0.756 mmol), Spatelspitze DMAP, absol. Dioxan (10 ml).

Reaktionsdauer: 20 Stunden.

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 120:30:1). Dicyclohexylharnstoff lässt sich nicht vollständig abtrennen, die Produktmischung wird ohne weitergehende Reinigung der Allylabspaltung unterzogen.

Ausbeute: 55 mg, farbloser, wachsartiger Feststoff,  $R_f = 0.38$  (CH/EE/AcOH 60:30:1).

$C_{21}H_{25}NO_5$  (371.17 g/mol).

ESI-MS (pos.):  $m/z = 394.3 [M+Na]^+$ ,  $410.3 [M+K]^+$ ,  $435.4 [M+CH_3CN]^+$ ,  $435.4 [2M+Na]^+$ .

300 MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.10 (s, 1H, H-3); 8.01 (d, 1H,  $^4J = 1.8$  Hz, H-5); 6.60 (d, 1H,  $^4J = 1.8$  Hz, H-7); 6.12-5.98 (m, 2H,  $2 \times CH=CH_2$ , All); 5.62-5.27 (m, 4H,  $2 \times CH=CH_2$ , All); 4.63-4.61 (m, 4H,  $2 \times CH_2-CH$ , All); 3.92 (t, 2H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ ); 3.83 (s, 3H,  $COOCH_3$ ); 1.83-1.72 (m, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ ); 1.41-1.31 (m, 2H,  $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ ); 0.91 (t, 3H,  $^3J = 7.6$  Hz,  $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ ).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 165.9 (COOCH<sub>3</sub>); 162.5, 161.4, 159.8 (C-1, C-6, C-8); 141.6 (C-3); 139.0 (C-4a); 132.54, 132.50 (2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 118.3, 117.9 (2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 110.1 (C-8a); 104.5 (C-4); 100.5 (C-5); 99.5 (C-7); 69.7, 68.9 (2 × CH<sub>2</sub>-CH, All); 51.6 (COOCH<sub>3</sub>); 49.8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 31.3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 20.0 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 13.7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### **6,8-Bis(allyloxy)-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäuremethylester (175d)**

Die Synthese erfolgt analog zu der von **175a**.

Ansatz: **174d** (95 mg, 0.301 mmol), absol. Methanol (100 µl), DCC (186 mg, 0.904 mmol), Spatelspitze DMAP, absol. Dioxan (10 ml).

Reaktionsdauer: 20 Stunden.

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 120:30:1). Dicyclohexylharnstoff lässt sich nicht vollständig abtrennen, die Produktmischung wird ohne weitergehende Reinigung der Allylabsplaltung unterzogen.

Ausbeute: 32 mg, farbloser, wachsartiger Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.48 (CH/EE 1:1).

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> (329.13 g/mol).

ESI-MS (pos.): m/z = 352.1 [M+Na]<sup>+</sup>, 368.2 [M+K]<sup>+</sup>.

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 8.16 (s, 1H, H-3); 8.04 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-5); 6.54 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-7); 6.14-5.99 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.69-5.29 (m, 4H, CH=CH<sub>2</sub>, All); 4.66-4.57 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>-CH, All); 3.86 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.56 (s, 3H, CONCH<sub>3</sub>).

### **6,8-Dihydroxy-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäuremethylester (176a)**

Der Bisallylether **175a** (40 mg, 0.102 mmol), Natriumborhydrid (5 mg, 0.132 mmol) und eine Spatelspitze Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) werden unter Argonatmosphäre in absol. THF (2 ml) gelöst und 16 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Danach wird 1 N HCl (20 ml) zugegeben und 5 Minuten gerührt. Die Mischung wird mit Ethylacetat (3 × 30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wird anschließend durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 120:30:1) gereinigt.

Ausbeute: 19 mg (60 %), farbloser, amorpher Feststoff, R<sub>f</sub> = 0.35 (CH/EE/AcOH 60:30:1).

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 40 % → 60 % CH<sub>3</sub>CN, 0.1 % TFA, 30 min): R<sub>t</sub> [min] = 19.3.

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub> (311.08 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z = 310.2 [M-H]^-$ ,  $621.3 [2M-H]^-$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 334.0676 [M+H]^+$  (ber.: 334.0691 g/mol).

300 MHz- $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12.77 (s, 1H, 8-OH); 10.88-10.52 (br s, 1H, 6-OH); 8.09 (s, 1H, H-3); 6.48 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-5); 7.58-7.50 (m, 5H, CH, Ph); 6.38 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-7); 3.89 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>).

75.5 MHz- $^{13}C$ -NMR (Methanol- $d_4$ ):  $\delta$  [ppm] = 165.6, 165.4, 165.1, 164.1 (COOCH<sub>3</sub>, C-1, C-6, C-8); 141.1 (C<sub>i</sub>, Ph); 140.1 (C-3); 137.2 (C-4a); 130.1 (C<sub>o</sub>, Ph); 129.6 (C<sub>p</sub>, Ph); 128.0 (C<sub>m</sub>, Ph); 107.7 (C-8a); 104.9 (C-4); 102.4, 102.3 (C-5, C-7); 52.6 (COOCH<sub>3</sub>).

### **6,8-Dihydroxy-2-cyclohexyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäuremethylester (176b)**

Die Synthese erfolgt analog zu der von **176a**.

Ansatz: **175b** (48 mg, ca. 103  $\mu$ mol), Natriumborhydrid (7.8 mg, 0.206 mmol), Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) (11.9 mg, 0.0103 mmol), absol. THF (5 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 200:50:1).

Ausbeute: 24 mg (0.076 mmol, 31 % über 2 Stufen), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.39$  (CH/EE/AcOH 60:30:1).

Analytische HPLC (LUNA C18, 250  $\times$  4.6 mm, 50 %  $\rightarrow$  70 % CH<sub>3</sub>CN, 0.1 % TFA, 30 min):  $R_t$  [min] = 16.9.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> (317.13 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z = 316.1 [M-H]^-$ ,  $633.4 [2M-H]^-$ .

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 318.1355 [M+H]^+$  (ber.: 318.1341 g/mol).

300 MHz- $^1H$ -NMR (Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.13 (8-OH); 9.35 (6-OH); 8.24 (s, 1H, H-3); 7.69 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-5); 6.39 (d, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz, H-7); 4.80 (tt, 1H,  $^3J = 12.1$  Hz,  $^3J = 3.3$  Hz, NCH); 3.84 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 1.94-1.27 (m, 10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>).

75.5 MHz- $^{13}C$ -NMR (Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 166.0, 165.9, 164.7, 164.5 (COOCH<sub>3</sub>, C-1, C-6, C-8); 137.3 (C-4a); 137.2 (C-3); 105.8 (C-8a); 106.0 (C-4); 102.1 (C-5); 101.8 (C-7); 55.2, 52.0 (NCH, COOCH<sub>3</sub>); 32.5 (CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 26.4 (CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 25.7 ((CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

### **6,8-Dihydroxy-2-butyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäuremethylester (176c)**

Die Synthese erfolgt analog zu der von **176a**.

Ansatz: **175c** (51 mg, ca. 0.137 mmol), Natriumborhydrid (10.4 mg, 0.274 mmol), Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) (16 mg, 0.0137 mmol), absol. THF (5 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 200:50:1).

Ausbeute: 19 mg (0.0652 mmol, 26 % über 2 Stufen), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.43$  (CH/EE/AcOH 60:30:1).

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 50 % → 70 % CH<sub>3</sub>CN, 0.1 % TFA, 30 min):  $R_t$  [min] = 13.6.

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>9</sub> (291.11 g/mol).

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 292.1175$  [M+H]<sup>+</sup> (ber.: 292.1185 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.96 (s, 1H, 8-OH); 7.98 (s, 1H, H-3); 7.77 (s, 1H, H-5); 6.48 (s, 1H, H-7); 3.97 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.90 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 1.80-1.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.44-1.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0.97 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 166.0 (COOCH<sub>3</sub>); 165.1, 163.6, 162.5 (C-1, C-6, C-8); 140.2 (C-3); 136.6 (C-4a); 106.9, 105.8 (C-4, C-8a); 102.0 (C-5); 101.4 (C-7); 52.2 (COOCH<sub>3</sub>); 49.3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 31.3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 19.9 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 13.6 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### 6,8-Dihydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäuremethylester (176d)

Die Synthese erfolgt analog zu der von **176a**.

Ansatz: **175d** (31 mg, < 95 μmol), Natriumborhydrid (14 mg, 0.380 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (5 mg, 0.0048 mmol), absol. THF (5 ml).

Reinigung:

Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 100:50:1) und anschließende präparative HPLC (LUNA C18, 250 × 50 mm, 30 % → 50 % CH<sub>3</sub>CN, 0.1 % TFA, 90 min):  $R_t$  [min] = 53.9.

Ausbeute: 10.2 mg (0.0409 mmol, 14 % über 2 Stufen), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.33$  (CH/EE/AcOH 50:50:1).

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 30 % → 50 % CH<sub>3</sub>CN, 0.1 % TFA, 30 min):  $R_t$  [min] = 15.0.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub> (249.06 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z = 248.0$  [M-H]<sup>-</sup>, 497.2 [2M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 272.0522$  [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 272.0535 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.00 (8-OH); 8.24 (s, 1H, H-3); 7.70 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.2 Hz, H-5); 6.39 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.2 Hz, H-7); 3.82 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.62 (s, 3H, CONCH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 168.1, 167.6, 166.1, 165.9 (COOCH<sub>3</sub>, C-1, C-6, C-8); 144.0 (C-3); 139.7 (C-4a); 109.2, 107.5 (C-4, C-8a); 103.8, 103.6 (C-5, C-7); 53.5 (COOCH<sub>3</sub>); 38.4 (NCH<sub>3</sub>).

### 6,8-Dihydroxy-2-butyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäure (177)

Die Synthese erfolgt analog zu der von **176a**.

Ansatz: **174c** (50.9 mg, 0.14 mmol), Natriumborhydrid (10.6 mg, 0.28 mmol), Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) (16.3 mg, 0.014 mmol), absol. THF (5 ml).

Reinigung: Präparative HPLC (LUNA C18, 250 × 50 mm, 35 % → 55 % CH<sub>3</sub>CN, 90 min, 0.1 % TFA):  $R_t$  [min] = 60.6.

Ausbeute: 52.6 mg (0.074 mmol, 53 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f$  = 0.29 (CH/EE/AcOH 60:30:1).

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> (277.10 g/mol).

ESI-MS (neg.):  $m/z$  = 276.2 [M-H]<sup>+</sup>, 553.4 [2M-H]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS (pos.):  $m/z$  = 278.1041 [M+H]<sup>+</sup> (ber.: 278.1028 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.09 (s, 1H, 8-OH); 8.29 (s, 1H, H-3); 7.79 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-5); 6.39 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, H-7); 4.09 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.83-1.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.44-1.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0.95 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 166.4, 166.1, 164.6, 164.4 (C-1, C-6, C-8, COOH); 141.1 (C-3); 138.0 (C-4a); 107.6, 105.9 (C-4, C-8a); 102.2, 101.4 (C-5, C-7); 49.2 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 31.9 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 20.3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 13.8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### 6,8-Bis(allyloxy)-2-butyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäure-methylamid (178)

Zu einer Lösung von **174c** (60.7 mg, 0.169 mmol) und HOAt (30.1 mg, 0.22 mmol) in absol. DMF (3 ml) wird DIPEA (58  $\mu$ l, 43.7 mg, 0.338 mmol) und HATU (83.5 mmol, 0.22 mmol) zugegeben. Nach 10 Minuten Rühren wird Methylamin 2M in THF (254  $\mu$ l, 0.507 mmol) zugespritzt und weitere 2 Stunden gerührt. DMF wird i. Hochvak. entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan (30 ml) aufgenommen. Die Lösung wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (2 × 30 ml) und ges. NaCl-Lsg. (30 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 50:1) isoliert.

Ausbeute: 49 mg (0.132 mmol, 78 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.50$  (Dichlormethan/Methanol 25:1).

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 30 % → 50 % CH<sub>3</sub>CN, 30 min):  $R_t$  [min] = 25.3.

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (370.19 g/mol).

300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.63 (s, 1H, H-3); 7.14 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.6 Hz, H-5); 6.62 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.2 Hz, H-7); 6.23-6.05 (m, 2H, 2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 5.62-5.31 (m, 4H, 2 × CH=CH<sub>2</sub>, All); 4.72-4.64 m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>-CH, All); 3.95 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2.96 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 1.88-1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.43 (td, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.00 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### 6,8-Dihydroxy-2-butyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäure-methylamid (179)

Die Synthese erfolgt analog zu der von **176a**.

Ansatz: **178** (40 mg, 0.108 mmol), Natriumborhydrid (8.2 mg, 0.216 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (12.8 mg, 0.011 mmol), absol. THF (5 ml).

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH/EE/AcOH 50:50:1).

Ausbeute: 52.6 mg (0.074 mmol, 53 %), farbloser, amorpher Feststoff,  $R_f = 0.29$  (CH/EE/AcOH 60:30:1).

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (290.13 g/mol).

Analytische HPLC (LUNA C18, 250 × 4.6 mm, 25 % → 45 % CH<sub>3</sub>CN, 30 min, 0.1 % TFA):  $R_t$  [min] = 20.6.

ESI-MS (neg.):  $m/z = 289.2$  [M-H]<sup>-</sup>, 579.3 [2M-H]<sup>-</sup>.

ESI-HRMS (pos.):  $m/z = 313.1149$  [M+Na]<sup>+</sup> (ber.: 313.1164 g/mol).

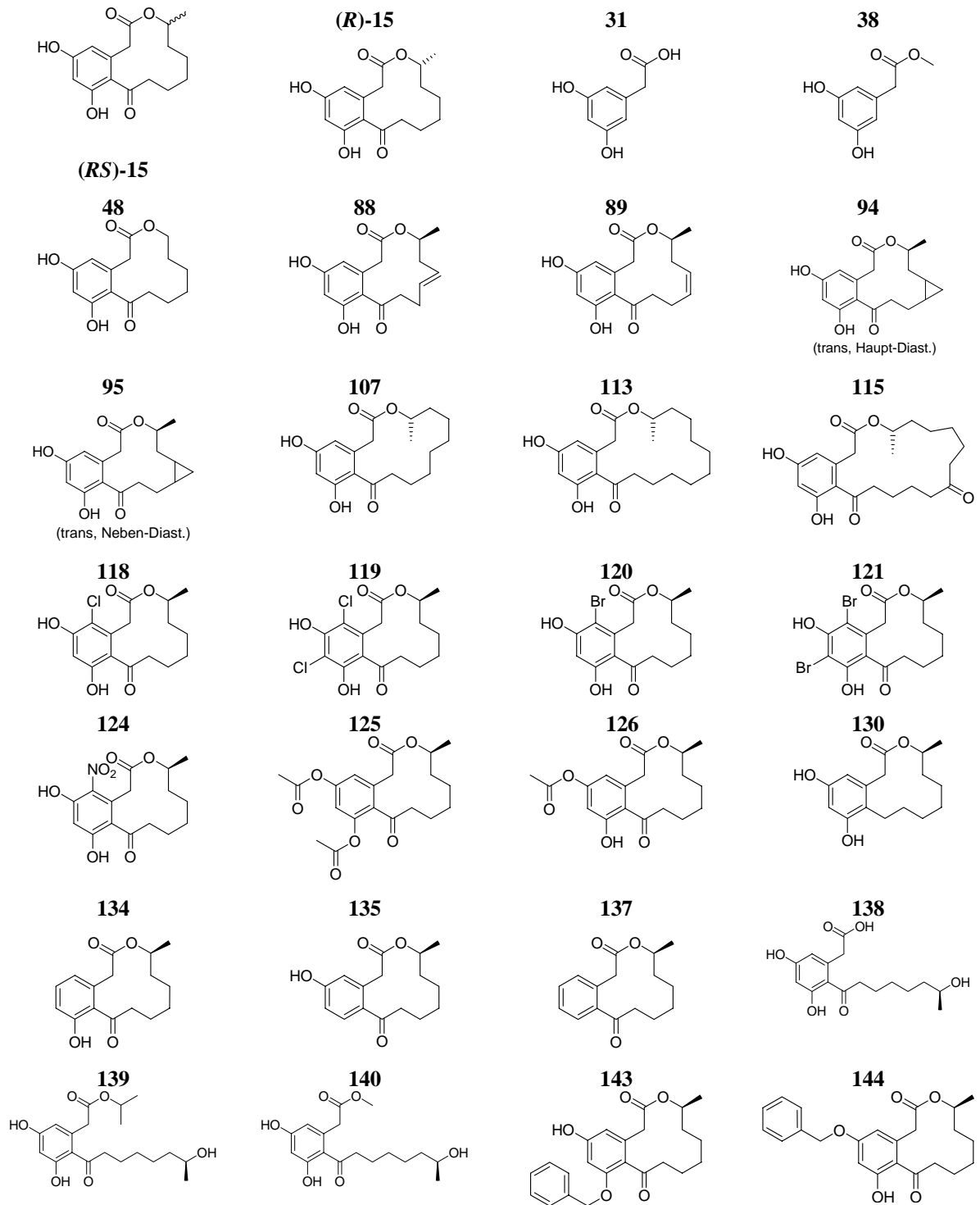
300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.14 (s, 1H, 8-OH); 8.25 (br s, 1H, NH); 7.62, 6.88, 6.24 (3s, 3 × 1H, H-3, H-5, H-7); 3.89 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2.74 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 1.68-1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.34-1.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0.90 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

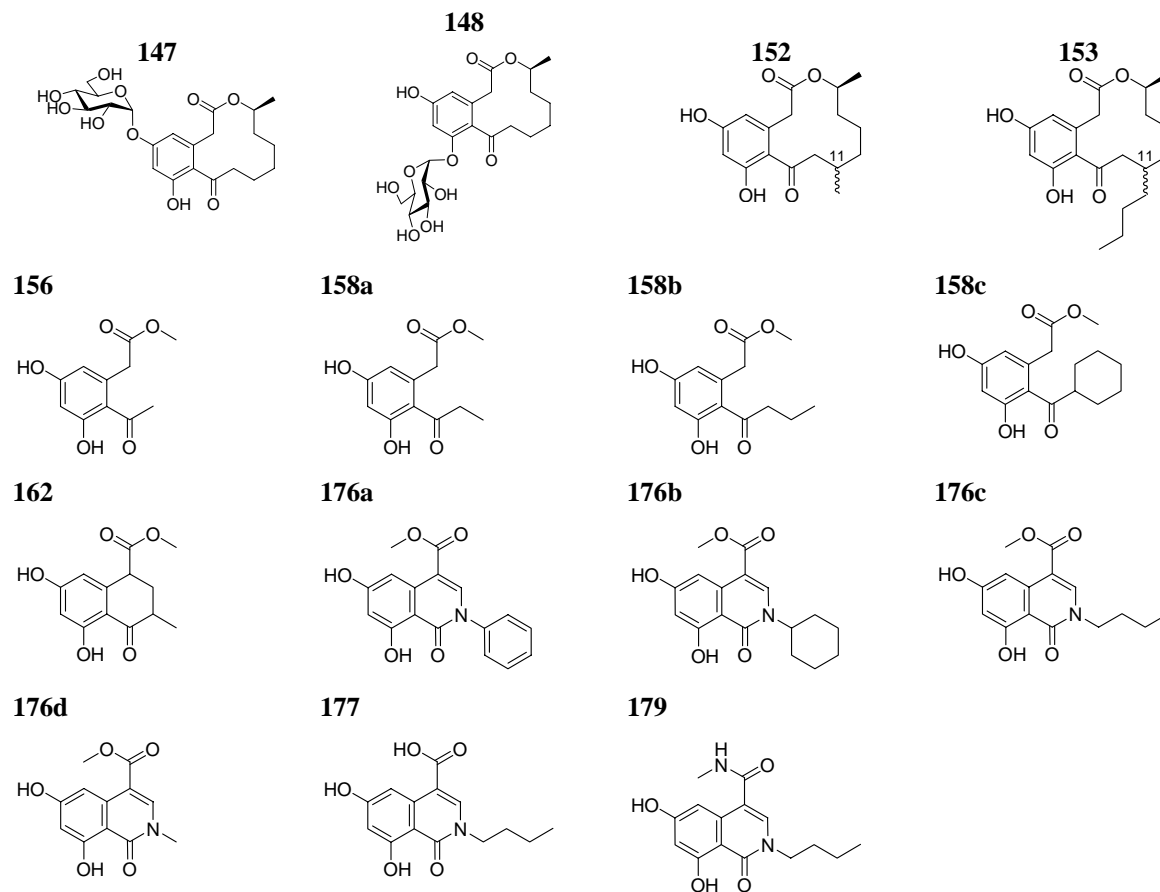
75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 166.1, 164.2, 164.0, 162.8 (C-1, C-6, C-8, COOH); 136.8, 133.6 (C-3, C-4a); 114.6, 104.1, 101.4, 100.8 (C-4, C-5, C-7, C-8a); 47.5 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 30.8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 26.1 (NCH<sub>3</sub>); 19.4 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 13.8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

## 6. Anhang

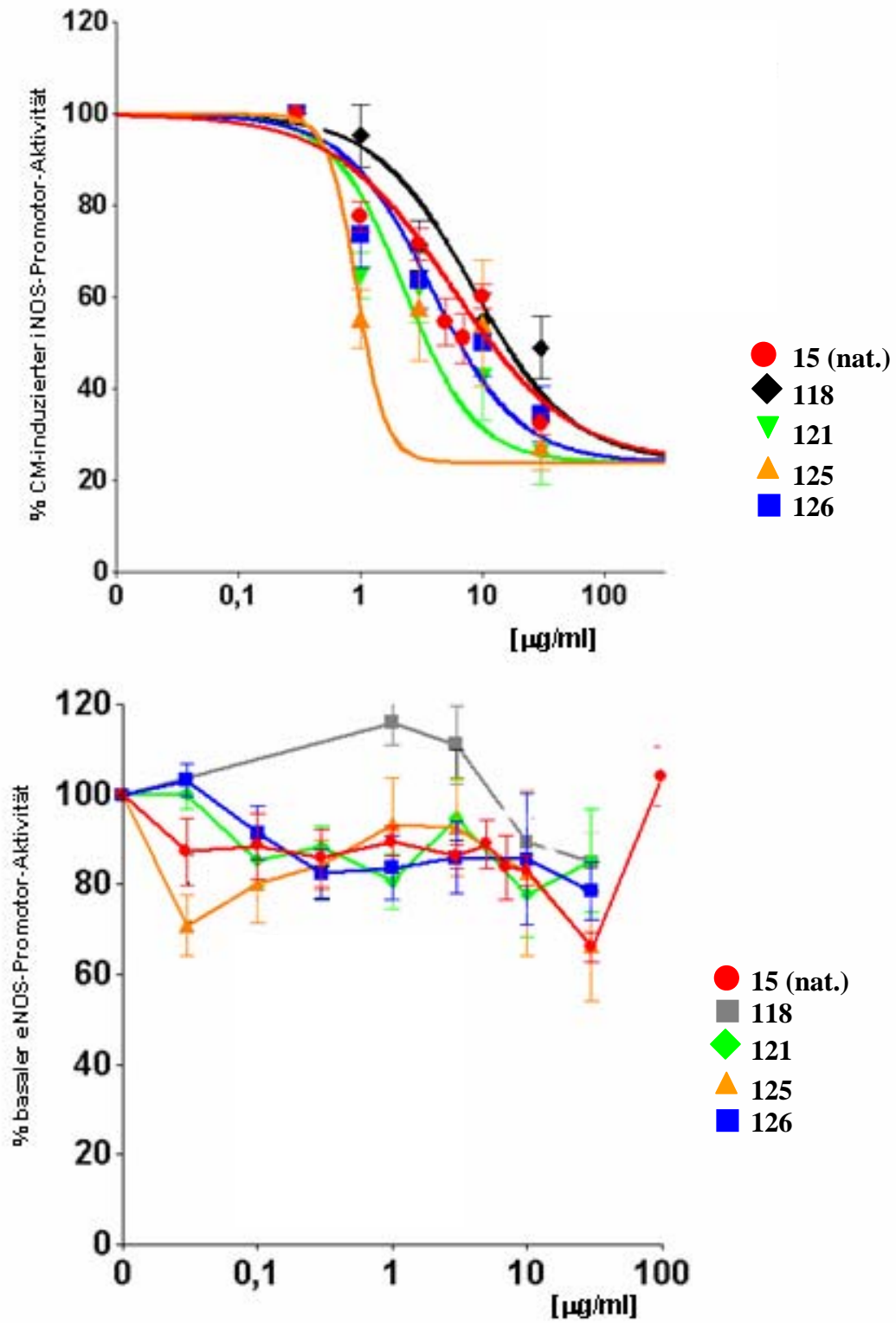
### 6.1 Ergebnisse der biologischen Evaluierung

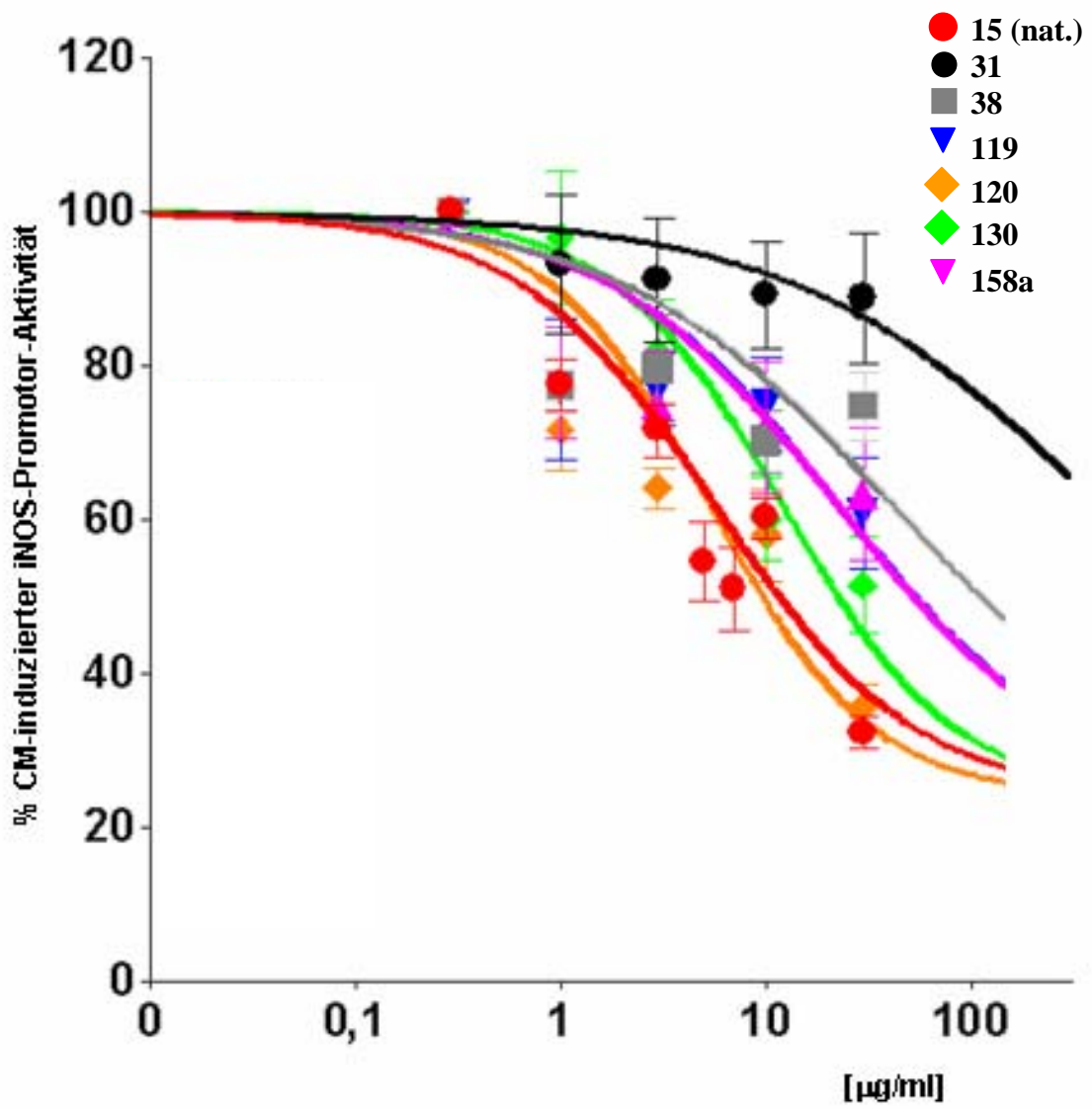
#### Verzeichnis der getesteten Verbindungen

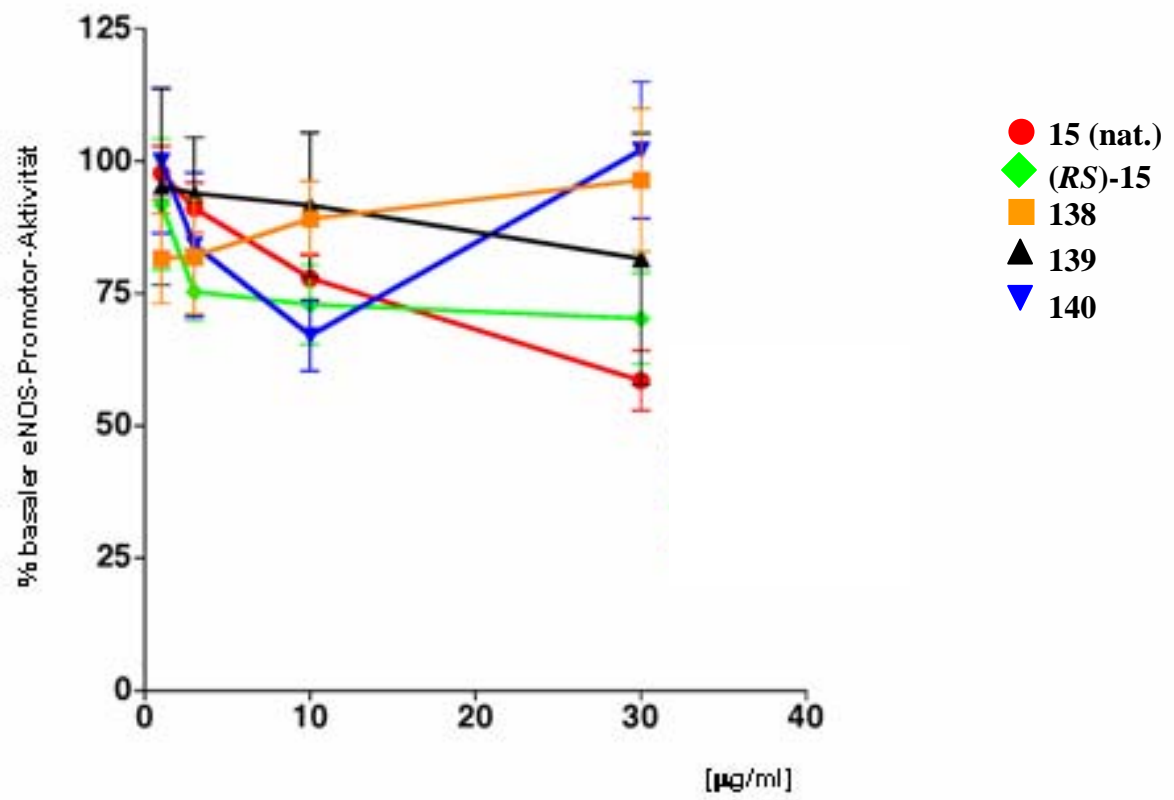
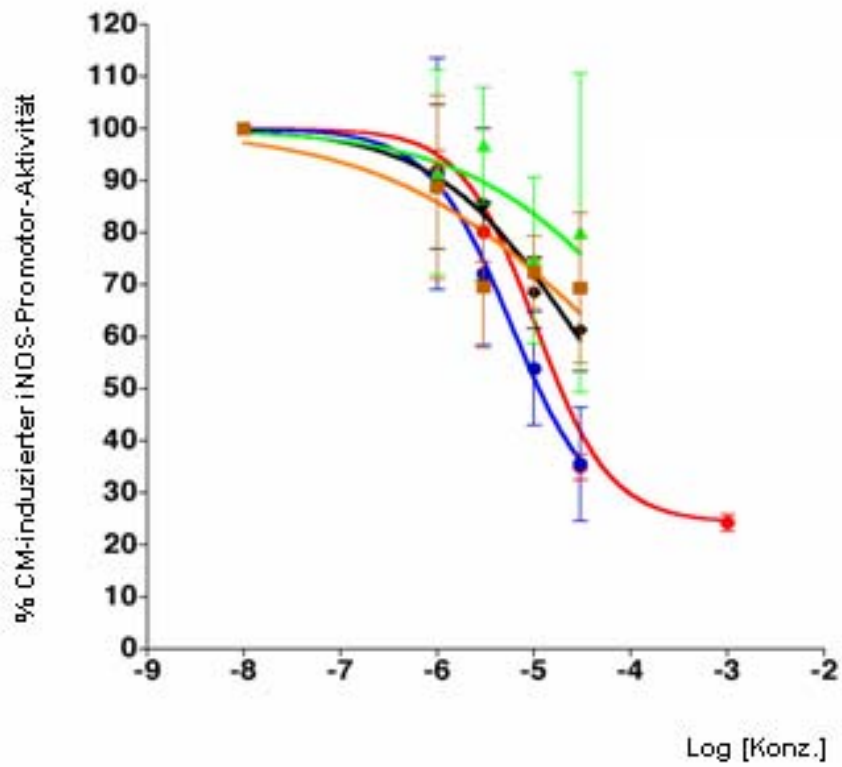


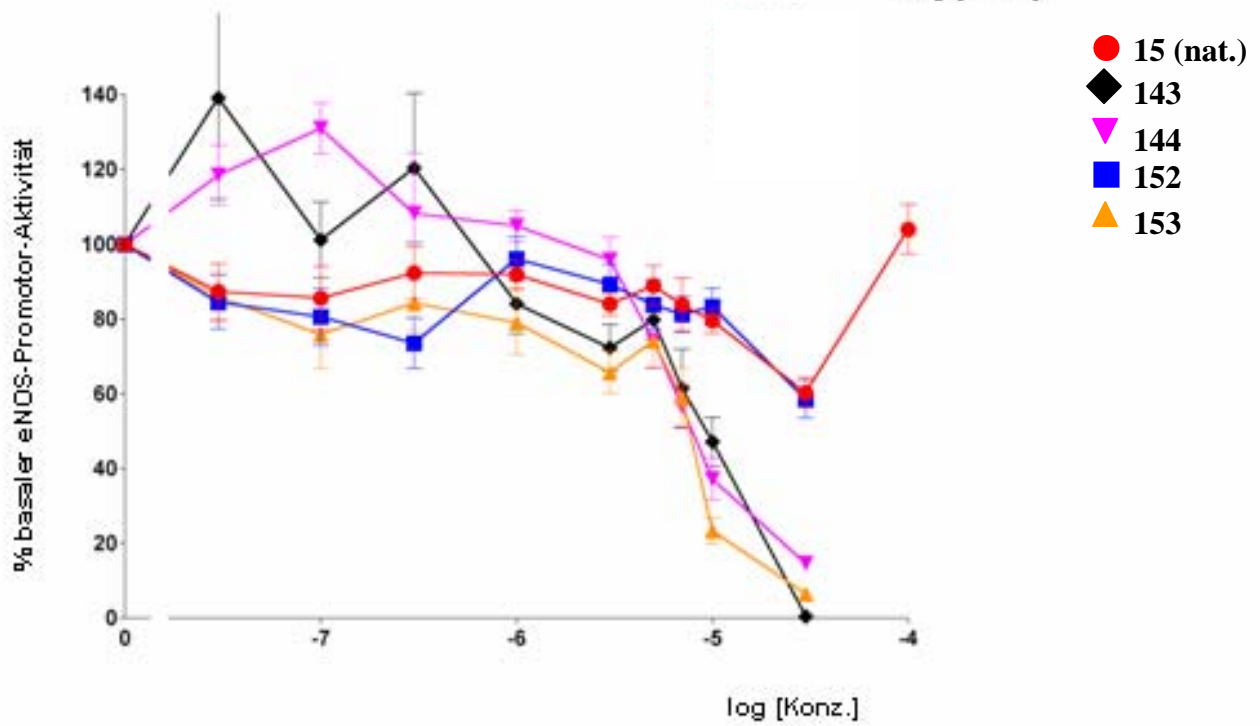
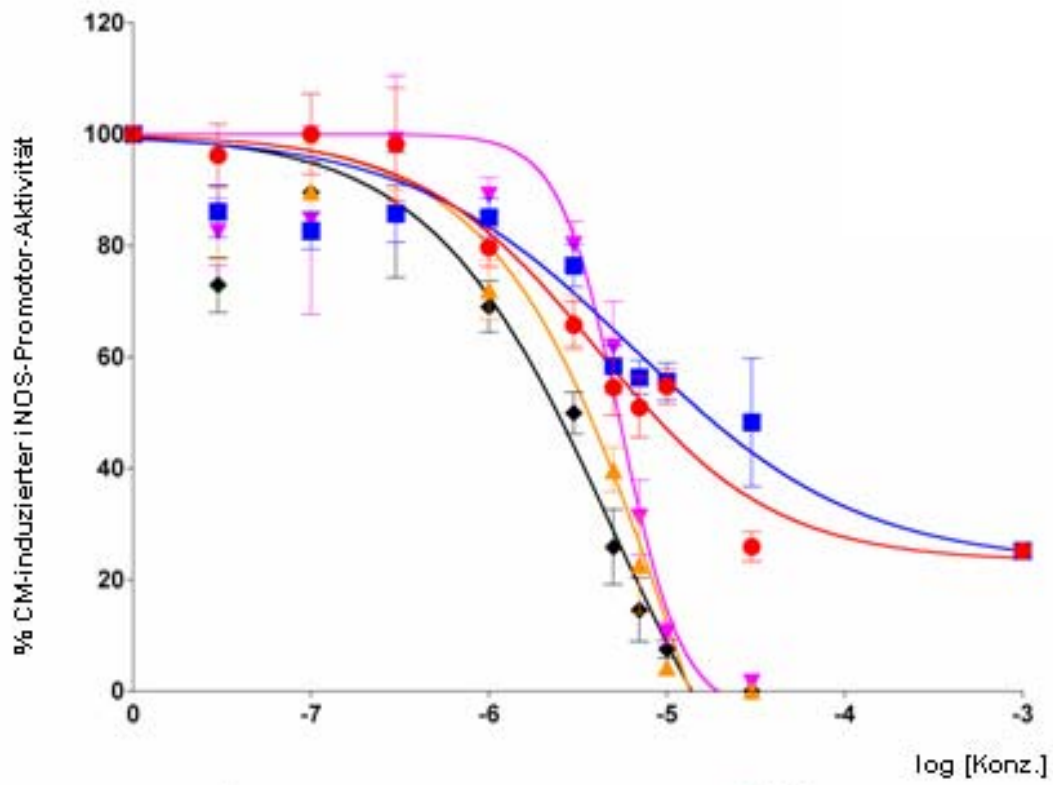


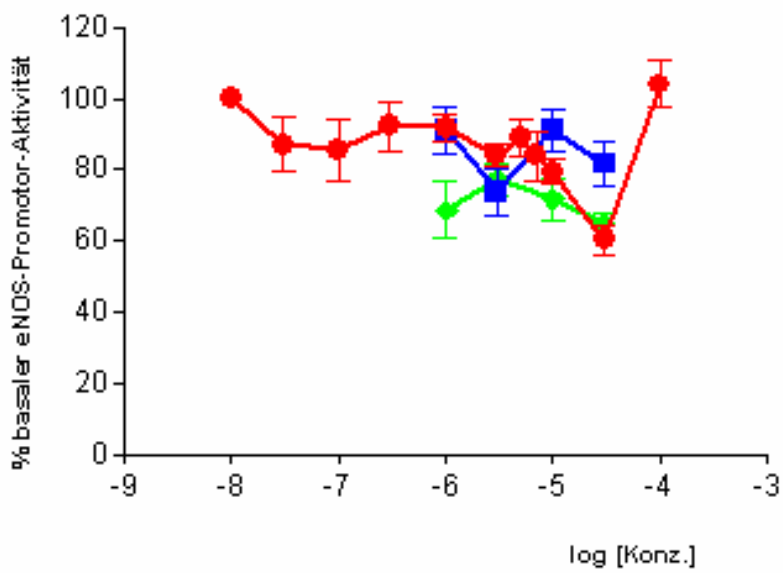
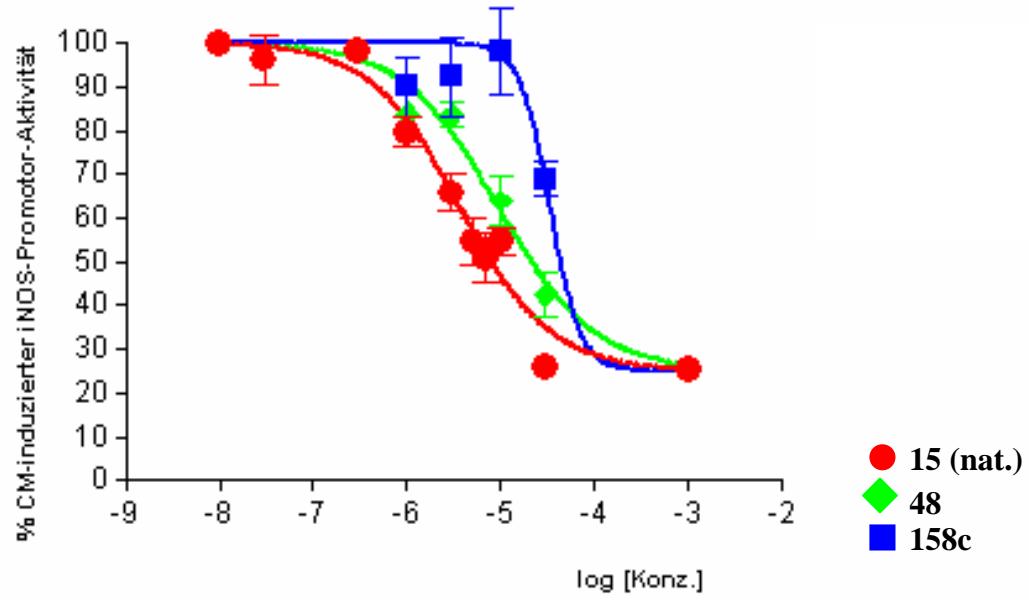
## Reportergen-assays mit iNOS- und eNOS-Promotoren

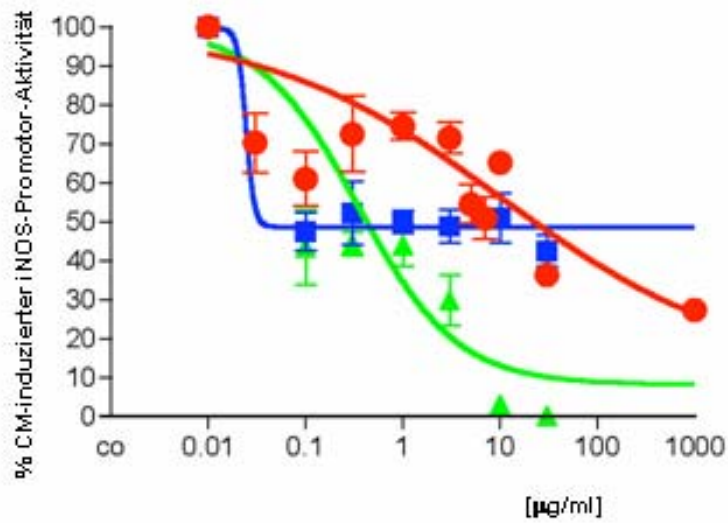




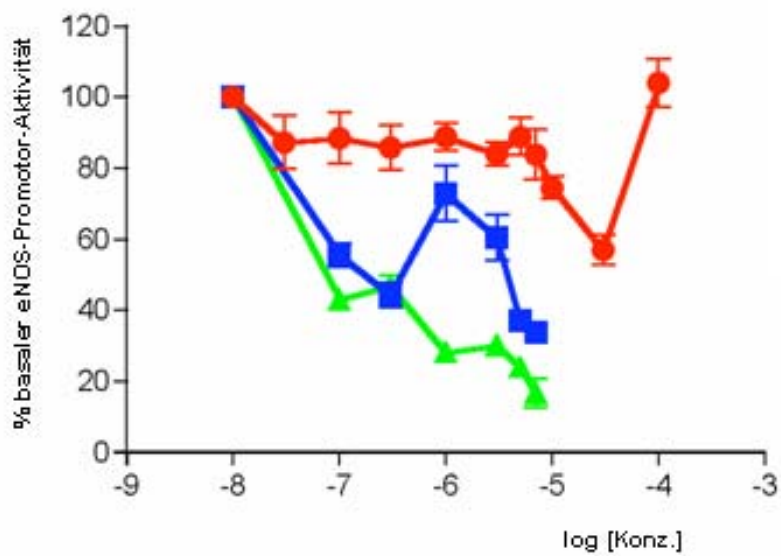




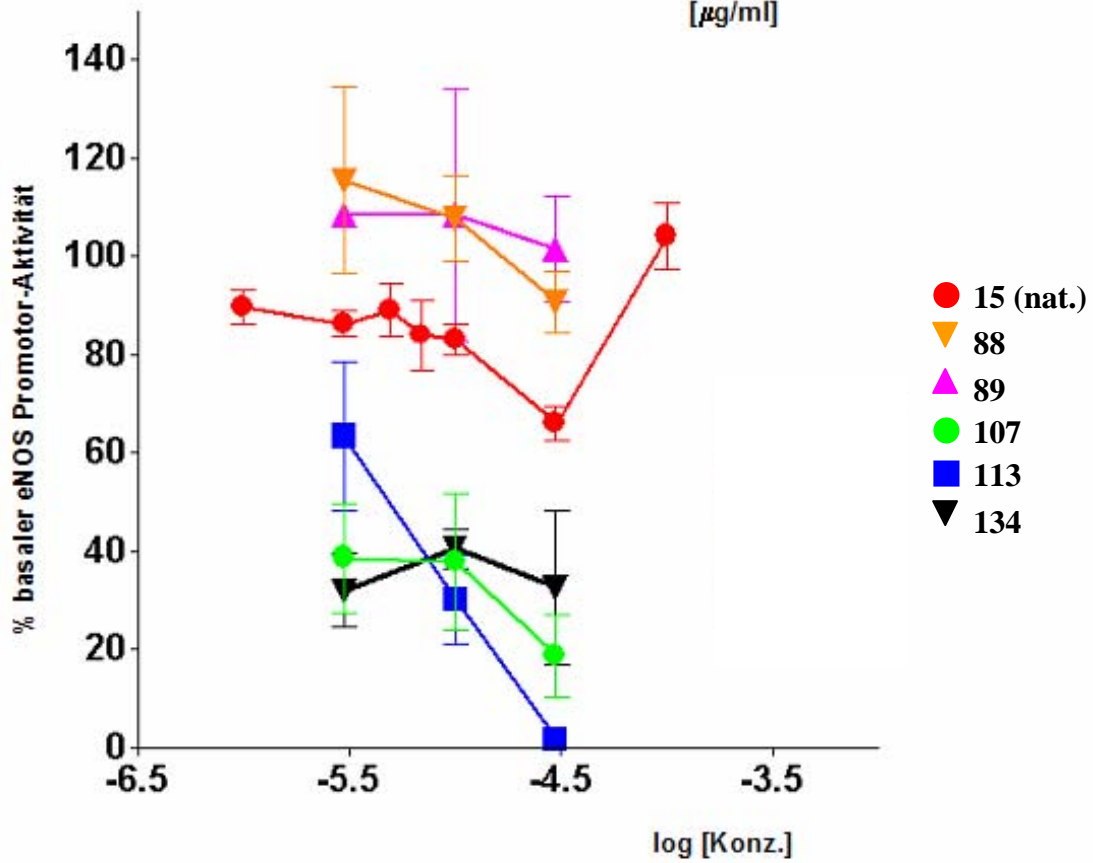
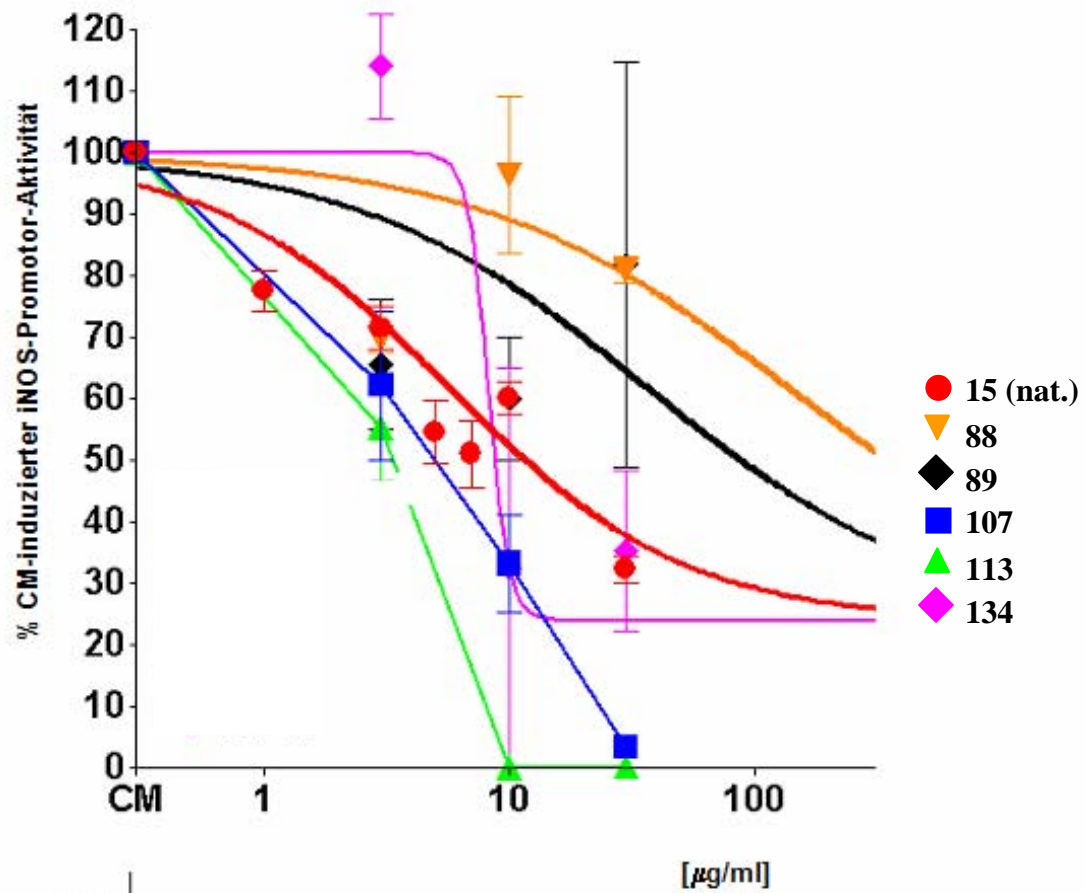


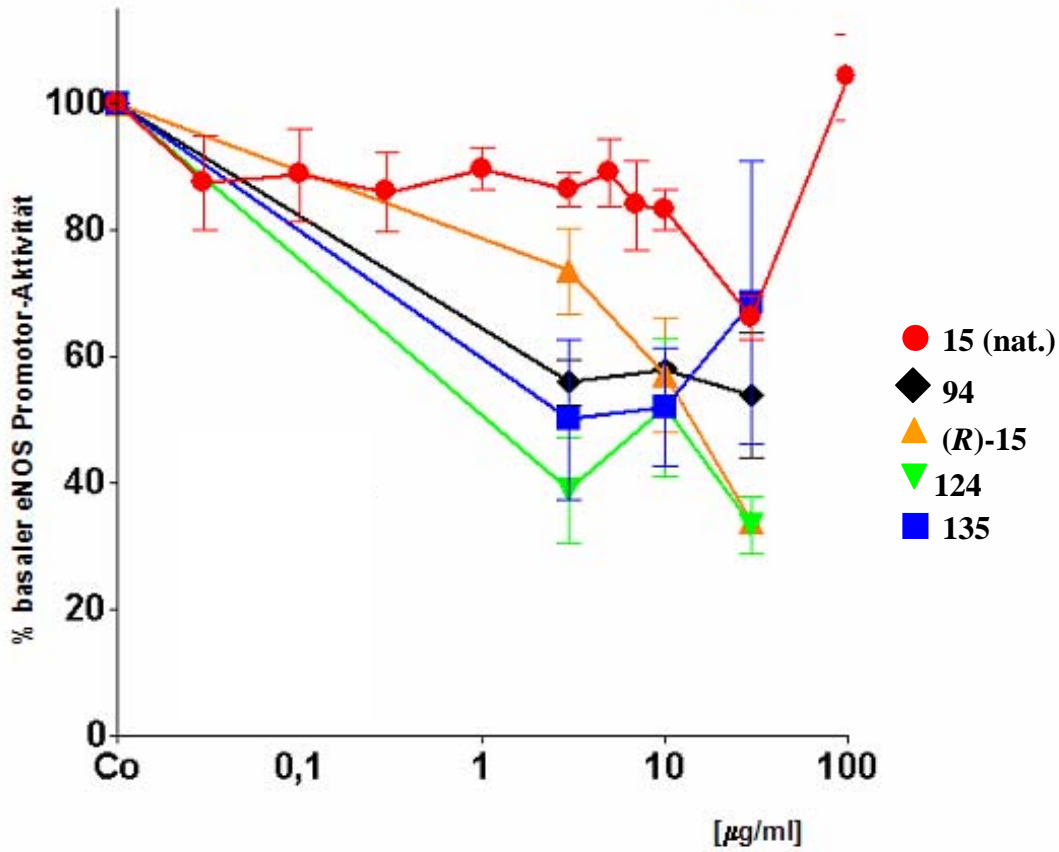
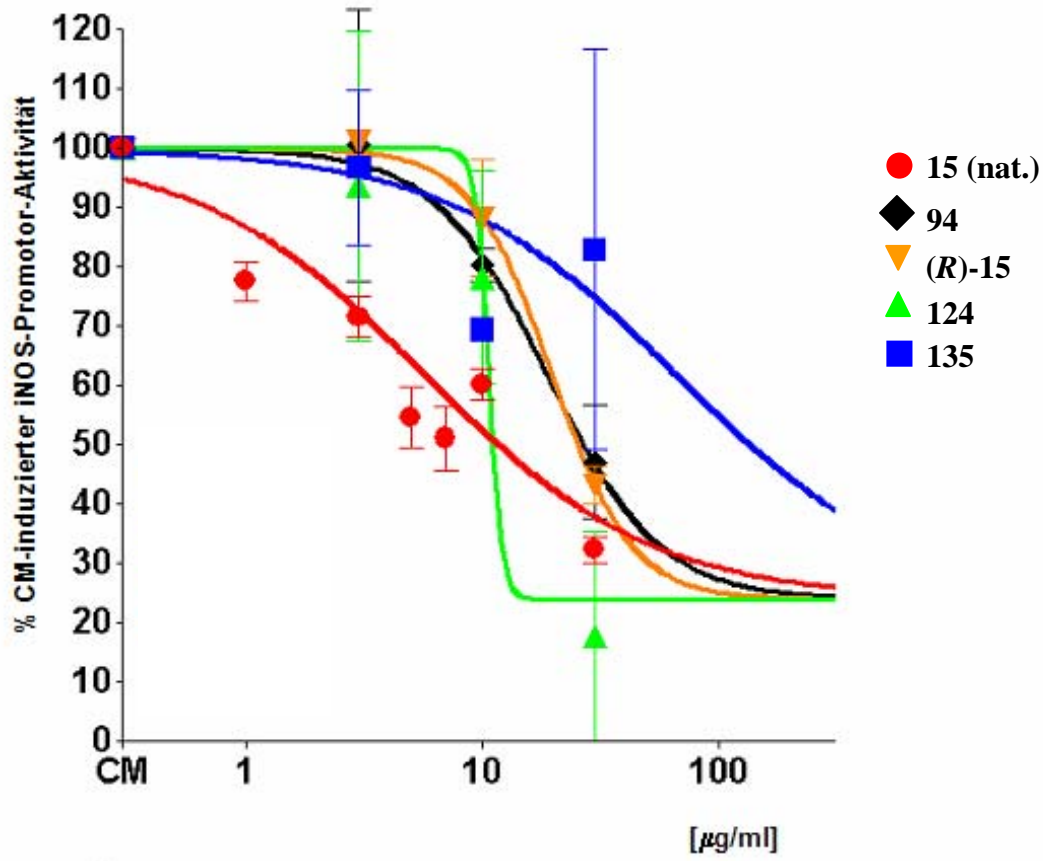


- 15 (nat.)
- 156
- ▲ 158b

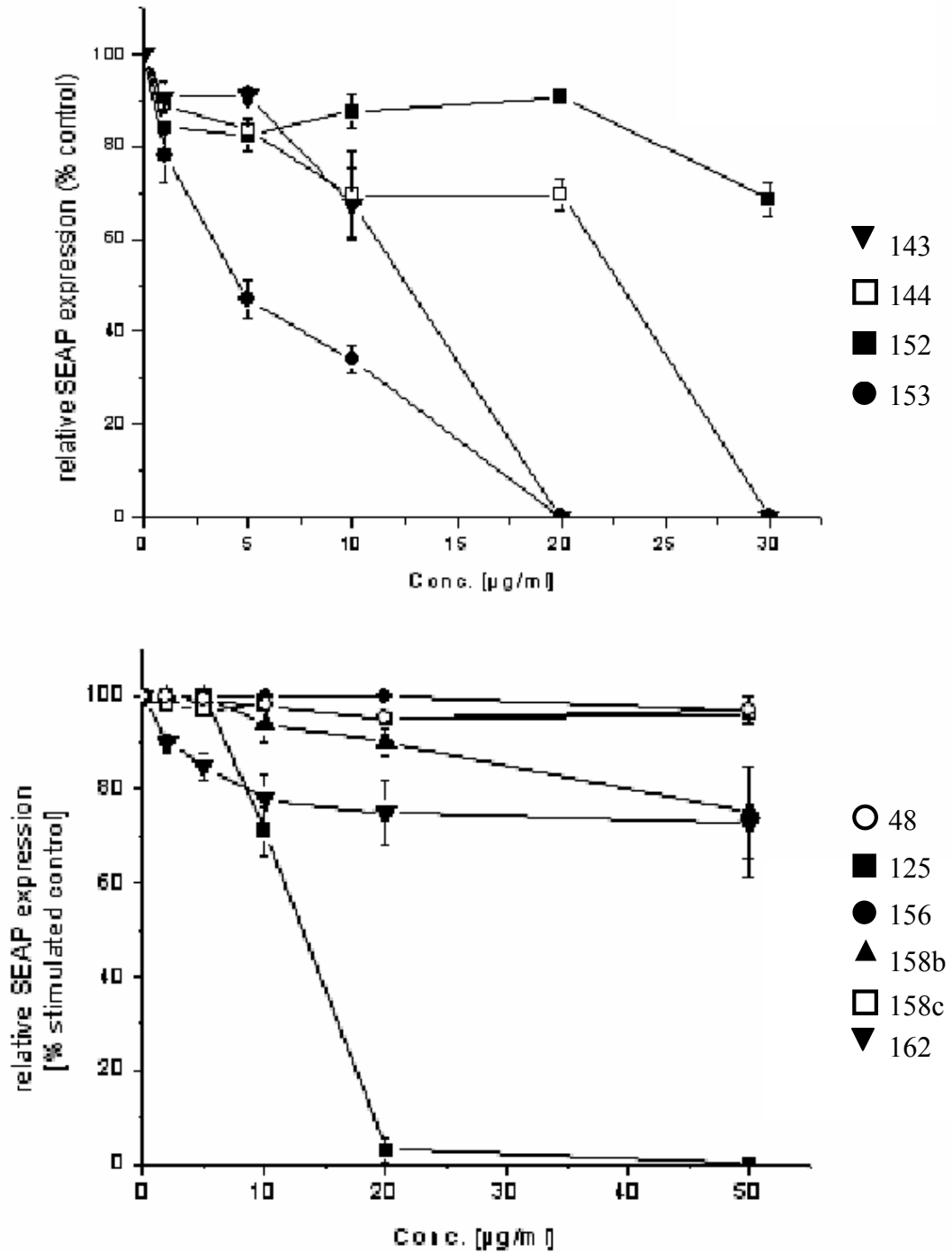


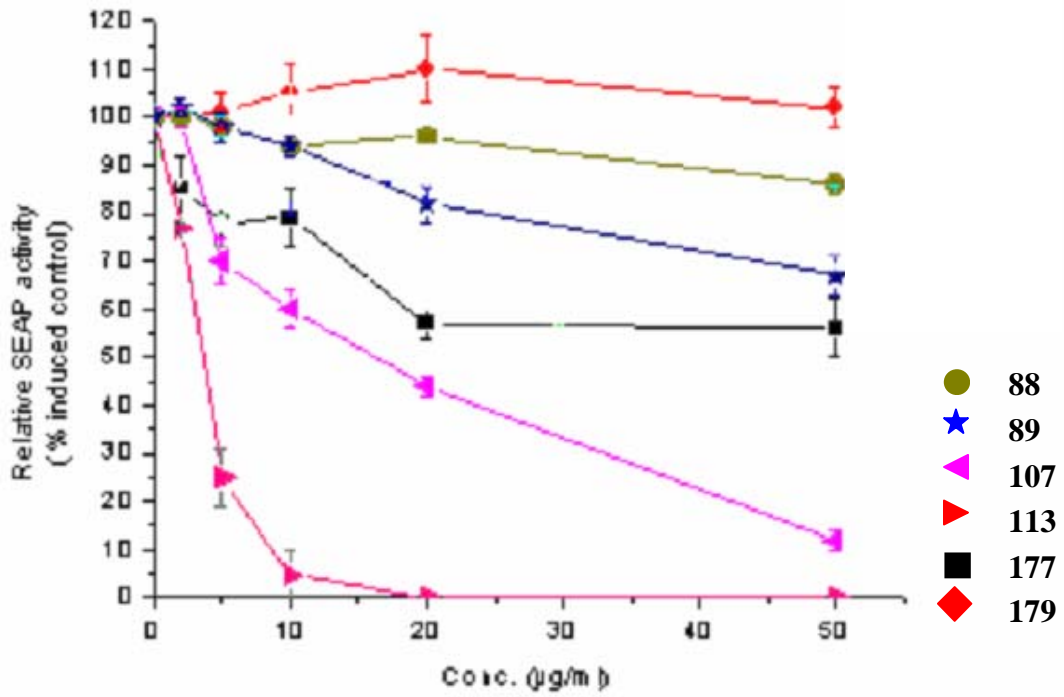
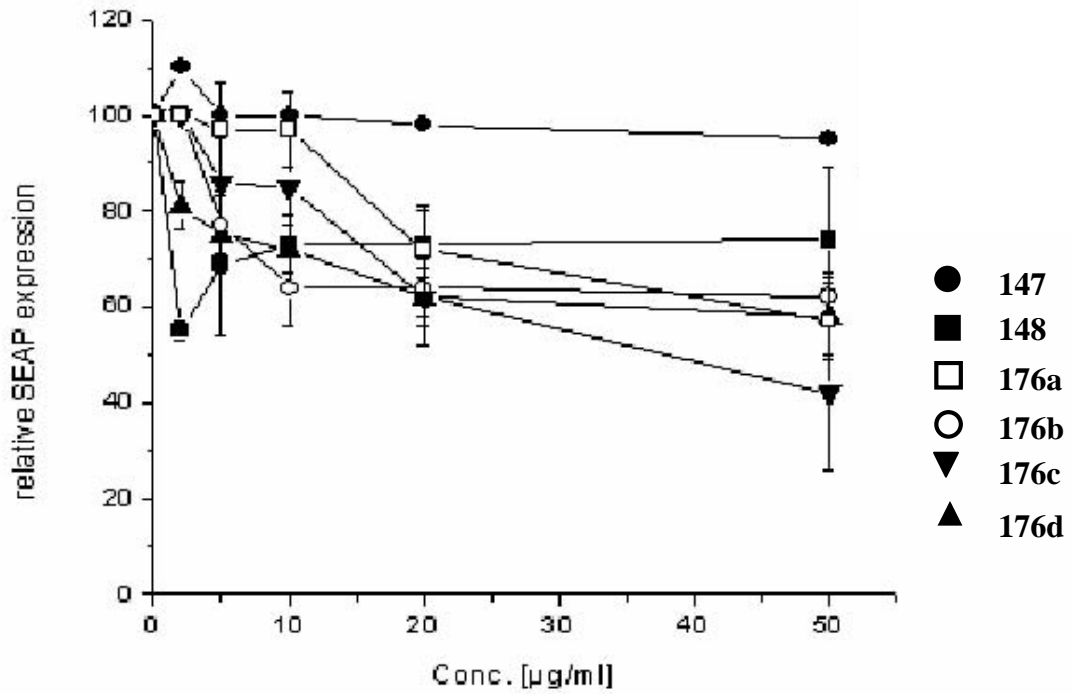


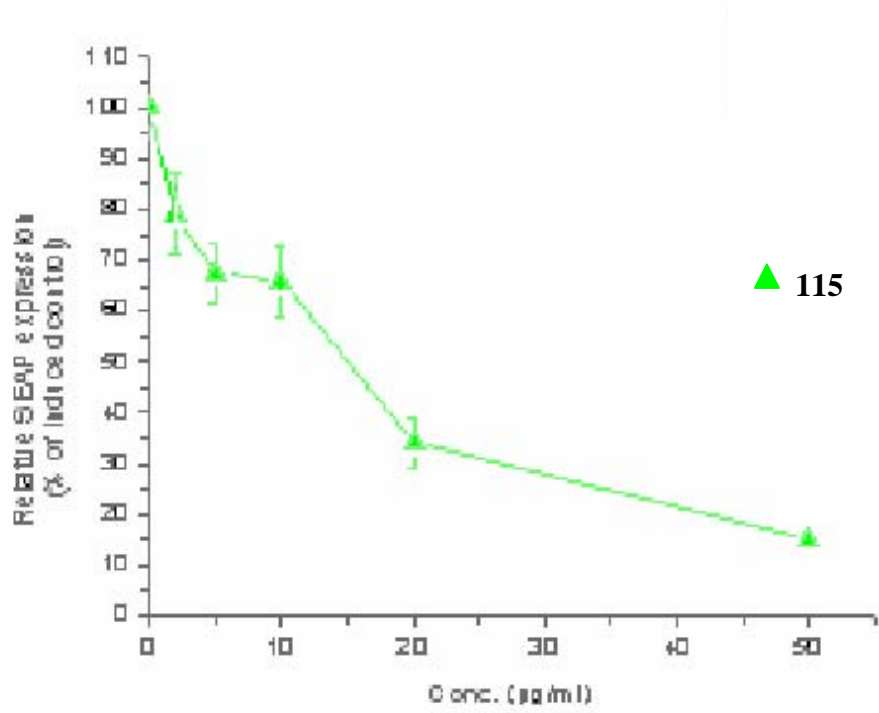
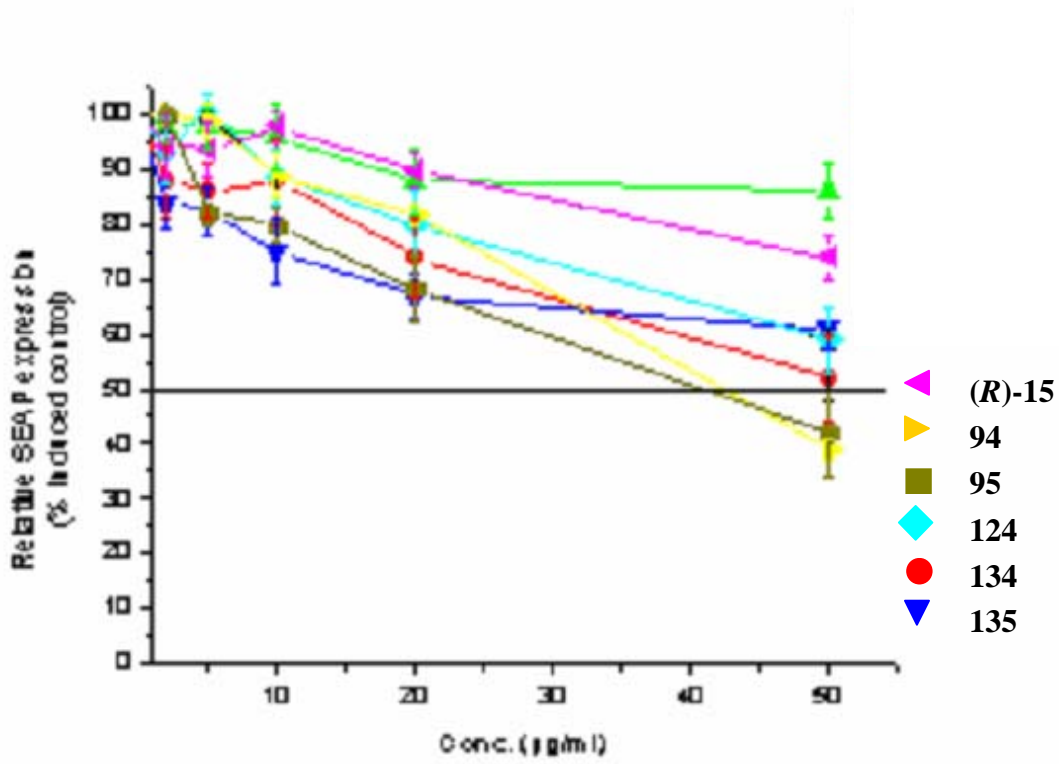




## Reportergen-assay mit GAS-abhängigem Promotor

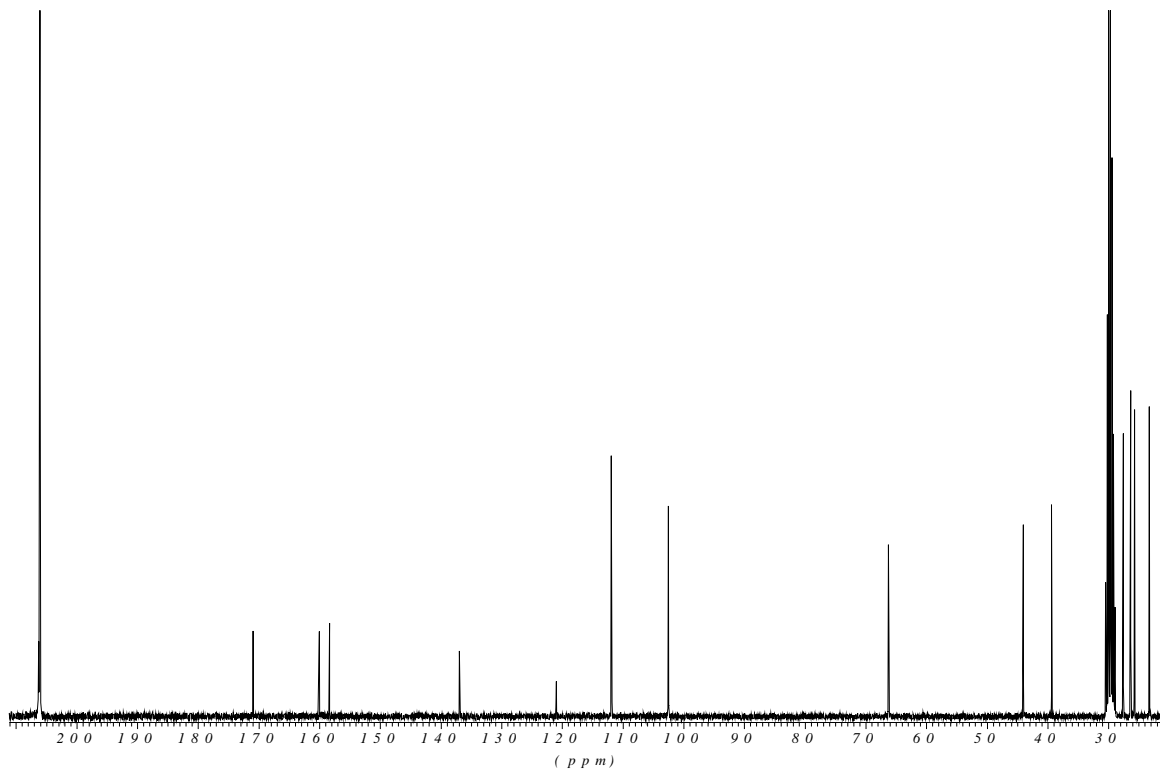
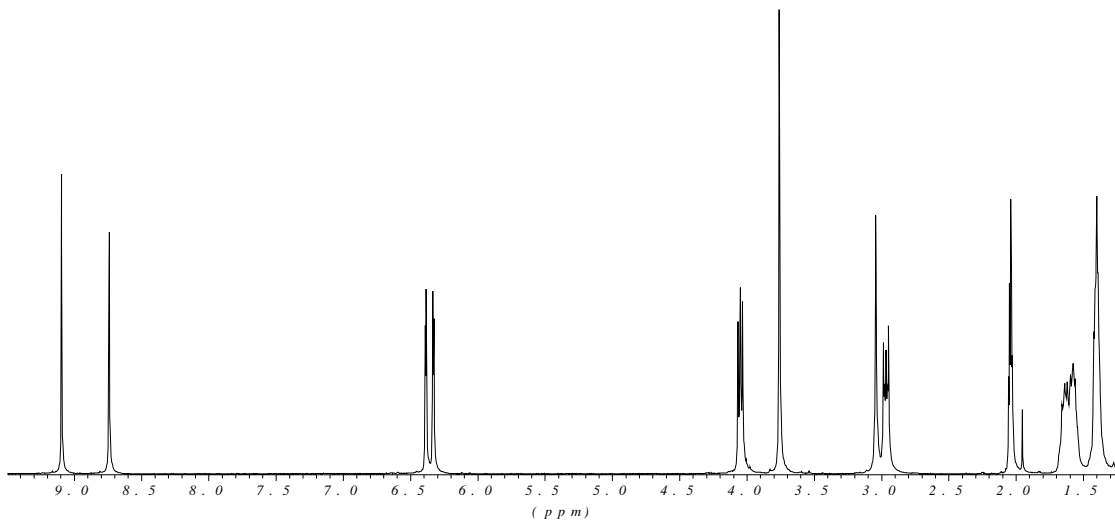
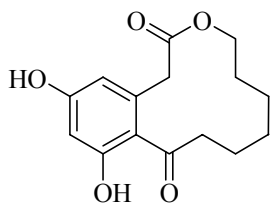


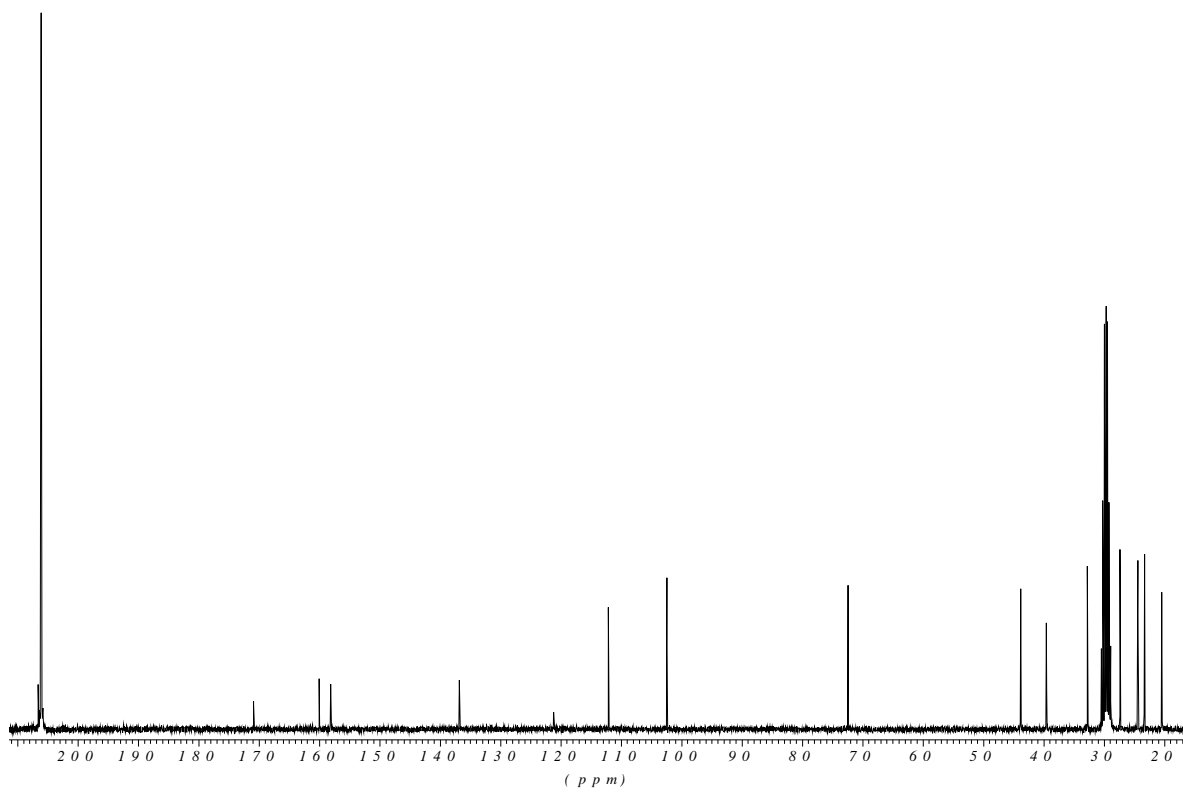
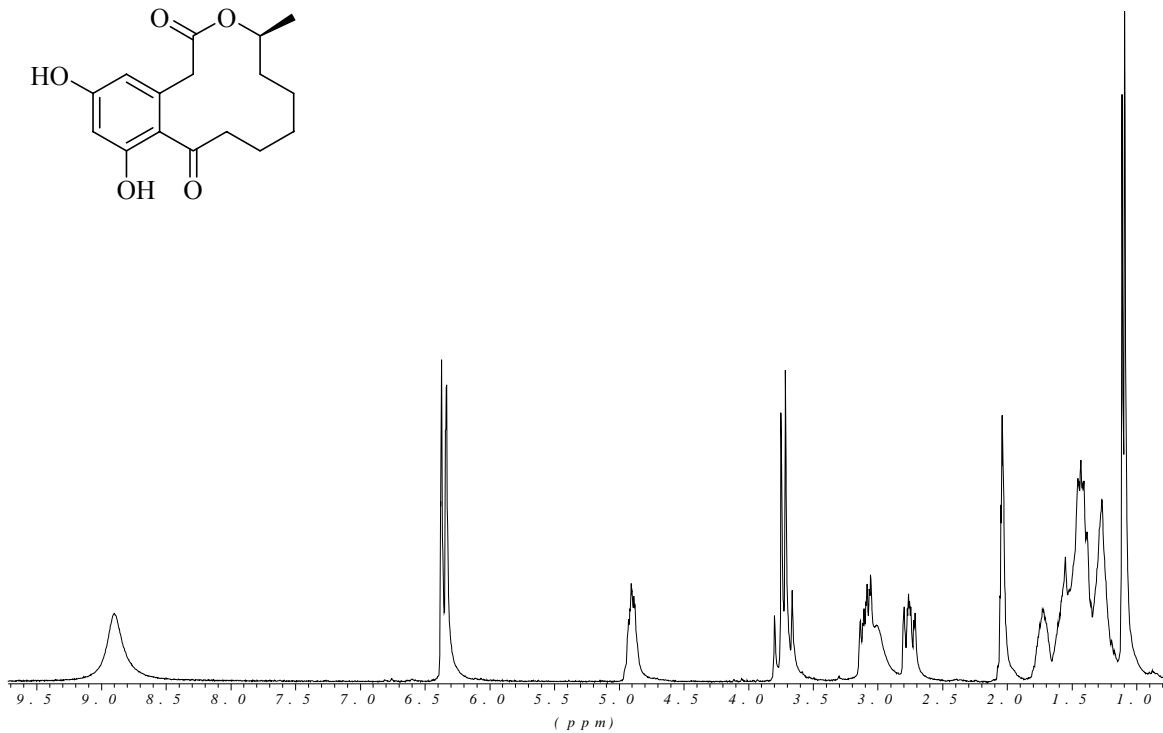
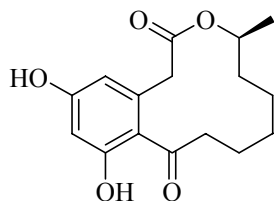


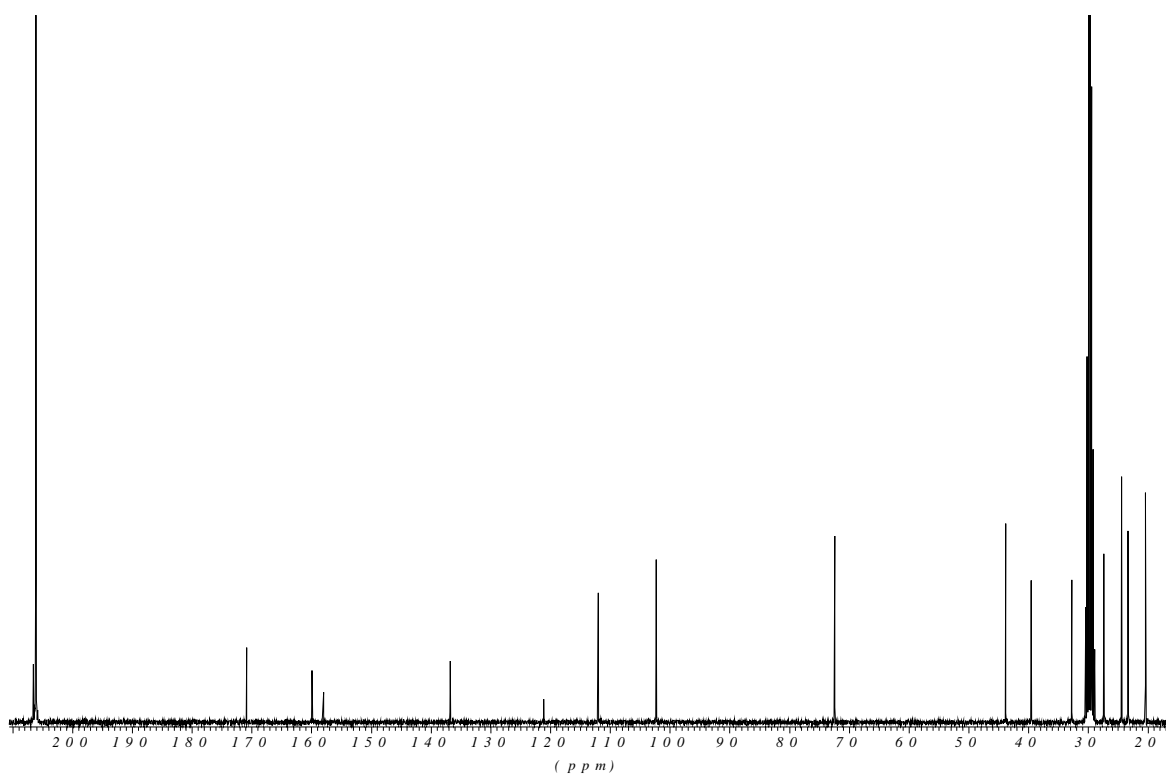
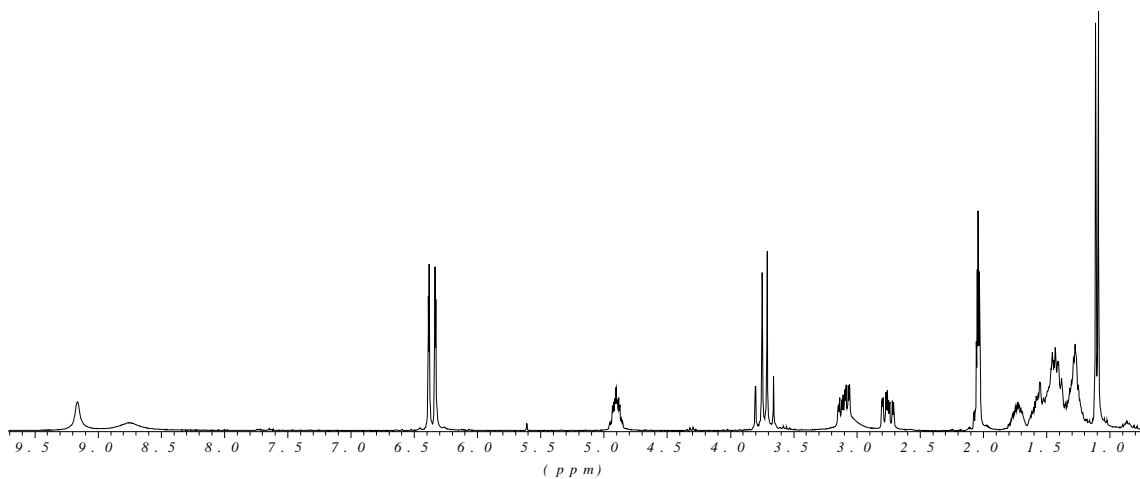
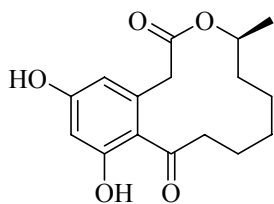


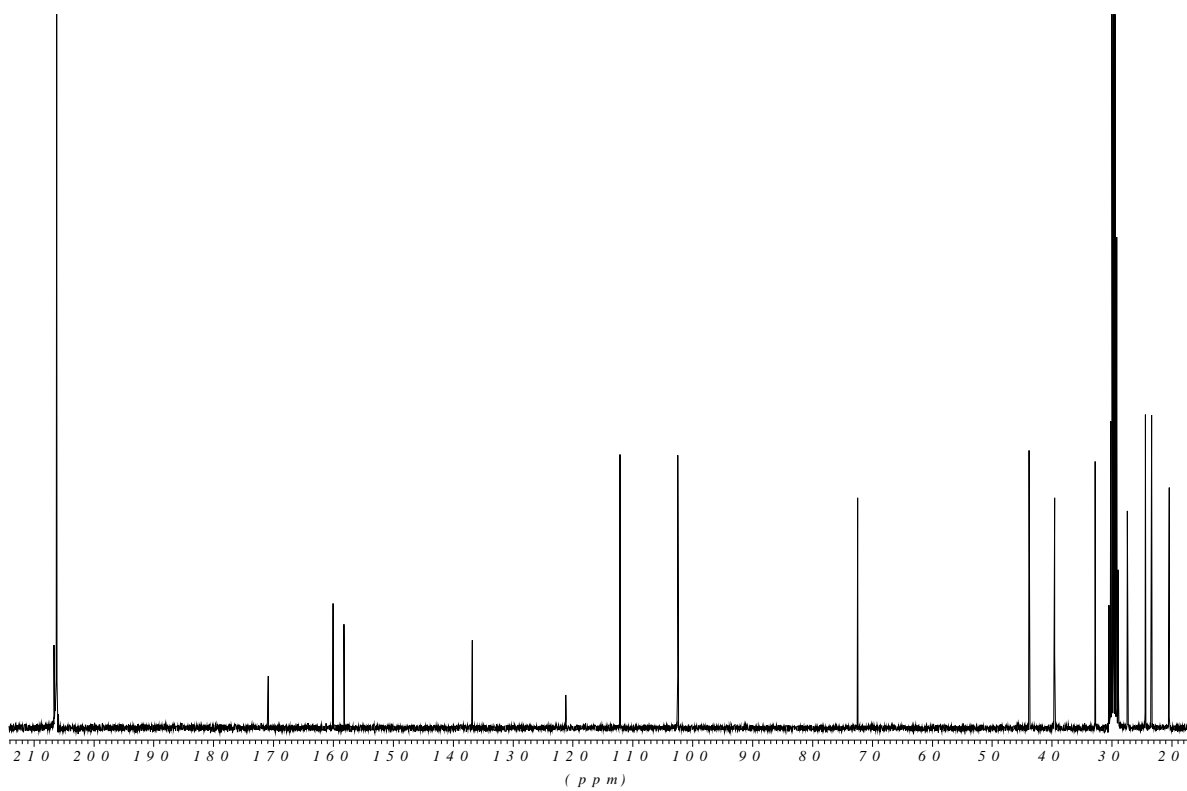
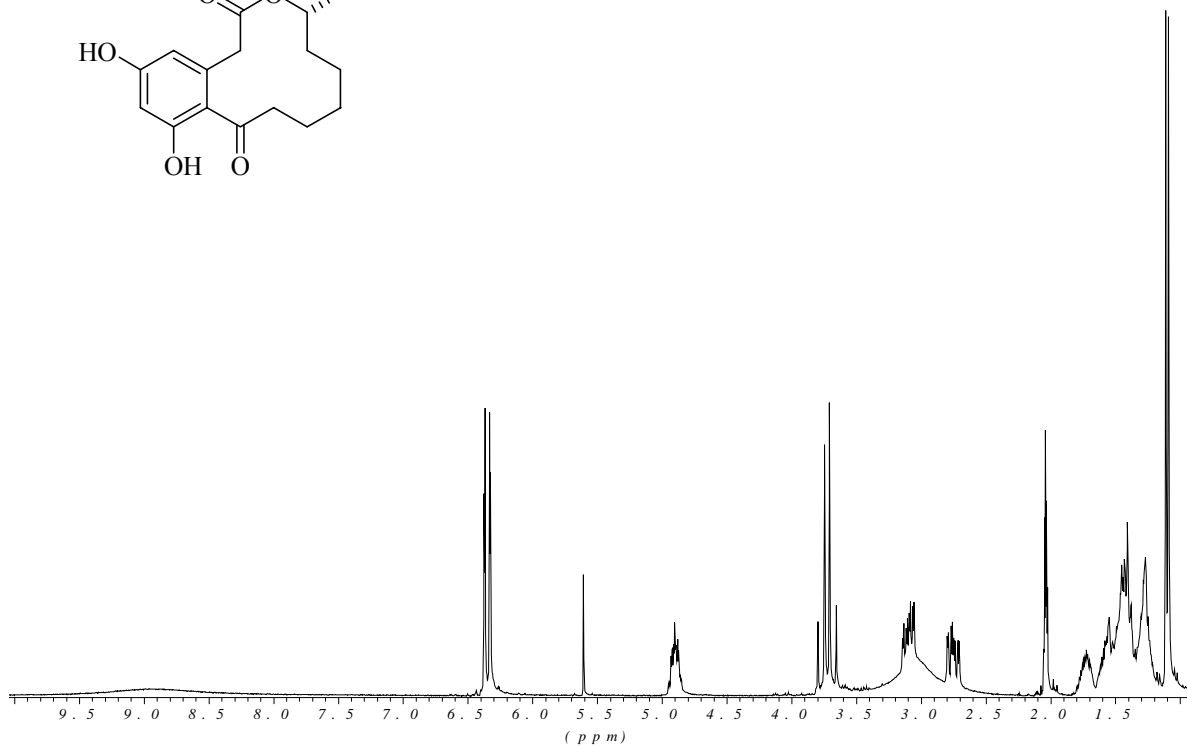
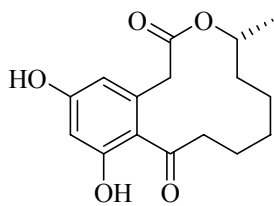
## 6.2 Spektroskopischer Anhang

Im folgenden sind  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren einiger ausgewählter Verbindungen abgebildet.

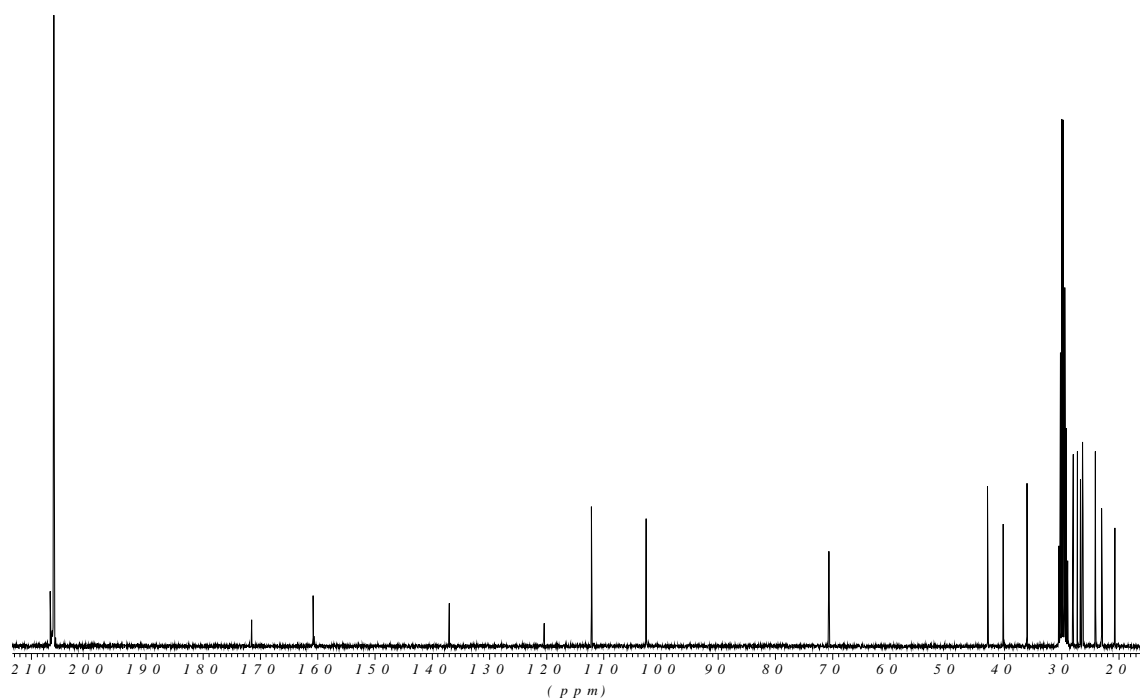
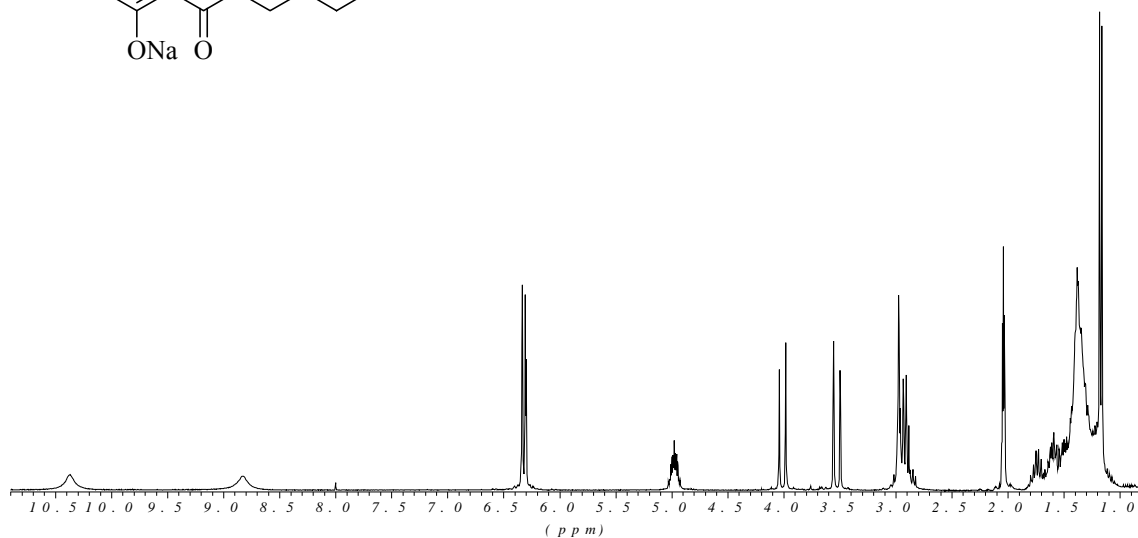
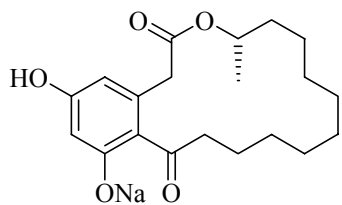
**15-Desmethylcurvlarin 48 (Aceton-d<sub>6</sub>)**

**(S)-Curvularin 15 (isoliert aus Basidiomycet, Aceton-d<sub>6</sub>)**

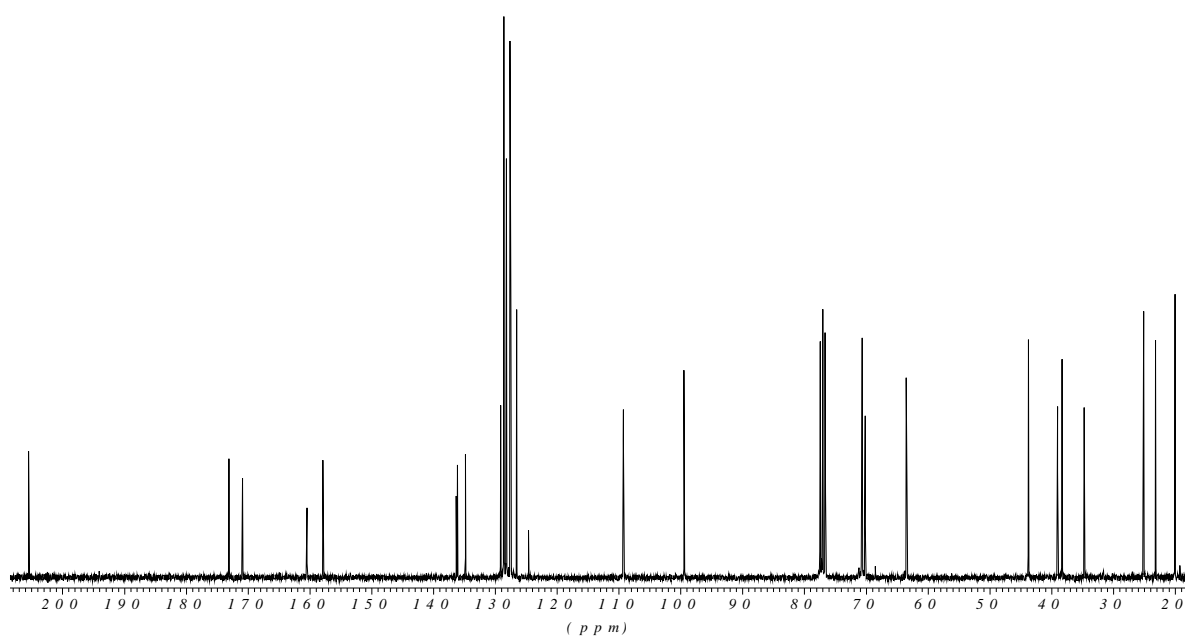
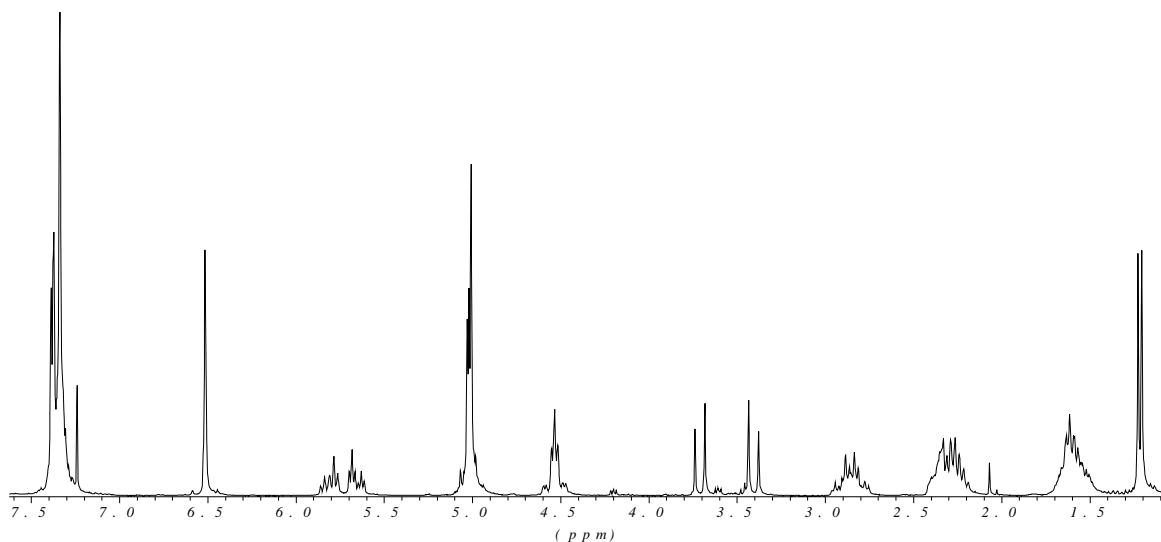
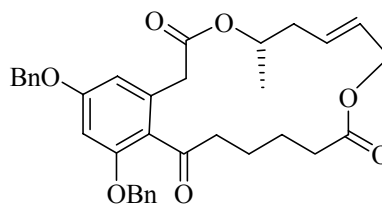
**(S)-Curvularin 15 (Aceton-d<sub>6</sub>)**

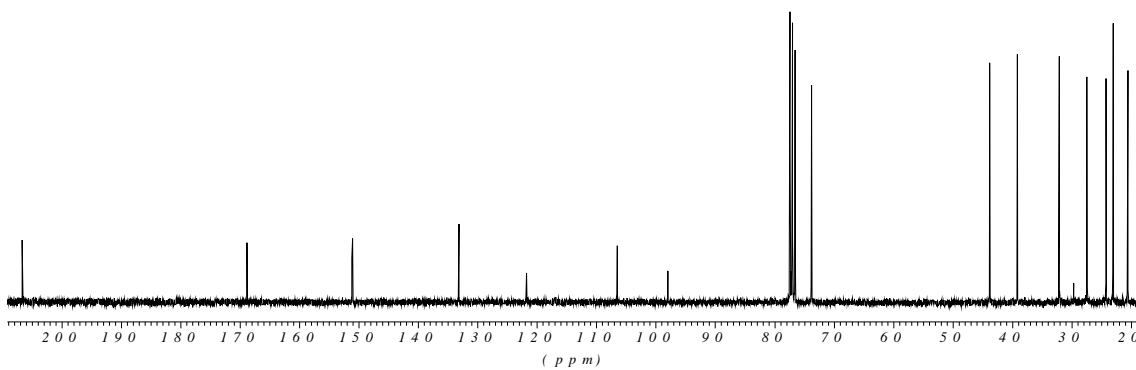
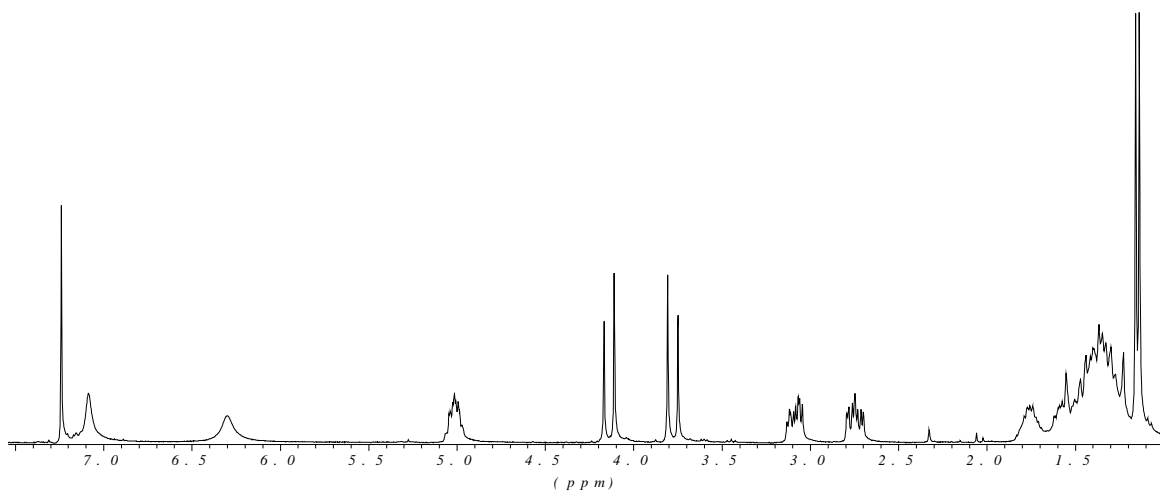
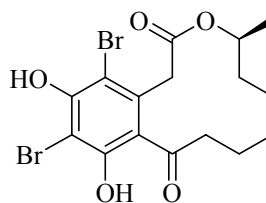
**(R)-Curvularin (R)-15 (Aceton-d<sub>6</sub>)**

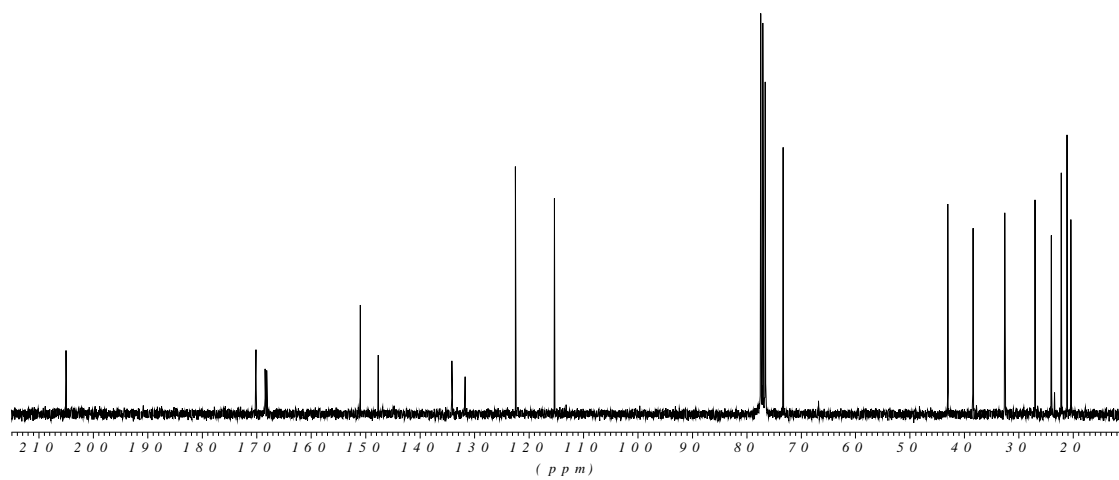
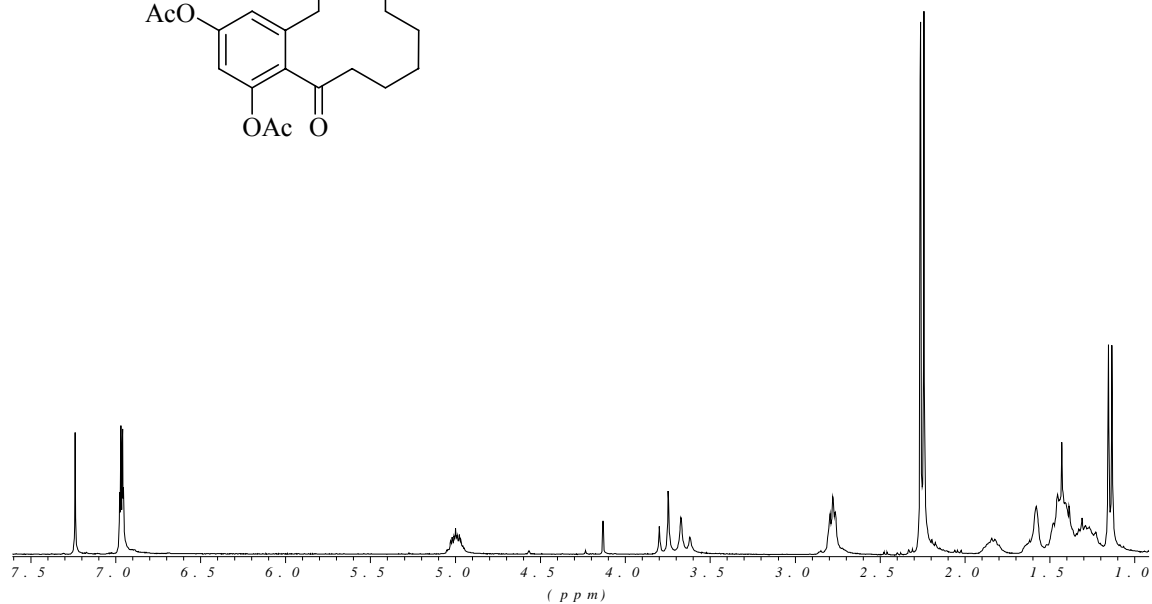
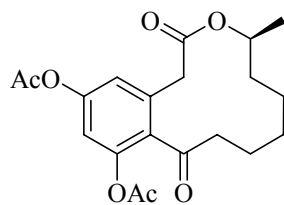
**(4S)-15,17-Dihydroxy-4-methyl-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decahydro-2H-3-benzoxacyclohexadecen-2,14(1H)-dion 113 (Aceton-d<sub>6</sub>)**

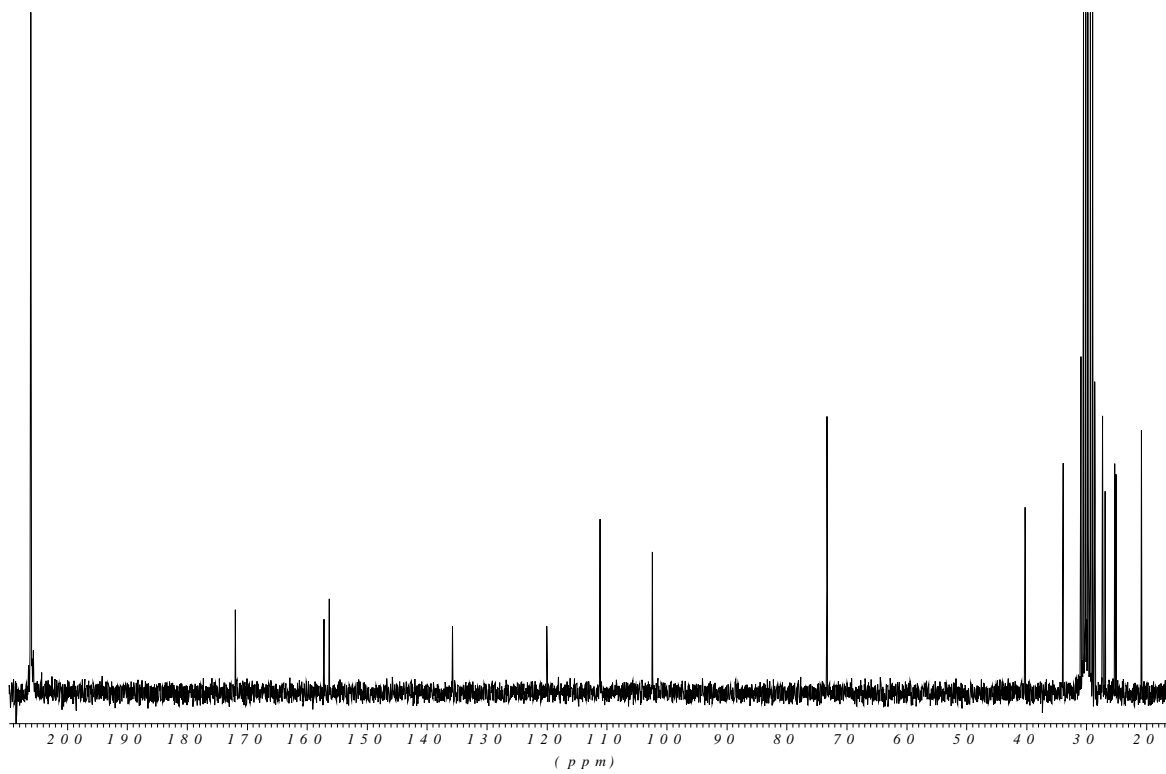
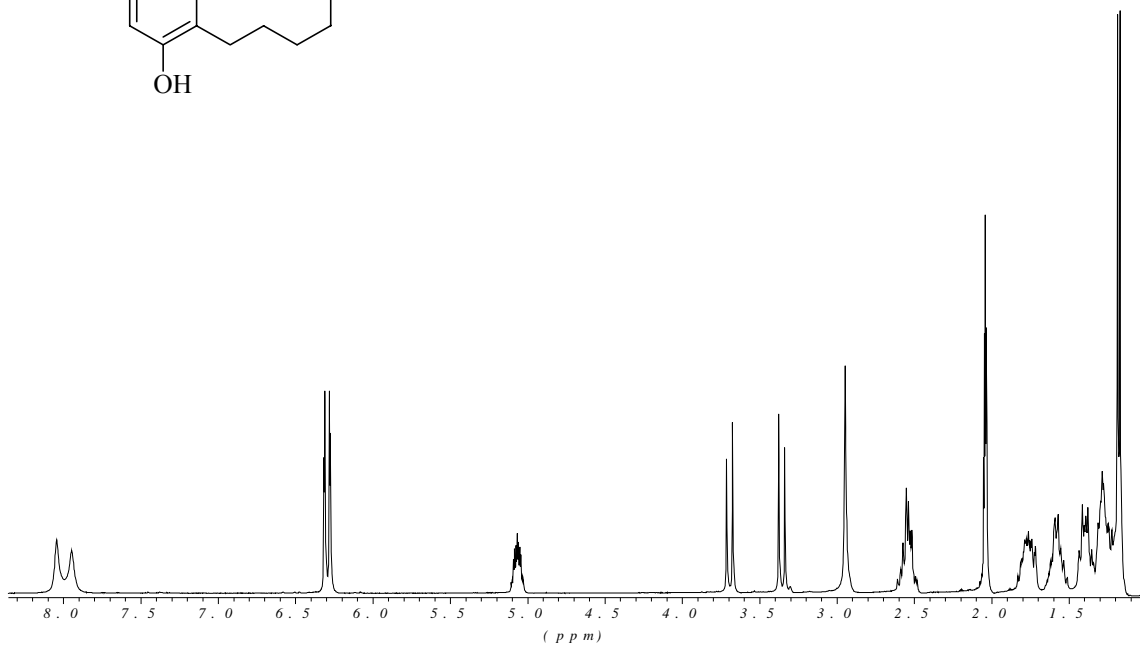
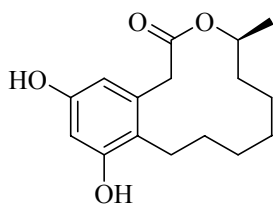


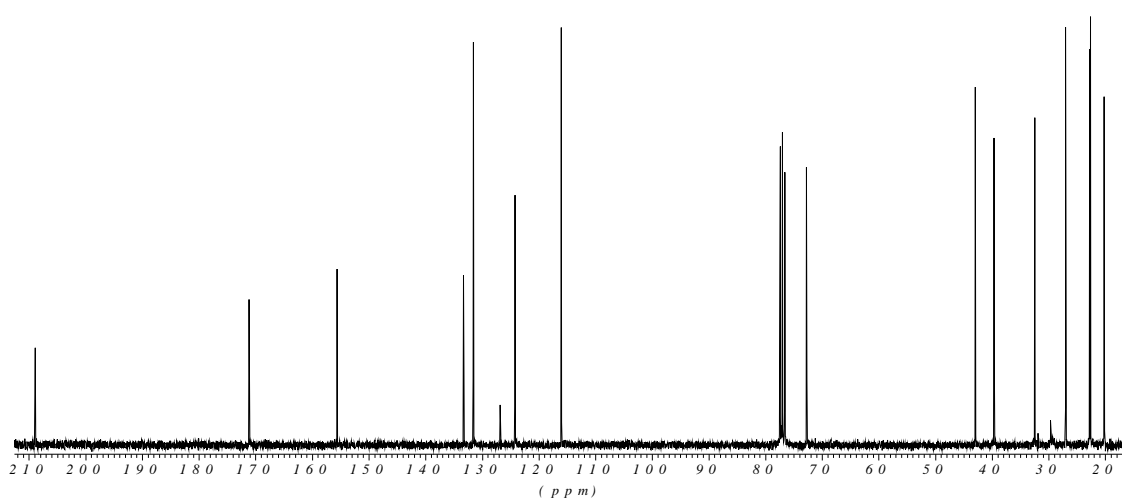
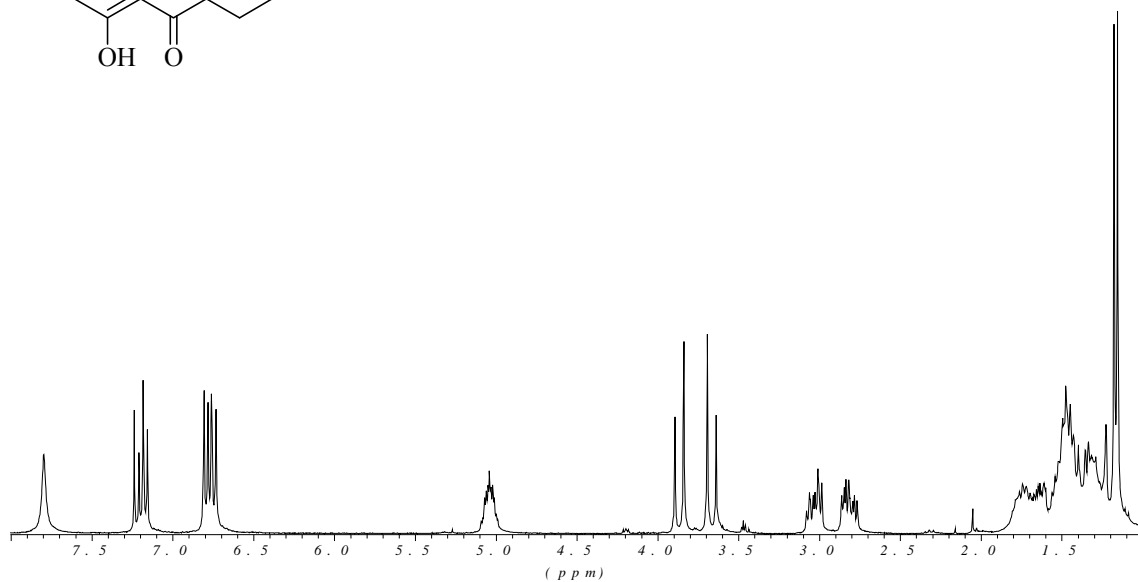
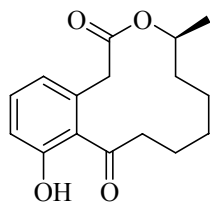
**(4*S*)-16,18-Bis(benzyloxy)-4-methyl-5,8,11,12,13,14-hexahydro-2*H*,4*H*-3,9-benzodioxacycloheptadecen-2,10,15(1*H*)-trion (*E*)-114 (CDCl<sub>3</sub>)**

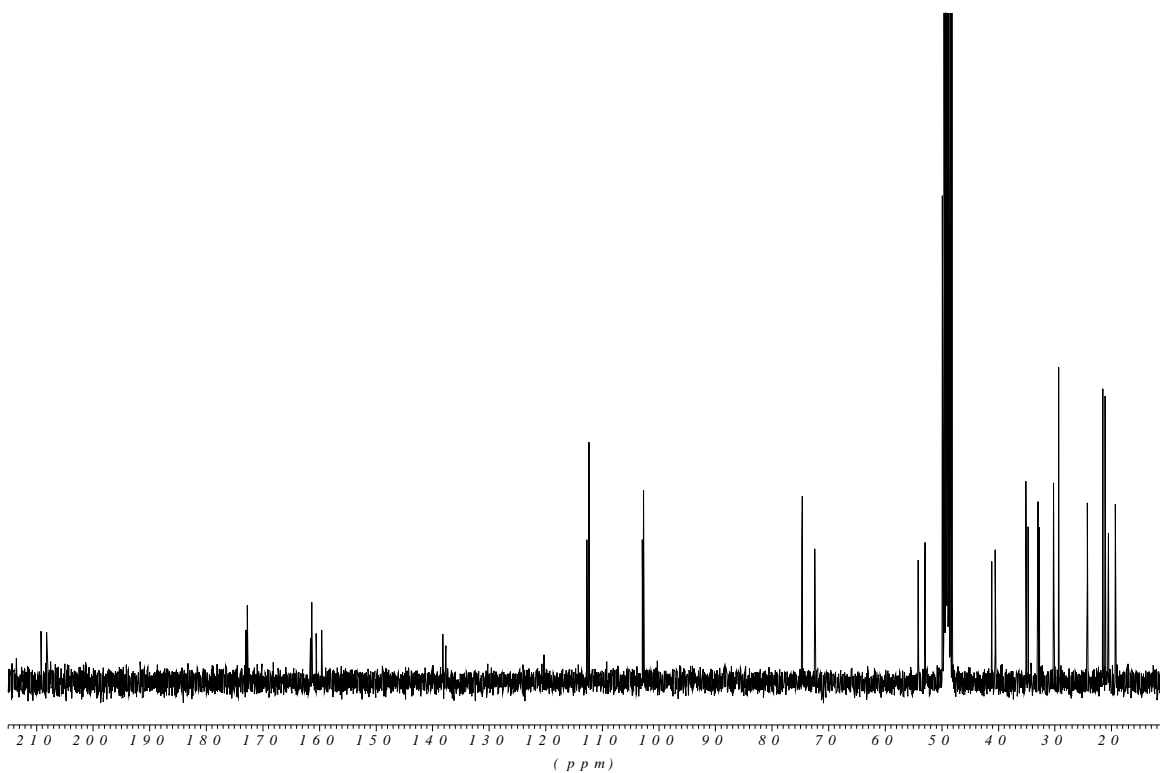
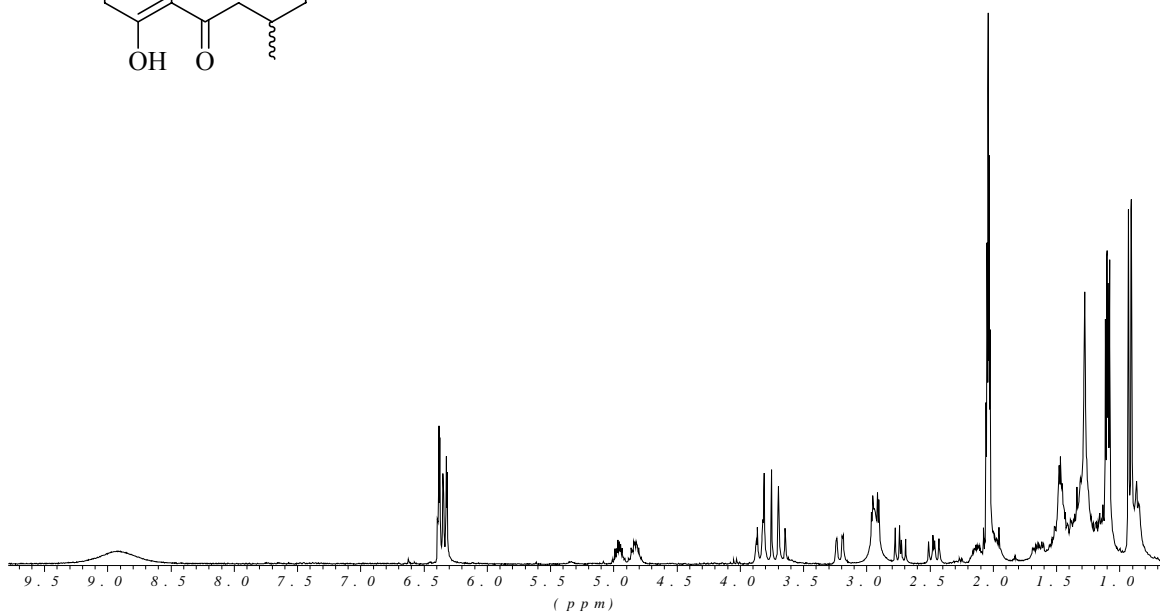
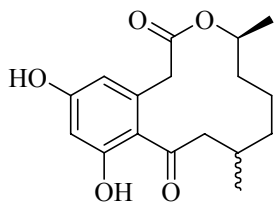


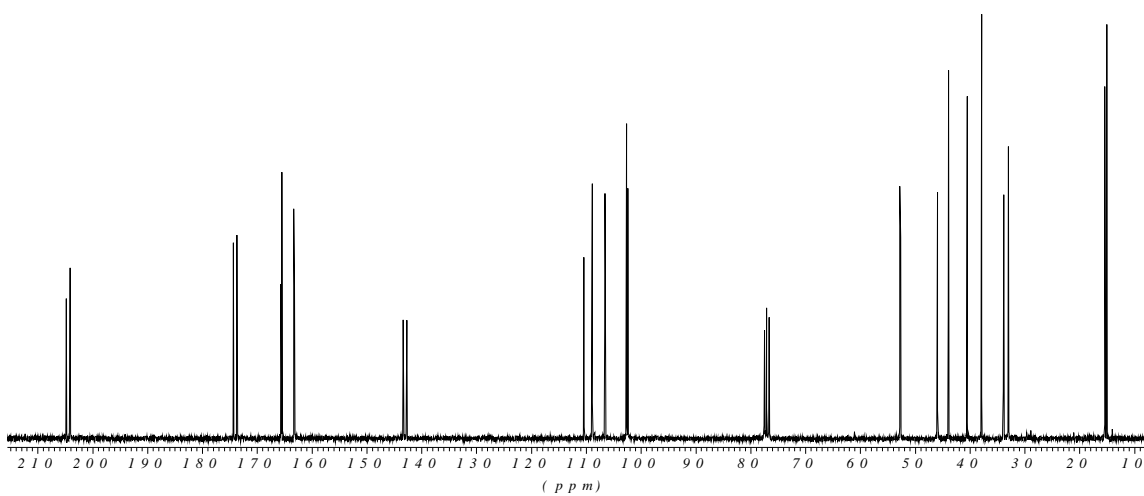
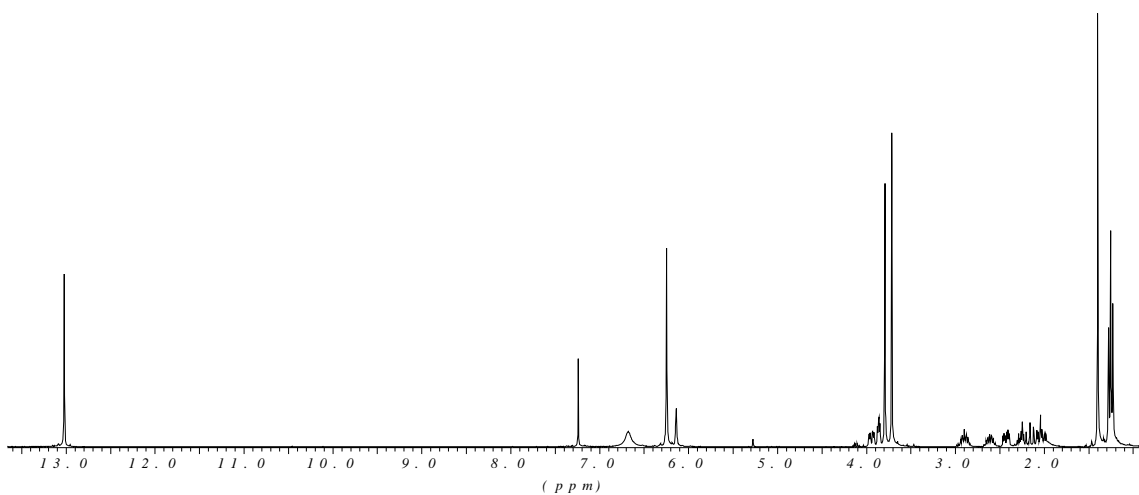
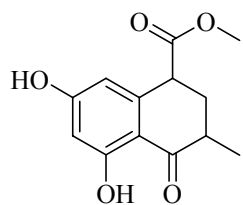
**(S)-Dibromcurvularin 121 (CDCl<sub>3</sub>)**

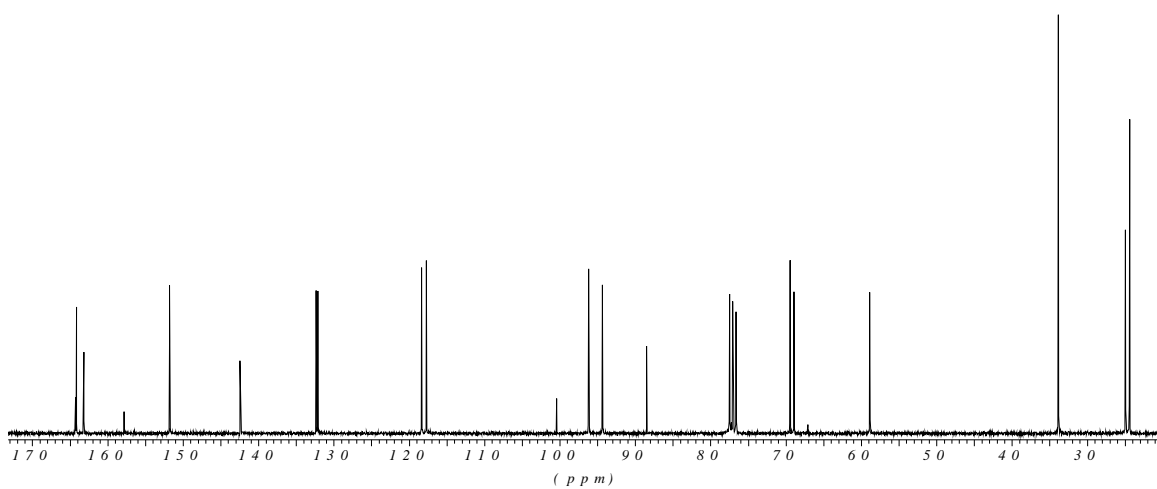
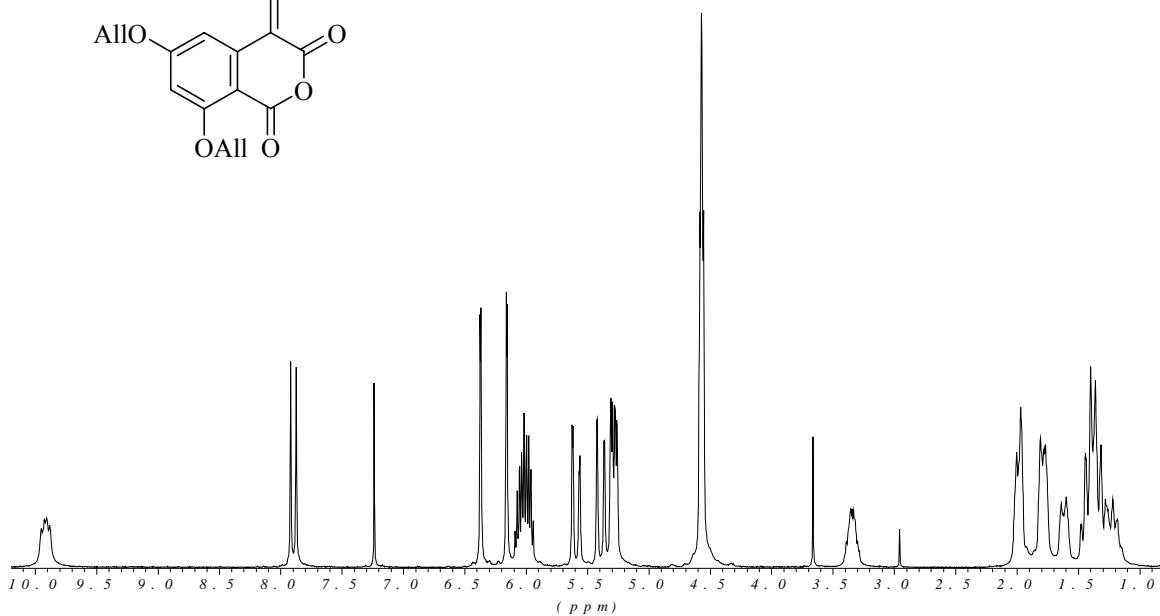
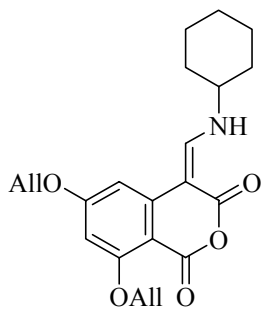
**(15S)-5,7-Di-O-acetyl-curvularin 125 (CDCl<sub>3</sub>)**

**(S)-9-Deoxycurvularin 130 (CDCl<sub>3</sub>)**

**(S)-5-Dehydrocurvularin 134 (CDCl<sub>3</sub>)**

**(11*RS*,15*S*)-11-(Methyl)curvularin 152 (MeOH-*d*<sub>4</sub>)**

**6,8-Dihydroxy-2-methyl-1-tetralon-4-carbonsäuremethylester 162 (CDCl<sub>3</sub>)**

**6,8-Bis(allyloxy)-4-(cyclohexylaminomethylen)isochroman-1,3-dion 173b (CDCl<sub>3</sub>)**

**6,8-Dihydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-4-carbonsäuremethylester 176d**  
(Aceton-d<sub>6</sub>)

