



JOHANNES GUTENBERG  
UNIVERSITÄT MAINZ

# Synthese von optisch aktivem 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub>

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der

Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

**Analuisa Nava Farfán**

geboren in Mexiko Stadt

Mainz, Oktober 2016



Tag der Doktorprüfung: 25. Oktober 2016





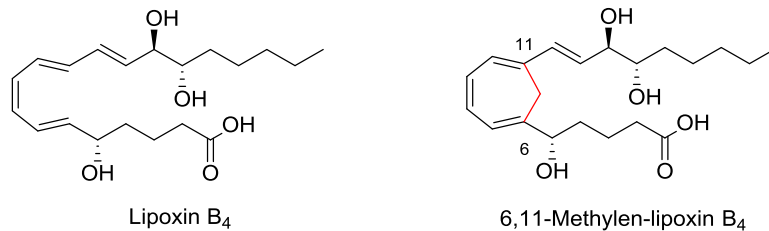
Die vorliegende Arbeit  
wurde in der Zeit von Februar 2012 bis Oktober 2016 an der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
angefertigt.

“I hereby declare that I wrote the dissertation submitted without any unauthorized external assistance and used only sources acknowledged in the work. All textual passages which are appropriated verbatim or paraphrased from published and unpublished texts as well as all information obtained from oral sources are duly indicated and listed in accordance with bibliographical rules. In carrying out this research, I complied with the rules of standard scientific practice as formulated in the statutes of Johannes Gutenberg-University Mainz to insure standard scientific practice.”

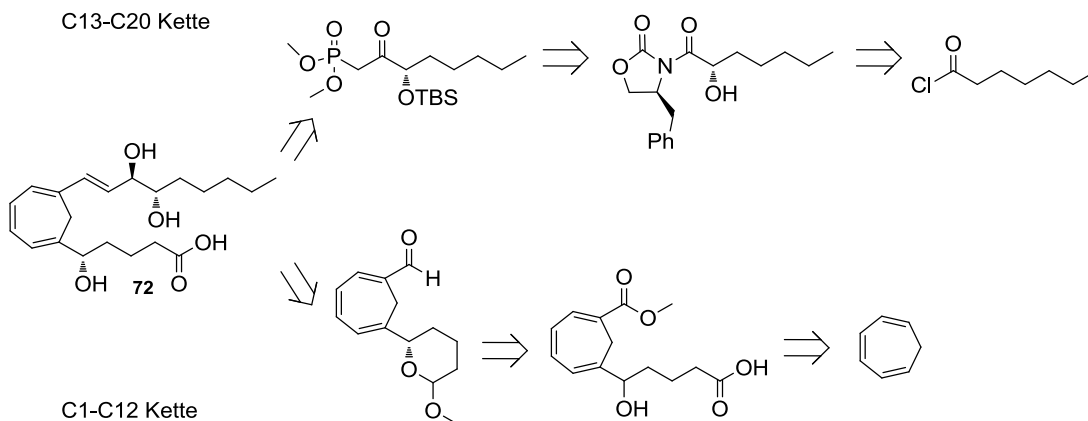


## Zusammenfassung

Lipoxine (LX) leiten sich von der C<sub>20</sub>-Fettsäure Arachidonsäure (Eikosanoide) ab und gehören zur Substanzklasse der Leukotriene. LX sind offenkettige Moleküle mit vier Doppelbindungen, drei *trans*- und eine *cis*-konfiguriert. LX sind Entzündungsmediatoren und spielen bei der Beendigung von Entzündungsprozessen auf mehrererlei Weise eine wichtige Rolle. Als Entzündungsmediatoren besitzen sie eine kurze Lebensdauer, diese beruht auf mehreren Inaktivierungs- und Abbauprozessen. Eine chemische Inaktivierung erfolgt durch die mögliche schnelle *Z/E*-Isomerisierung im Bereich der vier konjugierten Doppelbindungen. Zusätzlich gibt es eine biologische Inaktivierung. Aufgrund der chemischen und biologischen Instabilität von Lipoxin B<sub>4</sub>, sind LXB<sub>4</sub> Analoga interessante Moleküle für die medizinische Forschung. Durch Modifizierung des Naturstoffes soll die chemische und/oder die biologische Instabilität des Moleküls verringert werden. In dieser Arbeit wird an der Synthese eines neuen Lipoxin B<sub>4</sub> Analogons, dem 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub>, gearbeitet. Beim 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> Analogon werden die konjugierten Doppelbindungen mit einer Methylen-Brücke zwischen dem C6 und dem C11 stabilisiert.



Aufbauend auf Cycloheptatrien wurde eine konvergente Synthese aus zwei Ketten, der C1-C12 Kette und der C13-C20 Kette, entwickelt. Als Kupplungsreaktion wurde eine HWE-Olefinierung gewählt. Zur Synthese des für die HWE-Reaktion notwendigen Aldehyds wurde ein zweifach funktionalisiertes Cycloheptatrien synthetisiert. Die zwei Funktionalisierungen des Cycloheptatriens können nach einer Methode von *E. Vogel* durch eine zweifache Friedel-Crafts-analoge-Acylierung erreicht werden. Die C13-C20 Kette, das für die HWE-Olefinierung benötigte Phosphonat, wurde ausgehend von Heptanoylchlorid synthetisiert. Über einen von *S. Omura* beschriebenen Weg konnte mittels einer Evans-Davis-asymmetrischen- $\alpha$ -Hydroxylierung das erste Stereozentrum eingeführt werden. Im Säuren wurde das Evans-Reagenz von der Hydroxyacyl-Kette abgespalten und mittels einer Additions-Eliminierungs-Reaktion mit Dimethylmethanphosphonat das Phosphonat erhalten.





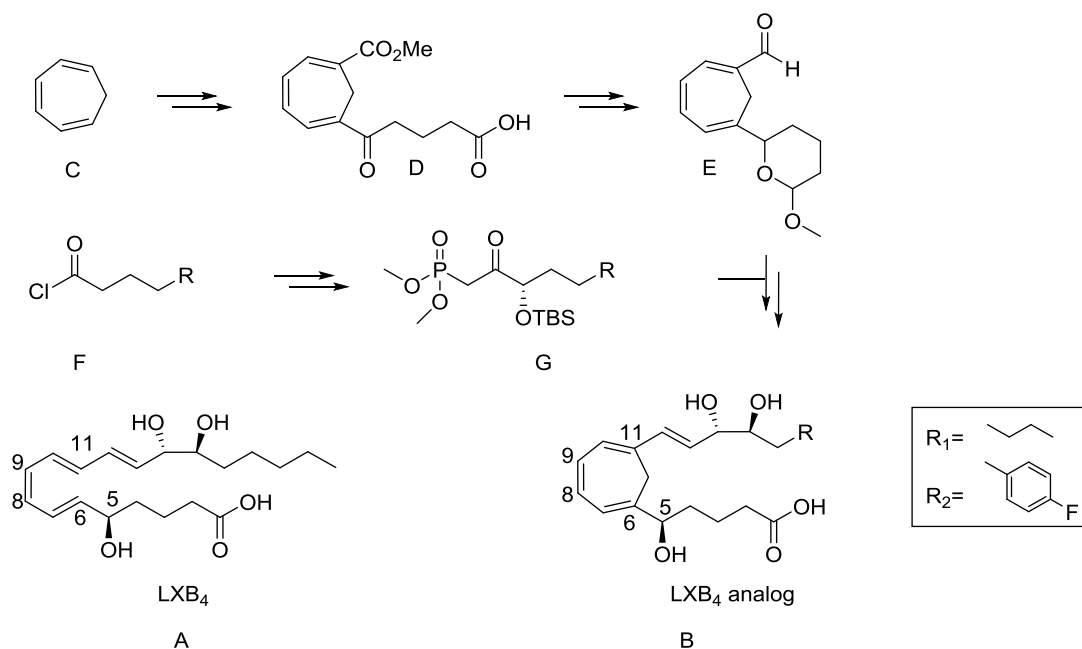


## Abstract

Lipoxines A and B are known as highly active eicosanoids terminating inflammation processes. The high biologic activity is combined with a very short half-life in organisms preventing any drug like use of such compounds. Therefore, the synthesis of more stable and still active analogues is a challenge in total synthesis of Lipoxin B<sub>4</sub> **A**.

The Z/E isomerisation of the 8,9 double bond causes a complete loss of the biological activity of original Lipoxin B<sub>4</sub> **A**. The introduction of a CH<sub>2</sub> group between C6 and C11 of the tetraene moiety should suppress any isomerization by maintaining the conjugated double bond system. Such a target molecule requires the development of a convergent total synthesis. The present concept of a convergent synthesis enables to generate a range of analogues displaying defined substitution patterns.

The first building block **E** can be obtained from cycloheptatriene **C**. Adapting a sequence developed by *E. Vogel*, two successive acylations afforded intermediate **D**. An enantioselective reduction of the ketone **D** delivered the defined configured OH group. Introduction of suitable protecting groups and a final reduction to give aldehyde **E** allowed completion of the key fragment. The synthesis of the side chain segment **G** starts with appropriate acid chlorides. Evans auxiliary and Davis reagent were used to install the OH group stereoselectively. Finally, phosphonate **G** can be obtained via addition elimination reaction with dimethylmethanphosphonate. Then, a *trans* selective Horner-olefination allows coupling of both building blocks **E** and **G** to complete assembling of the carbon backbone. Final deprotection steps as well as reduction of the ketone and oxidation of the acetal should deliver the target Lipoxin B<sub>4</sub> analogues **B**.





# Inhaltsverzeichnis

1 Allgemeiner Teil.....	1
1.1    Einleitung.....	1
1.2    Lipoxine .....	2
1.2.1 Allgemeines zu Lipoxinen.....	2
1.2.2 Biosynthese der Lipoxine .....	3
1.2.3 Isomerisierung, metabolische Inaktivierung und biologischer Abbau des Lipoxins B <sub>4</sub> .....	5
1.2.4 Biologische Wirkung des Lipoxins B <sub>4</sub> .....	6
1.3    Stand der Forschung.....	8
1.3.1 Chemische Synthesen von Lipoxin B <sub>4</sub> .....	8
1.3.2 Forschung an Lipoxin B <sub>4</sub> Analoga .....	14
2 Spezieller Teil.....	17
2.1 Motivation und Aufgabenstellung.....	17
2.2 Synthesestrategie .....	18
2.2.1 Retrosynthese .....	20
2.2.2 Syntheseplan .....	23
2.3 Synthese .....	32
2.3.1 Synthese der C1-C12-Kette .....	32
2.3.2 Synthese der C13-C20 Ketten .....	56
2.3.3 Verknüpfung der C1-C12 und der C13-C20 Ketten .....	66
2.3.4 Fertigstellung der Lipoxin B <sub>4</sub> Analoga .....	70
2.4 Zusammenfassung.....	74
2.5 Ausblick.....	80
3 Experimenteller Teil .....	82
3.1 Material und Methoden .....	82
3.1.1 Analytische Methoden.....	82

3.1.2 Chromatographie.....	84
3.1.3 Präparative Methoden und Chemikalien.....	85
3.2 Synthesevorschriften.....	86
3.2.1 Synthesevorschriften der C1-C12 Kette.....	86
3.2.2 Synthesevorschriften der C13-C20 Kette für den Syntheseweg via Julia-Kocienski-Olefinierung <sup>[49]</sup> .....	120
3.2.3 Synthesevorschriften der C13-C20 Kette für den Syntheseweg via HWE-Olefinierung <sup>[50,51]</sup> ... ..	132
3.2.4 Synthesevorschriften der alternativen Fluorphenyl-C13-C20 Kette für den Syntheseweg via HWE-Olefinierung <sup>[50,51]</sup> .....	143
3.2.5 Synthesevorschriften zur Zusammensetzung des gesamten C <sub>21</sub> -Gerüsts und nachfolgende Reaktionen zur Fertigstellung der 6,11-Methylen-lipoxin B <sub>4</sub> Analoga .....	158
3.2.6 Synthese der benötigten Reagenzien .....	169
4. Abbildungsverzeichnis.....	177
5. Tabellenverzeichnis.....	181
6. Abkürzungsverzeichnis.....	182
5. Literaturverzeichnis.....	184



# 1 Allgemeiner Teil

## 1.1 Einleitung

Als Naturstoffe werden in der Natur vorkommende organische Substanzen bezeichnet. Ständig werden neue Naturstoffe isoliert und untersucht. Nach der Strukturbestimmung des Moleküls stellt sich dem Forscher das Problem der Totalsynthese des Naturstoffs. Die Interessenschwerpunkte dabei können verschiedene sein, etwa die Verifikation der Molekülstruktur oder die Erweiterung des generellen Wissens über die biologischen Aktivitäten und chemischen Eigenschaften der Substanzen.

Die Geburt der Totalsynthese fand im 19. Jahrhundert statt. Die erste bewusste Totalsynthese eines Naturstoffes war die des Harnstoffes im Jahr 1828 durch *F. Wöhler*<sup>[1]</sup>. Dieses Ereignis kennzeichnet auch den Beginn der organischen Chemie. Die nach der des Harnstoffes vielleicht spektakulärste Totalsynthese des 19. Jahrhunderts war jene der (+)-Glucose durch *E. Fischer*<sup>[2]</sup>. Diese Totalsynthese ist insofern bemerkenswert, als erstmals ein Zielmolekül eingestellte Stereozentren enthielt. Das theoretische „Fundament“ der Totalsynthese legte Jahre später *E. J. Corey*<sup>[3]</sup> mit der Einführung der retrosynthetischen Analyse (Nobelpreis für Chemie 1990). Er verwendete und verbreitete dieses Konzept in der Welt der Totalsynthese. Heutzutage ist dieses Konzept bei der Erarbeitung jeder neuen Synthesestrategie nicht mehr wegzudenken.<sup>[4]</sup>

Ende des 20. Jahrhunderts begann die Totalsynthese für die Biologie und Medizin eine bedeutendere Rolle zu spielen. Durch die Zusammenarbeit von Chemikern, Biologen, Biochemikern und Medizinerinnen öffneten sich neue interdisziplinäre Forschungsgebiete, die die Aufklärung von Stoffwechselprozessen und Signaltransduktionswegen ermöglichten. Eine neue Philosophie der Totalsynthese als wesentlicher Bestandteil der chemischen Biologie begann sich zu etablieren.<sup>[4]</sup>

Die Totalsynthese entwickelte sich weiter und somit wuchs das Interesse nicht nur an Naturstoffen, sondern zusätzlich an Naturstoff-Analoga. Analoga zu entwickeln ermöglicht, Naturstoffe so umzugestalten, dass diese zusätzliche gewünschte Eigenschaften mit sich bringen. So können Derivate synthetisiert werden, die z.B. stabiler sind oder eine verstärkte bzw. veränderte biologische Wirkung aufweisen. Die Synthese eines solchen oftmals komplizierten Moleküls ist eine schwierige Aufgabe. Die Herausforderung beginnt beim theoretischen Entwerfen des modifizierten Moleküls, gefolgt von der Erstellung der Synthesestrategie, der Synthese selbst, bis am Ende die spannende Frage beantwortet werden muss, ob das hergestellte Analogon die erhoffte biologische Wirkung besitzt.

Lipoxine sind eine Naturstoffklasse an der aktuell viel geforscht wird, und dementsprechend sind Analoga für die medizinische Forschung notwendig. Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine stereoselektive Totalsynthese eines Lipoxin B<sub>4</sub> Analogons entwickelt werden.





## 1.2.2 Biosynthese der Lipoxine

Die Arachidonsäure **3** kann aus membranständigen Phospholipiden durch Einwirkung der Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) ins Zytosol freigesetzt werden. Der selektive Metabolismus, der AA zu Lipidmediatoren umwandelt, ist abhängig vom Vorhandensein von spezifischen Enzymen, die für diesen Weg notwendig sind. Bei entzündetem Gewebe werden biologische Signale freigesetzt, um eine Synthese von Enzymen zu aktivieren, die für den Metabolismus von Lipid Entzündungsmediatoren, wie LX, erforderlich sind. Dementsprechend kann jedes entzündete Gewebe selbst zur Herstellung der für den Eigenbedarf benötigten Lipid-Entzündungsmediatoren als „Organ“ fungieren.<sup>[10]</sup>

Die AA **3** kann auf zwei unterschiedlichen Wegen zu LX metabolisiert werden. Die Wege werden über die Auswahl des Enzyms Lipoxygenase (LOX), welches die erste Oxidation der AA durchführt, differenziert. Charakteristisch sind die jeweiligen LOX nur in bestimmten Zelltypen zu finden.<sup>[11]</sup>

Im ersten Biosyntheseweg von LX, dem 15-LOX-Syntheseweg, wird als erstes AA **3** am C15-Kohlenstoff durch 15-LOX oxidiert. Das 15-LOX ist in Epithelzellen der Lunge und des Gastrointestinaltrakts sowie in Leukozyten, eosinophilen Granulozyten, Monozyten und Makrophagen vorhanden. Dementsprechend können über diesen ersten Biosyntheseweg in all diesen Zellen Lipoxine hergestellt werden. Nach der Oxidation entsteht 15S-Hydroperoxyeicosatetraensäure (15S-HpETE) **4**, welche anschließend von einer Peroxidase zu 15S-Hydroxy-eicosatetraensäure (15S-HETE) **5** reduziert und folgend katalytisch von der 5-LOX in die 5S-Hydroperoxy-15S-hydroperoxy-(6E,8Z,11Z,13E)-eicosatetraensäure (5S,15S-DiHpHETE) **6** oxidiert wird. Nachfolgend wird 5S,15S-DiHpHETE katalytisch von der 5-LOX in 5S,6S-Epoxy-LXA<sub>4</sub> **9** umgewandelt. Anschließend kann aus 5S,6S-Epoxy-LXA<sub>4</sub> **9**, LXA<sub>4</sub> **2** oder LXB<sub>4</sub> **1** synthetisiert werden.<sup>[11-13]</sup> (Abb. 2)

Der zweite Syntheseweg ist der 5-LOX-Syntheseweg, dieser beginnt mit der Oxidation am C5-Kohlenstoff der AA **3** mittels der 5-Lipoxygenase (5-LOX), wobei die instabile 5S-Hydroperoxy-eicosatetraensäure (5S-HpETE) **7** entsteht.<sup>[13]</sup> Durch eine katalysierte Umlagerung der Doppelbindungen, ebenfalls durch die 5-LOX gefördert, entsteht das Leukotrien A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>) **8**. Dieser Biosyntheseweg kann nur in Leukozyten durchgeführt werden, da 5-LOX nur in diesen Zellen auffindbar ist. Das LTA<sub>4</sub> wird von den Leukozyten freigesetzt und von den benachbarten Thrombozyten aus dem extrazellulären Raum aufgenommen. Das LTA<sub>4</sub> kann dann katalytisch von 12-LOX in (5S,6S)-Epoxy-LXA<sub>4</sub> **9** umgewandelt werden. Die Thrombozyten können selbständig keine Lipoxine bilden, sondern sind auf die Zusammenarbeit mit Leukozyten angewiesen.<sup>[11-13]</sup> (Abb. 2)

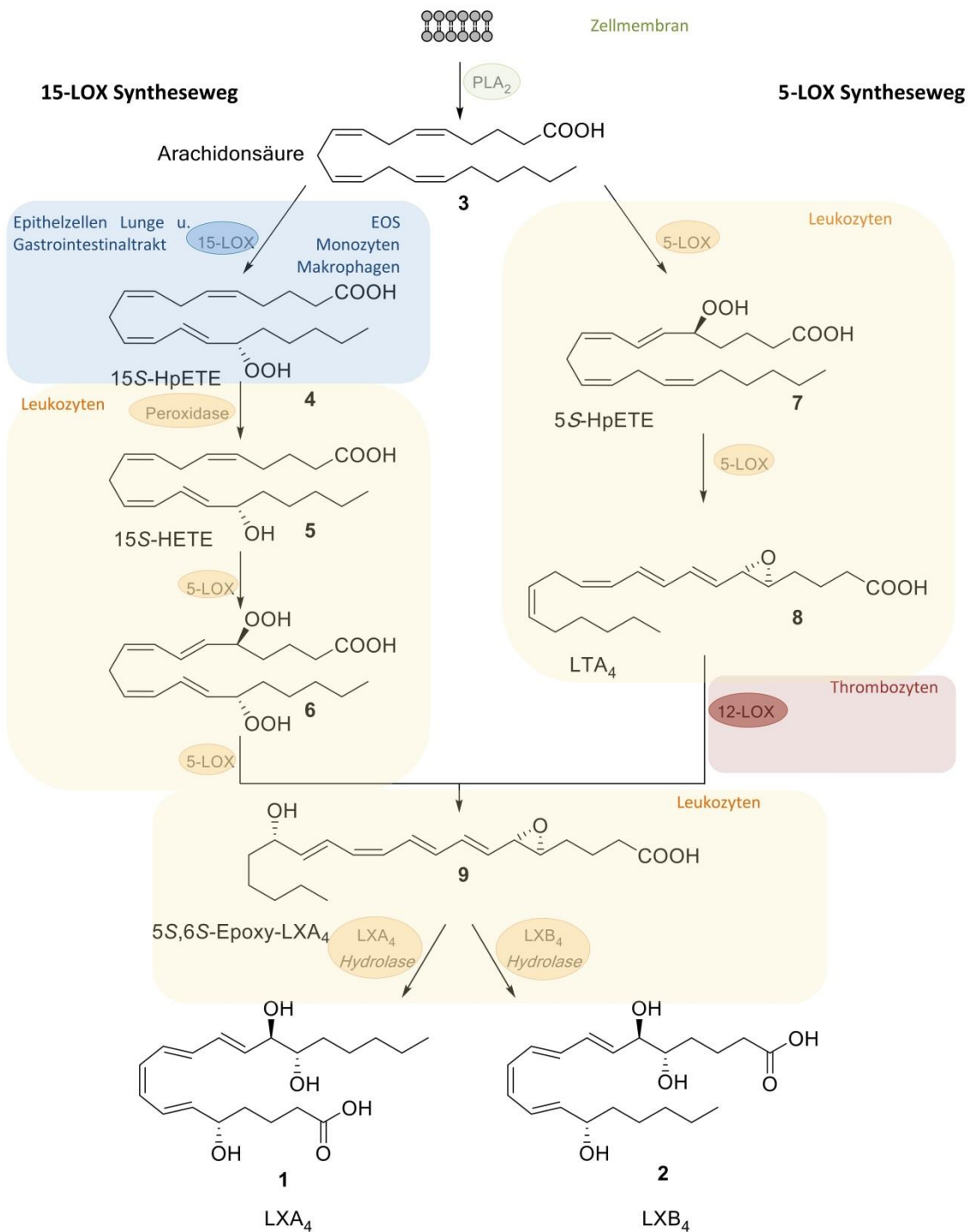
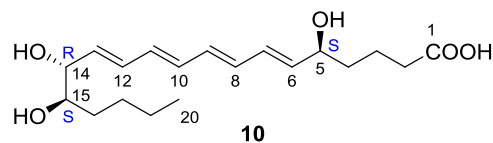


Abbildung 2: LX Biosynthesewege.<sup>[10,13]</sup>

### 1.2.3 Isomerisierung, metabolische Inaktivierung und biologischer Abbau des Lipoxins B<sub>4</sub>

Die Inaktivierungen und der Abbau von Lipoxin B<sub>4</sub> legen den Umfang und die Zeitdauer der Immunreaktion fest.<sup>[14]</sup> Die kurze Lebensdauer von LXB<sub>4</sub> im Körper beruht auf mehreren Inaktivierungs- und Abbauprozessen.

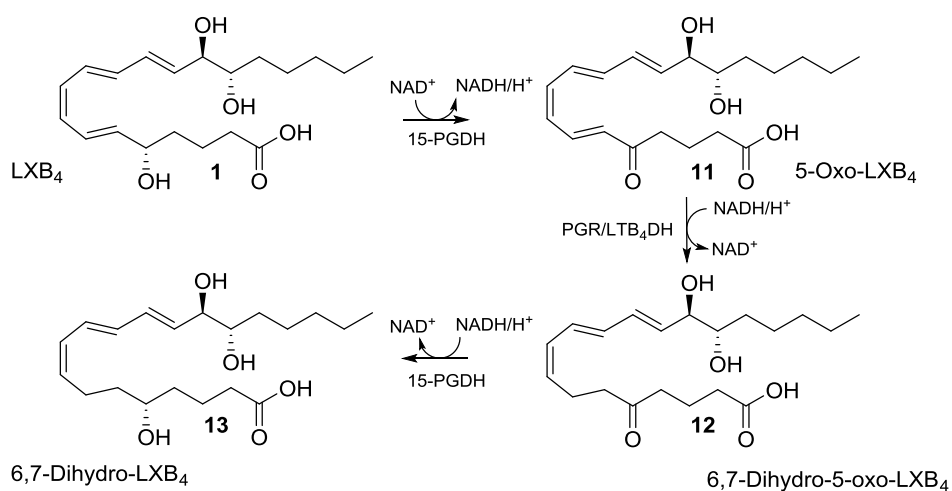
Die chemische Inaktivierung des LXB<sub>4</sub> geschieht durch die Isomerisierung des Moleküls. Durch die vier konjugierten Doppelbindungen kann es schnell zur Isomerisierung der Doppelbindungen kommen, wodurch das biologisch inaktive all-*trans*-LXB<sub>4</sub> **10** entsteht.<sup>[15]</sup> (Abb. 3)



(5*S*,14*R*,15*S*)-Trihydroxy-(6*E*,8*E*,10*E*,12*E*)-eicosatetraensäure

**Abbildung 3: Das biologisch inaktive (5*S*,14*R*,15*S*)-all-*trans*-Lipoxin B<sub>4</sub> **10**.**

Zusätzlich gibt es eine biologische Inaktivierung, die hauptsächlich in den Monozyten mittels einer Dehydrogenase stattfindet. Hierbei wird LXB<sub>4</sub> **1** an der C5-Position durch das Enzym 15-Hydroxyprostaglandinhydrogenase (15-PGDH) zum biologisch inaktiven 5-Oxo-LXB<sub>4</sub> **11** oxidiert. Mit diesem einen Schritt kann das LXB<sub>4</sub> **1** rasch als Mediator „gehemmt“ werden. Im Anschluss wird das 5-Oxo-LXB<sub>4</sub> **11** mithilfe des Enzyms LXA<sub>4</sub>PGE 13,14-Reduktase/LTB<sub>4</sub>12-hydroxydehydrogenase (PGR/LTB<sub>4</sub>DH) zu 6,7-Dihydro-5-oxo-LXB<sub>4</sub> **12** reduziert. Das Enzym 15-PGDH katalysiert dann die Umwandlung von 6,7-Dihydro-5-oxo-LXB<sub>4</sub> **12** in das 6,7-Dihydro-LXB<sub>4</sub> **13**. Das 6,7-Dihydro-LXB<sub>4</sub> **13** kann wiederum mittels ω-Oxidation und anschließender β-Oxidation abgebaut werden.<sup>[16]</sup> (Abb. 4)



**Abbildung 4: LXB<sub>4</sub> **1** Inaktivierung durch Oxidation zu 5-Oxo-LXB<sub>4</sub> **11**.**<sup>[16]</sup>

Der Abbau von LXB<sub>4</sub> findet hauptsächlich in den Neutrophilen im Bereich des Entzündungsherdes statt. Auch die Leber kann das LXB<sub>4</sub> abbauen, dies betrifft jedoch nur den kleinen Anteil, der in den Blutkreislauf gelangt ist. Der Abbau von LXB<sub>4</sub> beginnt mit der ω-Oxidation im Zytosol.<sup>[17]</sup> (Abb. 5) Am Anfang der ω-Oxidation kommt es zu einer katalytischen Hydroxylierung in ω-Position des LXB<sub>4</sub> **1**; dabei entsteht das 20-OH-LXB<sub>4</sub> **14**. Schon das 20-OH-LXB<sub>4</sub> **14** zeigt eine deutlich reduzierte biologische Aktivität. Im zweiten Schritt durchläuft das 20-OH-LXB<sub>4</sub> **14** eine Oxidation mittels einer Alkoholdehydrogenase (ADH) zum Aldehyd (20-CHO-LXB<sub>4</sub>) **15**, und anschließend führt eine weitere Oxidation über eine Aldehyddehydrogenase (ALDH) zur Dicarbonsäure 20-Carboxylipoxin B<sub>4</sub> (20-COOH-LXB<sub>4</sub>) **16**.<sup>[17]</sup>

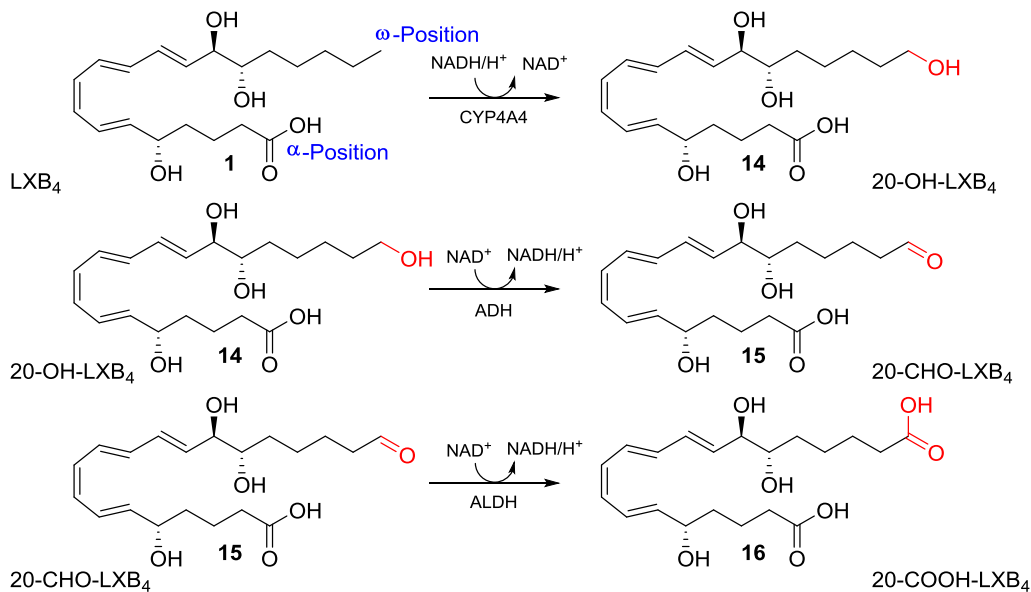


Abbildung 5: ω-Oxidation von LXB<sub>4</sub> 1.<sup>[17]</sup>

Im Zytosol wird das 20-Carboxylipoxin B<sub>4</sub> **16** von der Acyl-CoA-Synthetase an beiden Enden mittels Coenzym-A aktiviert. Zweifach aktiviert kann das 20-Carboxylipoxin B<sub>4</sub> **16** in den Mitochondrien und in den Peroxisomen über eine β-Oxidation weiter von beiden Seiten gleichzeitig abgebaut werden.<sup>[18]</sup>

## 1.2.4 Biologische Wirkung des Lipoxins B<sub>4</sub>

Dieser Abschnitt der Arbeit soll einen kleinen Einblick in die breite biologische Wirkung von LXB<sub>4</sub> **1** geben. Dabei soll veranschaulicht werden, wie vielseitig die Funktionen von LXB<sub>4</sub> **1** im Organismus sind. LXB<sub>4</sub> **1** kann als Zellmediator auf unterschiedliche Zellklassen wirken und besitzt in Abhängigkeit vom Zelltyp unterschiedliche Wirkungen.

Neutrophile (PMN) sind die häufigsten Leukozyten im Blut und die ersten Zellen, die bei einer Infektion angelockt werden. PMN besitzen in ihren Granula Peroxidasen, Lysozym, saure Phosphatase und andere saure Hydrolasen, die zur Vernichtung von Keimen (z.B. Bakterien) notwendig sind. Bei Infektionen verschmelzen die Granula mit den Phagosomen, wo dann die aufgenommenen Keime vernichtet werden. Als primärer chemischer Lockstoff einer Entzündung kann Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanin (fMLP) fungieren, das z.B. von Bakterien oder nekrotischen Zellen freigesetzt

werden kann. Als Immunantwort auf diesen chemischen Lockstoff wird Leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) als sekundärer chemischer Lockstoff entweder von benachbartem Gewebe oder/und von Makrophagen ausgeschüttet. Das LTB<sub>4</sub> dient dann als chemischer Lockstoff für die PMN und löst somit die Chemotaxis bei den PMN aus. Schon submikromolare Konzentrationen von LTB<sub>4</sub> führen bei PMN zur Chemotaxis. Beim Erreichen des Infektionsortes schütten PMN ebenfalls LTB<sub>4</sub> aus und verstärken somit die Immunantwort. Wenn die Infektion bekämpft ist, hemmt das LXB<sub>4</sub> **1** die Chemotaxis der PMN, indem es als Gegenregulator des fMLP und der LTB<sub>4</sub> wirkt. Somit wirkt LXB<sub>4</sub> **1** anti-inflammatorisch und reguliert das Fortschreiten einer Entzündungsreaktion.<sup>[5,10,19]</sup> Zusätzlich wird während der Biosynthese von LX (Abb. 2) die Leukotriensynthese auf der Ebene der 5-LOX blockiert, so dass die LT- und die LX-Synthese in einem umgekehrt proportionalen Verhältnis zueinander stehen. Wenn also PMN durch Umwandlung von 15S-HETE **5** Lipoxine bildet und freisetzt (Abb. 2), steht die LT Synthese still.<sup>[20]</sup>

Es konnte zusätzlich von der Arbeitsgruppe um *H. R. Brady*<sup>[21]</sup> nachgewiesen werden, dass LXB<sub>4</sub> **1** die durch Makrophagen verursachte Phagozytose von apoptotischen Nucleophilen fördert.

Eine weitere Wirkung der LXB<sub>4</sub> **1** ist eine endothelabhängige Vasodilatation, und somit auch die Verringerung der Gefäßpermeabilität. Das Endothel reguliert durch die Freisetzung von vasoaktiven Substanzen den lokalen Gefäßtonus. Auf verschiedene physikalische und chemische Einflüsse hin werden vom Endothel vasoaktive Substanzen freigesetzt, welche in die Gefäßwand abgegeben werden und dort ihre Wirkung entfalten.<sup>[22,23]</sup> Durch das umgekehrt proportionale Verhältnis von LT- und LX-Synthese ist die Produktion von starken Vasokonstriktoren wie Leukotrien C<sub>4</sub> und Leukotrien D<sub>4</sub> während der LX Synthese ebenfalls gehemmt, so dass diese nicht mehr hergestellt werden können und ihre vasokonstriktorische Wirkung nicht entfalten können.<sup>[9]</sup>

LXB<sub>4</sub> **1** spielt ebenfalls bei chronischen Krankheiten eine wichtige Rolle. Dies kann anhand des Beispiels von Asthma veranschaulicht werden. Eine erhöhte, durch LTB<sub>4</sub> induzierte Freisetzung der Granula von Neutrophilen im Lungenepithel führt dazu, dass sich die sauren Granula am Lungenepithel ansammeln und dieses angreifen. Die dadurch verursachten Läsionen im Lungenepithel führen asthmatische Erkrankungen herbei. Es konnte festgestellt werden, dass bei chronischen Krankheiten wie Asthma die Produktion von Lipoxinen im Organismus deutlich vermindert ist. Auch bei weiteren chronischen Krankheiten wie Arthritis, Allergien, chronischer myeloischer Leukämie, chronischen Lebererkrankungen oder Mukoviszidose zeigte sich eine geringere LX Produktion.<sup>[7]</sup>

Es gibt ebenfalls Studien, die die Wirkung von LXB<sub>4</sub> **1** auf Natürliche-Killer-Zellen (NK) untersuchen. *Serhan et al.*<sup>[24]</sup> konnten nachweisen, dass LXB<sub>4</sub> **1** die NK zu 50% hemmt und somit die zytotoxische Wirkung dieser drastisch reduziert.<sup>[9]</sup> Auch anhand dieses Beispiels lässt sich die antiinflammatorische Wirkung und die Funktion als Regulator des Fortschreitens einer Entzündungsreaktion von LXB<sub>4</sub> **1** erkennen.

Zur biologischen Wirkung von LXB<sub>4</sub> **1** sind schon zahlreiche Studien durchgeführt worden, jedoch ist es schwer, aufgrund der chemischen und biologischen Instabilität *in vitro* und *in vivo* umfassendere Forschung zu betreiben. Deshalb sind viele Signalwege und Wirkungen noch nicht bzw. nicht tiefgründig erforscht.

## 1.3 Stand der Forschung

In diesem Kapitel werden zu Beginn die Lipoxin B<sub>4</sub> **1** Synthesen nach *Y. Leblanc*<sup>[25]</sup>, *K.C. Nicolaou*<sup>[26]</sup>, *J. Morris*<sup>[27]</sup> und *C. Gravier-Pelletier*<sup>[28]</sup> vorgestellt und miteinander verglichen. Im zweiten Teil des Kapitels wird auf die Forschung an Lipoxin B<sub>4</sub> Analoga eingegangen. Besprochen werden die von *C. N. Serhan*<sup>[29]</sup> präsentierte Methyl-lipoxin B<sub>4</sub> Analoga und das aromatische-Lipoxin B<sub>4</sub> Analogon von *P.C. Guiry*<sup>[30]</sup>.

### 1.3.1 Chemische Synthesen von Lipoxin B<sub>4</sub>

#### 1.3.1.1 Synthese von Lipoxin B<sub>4</sub> nach *Y. Leblanc*<sup>[25]</sup>

*Y. Leblanc*<sup>[25]</sup> stellte 1985 die erste Lipoxin B<sub>4</sub> **1** Synthese vor. Es handelt sich um eine konvergente Synthese aus zwei Ketten, dem Wittig-Salz **17** und dem Aldehyd **18**. Mittels einer Wittig-Reaktion<sup>[31,32]</sup> können die beiden Fragmente verknüpft werden. Um die C1-C8 Kette **17** herzustellen, verwendet *Y. Leblanc* als Edukt D-Arabinose **23** und um die C9-C20 **18** Kette zu synthetisieren wird als Ausgangsverbindung 2-Deoxy-D-ribose **20** verwendet. Der Einsatz von Zuckern als Edukte bringt den Vorteil mit sich, dass die Stereozentren von Beginn an in die Synthese eingebracht werden können.

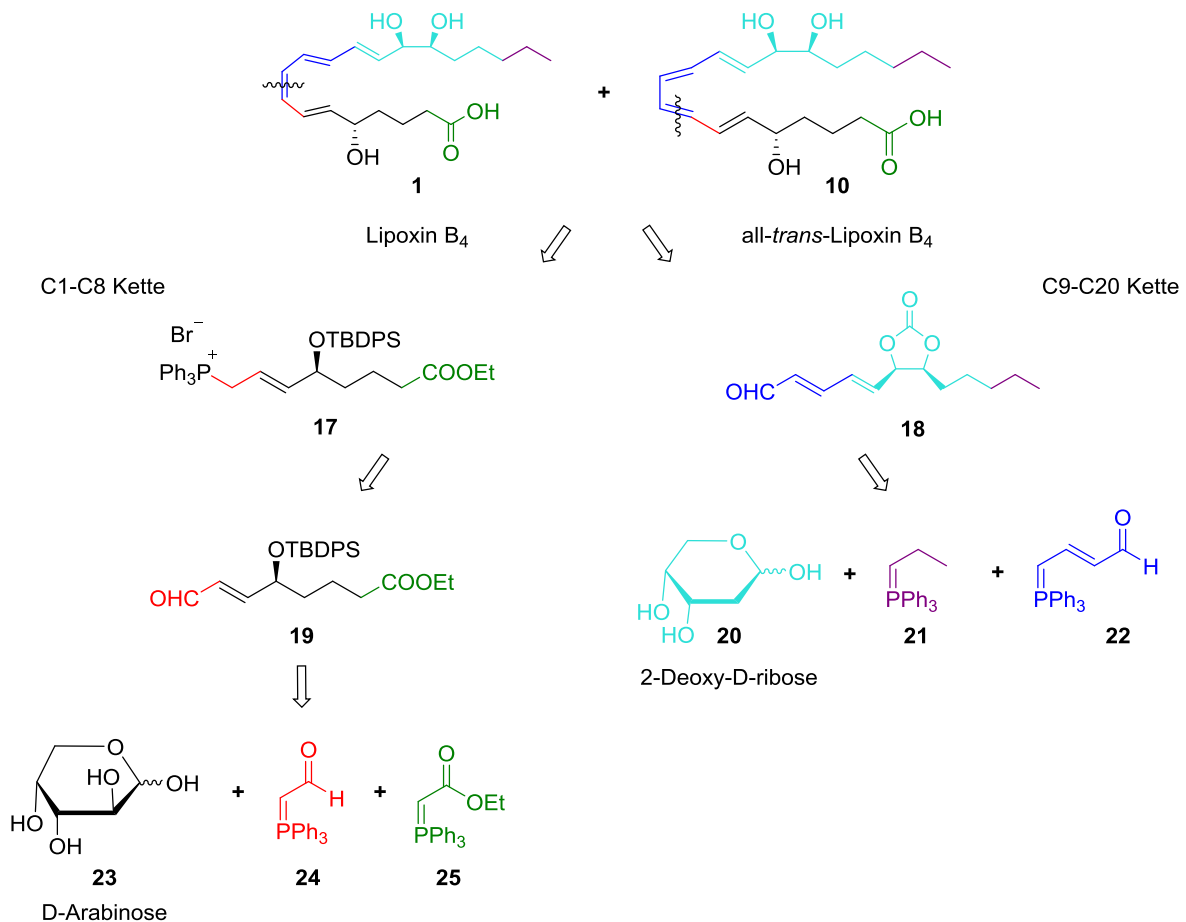


Abbildung 6: Retrosyntheseschema zur Synthese von Lipoxin B<sub>4</sub> **1** nach *Y. Leblanc*<sup>[25]</sup>.

Das Wittig-Salz **17** kann nach einer Luche-Reduktion<sup>[33]</sup> gefolgt von einer Appel-Substitutionsreaktion<sup>[34]</sup> und einer weiteren Umsetzung mit Triphenylphosphin **101** aus dem Aldehyd **19** synthetisiert werden.

Der Aldehyd **19** kann aus drei Fragmenten gewonnen werden. Zu Beginn wird aus D-Arabinose **23** in einer oxidativen Hydrolyse mit Chlorsuccinimid und AgNO<sub>3</sub> der entsprechende Aldehyd erhalten, welcher mit dem Phosphoran **24** in einer Wittig-Olefinierung<sup>[31,32,35]</sup> versetzt wird. Nach einer Pd/C, H<sub>2</sub> Reduktion und einer Glycolspaltung kann der für die weitere Wittig-Olefinierung<sup>[31,32]</sup> benötigte Aldehyd gewonnen werden. Folgend wird eine Wittig-Olefinierung<sup>[31,32]</sup> mit dem dritten Fragment **25** durchgeführt.

Zur Herstellung der C9-C20 Kette **18** werden ebenfalls drei Fragmente verwendet, die in zwei Wittig-Olefinierungen<sup>[31,32]</sup> miteinander verknüpft werden. Zu Anfang wird die 2-Deoxy-D-ribose **20** in einer Kondensationsreaktion mit (1-Propylen)-triphenylphosphoran **21** umgesetzt. Nach anschließender Reduktion mit Pd/C, H<sub>2</sub> und Oxidation des von der 2-Deoxy-D-ribose **20** eingebrachten primären Alkohols, kann der für die folgende Wittig-Reaktion<sup>[31,32]</sup> benötigte Aldehyd erhalten werden. (Abb. 6)

### 1.3.1.2 Stereoselektive Synthese von Lipoxin B<sub>4</sub> nach K. C. Nicolaou<sup>[26]</sup>

Im Juni 1986 veröffentlichte K. C. Nicolaou<sup>[26]</sup> eine neue stereoselektive Totalsynthese von Lipoxin B<sub>4</sub> **1**. Es handelt sich um eine konvergente Synthese, welche aus drei Ketten zusammengesetzt wird. Die Schnitte der konvergenten Synthese werden zwischen der C7-C8 Bindung und zwischen der C12-C13 Bindung gesetzt. Die Kupplung der C7-C8 Bindung kann mittels einer Sonogashira-Kupplung<sup>[36]</sup> durchgeführt werden und die Kupplung der C12-C13 Bindung mittels einer Wittig-Olefinierung<sup>[31,32]</sup>.

Bei der C13-C20 Kette, dem Aldehyd **28**, können die beiden eingestellten Stereozentren aus einer stereoselektiven Epoxidöffnung des Epoxids **31** mittels BF<sub>3</sub>\*OEt<sub>2</sub> erhalten werden. Dieses wird über eine Sharpless-Epoxidierung<sup>[37]</sup> hergestellt. Der letztendlich benötigte *cis*-Allylalkohol kann via Lindlar-Reduktion<sup>[38]</sup> des Propargylalkohols **33** erhalten werden.

Für das zweite Fragment, die C8-C12 Kette, wird das Wittig-Salz **29** in 3 Stufen<sup>[39]</sup> ausgehend von 1-Hydroxy-2-(*E*)-penten-4-in **32** synthetisiert.

Die C1-C7 Kette **27** wird ausgehend vom Acetylen **30** aufgebaut. Nach dem Einfügen einer Silylschutzgruppe, einer Hydrostannylierung und einem Halogenmetallaustausch mit Brom kann der Ester **27** erhalten werden. (Abb.7)

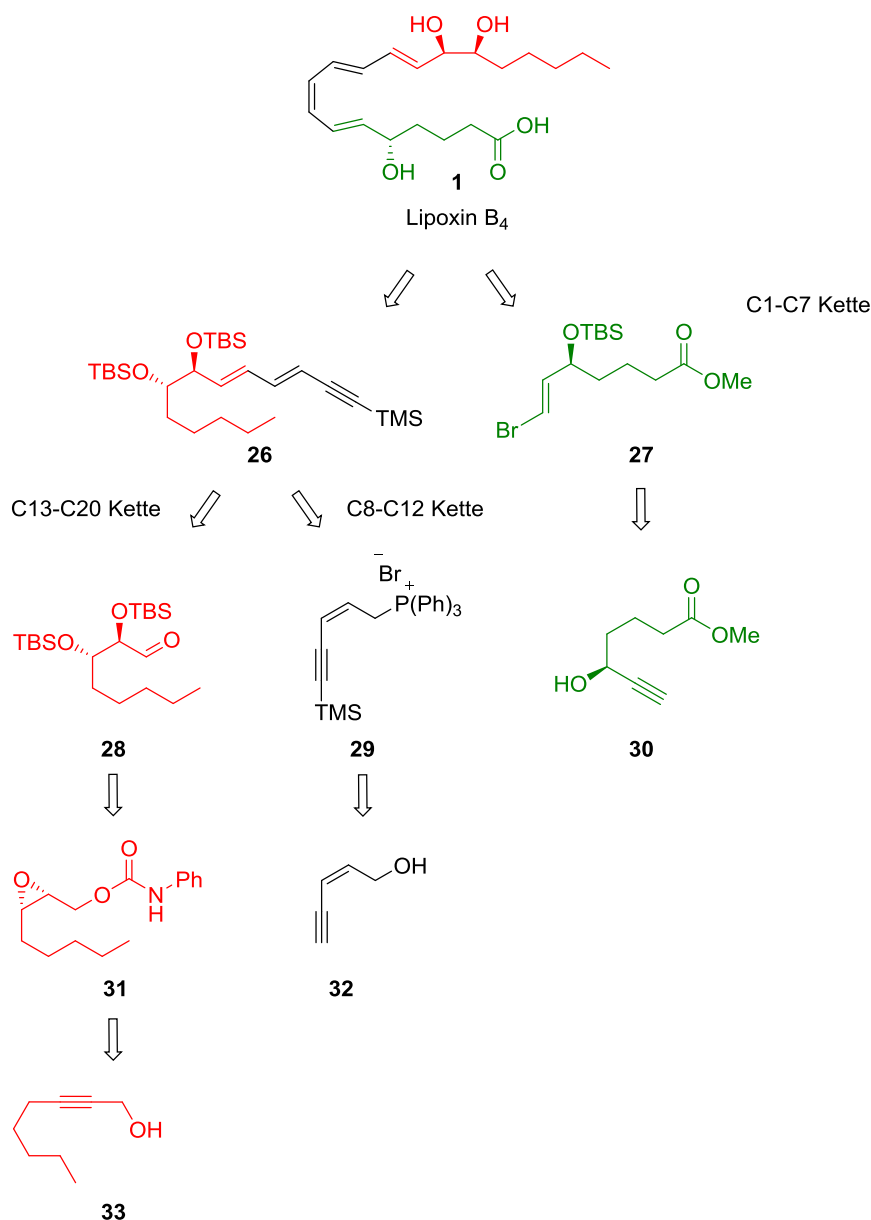


Abbildung 7: Reaktionsschema zur stereoselektiven Synthese von Lipoxin B<sub>4</sub> **1** nach K. C. Nicolaou<sup>[26]</sup>.

### 1.3.1.3 Synthese von Lipoxin B<sub>4</sub> nach J. Morris<sup>[27]</sup>

J. Morris<sup>[27]</sup> präsentierte ebenfalls 1986 eine Totalsynthese von LXB<sub>4</sub> **1**. Analog zu den vorherigen präsentierten Synthesen (siehe Kap. 1.3.1.1 und Kap. 1.3.1.2) handelt es sich ebenfalls um eine konvergente Synthese. Die präsentierte Synthese beruht auf der Kupplung zweier Ketten, dem Epoxid **34** (C1-C7 Kette) und dem Alkin **35** (C8-C20 Kette).

Das Edukt beider Fragmente ist bei dieser Synthesestrategie 2-Deoxy-D-ribose **20**. Übereinstimmend mit der vorgestellten Synthese von Y. Leblanc<sup>[25]</sup> (siehe Kap. 1.3.1.1) bringen Zucker die Stereozentren von Anfang an in die Synthese mit ein.

Für die Verknüpfung beider Ketten wird das Alkin **35** mit *n*-BuLi deprotoniert und in Anwesenheit von BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> mit dem vorher synthetisierten Epoxid **34** versetzt. (Abb. 8)



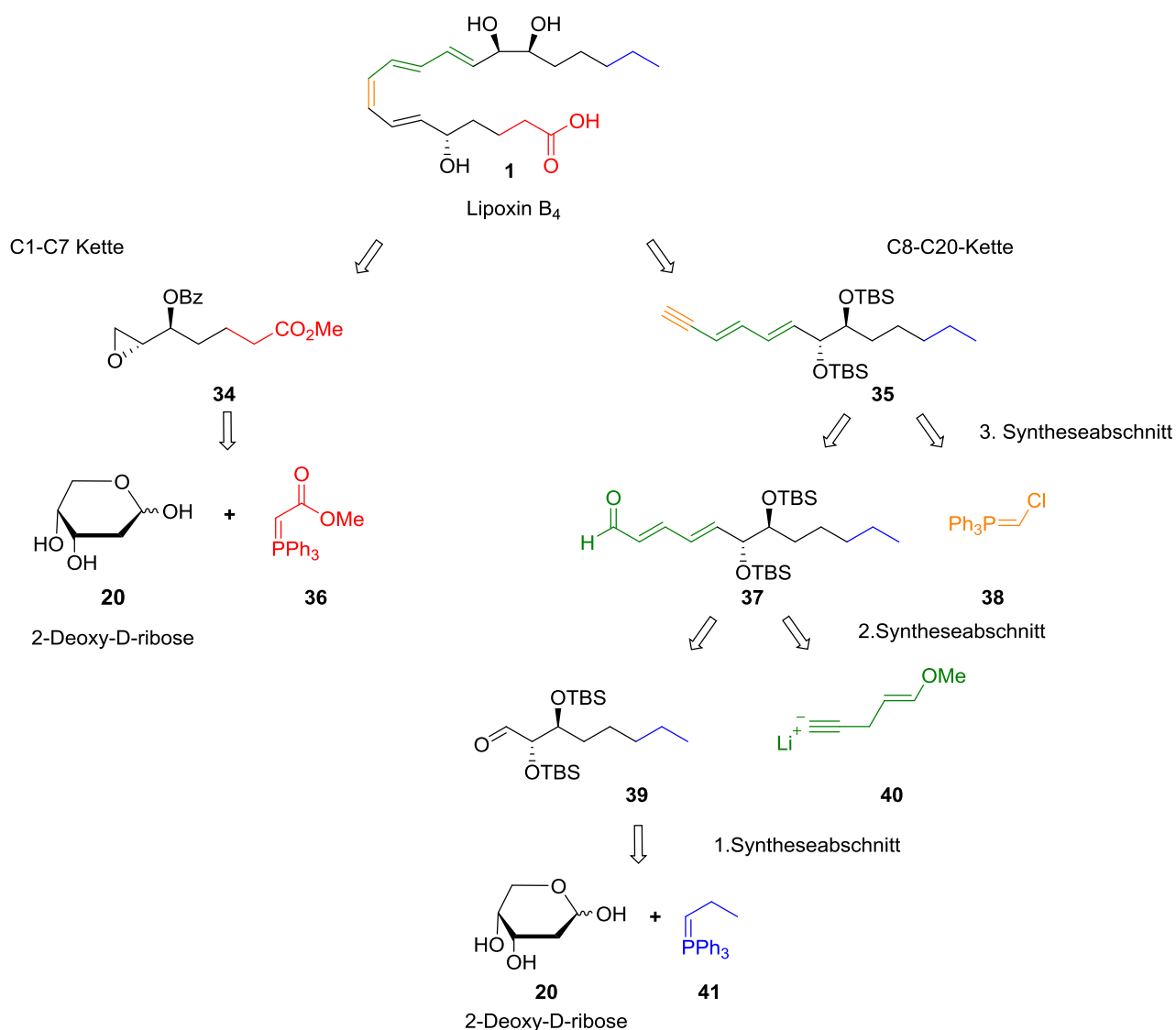


Abbildung 8: Retrosyntheschema zur Synthese von Lipoxin B<sub>4</sub> **1** nach J. Morris<sup>[27]</sup>.

Die Synthese der C1-C7 Kette **34** beginnt mit einer Wittig-Olefinierung<sup>[31,32]</sup>, hiermit wird das C<sub>7</sub>-Gerüst vervollständigt. Beim entstandenen Triol wird der primäre Alkohol mittels C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>Cl aktiviert, die Doppelbindung reduziert und im Basischen das Epoxid **34** geschlossen.

Die C8-C20 Kette wird in drei Syntheseabschnitten aufgebaut. Zur Herstellung des kompletten C<sub>13</sub>-Gerüsts wurden in einer Wittig-Olefinierung<sup>[31,32]</sup> der Aldehyd **37** und das Phosphoran **38** miteinander verknüpft. Der Aldehyd **37** wird ebenfalls aus zwei Bausteinen synthetisiert, dem Aldehyd **39** und dem Alkin **40**. Der benötigte Aldehyd **39** wird im ersten Syntheseabschnitt ausgehend von 2-Deoxy-D-ribose **20** und dem Phosphoran **41** hergestellt. (Abb. 8)



Der Aldehyd **45** wird in einer Wittig-Olefinierung<sup>[31,32]</sup> mit dem Phosphoran **44** umgesetzt. Der erhaltene Aldehyd wird anschließend in einer Reduktion, folgender Appel-Reaktion<sup>[34]</sup> und einer weiteren Umsetzung mit  $\text{PPh}_3$  **101** zum Wittig-Salz **42** umgewandelt. Der Aldehyd **45** kann mittels einer Diolsplaltung gewonnen werden, das dafür benötigte Diol **46** kann ausgehend vom Epoxid **48** gewonnen werden. Dazu wird das Epoxid **48** regioselektiv mit 4-Lithiumbut-3-ino-carbonsäureethylester **47** in Gegenwart von  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  geöffnet, anschließend silylgeschützt und die Dreifachbindung reduziert. Nach einer sauren Acetonid Abspaltung ist dann die Diolsplaltung möglich. Für die Synthese des Aldehyds **43** wird der Aldehyd **50** mit dem Wittig-analogen-Reagenz **51** versetzt. Der Aldehyd **50** kann aus dem Acetonid **52** nach Schützungs- und Entschützungsreaktionen gefolgt von einer Oxidation des primären Alkohols erhalten werden. Das Acetonid **52** konnte wiederum durch eine Dibutylcuprat Addition am Epoxid **48** hergestellt werden.

Beide Fragmente werden ausgehend von D-Isoascorbinsäure **49** aufgebaut. In beiden Fällen wird zunächst in 5 Stufen<sup>[41]</sup> das Epoxid **48** hergestellt, ab diesem Zwischenprodukt trennen sich die Synthesewege beider Ketten.

## 1.3.2 Forschung an Lipoxin B<sub>4</sub> Analoga

Aufgrund der chemischen und biologischen Instabilität von Lipoxin B<sub>4</sub> **1** sind LXB<sub>4</sub> Analoga interessante Moleküle für die medizinische Forschung. Durch Modifizierung des Naturstoffs soll die chemische und/oder die biologische Instabilität des Wirkstoffs verringert werden. Wie in Kapitel 1.2.3 erwähnt, gibt es mehrere Wege, durch die dieses Molekül inaktiviert werden kann. Bei genauerer Betrachtung dieser Wege bieten sich mehrere Modifikationsmöglichkeiten, um das Molekül stabiler zu gestalten. So entsteht die Motivation für die Synthetiker, neue LXB<sub>4</sub> analoge Verbindungen herzustellen, die stabiler sind, aber durch die Modifikationen nicht ihre biologische Aktivität verlieren. Unter diesen Voraussetzungen wurden schon unterschiedliche Lipoxin B<sub>4</sub> Analoga synthetisiert.

### 1.3.2.1 Methyl-lipoxin B<sub>4</sub>-Analoga nach C. N. Serhan<sup>[29]</sup>

Wie in Kap. 1.2.3 beschrieben, bewirkt die Oxidation des Lipoxin B<sub>4</sub> **1** an der C5-Position eine rasche Inaktivierung des Moleküls (siehe Abb. 4). Um die Reaktion der 15-PGDH zu unterbinden und dadurch den LXB<sub>4</sub> eine längere Lebensdauer zu ermöglichen, entwarf C. N. Serhan<sup>[29]</sup> eine neue Methyl-lipoxin B<sub>4</sub> (LXB<sub>4</sub>-me) Analoga Serie (Abb. 10). Er fügte eine Methylgruppe an der C5-Position ein, so dass diese Position nicht mehr oxidiert werden kann. Zusätzlich stellte er ein Acetylen-LXB<sub>4</sub>-me Analogon **63** vor.

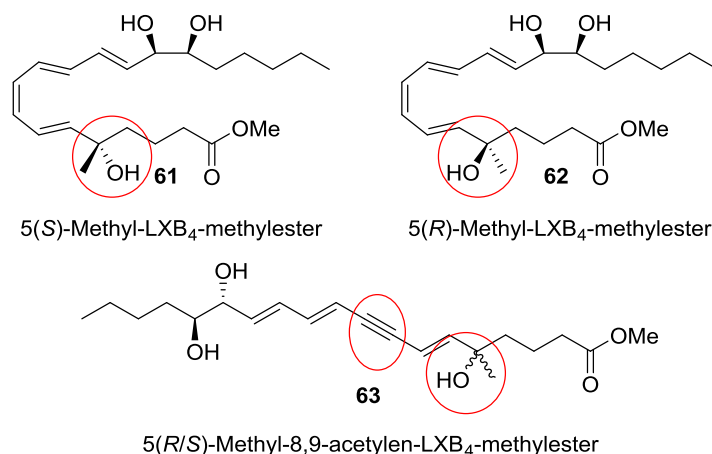


Abbildung 10: Methyl-LXB<sub>4</sub> Analoga Serie nach C. N. Serhan<sup>[29]</sup>.

Im Kapitel 1.2.4 wurde die Rolle von LXB<sub>4</sub> **1** bei der Chemotaxis der PMN und die Wirkung auf die endothelabhängige Vasodilatation beschrieben. Beim Testen der beiden LXB<sub>4</sub>-me-methylester, S-Isomer **61** und R-Isomer **62** konnte *in vivo* nachgewiesen werden, dass sie ebenfalls die Chemotaxis der PMN inhibieren und eine vasodilatatorische Wirkung aufweisen.<sup>[42]</sup> Wie in Abbildung 11 zu erkennen ist, zeigten beide LXB<sub>4</sub>-me-methylester (**61** und **62**) einen deutlich stärkeren Einfluss auf die PMN Wanderung als LXA<sub>4</sub> **2**. Leider wurden keine Messungen mit LXB<sub>4</sub> **1** durchgeführt, weshalb kein direkter Wirkungsvergleich möglich ist. Die vasodilatatorische Wirkung konnte anhand der dann

reduzierten Permeabilität der Gefäße analysiert werden. Gemessen wurde die Extravasation von Evans Blue, welches als Farbstoff verwendet wurde.

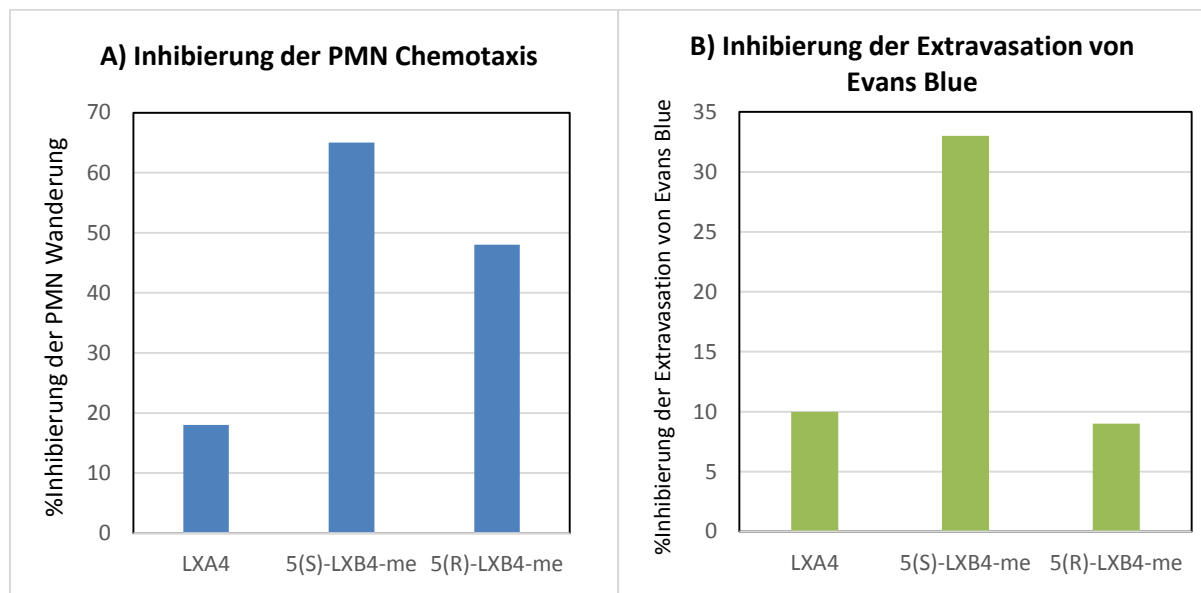


Abbildung 11: Vergleich der biologischen Aktivität zwischen LXA<sub>4</sub> 2 und den 5-LXB<sub>4</sub>-me Analoga.<sup>[42]</sup>

A) Prozentualer Vergleich der Inhibierung der PMN Chemotaxis durch LXA<sub>4</sub> 2, 5(S)-LXB<sub>4</sub>-me-methylester 61 und 5(R)-LXB<sub>4</sub>-me-methylester 62 in vivo bei Mäusen.

B) Prozentualer Vergleich der Inhibierung der Extravasation von Evans Blue durch LXA<sub>4</sub> 2, 5(S)-LXB<sub>4</sub>-me-methylester 61 und 5(R)-LXB<sub>4</sub>-me-methylester 62 in vivo bei Mäusen.

Das hergestellte 5(R/S)-Methyl-8,9-acetylen-LXB<sub>4</sub> 63 zeigte keine biologische Aktivität.<sup>[29]</sup> Es kann vermutet werden, dass dies an den signifikanten geometrischen Strukturunterschieden zu LXB<sub>4</sub> 1 liegt.

### 1.3.2.2 Aromatisches Lipoxin B<sub>4</sub> Analogon nach P. C. Guiry<sup>[21]</sup>

Die Arbeitsgruppe von P. J. Guiry<sup>[30]</sup> präsentierte 2007 eine Totalsynthese eines neuen Lipoxin B<sub>4</sub> Analogons 64 (Abb. 12) und Studien zu dessen biologischer Aktivität.

Um die konjugierten Doppelbindungen zu stabilisieren, ersetzten sie das Hexatrien-System durch einen Benzolring. Der biologisch aktive Bereich wurde hingegen intakt gelassen.

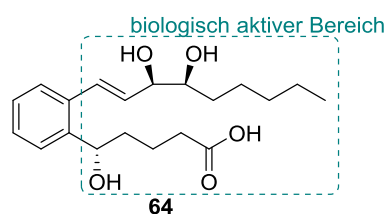


Abbildung 12: Aromatisches-Lipoxin B<sub>4</sub> Analogon 64 von P. C. Guiry<sup>[21]</sup>.

Das aromatische-LXB<sub>4</sub> **64** (ar-LXB<sub>4</sub>) wurde in einer konvergenten Synthese hergestellt. Die zwei Hauptfragmente (**65** und **66**) wurden über eine Heck-Reaktion<sup>[43]</sup> miteinander verknüpft, wodurch die *trans*- $\Delta^{12}$  Doppelbindung erhalten wurde. Das Keton **65** konnte durch Oxidation nach einer Sonogashira-Kupplung<sup>[36]</sup> zwischen dem Aryliodid **67** und dem Alkin **68** erhalten werden. Die Stereozentren bei **66** wurden mittels einer Sharpless-Epoxidierung<sup>[37]</sup> von Divinylcarbinol, gefolgt von einer Grignard-Reaktion<sup>[44]</sup>, eingestellt. (Abb.13)

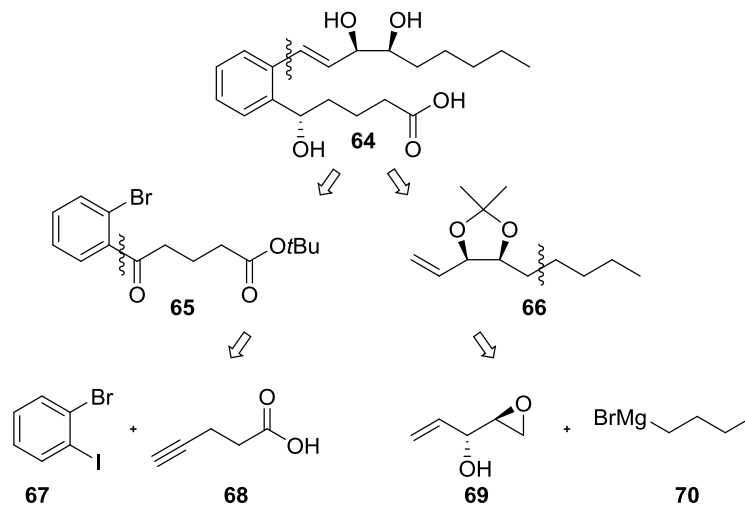


Abbildung 13: Retrosynthese des ar-LXB<sub>4</sub> Analogon **64** nach P. J. Guiry<sup>[30]</sup>.

Zur Bestimmung der biologischen Aktivität dieses neuen Analogons **64** wurde die LX stimulierte Phagozytose von apoptotischen Neutrophilen (Kap. 1.2.4) nach Zugabe von LXA<sub>4</sub> **2**, ar-LXA<sub>4</sub> und ar-LXB<sub>4</sub> **64** gemessen. Es konnte keine LX-induzierte Phagozytose bei ar-LXA<sub>4</sub> detektiert werden. Bei ar-LXB<sub>4</sub> **64** konnte zwar ein Anstieg der Phagozytose-Aktivität registriert werden, jedoch wurde die Aktivität von ar-LXB<sub>4</sub> **64** nur mit der von LXA<sub>4</sub> **2** verglichen, weshalb keine Aussage getroffen werden kann, ob die biologische Aktivität von ar-LXB<sub>4</sub> **64** vergleichbar mit der von LXB<sub>4</sub> **1** ist.<sup>[30]</sup>

Da aber bei ar-LXA<sub>4</sub> keine Bioaktivität zu erkennen ist, wird vermutet, dass es große Abweichungen bei der Bioaktivität geben wird.

## 2 Spezieller Teil

### 2.1 Motivation und Aufgabenstellung

In Kapitel 1.2.4 sind unterschiedliche biologische Wirkungen von LXB<sub>4</sub> **1** dargestellt, diese verdeutlichen das breite Forschungsgebiet, welches diese Stoffklasse umschließt. Im Rahmen dieser Arbeit wird an der Entwicklung einer Synthese eines neuen Lipoxin B<sub>4</sub> Analogons gearbeitet, welches die medizinische Forschung mit diesem Molekül vereinfachen soll. Dafür muss ein Analogon synthetisiert werden, das eine sehr ähnliche geometrische Struktur aufweist, gleichzeitig chemisch stabil und biologisch aktiv ist.

Die im Kapitel 1.3.2 synthetisierten LXB<sub>4</sub>-me Analoga brachten zwar eine biologische Aktivität mit sich, sind aber durch die freien konjugierten Doppelbindungen chemisch instabil. Andererseits waren die aromatischen Analoga stabil, weisen jedoch keine biologische Aktivität auf. So besteht die Herausforderung darin, ein optimales Lipoxin B<sub>4</sub> Analogon zu synthetisieren.

A. Duymaz<sup>[45]</sup> aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Nubbemeyer präsentierte in ihrer Dissertation die Synthese eines optisch aktiven 9,14-Methylen-lipoxin A<sub>4</sub> Analogons **71**. Beim neuen LXA<sub>4</sub> Analogon **71** wurden die konjugierten Doppelbindungen durch eine Methylen-Brücke zwischen C9 und C14 stabilisiert. (Abb. 14)

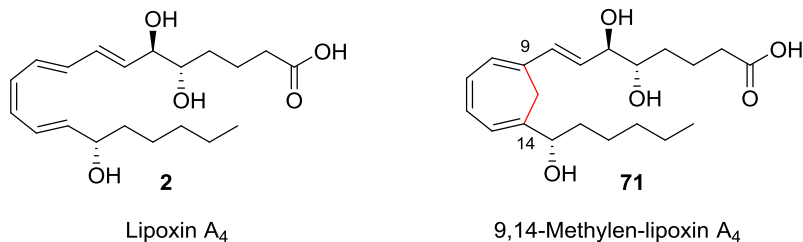


Abbildung 14: Lipoxin A<sub>4</sub> **2** und das 9,14-Methylen-lipoxin A<sub>4</sub> Analogon **71**.

Im Rahmen dieser Arbeit soll das zweite Analogon der Methylen-lipoxin Serie hergestellt werden. Wie beim 9,14-Methylen-lipoxin A<sub>4</sub> Analogon **71** werden beim 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> Analogon **72** die konjugierten Doppelbindungen ebenfalls mit einer Methylen-Brücke stabilisiert, diese befindet sich jedoch zwischen dem C6 und C11. (Abb. 15)

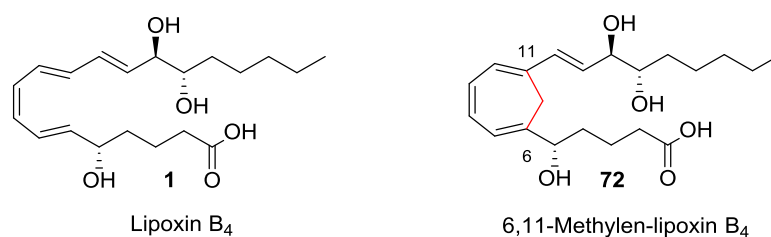


Abbildung 15: Lipoxin B<sub>4</sub> **1** und das neue 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> Analogon **72**.

Um dem 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> Analogon **72** zusätzlich eine biologische Stabilität zu geben, wurde ein weiteres Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> Analogon **73** entworfen welches einen Fluorphenylring am C18 trägt (Abb. 16). Das Einsetzen eines Fluorphenylrings zum Schützen der LX vor der  $\omega$ -Oxidation, wurde erstmals für die LXA<sub>4</sub> Serie im Jahre 2010 von C. N. Serhan<sup>[46]</sup> entwickelt.

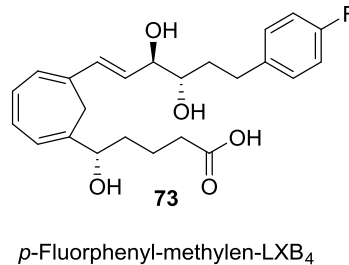


Abbildung 16: Das zweite Analogon der Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> Serie, *p*-Fluorophenyl-methylen-LXB<sub>4</sub> **73**.

## 2.2 Synthesestrategie

Aufbauend auf Cycloheptatrien **74** wurden die jeweiligen Synthesestrategien entwickelt. Die Synthesestrategie der Methylen-LX Analoga basiert auf einer konvergenten Synthese aus zwei Ketten. Die Entscheidung für die konvergente Synthese ermöglicht die Variation der Seitenketten des Moleküls und vereinfacht somit die Herstellung von verschiedenen Methylen-LX Analoga.

In der konvergenten Synthese des 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> Analogons **72** wird das Molekül aus den zwei Ketten, C1-C12 und C13-C20, synthetisiert. (Abb. 17)

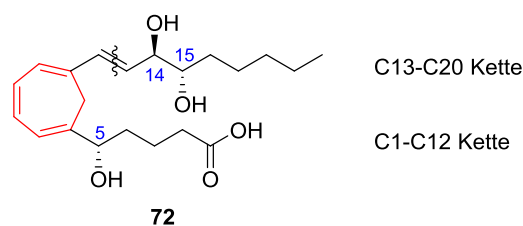


Abbildung 17: Synthesestrategie des Methylen-LXB<sub>4</sub> Analogons **72**.

Die zwei Segmente werden gezielt so hergestellt, dass die drei stereogenen Zentren (C5, C14, C15) individuell einstellbar sind. Das C5 Stereozentrum kann durch enantioselective Reduktion oder Enantiomerentrennung eingestellt werden. Das C14 Stereozentrum wird durch diastereoselective Reduktion oder Sharpless-Epoxidierung<sup>[37]</sup> erhalten und das letzte Stereozentrum, C15, kann durch eine Evans-Davis-asymmetrische- $\alpha$ -Hydroxylierung<sup>[47,48]</sup> oder eine Sharpless-Epoxidierung<sup>[37]</sup> eingeführt werden.



Der Schlüsselschritt der Reaktion ist die Kupplung beider Seitenketten. Für diesen Schritt sind zwei Reaktionstypen in Betracht gezogen worden. Einerseits die Julia-Kocienski-<sup>[49]</sup> und andererseits die HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup> (Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung).

Die Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> bringt den Vorteil mit sich, dass alle Stereozentren vor der Kupplungsreaktion eingestellt werden können und so nach der Kupplung nur Entschützungsreaktionen zur Vollendung der LXB<sub>4</sub> Analogon **72** Totalsynthese notwendig sind. Der Nachteil bei diesem Syntheseweg sind die zwei nach der Kupplung vorhandenen Hydroxygruppen in Allylposition. Durch Protonieren einer Hydroxygruppe entsteht eine gute Abgangsgruppe, die Abspaltung führt zur Zersetzung des Moleküls. Das Entstehen des Kations, durch Abspaltung von H<sub>2</sub>O, wird dadurch begünstigt, dass dieses über vier konjugierte Doppelbindungen stabilisiert wird. Dadurch, dass ein Allylalkohol leicht eliminiert werden kann ist das Molekül sehr empfindlich und die Handhabung in den letzten Schritten der Synthese erschwert.

Bei der HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup> werden nur zwei eingestellte Stereozentren, C5 und C15, in die Reaktion eingebracht, wodurch nachträglich das letzte Stereozentrum, C14, eingestellt werden muss. Vorteil der Reaktion ist jedoch, dass eine Ketogruppe statt eines Allylalkohols vorhanden ist und dadurch keine Eliminierung stattfinden kann. Aus diesem Grund ist das Molekül stabiler und dadurch leichter zu handhaben.

## 2.2.1 Retrosynthese

Wie in der dargestellten Retrosynthese (Abb. 18) zu erkennen ist, wurden für die Synthese des LXB<sub>4</sub> Analogons **72** zwei verschiedene Wege entwickelt. Das LXB<sub>4</sub> Analogon **72** soll nach Entschützensreaktionen vom Vollacetat **74** und folgender Oxidation erhalten werden. Das Molekül **74** mit dem kompletten C<sub>20</sub>-Gerüst könnte anhand einer Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> aus dem Sulfon **75** und dem Aldehyd **28** hergestellt werden. Durch das frühzeitige Einstellen der Stereozentren in den jeweiligen Seitenketten sollen beim Molekül **74** alle Stereozentren vollständig eingestellt sein. Das Sulfon **75** könnte ausgehend vom Methyl ester **76** nach einer Reduktion, anschließender Umsetzung mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol **176** in einer Mitsunobu-Reaktion<sup>[52]</sup> und folgender Oxidation erhalten werden.

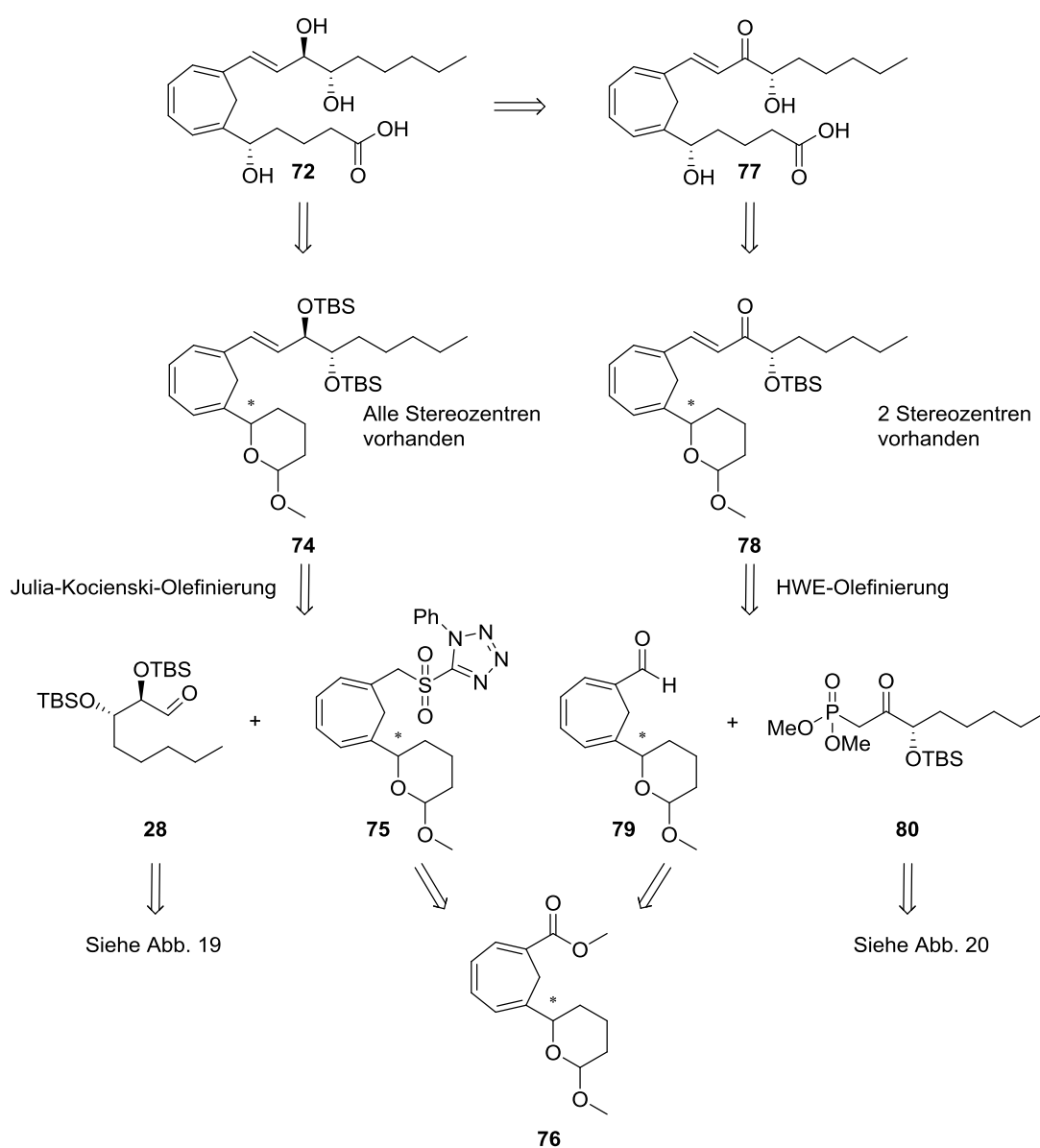


Abbildung 18: Darstellung zweier Retrosynthesewege zur Herstellung vom LXB<sub>4</sub> Analogon **72**.

Der Aldehyd **28** kann analog zur Synthese der C13-C20 Kette vom LXB<sub>4</sub> **1** nach *K. C. Nicolaou*<sup>[26]</sup> hergestellt (siehe Kap. 1.3.1.2) werden. Die beiden Stereozentren können anhand einer asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung<sup>[37]</sup>, gefolgt von einer stereoselektiven Epoxidöffnung eingestellt werden. Der *cis*-Allylalkohol **81** soll, anders als bei *K. C. Nicolaou*<sup>[26]</sup>, ausgehend von Hexanal **82** mit Phosphonoacetat **83** in einer Ando-Horner-Reaktion<sup>[53]</sup> synthetisiert werden. (Abb. 19)

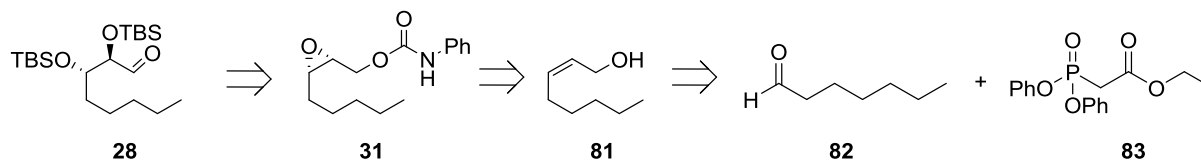


Abbildung 19: Retrosynthese der C13-C20-Kette **28** nach *K. C. Nicolaou*<sup>[26]</sup>.

Der Methylester **76** soll, nach Funktionsgruppenaustausch und Schutz, aus der Hydroxysäure **84** synthetisiert werden. Die Hydroxysäure **84** könnte durch eine enantioselective Reduktion bzw. nach Enantiomertrennung erhalten werden. Die zweite Funktionalisierung des Cycloheptatrienrings soll durch eine Friedel-Crafts-analoge-Acylierung<sup>[54]</sup> nach *E. Vogel* aus 1,3,5-Cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **85** und Glutaryldichlorid gewonnen werden. Ebenfalls anhand der Friedel-Crafts-analogen-Acylierung<sup>[54]</sup> nach *E. Vogel* soll der Cycloheptatrien-carbonsäuremethylester **85** aus Cycloheptatrien **86** hergestellt werden. (Abb. 20)

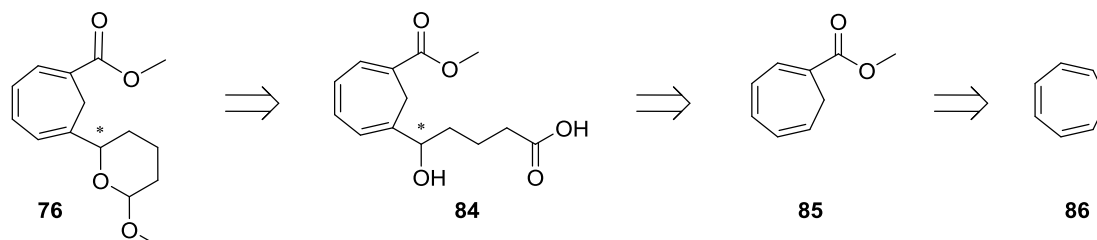


Abbildung 20: Retrosynthese der C1-C12 Kette **76**.

Beim zweiten Retrosyntheseweg (siehe Abb. 18) soll das LXB<sub>4</sub> Analogon **72** aus dem Allylketon **77** durch diastereoselektive Reduktion erhalten werden. Das späte Einbauen des letzten Stereozentrums soll die Stabilität des Moleküls bis zum letzten Schritt gewährleisten. Das Allylketon **77** könnte aus dem Vollacetal **78** durch Entschützung der Funktionsgruppen und Oxidation hergestellt werden. Das Vollacetal **78** soll aus dem Aldehyd **79** und das Phosphonat **80** über den Schlüsselschritt, die HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup>, synthetisiert werden. Der Aldehyd **79** soll mittels einer Reduktion gefolgt von einer Oxidation aus dem Methylester **76** erhalten werden und der Methylester **76** analog zur dargestellten Retrosynthese in Abb. 20 aufgebaut werden.

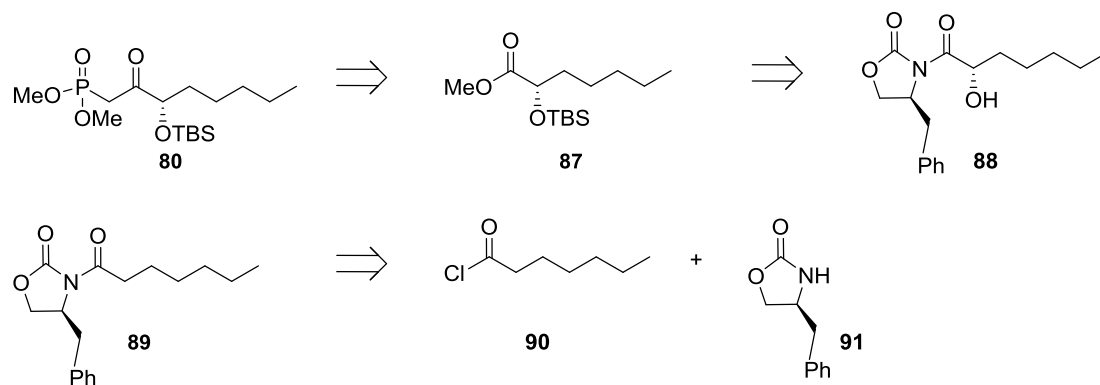


Abbildung 21: Retrosynthese der C13-C20 Kette **80**.

Das Phosphonat **80** kann ausgehend vom Methylester **87** in einer Corey-Kwiatkowski-Reaktion<sup>[55]</sup> hergestellt werden. Der Methylester **87** soll aus dem Alkohol **88** unter Abspaltung des Evans-Auxiliars **91** erhalten werden. Der Alkohol **88** soll über einen von *S. Omura*<sup>[56]</sup> beschriebenen Weg hergestellt werden. Ausgehend vom Amid **89** könnte mittels einer Evans-Davis-asymmetrischen- $\alpha$ -Hydroxylierung<sup>[47,57]</sup> der Alkohol **88** synthetisiert werden. Das Amid **89** soll aus einer Kupplung vom Evans-Auxiliar **91** mit Heptanoylchlorid **90** erhalten werden. Statt Heptanoylchlorid **90** können andere ausgewählte Seitenketten verwendet werden, was den Vorteil mit sich bringt, dass über diesen Syntheseweg die C13-C20 Kette leicht variierbar ist.

## 2.2.2 Syntheseplan

Es wurde auf zwei verschiedenen Wegen versucht, das 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> **72** aufzubauen, einerseits über eine Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> und andererseits über eine HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup>. Die Synthesestrategien und die Synthese der dafür benötigten Ketten werden in diesem Kapitel im Detail besprochen. Zuletzt werden die durchgeführten Vorstufen eines weiteren 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> Analogons, welches eine Fluorphenylgruppe als terminalen Rest trägt, vorgestellt.

### 2.2.2.1 Syntheseplan des Bausteins C1-C12

Die Synthese der C1-C12 Bausteine **75** und **79** beginnt mit einer Friedel-Crafts-analogen-Acylierung am Cycloheptatrien **86** nach *Vogel, Deger et al.*<sup>[54]</sup> Das hergestellte Methylketon **92** kann dann mittels einer Haloform-Reaktion zur Carbonsäure **93** gespalten werden. Die entstandene Säure **93** wird dann in den Methylester **85** umgewandelt. Für die zweite Funktionalisierung des Cycloheptatrienrings wurde auch eine Friedel-Crafts-analoge-Acylierung nach *Vogel, Deger et al.*<sup>[54]</sup> durchgeführt. Erhalten wird damit die Ketosäure **94**, welche das komplette Kohlenstoffgerüst der C1-C12 Kette besitzt. Die Reduktion an der C5-Position kann durch eine enantioselektive Reduktion durchgeführt werden, anschließende Cyclisierung führt zum Lacton **95**, welches als Ausgangsverbindung, des für die Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> benötigten Sulfons **75** bzw. des für die HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup> benötigten Aldehyds **79**, dient. (Abb. 22)

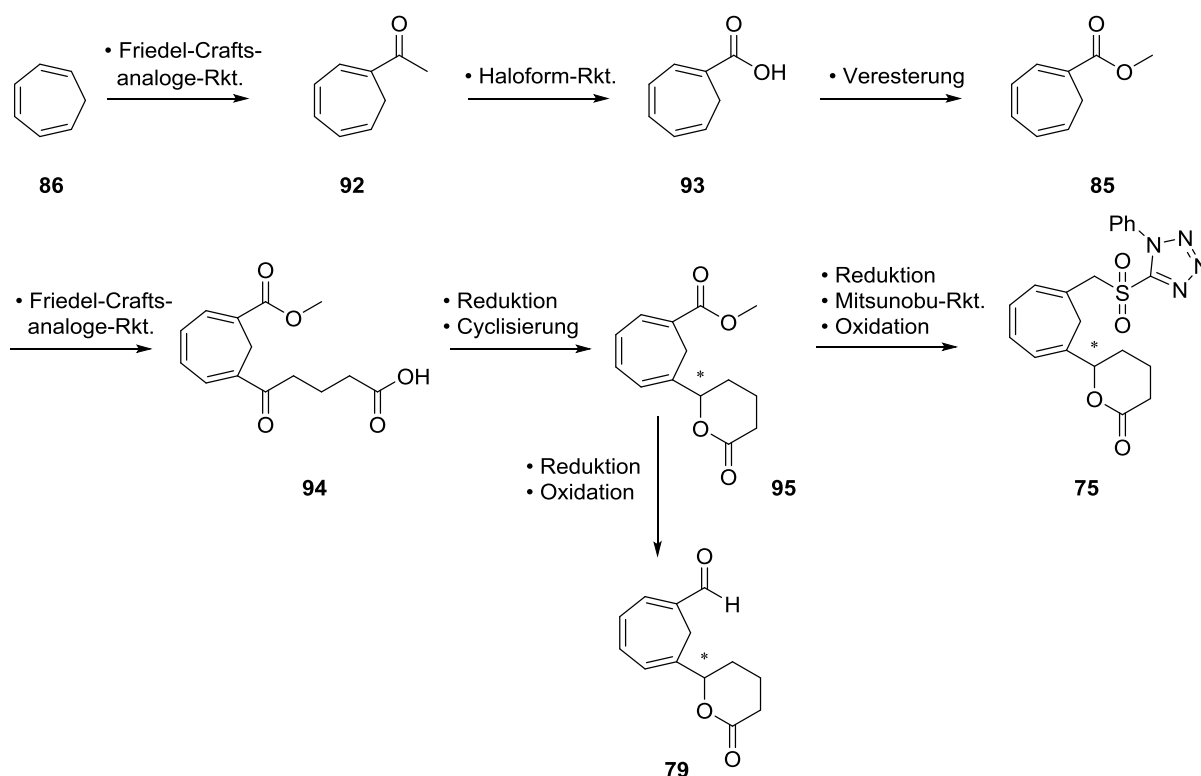


Abbildung 22: Syntheseplan der C1-C12 Ketten, Sulfon **75** und Aldehyd **79**.

### 2.2.2.2 Syntheseplan des Bausteins C13-C20

#### A. Für die Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> (C13-C20 Baustein **28**)

Die Synthese des C13-C20 Bausteins **28** für die Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> beginnt mit einer zweifachen Substitution mit Phenol an Dichlormethylphosphit **96**. Das entstandene Phosphit **97** wird anschließend mit Bromessigsäureethylester in einer Michaelis-Arbuzov-Reaktion<sup>[58,59]</sup> in das Ando-Horner-Reagenz **83** umgewandelt. Das Ando-Horner-Reagenz<sup>[53]</sup> **83** wird dann in einer Ando-Horner-Reaktion<sup>[53]</sup> mit Heptanoylchlorid **82** versetzt, wobei das *cis*-Olefin **98** erhalten werden kann. Der entstandene Ethylester **98** wird reduziert und so der Allylalkohol **81** erhalten. Ausgehend vom Allylalkohol **81** kann die Synthese nach dem im Kap. 1.3.1.2 beschriebenen Syntheseweg von *K.C. Nicolaou*<sup>[26]</sup> fortgeführt werden. (Abb. 23)

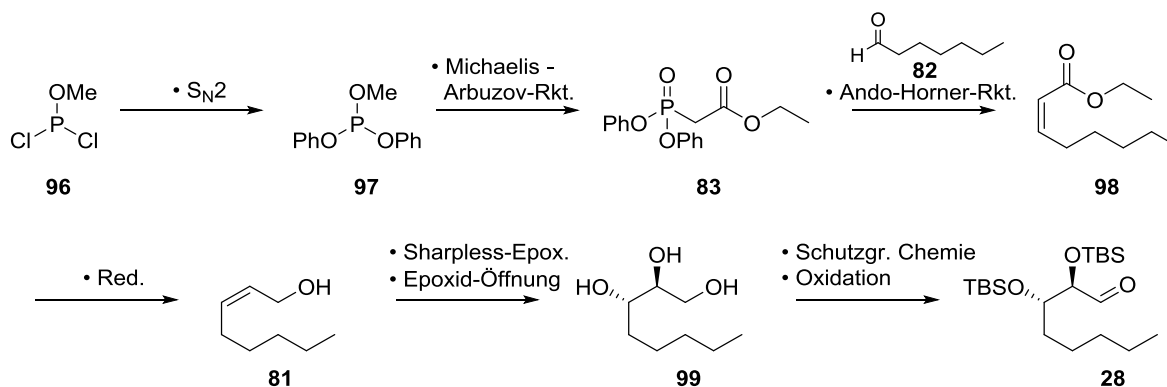
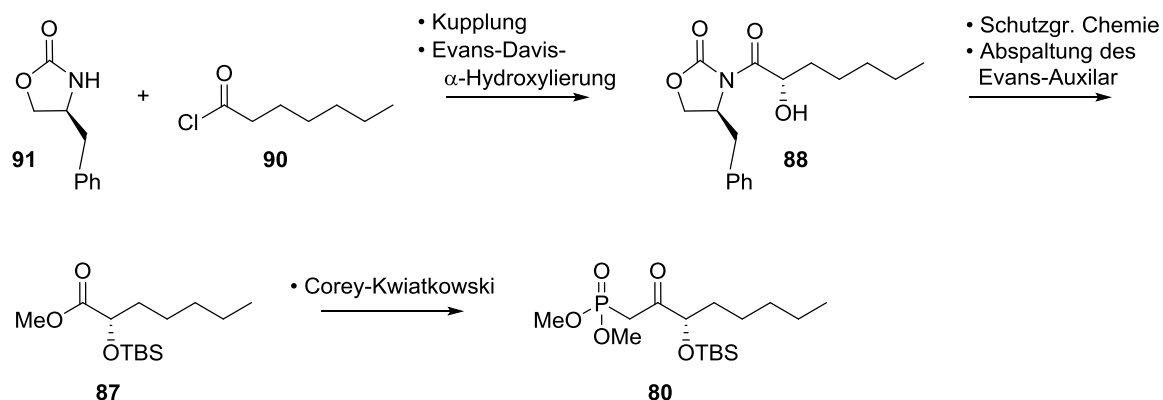


Abbildung 23: Syntheschema des C13-C20 Bausteins **28** für die Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup>.

#### B. Für die HWE Olefinierung (C13-C20 Baustein **80**)

Die ersten Syntheseschritte der C13-C20 Kette **80** bis zur asymmetrischen  $\alpha$ -Hydroxylierung werden analog zu einer Synthesevorschrift von *S. Omura*<sup>[56]</sup> durchgeführt.

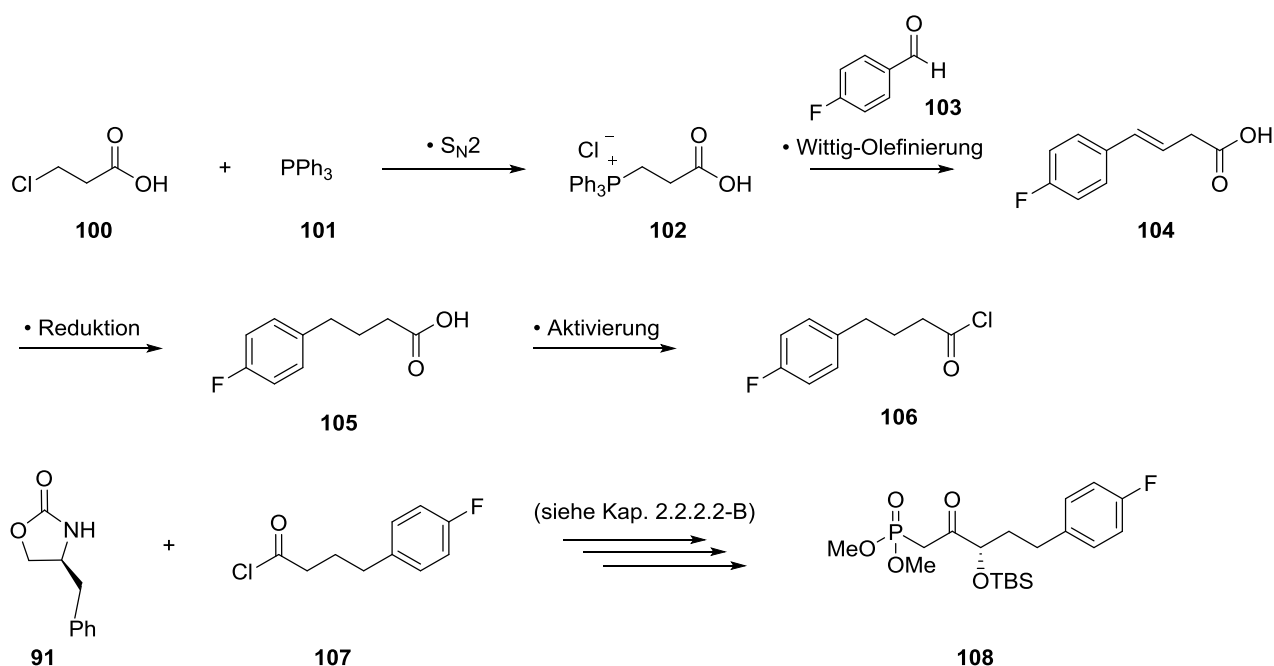
Das Evans-Auxiliar (Oxazolidinon) **91** wird mit Heptanoylchlorid **90** zum entsprechenden Carboximid **89** gekuppelt und anschließend mit dem Davis-Reagenz **202** in einer asymmetrischen  $\alpha$ -Hydroxylierung nach *F. A. Davis*<sup>[47]</sup> und *D. A. Evans*<sup>[48]</sup> hydroxyliert. Das Evans-Auxiliar **91** wird anschließend abgespalten und der Methylester **87** erhalten. Der Methylester **87** wird anschließend in einer Corey-Kwiatkowski-Reaktion<sup>[55]</sup> in das Phosphonat **80** umgewandelt. (Abb. 24)

Abbildung 24: Syntheschema des C13-C20 Bausteins **80** für die HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup>.

### C. Für die HWE-Olefinierung synthetisierte alternative Fluorphenyl-Seitenkette (C13-C20 Baustein **108**)

Die alternative C13-C20 Seitenkette **108** trägt einen terminalen Fluorphenylring, damit soll ein solches Derivat hinsichtlich einer  $\omega$ -Oxidation an der C20-Position weniger empfindlich sein.

Zu Beginn der Synthese kann der Fluorphenylring mittels einer Wittig-Olefinierung<sup>[31,32]</sup> in die Seitenkette eingebaut werden. Nach einer Reduktion der Doppelbindung wird die Säure **105** in ein Säurechlorid **106** überführt. Ab dem Säurechlorid **106** kann die Reaktion analog zur Synthese der oben vorgestellten Synthese des C13-C20-Bausteins **80** für die HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup> (Kap. 2.2.2.2-B) durchgeführt werden. (Abb. 25)

Abbildung 25: Syntheschema des alternativen Fluorphenyl-C13-C20 Bausteins **108** für die HWE-Olefinierung.

### 2.2.2.3 Mechanismus der Schlüsselschritte

#### A. Julia-Olefinierung

Marc Julia präsentierte 1973 eine *trans*-selektive Olefinierung, die dann von B. Lythgoe weiter entwickelt wurde, die Julia-Lythgoe-Olefinierung<sup>[60]</sup>. Dabei handelt es sich um eine dreistufige Reaktion, in der ein Sulfon mit einem Aldehyd zum *trans*-Olefin gekuppelt werden kann. Als Endstufe wird eine reduktive Eliminierung mit Natrium Amalgam durchgeführt. Aufgrund der aufwendigen und giftigen Durchführung optimierte Sylvestre Julia die Reaktion weiter und publizierte 1991 die optimierte Julia-Olefinierung<sup>[61,62]</sup>. Es war eine einstufige Reaktion und Amalgam-Reduktionen waren nicht mehr notwendig. Ein Nachteil der präsentierten Reaktion jedoch war, dass sie nur an basenresistenten Aldehyden durchgeführt werden konnte. Die neuste Variante der Julia-Olefinierung veröffentlichte 1998 P. J. Kocienski et. al.<sup>[49]</sup>. Die Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> kann theoretisch mit allen Aldehyden durchgeführt werden.

Die Julia-Lythgoe-Olefinierung<sup>[60]</sup> (Abb. 26), auch klassische Julia-Olefinierung genannt, beginnt mit der Deprotonierung des Sulfons **109** in der  $\alpha$ -Position. Nachfolgend findet eine nucleophile Addition am Aldehyd **110** statt, und anschließend wird das entstandene  $\beta$ -Alkoholat mit Acetanhydrid als Acetat abgefangen. Die dabei entstandene *syn*-Verbindung **111 I** und die *anti*-Verbindung **111 II** werden in einer reduktiven Eliminierung vorzugsweise in das *trans*-Alken **112** umgewandelt.<sup>[60]</sup>(Abb. 26)

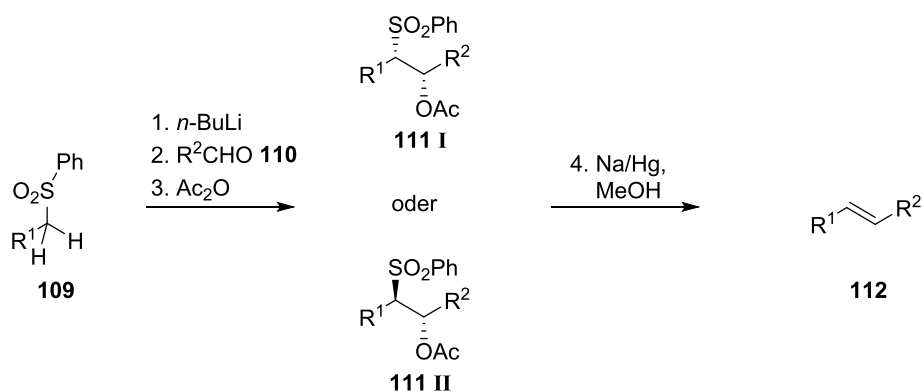


Abbildung 26: Reaktionsschema der klassischen Julia- Olefinierung.<sup>[60]</sup>

Der Mechanismus der reduktiven Eliminierung der Julia-Lythgoe-Olefinierung<sup>[60]</sup> wurde Jahre später von G. E. Keck<sup>[63]</sup> aufgeklärt. Er stellte fest, dass in Reaktionen mit deuteriertem Methanol aus dem Lösungsmittel Deuterium eingebaut wird. So konnte er folgenden Mechanismus aufstellen:



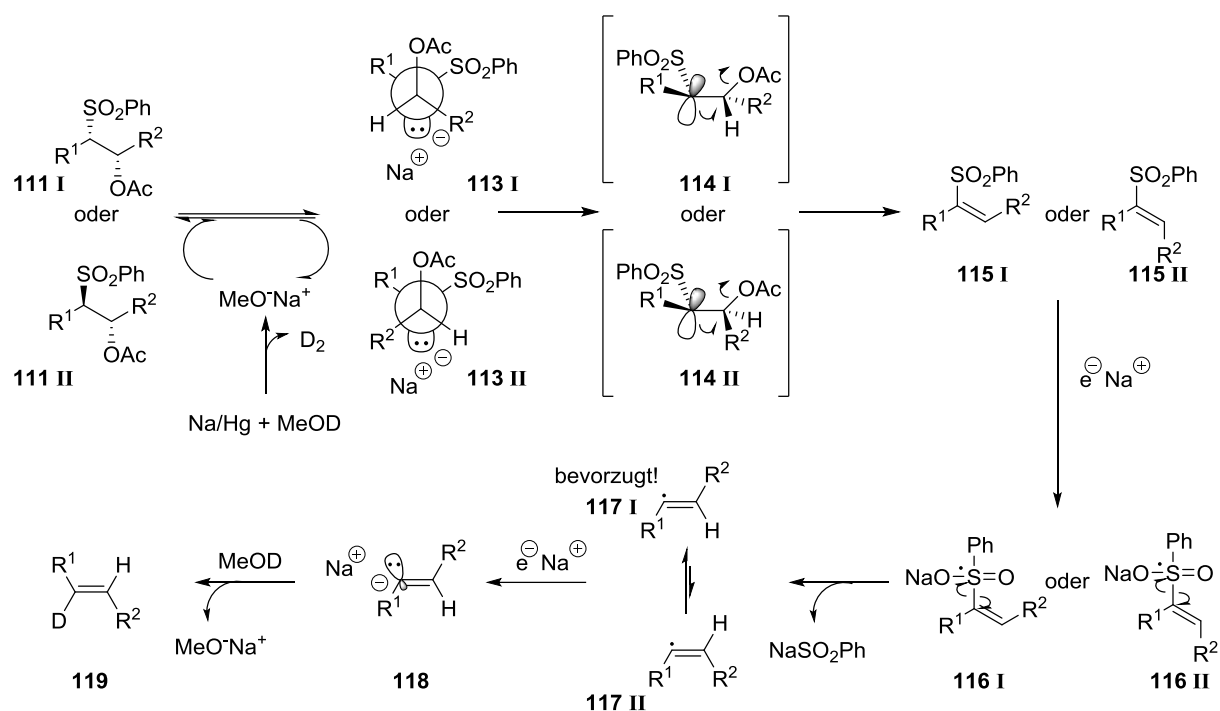


Abbildung 27: Von G. E. Keck<sup>[63]</sup> aufgestellter Reaktionsmechanismus zur Julia-Lythgoe-Olefinierung<sup>[60], [63]</sup>

Zu Beginn der reduktiven Eliminierung überträgt das  $\text{Na/Hg}$  Elektronen auf das Lösungsmittel ( $\text{MeOD}$ ), dabei entsteht  $\text{D}_2$  und Natriummethanolat. Das Natriummethanolat wirkt anschließend als Base auf das *syn*-Acetat **111 I** und *anti*-Acetat **111 II** und deprotoniert diese zu den Phenylsulfonyl stabilisierten  $\beta$ -acetoxylierten Carbanionen **113 I** bzw. **113 II**. Darauffolgend wird das Acetation eliminiert. Das carbanionische C-Atom der Intermediaten **113 I** und **113 II** ist entweder trigonal-planar oder pyramidal konfiguriert, was zu einer raschen Konfigurationsumkehr befähigt und damit zu einer einheitlichen Doppelbindungsgeometrie führen kann. Die Abspaltung des Acetations erfolgt über die quasi-gestaffelten Übergangszustände **114 I** bzw. **114 II** ( $\text{E}_{\text{cb}}$ -Eliminierung). Ist  $\text{R}^1$  ein kleiner Rest wird der Übergangszustand **114 II** bevorzugt und dementsprechend hauptsächlich das Olefin **115 II** gebildet. Ist jedoch  $\text{R}^1$  ein großer oder mittelgroßer Rest werden beide Übergangszustände, **114 I** und **114 II**, gebildet und man erhält eine Mischung aus den Olefinen **115 I** und **115 II**. Es kommt anschließend zu einem dissoziativen Elektronentransfer, ein Elektron wird auf das Sulfon **115 I** bzw. **115 II** übertragen, das Alkenylsulfon **115 I** bzw. **115 II** spaltet sich über das Radikal-Anion **116 I** bzw. **116 II** in Natrium-Benzolsulfonat und das Alkenylradikal **117 I** bzw. **117 II**. Die Alkenylradikale **117 I** und **117 II** stehen im Gleichgewicht, jedoch aufgrund der Sterik stark auf die Seite des Alkenylradikals **117 I** verschoben. Das rasche Tunneln des einfach besetzten Vinylradikalorbitals ermöglicht das Erreichen der thermodynamisch günstigen *anti*-Anordnung der Reste  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  (**117 I**). Das Alkenylradikal **117 I** nimmt ein weiteres Elektron auf, um das Valenzelektronenoktett zu erreichen, und es entsteht ein „*trans*“-konfiguriertes Alkenylnatrium **118**. Zuletzt wird unter Konfigurationserhalt das Alkenylnatrium **118** vom Lösungsmittel ( $\text{MeOD}$ ) deuteriert.<sup>[63,64]</sup> (Abb. 27)

Bei der modifizierten Eintopf-Variante der Julia-Olefinierung, der optimierten Julia-Olefinierung<sup>[61,62]</sup>, wird das Phenylsulfon **109** durch ein Benzothiazolsulfon **120** ersetzt.<sup>[64]</sup> (Abb. 28)

Die optimierte Julia-Olefinierung<sup>[61,62]</sup> beginnt analog zur Julia-Lythgoe-Olefinierung<sup>[60]</sup>. Mit  $n\text{-BuLi}$  wird das Sulfon **120** in  $\alpha$ -Position zum Lithiumsulfonat **121** deprotoniert und anschließend mit dem Aldehyd **110** verknüpft. Es erfolgt ein intramolekularer Angriff des Alkoholats an der Akzeptorposition im

Heteroaromaten, und es entsteht die Spiroverbindung **123**. In einer Smiles-Umlagerung<sup>[65]</sup> wird aus dem gebildeten Spirocyclus **123** das Li-Sulfinat **124** erzeugt und anschließend wird in einer *anti*-Eliminierung unter Abspaltung von SO<sub>2</sub> und Lithiumbenzothiazol-2-olat **125** das *trans*-Alken **112** erzeugt.<sup>[49,62]</sup> (Abb. 28)

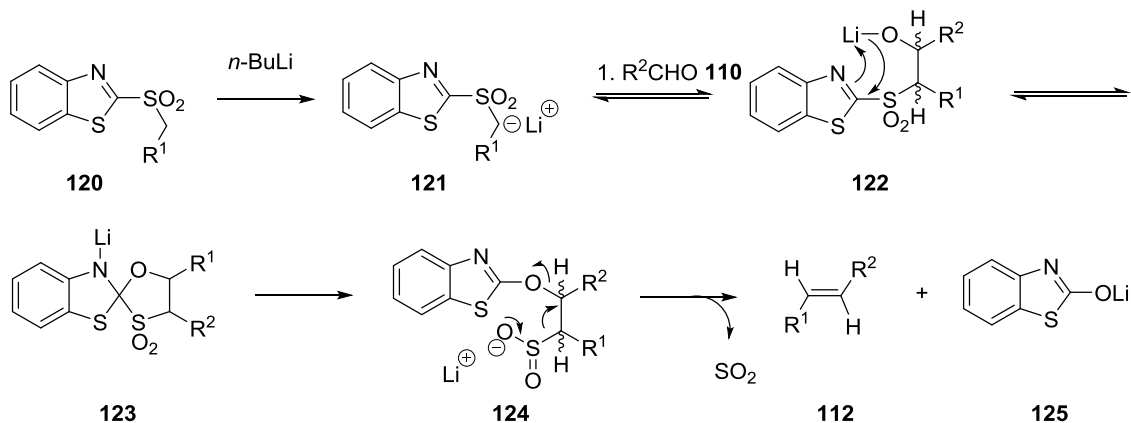


Abbildung 28: Reaktionsmechanismus der optimierten Julia-Olefinierung<sup>[61,62],[64]</sup>

Die optimierte Julia-Olefinierung<sup>[61,62]</sup> bringt einige Nachteile mit sich. Da Benzothiazolsulfone **120** gute Elektrophile sind, kann es mit den schon deprotonierten Benzothiazolsulfonylanionen **121** unter Addition-Eliminierung zur Kondensation kommen. Vor allem sterisch ungehinderte Sulfone (z.B. **126**) sind für diese Nebenreaktion anfällig<sup>[49]</sup> (Abb. 29). Auch nucleophile Basen sind für diese Reaktion ungeeignet, da diese ebenfalls unter einer Additions-Eliminierungs-Reaktion mit den Benzothiazolsulfonen **120** kondensieren können.

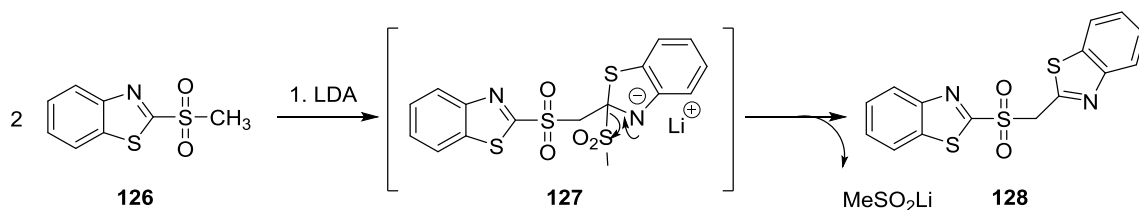


Abbildung 29: Darstellung einer Nebenreaktion der optimierten Julia-Olefinierung<sup>[61,62]</sup>.

Durch Durchführen der Reaktion bei tiefen Temperaturen und unter „Barbier-Bedingungen“ (Sulfon und Aldehyd werden vorgelegt, anschließend wird die Base hinzugetropft) konnten die Reaktionsergebnisse zwar optimiert werden, jedoch waren die Ergebnisse nicht zufriedenstellend. Als zusätzlicher Nachteil kommt hinzu, dass diese Reaktion auf basenstabile Aldehyde beschränkt ist.<sup>[49]</sup> Aufgrund der erwähnten Nachteile wurde die Reaktion von *P. J. Kocienski et. al.*<sup>[49]</sup> weiter optimiert. In der weiterentwickelten Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> (Abb. 30) ist das Benzothiazolsulfon **120** der optimierten Julia-Olefinierung<sup>[61,62]</sup> durch 1-Phenyl-1*H*-tetrazol **129** ersetzt worden.

Die Reaktion beginnt analog zu den Vorgängerreaktionen mit der Deprotonierung des Sulfons **129** an der  $\alpha$ -Position und anschließender Addition an den Aldehyd **110**. Für den Deprotonierungsvorgang erwies sich KHMDS mit den besten *trans:cis* Verhältnissen als die geeignetste Base für die Julia-Kocienski-Olefinierung.<sup>[49]</sup> Analog zur Julia-Lythgoe-Olefinierung<sup>[60]</sup> entstehen in der reversiblen

Addition zwei Diastereomere **131 I** und **131 II**. Jedoch reagiert hauptsächlich das Diastereomer **131 I** weiter, welches zur Spiroverbindung **133** führt. Bei der Spiroverbindung **133** kann der Rest  $R^1$  dem Phenyl-Substituenten im Nachbarring ausweichen, bei der Spiroverbindung **132** ist Ausweichen des Restes  $R^1$  mit den Phenyl-Substituenten im Nachbarring nicht möglich, weshalb die Reaktion stereoselektiv ist und das begünstigte Produkt **133**, welches später zum *trans*-Olefin **112** führt, bevorzugt gebildet wird. Um die Spiroverbindung **133** zu erhalten, führt das Kaliumalkoholat **131 I** eine nucleophile aromatische Addition aus, weshalb die Reaktionsbedingungen, sowie das Lösungsmittel und die Gegenkationen des Alkoholats einen starken Einfluss auf die Reaktion haben. Nach der nucleophilen aromatischen Addition kommt es analog zur optimierten Julia-Olefinierung<sup>[61,62]</sup> zu einer Smiles-Umlagerung<sup>[65]</sup>. Die Zwischenstufe **133** rearomatisiert dann unter Abspaltung eines Sulfinations. Beim entstandenen Aromaten **134** kommt es zu einer *anti*-Eliminierung, wodurch das *trans*-konfigurierte Olefin **112** entsteht. (Abb. 30)

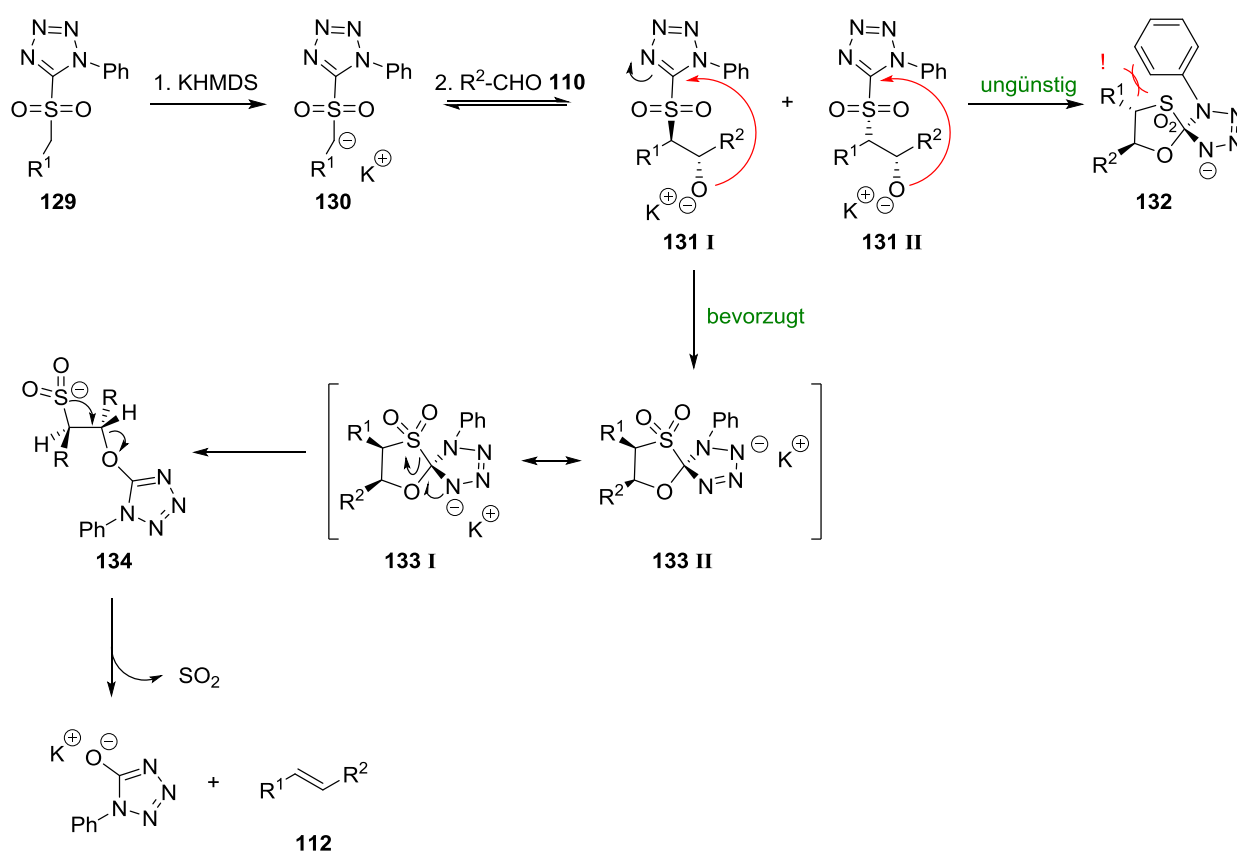


Abbildung 30: Reaktionsmechanismus der Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> und Darstellung der Motive zur Stereoselektivität der Reaktion.

Anhand der beschriebenen Fakten ist die Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> aus den drei Varianten der Julia-Olefinierung die geeignetste Methode für die Synthese von Lipoxin  $B_4$  Analoga.

## B. Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung<sup>[50,51]</sup>/Horner-Ando-Olefinierung<sup>[53]</sup>

Die Horner-Olefinierung wurde 1958 von *L. Horner*<sup>[50]</sup> publiziert und von *W. Wadsworth* und *W. Emmons*<sup>[51]</sup> weiterentwickelt. Die HWE-Reaktion<sup>[50,51]</sup> ist in der organischen Chemie eine sehr beliebte Methode zur Verknüpfung von C=C Bindungen. Die klassische HWE-Olefinierung<sup>[51]</sup> liefert, ausgehend von Alkylphosphonaten, *E*-Alkene. Mit Arylphosphonaten (Ando-Horner-Variante<sup>[53]</sup>) können jedoch *cis*-Alkene selektiv hergestellt werden.

Zu Beginn der HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup> werden  $\beta$ -Ketophosphonsäuredialkylester oder  $\alpha$ -(Alkoxy-carbonyl)-phosphonsäuredialkylester mit Alkalimetallbasen deprotoniert, wobei die entsprechenden Li-, Na- bzw. K-Salze gebildet werden. Diese wiederum werden anschließend mit einem Aldehyd bzw. einem Keton weiter umgesetzt. Unter der Voraussetzung, dass das Metallkation von den Sauerstoffzentren des Phosphonats und dem Aldehyd chelatisiert wird, ergeben sich bezüglich der Anordnung des Aldehyds zwei Möglichkeiten **137 I**, **137 II**. Bei Vergleich der resultierenden sterischen Abstoßungen wird deutlich, dass die Anordnung **137 I** bei kinetisch kontrollierten Bedingungen bevorzugt ist. Nach der Ausbildung der ersten Bindung (**138 I** und **138 II**) kommt es zur Rotation in die ekliptische Konformation (**139 I** und **139 II**) und zur Knüpfung der Sauerstoff-Phosphorbindung, so dass der Oxaphosphetan Ring (**141 I** und **141 II**) gebildet werden kann. Nach der Rotation in die ekliptische Konformation (**139 I** und **139 II**) wird klar, dass der am Anfang energetisch bevorzugte Übergangszustand **138 I** nicht mehr der begünstigte ist. Aus der Anordnung **139 I** erfolgt nur dann ein Ringschluss zu **141 I**, wenn das Phosphorzentrum möglichst reaktiv – also elektronenarm – ist und schon bei tiefer Temperatur (kinetischen Bedingungen) die Cyclisierung trotz sterischer Abstoßung erlaubt. Das dabei entstehende *cis*-Oxaphosphetan **141 I** zerfällt dann unter Cycloreversion unter Ausbildung des *cis*-Olefins *cis*-**142** und des Phosphats. Unter thermodynamisch kontrollierten Bedingungen (höhere Temperatur) und bei Einsatz weniger reaktiver – also weniger elektronenarmer – Phosphorzentren kommt es zur Rückreaktion zu **138 I**  $\rightarrow$  **137 I**  $\rightarrow$  **136** oder Umprotonierung zu **140 I** und dadurch wird die irreversible Bildung des *trans*-Oxaphosphetan **141 II** bevorzugt. Das *trans*-Oxaphosphetan **141 II** führt dann letztlich zum *trans*-Olefin *trans*-**142**. (Abb. 31)

*W. C. Still* und *C. Gennari*<sup>[66]</sup> präsentierten 1983 eine HWE-Olefinierungs-Variante, die anhand kleiner Strukturveränderungen im Phosphonester-Teil eine *cis*-Selektivität erzielt. Die Modifikationen der Struktur bestehen darin, die Alkoxygruppen des Phosphonats gegen Trifluoroalkoxy-Gruppen auszutauschen und unter kinetisch kontrollierten Bedingungen zu arbeiten. *K. Ando*<sup>[53]</sup> publizierte 1997 die Ando-Horner-Variante, die anders als bei *W. C. Still* und *C. Gennari*<sup>[66]</sup> Phenoxygruppen statt Trifluoroalkoxy-Gruppen (beide Gruppen besitzen einen  $-I$ -Effekt) am Phosphonat gebunden hat. Wie am Anfang dieses Kapitels schon beschrieben wurde, wird der Phosphor durch die  $-I$ -Substituenten aktiviert und reagiert so schnell mit dem Alkoholatsauerstoff, dass trotz der ungünstigen ekliptischen Konformation von **139 I** die Bindung zur Cyclisierung geschlossen wird. Durch hohe Reaktivität werden die sterischen Effekte überwunden. Unter kinetisch kontrollierten Bedingungen kommt es nicht zur Umprotonierung (**140 I**  $\rightarrow$  **140 II**), und es wird bevorzugt das *cis*-Oxaphosphetan **141 I** gebildet. Das *cis*-Oxaphosphetan **141 I** liefert dann entsprechend das *cis*-Olefin *cis*-**142**. (Abb. 31)

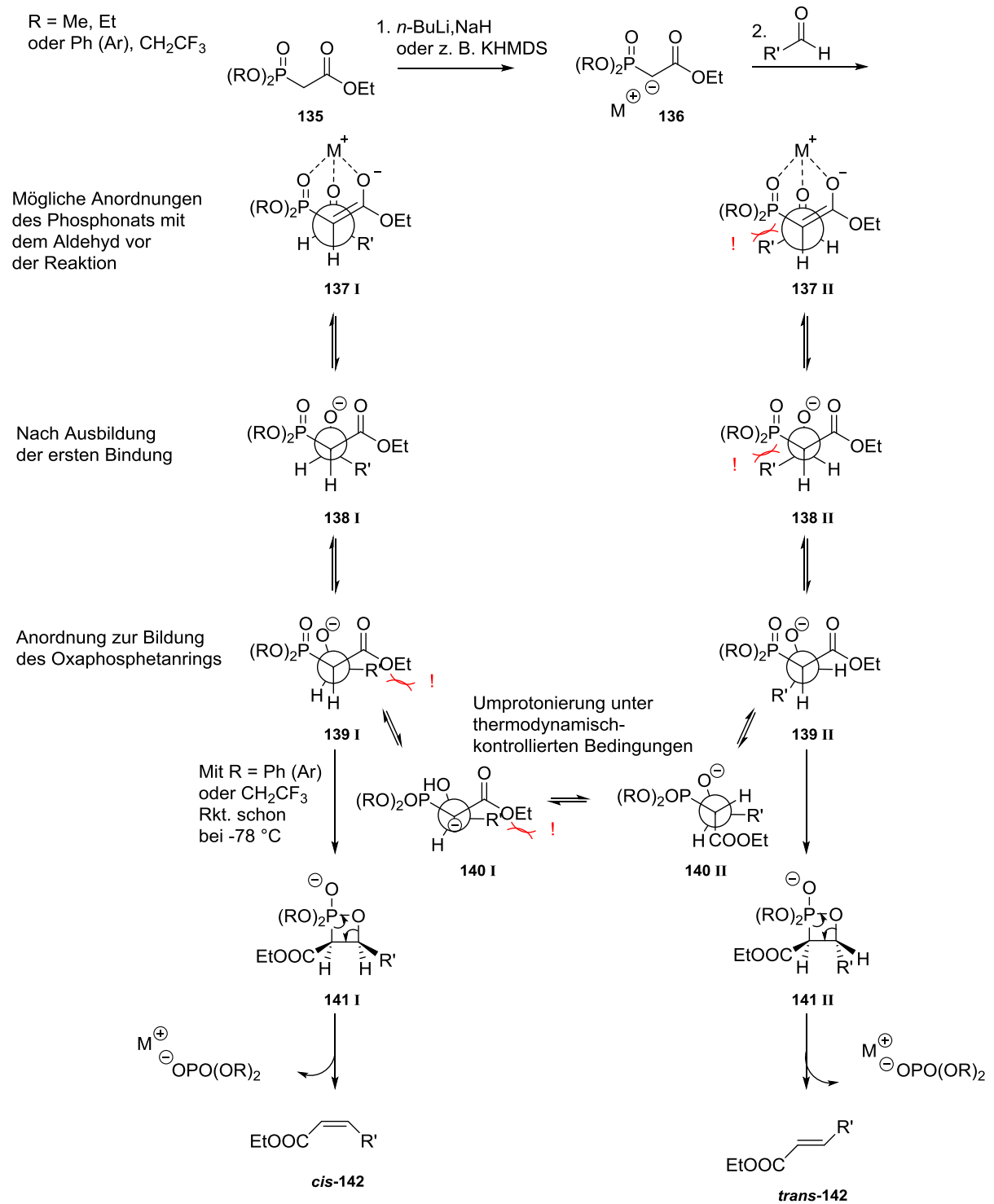


Abbildung 31: Reaktionsmechanismus der HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup>.

## 2.3 Synthese

### 2.3.1 Synthese der C1-C12-Kette

Die Synthese der C1-C12 Kette beginnt mit einer Friedel-Crafts-analogen-Acylierung am Cycloheptatrien **86** nach *Vogel, Deger et al.*<sup>[54]</sup> Mit  $\text{ZnCl}_2$  als Lewis Säure und Acetylchlorid konnte das 1-Acetyl-1,3,5-cycloheptatrien **92** synthetisiert werden. Mit einer Haloform-Reaktion konnte das Methylketon **92** zur Carbonsäure **93** gespalten werden und anschließend mit Acetylchlorid in Methanol in den Methyl ester **85** umgewandelt werden. (Abb. 32)

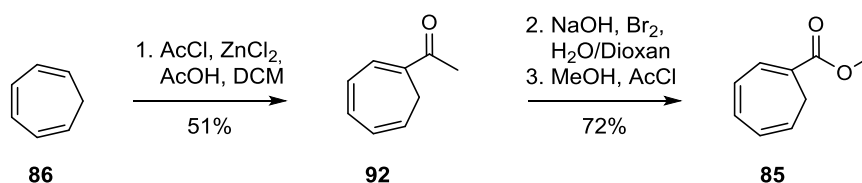


Abbildung 32: Reaktionsschema zur primären Funktionalisierung des Cycloheptatrienrings **86** nach *E. Vogel*<sup>[54]</sup>, anschließende Haloform-Reaktion und Veresterung.

Es wurde ebenfalls versucht, einen alternativen und kürzeren Syntheseweg für die Darstellung des Methyl esters **85** zu entwickeln. Die Überlegung bestand darin, die ersten drei Schritte durch eine Eintopfreaktion zu ersetzen, wobei das Cycloheptatrien **86** direkt mit Phosgen bzw. Triphosgen in Gegenwart einer geeigneten Lewis-Säure umgesetzt und anschließend mit Methanol aufgearbeitet werden sollte, um den Methyl ester **85** zu erhalten. (Abb. 33)

Es wurden unterschiedliche Lewis-Säuren eingesetzt, eine relativ starke, Eisen-(III)-chlorid, die etwas schwächere Lewis-Säure Bortrifluorid und das von *D. Vogel*<sup>[54]</sup> benutzte  $\text{ZnCl}_2$ . Durch den Einsatz der unterschiedlichen Lewis-Säuren sollte herausgefunden werden, welche katalytische Aktivität für die Reaktion notwendig ist. Als die jeweiligen Reaktionen mit den drei Lewis-Säuren kein Produkt ergaben, wurde in den folgenden Versuchen auf die stärkere Lewis-Säure Aluminiumtrichlorid, zurückgegriffen. Weiter erfolgten auch die Variationen von Reaktionstemperatur und Zeit. Als Lösungsmittel wurde in allen Versuchen jeweils Dichlormethan verwendet. (Tab. 1)

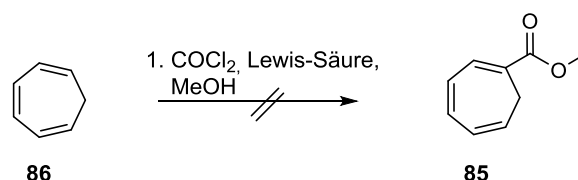


Abbildung 33: Reaktionsschema des Versuchs den Methyl ester **85** in einer Stufe ausgehend von Cycloheptatrien **86** zu synthetisieren.

Tabelle 1: Reaktionsbedingungen der Friedel-Crafts-analogen-Acylierung<sup>[54]</sup>.

Versuch	Reagenz	Lewis-Säure	Lösungsm.	Temp. /°C	Rkt.Zeit/h
1	Triphosgen	FeCl <sub>3</sub>	DCM	RT	24
2	Triphosgen	BF <sub>3</sub> *Et <sub>2</sub> O	DCM	RT	72
3	Triphosgen	ZnCl <sub>2</sub>	DCM	RT	24
4	Triphosgen	AlCl <sub>3</sub>	DCM	60 °C	12
5	Phosgen	AlCl <sub>3</sub>	DCM	RT	24

Über den alternativen Syntheseweg konnte über keine der durchgeführten Varianten Produkt isoliert werden, stets wurde ausschließlich das Edukt wieder isoliert. Eine mögliche Ursache ist, dass sich das eingesetzte Triphosgen zersetzt hat und das gasförmige Phosgen entwichen ist, weshalb es zu keiner Reaktion kommen konnte. Eingesetztes gasförmiges Phosgen (Versuch Nr. 5, Tab. 1) ist wahrscheinlich ebenfalls schnell entwichen, sodass es zu keiner Reaktion kommen konnte.

Für die zweite Funktionalisierung des Cycloheptatrienrings wurde auch eine Friedels-Crafts-analoge-Acylierung<sup>[54]</sup> durchgeführt. Wie von *Vogel, Deger et al.*<sup>[54]</sup> beschrieben, ist im Fall einer zweiten Acylierung am Cycloheptatrien eine stärkere Lewis Säure wegen des -I-Effekts der ersten eingefügten Akzeptor-Gruppe notwendig. Eingesetzt wurde Glutarylchlorid im Überschuss und AlCl<sub>3</sub> als Lewis Säure. Die nicht am Ring gebundene Säurechlorid-Gruppe, wurde dann bei der wässrigen Aufarbeitung zur Säure hydrolysiert. Erhalten wurde die Ketosäure **94**, welche das komplette Kohlenstoffgerüst der C1-C12 Kette besitzt. (Abb. 34)

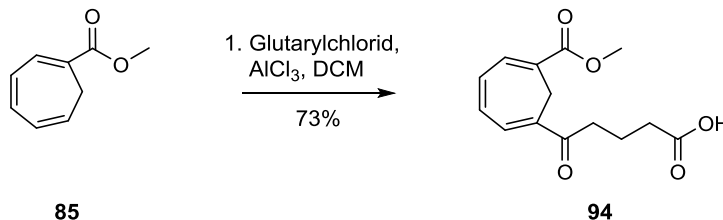


Abbildung 34: Reaktionsschema der zweiten Funktionalisierung des Cycloheptatrienrings.

### 2.3.1.1 Einstellung des C5-Stereozentrums

Das Keton **94** musste enantioselektiv reduziert werden um das Stereozentrum am C5 zu erhalten. Es wurden zwei enantioselektive Reduktionen durchgeführt, eine E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata-Reduktion<sup>[67]</sup> (CBS-Reduktion) und eine Brown-Reduktion<sup>[68]</sup>. Es wurden beide Enantiomere hergestellt, da zu diesem Zeitpunkt der Arbeit noch nicht eindeutig charakterisiert werden konnte, welches der beiden Enantiomere das S-Enantiomer war. Das Enantiomerenverhältnis nach den enantioselektiven Reduktionen konnte mittels eines Lanthaniden Shiftreagenzes (LSR) bestimmt werden. Es wurden diverse Kristallisationsversuche durchgeführt, um die absolute Konfiguration des Moleküls zu bestimmen.

## A. Die enantioselektive CBS-Reduktion<sup>[67,69]</sup>

1987 präsentierten *E. J. Corey*, *R. K. Bakshi* und *S. Shibata*<sup>[67,69]</sup> Boran-Reduktionen von Ketonen, die katalysiert mit Oxazaborolidin **143** ausgezeichnete Enantioselektivitäten aufwiesen. Mit dieser Methode wurde das C5 des Ketons **145** stereoselektiv reduziert.

Bei einer enantioselektiven CBS-Reduktion<sup>[67,69]</sup> bestimmen die räumlichen Ansprüche der beiden Carbonylsubstituenten des zu reduzierenden Ketons die absolute Konfiguration.<sup>[70]</sup> In Abbildung 35 ist der von *E. J. Corey* und *C. J. Helal*<sup>[70]</sup> vorgeschlagene Reaktionsmechanismus der CBS-Reduktion<sup>[67,69]</sup> dargestellt.<sup>[67,69]</sup>

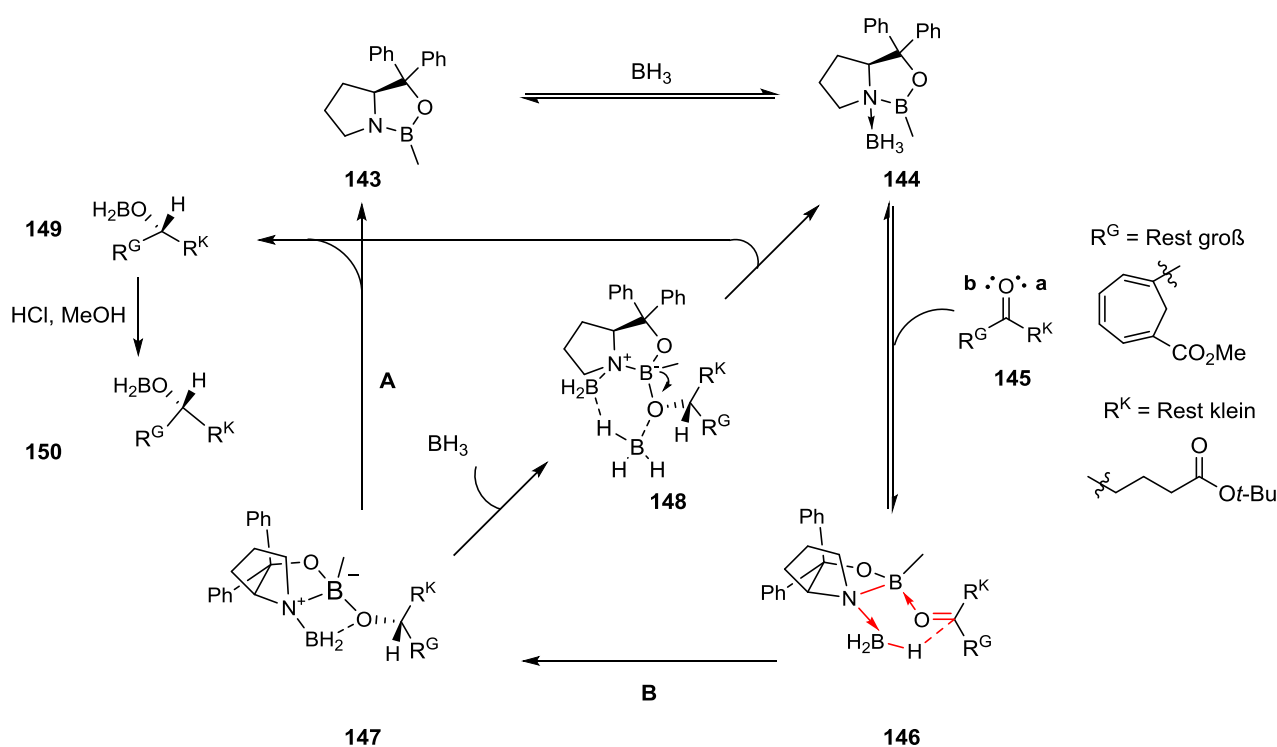


Abbildung 35: Von *E. J. Corey* und *C. J. Helal* vorgeschlagener Mechanismus für die enantioselektive CBS-Reduktion<sup>[67,69],[70]</sup>

Im ersten Reaktionsschritt koordiniert  $\text{BH}_3$  auf der  $\alpha$ -Seite des starren [3.3.0]-Ringsystems **143** an das als Lewis-Base wirkende Stickstoffatom. Der *cis*-verknüpfte Oxazaborolidin- $\text{BH}_3$ -Komplex **144** entsteht. Durch die Koordination wird  $\text{BH}_3$  als Hydriddonor aktiviert und die Lewis-Acidität des endocyclischen Boratoms gleichzeitig erheblich erhöht. Das Keton **145** bindet dann leicht über dessen sterisch besser zugängliches freies Elektronenpaar **a** (Abb. 35) an den stark Lewis aciden Komplex **144**. Diese Art der Bindung minimiert ungünstige sterische Wechselwirkungen zwischen dem Oxazaborolidin-Komplex **144** und den Carbonylsubstituenten des Ketons **145**. Das elektronenarme Carbonylkohlenstoffatom und das koordinierte  $\text{BH}_3$  richten sich so aus, dass der stereoelektronisch bevorzugte seitenselektive Hydridtransfer über einen sechsgliedrigen Übergangszustand **146** geschehen kann. Die Abspaltung des Reduktionsprodukts **149** kann auf zwei Wegen erfolgen. Der erste mögliche Weg (**A**, Abb. 35) geht über eine Cycloelimination, wobei der Alkoxyliand und das Boranfragment am Stickstoff in **147**



abgespalten werden. Dabei wird das Borinat **149** freigesetzt und der Oxazaborolidin-Katalysator **143** regeneriert. Beim zweiten Weg (**B**, Abb. 35) wird  $\text{BH}_3$  an **147** insertiert, und es entsteht die sechsgliedrige Verbindung **148**. Diese zerfällt in den Katalysator- $\text{BH}_3$ -Komplex **144** und das Borinat **149**. (Abb. 35)

1993 stellte *D. C. Liotta*<sup>[71]</sup> eine neue Theorie über die Übergangszustände der CBS-Reduktion<sup>[67,69]</sup> zur Erläuterung der Enantioselektivität auf. Er erklärte anhand eines sesselförmigen Übergangszustandes die Enantioselektivität der CBS-Reduktion<sup>[67,69]</sup>. (Abb. 36)

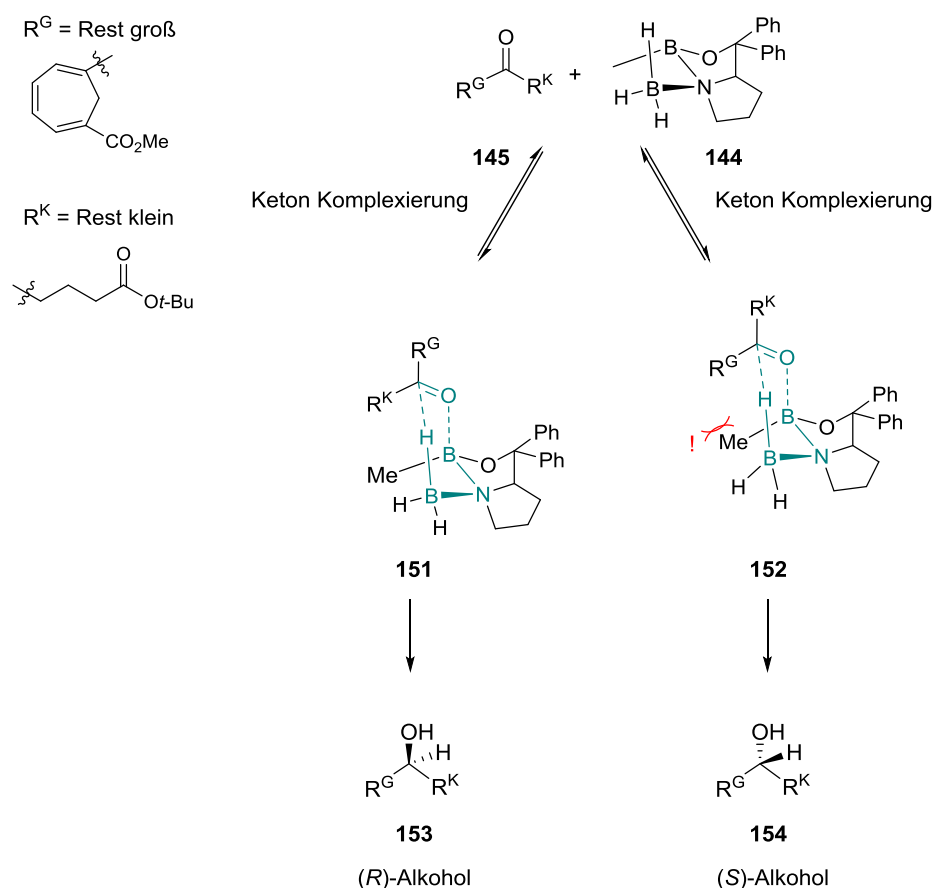


Abbildung 36: Sesselförmige Übergangszustände (**151** und **152**) nach dem Modell von *D. C. Liotta*<sup>[71]</sup> zur Erläuterung der Enantioselektivität der CBS-Reduktion<sup>[67,69],[72]</sup>

Nach diesem Modell können theoretisch zwei unterschiedliche sesselförmige Übergangszustände durchlaufen werden, **151** und **152**. Die räumlichen Ansprüche der beiden Carbonylsubstituenten des zu reduzierenden Ketons **145** sind entscheidend dafür, welcher Übergangszustand die niedrigen Barrieren repräsentiert. Anhand der Abbildung 36 lässt sich deutlich erkennen, dass bei der Einführung des Hydrids zur Bildung des Alkohols **154** die Oxazaborolidin-Methyl-Gruppe und der große Rest ( $\text{R}^{\text{G}}$ ) jeweils in quasi axialen Position starken sterischen Abstoßungen unterliegen müssten. Im Übergangszustand **151** müssen dagegen nur die nichtbindenden Wechselwirkungen zwischen der Oxazaborolidin-Methyl-Gruppe und dem kleineren Rest ( $\text{R}^{\text{K}}$ ) überwunden werden, was deutlich weniger Probleme aufwerfen sollte, weshalb theoretisch bevorzugt der (*R*)-Alkohol **153** gebildet wird.<sup>[71]</sup> (Abb. 36)

Anhand beider Modelle wird erwartet, dass im Falle des im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Moleküls **145** bei Reduktion an der C5-Position das (*R*)-Stereoisomer **153** bevorzugt gebildet werden sollte. (Abb. 37)

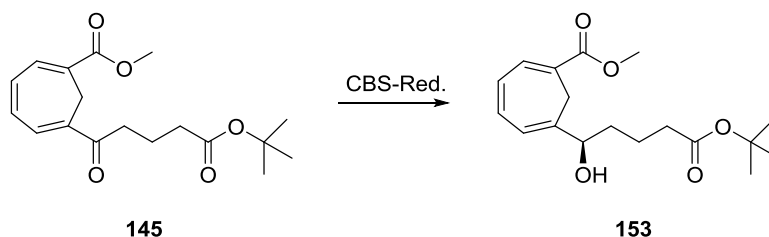


Abbildung 37: Reaktionsschema der CBS-Reduktion<sup>[67,69]</sup> an der C5-Position.

## B. Die enantioselektive Reduktion nach M. M. Midland<sup>[73]</sup> und H. C. Brown<sup>[68]</sup>

M. M. Midland<sup>[73]</sup> stellte mit dem chiralen Organoboran, Alpin-Boran<sup>®</sup> (B-Isopinocampheyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonan) **155** (Abb. 38), ein effektives chirales Reduktionsmittel für reaktive Carbonylverbindungen her. Dieses Reagenz zeigte jedoch keine gute Enantioselektivität bei der Reduktion von elektronenreicheren Carbonylverbindungen.

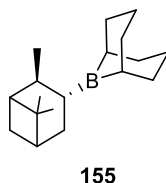


Abbildung 38: Alpin Boran (B-Isopinocampheyl-9-borabicyclo[3.3.0]nonan) **155**.

H. C. Brown<sup>[68]</sup> konnte diese Methode weiter entwickeln, indem er am  $\alpha$ -Pinen festhielt, aber die sterische und elektronische Umgebung am Bor-Atom veränderte. Er entwickelte das DIP-Chlorid ((-)-(IpC)<sub>2</sub>BCl; (-)-Diisopinocampheylchloroboran) **156** (Abb. 39). Die Einführung des Chloratoms neben den beiden Alkylresten am Zentralatom Bor erhöht dessen Lewis-Acidität und erleichtert damit die Reaktion mit elektronenreicheren Carbonylverbindungen.

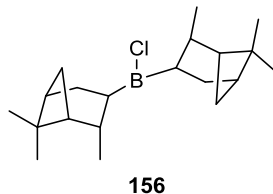


Abbildung 39: DIP-Chlorid ((-)-(IpC)<sub>2</sub>BCl, (-)-Diisopinocampheylchloroboran) **156**.

Mit dem modifizierten Molekül **156** konnte eine sehr hohe Enantioselektivität bei der Reduktion von aromatischen Ketonen und  $\alpha$ -tertiären-Alkyl-Ketonen erreicht werden. *H. C. Brown*<sup>[68]</sup> schlug 1989 einen Mechanismus vor, bei dem die Stereoselektivität Hand in Hand mit der Bildung eines sechsgliedrigen Übergangszustandes geht. Ebenfalls wie bei der CBS-Reduktion bestimmen bei dieser Methode die räumlichen Ansprüche der beiden Carbonylsubstituenten die absolute Konfiguration. (Abb. 40)

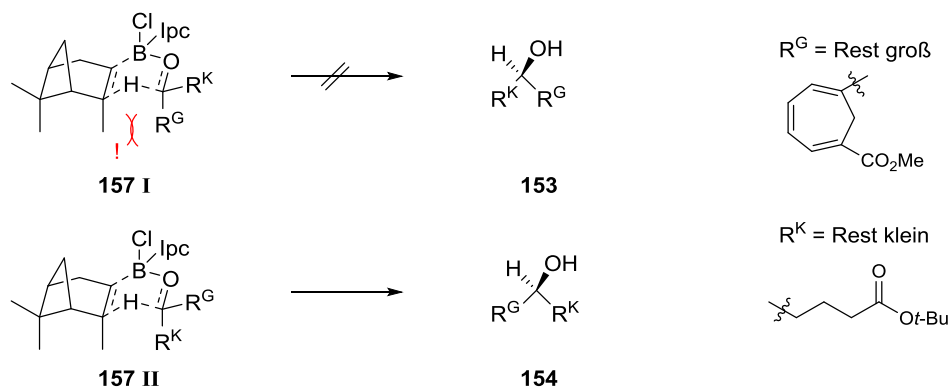


Abbildung 40: Reaktionsmechanismus für die Reduktion von Ketonen mit DIP-Chlorid **156** nach *H. C. Brown*<sup>[68]</sup>.

Im ersten Schritt des Mechanismus kann der Carbonylsauerstoff am Lewis saureren Boratom des DIP-Chlorids **156** binden. Dann wird eine sechsgliedrige Bootskonformation (**157 I** und **157 II**) als Übergangszustand durchlaufen und es erfolgt eine Hydrid-Übertragung vom Isopinocampheyl an den Carbonylkohlenstoff. Das Wasserstoff-Atom und das Bor-Zentrum stehen dabei *cis* zueinander. Beim Übergangszustand **157 II** steht der kleine Rest ( $R^K$ ) des Ketons der axialen Methylgruppe des DIP-Chlorids in *syn*-Position gegenüber und der große Rest ( $R^G$ ) nimmt eine äquatoriale Position ein. In der Abbildung 40 ist deutlich zu erkennen, warum dieser Übergangszustand sterisch bevorzugt wird, anstatt des Übergangszustandes **157 I**, bei dem der  $R^G$  der axialen Methylgruppe des DIP-Chlorids in *syn*-Position gegenüber steht. (Abb. 40)

Anhand dieses Mechanismus kann verdeutlicht werden, warum bei der Reduktion des Ketons **145** zu erwarten ist, dass mit der Brown-Reduktion<sup>[68]</sup> der (*S*)-Alkohol **154** bevorzugt gebildet wird.<sup>[68]</sup> (Abb. 41)

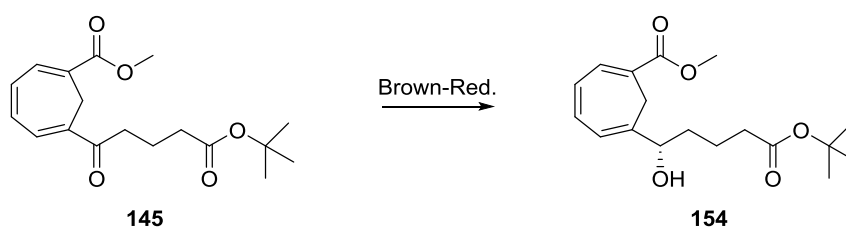


Abbildung 41: Reaktionsschema der Brown-Reduktion<sup>[68]</sup> an der C5-Position.

### C. Präsentation der Ergebnisse der enantioselektiven Reduktionen

Für die enantioselektiven Reduktionen wurde, um Nebenreaktionen durch die freie Säure weitestgehend ausschließen zu können, die Säurefunktion als *tert*-Butylester geschützt. Damit war auch das einfache Unterscheiden der beiden Ester an C1 und C12 möglich.

Bei Raumtemperatur konnte nach Zugabe von Isobuten der *t*-Butylester **145** aus der Säure **94** in einer Ausbeute von 82% erhalten werden. (Abb. 42)

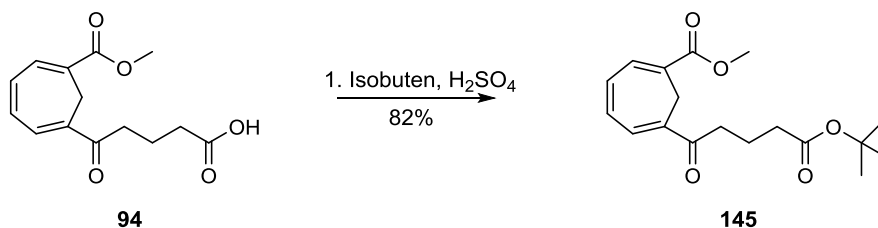


Abbildung 42: Reaktionsschema zur Schützung der Säure **94** mit einer *tert*-Butylgruppe.

Das Oxazaborolidin **143** für die CBS-Reduktion<sup>[67,69]</sup> wurde in drei Schritten hergestellt. Die Synthese<sup>[67]</sup> beginnt mit der Methylierung von (*S*)-Prolin **158**, welches dann als Hydrochlorid aufgefangen wird. Nach einer zweifachen Grignard-Reaktion kann das (*S*)-Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol **159** isoliert werden. Zur Fertigstellung des CBS-Katalysators **143** wird der Alkohol **159** mit Trimethylboroxin versetzt, die Kondensation liefert das Oxazaborolidin **143**. (Abb. 43)

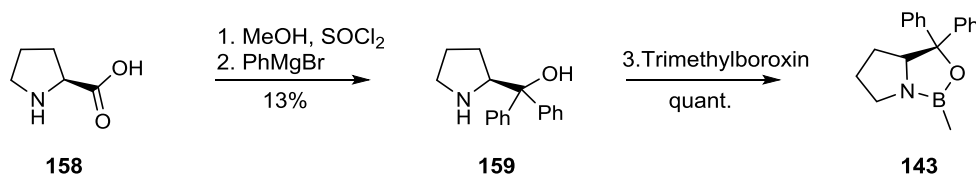


Abbildung 43: Reaktionsschema zur Synthese des Oxazaborolidin **143**.<sup>[67]</sup>

Es wurde mit zwei unterschiedlichen Boran-Komplexen und unterschiedlichen Bedingungen die CBS-Reduktion<sup>[67,69]</sup> durchgeführt. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der durchgeführten Reaktionen dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse der CBS-Reduktion<sup>[67,69]</sup>.

Versuch	Reduktionsmittel	Temp./ °C	Ausbeute/ %	er-Wert	$[\alpha]^{25}$
1.	BH <sub>3</sub> *Me <sub>2</sub> S	0	67	1 : 6	-7.3
2.	BH <sub>3</sub> *Me <sub>2</sub> S	-40	17	1 : 4	-7.1
3.	BH <sub>3</sub> *Me <sub>2</sub> S	-60	18	1 : 2	-2.1
4.	BH <sub>3</sub> *Diethylanilin	0	51	1 : 9	-14.2
5.	BH <sub>3</sub> *Diethylanilin	-40	-	-	-
6.	BH <sub>3</sub> *Diethylanilin	-60	-	-	-

Mit  $\text{BH}_3$ \*Diethylanilin als Reduktionsmittel kann bei 0 °C die höchste Selektivität (er-Wert 1:9) erhalten werden, in einer Ausbeute von 51%. Der Rest konnte weitestgehend als Edukt isoliert werden. Auch bei längeren Reaktionszeiten konnte keine Verbesserung der Ausbeute erzielt werden. Bei derselben Temperatur konnte mit  $\text{BH}_3$ \* $\text{Me}_2\text{S}$  ein Enantiomeren-Verhältnis von 1:6 in einer Ausbeute von 67% erreicht werden. Die Ergebnisse zeigen, dass beim Senken der Reaktionstemperatur auch die Enantioselektivität verringert wird. (Tab. 2)

Die Enantiomeren-Verhältnisse konnten mittels Lanthaniden Shiftreagenzien<sup>[74,75]</sup> (LSR) bestimmt werden.

Die Brown-Reduktion<sup>[68]</sup> zeigte bei -25 °C die höchste Enantioselektivität (Drehwert:  $[\alpha]_D = +11.6^\circ$  ( $c = 1.0$ , 20 °C,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )) jedoch nur bei einem Umsatz von 19%. Bei 0 °C war die Ausbeute deutlich besser (85%); jedoch konnte bei dieser Temperatur kaum eine Selektivität bei der Reduktion erhalten werden (Drehwert:  $[\alpha]_D = +2.7^\circ$  ( $c = 1.1$ , 20 °C,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )). (Tab. 3)

Tabelle 3: Ergebnisse der Brown-Reduktion<sup>[68]</sup>.

Versuch	Reduktionsmittel	Temp./ °C	Ausbeute/ %	$[\alpha]^{25}$
1.	(+)-(Ipc) <sub>2</sub> BCl	0	85	2.7
2.	(+)-(Ipc) <sub>2</sub> BCl	-25	19	11.6

#### D. Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse mit LSR<sup>[74,75]</sup>

Im Jahre 1969 entdeckte *Hinckley*<sup>[76]</sup>, dass Lanthanidionen die Halbwertsbreiten der <sup>1</sup>H-NMR-Signale von Ligandenmolekülen nicht sehr stark verbreitern, so dass es möglich blieb, diese einschließlich ihrer Feinstruktur zu beobachten. Basierend auf dieser Erkenntnis entwickelten *G. M. Whitesides*<sup>[75]</sup> und *H. L. Goering*<sup>[74]</sup> die LSR. LSR sind Komplexe von Ln<sup>3+</sup>-Ionen (Hauptsächlich Eu und Yb) mit drei chiralen β-Diketonen als Liganden. LSR sind harte Lewis-Säuren und besitzen noch eine freie Ligandenstelle, an der Lewis-basische Liganden gebunden werden können. Ist das LSR in der Lage, eine Bindung zu einem Enantiomer auszubilden, entsteht ein Diastereomer. Liegt ein racemisches Gemisch vor, werden die durch die LSR gebildeten Diastereomere im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum aufgespalten und das Diastereomeren-Verhältnis kann anhand der Integrale im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum bestimmt werden.

Für die Bestimmung des Enantiomeren-Verhältnis im Rahmen dieser Arbeit wurde Tris-[3-(heptafluoropropylhydroxymethylen)-(+)-campherato]-europium (III) (Eu(hfc)<sub>3</sub>) **160** als LSR verwendet. (Abb. 44)

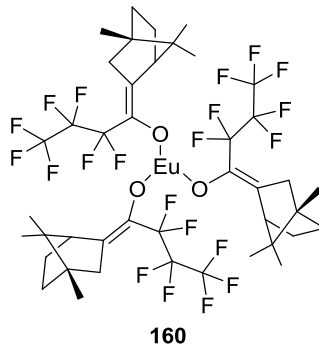


Abbildung 44: Das LSR  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  (Tris-[3-(heptafluoropropylhydroxymethyl)-(+)-camphero]-europium (III)) **160**.

Es wurde zu Beginn das Keton **145** mittels  $\text{NaBH}_4$  reduziert. Um die Komplexbildungstendenz von LSR mit den Alkoholen **153** und **154** zu untersuchen, wurde zu einer Lösung des Produkts (40 mg, 0.12 mmol) 60 mg LSR (0,06 mmol) hinzugefügt. Es konnte eine Komplexbildung bestätigt werden, es kam zu einer Aufspaltung der Protonen Signale (Zuordnung Abb. 45) der jeweiligen Diastereomeren im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum (Abb. 46). Nachdem die Komplexbildungstendenz nachgewiesen worden ist, wurden die isolierten Verbindungen nach den CBS-Reduktionen untersucht.

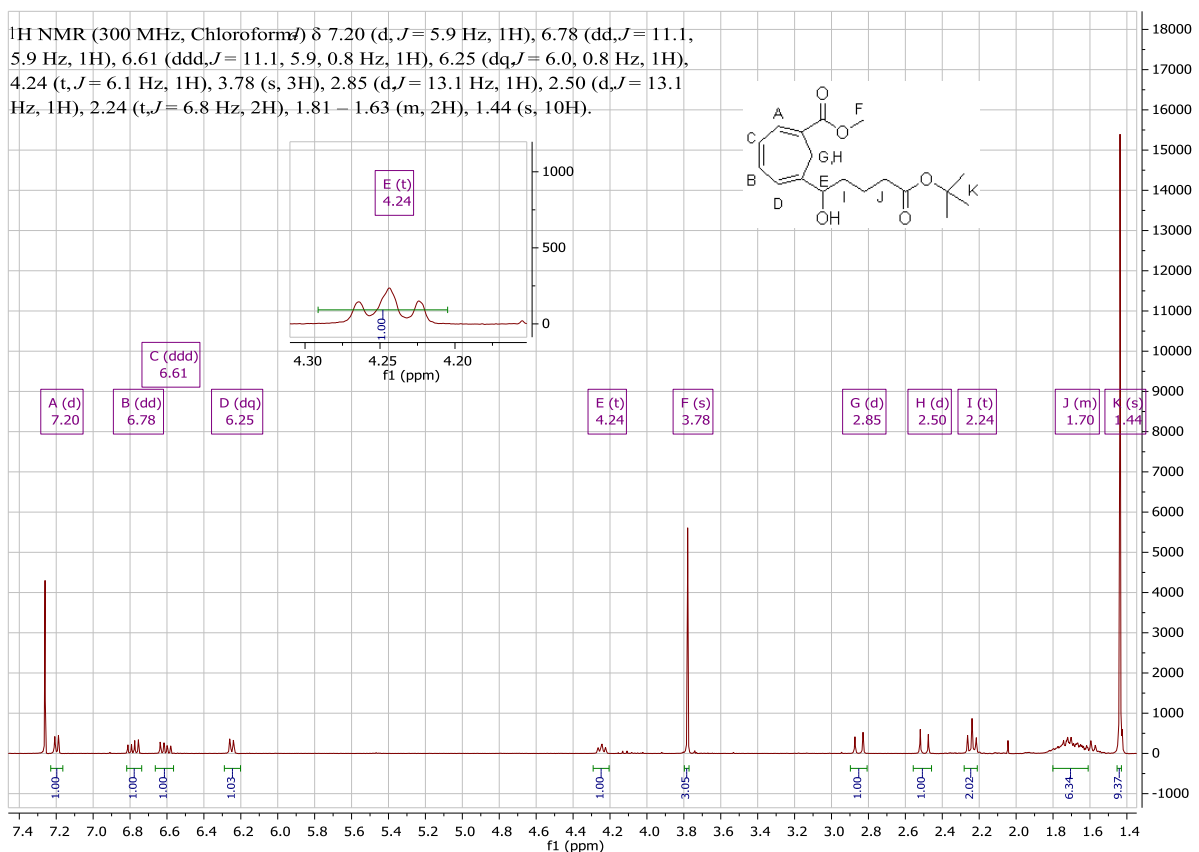
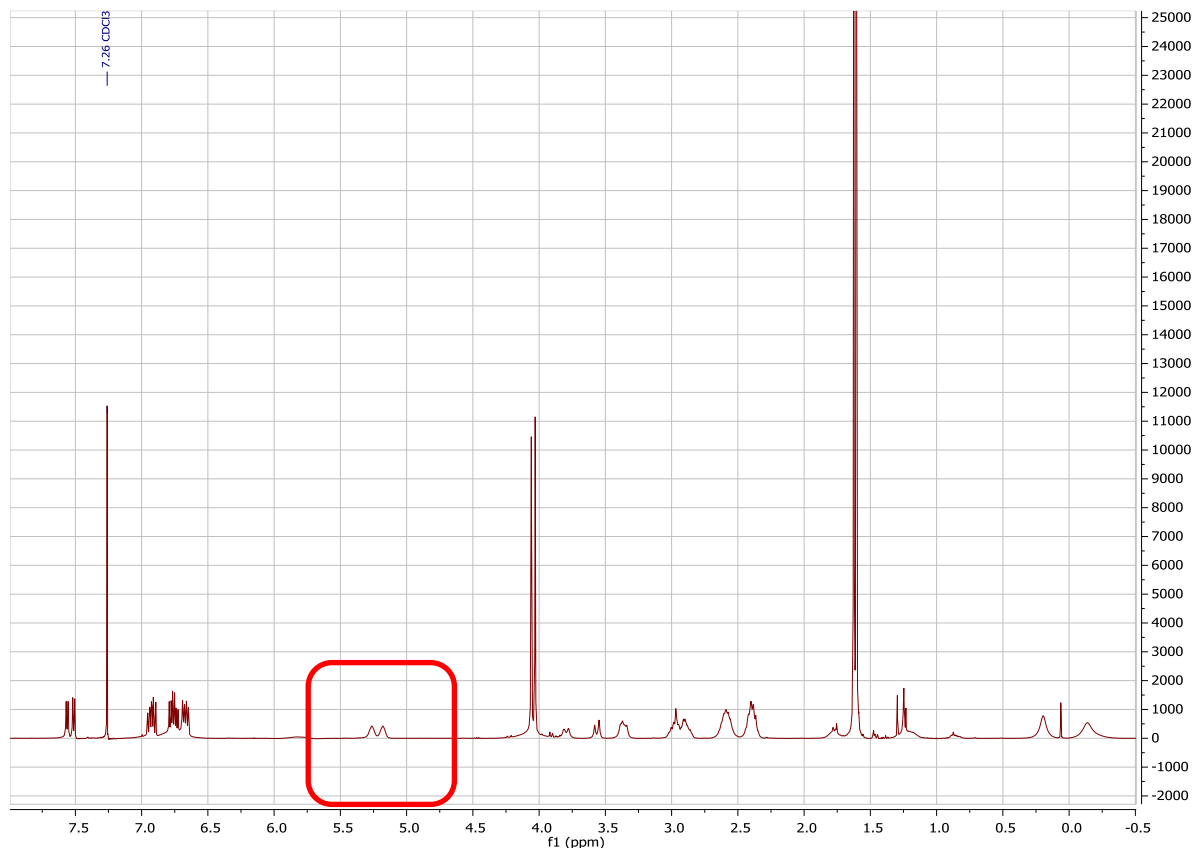


Abbildung 45:  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum des Enantiomerengemisches **153/154** nach der  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion von Keton **145**.

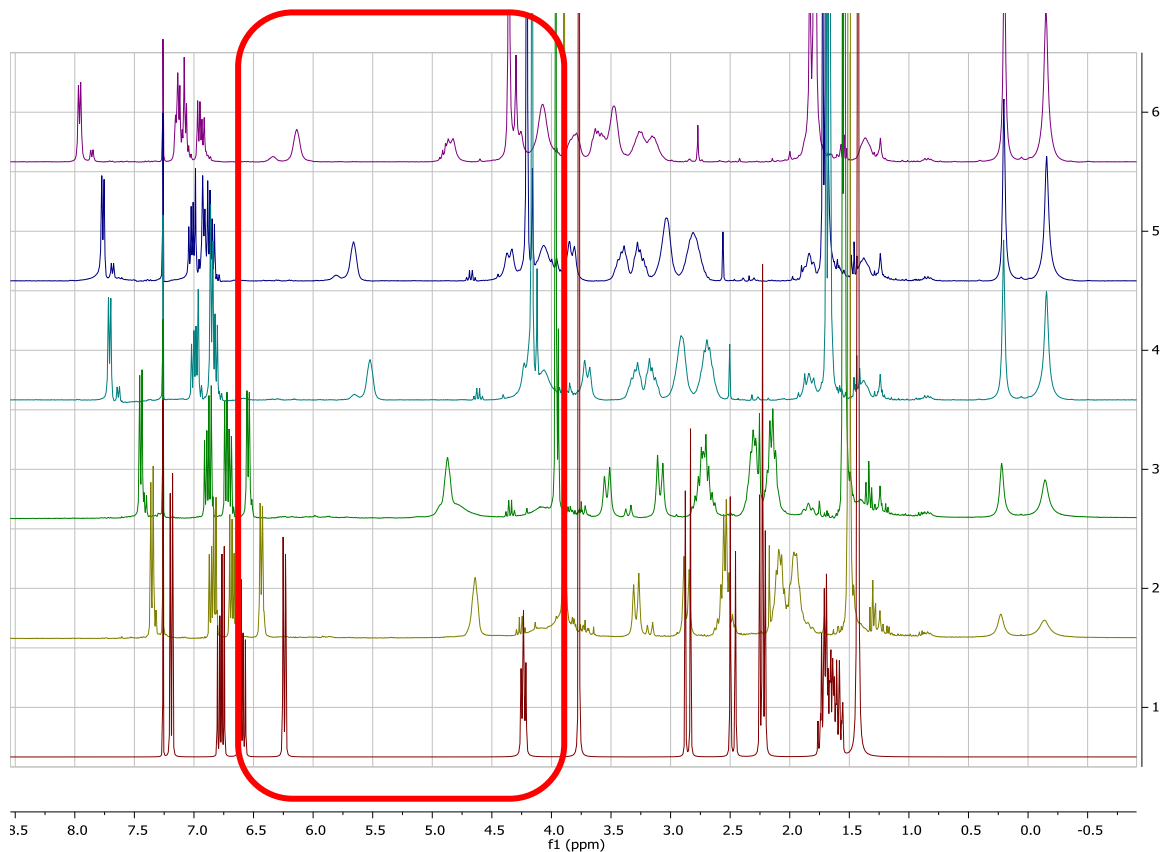
Im Spektrum in Abbildung 46 ist die Komplexbildungstendenz deutlich zu erkennen. Die Komplexbildung führt zu zwei detektierbaren Signalsätzen. Im dargestellten Spektrum (Abb. 46) sind

die zwei Signale der jeweiligen Protonen-E (die Benennung „Proton-E“ bezieht sich auf die Zuordnung in Abb. 45), der beiden durch die Komplexbildung entstandenen Diastereomere, aufgespalten zu erkennen (Signale rot eingerahmt).



**Abbildung 46: Aufspaltung der Signale der Protonen-E (im roten Rahmen) nach der Zugabe von  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  (mol Shiftr./mol Alk. = 0.50).**

Zur Bestimmung des optimalen Shiftr./mol Alk. Verhältnisses zur er-Wert Ermittlung wurde dem Produkt (40 mg, 0.12 mmol), der bei 0 °C durchgeführten CBS-BDEA-Reduktion<sup>[67]</sup> in  $\text{CDCl}_3$ , das LSR in 10 mg (0.01 mmol) Portionen hinzugefügt. Nach jeder Zugabe wurde ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aufgenommen. Ab einer Zugabe von 40 mg  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  **160** (mol Shiftr./mol Alk. = 0.34) konnte eine Komplexbildung bestätigt werden. Die Protonen an den Stereozentren der Enantiomere unterliegen in Gegenwart des LSR einer unterschiedlich starken Tieffeldverschiebung. Da die Signale im Spektrum nahezu Basislinien getrennt vorlagen, gelang das separate Integrieren. In der folgenden Abb. 47 sind 6 der 13 gemessenen  $^1\text{H}$ -NMR Spektren dargestellt. Anhand der Spektren lässt sich deutlich die durch das  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  induzierte chemische Verschiebung der Signale und die Aufspaltung des Signals der Protonen-E (Abb. 47 roter Kasten) erkennen.



**Abbildung 47: Vergleich von 6 gemessenen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (300 MHz, in  $\text{CDCl}_3$ ) mit unterschiedlichen mol Schiftr./mol Alk. Verhältnissen. 1: ohne LSR Zusatz, 2: LSR/Alk. = 0.14, 3: LSR/Alk. = 0.27, 4: LSR/Alk. = 0.47, 5: LSR/Alk. = 0.54, 6: LSR/Alk. = 0.81.**

Um den Einfluss des LSR auf die Alkohole **153/154** besser darstellen zu können, wurde ein Diagramm erstellt (Abb. 48). Für das Diagramm in Abbildung 48 wurde die Differenz der chemischen Verschiebungen  $\Delta\Delta\delta$  der aufgespaltenen Signale des diastereotopen Proton-E (Zuordnung siehe Abb.45) ausgemessen und gegen das mol Schiftr./mol Alk. Verhältnis aufgetragen.

$$\Delta\Delta\delta = \delta\text{Shift}1 - \delta\text{Shift}2$$



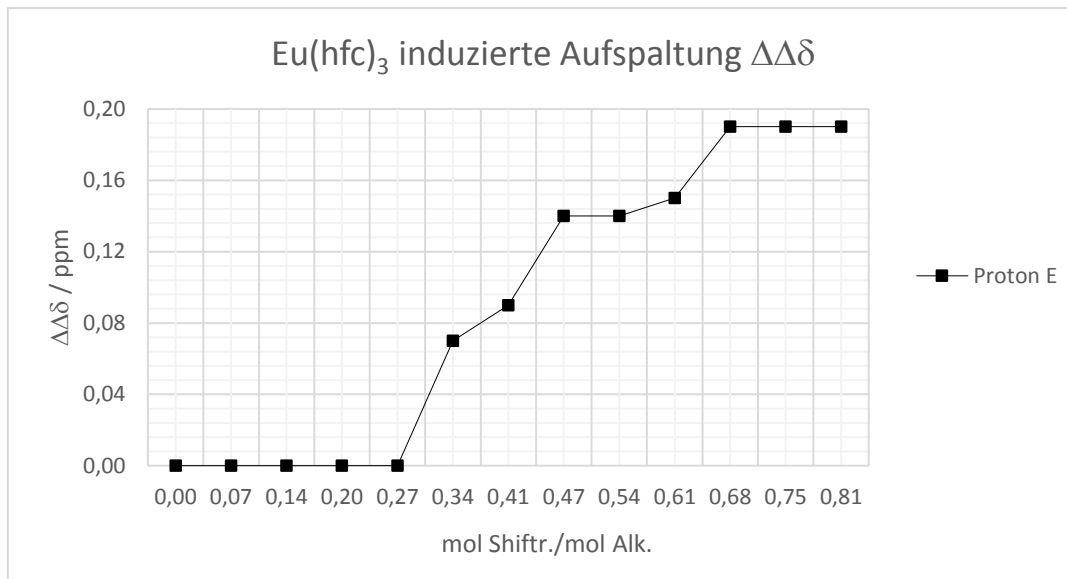


Abbildung 48: Durch  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  160 verursachte Aufspaltung des Signals des Proton-E im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum vom Alkohol 153 und dem Alkohol 154. Die Benennung „Proton-E“ bezieht sich auf die Zuordnung in Abb. 45.

Im Diagramm (Abb. 48) ist deutlich erkennbar, dass die Aufspaltung  $\Delta\Delta\delta$  mit der Zugabe vom LSR steigt. Ab einem mol Shiftr./mol Alk. Verhältnis von 0.68 konnte jedoch nach weiterer Zugabe von LSR keine weitere Vergrößerung der Aufspaltung beobachtet werden. Die induzierte Aufspaltung  $\Delta\Delta\delta$  blieb dann konstant bei einem Wert von 0.19 ppm. (Abb. 49)

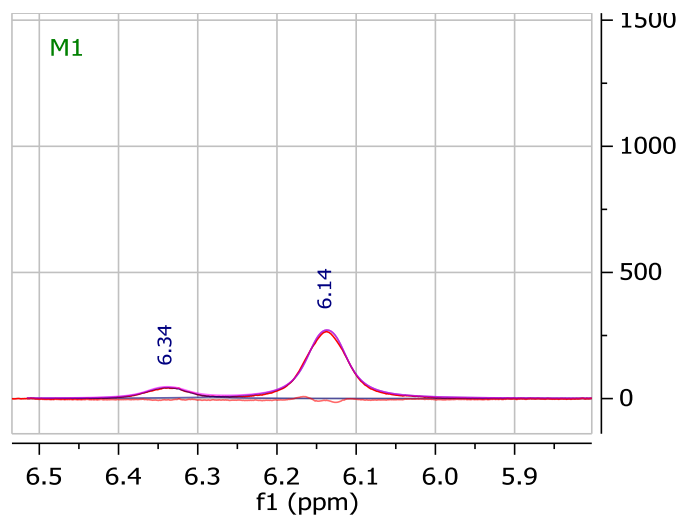


Abbildung 49: Fragment des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum mit Zusatz von LSR (LSR/Alk. = 0.81). Fragment: Aufgespaltenes Signal der Protonen der Enantiomere. (Proton-E, Zuordnung Abb. 45).

Anhand der guten induzierten Aufspaltung  $\Delta\Delta\delta$  ist es möglich, das Enantiomeren-Verhältnis anhand der Integrale des aufgespaltenen Signals zu bestimmen. (Tab. 4)

Tabelle 4: Integrale der durch  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  aufgespaltenen Signale von Proton-E und Berechnung des *er*-Werts.

Peak	ppm	Höhe	Breite	Fläche	Verhältnis
1.	6.34	43.86	18.82	12604.06	1
2.	6.14	271.52	17.44	71798.89	6

Den Ergebnissen der Testreihe entsprechend war es möglich, die enantiomeren Reinheit von allen weiteren Versuchen zur CBS-Reduktion mit einer Lösung, die 0.68-0.81 mol Shiftr./mol Alkohol **153/154** enthält, zu bestimmen.

### E. Kristallisationsversuche zur Bestimmung der absoluten Konfiguration

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurde eine Kondensation von Alkohol **153/154** mit Phosgen und Dehydroabiethylamin **161** durchgeführt (Abb. 50).<sup>[77]</sup> Die diastereomeren Kondensationsprodukte **163** und **164** konnten anschließend mittels einer HPLC getrennt und diversen Kristallisationsversuchen unterzogen werden. (Tab. 5)

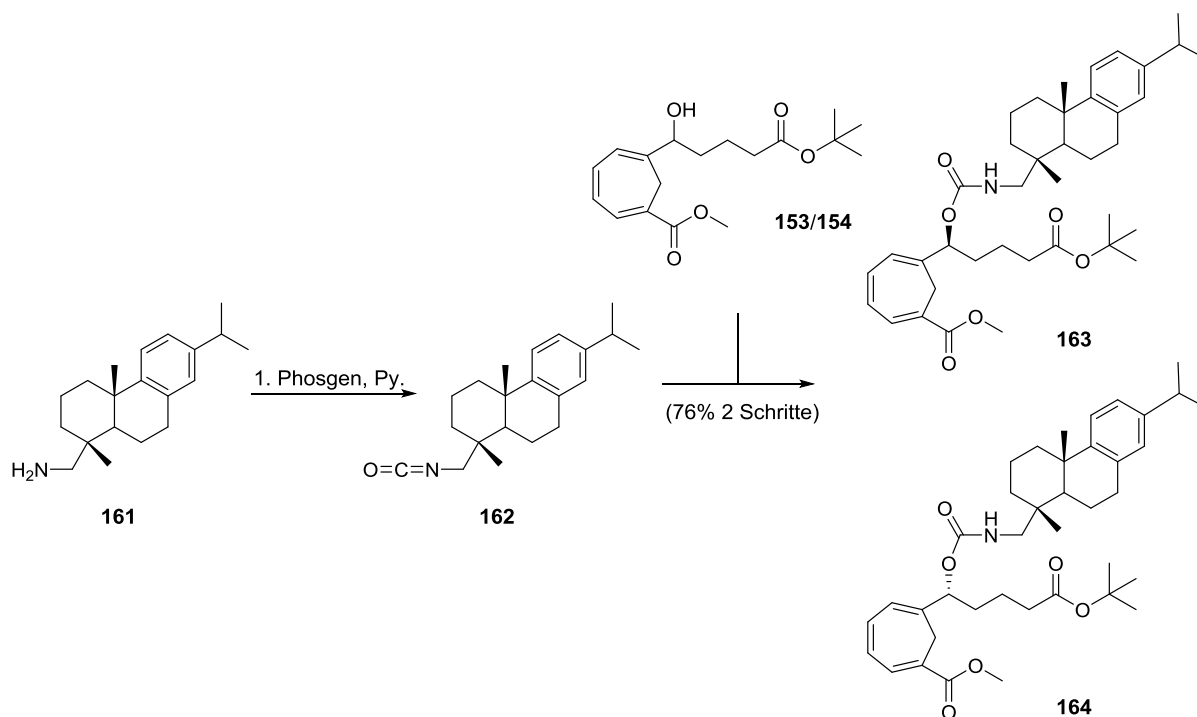


Abbildung 50: Reaktionsschema der Kondensation der Alkohole **153** und **154** mit Dehydroabiethylamin **161** für die Kristallisationsversuche.<sup>[77]</sup>

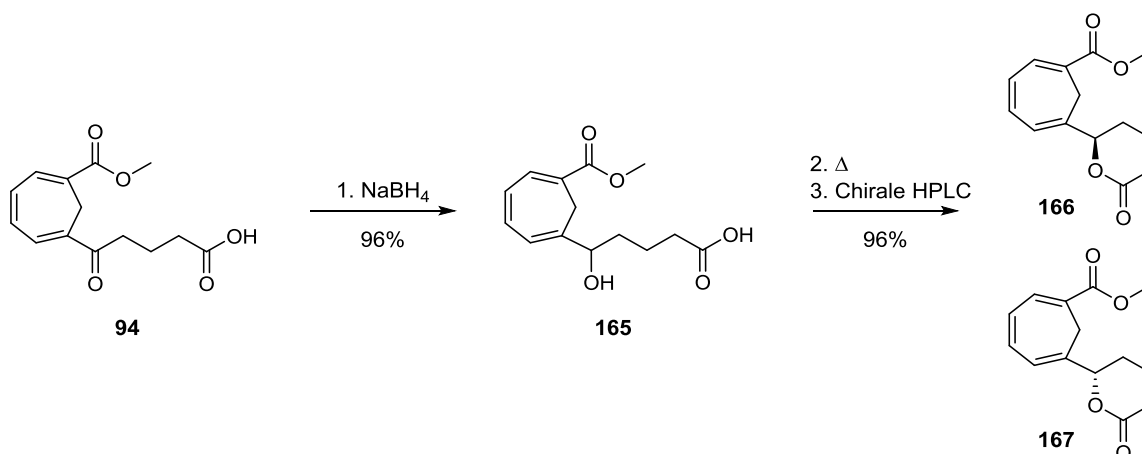
Tabelle 5: Kristallisationsversuche zur Bestimmung der absoluten Konfiguration.

Versuch	LM	Temp./ °C	Zeit/ Tagen	Kristalle	Ergebnis
1.	Heptan	20	21	Nein	Gelartiger amorpher Feststoff
2.	MeCN	5	21	Nein	Trüber amorpher Feststoff
3.	EE	-29 bis 20	90	Nein	Öl
4.	MeCN/EtOH (geschichtet)	-29	21	Nein	Nach 1 Woche: dünner Bodensatz, Nach 2 Wochen: amorphe Flocken.
5.	Aceton	20	21	Nein	Es bildet sich ein honigartiger Bodensatz
6.	CDCl <sub>3</sub>	20	21	Nein	Fester Bodensatz

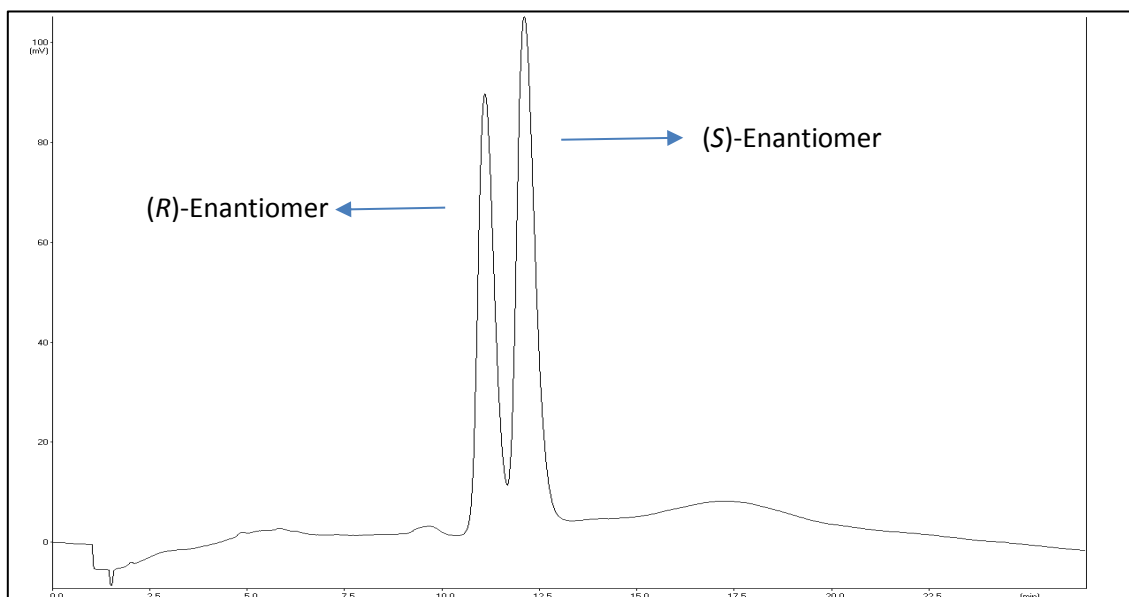
Wie die Ergebnisse in Tab. 5 zeigen, widerstanden die Produkte **163** und **164** allen Kristallisationsversuchen.

#### F. NaBH<sub>4</sub> Reduktion, Lactonisierung und chirale HPLC

Von der ungeschützten Säure ausgehend **94** war es möglich, anhand einer NaBH<sub>4</sub> Reduktion, gefolgt von einer Lactonisierung und anschließender chiralen-HPLC, ebenfalls die beiden Stereoisomere zu erhalten. Die Stereoisomere konnten dann in Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. T. Opatz, durch L. Andernach, mittels einer Elektronischen-Circulardichroismus-Spektroskopie (ECD-Spektroskopie) charakterisiert werden.

Abbildung 51: Reaktionsschema zur Reduktion von Keton **94** und anschließender Lactonisierung.

Die Ketosäure **94** wurde mit NaBH<sub>4</sub> reduziert und anschließend in Toluol bei 80 °C zu den Lactonen **166/167** kondensiert. Die racemisch erhaltenen Lactone **166/167** konnten dann mittels einer chiralen HPLC in beide Enantiomere getrennt werden. Beide Peaks wurden im Verhältnis 1:1 isoliert. (Abb. 52)



**Abbildung 52: Chirale HPLC Trennung der Lactone 166 und 167.**

**HPLC Daten: (S,S) Whelk-O1, 100 – 10  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 250; 15% EE/Hex; 2 mL/min; 25 bar, UV = 254 nm;  $k_R = 4.36$ ,  $k_S = 5.07$ .**

Über die chirale HPLC konnte das (*R*)-Lacton **166** mit einem *ee* = 100% und das (*S*)-Lacton **167** mit einem *ee*-Wert von 96% erhalten werden. Die *ee*-Werte wurden ebenfalls mittels chiraler HPLC bestimmt. Die anschließend durchgeführte ECD-Spektroskopie ergab, dass der erste Peak ( $k = 4.36$ ) dem (*R*)-Enantiomer **166** und der zweite Peak ( $k = 5.07$ ) dem (*S*)-Enantiomer **167** entspricht.

### G. ECD-Spektroskopie

Die Untersuchung einer Substanz mit Hilfe eines ECD-Spektrums ist ein wichtiges Hilfsmittel zur Aufklärung der absoluten Konfiguration von chiralen Verbindungen. Hierbei wird ausgenutzt, dass ein chirales Molekül links- und rechts-zirkularpolarisiertes Licht unterschiedlich stark absorbiert.

Im ECD-Experiment wird nacheinander jeweils links- und rechts-zirkularpolarisiertes Licht einer Wellenlänge nach der anderen im gewünschten Messbereich (in den durchgeführten Messungen von 350-190 nm) durch die Probe gestrahlt und die Absorption gemessen. Eine dieser zwei polarisierten Teilwellen wird dann stärker absorbiert als die andere, die Differenz der Absorption wird bestimmt und gegen die Wellenlänge als ECD-Spektrum aufgetragen.<sup>[78]</sup>

$$\Delta A = A_L - A_R$$

$A$  = Absorption des Lichts

$L$  = Links zirkular polarisiertes Licht

$R$  = Rechts zirkular polarisiertes Licht

Mit Hilfe des Lambert-Beerschen Gesetzes<sup>[79]</sup> lässt sich dieser Ausdruck umformen als

$$\Delta A = (\epsilon_L - \epsilon_R)cl$$

$\epsilon_L$  = Extinktionskoeffizienten für links zirkular polarisiertes Licht

$\epsilon_R$  = Extinktionskoeffizienten für rechts zirkular polarisiertes Licht

$c$  = Konzentration der chiralen Molekül Probe

$l$  = Schichtdicke der Probe in cm

$$\Delta\epsilon = \epsilon_L - \epsilon_R$$

$\Delta\epsilon$  = Dichroismus der jeweiligen Substanz

Dichroismus ist die unterschiedlich starke Absorption von polarisiertem Licht. Die Größe  $\Delta\epsilon$  wird angegeben, wenn vom Dichroismus einer Substanz gesprochen wird.<sup>[80]</sup>

Parallel zum Experiment werden die Spektren für das (*R*)-Enantiomer **166** und das (*S*)-Enantiomer **167** des Moleküls mittels TD-DFT-Rechnungen berechnet.

Anschließend werden die gemessenen Spektren mit den berechneten Spektren verglichen und zugeordnet.<sup>[81]</sup>

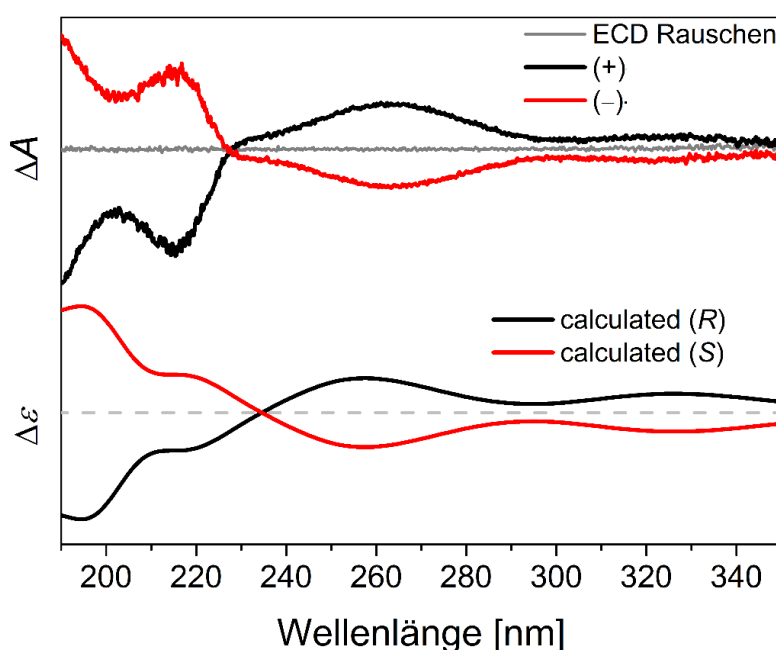
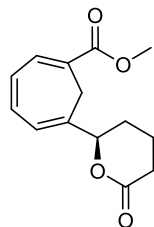


Abbildung 53: Gemessenes (oben) und berechnetes (unten) ECD-Spektrum von (*R*)-Lacton **166** und (*S*)-Lacton **167**.

Messung in MeCN,  $c = 1.0$  mmol/L, scan Rate 20 nm/s, 2 Wiederholungen; Berechnung: Boltzmann gewichteter Mittelwert Spektrum von 17 Konformeren an TD-B3LYP/6-311++G(2d,2p)//B3LYP/6-311G(d,p) Theorie Level.

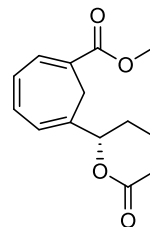
Die von *L. Andernach* aufgenommenen und berechneten ECD-Spektren zeigen eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den berechneten und den gemessenen Werten (Abb. 53). Dies ermöglicht eine eindeutige Zuordnung der absoluten Konfiguration.



**166**

(*R*)-Lacton

Drehwert: +72.2° (c = 0.9, 25 °C, DCM, ee = 100%)



**167**

(*S*)-Lacton

Drehwert: -71.1° (c = 1.0, 25 °C, DCM, ee = 96%)

**Abbildung 54: (*R*)-Lacton 166 und (*S*)-Lacton 167 mit entsprechenden Drehwerten.**

## 2.3.1.2 Weiterführende Reaktionen zur Darstellung der C1-C12 Kette

Nach der Isolierung beider Enantiomere, (*R*)-Lacton **166** und (*S*)-Lacton **167**, wurde mit beiden Enantiomeren parallel gearbeitet.

Die Lactone **166** und **167** wurden mit 1 Äq. DIBAH entsprechend zu den Lactolen **168** und **169** reduziert und anschließend in MeOH und kat.-Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure, als Vollacetale (**170** und **171** bzw. analog dazu **172** und **173**) geschützt. (Abb. 55)

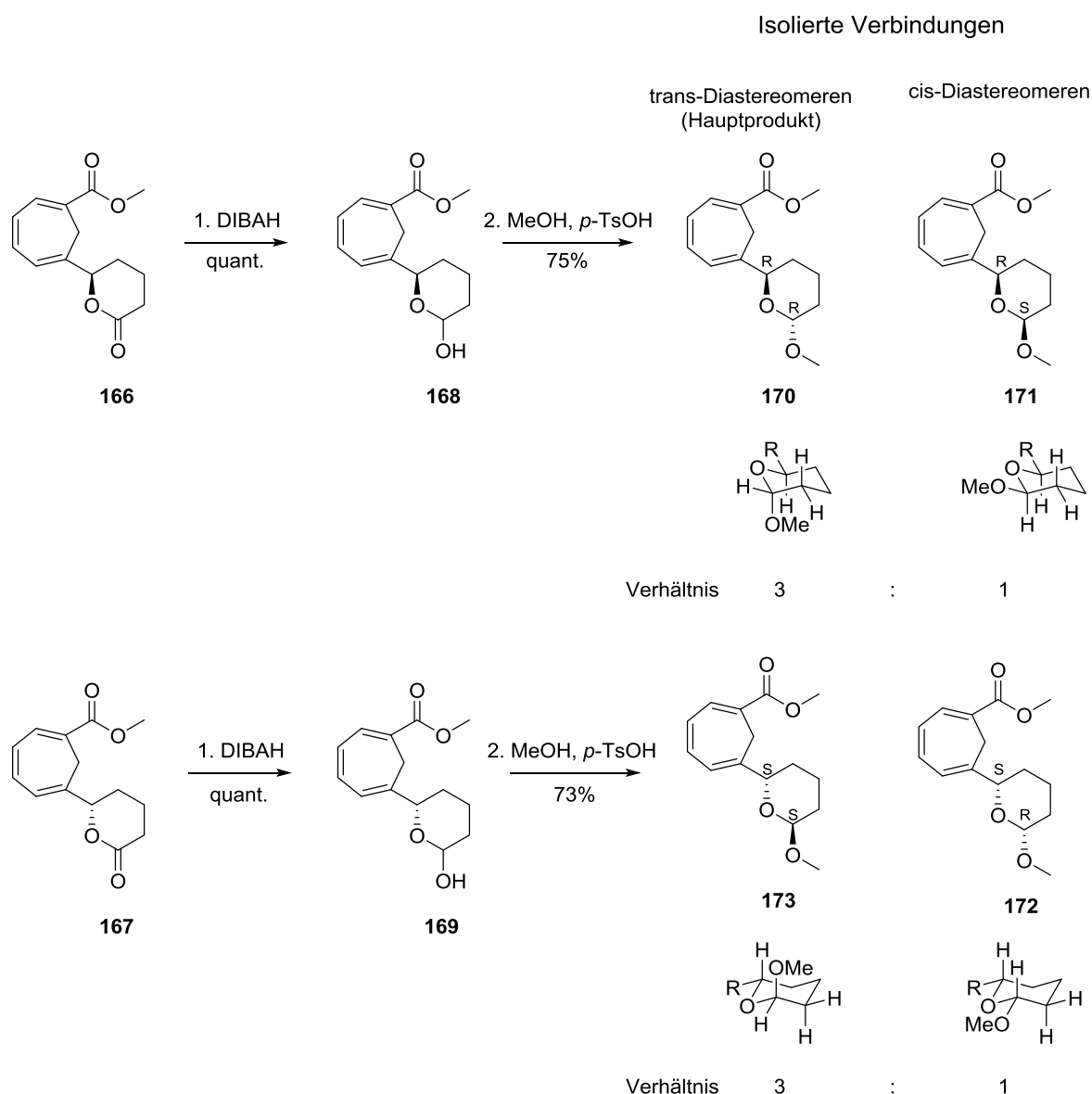


Abbildung 55: Reaktionsschema zur Reduktion der Lactone **166** und **167** zu den Lactolen **168** und **169** und anschließender Schützung als Vollacetale (**170-173**).

Bei den zwei Reaktionsfolgen wurde jeweils das Vollacetal in einem *cis/trans*-Verhältnis von 1:3 erhalten (Abb. 55). Das ungleiche Verhältnis beruht auf dem anomeren Effekt. Die Diastereomeren konnten mittels HPLC getrennt werden (Bedingungen siehe experimenteller Teil 3.2.1.10 und 3.2.1.11).

Die Charakterisierung der Diastereomere erfolgte dann über die entsprechenden  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren. Die Konformation der Moleküle kann anhand der Aufspaltung der Protonen neben dem Ringsauerstoff definiert werden. Bei den *cis*-Verbindungen stehen beide Protonen axial, dementsprechend haben sie jeweils ein benachbartes Proton in axialer Position.

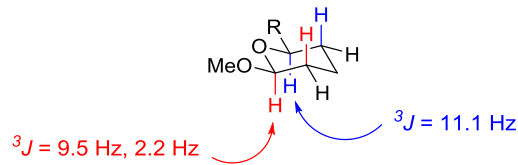


Abbildung 56: Axial/axial Wechselwirkung in der *cis*-Konformation, Diastereomer 171.

Im Spektrum (Abb. 57) lässt sich eindeutig die jeweilige axial/axial Wechselwirkung anhand der Kopplungskonstanten erkennen. Beide Protonen spalten auf und weisen aufgrund der hohen Kopplungskonstanten, charakteristisch für eine axial/axial Wechselwirkung, auf eine antiparallele Stellung (axial/axial) hin. Das Proton (blau) (Abb. 56) neben R spaltet als Dublett mit einer Kopplungskonstante von  $^3J = 11.1$  Hz auf. Das Proton zwischen den beiden Sauerstoffen (rot) (Abb. 56) zeigt eine Aufspaltung als Dublett vom Dublett mit einer hohen Kopplungskonstante von  $^3J = 9.5$  Hz. Die zweite Aufspaltung dieses Protons mit einer Kopplungskonstanten von  $^3J = 2.2$  Hz steht für die  $60^\circ$ -Wechselwirkung mit dem benachbarten, äquatorial liegenden Proton. (Abb. 56, Abb. 57)

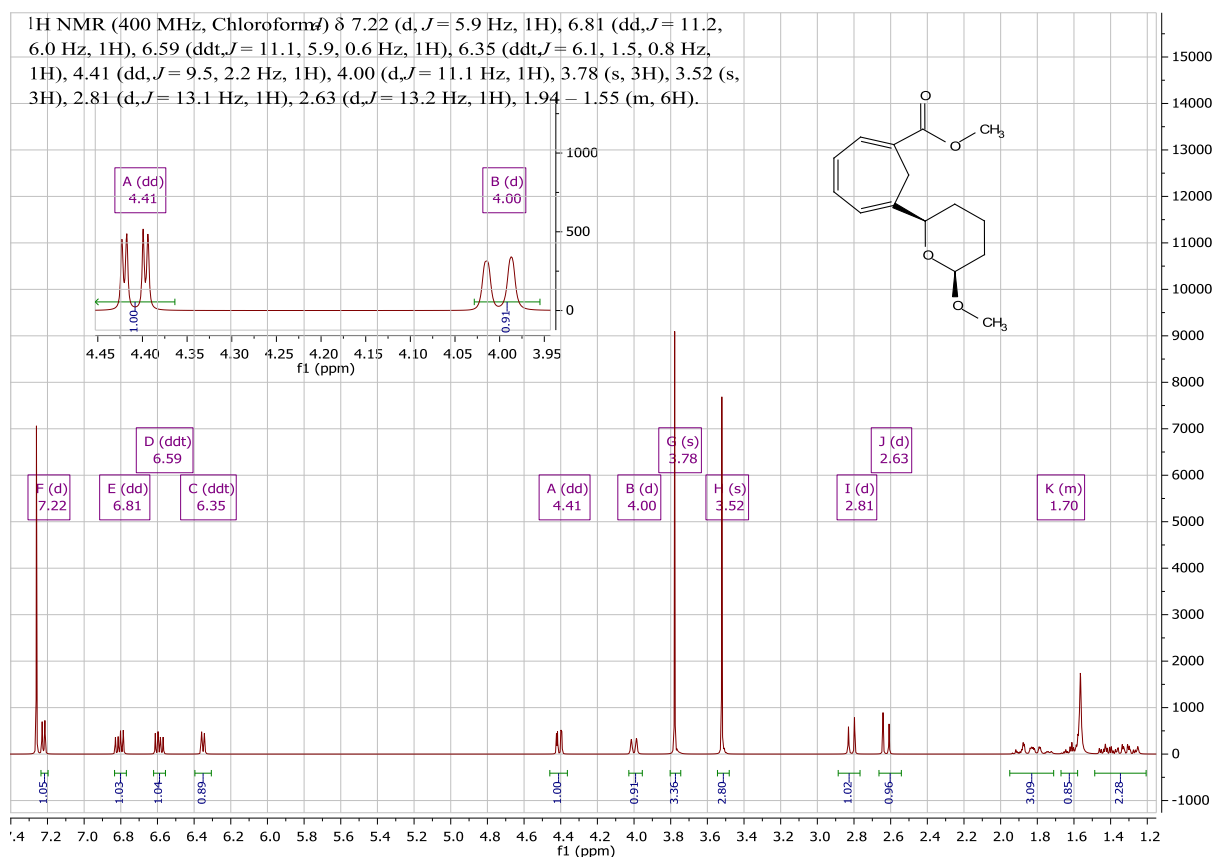


Abbildung 57: Spektrum des *cis*-Diastereomers 171.



Bei den *trans*-Verbindungen steht das Proton (blau) (Abb. 58) neben R wie bei den *cis*-Verbindungen in axialer Position, jedoch ist das Proton neben den beiden Sauerstoffen (rot) (Abb. 58) äquatorial angeordnet.

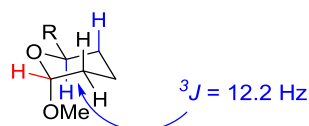


Abbildung 58: Axial/axial Wechselwirkung in der *trans*-Konformation, Diastereomer **170**.

Dementsprechend wird die gleiche Aufspaltung beim axialen Proton (blau) wie bei den *cis*-Verbindungen erwartet. Wie im Spektrum in Abb. 59 zu sehen ist, spaltet dieses Proton ebenfalls als Dublett mit einer hohen Kopplungskonstante von  $^3J = 12.2$  Hz auf. Das auf äquatorialer Ebene liegende Proton (rot) (Abb. 58) besitzt aufgrund seiner Lage keine axial/axial-Wechselwirkung, weshalb keine Aufspaltung mit einer hohen Kopplungskonstante zu erwarten ist. Im Spektrum (Abb. 59) zeigte sich dieses Proton nicht mehr mit einer Aufspaltung vom Dublett zum Dublett wie bei den *cis*-Verbindungen, sondern als unscharfes Singulett. Somit konnte die Konfiguration aller Diastereomere zweifelsfrei bestimmt werden.

Ebenso auffällig ist der deutliche Unterschied der chemischen Verschiebungen von zum Ringsauerstoff benachbarten Protonen, 4.41 ppm (Signal A, Spektrum Abb. 57) und 4.00 ppm (Signal B, Spektrum Abb. 57) und 4.82 ppm (Signal G, Spektrum Abb. 59) und 4.33 (Signal B, Spektrum Abb. 59). Aufgrund der größeren Wechselwirkung zwischen den Protonen und den freien Elektronenpaaren des Sauerstoffs in der *trans*-Verbindung kommt es zu einer stärkeren Entschirmung der Protonen, woraus die Tieffeldverschiebung der Signale resultiert.

Da die Verbindungen **170** mit **173** und **171** mit **172** jeweils enantiomer zueinander sind, sind die Spektren dementsprechend gleich und die Strukturaufklärung analog; aus diesem Grund wurden nur die Spektren von den Verbindungen **170** und **171** abgebildet und besprochen.

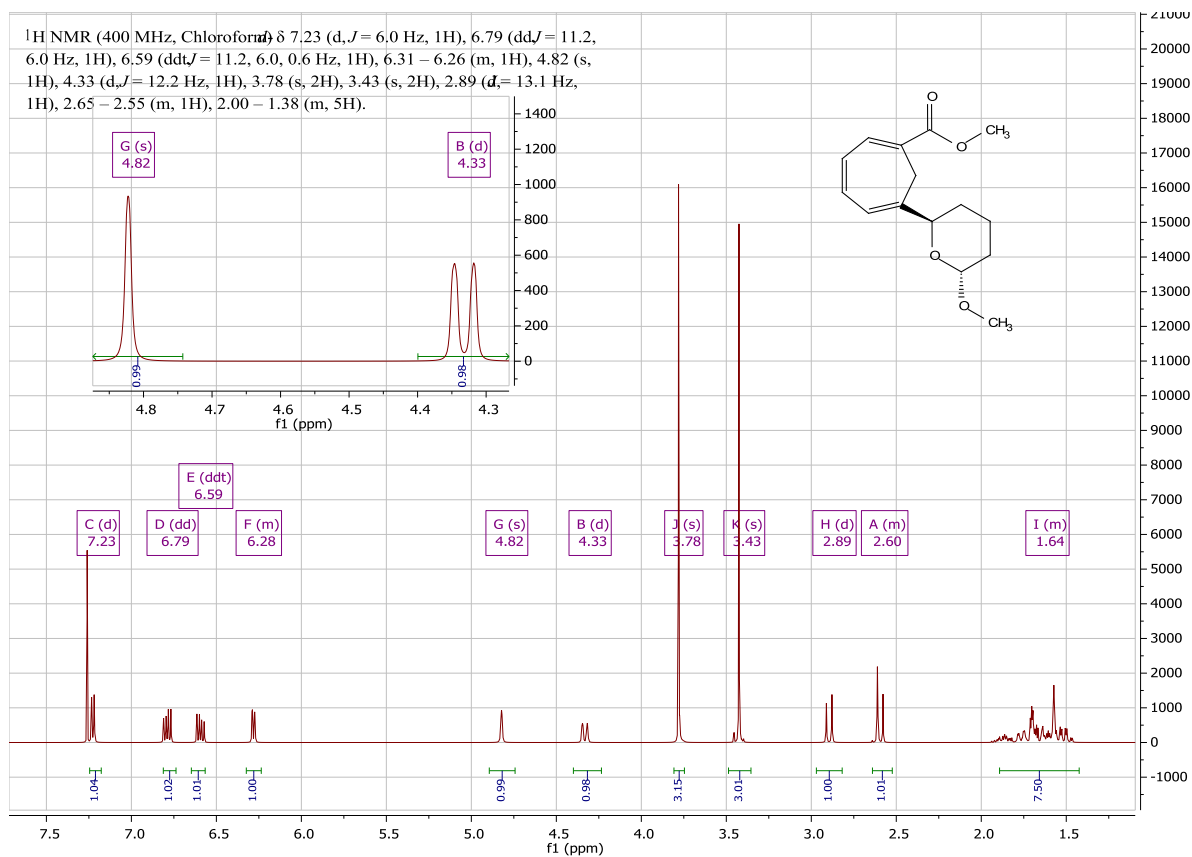


Abbildung 59: Spektrum vom *trans*-Diastereomer 170.

### 2.3.1.3 Vorbereitung der C1-C12-Kette für die Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup>

Für die Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> musste zunächst das Sulfon **177** hergestellt werden. Die Reaktionen zur Synthese des Sulfons wurden ausschließlich mit der racemischen Verbindung **174** durchgeführt.

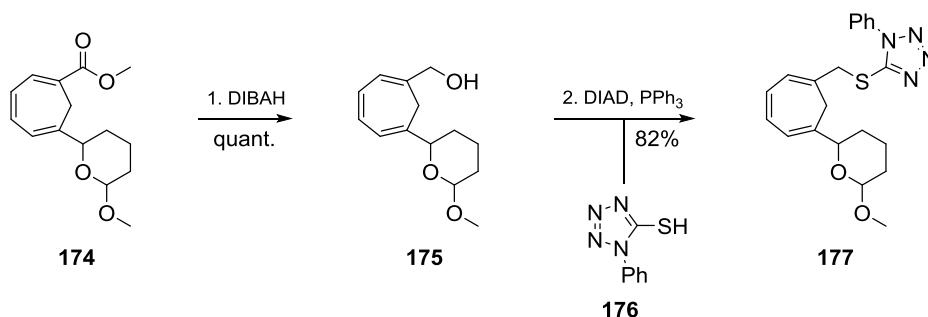


Abbildung 60: Reaktionsschema der Synthese des Thioethers **177** aus dem Methylester **174**.

Der Methylester **174** wurde mit DIBAH zum Alkohol **175** reduziert, und dieser wurde in einer Mitsunobu-Reaktion<sup>[52]</sup> mit 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol **176** in den Thioether **177** umgewandelt (Abb. 60). Daran anschließend wurde versucht, unter diversen Bedingungen den Thioether **177** zum Sulfon **178** zu oxidieren (Tab. 6). Aufgrund der mehrfachen Doppelbindungen des Cycloheptatrienrings ist die Oxidation des Thioethers **177** zum Sulfon **178** ein empfindlicher Schritt in der Synthese des Lipoxin B<sub>4</sub> Analogon **72**. Als Nebenreaktion kann durch eine Hydridextraktion das Cycloheptatrien zum Cycloheptatrienyl-Kation aromatisiert werden. Der Aromat **179** ist dann in der Lage diverse Nebenreaktionen einzugehen.

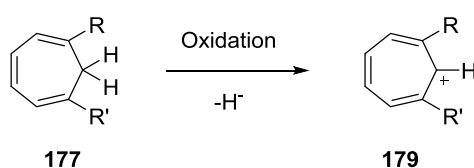


Abbildung 61: Aromatisierung des Cyclohexatrienrings.

Eine weitere mögliche Nebenreaktion ist die Oxidation der Doppelbindungen des Cycloheptatrienrings zu Epoxiden.

Zu Beginn wurde versucht, mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Ammoniumheptamolybdat-tetrahydrat ((NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>·4H<sub>2</sub>O) die Oxidation durchzuführen. Diese Methode wirkte vielversprechend, da Dr. A. Dumas in ihrer Dissertation mit dem Titel „Synthese von optisch aktivem 9,14-Methylen-lipoxin A<sub>4</sub>“<sup>[45]</sup> diese Reaktion an einem ähnlichen System mit Erfolg durchführte. Es konnte mit dieser Methode jedoch kein Sulfon **178** hergestellt werden. Es konnte hauptsächlich das Edukt **177** isoliert werden. Anschließend wurde die Oxidation mit mCPBA als Oxidationsmittel ausprobiert, jedoch ebenfalls erfolglos. Es konnten bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C Spuren von einfach oxidiertem Sulfoxid zwischen vielen weiteren

Nebenprodukten im ESI-Spektrum detektiert werden, bei längeren Reaktionszeiten konnten dagegen nur Zersetzungsprodukte detektiert werden. (Tab. 6)

Tabelle 6: Für die Synthese des Sulfon **178** durchgeführte Oxidationen.

Versuch	Ox. Mittel	Äq.	Katalysator	Äq.	Zeit/h	Temp./°C	Ergebnis
1.	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	3	(NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> *4H <sub>2</sub> O	0,1	5	0 - 20	Edukt
2.	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	3	(NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> *4H <sub>2</sub> O	0,1	24	0 - 20	Edukt
3.	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	17	(NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> *4H <sub>2</sub> O	0,3	8	0 - 20	Edukt
4.	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	10	(NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> *4H <sub>2</sub> O	0,1	24	20	Edukt
5.	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	10	(NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> *4H <sub>2</sub> O	0,3	24	60	Edukt
6.	mCPBA	6			5	0	Spuren von Sulfoxid in ESI-MS
7.	mCPBA	6			18	0	Zersetzung

Anhand der negativen Ergebnisse der Oxidation des Thioethers **177** zum Sulfon **178** konnte nur der Syntheseweg via der HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup> weiter durchgeführt werden.

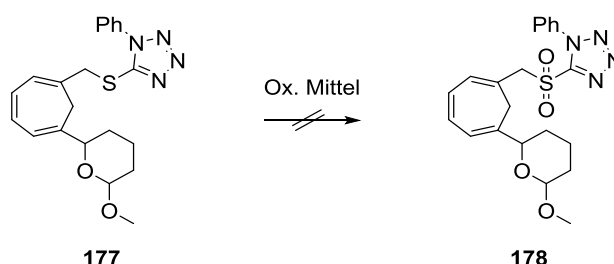


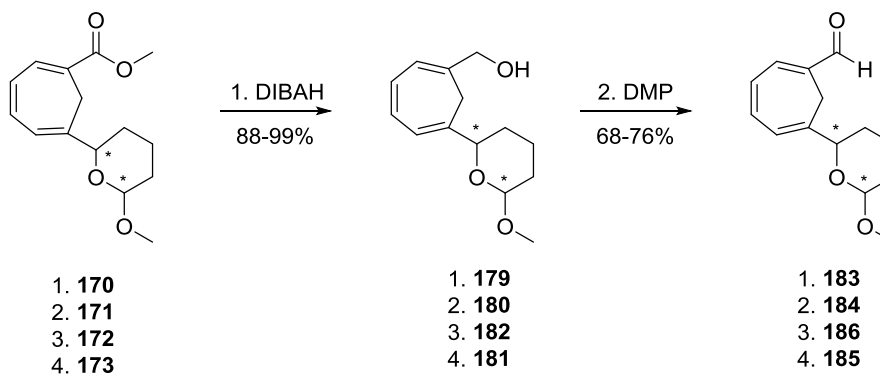
Abbildung 62: Reaktionsschema der missglückten Oxidation des Thioethers **177** zum Sulfon **178**.

#### 2.3.1.4 Vorbereitung der C1-C12-Kette für die HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup>

Die Methylester **170**, **171**, **172** und **173** (Abb. 55) wurden mit DIBAH zu den entsprechenden Alkoholen **179**, **180**, **181** und **182** reduziert und anschließend zu den Aldehyden **183**, **184**, **185** und **186** oxidiert (Abb. 63). Für die Oxidation wurden drei verschiedene Methoden untersucht: MnO<sub>2</sub> Oxidation, eine Swern-Oxidation<sup>[82]</sup> und eine Dess-Martin-Oxidation<sup>[83]</sup>. Die unterschiedlichen Oxidations-Methoden wurden mit der Verbindung **179** durchgeführt. Es konnte anhand der Ausbeute festgestellt werden, dass die Dess-Martin-Oxidation<sup>[83]</sup> die geeignetste Oxidations-Methode ist. Dem Ergebnis entsprechend wurden dann die Verbindungen **180**, **181** und **182** mit Dess-Martin-Periodinan oxidiert. (Tab. 7)

Tabelle 7: Durchgeführte Oxidations-Methoden.

Edukt	Ausbeute % (Produkt)		
	Swern-Ox.	Dess-Martin-Ox.	MnO <sub>2</sub> -Ox.
<b>179</b>	55% ( <b>183</b> )	74 % ( <b>183</b> )	61% ( <b>183</b> )
<b>180</b>		68% ( <b>184</b> )	
<b>181</b>		76% ( <b>185</b> )	
<b>182</b>		72% ( <b>186</b> )	



Isolierte Verbindungen

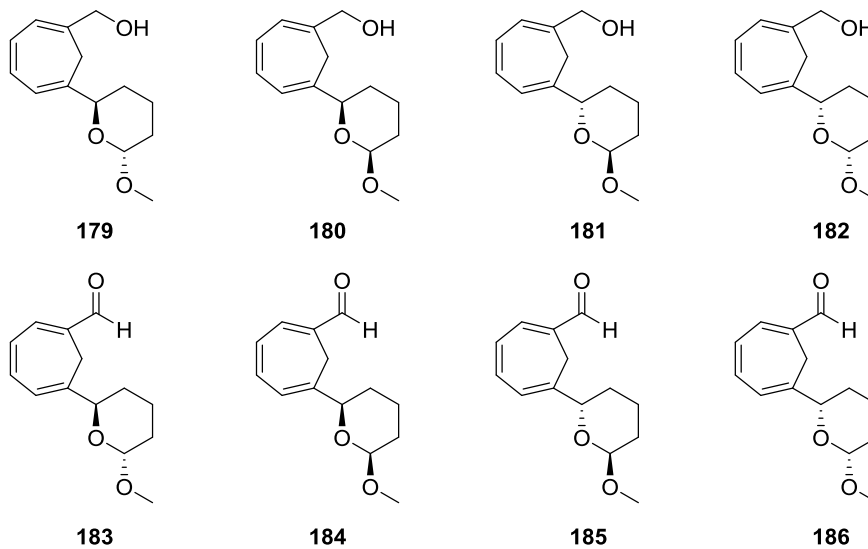


Abbildung 63: Reaktionsschema zur Synthese der Aldehyde 183, 184, 185 und 186.

## 2.3.2 Synthese der C13-C20 Ketten

### 2.3.2.1 Synthese der C13-C20 Kette für den Syntheseweg via Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup>

Die Synthese der C13-C20 Kette beginnt mit einer zweifachen nucleophilen Substitution mit Phenol an Dichlormethylphosphit **96**. Dabei entsteht das Phosphit **97** welches ohne aufzuarbeiten mit Bromessigsäureethylester in einer Michaelis-Arbuzov-Reaktion<sup>[58,59]</sup> umgesetzt wird. Das dabei entstehende Ando-Horner-Reagenz **83** kann in einer Ausbeute von 50% über beide Stufen erhalten werden. (Abb. 64)

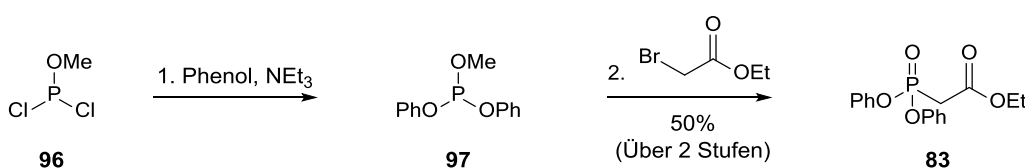


Abbildung 64: Reaktionsschema zur Synthese vom Ando-Horner-Reagenz **83**.

Mit dem synthetisierten Ando-Horner-Reagenz<sup>[53]</sup> **83** wurde anschließend in einer Ando-Horner-Reaktion<sup>[53]</sup> das *cis*-Olefin **98** hergestellt (Abb. 65). Wie oben beschrieben musste unter kinetisch kontrollierten Bedingungen gearbeitet werden. Die Reaktion wurde bei -78 °C durchgeführt und zeigte eine gute *cis*-Selektivität mit einem 1:10 *trans*/*cis*-Verhältnis.

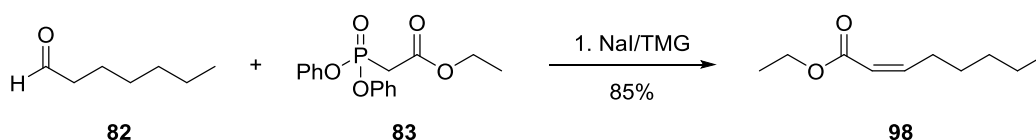


Abbildung 65: Reaktionsschema der Ando-Horner-Olefinierung<sup>[53]</sup>.

#### A. Sharpless-Epoxidierung<sup>[37]</sup>

Als nächste Reaktion wurde eine DIBAH-Reduktion durchgeführt, um den für die folgende Sharpless-Epoxidierung<sup>[37]</sup> benötigten *cis*-Allylalkohol **81** herzustellen. (Abb. 66)

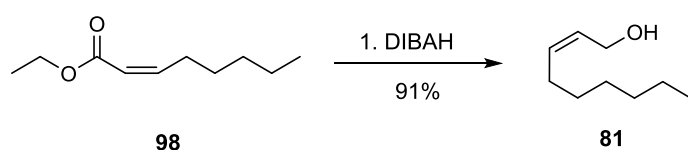


Abbildung 66: Reaktionsschema zur DIBAH-Reduktion von *cis*-Non-2-ensäureethylester **98** zum *cis*-Allylalkohol **81**.

Mit dem *cis*-Allylkohol **81** wurde die Synthese der C13-C20 Kette analog zur Synthese der C13-C20 Kette nach K. C. Nicolaou<sup>[26]</sup> (siehe Abb. 1.3.1.2) fortgesetzt.

Für die Sharpless-Epoxidierung<sup>[37]</sup> wird als Oxidationsmittel *tert*-Butylhydroperoxid und als chirales Additiv der enantiomerenreinen D-(-)-Weinsäurediethylester (D-(-)-DET) **187** verwendet. Zu Beginn der Reaktion wird das chirale Additiv **187** mit Titan-(2-isopropanolat) **188** versetzt, dabei werden Isopropanolat-Reste durch Tartrat ersetzt (**189**). Anschließend wird das Oxidationsmittel *tert*-Butylhydroperoxid dazugegeben, wodurch weitere Isopropanolat-Reste durch das *tert*-Butylhydroperoxid ersetzt werden (**190**). Zum hergestellten Komplex **190** kann dann der *cis*-Allylkohol **81** hinzugefügt werden, die allylische Hydroxygruppe bindet an den Komplex **190** und ermöglicht so die asymmetrische Oxidation der Doppelbindung. (Abb. 67)

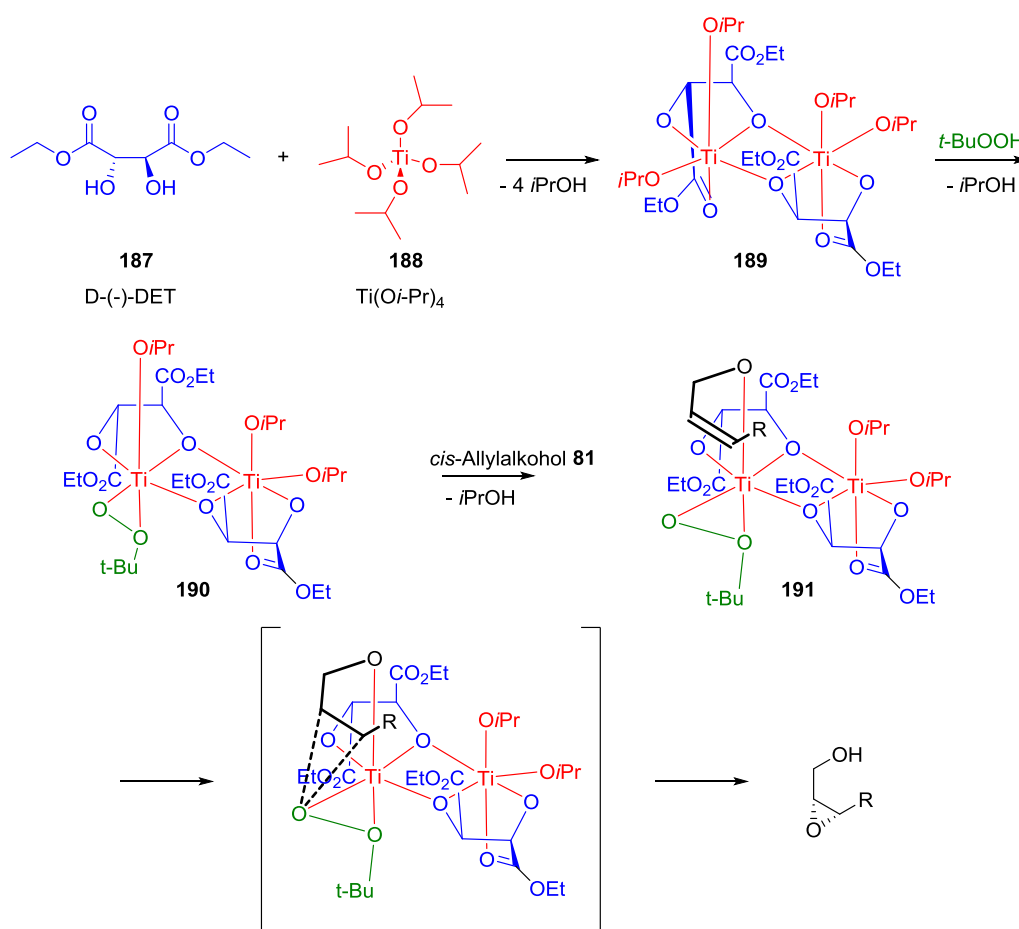


Abbildung 67: Allgemeiner Reaktionsmechanismus der Sharpless-Epoxidierung<sup>[37],[64]</sup>

Bei der von K. C. Nicolaou<sup>[26]</sup> durchgeführten Sharpless-Epoxidierung<sup>[37]</sup> konnte das (2*R*,3*S*)-2,3-Epoxyoctan-1-ol **192** in einem Enantiomerenüberschuss (*ee*) von *ee* = 91% (bestimmt am entsprechenden Acetat  $\text{COCH}_3$  mit  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  Shift-Reagenz) erhalten werden. Anhand des vergleichbaren Drehwertes (gemessen:  $[\alpha]_D = 5.4^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), Literatur:  $[\alpha]_D = 4.3^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $20^\circ\text{C}$ ,  $\text{CHCl}_3$ )) kann davon ausgegangen werden, dass ein ähnlicher *ee* beim selbst hergestellten Epoxid **192** erhalten worden ist. (Abb. 68)

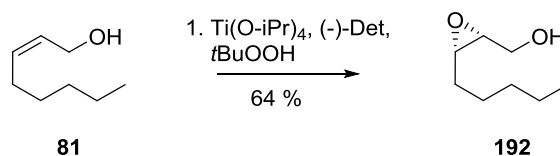


Abbildung 68: Reaktionsschema zur Sharpless-Epoxidierung<sup>[37]</sup>.

## B. Literaturbekannte Reaktionen (K. C. Nicolaou<sup>[26]</sup>) zur Fertigstellung der C13-C20

### Kette

Als nächster Syntheseschritt wurde aus dem Epoxid **192** mit Phenylisocyanat das entsprechende Carbamat **31** hergestellt. Dann konnte mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  und einer anschließenden sauren Hydrolyse das Epoxid **31** stereoselektiv geöffnet werden (**A**, **B** Abb. 69). Das (2*S*,3*S*)-2,3-Hydroxycarbonat **193** beinhaltet die zwei korrekt eingestellten Stereozentren an C14 und C15 der C13-C20 Kette. (Abb. 69)

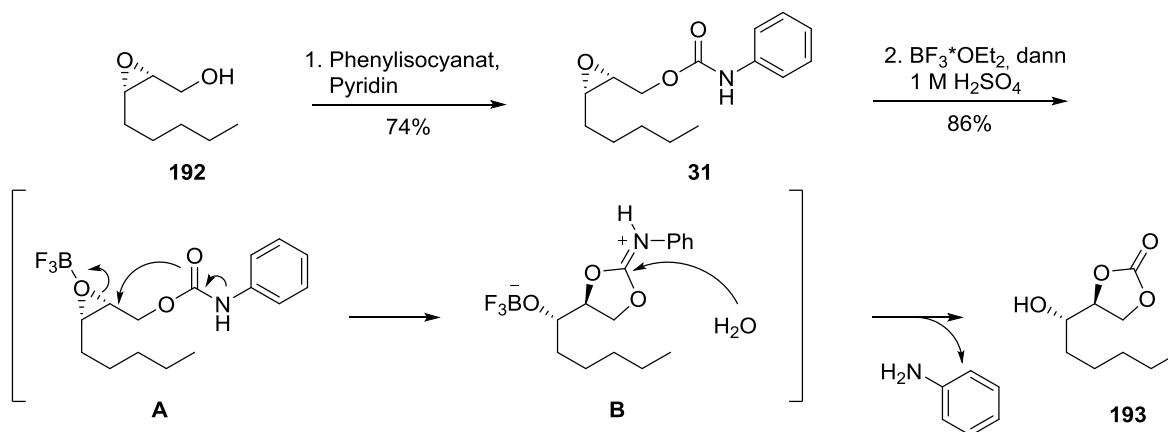


Abbildung 69: Reaktionsmechanismus der stereoselektiven Epoxidöffnung.

Das Carbonat **193** konnte in einer basischen Hydrolyse gespalten werden. Vom Triol **99** wurde anschließend die primäre Hydroxygruppe als Pivalat-Schutzgruppe (Piv-Schutzgruppe) und im nächsten Schritt die verbliebenden sekundären Hydroxygruppen mit *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppen (TBS-Schutzgruppen) geschützt. Mit einer DIBAH-Reduktion konnte die Piv-Schutzgruppe im folgenden Schritt abgespalten werden. (Abb. 70)

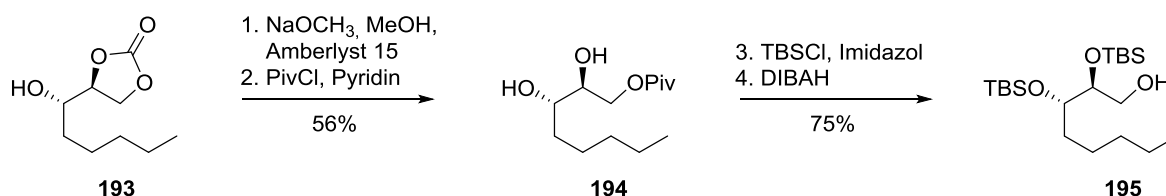


Abbildung 70: Reaktionsschema von vier Stufen der Synthese des Alkohols 195.



Der freigesetzte primäre Alkohol **195** musste für die Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> noch zum Aldehyd oxidiert werden, jedoch wurde der stabilere Alkohol **195** gelagert.

### 2.3.2.2 Synthese der C13-C20 Kette für den Syntheseweg via der HWE-Olefinierung<sup>[50,51,84]</sup>

Die Horner-Strategie erfordert die Auslegung des C13-C20-Segments als optisch aktiven  $\gamma$ -Hydroxy- $\beta$ -ketoctanphosphonsäureester. Die definiert konfigurierte OH-Gruppe soll mittels einer Evans-Strategie eingebracht werden und anschließend das Phosphonat **80** durch Esterkondensation erhalten werden.

Für den Syntheseweg der C13-C20 Kette für die HWE-Olefinierung<sup>[50,51,84]</sup> wurde als erstes das (*S*)-(-)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (Evans-Reagenz)<sup>[85]</sup> **91** hergestellt. Das Evans-Reagenz **91** wurde in zwei Syntheseschritten nach Vorschriften von *G. Hilmersson*<sup>[86]</sup> und *D. A. Evans*<sup>[85]</sup> aus (*S*)-Phenylalanin **196** synthetisiert. Zu Beginn wurde (*S*)-Phenylalanin **196** mit LiAlH<sub>4</sub> zu (*S*)-Phenylalaninol **197** reduziert und dann mit Diethylcarbonat im basischen Milieu umgesetzt. Das Evans-Reagenz **91** wurde in einer Ausbeute von 70% über beide Stufen erhalten. (Abb. 71)

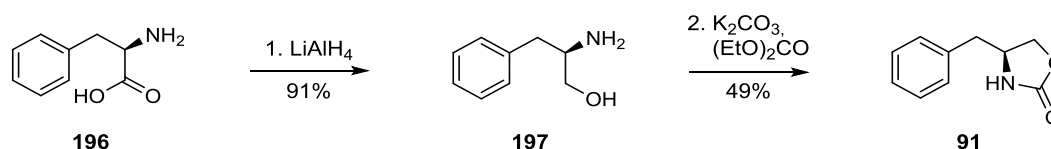


Abbildung 71: Reaktionsschema zur Synthese des Evans-Reagenz **91**.<sup>[85,86]</sup>

Für die später in der Synthese durchgeführte asymmetrische  $\alpha$ -Hydroxylierung nach *F. A. Davis*<sup>[47]</sup> und *D. A. Evans*<sup>[48]</sup> musste das Davis-Reagenz **202** hergestellt werden. Dieses konnte ausgehend von Benzaldehyd-dimethylacetal **199** nach der Synthesevorschrift von *J. Johnson*<sup>[87]</sup> hergestellt werden. Die Synthese des Davis-Reagenz **202** startet mit einer Kondensation des Benzaldehyd-dimethylacetals **199** mit Benzolsulfonamid **200**. Das entstandene N-Benzyliden-benzolsulfonamid **201** wird anschließend mit Oxon zum 3-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)-1,2-oxaziridin (Davis-Reagenz) **202** oxidiert. (Abb. 72)

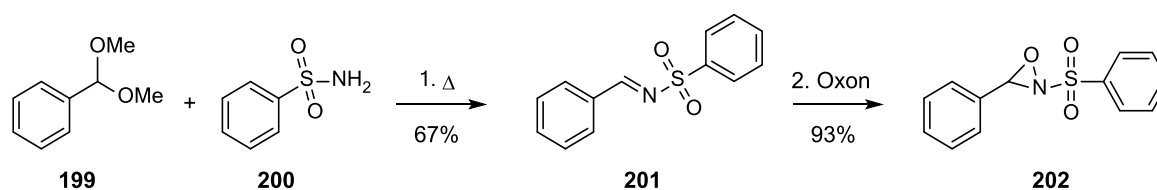


Abbildung 72: Reaktionsschema zur Synthese des Davis-Reagenz **202**.<sup>[88,89]</sup>

Oxon ist ein Drei-Komponenten-Salz bestehend aus KHSO<sub>5</sub>, KHSO<sub>4</sub> und K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, wobei die aktive Komponente das Kaliumperoxymonophosphat (KHSO<sub>5</sub>) ist. Für die Reaktion muss der pH-Wert (pH 9) mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eingestellt werden, da sich bei einem schwach basischen pH-Wert ein Gleichgewicht zwischen HSO<sub>5</sub><sup>-</sup> und SO<sub>5</sub><sup>-2</sup> einstellt. Das Vorhandensein von SO<sub>5</sub><sup>-2</sup> ist notwendig, denn es ist das Oxidationsmittel für die Reaktion.<sup>[90]</sup> (Abb. 73)

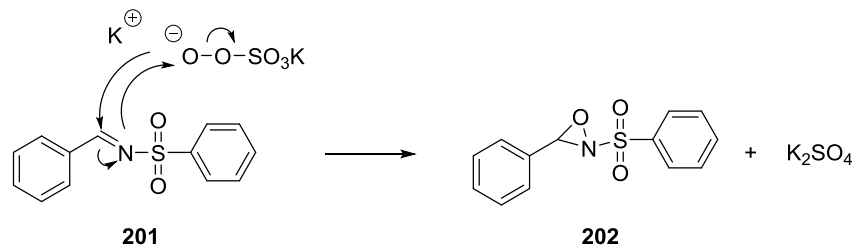


Abbildung 73: Reaktionsmechanismus der Oxidation von N-Benzyliden-benzosulfonamid **201** mit Oxon.<sup>[90]</sup>

Für die ersten Syntheseschritte der C13-C20 Kette bis zur asymmetrischen  $\alpha$ -Hydroxylierung wurde nach einer Synthesevorschrift von *S. Omura*<sup>[56]</sup> gearbeitet.

Das Evans-Auxiliar (Oxazolidinon) **91** wurde mit Heptanoylchlorid **90** zum entsprechenden Carboximid **203** gekuppelt und anschließend mit dem Davis-Reagenz **202** in einer asymmetrischen  $\alpha$ -Hydroxylierung nach *F. A. Davis*<sup>[47]</sup> und *D. A. Evans*<sup>[48]</sup> hydroxyliert. (Abb. 74)

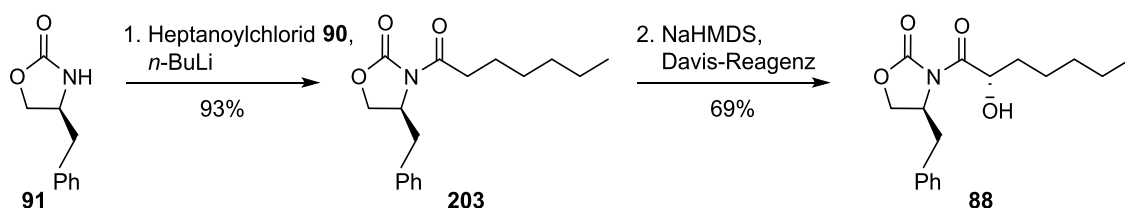


Abbildung 74: Reaktionsschema der Kupplung von Heptanoylchlorid **90** an das Evans-Reagenz **91** und anschließende asymmetrische  $\alpha$ -Hydroxylierung mittels Davis-Reagenz **202**.<sup>[56]</sup>

Im folgenden Mechanismus (Abb. 75) der asymmetrischen  $\alpha$ -Hydroxylierung kann die Stereoselektivität der Reaktion gezeigt und begründet werden.

Die Deprotonierung an der  $\alpha$ -Position des Carboximids **203** mit NaHMDS verläuft über einen sesselförmigen Übergangszustand **204**. Nach der Deprotonierung erfolgt die Zugabe des Davis-Reagenz **202**. Um die sterische Wechselwirkung mit der am Oxazolidinon nach vorne zeigenden Benzylgruppe zu minimieren, koordiniert sich das Oxaziridin **202** mit Hilfe vom  $\text{Na}^+$ -Ion an der Rückseite des Enolats **205**. Die Doppelbindung des Enolats **205** geht dann eine  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit dem Sauerstoff des Oxaziridins **202** ein. Dadurch, dass die vorne liegende Benzylgruppe des Evans-Auxiliars die Reaktion mit dem Davis-Reagenz **202** an die Rückseite des Moleküls dirigiert, kann stereoselektiv das Intermediat **206** gebildet werden. Dieses hat die gegensätzliche Ausrichtung im Vergleich zur optisch aktiven Benzylgruppe des Evans-Auxiliars **91**. Anschließend zerfällt das Phenylsulfonamid-Salz **206** in das Sulfonimid **201** und das Alkoholat **207**. Der Alkohol **88** kann nach Aufarbeitung der Reaktion gut isoliert werden. (Abb. 75)

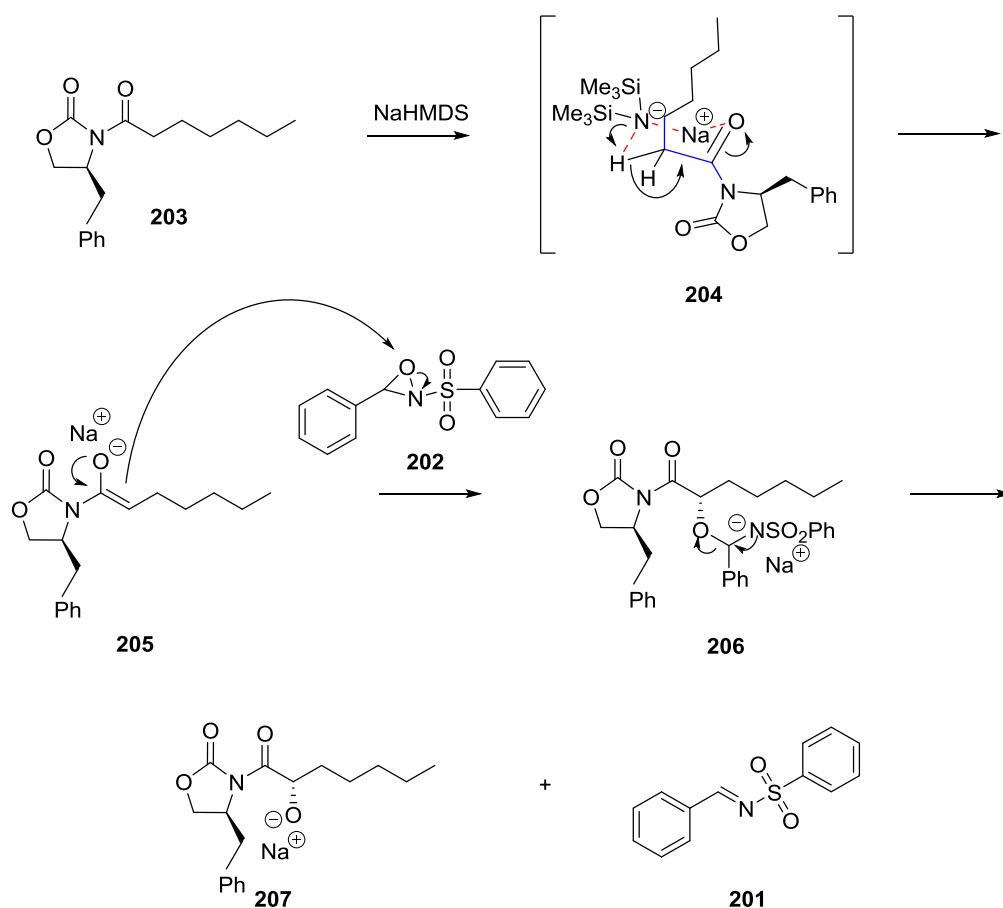


Abbildung 75: Reaktionsmechanismus der Davis-Evens asymmetrischen- $\alpha$ -Hydroxylierung.<sup>[47,48]</sup>

Anhand dieser Davis-Evens-asymmetrischen- $\alpha$ -Hydroxylierung<sup>[47,48]</sup> war es möglich, das erste Stereozentrum der C13-C20 Kette einzuführen. Bei der analogen von S. Omura durchgeführten Davis-Evens-asymmetrischen- $\alpha$ -Hydroxylierung<sup>[47,48]</sup> wurden keine Angaben bezüglich eines Nebenproduktes mit umgekehrt eingefügten Stereozentrums gemacht. Ebenfalls konnten beim so hergestellten Produkt keine Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erkannt werden, die auf ein weiteres Diastereomer hindeuten.

#### A. Abspaltung des Evans-Auxiliars

Der Alkohol **88** wurde mit einer TBS-Gruppe geschützt und anschließend wurden unterschiedliche Versuche durchgeführt, um das Evans-Auxiliar **91** abzuspalten.

Ausgehend vom silylgeschützten Imid **208** lag es nahe, dieses Material direkt in einer Esterkondensation mit dem deprotonierten Methanphosphorsäure-dimethylester zu verwenden. Trotz einiger Variationen der Bedingungen schlugen alle Anläufe fehl, es wurde jeweils ausschließlich Edukt **208** isoliert. (Abb. 76)

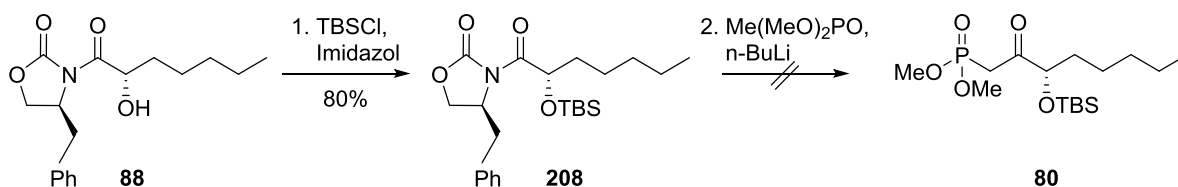


Abbildung 76: Reaktionsschema des ersten Versuches das Horner-Reagenz **80** herzustellen.

Als zweite Alternative wurde die Abspaltung des Evans-Reagenz **91** mit MeMgBr in MeOH/DCM durchgeführt. *D. A. Evans* und *E. Weber*<sup>[57]</sup> publizierten diese Methode 1987, hierbei fungiert das MeMgBr als Lewis-Säure, und das MeO<sup>-</sup> substituiert das Evans-Reagenz **91**. Es konnte der Methylester **87** mit einer Ausbeute von 31% erhalten werden.

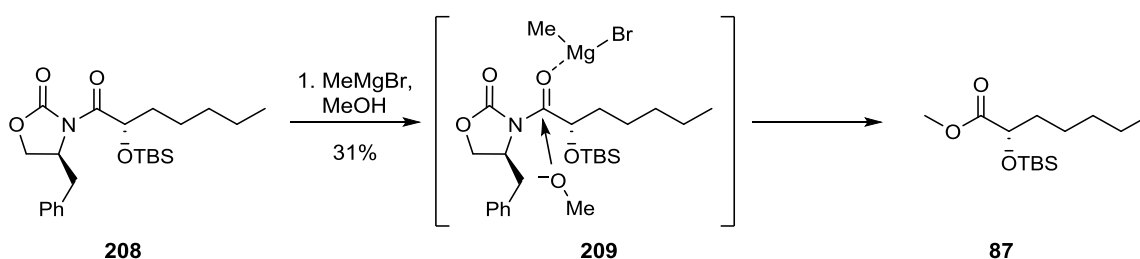


Abbildung 77: Reaktionsschema zur Abspaltung des Evans-Auxiliars **91** mittels MeMgBr.

Aufgrund der niedrigeren Ausbeute dieser Methode wurden weitere Versuche durchgeführt, das Evans-Reagenz **91** abzuspalten. Nach der Vorschrift von *S. J. Danishefski*<sup>[91]</sup> wurde versucht, mit Me<sub>3</sub>Al und N-Methylhydroxylamin-hydrochlorid das Weinreb-Amid<sup>[92]</sup> **210** herzustellen. Gefolgt davon sollte das Horner-Reagenz **80** mittels Methyl dimethylphosphonat und *n*-BuLi anhand einer Methode von *M. N. Dufour*<sup>[93]</sup> nach einer Vorschrift von *S. Kuwahara*<sup>[94]</sup> hergestellt werden. Jedoch konnte bei der Abspaltungsreaktion ebenfalls nur das Edukt **208** isoliert werden. (Abb. 78)

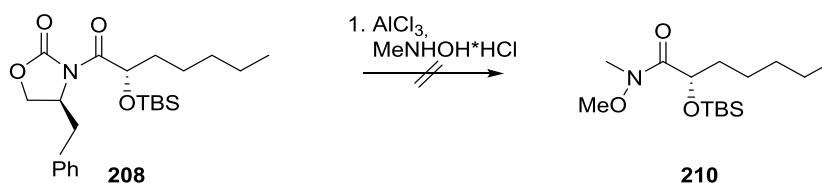


Abbildung 78: Reaktionsschema zum Versuch das Evans-Auxiliar **91** über die Herstellung des Weinreb-Amids **161**, abzuspalten.

Ein Grund für die beobachtete Reaktivität ist möglicherweise, dass ein nucleophiler Angriff durch die TBS-Gruppe verhindert wird. Eine Additions-Eliminierungs-Reaktion ist dementsprechend nicht möglich. Schließlich wurde dann die Abspaltung mittels saurer Hydrolyse mit 3 M HCl getestet. Die Säure **211** konnte dabei in einer Ausbeute von 79% erhalten werden (Abb. 79). Durch die saure Hydrolyse findet wahrscheinlich zuerst die Abspaltung der TBS-Gruppe statt, wodurch anschließend die Additions-Eliminierungs-Reaktion ermöglicht wird.

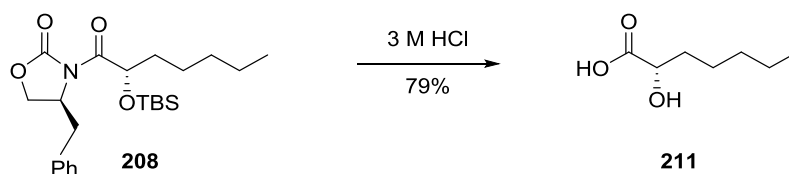


Abbildung 79: Reaktionsschema zur Abspaltung des Evans-Reagenz 91 mittels 3 M HCl.

Da bei der sauren Hydrolyse die TBS-Gruppe abgespalten worden ist, wurde die Synthese so umgestellt, dass die Abspaltung mit dem ungeschützten Alkohol **88** durchgeführt wurde. Die abgespaltene Säure **211** wurde dann mittels Thionylchlorid und Methanol verestert und danach silylgeschützt. Grundsätzlich bleibt zu prüfen, ob auch die Umesterung oder die Kondensation mit dem  $\alpha$ -Hydroxyimid **88** gelingt. Das TBS-Schützen könnte grundsätzlich auch später oder gar am Schluss erfolgen.

Der Methylester **87** konnte dann problemlos in die finale Esterkondensation eingebracht werden (Corey-Kwiatkowski-Reaktion). Die Reaktion mit dem deprotonierten Methylester **87** gelang glatt mit einer Ausbeute von 76%.

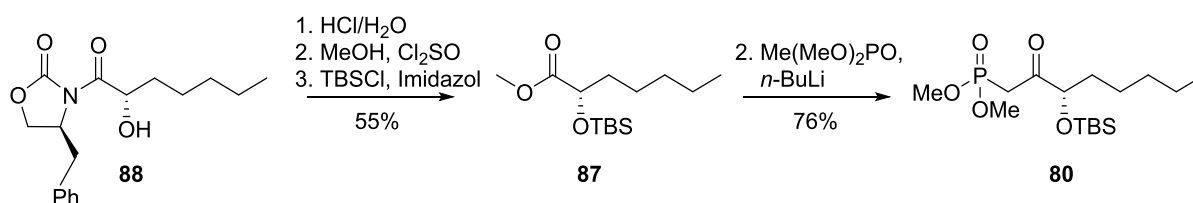


Abbildung 80: Reaktionsschema zur Abspaltung des Evans-Reagenz 91 über eine saure Hydrolyse und nachfolgende Reaktionen zur Synthese des Horner-Reagenz 80.

### 2.3.2.3 Synthese der Fluorphenyl-C13-C20 Kette für den Syntheseweg via der HWE-Olefinierung<sup>[50,51,84]</sup>

Die beiden C13-C20 Seitenketten, für den Syntheseweg via HWE-Olefinierung<sup>[50,51,84]</sup>, unterscheiden sich anhand ihrer terminalen Abschnitte (Abb. 81). Die erste Kette **80** endet in einer Alkylkette, die alternative Kette **108** trägt einen terminalen 4-Fluorphenylring. Damit sollte ein solches Derivat hinsichtlich einer  $\omega$ -20-gestarteten Abbaukaskade weniger empfindlich sein (siehe Kap. 1.2.3).

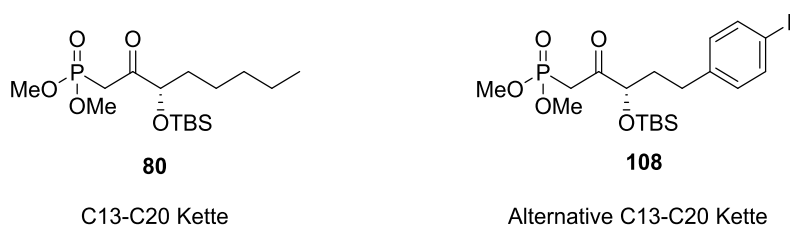


Abbildung 81: Vergleich der beiden für den Syntheseweg via der HWE-Olefinierung<sup>[50,51,84]</sup> hergestellten C13-C20 Ketten.

Um die bereits beschriebene Evans-Davis-Strategie nutzen zu können wurde zunächst die 4-Arylbutensäure **104** als Startmaterial hergestellt. Ausgehend von Triphenylphosphin **101** und  $\beta$ -Chlorpropionsäure **100** wurde zu Synthesebeginn nach der Synthesevorschrift von *K. S. Narayanan* und *K. D. Berlin*<sup>[95]</sup> das Wittig-Salz **102** hergestellt. Das Wittig Salz **102** wurde mit *p*-Fluorbenzaldehyd **103** in einer Wittig-Reaktion<sup>[31,32]</sup> zu (*E*)-4-(*p*-Fluorphenyl)-but-3-ensäure **104** umgesetzt. Obwohl für diesen Syntheseweg die *E/Z*-Selektivität in diesem Schritt keine Rolle spielt, da im folgenden Schritt die Doppelbindung reduziert wird, wurde aufgrund der thermodynamischen Reaktionskontrolle selektiv das *E*-Olefin **104** erhalten. Zusätzlich ist zu beachten, dass die Möglichkeit zur Umprotonierung aufgrund der benachbarten Säuregruppe gegeben ist, und dies zusätzlich die selektive Synthese des *E*-Olefins **104** begünstigt (siehe Kap. 2.2.2.3-B). (Abb. 82)

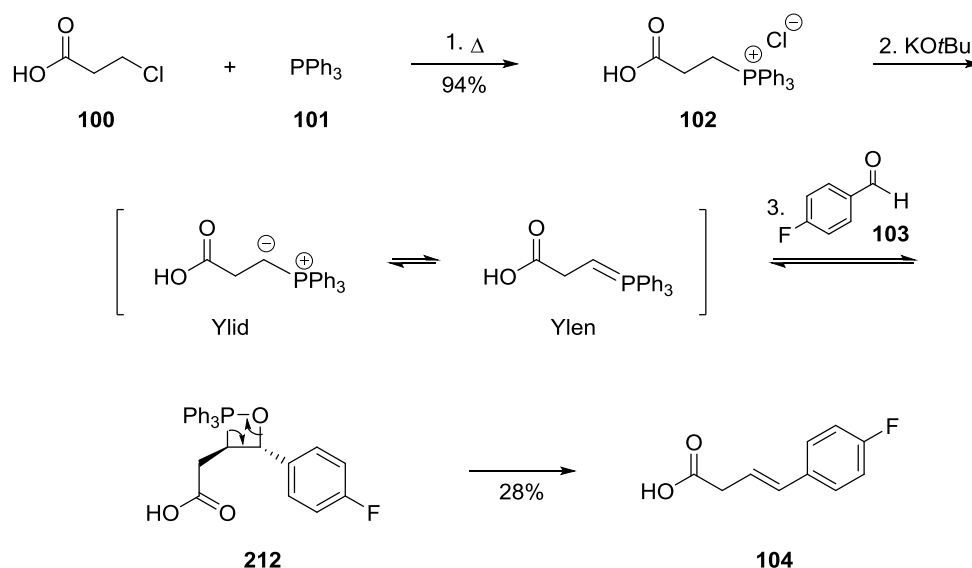


Abbildung 82: Reaktionsschema zur Herstellung von (*E*)-4-(*p*-Fluorphenyl)-but-3-ensäure **104**.

Abbildung 83 zeigt die Reduktion der Doppelbindung mittels katalytischer Hydrierung mit 10% Pd/C und  $\text{H}_2$ . Die Reaktion verlief glatt, das Produkt konnte ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet werden.

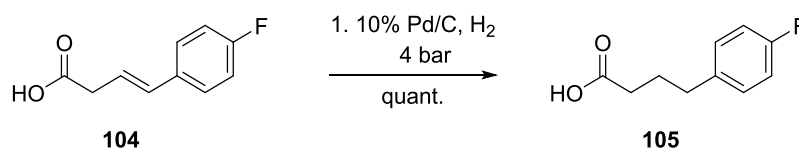


Abbildung 83: Reaktionsschema zur katalytischen Hydrierung.

Um die Säure **105** im nächsten Schritt mit dem Evans-Reagenz **91** kuppeln zu können, muss dieses zuerst aktiviert werden (Abb. 84). Das Säurechlorid **106** wurde auf zwei unterschiedlichen Wegen hergestellt. Zu Beginn wurde das Säurechlorid **106** mit Thionylchlorid hergestellt und zur Aufreinigung bei 154 °C (Vakuum) destilliert, wobei das Säurechlorid **106** in einer Ausbeute von 37% erhalten worden ist. Die geringe Ausbeute ist womöglich durch das Erhitzen während der Destillation

entstanden wobei wahrscheinlich Material zersetzt worden ist. Als zweite Variante wurde das Säurechlorid **106** mittels Oxalylchlorid synthetisiert und das Rohprodukt in die folgende Reaktion eingesetzt. Beide Methoden wurden über die zwei Stufen, Säurechlorid Herstellung und Kupplung mit dem Evans-Reagenz **91**, verglichen, wodurch erkannt werden konnte, dass die Variante der Aktivierung mit Oxalylchlorid deutlich geeigneter ist. (Tab. 8)

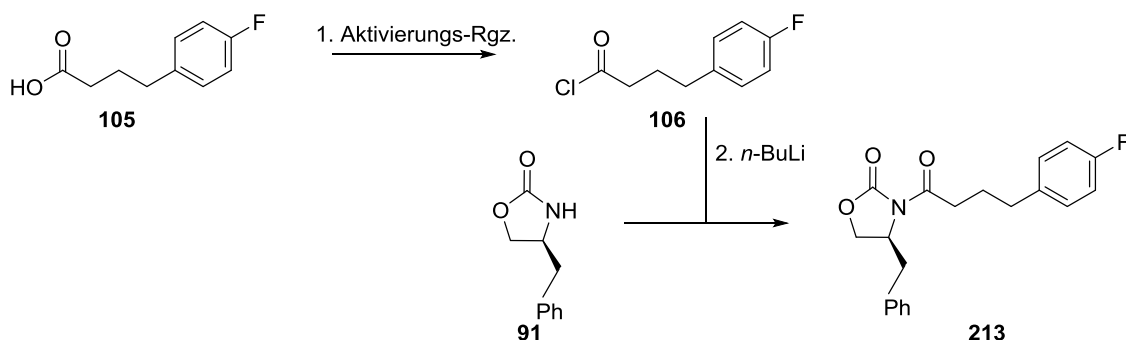


Abbildung 84: Reaktionsschema der Säurechlorid **106** Herstellung und anschließende Kupplung mit dem Evans-Reagenz **91**.

Tabelle 8: Vergleich der unterschiedlichen durchgeführten Methoden zur Aktivierung der Carbonsäure **183**.

Versuch	Aktivierungs Rgz.	Ausbeute 1. Stufe	Ausbeute 2. Stufe	Ausbeute über 2 Stufen
1.	Thionylchlorid	37%	47%	17%
2.	Oxalylchlorid			69%

Die Fluorphenyl-C13-C20 Kette wurde darauffolgend analog zu dem im Kap. 2.3.2.2 vorgestellten Syntheseweg der C13-C20 Kette hergestellt.

Nach der Synthese des Carboximid **213** wurde eine Evans-Davis asymmetrische  $\alpha$ -Hydroxylierung<sup>[47,48]</sup> durchgeführt, um den Alkohol **214** zu erhalten. Im Anschluss wurde in einer sauren Hydrolyse das Evans-Reagenz abgespalten, und die Säure **215** in einer Ausbeute von 75% erhalten. (Abb. 85)

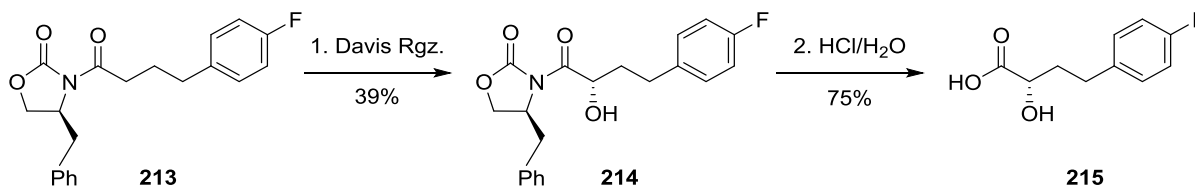


Abbildung 85: Reaktionsschema zur asymmetrischen  $\alpha$ -Hydroxylierung und Abspaltung des Evans-Reagenzes **91**.

Die Säure **215** wurde mit MeOH und Thionylchlorid verestert, und im Anschluss konnte die OH-Funktion TBS-geschützt werden. (Abb. 86)

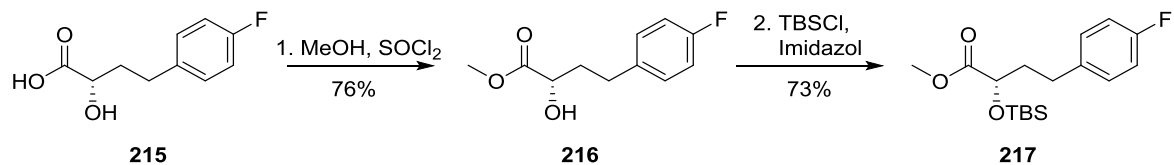


Abbildung 86: Reaktionsschema der Methylierung der Säure **215** und anschließende Einführung der TBS-Schutzgruppe.

Ebenfalls analog zur Synthese der ersten C13-C20 Kette wurde in dieser Synthese das Horner-Reagenz **108** in einer Additions-Eliminierungs-Reaktion<sup>[96]</sup> mit Dimethylmethylphosphonat hergestellt. Es konnte das Horner-Reagenz **108** in einer Ausbeute von 62% isoliert werden. (Abb. 87)

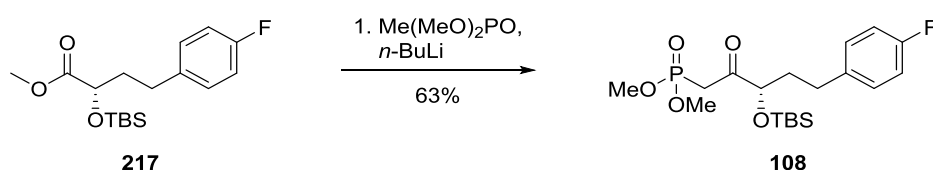


Abbildung 87: Reaktionsschema des Syntheseschritts zur Herstellung des Horner-Reagenz **108**.

### 2.3.3 Verknüpfung der C1-C12 und der C13-C20 Ketten

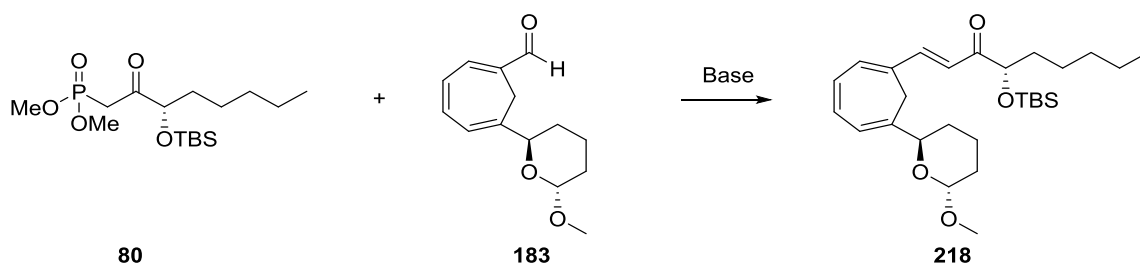
#### 2.3.3.1 Verknüpfung via Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup>

Da das für die Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> benötigte Sulfon nicht hergestellt werden konnte, war es nicht möglich diesen Syntheseweg weiter zu verfolgen. (siehe Kapitel 2.3.1.3).

#### 2.3.3.2 Verknüpfung via HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup>

Zur Fertigstellung des C<sub>20</sub>-Grüstes des LXB<sub>4</sub> Analogons standen nun Phospholipid **80** und eine Reihe von diastereomerenreinen C1-C12 Bausteinen (**183** – **186**) zur Verfügung. Die HWE-Reaktion<sup>[50,51]</sup> wurde zuerst in einer klassischen Variante durchgeführt. Als Base wurde dabei NaH eingesetzt, und die Reaktion wurde 18 h laufen gelassen. Dabei wurde keine Umsetzung festgestellt und die beiden Edukte konnten zurückgewonnen werden. Daraufhin wurde die Reaktion mit unterschiedlichen Basen ausprobiert (Tab. 9). Die in Tab. 9 aufgezählten HWE-Olefinierungsversuche wurden mit dem Aldehyd **183** durchgeführt. (Abb. 88)

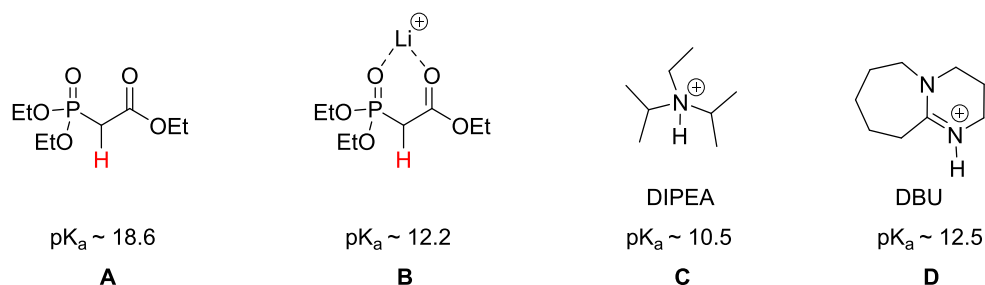


Abbildung 88: Reaktionsschema der HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup>.Tabelle 9: Unterschiedliche Reaktionsbedingungen der HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup>.

Versuch	Base	Reaktionszeit	Ergebnis
1.	NaH	18 h	Kein Umsatz. Isolierung des Edukts.
2.	TMG	18 h	Kein Umsatz. Isolierung des Edukts
3.	<i>n</i> -BuLi	18 h	Kein Umsatz. Isolierung des Edukts
4.	NaHMDS	18 h	Kein Umsatz. Isolierung des Edukts
5.	LDA	2 Wochen	Produkt isoliert (8%)

Produkt **218** konnte mit LDA als Base erst nach zwei Wochen Reaktionszeit isoliert werden. Aufgrund der - trotz langer Reaktionszeit - niedrigen Ausbeute wurde auf unterschiedliche Varianten der HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup> zurückgegriffen.

Ein Handicap der HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup> ist, dass es unter den stark basischen Bedingungen dazu kommen kann, dass  $\alpha$ -chirale Aldehyde racemisieren, eine  $\beta$ -Eliminierung eingehen bzw. sich zersetzen. *S. Masamune* und *W. R. Roush* entwickelten die Masamune-Roush-Modifikation<sup>[84]</sup> der HWE-Olefinierung<sup>[50]</sup>. Mit dieser Variante lässt sich bei vergleichsweise milden Bedingungen die HWE-Olefinierung<sup>[51]</sup> durchführen. Die Modifikation basiert auf dem Zusatz von LiCl zur Reaktion. Durch das Zusetzen von LiCl bildet das Li<sup>+</sup>-Ion einen starken Komplex **B** mit dem vom Phosphat **A** stammenden Carbanion. Die Komplexierung erhöht die Acidität des Carbanions und ermöglicht somit die Deprotonierung unter milderem Bedingungen wie z.B. mit DBU **D** oder DIPEA **C**.<sup>[84]</sup> (Abb. 89)

Abbildung 89: Aciditätsveränderung durch Komplexierung und pK<sub>a</sub>-Werte von DIPEA **C** und DBU **D**.<sup>[84,97]</sup>

Da unter den normalen HWE<sup>[50,51]</sup> Bedingungen die Edukte größtenteils wieder isoliert werden konnten, ist davon auszugehen, dass starke Basen für die Stabilität der zwei Ketten kein Problem

darstellen. Die lange Reaktionszeit deutet darauf hin, dass eine Aktivierung der Edukte notwendig ist, da diese sehr träge miteinander reagieren. Durch das Zusetzen von LiCl sollte eine zusätzliche Koordinierung der Li<sup>+</sup>-Ionen an der Carbonylgruppen der Aldehyde stattfinden und diese dadurch aktiviert werden. Ausgehend von diesem Gedanken wurde die Masamune-Roush-Variante<sup>[84]</sup> getestet. Nach 6 h Stunden Reaktionszeit konnte unter diesen Bedingungen ein kleiner Produkt-Spot auf dem Dünnschicht-Chromatogramm erkannt werden. Nach 24 h war der Produkt-Spot deutlicher, und es zeigte sich auch nach drei Tagen kaum eine Veränderung des Spot im Vergleich zu den 24 h Reaktionszeit. Die Reaktion wurde aufgearbeitet und es konnte das Produkt **218** mit einer Ausbeute von 20% isoliert werden.

Eine weitere bekannte Modifikation der HWE Olefinierung<sup>[50,51]</sup> ist die Paterson-Modifikation<sup>[98]</sup>. Diese basiert auf dem gleichen Prinzip wie die Masamune-Roush-Variante<sup>[84]</sup> der HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup>, jedoch wird die Aktivierung des Phosponats **80** mit Bariumhydroxid erreicht (Abb. 90). Das handelsübliche Ba(OH)<sub>2</sub>\*8 H<sub>2</sub>O wurde hier bei 140 °C im Vakuum aktiviert (von seinem Kristallwasser befreit).<sup>[98]</sup>

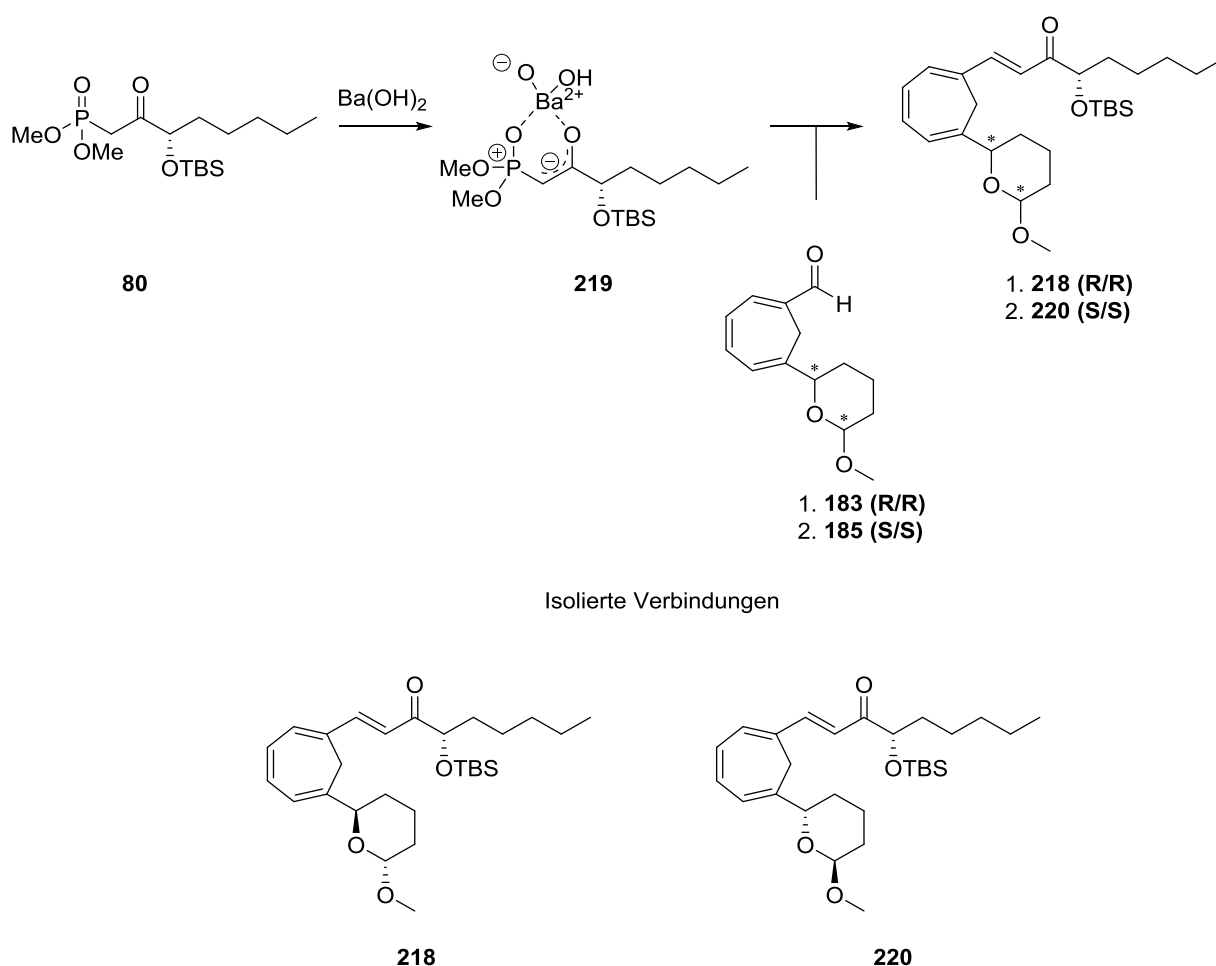


Abbildung 90: Reaktionsschema der Paterson-Olefinierung<sup>[98]</sup>.

Es wurde die Paterson-Modifikation<sup>[98]</sup> durchgeführt, und es konnte erstmals eine Ausbeute von 53% erhalten werden. Zusätzlich wurde festgestellt, dass beim Einsatz eines Aldehyd/Phosponat

Verhältnis von 1:2 die Ausbeute auf > 90% gesteigert werden konnte. Das überschüssige Phosphonat **80** konnte nach der Reaktion zurückgewonnen werden. (Tab. 10)

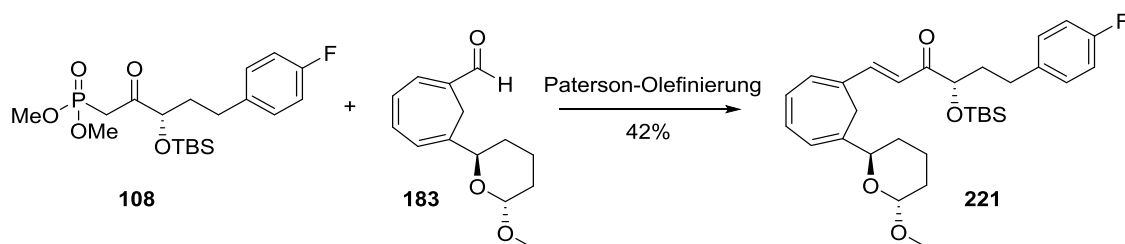
**Tabelle 10: Unterschiede der Ausbeute in Abhängigkeit von den eingesetzten Äquivalenten des Phosphats **80** bei der Paterson-Olefinierung<sup>[98]</sup>.**

Versuch	Aldehyd Äq.	Phosphonate Äq.	Ausbeute/%
1.	1.1	1	53
2.	1	2	93

Die Reaktion wurde mit den Aldehyden **183** und **185** durchgeführt. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnte ausschließlich das *trans*-Produkt erkannt werden (Vicinale Kopplung der *trans*-ständigen Protonen <sup>3</sup>J = 15.8 Hz).

### 2.3.3.3 Verknüpfung der C1-C12 und der Fluorphenyl C13-C20 Kette

Entsprechend der Ergebnisse der im Kap. 2.3.3.2 präsentierten Kupplungsversuche wurde der Aldehyd **183** und das Phosphonat **108** in einer Paterson-Olefinierung<sup>[98]</sup> miteinander verknüpft. Zum Zeitpunkt, zu dem diese Reaktion durchgeführt worden ist, war noch nicht festgestellt worden, dass eine Veränderung der Äquivalente an eingesetztem Phosphonat eine bedeutende Rolle bei der Ausbeute der Reaktion spielt (siehe Tab. 10). Die Reaktion wurde nur mit 1.1 Äquivalenten des Phosphonats **183** durchgeführt, was wahrscheinlich zur Folge hatte, dass das Produkt **221** nur in einer Ausbeute von 42% erhalten worden ist. (Abb. 91)



**Abbildung 91: Reaktionsschema der Kupplungsreaktion des Aldehyds **183** und der alternativen Fluorphenyl-C13-C20 Kette **108**.**

### 2.3.4 Fertigstellung der Lipoxin B<sub>4</sub> Analoga

Nach der Paterson-Olefinierung<sup>[98]</sup> war das gesamte C<sub>20</sub>-Gerüst der Lipoxin B<sub>4</sub> Analoga zusammengestellt. Ausstehend waren noch das Öffnen der Vollacetale und die Reduktion der Ketone zum Einstellen des letzten noch fehlenden Stereozentrums in den jeweiligen Molekülen.

Als nächstes wurde versucht, anhand einer DIBAH-Reduktion das Keton **218** zu reduzieren. (Abb. 92)

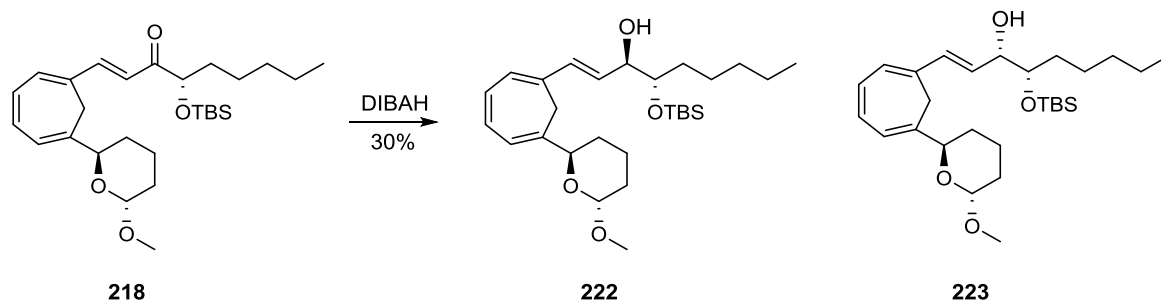


Abbildung 92: Reaktionsschema der DIBAH Reduktion vom Allylketon **218**.

Die DIBAH-Reduktion verlief sehr langsam. Nach 72 h konnten nur 30% des Produkts isoliert werden. Es wurde versucht, durch Erhöhen der eingesetzten Äquivalente DIBAH die Reaktion etwas zu beschleunigen, jedoch kam es dann zur Zersetzung des Edukts **218**. Nach mehrmaligem Durchführen der Reaktion wurde klar, dass die Methode keinesfalls reproduzierbar ist.

Durch die nicht reproduzierbare DIBAH-Reduktion wurde beschlossen, mit der Verbindung **220** zuerst das Öffnen des Vollacetals anzugehen. Analog zur Synthese von *Ang Li*<sup>[99]</sup> wurde mit Perchlorsäure das Vollacetal zum Halbacetal umgewandelt und anschließend unter den gleichen Bedingungen weiter reagieren gelassen, um das Halbacetal zu öffnen. Nach Beendigung der Reaktion konnte das Lactol **224** roh weiter in die Oxidation eingesetzt werden. *Ang Li*<sup>[99]</sup> verwendet in seiner Synthese TPAP und NMO für die folgende Oxidation zur Säure. Analog wurde ebenfalls NMO und TPAP für die Oxidation verwendet. Es konnte schnell erkannt werden (DC-Kontrolle), dass es unter diesen Bedingungen zu einer völligen Zersetzung der Verbindungen kommt. (Abb. 93)

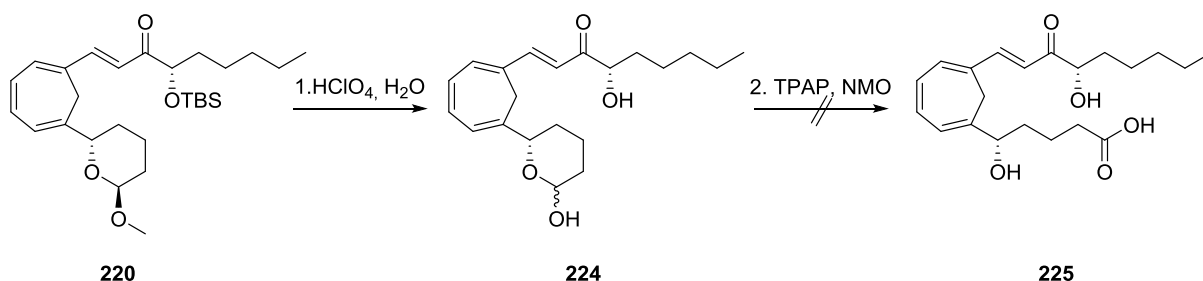


Abbildung 93: Reaktionsschema zur Öffnung des Vollacetals **220** und anschließende Oxidation entsprechend einer von *Ang Li*<sup>[99]</sup> entwickelten Methode<sup>[99]</sup>.

Die Reaktion wurde abgebrochen, und mit dem Lactol **224** statt einer Oxidation mit TPAP und NMO eine Pinnick-Oxidation<sup>[100-103]</sup> durchgeführt.

### 2.3.4.1 Pinnick-Oxidation<sup>[100-103]</sup>

In 1973 zeigte *B. O. Lindgren*<sup>[100]</sup> eine Methode basierend auf  $\text{HClO}_2$  als Oxidationsmittel, um Aldehyde zu Säuren zu oxidieren.  $\text{HClO}_2$  wird in situ unter sauren Bedingungen aus  $\text{NaClO}_2$  gewonnen. (Abb. 94)

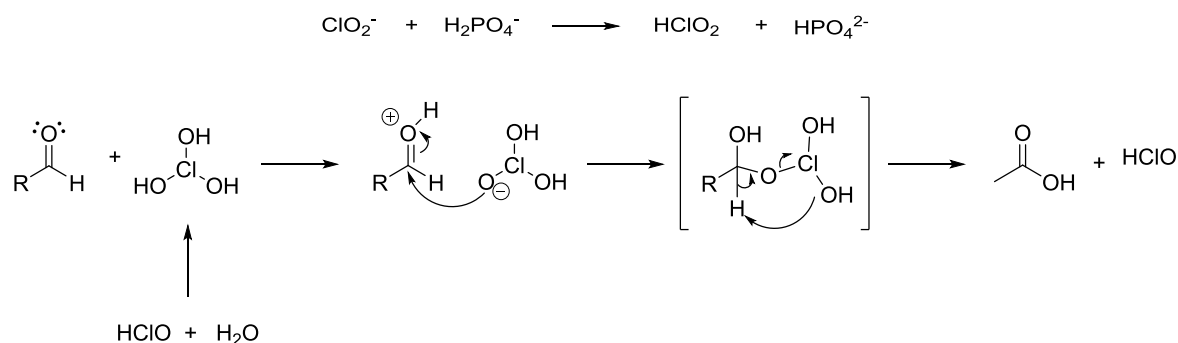


Abbildung 94: Mechanismus der Lindgren-Oxidation<sup>[100],[104]</sup>

Das bei der Reaktion entstandene  $\text{HClO}$  kann diverse Nebenreaktionen eingehen. In Gegenwart von  $\text{NaClO}_2$  reagiert  $\text{HClO}$  mit diesem zu  $\text{ClO}_2$  und vernichtet somit das für die Reaktion notwendige  $\text{NaClO}_2$ . Zusätzlich kann das  $\text{HClO}$  Doppelbindungen angreifen.<sup>[104]</sup> (Abb. 95)

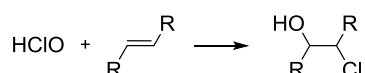
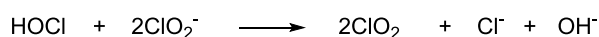


Abbildung 95: Nebenreaktionen von  $\text{HClO}$  in der Lindgren-Oxidation<sup>[100],[104]</sup>

Jahre später wurde von *G. A. Kraus et. al.*<sup>[101,102]</sup> der Einsatz von 2-Methyl-2-buten im großen Überschuss in der von *B. O. Lindgren*<sup>[100]</sup> entwickelten Oxidation vorgeschlagen. Der Sinn dahinter ist, dass das störende  $\text{HClO}$  mit den Doppelbindungen des in überschüssigen Mengen vorhandenen 2-Methyl-2-buten reagiert und so für die Edukte bzw. Produkte der Reaktion eine geringere Gefahr darstellt. 1981 präsentierte *H. W. Pinnick*<sup>[103]</sup> eine Studie der Lindgren-Kraus-Oxidation<sup>[100-102]</sup> mit diversen Aldehyden und stellte fest, dass dieses Oxidations-System ( $\text{NaClO}_2$ /2-Methyl-2-Buten) im allgemeinen erfolgreich für die Oxidation von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden einsetzbar ist. Gegenwärtig ist diese Oxidation weit verbreitet als Pinnick-Oxidation<sup>[100-103]</sup> bekannt.<sup>[104]</sup> Die Reaktionsfolge des Öffnens des Vollacetals nach *Ang Li*<sup>[99]</sup> und anschließender Pinnick-Oxidation<sup>[101-103]</sup> konnte erfolgreich durchgeführt werden. Nach dem Öffnen des Vollacetals **220** musste das Produkt **224** nicht weiter aufgereinigt werden und konnte problemlos in die Pinnick-Oxidation<sup>[101-103]</sup> eingesetzt

werden. Die Reaktionsdauer der Pinnick-Oxidation<sup>[101–103]</sup> betrug 10 Minuten (DC-Kontrolle). Das Produkt **225** konnte über beide Stufen in einer Ausbeute von 47% erhalten werden. (Abb. 96)

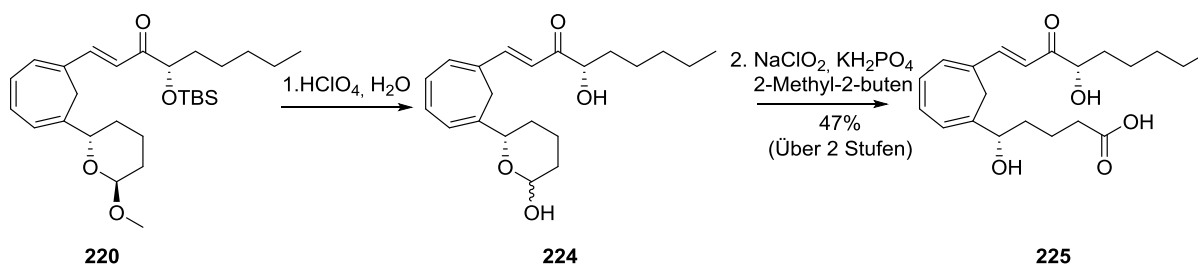
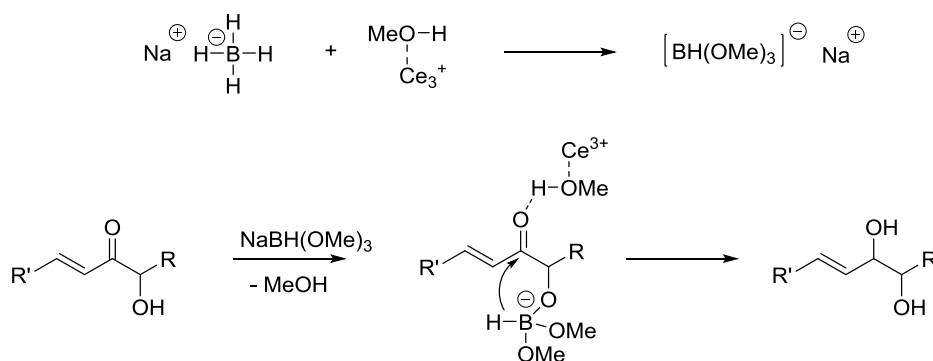


Abbildung 96: Reaktionsschema zur Vollacetal Öffnung und Pinnick-Oxidation<sup>[100–103]</sup>.

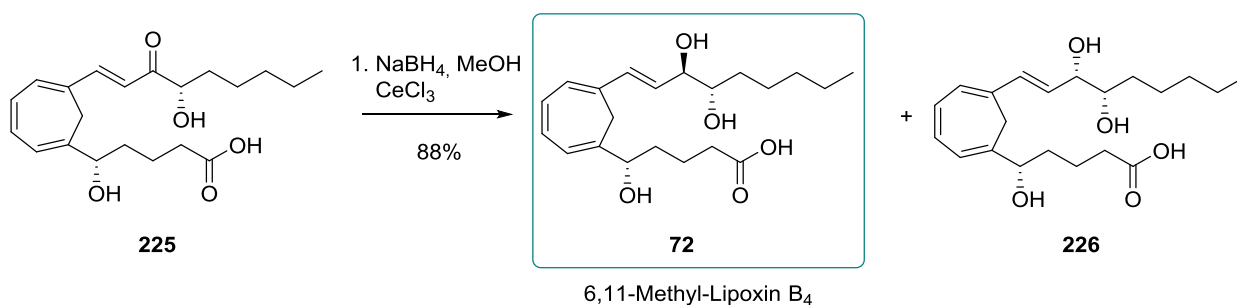
Da die TBS-Gruppe beim erhaltenen Produkt **225** nicht mehr vorhanden war, ist davon auszugehen, dass diese unter den Reaktionsbedingungen der ersten Teilreaktion ( $\text{HClO}_4$ ) abgespalten worden ist.

#### 2.3.4.2 Luche-Reduktion<sup>[33]</sup>

Anschließend fehlt die Reduktion des Vinylketons **225** zur Fertigstellung des Lipoxin B<sub>4</sub> Analogon **72**. Als Reduktions-Methode wurde eine Luche-Reduktion<sup>[33]</sup> durchgeführt. Die Reduktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen mit Metallhydriden war in der organischen Synthese eine Zeit lang eine schwierige Herausforderung. In der Regel wurde ein Gemisch aus den 1,2- und 1,4-Reduktionsprodukten erhalten. Die harten Metallhydride (mit ionischen H-Metallbindungen) insertieren Hydride hauptsächlich in die Carbonylgruppe (1,2-Addition). Bei weichen Metallhydriden (mit kovalenten H-Metallbindungen) wird im Gegensatz dazu die konjugierte 1,4-Addition bevorzugt. Aluminiumhydride sind eher härter und favorisieren dementsprechend die 1,2-Addition. Diese sind jedoch oft so reaktiv, dass andere funktionelle Gruppen leicht angegriffen werden können. *J. L. Luche*<sup>[33]</sup> entwickelte eine Methode, bei der mit  $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  und  $\text{NaBH}_4$  in Methanol  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone selektiv zu Allylalkoholen reduziert werden können. Alkalimetallhydride sind weichere Reduktionsmittel als Aluminiumhydride, können jedoch nach der Methode von *J. L. Luche*<sup>[33]</sup> „härter gemacht“ werden. Die H-Liganden des Borhydrids werden gegen Alkoxygruppen substituiert, das entstandene Alkoxyborhydrid entspricht der aktiven Spezies der Luche-Reduktion<sup>[33]</sup> und kann in Kombination mit dem harten Ce-Kation als hartes Reduktionsmittel agieren. Das Cer hat bei dieser Reaktion zwei wichtige Funktionen, einerseits katalysiert es als Lewis Säure die Bildung vom Alkoxyborhydrid und zusätzlich steigert es die Aktivität der Carbonylgruppe. Auf Grund der Hydroxygruppe in  $\alpha$ -Position zum Keton verläuft die Reaktion intramolekular. (Abb. 97)

Abbildung 97: Mechanismus der Luche-Reduktion<sup>[33],[104]</sup>

Die Luche-Reduktion<sup>[33]</sup> wurde bei 0 °C durchgeführt, und bereits nach 5 min Reaktionszeit konnte kein Edukt **225** mehr erkannt werden (DC-Kontrolle). Im <sup>1</sup>H-NMR Spektrum konnten die beiden Diastereomere **72** und **226** in einem Verhältnis von 1:1 erkannt und als Diastereomerenmisch charakterisiert werden (Abb. 98). Anschließend wurde versucht die Diastereomere mittels einer HPLC zu trennen. Im roh <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum waren die Diastereomere deutlich zu erkennen. Das Diastereomerenmisch war nach der Luche-Reduktion<sup>[33]</sup> so sauber, dass keine Säulenchromatografie vor der HPLC notwendig war. Nach der HPLC-Trennung konnten jedoch die Diastereomere nicht mehr detektiert werden.

Abbildung 98: Reaktionsschema der Luche-Reduktion<sup>[33]</sup>.

Der Grund weshalb die Produkte nach der HPLC nicht mehr isoliert werden konnten ist möglicherweise, dass die terminale Säuregruppe die Hydroxygruppe auf der C5-Position protoniert und es anschließend zu einer Eliminierung kommt. Das entstandene Kation ist über vier konjugierte Doppelbindungen delokalisiert, weshalb mehrere Nebenreaktionen auftreten könnten. Andererseits ist es auch möglich, dass das Kation auf der HPLC Säule haften geblieben ist und nicht mehr eluiert werden konnte.

Aufgrund dieser Trennschwierigkeiten wurde das 6,11-Methyl-lipoxin B<sub>4</sub> Diastereomerenmisch (**72/226**) mit Diazomethan verestert. Nach der Veresterung zeigte das <sup>1</sup>H-NMR Spektrum keinen Methylester. Im Anschluss wurde versucht die entstandenen Produkte anhand einer HPLC Trennung zu isolieren und zu charakterisieren, jedoch war dieses nicht möglich. Die Diastereomere **72/226** konnten in diesem Endschritt der Synthese nicht voneinander getrennt werden, weshalb die Überlegung besteht die letzten Schritte etwas zu modifizieren (siehe Kap. 2.5 Ausblick).

## 2.4 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Totalsynthese des Lipoxin B<sub>4</sub> Analogon, 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> **72** und Vorstufen zur Totalsynthese des Fluorphenyl-lipoxin B<sub>4</sub> Analogons **73** vorgestellt.

Für die Entwicklung der Totalsynthese des 6,11-Methylen-lipoxins B<sub>4</sub> **72** wurde an zwei unterschiedlichen Synthesestrategien gearbeitet. Beide Synthesestrategien basierten auf der Herstellung zweier Ketten, der C1-C12 Kette und der C13-C20 Kette. Einerseits sollte die Verknüpfung beider Ketten über eine Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49,61,62]</sup> und andererseits via einer HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup> geschehen. Dementsprechend wurden zwei Synthesestrategien entwickelt.

Für beide Synthesestrategien wurden die C1-C12 Ketten, Sulfon **178** (für die Synthesestrategie via Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup>) und die Aldehyde **183**, **184**, **185** und **186** (für die Synthesestrategie via HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup>) ausgehend von Cycloheptatrien **86** aufgebaut. Anhand zweier Friedel-Crafts-analoger-Acylierungen nach *D. Vogel*<sup>[54]</sup> konnte der Ring zweifach funktionalisiert werden (Abb. 99).

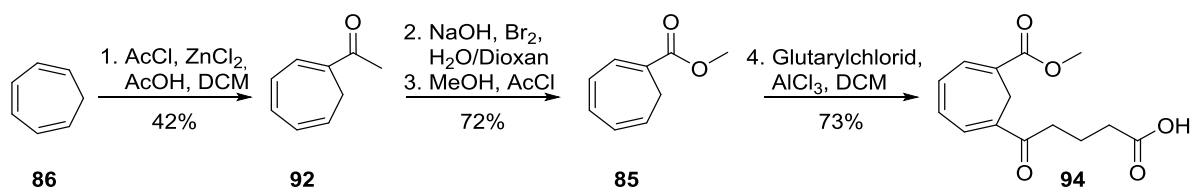


Abbildung 99: Reaktionsschema zur Synthese des kompletten C-Gerüst der C1-C12 Ketten

Nachdem das C-Gerüst der C1-C12 Ketten fertig aufgebaut wurde, musste das Stereozentrum an der C5-Position eingestellt werden. Die Enantiomere konnten auf zwei unterschiedlichen Wegen erhalten werden. Einerseits konnte das Stereozentrum mittels stereoselektiver CBS-Reduktion<sup>[67,69]</sup> und Brown-Reduktion<sup>[68,73]</sup> erhalten werden. Mit der CBS-Reduktion<sup>[67,69]</sup> konnte das (*R*)-Enantiomer **153** und mit der Brown-Reduktion das (*S*)-Enantiomer **154** hergestellt werden (Abb. 100).



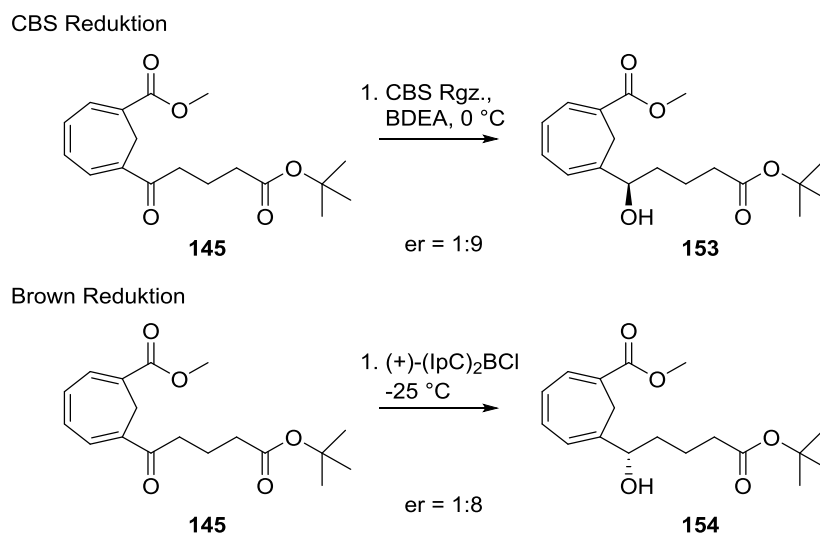


Abbildung 100: Reaktionsschema der stereoselektiven Reduktionen.

Zusätzlich konnten die Enantiomere nach einer unselektiven NaBH<sub>4</sub>-Reduktion, nachfolgender Lactonisierung und anschließender chiraler HPLC erhalten werden. Das Stereozentrum an der C5-Position konnte dann in Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. T. Opatz von L. Andernach mittels ECD-Spektroskopie charakterisiert werden (Abb. 101).

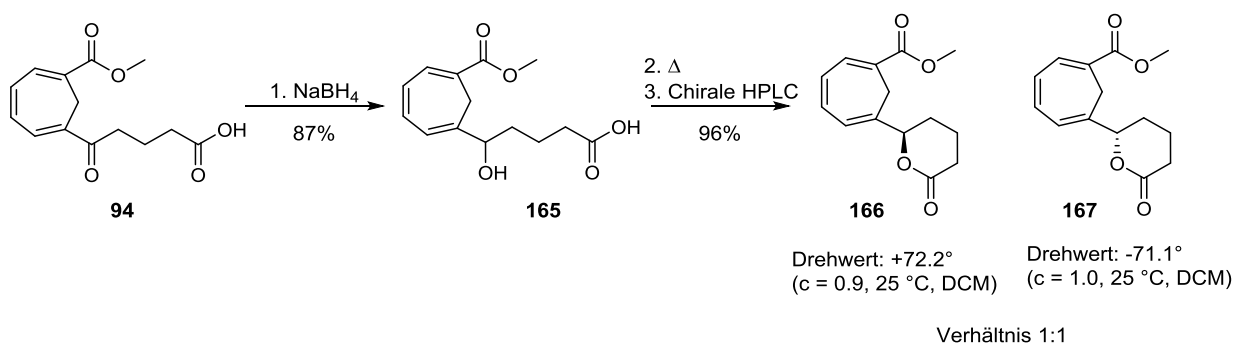


Abbildung 101: Reaktionsschema zur Erhaltung der Enantiomere 166 und 167 über eine unselektive Reduktion.

Nachdem das Stereozentrum eingestellt worden war, wurden die Lactone **166** und **167** als Vollacetale geschützt und für die jeweiligen Kupplungsreaktionen vorbereitet. Für den ersten Syntheseweg wurde versucht, das Sulfon **178** für die Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> herzustellen (siehe Tab. 6) und für die HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup> wurden die Aldehyde **183**, **184**, **185** und **186** hergestellt.

Da für die Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> das benötigte Sulfon **178** nicht hergestellt werden konnte, wurde der Syntheseweg via der Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> nicht weiter verfolgt. (Abb. 102)

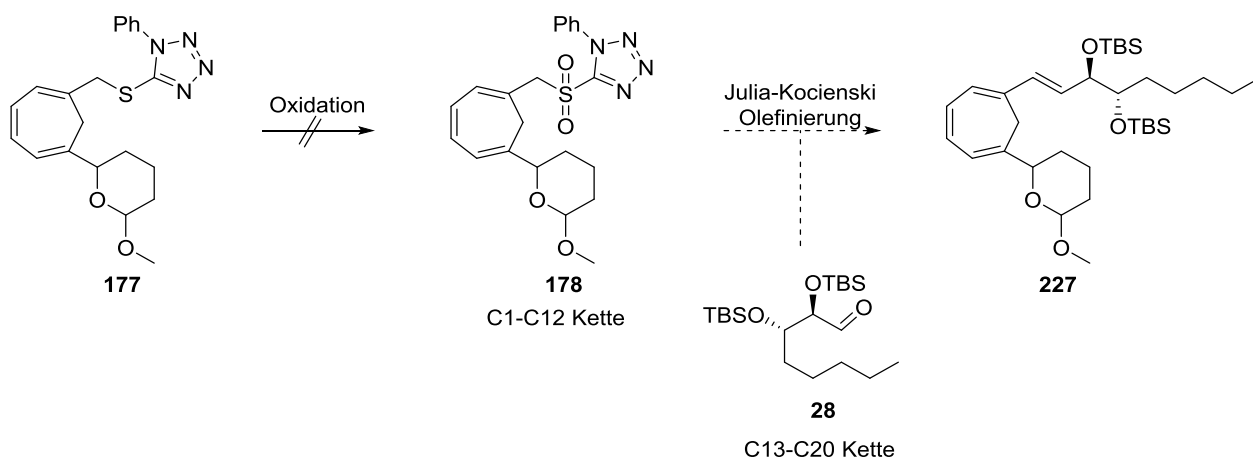
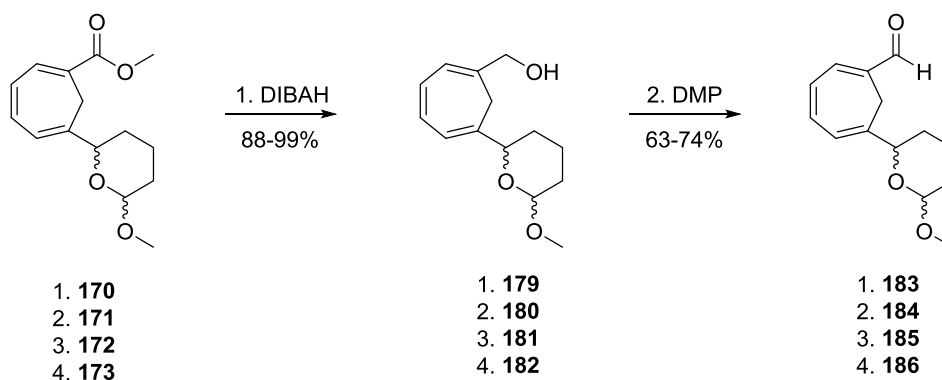


Abbildung 102: Reaktionsschema der kritischen Stelle in der ersten Synthesestrategie.

Es konnten für den Syntheseweg via der HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup> vier Aldehyde als mögliche C13-C20 Ketten hergestellt werden.



(Darstellung der einzelnen Moleküle siehe Abb. 63)

Abbildung 103: Reaktionsschema zur Synthese der C1-12 Ketten 183, 184, 185 und 186.

Die für die Synthesewege benötigten C13-C20 Ketten, Aldehyd **28** und Phosphonat **80**, wurden auf zwei unterschiedliche Arten hergestellt.

Für den ersten Weg wurde die C13-C20 Kette **28** bis auf die ersten vier Syntheseschritte analog nach einer Vorschrift von *K. C. Nicolaou*<sup>[26]</sup> hergestellt. (Abb. 104)

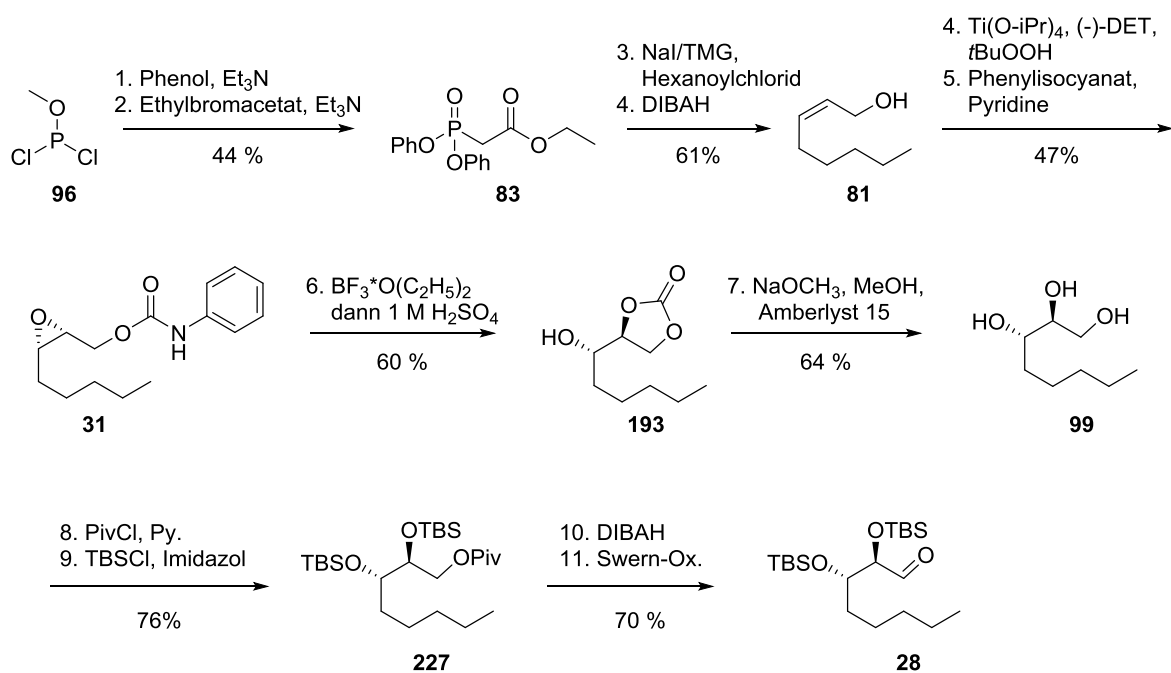


Abbildung 104: Reaktionsschema zur Synthese der C13-C20 Kette **28** für den Syntheseweg über die Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup>.

Für den Syntheseweg über die HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup> musste als C13-C20 Kette das Phosphonat **80** hergestellt werden. Für die Synthese des Phosphonats **80** wurde ein neuer Weg entwickelt. Ausgehend von Heptanoylchlorid **90** wurde nach einer Vorschrift von S. Omura<sup>[56]</sup> mit dem Evans-Auxiliar **91** und dem Davis-Reagenz **202** mittels einer Evans-Davis-*asymmetrischen- $\alpha$ -Hydroxylierung*<sup>[47,48]</sup> das erste Stereozentrum in diese Kette eingeführt. Später konnte über eine saure Hydrolyse das Evans-Reagenz abgespalten werden. Nach Veresterung der freigesetzten Säure **211** und TBS-Schützung des freien Alkohols konnte mittels einer Corey-Kwiatkowski-Reaktion<sup>[55]</sup> mit Methyltrimethylphosphonat das Horner-Reagenz **80** hergestellt werden. (Abb. 105)

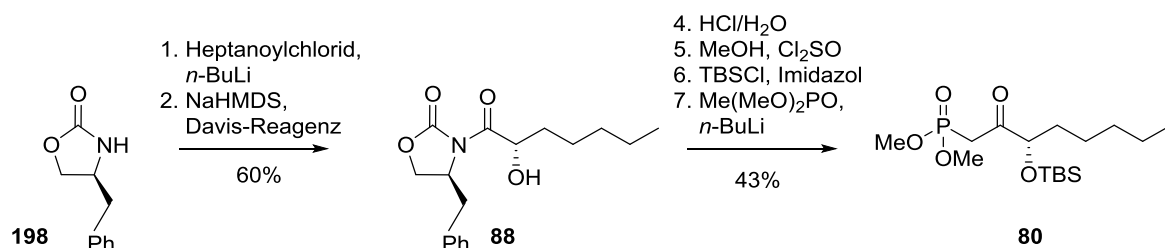


Abbildung 105: Reaktionsschema zur Synthese der C13-C20 Kette **83** für den zweiten Syntheseweg.

In der Synthesestrategie via HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup> wurde nach diversen Versuchen, die Kupplungsreaktion zu optimieren, die Paterson Variante<sup>[98]</sup> der HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup> als die geeignetste Methode festgelegt. Dieser Syntheseweg konnte erfolgreich bis zur Totalsynthese der Lipoxin-B<sub>4</sub> Analoga **72** und **226** als C14-Diastereomergemisch durchgeführt werden (Abb. 106).

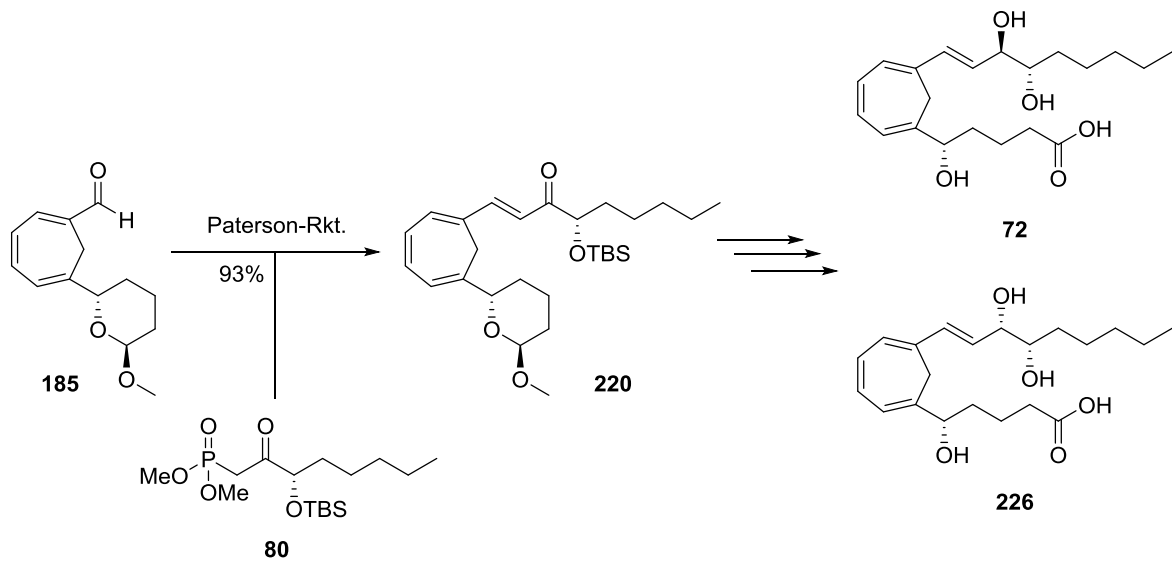


Abbildung 106: Reaktionsschema zur Kupplungsreaktion in der zweiten Synthesestrategie.

Nach der Kupplungsreaktion wurde versucht, das dritte Stereozentrum der Verbindung mit einer DIBAH-Reduktion zu erzeugen. Die Versuche führten zu keinem positiven Ergebnis, weshalb zuerst das Öffnen des Vollacetals **220** angegangen wurde. Nach einer Vorschrift von *Ang Li*<sup>[99]</sup> konnte mit Perchlorsäure das Vollacetal **220** geöffnet werden und anschließend mit einer Pinnick-Oxidation<sup>[101,103]</sup> das nach dem Öffnen des Vollacetals **220** entstandene Lactol **224** oxidiert werden. Dann wurde das Keton **225** in einer Luche-Reduktion<sup>[33]</sup> reduziert. Die entstandenen Diastereomere **72/226** konnten als Diastereomeren-Gemisch charakterisiert werden, allerdings konnten die Diastereomere **226** und **72** mittels HPLC nicht getrennt werden. (Abb. 107).

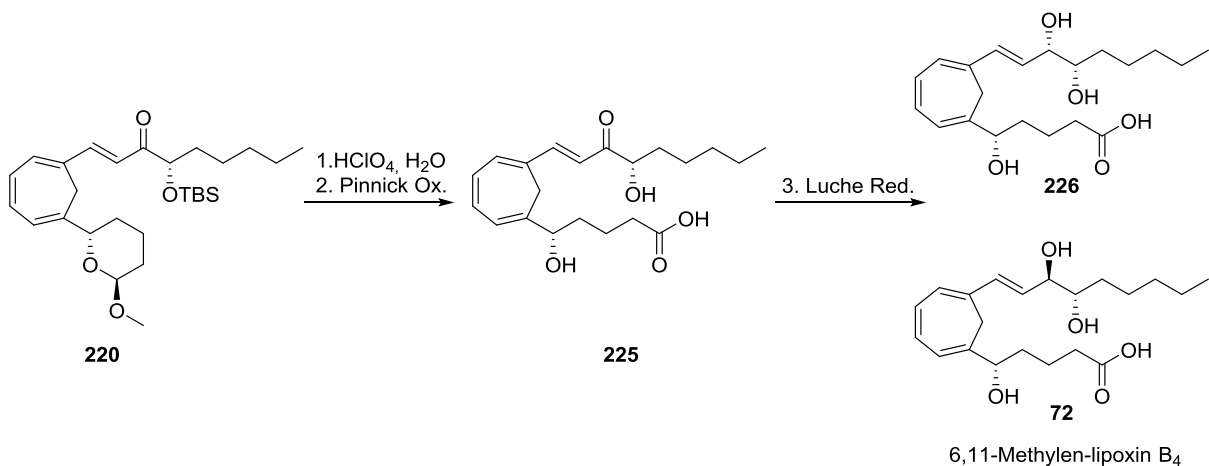


Abbildung 107: Reaktionsschema zur Fertigstellung der Lipoxin B<sub>4</sub> Analoga **72** und **226**.

Es wurde zusätzlich eine weitere C13-C20 Seitenkette **108** entwickelt, die das Molekül zusätzlich stabiler machen soll. Durch das Einbauen einer terminalen F-Phenylgruppe soll das Molekül vor der  $\omega$ -Oxidation geschützt werden. Die Seitenkette **108** wurde nach der gleichen Synthesestrategie wie die C13-C20 Kette **80** hergestellt; es musste jedoch am Anfang der Synthese das Säurechlorid **106**, welches die F-Phenylgruppe trägt, hergestellt werden. (Abb. 108)

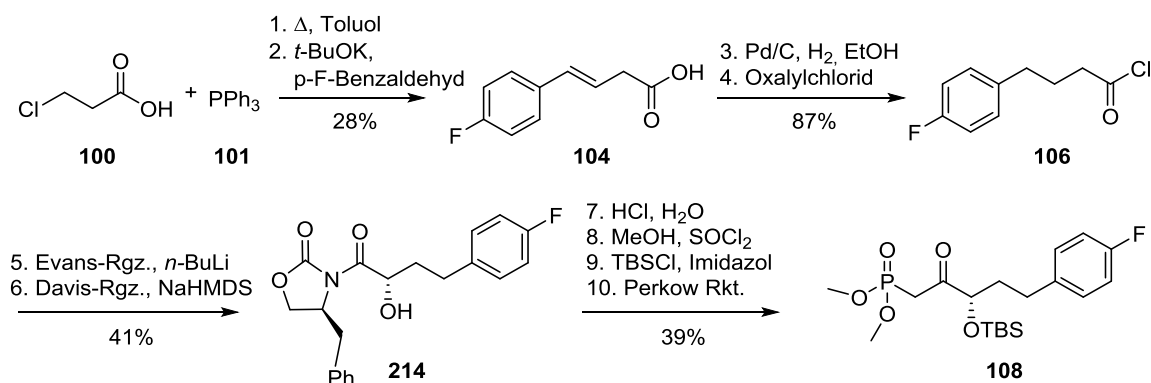


Abbildung 108: Reaktionsschema zur Synthese der C13-C20 Seitenkette **108**.

Das fertig hergestellte Phosphonat **108** wurde dann in einer Paterson-Olefinierung<sup>[98]</sup> mit dem Aldehyd **183** umgesetzt, und so konnte das komplette Kohlenstoff-Gerüst eines weiteren 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> Analogons **221** erhalten werden. (Abb. 109)

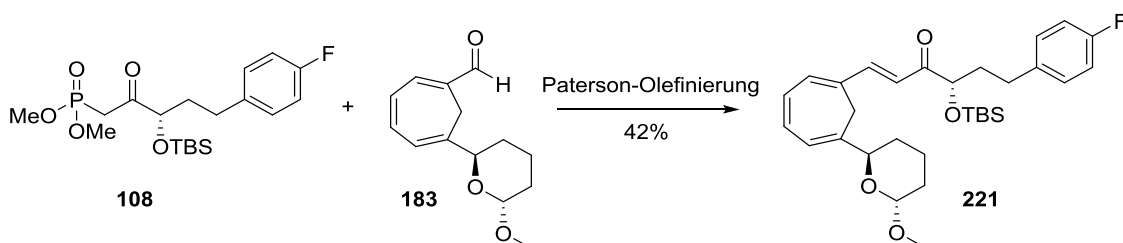


Abbildung 109: Reaktionsschema der Paterson-Olefinierung<sup>[98]</sup> mit der Fluorphenyl-C13-C20 Kette **108** und dem Aldehyd **183**.

## 2.5 Ausblick

Die entwickelten Synthesestrategien der Seitenketten **80**, **108**, **183** – **186** (Abb. 110) und die Paterson-Olefinierung<sup>[98]</sup> als Kupplungsreaktion scheinen aufgrund der guten Handhabung ein probater Weg zu sein, weitere 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> Analoga herzustellen.

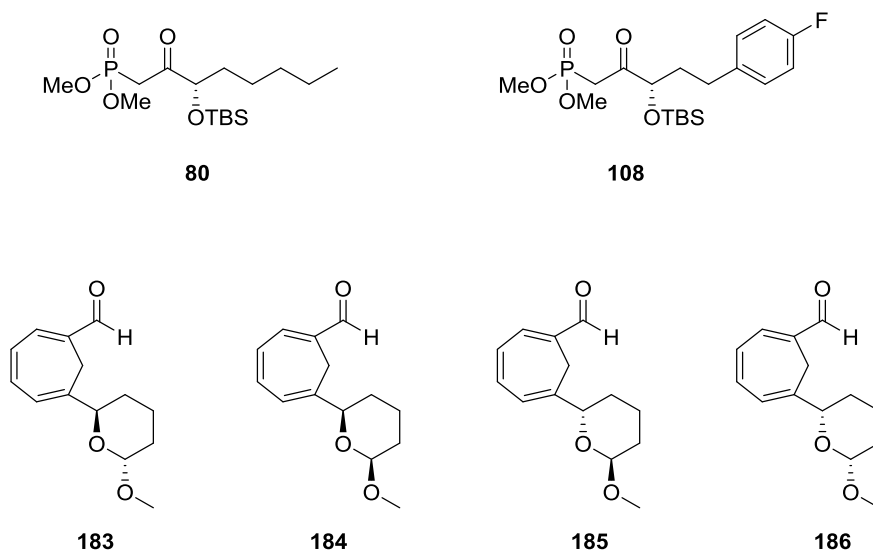


Abbildung 110: Hergestellte Seitenketten für den Syntheseweg via HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup>.

Es konnten im Rahmen dieser Arbeit jedoch nur die beiden 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> Analoga **72** und **226** fertiggestellt, aber nicht voneinander getrennt werden. Deshalb sollten die Folgereaktionen nach der Paterson-Olefinierung<sup>[98]</sup> überdacht werden. Die Trennung der Diastereomeren muss zu einem früheren Zeitpunkt der Synthese durchgeführt werden. Eine mögliche Synthesestrategie ist in Abbildung 111 dargestellt.

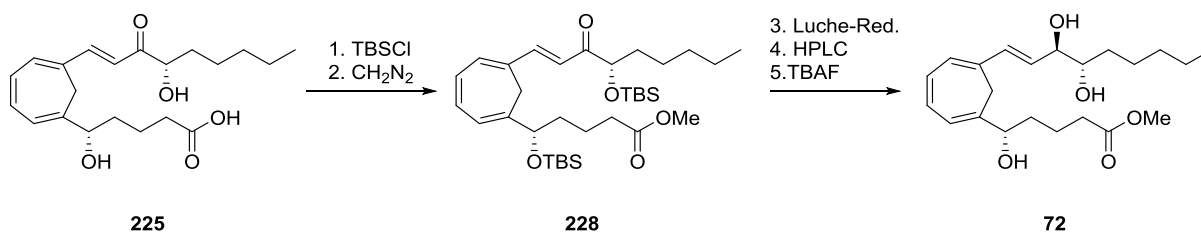


Abbildung 111: Alternativer Syntheseweg zur Beendigung der Totalsynthese von 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> **72**.

Über den entwickelten Synthese-Weg, ist es möglich vier Lipoxin-B<sub>4</sub> Analoga **72**, **226**, **229** und **230** zu synthetisieren (Abb. 112). Es wäre interessant, alle vier in Abb. 112 dargestellten 6,11-Methylen-lipoxin-B<sub>4</sub> Analoga herzustellen, um den Einfluss der Stereozentren auf die biologische Aktivität zu untersuchen.

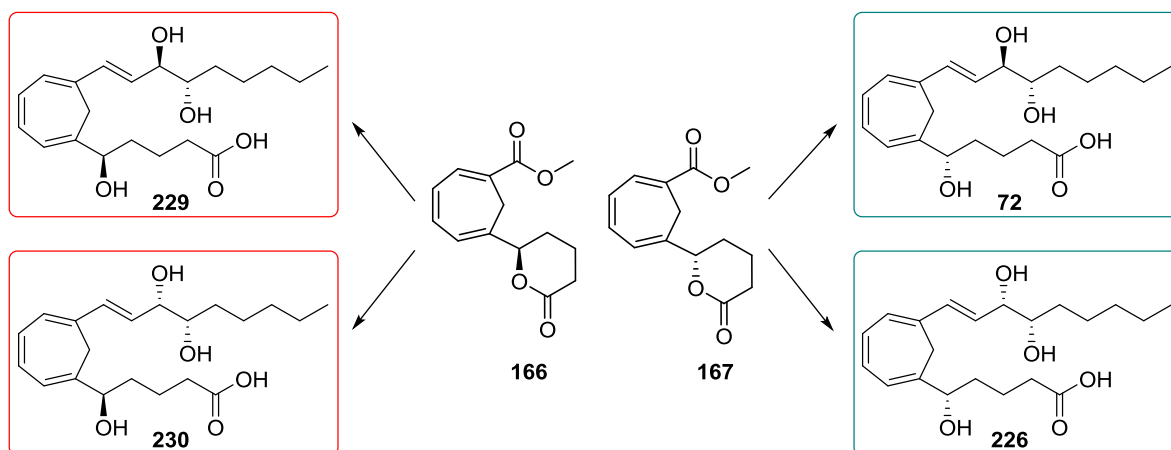


Abbildung 112: Darstellung der hergestellten 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> Analoga 72 und 226 (grüner Rahmen) und der noch nicht fertig synthetisierten Analoga 229 und 230 (roter Rahmen).

Die Paterson-Olefinierung<sup>[98]</sup> mit der Alternativen C13-C20 Kette **108** konnte nur mit dem Aldehyd **183**, welches an der C5-Position die (*R*)-Konfiguration trägt, durchgeführt werden (Abb. 113). Das Lipoxin B<sub>4</sub> **1** trägt an der C5-Position die (*S*)-Konfiguration. Deshalb sollte hier ebenfalls die Kupplung entweder mit dem Aldehyd **185** oder dem Aldehyd **186**, welche beide an der C5-Position *S*-konfiguriert sind, durchgeführt werden.

Des Weiteren sollten diese Wege zu Ende verfolgt werden, um weitere Lipoxin B<sub>4</sub> Analoga der 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> Serie zu erhalten.

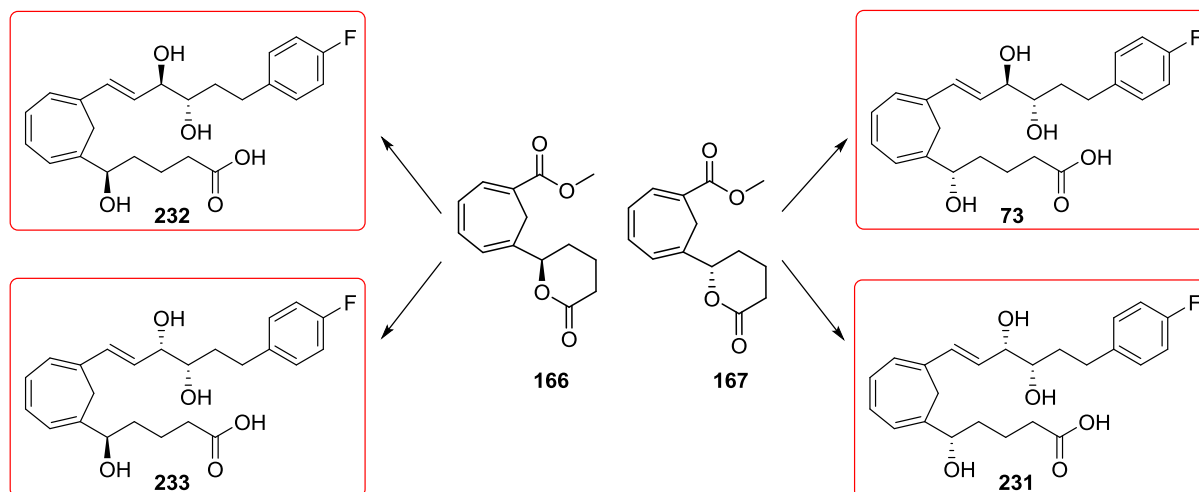


Abbildung 113: Darstellung vier weiterer Lipoxin B<sub>4</sub> Analoga der 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> Serie, die über den entwickelten Weg hergestellt werden können.

Auch diese Derivate **73**, **231**, **232** und **233** wären auf ihre biologische Aktivität zu prüfen.

Für die Reduktion (Luche-Reduktion<sup>[33]</sup>) zur Erhaltung des letzten Stereozentrums, könnte alternativ nach einer stereoselektiven Reduktion (z.B. CBS-Reduktion) gesucht werden.

## 3 Experimenteller Teil

### 3.1 Material und Methoden

#### 3.1.1 Analytische Methoden

##### 3.1.1.1 $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie

Die NMR-spektroskopischen Messungen wurden bei Raumtemperatur an den Geräten *Avance III HD 300*, *Avance II 400*, *Avance III HD 400* und *Avance III HD 600* der Firma *Bruker* durchgeführt. Die Messfrequenz sowie das verwendete Lösungsmittel sind bei der Charakterisierung der jeweiligen Substanz angegeben. Die chemische Verschiebung  $\delta$  der Signale wird als dimensionslose, charakteristische Größe relativ zum Standard Tetramethylsilan in ppm angegeben. Das Resonanzsignal des jeweiligen Lösungsmittels dient als Referenz. Für die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren sind dies:  $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm,  $\text{MeOD} = 4.84$  ppm bzw. für  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren:  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm,  $\text{MeOD} = 49.86$  ppm. Die Signale sind durch folgende Abkürzungen charakterisiert: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. Die Beschreibung aufgelöster Kopplungsmuster wird durch Kombination der Abkürzungen dargestellt: z.B. dd = Dublett vom Dublett. Für Signale mit eindeutiger Multiplizität wird der Signalschwerpunkt, für Multipletts der Resonanzbereich angegeben. Die Kopplungskonstanten  $^nJ$  der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren werden in Hertz (Hz) angegeben, wobei die Variable  $n$  der Anzahl der Bindungen zwischen den koppelnden Kernen entspricht. ( $n = 2$  entspricht einer geminalen,  $n = 3$  einer vicinalen und  $n > 3$  einer Fernkopplung). Alle gemessenen  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren sind  $^1\text{H}$ -Breitband entkoppelt. Bei komplexen Molekülen wurden 2D-NMR-Experimente ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC) gemessen, um eine eindeutige Zuordnung durchführen zu können. Die Zuordnung der Signale zu den Atomkernen erfolgt durch eine willkürliche Nummerierung der Atomkerne des Moleküls und ist bei der jeweiligen Auswertung mit angegeben. Bei Überlagerung der Signale werden diese zusammen angegeben und nur einem Kern zugeordnet.

##### 3.1.1.2 Massenspektrometrie

Die massenspektrometrische Charakterisierung mit Elektronensprayionisation (ESI) erfolgte an den Geräten *Navigator 30091* (Trägergas Stickstoff) der Firma *Finnigan* oder *QTOF Ultima 3* der Firma *Waters Micromasses* mit einem Lockspray-Interface. Die Aufnahmen der Massenspektren mit Ionisation mittels Feld-Desorption (FD) wurden an dem Gerät *GMAT 95* der Firma *Finnigan* aufgenommen. Es sind die jeweiligen physikalischen Massen-Ladungsverhältnisse der Molekül- und Fragmentionen, in Klammern die relative Intensität und in eckigen Klammern die jeweiligen Fragment-Zuordnungen angegeben. Die jeweiligen Messbedingungen sind dabei vorangestellt.



#### 3.1.1.3 Infrarotspektrometrie

Die Infrarot-Spektren wurden an einem Fourier Transform Infrarotspektrometer *FT/IR-400plus* der Firma *Jasco*, welches über eine „single reflection horizontale ATR“ Einheit (ZnSe-Kristall) verfügt, aufgenommen. Ausgewertet wurde mit dem Programm *Jasco Spectra Manager* für *Windows*. Die Angabe der Absorptionsbanden erfolgt in Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  (Einheit  $\text{cm}^{-1}$ ). Die Intensität der Banden wird durch folgende Abkürzungen angegeben: s = stark (strong), m = mittel (medium), w = schwach (weak), sh = Schulter (shoulder) und br = breit (broad).

#### 3.1.1.4 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte sind an einem Gerät des Typs *SMP 10* der Firma *Stuart Scientific* gemessen worden. Literaturwerte sind, falls bekannt, mit den jeweiligen Schmelzpunkten angegeben. Die Angabe des Literaturzitats erfolgt als Nummer in eckigen Klammern [] und verweist auf die Zitatnummer im Literaturverzeichnis.

#### 3.1.1.5 Polarimetrie

Die Drehwert Bestimmung erfolgte an einem Polarimeter des Typs *241* der Firma *Perkin-Elmer*. Die Messung erfolgte mittels Quecksilberdampfampe bei den Wellenlängen  $\lambda = 546 \text{ nm}$  und  $\lambda = 578 \text{ nm}$ . Die spezifische Drehwert  $[\alpha]_D$  Berechnung erfolgte unter Anwendung der folgenden Gleichungen:

$$[\alpha]_D = \frac{\alpha[589] \cdot 100}{c \cdot d}$$

$$\alpha[589] = \frac{A \cdot \alpha[546]}{A + 1.3727}$$

$$A = \frac{\alpha[578]}{\alpha[546] - \alpha[578]}$$

$[\alpha]_D$  = spezifischer Drehwert  
 $D$  = Natrium D-Linie ( $\lambda = 589.3 \text{ nm}$ ),  
 $\alpha[\lambda]$  = gemessener Drehwert in  $^\circ$   
 $\lambda$  = Wellenlänge in nm  
 $c$  = Konzentration in g/100 mL  
 $d$  = Küvettenlänge (1 dm)

Die jeweiligen Konzentrationen  $c$ , die Messtemperatur und das Lösungsmittel wurden in Klammern mit den jeweiligen Drehwerten angegeben.

## 3.1.2 Chromatographie

### 3.1.2.1 Dünnschichtchromatographie

Es wurden Reaktionskontrollen mittels Dünnschichtchromatographie (DC) durchgeführt. Es wurden DC-Fertigplatten der Firma *Merck* – Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator F254 auf Aluminium – verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei 254 nm und/oder durch Derivatisierung mit Färbereagenzien (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Färbereagenzien für die Dünnschichtchromatographie**

Färbereagenz	Zusammensetzung
Cer-Reagenz	1.0 g Cer(IV)sulfat, 2.5 g Phosphormolybdänsäure, 8 ml konz. Schwefelsäure, 100 ml Wasser
Kaliumpermanganat-Lösung	0.05 %ig in Wasser

### 3.1.2.2 Säulenchromatographie

Für die präparative Säulenchromatographie wurde als stationäre Phase Kieselgel 60 der Firma *Macherey-Nagel* mit einer Korngrößenverteilung von 0.040 – 0.063 mm (*230 -400 mesh ATM*) verwendet. Als Eluent wurden Gemische aus Essigsäure (EE) und Petrolether (PE) gewählt. Die genaue Zusammensetzung ist in den jeweiligen Vorschriften angegeben. Zur besseren Trennung von Säuren wurde der Eluent zusätzlich mit 1% Essigsäure versetzt.

### 3.1.2.3 HPLC

Substanzgemische, die nicht durch präparative Säulenchromatographie getrennt werden konnten, wurden mittels einer HPLC getrennt. Für analytische Trennungen wurde ein System mit einer Normalphasensäule (*Nucleosil 50-5*, 4 × 250 mm), einer Pumpe (*Knauer Pump 64*), einem UV-Detektor (*Knauer variable Wavelength Monitor*) und einem RI-Detektor (*Knauer Differential-Refractometer*) verwendet. Die präparativen Trennungen wurden an einem System bestehend aus einer Normalphasensäule (*Nucleosil 50-5*, 32 × 250 mm), einer Pumpe (*Knauer Preparative Pump K-1800 Well Chrome*), einem UV- und RI-Detektor (s.o.) und einem zusätzlichen Fraktionssammler (*Gilson Fraction controller 201-202*, *Gilson ABIMED Fraction collector 201*) durchgeführt.

Die chiralen Trennungen wurden mit Hilfe der analytischen chiralen Säule *S,S-Whelko-01* (4.6 x 250 mm, 10 µm) und der präparativen chiralen Säule *S,S-Whelko-01* (2 x 250 mm, 10 µm) durchgeführt.

Die Bedingungen der jeweiligen Trennmethode sind den Vorschriften zu entnehmen.

$k$  = Retentionsfaktor =  $(RT-t_0)/t_0$ ,  $t_0$  = Totzeit,  $RT$  = Retentionszeit.

### 3.1.3 Präparative Methoden und Chemikalien

#### 3.1.3.1 Lösungsmittel und Reagenzien

Ausgangsmaterialien und Feinreagenzien wurden von den Firmen *Aldrich*, *Fluka*, *Janssen*, *Merck* und *Carbolution* bezogen.

Die Trocknung der Lösungsmittel Acetonitril, Dichlormethan, Diethylether und Tetrahydrofuran, erfolgte mit Hilfe der Trocknungsanlage *MB SPS-800* der Firma *MBraun*. Methanol p.A., Ethanol p.A. und DMF über Molsieb wurden von der Firma *Acros* bezogen.

Pyridin wurde getrocknet, indem es mit Calciumhydrid zum Sieden erhitzt und anschließend destilliert wurde. Gelagert wurde Pyridin über Molsieb.

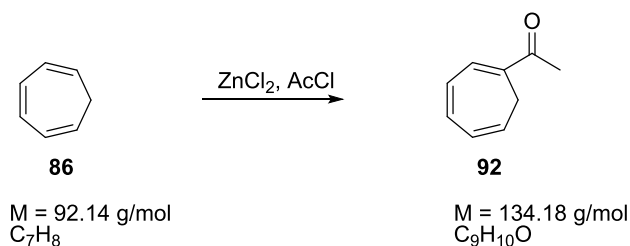
#### 3.1.3.2 Präparative Methoden

Alle Reaktionen in absoluten Lösungsmitteln wurden unter Feuchtigkeitsausschluss und unter Stickstoff/Argon-Schutzatmosphäre durchgeführt. Hierzu wurden die verwendeten Glasgeräte im Vakuum ausgeheizt und anschließend mit Schutzgas befüllt. Die Zugabe der Chemikalien erfolgte entweder im Schutzgas-Gegenstrom oder mittels eines Septums und einer Spritze. Alle Ansätze wurden mit Hilfe eines Magnetrührers gerührt, sofern nicht anders angegeben.

## 3.2 Synthesevorschriften

### 3.2.1 Synthesevorschriften der C1-C12 Kette

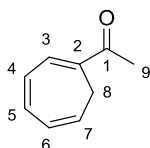
#### 3.2.1.1 Synthese von 1-Acetyl-1,3,5-cycloheptatrien **92**



In einem ausgeheizten 1 L Dreihalskolben wurden unter Argon 64.57 g (0.47 mol, 1.2 Äq.) Zinkchlorid in 45 mL Eisessig vorgelegt. Eine Mischung aus 100 mL abs. Dichlormethan und 33.8 mL Acetylchlorid (0.47 mol, 1.2 Äq.) wurde dazugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf  $-50 \text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und langsam wurden 40.0 mL (0.38 mol, 1.0 Äq.) 98%iges 1,3,5-Cycloheptatrien **86** hinzugefügt. Dabei sollte eine Temperatur von  $-30 \text{ }^\circ\text{C}$  nicht überstiegen werden. Nach 4.5 Stunden Rühren bei  $-30 \text{ }^\circ\text{C}$  (DC-Kontrolle) wurde der Reaktionsansatz mit 150 mL Eiswasser hydrolysiert und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit jeweils 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit wässriger Ammoniaklösung (50 mL) und anschließend zweimal mit jeweils 50 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach destillativer Reinigung im Hochvakuum bei  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  und  $1.1 \times 10^{-1} \text{ mbar}$  wurden 26.01 g 1-Acetyl-1,3,5-cycloheptatrien **92** als hellgelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 26.01 g (0.19 mol, 51.2%).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.64 (PE:EE, 5:1,  $\text{KMnO}_4$ ).



<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

2.31 (s, 3H, H-9); 2.58 (d, 2H, H-8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz); 5.50 (ddd, 1H, H-7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.3 Hz); 6.20 (dd, 1H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.3 Hz); 6.63 (ddt, 1H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.8 Hz); 6.79 (dd, 1H, H-5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.2 Hz); 7.03 (d, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

25.2 (C8); 26.1 (C9); 125.7 (C7); 127.1 (C6); 129.2 (C4); 131.6 (C2); 133.0 (C5); 135.9 (C3); 197.4 (C1).

IR (ν (cm<sup>-1</sup>))

3308 (m), 3026 (s), 2887 (m), 1659 (s), 1604 (w), 1526 (w), 1430 (s), 1384 (m), 705 (s).

## MS (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 134.48 (100) [M].

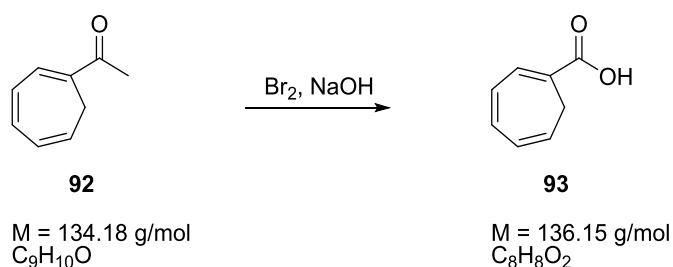
## HRMS (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O

gefunden: 134.7476

berechnet: 134.7317

Literaturbekannte Verbindung.<sup>[54]</sup>

3.2.1.2 Synthese von 1,3,5-Cycloheptatrien-1-carbonsäure **93**

In einem 500 mL Dreihalskolben mit KPG-Rührer wurden 125 g (3.10 mol, 10.0 Äq.) Natriumhydroxid in 320 mL Wasser bei 0 °C gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf -15 °C gekühlt, mit 58.8 mL (1.15 mol, 3.7 Äq.) Br<sub>2</sub> versetzt und 30 Minuten gerührt. Danach wurden in 50 mL Dioxan gelöste 42.1 g (0.31 mol) 1-Acetyl-1,3,5-cycloheptatrien **92** hinzugegeben, die Temperatur wurde dabei auf 0 °C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde nun eine Stunde bei 0 °C gerührt und anschließend die Reaktionstemperatur langsam in 2.5 Stunden auf Raumtemperatur gebracht. Nach 30 minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase viermal mit je 100

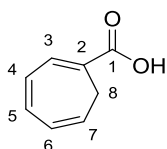
mL Dichlormethan extrahiert. Um das überschüssige Brom zu entfernen wurde die wässrige Phase mit ges. Natriumthiosulfatlösung versetzt. Danach wurde die wässrige Phase mit 37%iger Salzsäure bis zum Erreichen eines pH-Wertes von 1 angesäuert. Diese wässrige Phase wurde dreimal mit je 150 mL Dichlormethan extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert. Anschließendes Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum liefert ein gelbes Rohöl. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE:EE, 3:1) konnte das Produkt **93** in Form hellgelber Nadeln isoliert werden.

**Ausbeute:** 36.0 g (0.26 mol, 85.2%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.57 (PE:EE, 3:1,  $\text{KMnO}_4$ ).

**Schmelzpunkt:** 58-59 °C

Literatur: 61-62 °C<sup>[105]</sup>



<sup>1</sup>**H-NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

2.63 (d, 2H, H-8,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz); 5.58 (dt, 1H, H-7,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz); 6.27 (dd, 1H, H-6,  $^3J_{\text{HH}} = 5.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 9.4$  Hz); 6.66 (ddt, 1H, H-4,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 11.2$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 0.9$  Hz); 6.85 (ddt, 1H, H-5,  $^3J_{\text{HH}} = 5.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 11.2$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 0.5$  Hz); 7.34 (d, 1H, H-3,  $^3J_{\text{HH}} = 5.9$  Hz); 12.09 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>**C-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

23.3 (C8); 121.0 (C2); 124.7 (C7); 127.2 (C6); 129.1 (C4); 134.7 (C5); 136.2 (C3); 171.9 (C1).

**IR** ( $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ )

3026 (b), 2884 (m), 2848 (m), 2611 (m), 1672 (s), 1612, 1526, 1436 (m), 1416 (m), 715 (s).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 136.52 (100) [M].

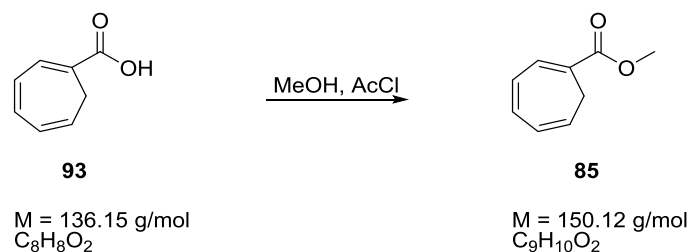
**HRMS** (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]:  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2 + \text{Na}$

gefunden: 159.0421

berechnet: 159.0422

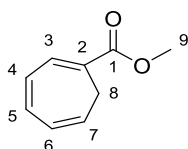
Literaturbekannte Verbindung.<sup>[105]</sup>

3.2.1.3 Synthese von 1,3,5-Cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **85**

In einem ausgeheizten 1 L Schlenkcolben wurden unter Argon 13.34 g (98.42 mmol, 1.0 Äq.) 1,3,5-Cycloheptatrien-1-carbonsäure **93** in 600 mL Methanol p.a. gelöst. Es wurden 1.8 mL (24.61 mmol, 0.3 Äq.) Acetylchlorid dazugetropft und die Reaktionsmischung unter Rückfluss bei 50 °C für 96 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 100 mL Diethylether aufgenommen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Es wurden 12.43 g 1,3,5-Cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **85** als hellgelbes Öl erhalten. Das Produkt **85** konnte ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet werden.

**Ausbeute:** 12.43 g (82.77 mmol, 84.1%).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.63 (PE:EE, 10:1, KMnO<sub>4</sub>).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

2.62 (d, 2H, H-8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz); 3.75 (s, 3H, H-9); 5.55 (dddt, 1H, H-7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 0.7 Hz,); 6.24 (dd, 1H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.4 Hz); 6.63 (ddt, 1H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 0.8 Hz,); 6.79 (ddt, 1H, H-5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.4 Hz); 7.21 (dd, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.4 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

26.3 (C8); 52.0 (C9); 121.9 (C2); 124.3 (C7); 127.1 (C6); 129.2; (C4); 132.7 (C5); 135.4 (C3); 166.7 (C1).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>))

3024 (m), 2950 (m), 1705 (s), 1612, 1529, 1434 (m), 1272 (st), 1208 (s), 1089 (s), 724 (m), 687 (m).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 150.49 (100) [M]; 151.47 (10) [M+H].

**HRMS** (30 °C, 80 eV)

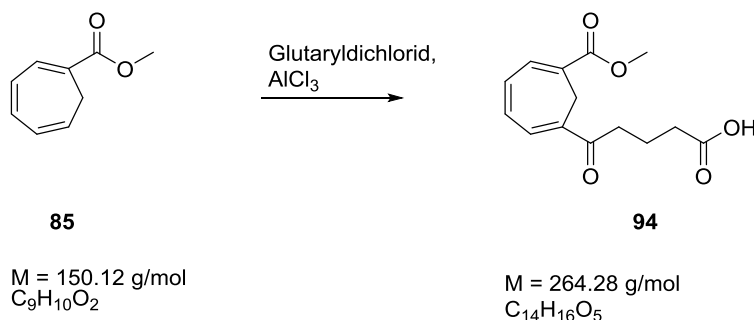
MS [ESI]: C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>

gefunden: 151.0762

berechnet: 151.0759

Literaturbekannte Verbindung.<sup>[45]</sup>

### 3.2.1.4 Synthese von 6-(4-Hydroxycarbonyl-1-oxobutyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **94**



In einem ausgeheizten 250 mL Dreihalskolben wurden unter Argon 6.66 g (49.97 mmol, 1.5 Äq.) Aluminiumchlorid in 100 mL abs. Dichlormethan bei 0 °C vorgelegt. 6.3 mL (49.97 mmol, 1.5 Äq.) Glutaryldichlorid wurden langsam dazugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Raumtemperatur gebracht und anschließend zum Sieden erhitzt. Danach wurden 5 g (33.31 mmol, 1.0 Äq.) 1,3,5-Cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **85** in 20 mL abs. Dichlormethan gelöst und langsam zugetropft. Es wurde 4 Stunden bei 40 °C unter Rückfluss bis zur Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf -10 °C gebracht und langsam mit 5 mL Eisessig versetzt, so dass die Temperatur nicht über die 0 °C anstieg. Nach 30 Minuten Rühren bei -10 °C wurden 40 mL Wasser tropfenweise hinzugefügt und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht und nach Zugabe von 150 mL H<sub>2</sub>O wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde viermal mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Mittels einer Säulenchromatographie (PE:EE:AcOH, 5:1:0.1 bis 2:1:0.1) konnte das Produkt **94** isoliert werden. Es wurde ein gelbes Öl erhalten welches über Nacht zu gelben Nadeln kristallisierte. Umkristallisiert wurde mit Acetonitril. Das Produkt **94** konnte ebenfalls nach einer HPLC Trennung sauber erhalten werden.

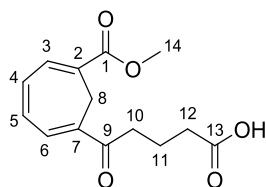
**HPLC Daten:** Gemini NX 110-5 C18, C-30 x 250; 65 % MeCN/H<sub>2</sub>O + 0.05 % TFA; 40 mL/min; 70 bar; k = 0.41.



**Ausbeute:** 7.97 g (30.16 mmol, 72.6%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.20 (PE:EE:AcOH, 5:1:0.1, KMnO<sub>4</sub>).

**Schmelzpunkt:** 90 °C



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY) δ (ppm)

1.97 (p, 2H, H-11, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz); 2.43 (t, 2H, H-12, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz); 2.85 (t, 2H, H-10, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz); 3.00 (s, 2H, H-8); 3.79 (s, 3H, H-14); 6.89 – 6.92 (m, 2H, H-4, H-5); 7.14 – 7.17 (m, 1H, H-6); 7.28 – 7.31 (m, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC) δ (ppm)

19.2 (C11); 24.7 (C8); 32.9 (C12); 37.2 (C10); 52.3 (C14); 125.6 (C2); 132.0 (C6); 133.2 (C3); 133.4 (C7); 133.6 (C5); 133.8 (C4); 166.0 (C1); 178.6 (C13); 198.0 (C9).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>))

3029 (b), 2954 (w), 2921 (w), 2851 (w), 1708 (s), 1670 (m), 1610 (w), 1437 (m), 1275 (s), 1253 (m), 1214 (s), 1174 (m).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 264.4 (100) [M]; 265.4 (57) [M+H].

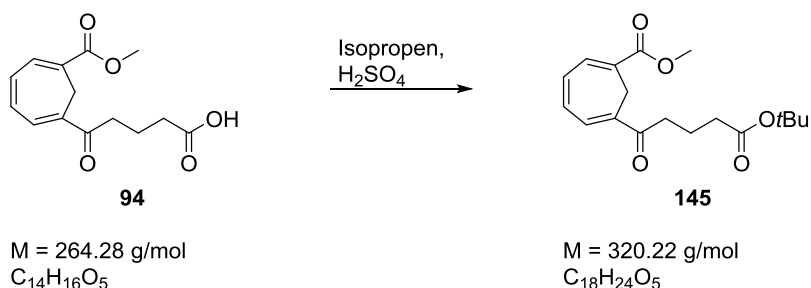
**HRMS** (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> + Na

gefunden: 287.0887

berechnet: 287.0895

### 3.2.1.5 Synthese von 6-(4-*tert*-Butoxycarbonyl-1-oxobutyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **145**

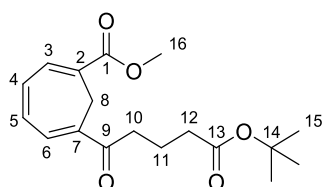


In einem ausgeheizten 100 mL Rundkolben wurden unter Argon 300 mg (1.14 mmol, 1.0 Äq.) Ketosäure **94** in 30 mL DCM gelöst. Die Lösung wurde auf -5 °C gekühlt und mit 0.2 mL konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und 15 mL Isobuten versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann wurde zusätzliche 10 mL Isobuten dazugegeben und für eine weitere Stunde gerührt. Es wurde weiter gerührt bis das Edukt vollkommen umgesetzt worden war (ca. 2 h, DC-Kontrolle). Anschließend wurde das Reaktionsgemisch nacheinander mit wässriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg (2 x 10 mL) und 10 mL Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde dann über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel mittels eines Rotationsverdampfers entfernt. Es verblieb ein gelbes Öl. Das Rohprodukt wurde mittels einer Säulenchromatographie aufgereinigt (PE:EE, 5:1) und das Produkt **145** in Form von hellgelben Kristallen isoliert.

**Ausbeute:** 299.7 mg (0.94 mmol, 82.1%).

**Schmelzpunkt:** 45-47 °C.

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.33 (PE:EE, 3:1, KMnO<sub>4</sub>).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY) δ (ppm)

1.46 (s, 9H, H-15); 1.94 (p, 2H, H-11, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz); 2.29 (t, 2H, H-12, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz); 2.83 (t, 2H, H-10, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz); 3.03 (s, 2H, H-8); 3.82 (s, 3H, H-16); 6.92 (m, 2H, H-4, H-5); 7.17 (m, 1H, H-6); 7.31 (m, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC) δ (ppm)

19.8 (C11); 24.7 (C8); 28.1 (C15); 34.7 (C12); 37.4 (C10); 52.3 (C16); 80.2 (C14); 125.7 (C2);  
131.9 (C6); 133.2 (C3); 133.6 (C7); 133.6 (C5); 133.7 (C4); 166.0 (C1); 172.6 (C13); 198.3 (C9).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>))

2931 (w), 1717 (s), 1671 (m), 1436 (m), 1367 (m), 1276 (s), 1254 (m), 1215 (s), 1150 (s), 1098 (w), 741 (m).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 320.22 (92) [M], 321.22 (100) [M+H], 319.24 (77) [M-H].

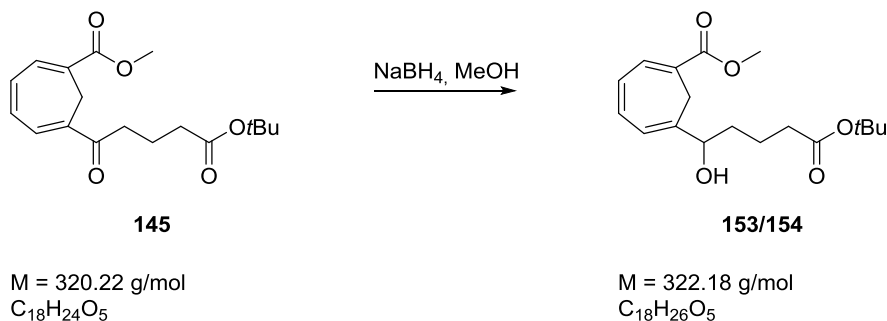
**HRMS** (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> + Na

gefunden: 343.1521

berechnet: 343.1521

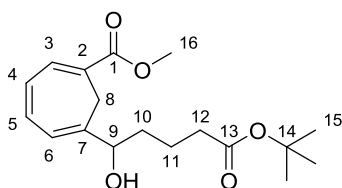
### 3.2.1.6 Synthese von 6-(4-*tert*-Butoxycarbonyl-1-hydroxybutyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **153/154**



In einem 100 mL Kolben wurden 2.0 g (6.25 mmol, 1.0 Äq.) *t*-Butylester **145** in 50 mL Methanol gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und portionsweise mit 472.6 mg (12.50 mmol, 2.0 Äq.) Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde vier Stunden bei 0 °C gerührt (DC-Kontrolle) und dann auf Raumtemperatur gebracht. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt und der verbliebene Rückstand in 30 mL Wasser gelöst. Die Lösung wurde dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (Brine) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das racemische Produkt **153/154** konnte mittels einer Säulenchromatographie (PE:EE, 2:1) aufgereinigt werden. Es wurde ein grünes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 1.91 g (5.96 mmol, 95.6%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.64 (PE:EE, 1:1, KMnO<sub>4</sub>).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY) δ (ppm)

1.46 (s, 9H, H-15); 1.55 – 1.81 (m, 4H, H-10, H-11); 2.26 (t, 2H, H-12, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz); 2.38 (d, 1H, -OH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.6 Hz); 2.52 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.1 Hz); 2.88 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.1 Hz); 3.80 (s, 3H, H-16); 4.27 (dd, 1H, H-9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.6 Hz); 6.27 (d, 1H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz); 6.63 (dd, 1H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz); 6.80 (dd, 1H, H-5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz); 7.22 (d, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC) δ (ppm)

21.2 (C11); 27.1 (C8); 28.1 (C15); 35.1 (C12); 35.2 (C10); 52.1 (C16); 74.8 (C9); 80.2 (C14); 121.5 (C2); 121.7 (C6); 128.4 (C4); 133.2 (C3); 134.9 (C5); 141.8 (C7); 166.9 (C1); 173.0 (C13).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>))

3488 (b), 2936 (w), 2852 (w), 1711 (s), 1437 (m), 1367 (m), 1277 (s), 1243 (m), 1212 (s), 1153 (s), 1100 (w), 846 (w), 742 (s).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 323.3 (100) [M+H], 322.3 (59) [M+H].

**HRMS** (30 °C, 80 eV)

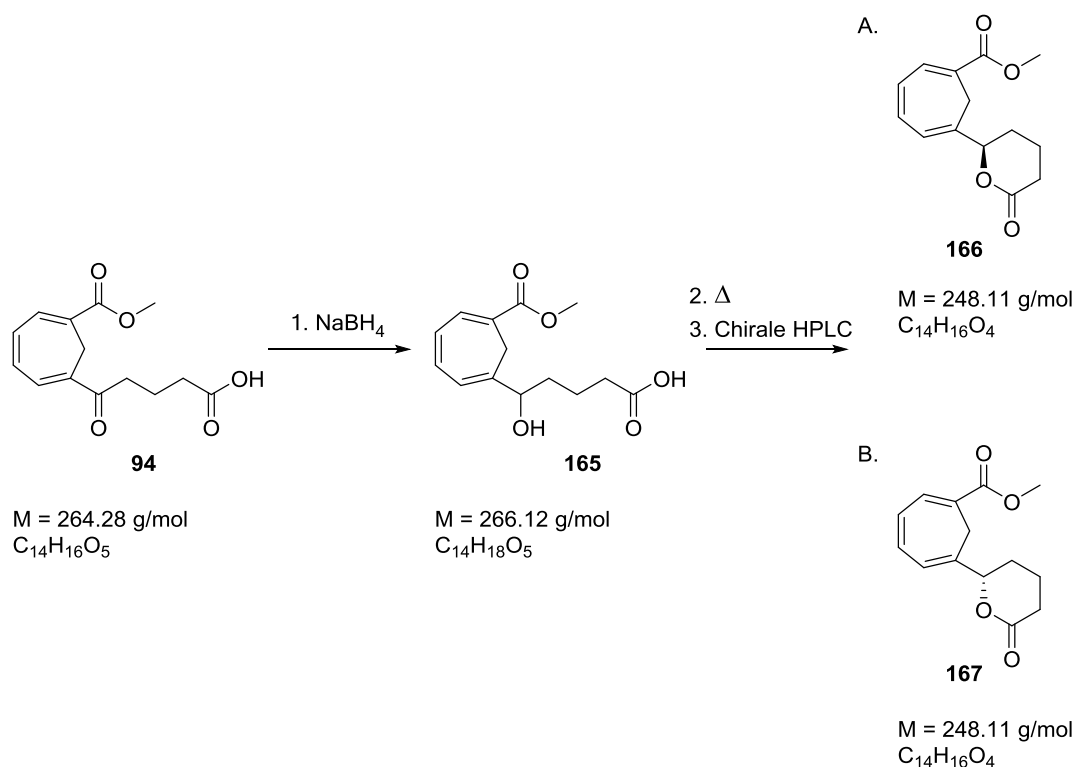
MS [ESI]: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> + Na

gefunden: 345.1683

berechnet: 345.1678

3.2.1.7-A Synthese von 6-((6*R*)-6-(Tetrahydropyran-2-onyl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **166**

3.2.1.7-B Synthese von 6-((6*S*)-6-(Tetrahydropyran-2-onyl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **167**



In ein 100 mL Kolben wurden 2.0 g (7.58 mmol, 1.0 Äq.) Ketosäure **94** in 55 mL Methanol gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und portionsweise mit 572.4 mg (15.13 mmol, 2.0 Äq.) Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei 0 °C gerührt (DC-Kontrolle) und dann auf Raumtemperatur gebracht. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und anschließend der Rückstand in 10 mL Wasser gelöst. Die Lösung wird mittels konz. HCl angesäuert (pH = 4) und dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Als Rückstand wurde das Gemisch aus Zwischenprodukt **165** und Produkt **166/167** als gelbes Öl erhalten. Das Zwischenprodukt **165** konnte mittels einer Säulenchromatographie (PE:EE = 1:1) für die Charakterisierung isoliert werden. Der Rückstand wurde in 50 mL Toluol gelöst und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt konnte mittels einer Säulenchromatographie (PE:EE, 2:1) aufgereinigt werden. Mit einer chiralen HPLC konnten die Enantiomere **166** und **167** getrennt und anschließend mittels ECD-Spektroskopie charakterisiert werden.

**HPLC Daten:** Nucleosil 50/5, 4 x 250 mm; 40% EE/Hex; 2 mL/min; 87 bar; UV = 254 nm;  $k = 2.45$ .

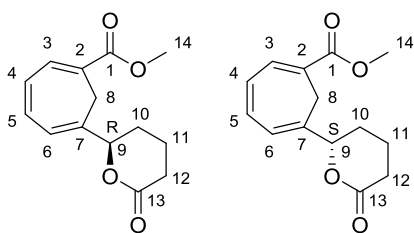
Chirale HPLC: (S,S)-Whelk-O1, 100 – 10  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 250; 15% EE/Hex; 2 mL/min; 25 bar, UV = 254 nm;  $k_R = 4.36$ ,  $k_S = 5.07$ .

**Ausbeute:** 1.4 g (5.77 mmol, 96.1%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.29 (EE:PE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +72.2^\circ$  ( $c = 0.9$ , 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 100%) (R-Enantiomer)

$[\alpha]_D = -71.1^\circ$  ( $c = 1.0$ , 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 96%) (S-Enantiomer)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY)  $\delta$  (ppm)

1.77 – 1.95 (m, 3H, H-10, H-11); 2.00 (m, 1H, H-10); 2.33 (d, 1H, H-8,  $^2J_{\text{HH}} = 13.4$  Hz); 2.45 – 2.67 (m, 2H, H-12); 3.07 (d, 1H, H-8,  $^2J_{\text{HH}} = 13.4$  Hz); 3.77 (s, 3H, H-14); 5.02 (dd, 1H, H-9,  $^3J_{\text{HH}} = 2.9$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 9.8$  Hz); 6.32 (d, 1H, H-6,  $^3J_{\text{HH}} = 5.9$  Hz); 6.69 (dd, 1H, H-4,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 11.1$  Hz); 6.83 (dd, 1H, H-5,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 11.2$  Hz); 7.24 (d, 1H, H-3,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC)  $\delta$  (ppm)

18.5 (C11); 26.9 (C8); 27.4 (C10); 29.5 (C12); 52.1 (C14); 82.7 (C9); 121.9 (C2); 122.7 (C6); 129.1 (C4); 133.4 (C3); 134.4 (C5); 136.2 (C7); 166.3 (C1); 171.1 (C13).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>))

3476 (b), 3015 (w), 2950 (w), 1732 (s), 1703 (s), 1615 (w), 1536 (w), 1436 (m), 1275 (s), 1210 (s), 1161 (m), 1090 (m), 1038 (m), 739 (s).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min:  $m/z$  (%): 271.1 (100) [M+Na]; 272.1 (68) [M+Na+H].

**HRMS** (30 °C, 80 eV)

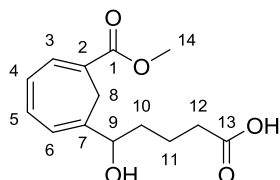
MS [ESI]: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> + Na

gefunden: 271.0939

berechnet: 271.0946

**Analytische Daten des Zwischenproduktes 6-(4-Hydroxycarbonyl-1-hydroxybutanyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester 165**

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.5 (EE:PE, 1:1, KMnO<sub>4</sub>).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm)

1.35 – 1.60 (m, 4H, H-10, H-11); 2.10 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.2 Hz); 2.22 (t, 2H, H-12, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz); 3.16 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.2 Hz); 3.71 (s, 3H, H-14); 4.15 (t, 1H, H-9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz); 6.20 (d, 1H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz); 6.57 (dd, 1H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz); 6.76 (dd, 1H, H-5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz); 7.16 (d, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm)

22.5 (C11); 27.7 (C8); 34.6 (C12); 35.9 (C10); 52.6 (C14); 76.0 (C9); 123.0 (C2); 123.1 (C6); 129.3 (C4); 136.2 (C5); 136.2 (C3); 143.6 (C7); 167.9 (C1); 175.7 (C13).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>))

3443 (b), 3024 (w), 2951 (w), 1705 (s), 1615 (w), 1542 (w), 1436 (m), 1277 (s), 1245 (m), 1212 (s), 1162 (s), 1090 (s), 1038 (m), 741 (s).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 287.1 (100) [M+Na]; 289.1 (85) [M+Na+2H]; 288.1 (43) [M+Na+H].

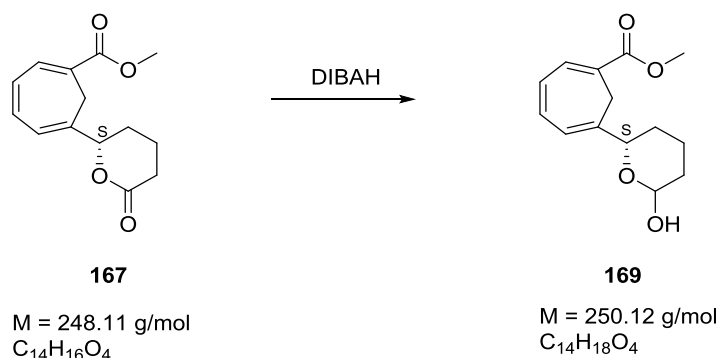
**HRMS** (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> + Na

gefunden: 287.0895

berechnet: 287.0887

### 3.2.1.8 Synthese von 6-((6*S*)-6-(Tetrahydropyran-2-yl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäure-methylester **169**

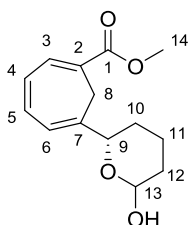


80.1 mg (0.32 mmol, 1.0 Äq.) Lacton **167** wurden in 15 mL abs. THF gelöst und auf -60 °C gekühlt. Dann wurden tropfenweise 0.32 mL DIBAH (0.32 mmol, 1.0 Äq., 1 M Lösung in Hexan) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde dann für 2.5 Stunden bei -60 °C weiter gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden zur Aufarbeitung 15 mL THF und anschließend 0.5 mL MeOH zugegeben und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 2 M HCl hinzugefügt, bis kein Niederschlag mehr zu erkennen war. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die org. Phasen vereinigt. Die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde mittels eines Rotationsverdampfers entfernt. Es verblieb ein farbloses Öl. Das Produkt **169** konnte über eine Säulenchromatographie gereinigt werden. (PE:EE, 2:1). Anhand einer analytischen HPLC konnten beide Diastereomere detektiert werden. Es war jedoch keine Trennung möglich, da sich immer wieder das Gleichgewicht zwischen den *cis/trans*-Diastereomeren einstellte.

**HPLC-Daten:** Nucleosil 50-5, 4 x 250 mm; Ethylacetat/Hexan 1:2; 2 mL/min; 130 bar; UV=254 nm,  $k'_{trans} = 1.53$   $k'_{cis} = 1.87$ ).

**Ausbeute:** 78.4 mg (3.1 mmol, 98.5%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.62 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).





**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY) δ (ppm)

1.32 – 2.03 (m, 6H, H-10, H-11, H-12); 2.42 (dd, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.7 Hz); 2.97 (dd, 1H, H-8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 13.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2 Hz); 3.75 (s, 3H, H-14); 4.07 (d, 0.5H, H-9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.0 Hz); 4.57 (d, 0.5H, H-9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.9 Hz); 4.78 (dd, 0.5H, H-13, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9); 5.37 (s, 0.5H, H-13); 6.28 (d, 0.5H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz); 6.34 (d, 0.5H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz); 6.59 (ddd, 1H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.1 Hz); 6.82 (dt, 1H, H-5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz); 7.22 (d, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC) δ (ppm)

17.7, 22.4 (C11); 27.7, 27.9 (C8); 29.6, 30.6 (C10); 30.0, 32.5 (C12); 52.1 (C14); 71.7, 79.0 (C9); 92.3, 96.8 (C13); 121.2, 121.3 (C6); 121.5, 121.7 (C2); 128.3 (C4); 133.4 (C3); 135.2 (C5); 139.3, 140.6 (C7); 166.7 (C1).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>))

3430 (b), 3015 (w), 2947 (w), 2861 (w), 1703 (s), 1628 (w), 1614 (w), 1534 (w), 1436 (m), 1356 (w), 1273 (s), 1209 (s), 1194 (s), 1122 (w), 1094 (m), 1066 (m), (1028 (m), 972 (m), 733 (s).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 250.4 (100) [M].

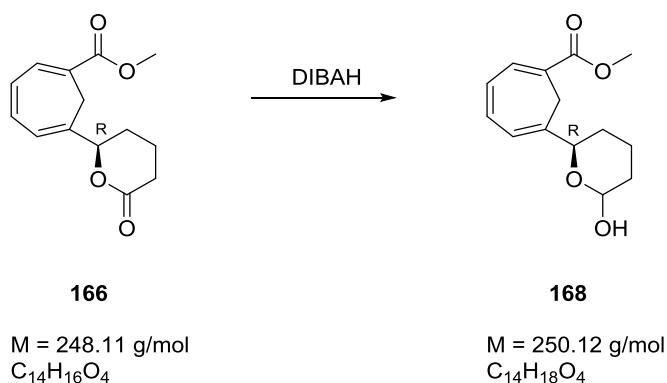
**HRMS** (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> + Na

gefunden: 273.1108

berechnet: 273.1103

### 3.2.1.9 Synthese von 6-(6*R*-(Tetrahydropyran-2-yl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **168**



Die Synthese wurde analog zur Synthese 3.2.2.8 durchgeführt. Es wurden 210.0 mg (0.85 mmol, 1.0 Äq.) vom Lacton **166** in 15 mL abs. THF gelöst und mit 0.85 mL (0.85 mmol, 1.0 Äq.) DIBAH (1 M Lösung in Hexan) versetzt. Es wurde analog zur Synthese 3.2.2.8 aufgearbeitet und aufgereinigt. Anhand einer

analytischen HPLC konnten beide Diastereomere detektiert werden. Es war jedoch keine Trennung möglich, da sich immer wieder das Gleichgewicht zwischen den *cis/trans*-Diastereomeren einstellte.

**HPLC-Daten:** Nucleosil 50-5, 4 x 250 mm; Ethylacetat/Hexan 1:2; 2 mL/min; 130 bar; UV=254 nm,  $k'_{trans} = 1.53$   $k'_{cis} = 1.87$ ).

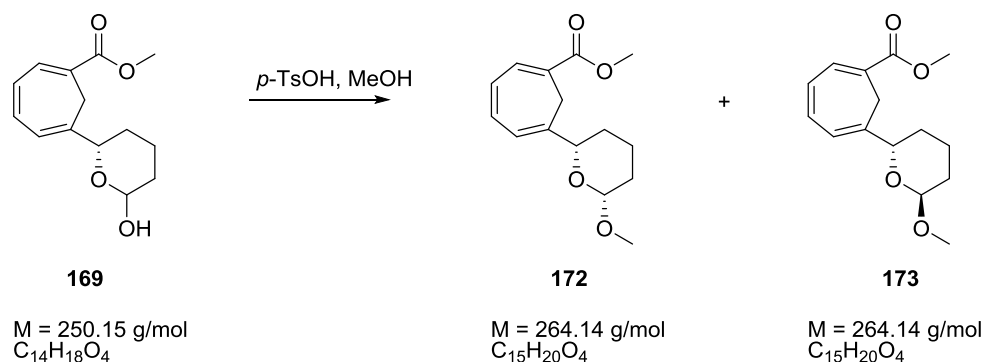
**Ausbeute:** 202.7 mg (0.81 mmol, 95.3%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.61 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

Weitere Analytische Daten siehe Kap. 3.2.1.8.

### 3.2.1.10-A Synthese von 6-((6*S*)-6-((2*R*)-2-Methoxy-tetrahydropyrynyl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **172**

### 3.2.1.10-B Synthese von 6-((6*S*)-6-((2*S*)-2-Methoxy-tetrahydropyrynyl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **173**



1.17 g (4.70 mmol, 1.0 Äq.) Lactol **169** wurden in 30 mL Methanol gelöst, 80.9 mg (0.47 mmol, 0.1 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure hinzugegeben und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde unter Vakuum das Lösungsmittel entfernt und das verbliebene Reaktionsgemisch mit 20 mL einer ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließendes Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum lieferte ein farbloses Öl. Das *cis/trans*-Produktgemisch konnte über eine Säulenchromatographie vorgereinigt werden (PE:EE= 3:1). Die Diastereomere konnten mittels einer präp.-HPLC getrennt werden. Das Diastereomeren Verhältnis betrug *trans*-Verbindung **173**/*cis*-Verbindung**172** = 3:1.

### 3 Experimenteller Teil

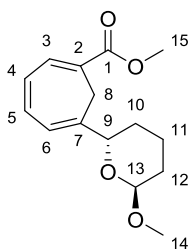
**HPLC-Daten:** Nucleosil 50-5, 32 x 250 mm; Ethylacetat/Hexan 1:9; 2 mL/min; 136 bar; UV=254 nm,  $k'_{trans} = 1.66$   $k'_{cis} = 2.17$ ).

#### A. trans-Verbindung 173:

**Ausbeute:** 682.9 mg (2.60 mmol, 55.3%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.70 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +92.9^\circ$  ( $c = 2.0$ , 20 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 96%).



#### **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY) $\delta$ (ppm)

1.49 (ddd, 1H, H-10,  $^2J_{HH} = 24.7$  Hz,  $^3J_{HH} = 3.8$  Hz,  $^3J_{HH} = 13.0$  Hz); 1.56 – 1.63 (m, 1H, H-11); 1.63 – 1.70 (m, 2H, H-12); 1.70 – 1.77 (m, 1H, H-10); 1.79 – 1.90 (m, 1H, H-11); 2.57 (d, 1H, H-8,  $^2J_{HH} = 13.2$  Hz); 2.86 (d, 1H, H-8,  $^2J_{HH} = 13.2$  Hz); 3.39 (s, 3H, H-15); 3.75 (s, 3H, H-14); 4.30 (d, 1H, H-9,  $^3J_{HH} = 11.4$  Hz); 4.79 (s, 1H, H-13); 6.25 (d, 1H, H-6,  $^3J_{HH} = 6.1$  Hz); 6.56 (dt, 1H, H-4,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz,  $^3J_{HH} = 12.1$  Hz); 6.75 (dt, 1H, H-5,  $^3J_{HH} = 5.6$  Hz,  $^3J_{HH} = 11.1$  Hz); 7.20 (d, 1H, H-3,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz).

#### **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC) $\delta$ (ppm)

18.4 (C11); 27.8 (C8); 29.5 (C12); 30.2 (C10); 52.0 (C14); 54.7 (C15); 71.4 (C9); 99.0 (C13); 121.4 (C6); 121.8 (C2); 128.3 (C4); 133.3 (C3); 135.1 (C5); 140.6 (C7); 166.6 (C1).

#### **IR** ( $\nu$ (cm<sup>-1</sup>))

2949 (m), 2844 (w), 1707 (s), 1436 (m), 1387 (w), 1275 (s), 1210 (s), 1169 (m), 1136 (m), 1072 (s), 1031 (s), 919 (m), 740 (s).

#### **MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 260.67 (100) [M], 265.68 (17) [M+H].

#### **HRMS** (30 °C, 80 eV)

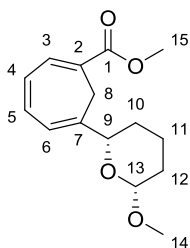
MS [ESI]: C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> + Na	gefunden:	287.1252
	berechnet:	287.1259

B. cis-Verbindung 172:

**Ausbeute:** 239.7 mg (0.91 mmol, 19.3%).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.71 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -108.5^\circ$  ( $c = 2.0$ , 20 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 96%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY)  $\delta$  (ppm)

1.24 – 1.35 (m, 1H, H-12); 1.35 – 1.45 (m, 2H, H-10); 1.52 – 1.64 (m, 1H, H-11); 1.73 – 1.91 (m, 3H, H-10, H-11, H-12); 2.61 (d, 1H, H-8,  $^2J_{\text{HH}} = 13.2$  Hz); 2.80 (d, 1H, H-8,  $^2J_{\text{HH}} = 13.2$  Hz); 3.50 (s, 3H, H-15); 3.76 (s, 3H, H-14); 3.99 (d, 1H, H-9,  $^3J_{\text{HH}} = 11.2$  Hz); 4.39 (dd, 1H, H-13,  $^3J_{\text{HH}} = 9.6$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.0$  Hz); 6.33 (d, 1H, H-6,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz); 6.58 (dd, 1H, H-4,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 11.1$  Hz); 6.79 (dd, 1H, H-5,  $^3J_{\text{HH}} = 6.1$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 11.1$  Hz); 7.21 (d, 1H, H-3,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC)  $\delta$  (ppm)

22.5 (C11); 28.1 (C8); 30.1 (C12); 31.0 (C10); 52.1 (C14); 56.2 (C15); 78.2 (C9); 103.6 (C13); 120.7 (C6); 121.5 (C2); 128.1 (C4); 133.4 (C3); 135.3 (C5); 139.6 (C7); 166.7 (C1).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>))

2949 (m), 2844 (w), 1707 (s), 1436 (m), 1387 (w), 1275 (s), 1210 (s), 1169 (m), 1136 (m), 1072 (s), 1031 (s), 919 (m), 740 (s).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 260.67 (100) [M], 261.68 (17) [M+H].

**HRMS** (30 °C, 80 eV)

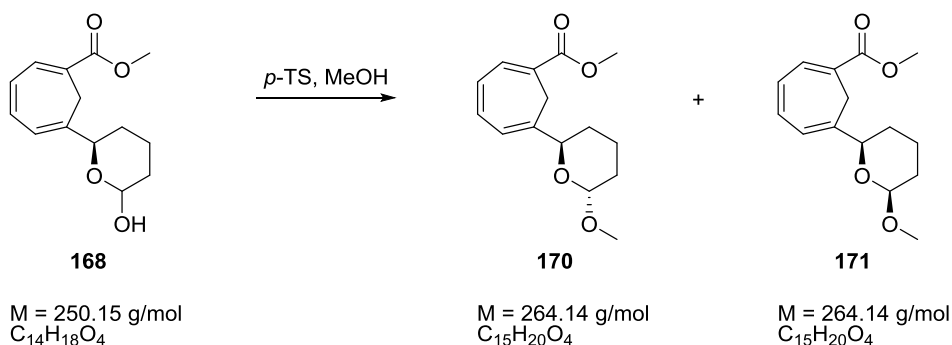
MS [ESI]: C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> + Na

gefunden: 287.1252

berechnet: 287.1259

### 3.2.1.11-A Synthese von 6-((6*R*)-6-((2*R*)-2-Methoxy-tetrahydropyran-2-yl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **170**

### 3.2.1.11-B Synthese von 6-((6*R*)-6-((2*S*)-2-Methoxy-tetrahydropyran-2-yl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **171**



Die Synthese wurde analog zur Synthese 3.2.2.10 durchgeführt. Es wurden 468.2 mg (1.87 mmol, 1.0 Äq.) des Lactols **168** in 10 mL Methanol gelöst und mit 35.6 mg (0.19 mmol, 0.1 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Aufarbeitung und Aufreinigung des Produkts verlief entsprechend der oben angegebenen Synthesevorschrift 3.2.2.10. Die Diastereomere konnten ebenfalls mittels einer präp.-HPLC getrennt werden und das Diastereomerenverhältnis betrug ebenfalls *trans*-Verbindung **170**/*cis*-Verbindung **171** = 3:1.

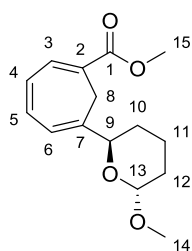
**HPLC-Daten:** Nucleosil 50-5, 32 x 250 mm; Ethylacetat/Hexan 1:9; 64 mL/min; 90 bar; UV = 254 nm,  $k'_{trans} = 6.63$ ,  $k'_{cis} = 7.88$ ).

#### A. *trans*-Verbindung **170**:

**Ausbeute:** 183.9 mg (0.70 mmol, 37.4%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.70 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -88.8^\circ$  ( $c = 1.0$ , 30 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 100%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY) δ (ppm)

1.49 (ddd, 1H, H-10, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 24.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 13.0 Hz); 1.56 – 1.63 (m, 1H, H-11); 1.63 – 1.70 (m, 2H, H-12); 1.70 – 1.77 (m, 1H, H-10); 1.79 – 1.90 (m, 1H, H-11); 2.59 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.2 Hz); 2.89 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.1 Hz); 3.43 (s, 3H, H-15); 3.78 (s, 3H, H-14); 4.33 (d, 1H, H-9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.3 Hz); 4.82 (s, 1H, H-13), 6.28 (dt, 1H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.8 Hz); 6.59 (dt, 1H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.1, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.6 Hz); 6.79 (dd, 1H, H-5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.2); 7.23 (d, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz).

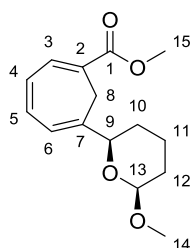
Weitere analytische Daten siehe Synthesevorschrift 3.2.1.8 (*trans*-Verbindung, Enantiomer).

**B. *cis*-Verbindung 171:**

**Ausbeute:** 67.5 mg (0.26 mmol, 13.7%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.7 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:** [α]<sub>D</sub> = +76.2° (c = 1.0, 30 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 100%)

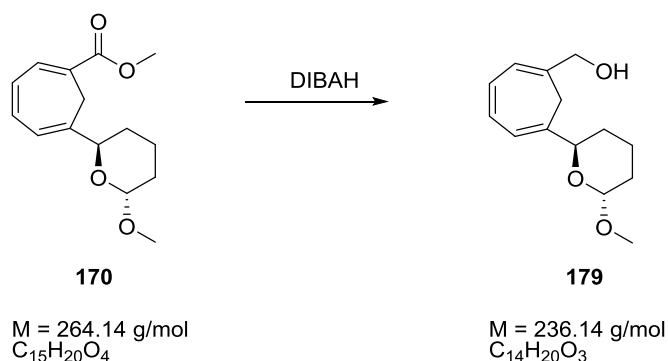


**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY) δ (ppm)

1.24 – 1.35 (m, 1H, H-12); 1.35 – 1.45 (m, 2H, H-10); 1.52 – 1.64 (m, 1H, H-11); 1.73 – 1.91 (m, 3H, H-10, H-11, H-12); 2.63 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.2 Hz); 2.81 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.1 Hz); 3.52 (s, 3H, H-15), 3.78 (s, 3H, H-14); 4.00 (d, 1H, H-9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz); 4.41 (dd, 1H, H-13, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz); 6.35 (d, 1H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz); 6.59 (dd, 1H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz); 6.79 (dd, 1H, H-5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.2 Hz); 7.22 (d, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz).

Weitere analytische Daten siehe Synthesevorschrift 3.2.1.8 (*cis*-Verbindung, Enantiomer).

### 3.2.1.12 Synthese von 6-((6*R*)-6-((2*R*)-2-Methoxy-tetrahydropyranyl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-methylalkohol **179**

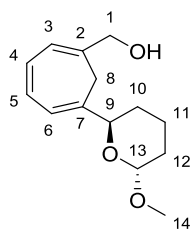


Unter Argon wurden 208.4 mg (0.79 mmol, 1.0 Äq.) des Methylesters **170** in 20 mL THF gelöst und anschließend wurde die Lösung auf -10 °C gebracht. Über einen Zeitraum von 30 min wurden im Anschluss 1.7 mL einer 1 M Lösung DIBAH in Hexan (1.74 mmol, 2.2 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 1.5 h (DC-Kontrolle) gerührt. Nach Beenden der Reaktion wurden zur Aufarbeitung 0.5 mL MeOH, anschließend 6 mL H<sub>2</sub>O zugegeben und die Lösung wurde auf Raumtemperatur gebracht. Während des Aufwärmens wurden tropfenweise 2 M HCL hinzugefügt (ca. 20 mL), bis die Lösung klar wurde. Es wurden 5 mL THF hinzugefügt und dann die wässrige und die org. Phase voneinander getrennt. Die wäss. Phase wurde dreimal mit 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die org. Phasen wurden vereinigt, mit Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es verblieb ein farbloses Öl. Das Produkt **179** konnte ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet werden.

**Ausbeute:** 164.7 mg (0.70 mmol, 88.4%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.4 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -69.9^\circ$  ( $c = 0.8$ , 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 100%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY) δ (ppm)

1.57 – 1.97 (m, 6H, H-10, H-11, H-12); 2.42 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.7 Hz); 2.59 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.7 Hz); 3.39 (s, 3H, H-14); 4.21 (dd, 1H, H-1, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.0 Hz); 4.24 (dd, 1H, H-1, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.0 Hz); 4.36 (dd, 1H, H-9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz); 4.79 (s, 1H, H-13); 6.11 (dd, 1H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz); 6.15 (dd, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz); 6.51 (dd, 2H, H-4, H-5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.7 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC) δ (ppm)

18.1 (C11); 29.5 (C10); 29.9 (C8); 30.4 (C12); 55.0 (C14); 67.0 (C1); 72.0 (C9); 98.9 (C13); 122.15 (C6); 122.6 (C3); 129.9 (C5); 129.9 (C4); 136.4 (C2); 136.7 (C7).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>))

3447 (b), 3017 (w), 2938 (w), 2846 (w), 1697 (w), 1438 (w), 1310 (w), 1196 (w), 1121 (w), 1027 (s), 916 (w), 743 (m).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 236.1 (100) [M].

**HRMS** (30 °C, 80 eV)

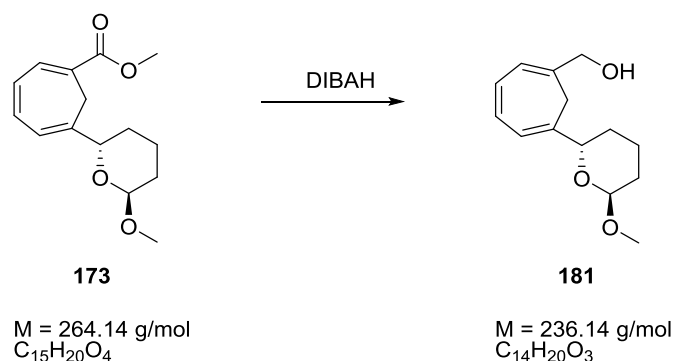
MS [ESI]: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> + Na

gefunden: 259.1317

berechnet: 259.1310



### 3.2.1.13 Synthese von 6-((6*S*)-6-((2*S*)-2-Methoxy-tetrahydropyranyl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-methylalkohol **181**

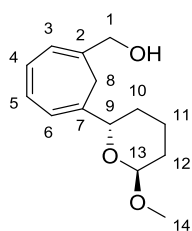


Die Reaktionsbedingungen wurden analog zu denen der Synthesevorschrift 3.2.1.12 gewählt. Es wurden 682.9 mg (2.59 mmol, 1.0 Äq.) des Methylesters **173** in 50 mL THF gelöst und mit 5.2 mL einer 1 M DIBALH Lösung in Hexan (5.18 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h. Die Aufarbeitung verlief gemäß der Vorschrift. Es verblieb ein farbloses Öl. Das Produkt **181** konnte ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet werden.

**Ausbeute:** 605.5 mg (2.56 mmol, 99.0%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.4 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}} = +57.8^\circ$  ( $c = 0.9$ , 20 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 96%).

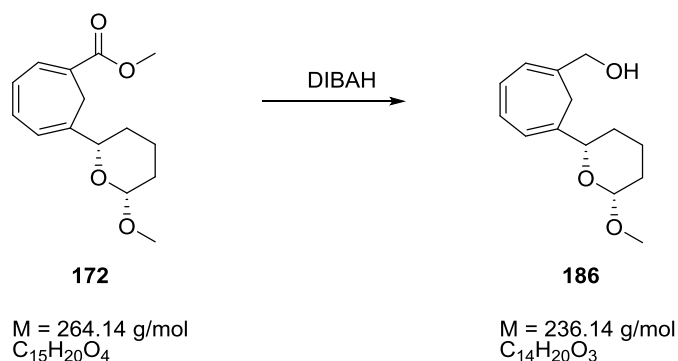


**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY)  $\delta$  (ppm)

1.57-1.97 (m, 6H, H-10, H-11, H-12); 2.42 (d, 1H, H-8,  $^2J_{\text{HH}} = 12.7 \text{ Hz}$ ); 2.59 (d, 1H, H-8,  $^2J_{\text{HH}} = 12.7 \text{ Hz}$ ); 3.39 (s, 3H, H-14); 4.21 (dd, 1H, H-1,  $^2J_{\text{HH}} = 12.8 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0 \text{ Hz}$ ); 4.24 (dd, 1H, H-1,  $^2J_{\text{HH}} = 12.8 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0 \text{ Hz}$ ); 4.36 (dd, 1H, H-9,  $^3J_{\text{HH}} = 11.1 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3 \text{ Hz}$ ); 4.79 (s, 1H, H-13); 6.11 (dd, 1H, H-6,  $^3J_{\text{HH}} = 4.2 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.0 \text{ Hz}$ ); 6.15 (dd, 1H, H-3,  $^3J_{\text{HH}} = 3.2 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.0 \text{ Hz}$ ); 6.51 (dd, 2H, H-4, H-5,  $^3J_{\text{HH}} = 3.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 2.7 \text{ Hz}$ ).

Weitere analytische Daten siehe Synthesevorschrift 3.2.1.12.

3.2.2.14 Synthese von 6-((6S)-6-((2R)-2-Methoxy-tetrahydropyran))-1,3,5-cycloheptatrien-1-methylalkohol **186**

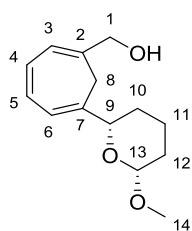


Die Reaktionsbedingungen wurden analog zu denen der Synthesevorschrift 3.2.1.12 gewählt. Es wurden 87.1 mg (0.33 mmol, 1.0 Äq.) des Methylesters **172** in 50 mL THF gelöst und mit 0.73 mL einer 1 M DIBALH Lösung in Hexan (0.73 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h. Die Aufarbeitung verlief gemäß der Vorschrift. Es verblieb ein farbloses Öl. Das Produkt **186** konnte ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet werden.

**Ausbeute:** 70.8 mg (0.30 mmol, 90.9%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.4 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -36.8^\circ$  ( $c = 0.6$ , 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 96%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY)  $\delta$  (ppm)

1.37 – 1.96 (m, 6H, H-10, H-11, H-12); 2.36 (d, 1H, H-8,  $^2J_{HH} = 12.8$  Hz); 2.67 (d, 1H, H-8,  $^2J_{HH} = 12.8$  Hz); 3.50 (s, 3H, H-14); 4.04 (d, 1H, H-9,  $^3J_{HH} = 10.8$  Hz); 4.19 – 4.32 (m, 2H, H-1); 4.38 (dd, 1H, H-13,  $^3J_{HH} = 9.6$  Hz,  $^4J_{HH} = 2.2$  Hz); 6.07 – 6.21 (m, 2H, H-3, H-6); 6.44 – 6.57 (m, 2H, H-4, H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC)  $\delta$  (ppm)

22.3 (C11); 29.8 (C10); 30.0 (C8); 31.0 (C12); 56.6 (C14); 66.8 (C1); 79.2 (C9); 104.0 (C13); 121.9 (C6); 122.3 (C3); 129.7 (C5); 129.9 (C4); 136.1 (C2); 136.5 (C7).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>))

3447 (b), 3017 (w), 2938 (w), 2846 (w), 1697 (w), 1438 (w), 1310 (w), 1196 (w), 1121 (w), 1027 (s), 916 (w), 743 (m).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 236.1 (100) [M].

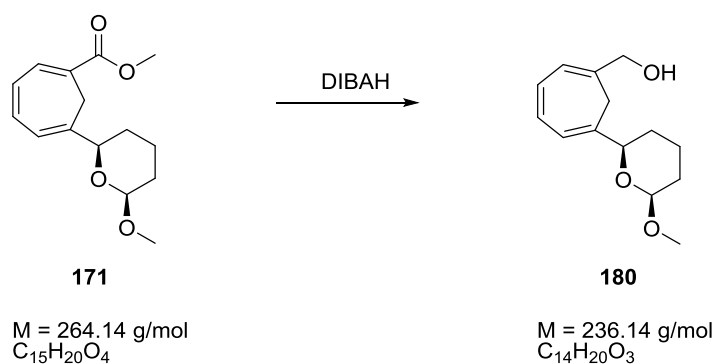
**HRMS** (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> + Na

gefunden: 259.1317

berechnet: 259.1310

3.2.1.15 Synthese von 6-((6*R*)-6-((2*S*)-2-Methoxy-tetrahydropyranyl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-methylalkohol **180**



Die Reaktionsbedingungen wurden analog zu denen der Synthesevorschrift 3.2.1.12 gewählt. Es wurden 64.8 mg (0.25 mmol, 1.0 Äq.) des Methylesters **171** in 50 mL THF gelöst und mit 0.54 mL einer 1 M DIBAH Lösung in Hexan (0.54 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionszeit betrug 2 h. Die Aufarbeitung verlief gemäß der Vorschrift. Es verblieb ein farbloses Öl. Das Produkt **180** konnte ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet werden.

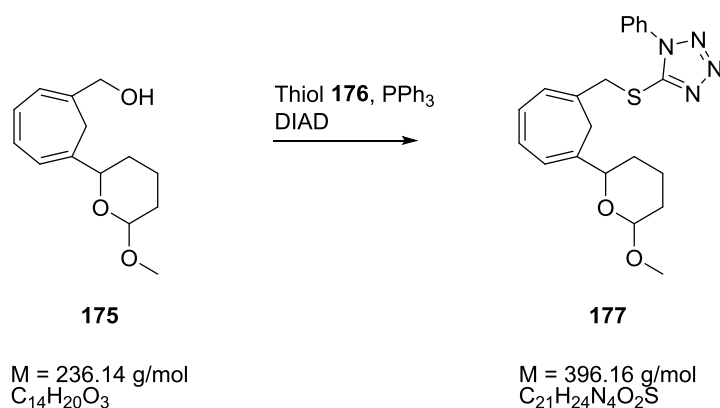
**Ausbeute:** 54.3 mg (0.23 mmol, 92.0%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.4 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +42.8^\circ$  ( $c = 0.8$ , 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 100%)

Weitere analytische Daten siehe Synthesevorschrift 3.2.1.14.

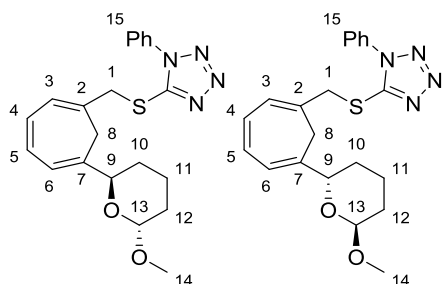
3.2.1.16 Synthese von 6-(6-*trans*-(2-Methoxy-tetrahydropyran))-1,3,5-cycloheptatrien-1-(methylthio-1-phenyl-1H-tetrazol) 177



Zu einer Lösung des Alkohols (*trans*-Diastereomergemisch) **175** (208.6 mg, 0.88 mmol) und 348.8 mg (1.33 mmol) PPh<sub>3</sub> in 25 mL abs. THF wurden bei 0 °C 321.5 mg (1.59 mmol) DIAD hinzugefügt. Nach 5 min Rühren wurden 237.0 mg (1.33 mmol) 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol dazugegeben und anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gebracht und für 2.5 h gerührt (DC-kontrolle). Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde mit 10 mL Brine hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (viermal je 15 mL). Die org. Phasen wurden vereinigt und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und anschließend konnte mittels einer Säulenchromatographie (EE:PE, 1:4) das Produkt **177** erhalten werden.

**Ausbeute:** 286.0 mg (0.722 mmol, 82.1%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.4 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY)

δ (ppm) = 1.44 – 1.58 (m, 2H, H-12); 1.60 – 1.75 (m, 4H, H-10, H-11); 2.39 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.9 Hz); 2.55 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.9 Hz); 3.31 (s, 3H, H-14); 4.25 – 4.32 (m, 3H, H-1, H-9); 4.76 (d, 1H, H-13, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.7 Hz); 6.13 (d, 1H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz); 6.27 (d, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz); 6.43 (dd, 1H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz); 6.53 (dd, 1H, H-5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz); 7.50 – 7.61 (m, 5H, Ph).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC)

δ (ppm)= 18.2 (C11); 29.5 (C12); 30.3 (C10); 32.0 (C8); 40.7 (C1); 54.8 (C14); 71.4 (C9); 99.0 (C13); 121.8 (C6); 124.1 (C16); 126.3 (C3); 128.0 (C7); 129.2 (C4); 129.9 (C17); 130.3 (C2); 130.7 (C5); 137.5 (C18); 154.1 (C15).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>))

2933 (w), 2855 (w), 1728 (m), 1596 (w), 1499 (s), 1441 (w), 1412 (m), 1386 (m), 1314 (w), 1298 (w), 1280 (w), 1224 (m), 1193 (m), 1120 (s), 1057 (m), 1023 (s), 950 (w), 914 (w), 871 (w), 761 (s), 693 (s).

**MS** (FD-MS)

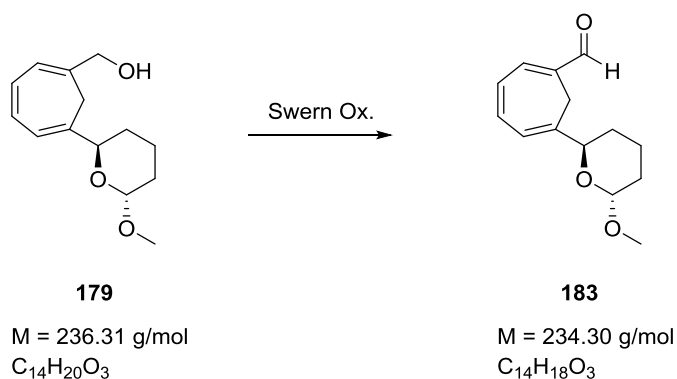
5 kV/8 mA/min: m/z (%): 396.3 (100) [M].

**HRMS** (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S + Na	gefunden:	419.15.12
	berechnet:	419.1518

3.2.1.17 Synthese von 6-((6*R*)-((2*S*)-2-Methoxy-tetrahydropyranyl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbaldehyd **183**

Methode A: Swern-Oxidation<sup>[82]</sup>



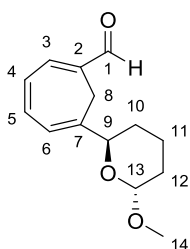
0.26 mL Oxalylchlorid (0.30 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 5 mL DCM gelöst und auf -78 °C gekühlt. Eine Lösung aus 0.43 mL DMSO (0.60 mmol, 2.0 Äq.) in 2 mL DCM wurde tropfenweise hinzugefügt, ohne dass die Temperatur über -60 °C stieg. Nach 5 min Rühren wurde der Alkohol **179** (71.0 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 3 mL DCM dazugegeben und nach weiteren 15 min Rühren wurde das Et<sub>3</sub>N (0.21 mL, 1.5 mmol, 5.0 Äq.) dazugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min gerührt und dann auf Raumtemperatur gebracht. Es wurde eine weitere Stunde gerührt und dann die Reaktion mit H<sub>2</sub>O Hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit je 20 mL DCM

extrahiert. Die org. Phasen wurden vereinigt und anschließend nacheinander mit 10 mL 2 M HCl und 10 mL ges. KHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es verblieb ein farbloses Öl. Das Produkt **183** konnte ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet werden.

**Ausbeute:** 81.70 mg (0.31 mmol, 55.2%).

**R<sub>F</sub> -Wert:** 0.72 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -10.5^\circ$  ( $c = 1.3$ , 20 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 100%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY)  $\delta$  (ppm)

1.41 (tdd, 1H, H-12, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.7 Hz); 1.60 (dt, 1H, H-10, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.4 Hz); 1.69 (m, 3H, H-11, H-12); 1.80 – 1.89 (m, 1H, H-10); 2.50 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.1 Hz); 2.96 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.1 Hz); 3.40 (s, 3H, H-14); 4.28 (d, 1H, H-13, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5 Hz); 4.80 (t, 1H, H-9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.7 Hz); 6.31 (d, 1H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz); 6.71 (dd, 1H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.8 Hz); 6.86 (dd, 1H, H-5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz); 6.91 (d, 2H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.8 Hz); 9.50 (s, 1H, H-1).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC)  $\delta$  (ppm)

18.3 (C10); 24.4 (C8); 29.5 (C11); 30.1 (C12); 54.8 (C14); 71.8 (C13); 99.0 (C9); 121.7 (C6); 128.1 (C4); 132.5 (C7); 136.8 (C5); 142.1 (C2); 142.4 (C3); 192.0 (C1).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>))

3013 (w), 2942 (m), 2895 (w), 2829 (w), 2718 (w), 1672 (s), 1628 (w), 1532 (w), 1435 (w), 1371 (w), 1261 (w), 1197 (m), 1122 (s), 1060 (s), 1022 (s), 989 (w), 950 (s), 916 (w), 888 (w), 856 (w), 825 (w), 799 (w), 745 (s).

**MS** (FD-MS)

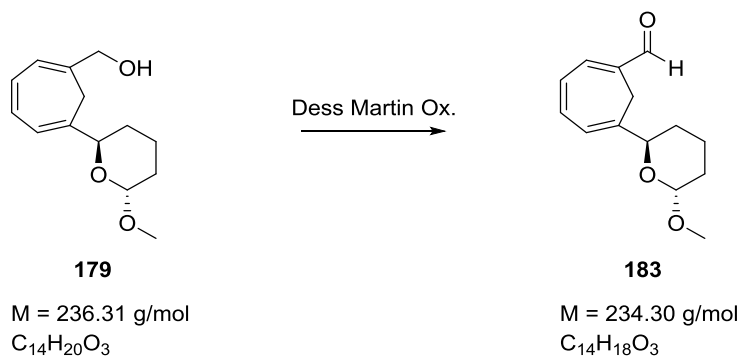
5 kV/8 mA/min: m/z (%): 234.1 (100) [M].

**HRMS** (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> + Na

gefunden: 257.1161

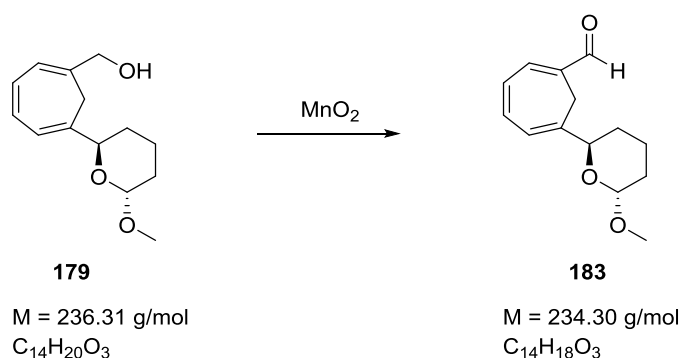
berechnet: 257.1154

Methode B: Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan<sup>[83]</sup>

Der Alkohol **179** (115.3 mg, 0.49 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL abs. DCM gelöst und mit Dess-Martin-Periodinan (228.6 mg, 0.54 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde nach 3 h durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dreimal je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt konnte ohne weiteres Aufreinigen weiter verwendet werden. Der Aldehyd **183** konnte als farbloses Öl gewonnen werden.

**Ausbeute:** 81.70 mg (0.31 mmol, 63.4%).

Für weitere analytische Daten siehe Synthesevorschrift 3.2.1.15, Methode A.

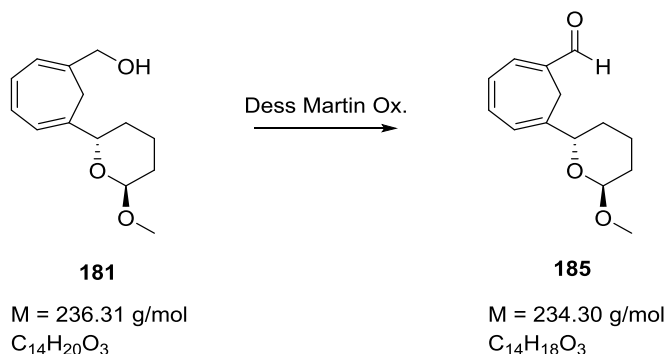
Methode C: Oxidation mit MnO<sub>2</sub>

Der Alkohol **179** (49.6 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 8 mL abs. DCM gelöst und mit MnO<sub>2</sub> (273.0 mg, 3.14 mmol, 15.0 Äq.) versetzt. Nach 24 h Rühren wurde die Reaktionsmischung über Kieselgel filtriert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Produkt **183** konnte mittels einer Säulenchromatographie (PE:EE, 10:1) als farbloses Öl gewonnen werden.

**Ausbeute:** 29.70 mg (0.13 mmol, 60.5%).

Für weitere analytische Daten siehe Synthesevorschrift 3.2.1.17, Methode A.

3.2.1.18 Synthese von 6-((6*S*)-6-((2*R*)-2-Methoxy-tetrahydropyranyl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbaldehyd **185**



Die Synthese wurde analog zur Synthesevorschrift 3.2.1.17 Methode B durchgeführt. Als Edukte wurden 355.3 mg (1.51 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **181** und 4.39 g einer 16 Gew.%ige DMP-Lsg. in DCM eingesetzt.

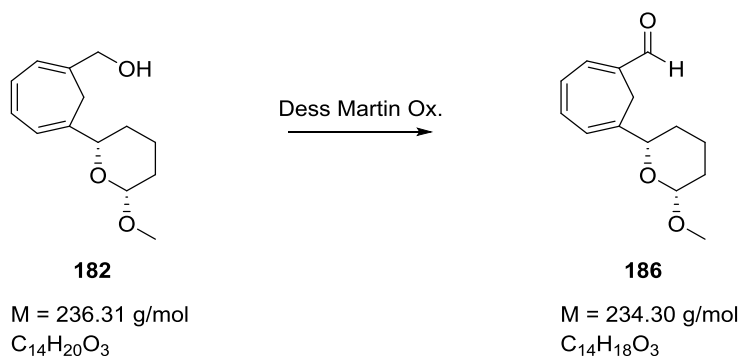
Die Aufarbeitung und Aufreinigung des Produkts verlief ebenfalls analog zur oben erwähnten Synthese. Als Produkt **185** wurde ein farbloses Öl isoliert.

**Ausbeute:** 261.3 mg (1.12 mmol, 73.9%).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +10.8^\circ$  ( $c = 1.3$ , 20 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 96%)

Für weitere analytische Daten siehe Synthesevorschrift 3.2.1.17, Methode A.

3.2.1.19 Synthese von 6-((6*S*)-6-((2*S*)-2-Methoxy-tetrahydropyranyl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbaldehyd **186**





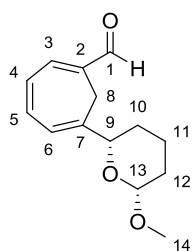
### 3 Experimenteller Teil

Es wurden 53.38 mg (0.23 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **182** in 5 mL DCM gelöst und 114.97 mg (0.27 mmol, 1.2 Äq.) DMP hinzugefügt. Die Aufarbeitung und Aufreinigung des Produkts verlief ebenfalls analog zur Synthese 3.2.1.17 B. Als Produkt **186** wurde ein farbloses Öl isoliert.

**Ausbeute:** 37.66 mg (0.16 mmol, 69.9%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.71 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -35.6^\circ$  ( $c = 0.5$ , 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY)  $\delta$  (ppm)

1.36 – 1.41 (m, 1H, H-12); 1.52 – 1.71 (m, 1H, H-10); 1.76 – 1.92 (m, 4H, H-10, H-11, H-12); 2.61 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.2 Hz); 2.79 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.2 Hz); 3.51 (s, 3H, H-14); 3.95 (d, 1H, H-13, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.2 Hz); 4.39 (dd, 1H, H-9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz); 6.39 (d, 1H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz); 6.70 (dd, 1H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz); 6.88 (dd, 1H, H-5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz); 6.92 (d, 2H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.8 Hz); 9.50 (s, 1H, H-1).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC)  $\delta$  (ppm)

22.1 (C11); 22.4 (C10); 24.8 (C8); 30.9 (C12); 56.0 (C14); 78.3 (C9); 103.5 (C13); 129.5 (C6); 131.5 (C4); 136.2 (C7); 136.3 (C5); 142.2 (C2); 133.3 (C3); 192.1 (C1).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>))

3013 (w), 2942 (m), 2895 (w), 2829 (w), 2718 (w), 1672 (s), 1628 (w), 1532 (w), 1435 (w), 1371 (w), 1261 (w), 1197 (m), 1122 (s), 1060 (s), 1022 (s), 989 (w), 950 (s), 916 (w), 888 (w), 856 (w), 825 (w), 799 (w), 745 (s).

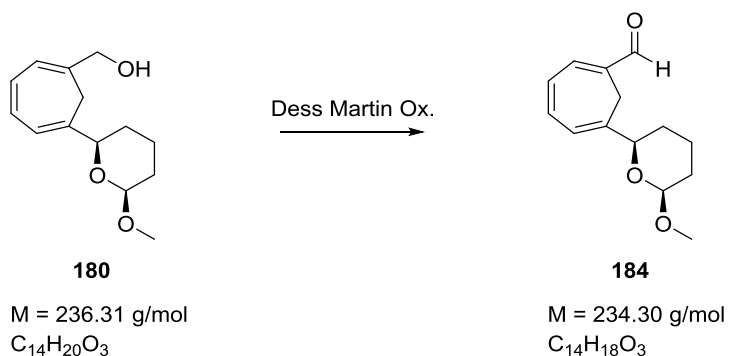
**HRMS** (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> + Na

gefunden: 257.1161

berechnet: 257.1154

3.2.1.20 Synthese von 6-((6*R*)-6-((2*S*)-2-Methoxy-tetrahydropyranyl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbaldehyd **184**



Es wurden 22.27 mg (0.09 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **180** in 5 mL DCM gelöst und 47.97 mg (0.11 mmol, 1.2 Äq.) DMP hinzugefügt. Die Aufarbeitung und Aufreinigung des Produkts verlief ebenfalls analog zur Synthese 3.2.1.17 B. Als Produkt **184** wurde ein farbloses Öl isoliert.

**Ausbeute:** 15.31 mg (0.07 mmol, 72.6%).

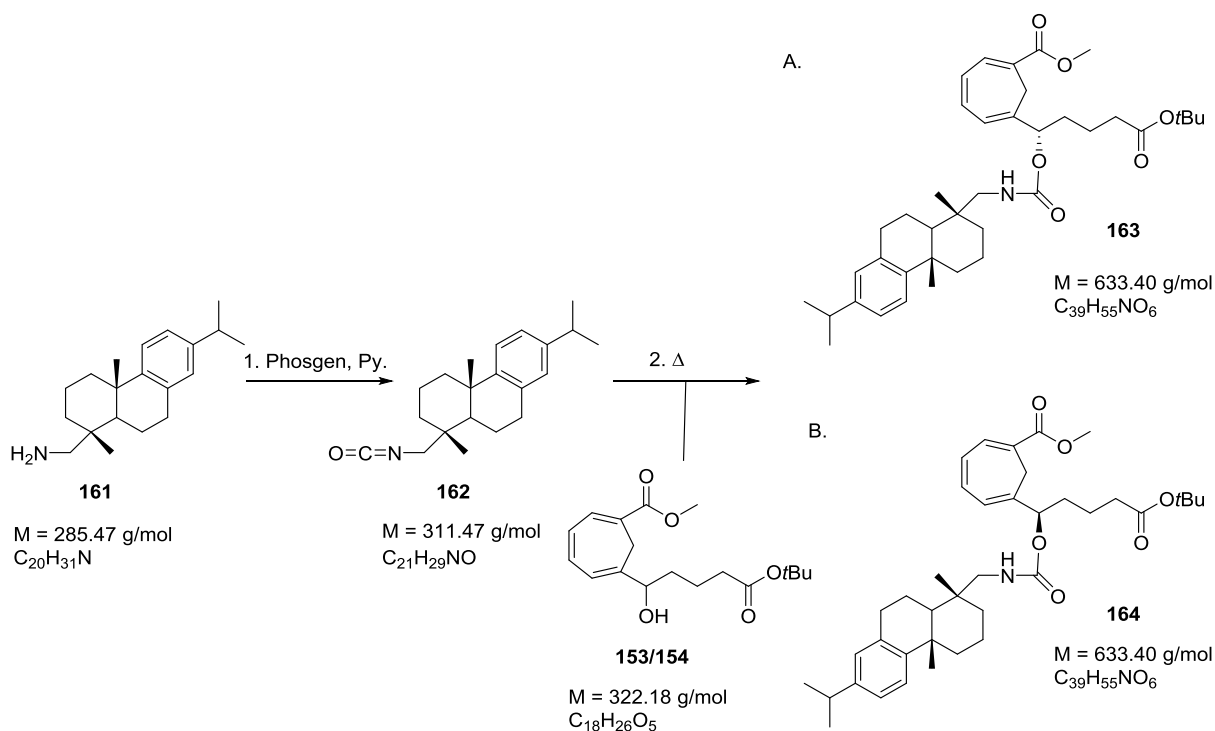
**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.71 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +43.7^\circ$  ( $c = 0.4$ , 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 100%)

Für weitere analytische Daten siehe Synthesevorschrift 3.2.1.19, Methode A.

3.2.1.21-A Synthese von 6-((5*S*)-5-(Dehydroabiethylamin-*N*-carbamoyl)-(4-*tert*-butoxycarbonyl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **163**

3.2.1.21-B Synthese von 6-((5*R*)-5-(Dehydroabiethylamin-*N*-carbamoyl)-(4-*tert*-butoxycarbonyl))-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester **164**



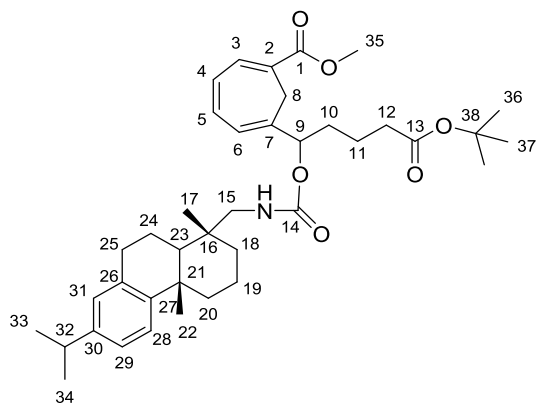
In einem ausgeheizten Kolben wurden 1.1 mL Pyridin in 15 mL DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt, es wurden 1.8 mL Phosgen (20%ig in Toluol) hinzuge tropft und für 5 min gerührt. Anschließend wurde (+)-Dehydroabiethylamin **161** (1.0 g, 3.50 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt und für eine Stunde bei 0 °C gerührt, die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur gebracht und für eine weitere Stunde bis zur vollständigen Amin Umsetzung gerührt (Kontrolle: IR-Messung). Das Lösungsmittel wurde dann abdestilliert und der Rückstand in 30 mL Toluol gelöst. Der racemische Alkohol **153/154** (745.14 mg, 2.80 mmol, 0.8 Äq.) wurde in 5 mL Toluol gelöst, hinzugefügt und unter Rückfluss 24 h gekocht. Anschließend wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht. Die organische Phase wurde nacheinander mit 15 mL H<sub>2</sub>O und 15 mL Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Mittels einer Säulenchromatographie (PE:EE, 10:1) konnte das Diastereomeregemisch isoliert werden. Die Diastereomere konnten mittels HPLC getrennt werden. Das Diastereomerenverhältnis betrug 1:1. Beide Diastereomere (**153** und **154**) wurden als leicht gelbes Öl erhalten.

**HPLC Daten:** Nucleosil 50/5, 4 x 250 mm; 0.7 % i-Pr/Hex; 2 mL/min; 160 bar; UV=254 nm;  $k_1 = 0.81$ ,  $k_2 = 0.92$ .

## Diastereomer 1:

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.34 (PE:EE, 4:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +15.2° (c = 1.1, 20 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 100%)



### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY) $\delta$ (ppm)

0.87 – 0.96 (m, 3H, H-19); 1.10-1.28 (m, 1H, H-26, H-36); 1.33-1.47 (m, 14H, H-14, H-22, H-23, H-25); 1.53-1.80 (m, 6H, H-10, H-11, H-31); 2.06 – 2.14 (m, 2H, H-18); 2.34 (d, 1H, H-8, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3 Hz); 2.76 – 2.99 (m, 9H, H-12, H-21, H-29, H-35); 3.04 (d, 1H, H-8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3 Hz); 3.73 (s, 3H, H-16); 5.19 (t, 1H, H-9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz); 6.20 (d, 1H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz); 6.57 (dd, 1H, H-5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz); 6.72 (ddd, 1H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz); 6.89 (d, 1H, H-31, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz); 6.98 (dd, 1H, H-33, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz); 7.16 (d, 1H, H-34, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz); 7.20 (d, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz).

### <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC) $\delta$ (ppm)

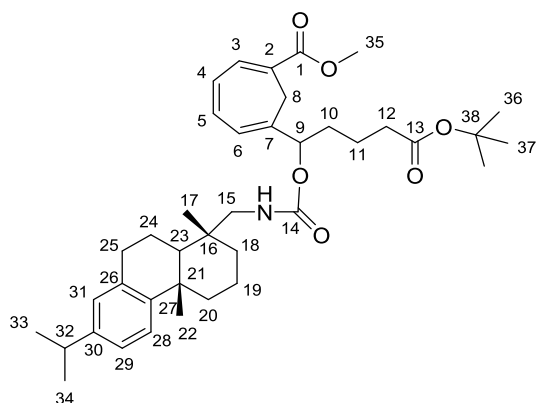
18.7 (C11); 18.7 (C10); 19.0 (C19); 21.2 (C22); 24.0 (C36); 24.1 (C26); 25.5 (C26); 26.7 (C8); 28.2 (C14); 30.3 (C29); 32.8 (C30); 33.6 (C35); 33.7 (C21); 35.1 (C18); 35.7 (C21); 36.0 (C23); 37.5 (C20); 37.6 (C24); 45.3 (C25); 51.8 (C12); 52.1 (C16); 77.4 (C9); 80.2 (C15); 122.2 (C7); 124.3 (C34); 123.9 (C33); 123.5 (C6); 127.0 (C31); 128.8 (C5); 133.7 (C3); 134.8 (C28); 134.9 (C4); 137.8 (C2); 145.2 (C32); 147.3 (C27); 156.4 (C13); 166.4 (C1); 172.8 (C17).

### IR (v (cm<sup>-1</sup>))

3370 (br), 2951 (m), 2930 (m), 2865 (w), 1710 (s), 1609 (w), 1523 (w), 1453 (w), 1437 (w), 1366 (w), 1276 (m), 1240 (s), 1212 (s), 1150 (s), 1093 (w), 1060 (w), 1038 (w), 1007 (w), 977 (w), 910 (m), 846 (w), 824 (w), 731 (s).

### HRMS (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C <sub>39</sub> H <sub>55</sub> NO <sub>6</sub> + Na	gefunden:	656.3917
	berechnet:	656.3927

Diastereomer 2:**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.34 (PE:EE, 4:1, KMnO<sub>4</sub>).**Drehwert:** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -14.6° (c = 1.6, 20 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee = 100%)**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY)  $\delta$  (ppm)

0.81 – 0.95 (m, 3H, H-19); 1.15 – 1.27 (m, 1H, H-26, H-36); 1.35 – 1.47 (m, 14H, H-14, H-22, H-23, H-25); 1.49 – 1.92 (m, 6H, H-10, H-11, H-31); 2.10 – 2.48 (m, 3H, H-8, H-18); 2.53 – 3.32 (m, 10H, H-8, H-12, H-21, H-29, H-35); 3.74 (s, 3H, H-16); 5.17 (t, 1H, H-9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz); 6.15 (d, 1H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.6 Hz); 6.51 (dd, 1H, H-5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz); 6.61 (dd, 1H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz); 6.83 (d, 1H, H-31, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz); 6.97 (dd, 1H, H-33, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2); 7.09 – 7.20 (m, 2H, H-3, H-34).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC)  $\delta$  (ppm)

18.3 (C11); 18.7 (C10); 19.0 (C19); 21.2 (C22); 23.9 (C36); 24.1 (C26); 25.5 (C26); 26.7 (C8); 28.2 (C14); 30.3 (C29); 32.8 (C30); 33.6 (C35); 33.7 (C21); 35.1 (C18); 35.6 (C21); 36.0 (C23); 37.6 (C24); 38.5 (C20); 45.0 (C25); 51.6 (C12); 52.1 (C16); 77.4 (C9); 80.2 (C15); 122.1 (C7); 123.5 (C34); 123.9 (C33); 124.3 (C6); 127.1 (C31); 128.8 (C5); 133.7 (C3); 134.7 (C28); 134.9 (C4); 137.8 (C2); 145.6 (C32); 147.3 (C27); 156.3 (C13); 166.5 (C1); 172.8 (C17).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>))

2949 (m), 2844 (w), 1707 (s), 1436 (m), 1387 (w), 1275 (s), 1210 (s), 1169 (m), 1136 (m), 1072 (s), 1031 (s), 919 (m), 740 (s).

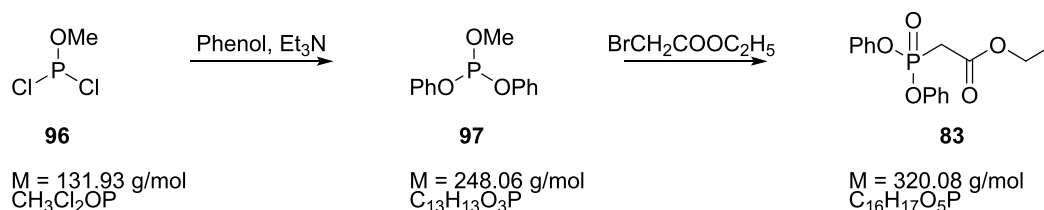
**HRMS** (30 °C, 80 eV)MS [ESI]: C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>6</sub> + Na

gefunden: 656.3932

berechnet: 656.3927

## 3.2.2 Synthesevorschriften der C13-C20 Kette für den Syntheseweg via Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup>

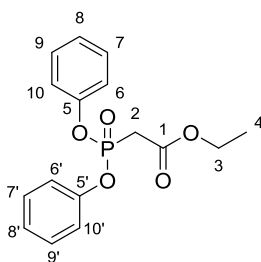
### 3.2.2.1 Synthese von Diphenylphosphono-essigsäureethylester **83**



In einem 2 L Dreihalskolben wurden unter Argon 69.0 g Phenol (0.73 mol, 1.9 Äq.) und 107.1 mL Triethylamin (0.77 mol, 2.0 Äq.) in 500 mL Toluol gelöst und auf  $-10 \text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Langsam wurde eine Lösung aus 50 g Methylchlorphosphit **96** (0.38 mol, 1.0 Äq.) und 200 mL Diethylether dazugetropft, so dass die Temperatur nicht über  $5 \text{ }^\circ\text{C}$  stieg. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 30 min bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht und für weitere 3 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurden die entstandenen Kristalle abfiltriert und zwei Mal mit Toluol gewaschen. Das Filtrat wurde dann über basischem Aluminiumoxid abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das verbliebende Phosphit **97** (78.71 g, 0.32 mol) wurde dann langsam zu 52.8 mL Ethylbromacetat (0.48 mol, 1.2 Äq.) bei  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  hinzugefügt und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige Ethylbromacetat wurde bei  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  (20 mbar) abdestilliert. Anschließend konnte das Produkt **83** über eine Vakuum Destillation gewonnen werden ( $170 \text{ }^\circ\text{C}$  bei  $1.1 \times 10^{-1} \text{ mbar}$ ).

**Ausbeute:** 60.03 g (0.19 mol, 49.9%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.57 (PE:EE, 8:1, Cer-Reagenz).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1.27 (t, 1H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz); 3.27 (d, 2H, H-2, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 21.6 Hz); 4.22 (q, 2H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz); 7.09 – 7.30 (m, 6H, H-7, H-7', H-8, H-8', H-9, H-9'); 7.30 – 7.39 (m, 4H, H-6, H-6', H-10, H-10').

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

165.1 (d, C1, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 6.4 Hz); 150.3 (d, C5, C5', <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 8.5 Hz); 130.1 (C7, C7', C9, C9'); 125.8 (C8, C8'); 120.9 (C6, C6', C10, C10'); 62.3 (C3); 34.4 (d, C2, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 137.1 Hz); 14.3 (C4).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>))

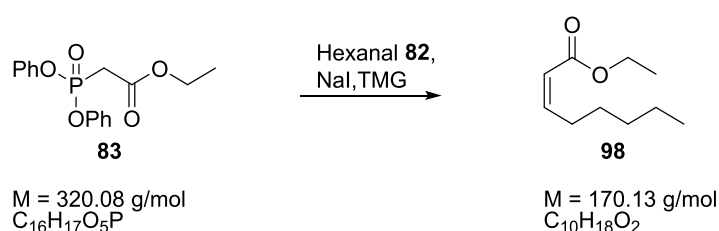
3069 (w), 2985 (w), 2931 (w), 1736 (s), 1590 (m), 1488 (s), 1456 (w), 1397 (w), 1367 (w), 1283 (s), 1209 (m), 1185 (s), 1161 (s), 1114 (m), 1071 (w), 1025 (m), 930 (s), 761 (s), 689 (s).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 343.04 (100) [M+Na], 344.07 (37) [M+Na+H].

Literaturbekannte Substanz.<sup>[106]</sup>

**3.2.2.2 Synthese von *cis*-Oct-2-ensäureethylester **98****

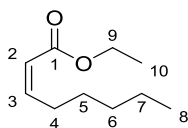


In einem ausgeheizten 250 mL Kolben wurden 740.1 mg (2.32 mmol, 1.1 Äq.) Ethyldiphenylphosphonoacetat **83** und 0.42 g NaI (2.75 mmol, 1.3 Äq.) in 100 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 0.29 g (2.54 mmol, 1.2 Äq.) 1,1,3,3-Tetramethylguanidin zugegeben und für 10 min gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf -78 °C gebracht und nachfolgend 0.21 g (2.12 mmol, 1.0 Äq.) Hexanal **82** dazugegeben, das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei -78 °C gerührt. Der Ansatz wurde mit 30 mL 1 M HCl neutralisiert und auf Raumtemperatur gebracht. Es wurden weitere 30 ml H<sub>2</sub>O hinzugefügt und dann die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und im Vakuum vom Solvens befreit. Die Isomere wurden mittels einer Säulenchromatographie (PE:EE, 10:1) vorgereinigt und konnten anschließend über eine HPLC getrennt werden. Das Verhältnis zwischen dem *cis*- und *trans*-Produkt war 10:1.

**HPLC Daten:** Nucleosil 50/5, 4 x 250 mm; 2% EE/Hex; 2 mL/min; 110 bar; UV = 215 nm; *k*<sub>cis</sub> = 1.42, *k*<sub>trans</sub> = 1.68.

**Ausbeute:** 324.8 mg (1.91 mmol, 85.3%).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.52 (PE:EE, 8:1, Cer-Reagenz).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

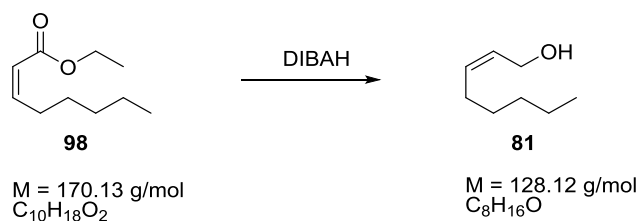
0.81 – 0.95 (m, 3H, H-8); 1.22 – 1.36 (m, 7H, H-6, H-7, H-10); 1.39 – 1.47 (m, 2H, H-5); 2.63 (q, 2H, H-4, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz); 4.15 (q, 2H, H-9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz); 5.74 (d, 1H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5 Hz); 6.20 (dt, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5 Hz).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>))

2954 (w), 2930 (m), 2859 (m), 1721 (s), 1655 (m), 1466 (w), 1367 (w), 1307 (m), 1266 (m), 1202 (m), 1174 (m), 1126 (w), 1047 (m), 987 (w).

Literaturbekannte Substanz.<sup>[107]</sup>

### 3.2.2.3 Synthese von *cis*-Oct-2-en-1-ol **81**

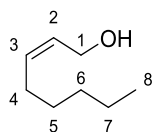


5.42 g (31.83 mmol, 1.0 Äq.) *cis*-Oct-2-ensäureethylester **98** wurden in 30 mL Toluol gelöst. Die Lösung wurde anschließend auf 0 °C gebracht. Über einen Zeitraum von 30 min wurden tropfenweise 66.84 mL einer 1 M Lösung DIBALH in Hexan (66.84 mmol, 2.1 Äq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 Stunde (DC-Kontrolle) gerührt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurden tropfenweise 5 mL MeOH dazugegeben und für 15 min gerührt. Es wurden anschließend 10 mL H<sub>2</sub>O zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur gebracht, während des Aufwärmens wurden tropfenweise 10 mL einer 2 M HCl-Lsg. hinzugefügt bis die Lösung klar wurde. Dann wurden 10 mL THF hinzugefügt und die wässrige und die org. Phase voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Es verblieb ein farbloses Öl. Das Produkt **81** konnte ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet werden.



**Ausbeute:** 3.70 g (28.88 mmol, 90.7%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.21 (PE:EE, 8:1, KMnO<sub>4</sub>).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

5.62 – 5.47 (m, 2H, H-2, H-3); 4.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz, 2H, H-1); 2.05 (dd, 2H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz); 1.39 – 1.19 (m, 6H, H-5, H-6, H-7); 0.87 (t, 3H, H-8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

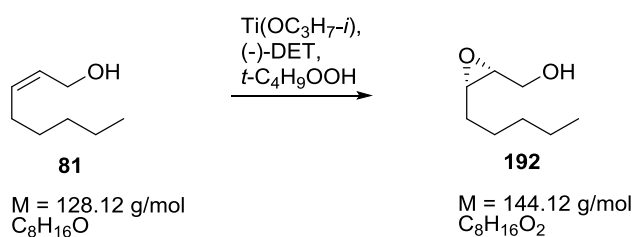
133.1 (C3); 128.3 (C2); 58.48 (C1); 31.4 (C6); 29.2 (C5); 27.3 (C4); 22.5 (C7); 14.0 (C8).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>))

3354 (b), 3015 (w), 2956 (s), 2926 (s), 2858 (s), 1655 (w), 1467 (m), 1015 (s), 727 (m).

Literaturbekannte Substanz.<sup>[108]</sup>

### 3.2.2.4 Synthese von (2*R*,3*S*)-2,3-Epoxyoctan-1-ol **192**



In einem ausgeheizten 500 mL Dreihalskolben wurden unter Argon 8.14 mL (27.63 mmol, 1.0 Äq.) Titanium-tetraisopropoxid in 230 mL Dichlormethan gelöst und auf -20 °C gekühlt.

Nach Erreichen der vorgegebenen Temperatur wurden 5.2 mL (30.39 mmol, 1.1 Äq.) (-)-Diethyltartrat hinzugeführt. Es wurde für 5 min gerührt. Das *cis*-Oct-2-en-1-ol **81** (3.54 g, 27.63 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 15 mL Dichlormethan gelöst und zum Reaktionsgemisch dazugegeben. Es wurde eine 3.3 M Lösung *t*-Butylhydroperoxid in Dichlormethan hergestellt, und davon wurden 6.0 mL (55.26 mmol, 2.0 Äq.) zu der Reaktionslösung hinzugegeben. Es wurde bei -20 °C über 22 h gerührt dann bei -20 °C die Reaktion mit 50 mL einer 10%igen wässrigen Weinsäure-Lsg. neutralisiert und bei -20 °C für weitere 30 min gerührt. Folgend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gebracht und für 1 h weiter gerührt. Dann wurden die Phasen getrennt und die org. Phase nacheinander mit 30 mL Wasser und mit 30 mL Brine gewaschen. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

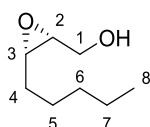
Das Rohprodukt wurde dann in 180 mL Ether gelöst und mit 75 mL einer 1 M NaOH-Lösung bei 0 °C für 30 min gerührt. Die Phasen wurden erneut getrennt und die org. Phase wurde mit Brine (3 x 100 mL) gewaschen. Getrocknet wurde über MgSO<sub>4</sub>. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels einer Säulenchromatographie aufgereinigt (Silicagel, 35% Ether:PE). Als Produkt **192** wurde ein farbloses Öl isoliert.

**Ausbeute:** 2.68 g (18.48 mmol, 64.0%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.23 (Ether:PE, 1:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +5.4^\circ$  ( $c = 1.0$ , 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Literatur:  $[\alpha]_D = +4.3^\circ$  ( $c = 1.0$ , 20 °C, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[26]</sup>



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

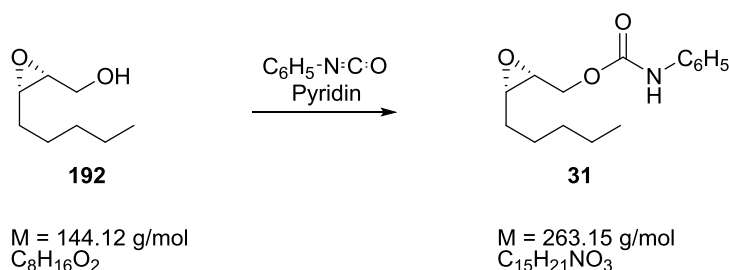
0.87 (t, 3H, H-8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz); 1.16 – 1.56 (m, 8H, H-4, H-5, H-6, H-7); 3.01 (ddd, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz); 3.13 (dt, 1H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.2 Hz), 3.69 – 3.60 (m, 1H, H-1); 3.83 (ddd, 1H, H-1, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.0 Hz).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>))

3410 (b), 2956 (s), 2927 (s), 2859 (s), 1465 (m), 1037 (s).

Literaturbekannte Substanz.<sup>[26]</sup>

### 3.2.2.5 Synthese von O-(2R,3S)-Epoxyoctanyl-N-phenylcarbammat **31**



In einem ausgeheizten 100 mL Kolben wurden unter Argon 2.59 g (17.8 mmol, 1.0 Äq.) (2R,3S)-2,3-Epoxyoctan-1-ol **192** in 30 mL abs. Dichlormethan gelöst. Es wurden nacheinander 3.16 mL (39.1 mmol, 2.2 Äq.) Pyridin und 4.82 mL (44.5 mmol, 2.5 Äq.) Phenylisocyanat dazugegeben und dann bei RT über

16 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 20 mL Diethylether gelöst. Die Ether-Lösung wurde anschließend mit einer 10%igen Kupfer-(II)-sulfat Lösung gewaschen (3 x 100 mL). Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Zum Rückstand wurden 10 mL Diethylether dazugegeben und bei Raumtemperatur 10 min. gerührt, dann konnte der ausgefallene Diphenylharnstoff abfiltriert werden. Mittels eines Rotationsverdampfers wurde erneut das Lösungsmittel entfernt, und das Produkt **31** konnte dann über eine Säulenchromatographie (EE: PE, 1:10) aufgereinigt werden. Das Produkt **31** wurde in Form von farblosen Kristallen isoliert.

**Ausbeute:** 3.08 g (13.1 mmol, 74.2%).

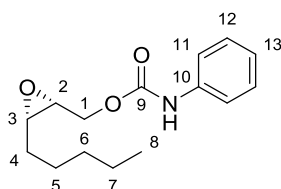
**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.21 (PE:EE, 8:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Schmelzpunkt:** 60-61 °C

Literatur: 63-64 °C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +14.6^\circ$  ( $c = 1.0$ , 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Literatur:  $[\alpha]_D = +18.3^\circ$  ( $c = 1.0$ , 20 °C, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[26]</sup>



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY)  $\delta$  (ppm)

0.90 (t, 3H, H-8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz); 1.43 – 1.28 (m, 4H, H-7, H-6); 1.65 – 1.44 (m, 4H, H-5, H-4); 3.05 (td, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz); 3.24 (dt, 1H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.1 Hz); 4.08 (dd, 1H, H-1, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz); 4.49 (dd, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.8 Hz); 6.76 (s (br), 1H, NH); 7.08 (t, 1H, H-13, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz); 7.35 – 7.28 (m, 2H, H-12); 7.42 – 7.33 (m, 2H, H-11).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC)  $\delta$  (ppm)

14.0 (C8); 22.5 (C6); 26.3 (C5); 28.0 (C4); 31.5 (C7); 54.0 (C2); 56.6 (C3); 63.7 (C1); 118.7 (C11); 123.7 (C13); 129.1 (C12); 137.5 (C10); 153.1 (C9).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>))

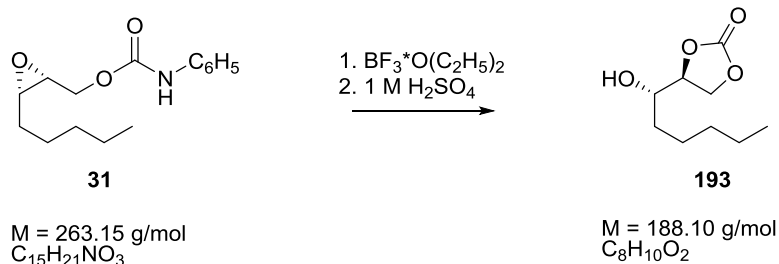
3325 (b), 2955 (m), 2927 (m), 2858 (m), 1735 (s), 1712 (s), 1601 (s), 1541 (s), 1444 (s), 1217 (s), 1065 (s), 753 (s), 692 (s).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 263.1 (100) [M], 526.3 (75) [2M].

Literaturbekannte Substanz.<sup>[26]</sup>

### 3.2.2.6 Synthese von (2S,3S)-1,2,3 Octantriol-1,2-carbonat **193**



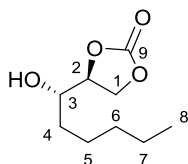
In einem ausgeheizten 100 mL Kolben wurden unter Argon 3.45 g (13.1 mmol, 1.0 Äq.) O-(2*R*,3*S*)-Epoxyoctanyl-N-phenylcarbammat **31** in 30 mL abs. Diethylether gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 3.81 mL (14.4 mmol, 1.1 Äq.) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex tropfenweise dazugegeben. Nach 2 h Rühren wurden 5 mL gekühlte (0 °C) 1 M Schwefelsäure dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Raumtemperatur gebracht und für weitere 45 min gerührt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurden die Phasen getrennt und die org. Phase nacheinander mit 20 mL Wasser und 20 mL Brine gewaschen und anschließend über  $MgSO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt **193** konnte über eine Säulenchromatographie (EE:PE, 3:1) aufgereinigt werden. Das Produkt **193** wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 2.13 g (11.3 mmol, 86.4%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.15 (PE:EE, 1:2,  $KMnO_4$ ).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +27.9^\circ$  ( $c = 1.1$ , 25 °C,  $CH_2Cl_2$ )

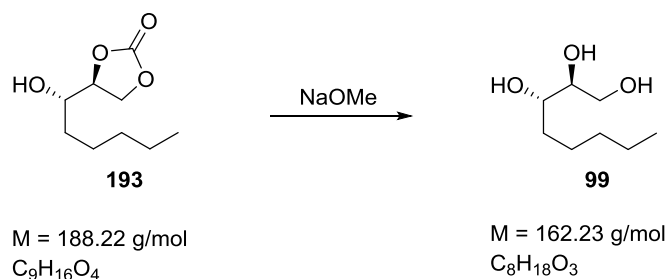
Literatur:  $[\alpha]_D = +29.1^\circ$  ( $c = 1.0$ , 20 °C,  $CHCl_3$ )<sup>[26]</sup>



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ) (COSY)  $\delta$  (ppm)

0.88 (t, 3H, H-8,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz); 1.21 – 1.69 (m, 8H, H-4, H-5, H-6, H-7); 2.56 (d, 1H, H-3,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz); 3.62 (s (br), 1H, OH); 4.37 – 4.53 (m, 2H, H-2); 4.64 (ddd, 1H, H-2,  $^3J_{HH} = 8.3$  Hz,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz,  $^3J_{HH} = 3.2$  Hz).

Literaturbekannte Substanz.<sup>[26]</sup>

3.2.2.7 Synthese von (2*S*,3*S*)-Octan-1,2,3-triol **99**

In einem ausgeheizten 100 mL Schlenkcolben wurden unter Argon 1.42 g (7.55 mmol, 1.0 Äq.) (2*S*,3*S*)-Hydroxycarbonat **193** in 30 mL Methanol p.a. gelöst. Zu der Reaktionslösung wurden 4.25 mL (22.7 mmol, 3.0 Äq.) Natriummethanolat (30%ige-Lsg.) hinzugefügt und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde ein Überschuss an Amberlyst-15 (H<sup>+</sup>) dazugegeben bis der pH-Wert sauer eingestellt war. Das Amberlyst wurde abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels einer Säulenchromatographie aufgereinigt (MeOH:DCM, 1:9). Das Produkt **99** wurde in Form von farblosen Nadeln erhalten.

**Ausbeute:** 0.84 g (5.16 mmol, 68.3%).

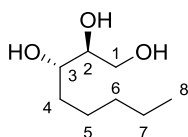
**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.21 (PE:EE, 8:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Schmelzpunkt:** 52-54 °C

Literatur: 53-58 °C<sup>[26]</sup>

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}} = -15.7^\circ$  ( $c = 0.8$ , 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Literatur:  $[\alpha]_{\text{D}} = -17.7^\circ$  ( $c = 1.0$ , 20 °C, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[26]</sup>

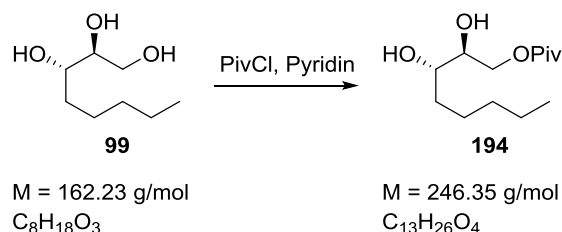


**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

0.87 (t, 3H, H-8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz); 1.24 – 1.51 (m, 8H, H-4, H-5, H-6, H-7); 3.46 – 3.65 (m, 3H, H-1, H-3); 3.69 (m, 1H, H-2); 4.36 (s (br), OH).

Literaturbekannte Substanz.<sup>[26]</sup>

### 3.2.2.8 Synthese von (2*S*,3*S*)-Dihydroxyoctanyl-pivalat **194**



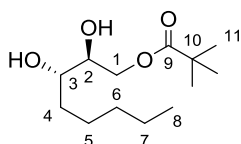
In einem ausgeheizten 50 mL Kolben wurden unter Argon 684.5 mg (4.2 mmol, 1.0 Äq.) Triol **99** in 20 mL abs. Dichlormethan bei 0 °C vorgelegt und mit 4 mL (49.6 mmol, 12.0 Äq.) trockenem Pyridin versetzt. Dann wurde Pivaloylchlorid (0.52 mL, 4.22 mmol, 1.0 Äq.) tropfenweise hinzugefügt. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, 10 mL Toluol wurden hinzugefügt und anschließend wieder im Vakuum entfernt, um das Pyridin azeotrop zu entfernen. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt und dann konnte das Rohprodukt mittels einer Säulenchromatographie aufgereinigt werden (Diethylether:PE, 3:1). Das Produkt **194** konnte als farbloses Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 851.5 mg (3.46 mmol, 82.3%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.25 (PE:Diethylether, 1:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -10.0^\circ$  ( $c = 1.2$ , 20 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Literatur:  $[\alpha]_D = -11.3^\circ$  ( $c = 1.0$ , 20 °C, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[26]</sup>



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (COSY)  $\delta$  (ppm)

0.89 (t, 3H, H-8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz); 1.22 (s, 9H, H-11); 1.28 – 1.38 (m, 5H, H-7, H-6a, H-5); 1.42 – 1.58 (m, 3H, H-6b, H-4); 3.51 – 3.59 (m, 1H, H-3); 3.67 (dt, 1H, H-2, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz); 4.13 (dd, 1H, H-1a, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz); 4.24 (dd, 1H, H-1b, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC)  $\delta$  (ppm)

14.0 (C8), 22.6 (C7), 25.3 (C6), 27.2 (C9), 31.7 (C5), 33.2 (C4), 38.9 (C10), 66.0 (C1), 71.340 (C3), 72.3 (C2), 179.1 (C9).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>))

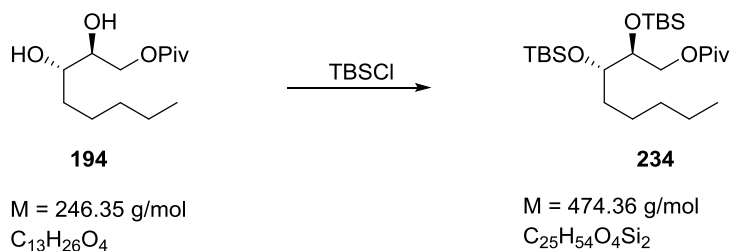
3448 (b), 2957 (m), 2927 (m), 28578 (m), 1732 (s), 1714 (s), 1481 (w), 1460 (w), 1284 (m), 1162 (s), 1070 (s), 1035 (w).

**MS (FD-MS)**

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 269.17 (100) [M+Na].

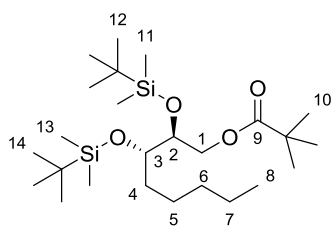
Literaturbekannte Substanz.<sup>[26]</sup>3.2.2.9 Allgemeine Synthesevorschrift zum Schützen von Alkoholen mit einer TBS-Schutzgruppe

Der zu schützende Alkohol (1.0 Äq.) wurde in abs. DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Imidazol (1.4 Äq.) und TBSCl (1.6 Äq.) wurden hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde 10 min bei 0 °C rühren gelassen. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Zum Aufarbeiten wurde die Reaktions-Lsg. in Wasser gegeben und dreimal mit einer EE:PE (1:1) Lösung extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

3.2.2.10 Synthese von (2*S*,3*S*)-2,3-Bis-((*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy)-octanyl-pivalat **234**

Die Reaktion wurde analog zur allgemeinen Synthesevorschrift 3.2.1.9 durchgeführt. Der zu schützende Alkohol **194** (0.89 g, 3.62 mmol) wurde in 20 mL abs. DMF gelöst und anschließend mit 0.32 g (4.7 mmol) Imidazol und 0.82 g (5.43 mmol) TBSCl versetzt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurde der Vorschrift entsprechend aufgearbeitet. Das Produkt konnte mittels einer Säulenchromatographie (PE) aufgereinigt werden. Der silylgeschützte Alkohol **234** konnte als farbloses Öl gewonnen werden.

**Ausbeute:** 1.37 g (2.89 mmol, 79.8%).**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.16 (PE, Cer-Reagenz).**Drehwert:** [α]<sub>D</sub> = -37.2° (c = 1.1, 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)Literatur: [α]<sub>D</sub> = -41.5° (c = 1.0, 20 °C, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[26]</sup>

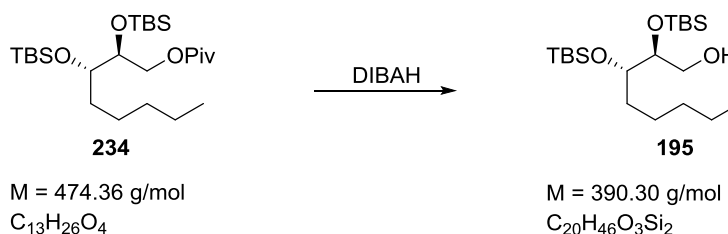


**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

0.04 – 0.09 (m, 12H, H-11, H-13); 0.84 – 0.87 (m, 3H, H-8); 0.87 (s, 9H, H-14); 0.88 (s, 9H, H-12); 1.20 (s, 9H, H-10); 1.24 – 1.34 (m, 6H, H-5, H-6, H-7); 1.37 – 1.48 (m, 1H, H-4); 1.61 – 1.72 (m, 1H, H-4); 3.58 (ddd, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.0 Hz); 3.81 (ddd, 1H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz); 3.94 (dd, 1H, H-1, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz); 4.29 (dd, 1H, H-1, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz).

Literaturbekannte Substanz.<sup>[26]</sup>

### 3.2.2.11 Synthese von (2*S*,3*S*)-2,3-Bis-((*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy)-octan-1-ol **195**



Unter Argon wurden 181.8 mg (0.74 mmol, 1.0 Äq.) (2*S*,3*S*)-2,3-Bis-((*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy)-octanyl-pivalat **234** in 10 mL THF gelöst und anschließend wurde die Lösung auf -78 °C gebracht. Über einen Zeitraum von 30 min wurden im Anschluss 1.9 mL einer 1 M Lösung DIBAH in Hexan (1.85 mmol, 2.5 Äq.) dazugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 1.5 h (DC-Kontrolle) gerührt. Nach Beenden der Reaktionszeit wurden zur Aufarbeitung 0.5 mL MeOH und anschließend 4 mL H<sub>2</sub>O zugegeben und die Lösung wurde auf Raumtemperatur gebracht. Während des Aufwärmens wurde das Reaktionsgemisch tropfenweise mit 2 M HCl versetzt bis die Lösung klar wurde. Es wurden 5 mL THF hinzugefügt und dann die wässrige und die org. Phase voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die org. Phasen wurden vereinigt, mit Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Es verblieb ein farbloses Öl. Das Produkt **195** konnte ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet werden.

**Ausbeute:** 169.8 mg (0.69 mmol, 93.4%).



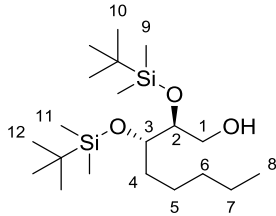
### 3 Experimenteller Teil

---

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.57 (PE:EE = 10:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -27.2^\circ$  ( $c = 1.0$ , 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Literatur:  $[\alpha]_D = -33.2^\circ$  ( $c = 1.0$ , 20 °C, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[26]</sup>



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

0.17 – 0.20 (m, 12H, H-11, H-9); 0.84 – 0.96 (m, 21H, H-8, H-10, H-12); 1.09 – 1.90 (m, 8H, H-4, H-5, H-6, H-7); 3.54 – 3.69 (m, 2H, H-2, H-3); 3.70 – 3.81 (m, 2H, H-1).

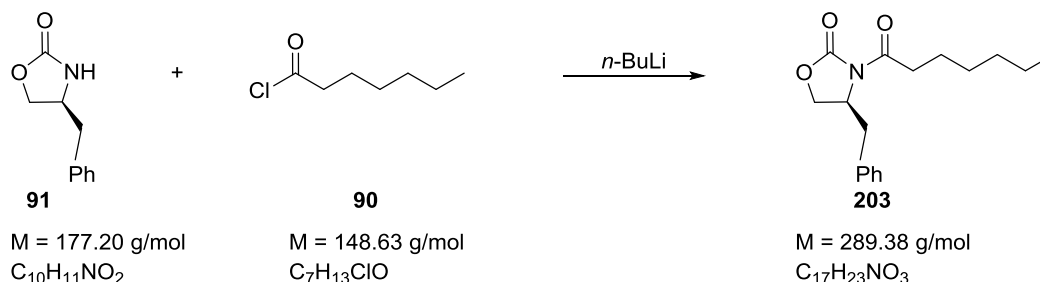
Literaturbekannte Substanz.<sup>[26]</sup>

### 3.2.3 Synthesevorschriften der C13-C20 Kette für den Syntheseweg via HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup>

#### 3.2.3.1 Allgemeine Synthesevorschrift zur Kupplung eines Säurechlorids mit dem Evans-Reagenz

Das in THF gelöste Evans-Reagenz (1.0 Äq.) wurde bei -78 °C für 1.5 h mit *n*-BuLi (1.0 Äq.) gerührt. Danach wurde das Säurechlorid (0.9 Äq.) tropfenweise hinzugefügt. Nach der Zugabe konnte die Kühlung entfernt werden und das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur aufwärmen. Die Reaktionslösung konnte nach 2 h aufgearbeitet werden (DC-Kontrolle). Es wurde mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. neutralisiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

#### 3.2.3.2 Synthese von (4S)-4-Benzyl-3-heptanoyloxazolidin-2-on **203**

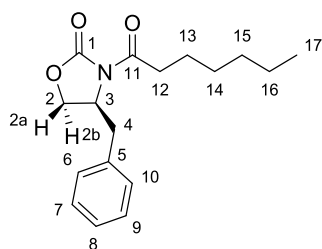


4.0 mL (25.4 mmol) des Säurechlorids **90** wurden analog zur allgemeinen Synthesevorschrift 3.2.3.1 mit dem Evans-Reagenz **91** (5.0 g, 28.2 mmol) und 11.2 mL (28.2 mmol) *n*-BuLi (2.5 M in THF) in 30 mL THF zum Produkt **203** umgesetzt. Das Produkt konnte mittels einer Säulenchromatographie (EE:PE, 1:10) aufgereinigt werden. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 6.71 g (23.2 mmol, 93.1%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.68 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}} = +65.5^\circ$  ( $c = 1.0$ , 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

0.91 (t, 3H, H-17); 1.27 - 1.42 (m, 6H, H-14, H-15, H-16); 1.69 (p, 2H, H-13, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz); 2.76 (dd, 1H, H-2a, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.4 Hz); 2.80 - 3.06 (m, 2H, H-12), 3.30 (dd, 1H, H-2b, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.4 Hz), 4.14 - 4.24 (m, 2H, H-4), 4.67 (ddt, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.4 Hz), 7.19 - 7.23 (m, 2H, H-6, H-10), 7.27 - 7.37 (m, 3H, H-7, H-8, H-9).

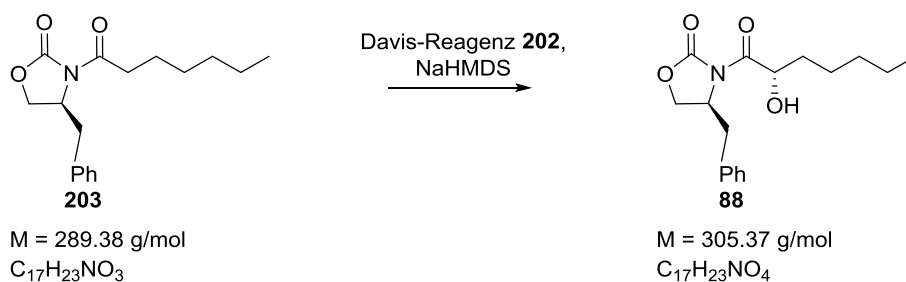
**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 289.3 (100) [M], 290.3 (17) [M+H].

Literaturbekannte Substanz.<sup>[56,109,109]</sup>

**3.2.3.3 Allgemeine Synthesevorschrift zur enantioselektiven α-Hydroxylierung**

Das Carboximid (1.0 Äq.) wurde in THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Tropfenweise wurde NaHMDS (1.3 Äq.) hinzugefügt und anschließend für 30 min gerührt. Das Davis-Reagenz (1.3 Äq.) wurde in THF gelöst und anschließend tropfenweise zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Nach 2.5 h (DC-Kontrolle) konnte die Reaktion aufgearbeitet werden. Es wurde eine 0.5 M *p*-Toluolsulfonsäurelsg. (in THF) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lsg. gegeben und die Reaktionslösung nacheinander dreimal mit Wasser, einmal mit 1 M HCl und einmal mit Brine gewaschen. Die org. Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt konnte mittels einer Säulenchromatographie aufgereinigt werden.

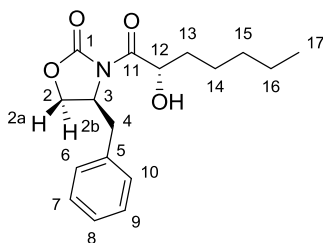
**3.2.3.4 Synthese von (4*S*)-4-Benzyl-3-((2*S*)-2-hydroxyheptanoyl)-oxazolidin-2-on **88****

Die Reaktion wurde analog zur allgemeinen Synthesevorschrift 3.2.3.3 durchgeführt. Das Carboximid **203** (6.71 g, 23.2 mmol) wurde in 40 mL THF gelöst und anschließend wurden 14.4 mL (28.5 mmol) einer 2 M-Lsg. NaHMDS hinzugefügt. Das Davis-Reagenz **202** (7.69 g, 29.4 mmol) wurde in 25 mL THF gelöst und zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Es wurden 250 mL einer 0.5 M *p*-Toluolsulfonsäurelsg. (in THF) dazugegeben und dann das Reaktionsgemisch in 400 mL einer PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lsg. gelöst. Die Aufarbeitung des Produkts verlief entsprechend der oben angegebenen Synthesevorschrift 3.2.3.3. Das Produkt konnte mittels einer Säulenchromatographie aufgereinigt werden. Die Säulenchromatographie wurde zu Beginn mit 1:20 EE:PE durchgeführt und der Lösungsmittelgradient stufenweise während der Chromatographie auf 1:5 EE:PE umgestellt. Erhalten wurde das Produkt **88** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 4.67 g (15.3 mmol, 68.5 %).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.47 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +52.2° (c = 1.0, 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

0.84 – 0.94 (m, 3H, H-17); 1.17 – 1.40 (m, 4H, H-15, H-16); 1.44 – 1.54 (m, 2H, H-14); 1.54 – 1.64 (m, 1H, H-13); 1.74 – 1.87 (m, 1H, H-13); 2.84 (dd, 1H, H-2a, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.4 Hz); 3.32 (dd, 1H, H-2b, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz); 4.22 - 4.32 (m, 2H, H-4); 4.67 (ddt, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.1 Hz); 5.00 (dd, 1H, H-12, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz); 7.17 – 7.25 (m, 2H, H-6, H-10); 7.28 – 7.43 (m, 3H, H-7, H-8, H-9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC)  $\delta$  (ppm)

14.2 (C17); 22.7 (C16); 25.1 (C14); 31.6 (C15); 34.4 (C13); 37.6 (C2); 55.7 (C3); 67.1 (C4); 71.0 (C12); 127.7 (C8); 129.2 (C9, C7); 129.6 (C10, C6); 134.9 (C5); 153.3 (C1); 175.2 (C11).

**IR** ( $\nu$  cm<sup>-1</sup>)

3255 (b), 2957 (m), 2928 (m), 2861 (m), 1781 (s), 1699 (s), 1449 (m), 1390 (m), 1351 (m), 1214 (m), 1166 (s), 754 (s).

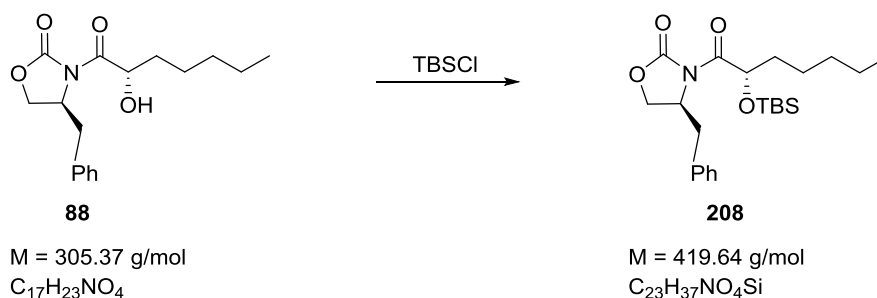
**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 305.20 (100) [M].

**HRMS** (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> + Na	gefunden:	328.1516
	berechnet:	328.1525

### 3.2.3.5 Synthese von (4*S*)-4-Benzyl-3-((2*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-heptanoyl)-oxazolidin-2-on **208**

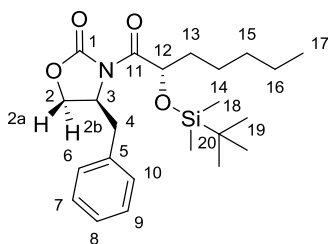


Die Reaktion wurde analog zur allgemeinen Synthesevorschrift 3.2.1.9 durchgeführt. Der zu schützende Alkohol **88** (3.35 g, 10.97 mmol) wurde in 50 mL abs. DMF gelöst und anschließend mit 1.01 g (14.88 mmol) Imidazol und 2.69 g (17.84 mmol) TBSCl versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Vorschrift entsprechend aufgearbeitet. Das Produkt konnte mittels einer Säulenchromatographie (EE:PE, 1:50) aufgereinigt werden. Der silylgeschützte Alkohol **208** konnte als farbloses Wachs gewonnen werden.

**Ausbeute:** 3.69 g (8.79 mmol, 80.1%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.67 (PE:EE, 2:1, Cer-Reagenz).

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}} = +11.6^{\circ}$  ( $c = 1.0$ , 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

0.10 (d, 6H, H-18, <sup>2</sup>J<sub>H<sub>Si</sub></sub> = 8.0 Hz); 0.86 – 0.90 (m, 3H, H-17); 0.95 (s, 9H, H-19); 1.21 – 1.37 (m, 2H, H-16); 1.38 – 1.56 (m, 2H, H-15); 1.57 – 1.63 (m, 2H, H-14); 1.63 – 1.75 (m, 2H, H-13); 2.70 (dd, 1H, H-2a, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.1 Hz); 3.41 (dd, 1H, H-2b, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz); 4.16 – 4.25 (m, 2H, H-4); 4.62 (ddt, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz); 5.37 (dd, 1H, H-12, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.5 Hz); 7.22 – 7.25 (m, 2H, H-6, H-10); 7.28 – 7.29 (m, 1H, H-8); 7.29 – 7.37 (m, 2H, H-7, H-9).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC) δ (ppm)

-4.9 (C18, <sup>2</sup>J<sub>Csi</sub> = 8.5 Hz); 14.0 (C17); 18.4 (C19); 22.5 (C16); 25.2 (C15); 25.8 (C20); 31.4 (C14); 35.3 (C13); 37.7 (C2); 55.6 (C3); 65.5 (C4); 71.4 (C12); 127.4 (C8); 129.0 (C9, C7); 129.5 (C10, C6); 135.3 (C5); 153.1 (C1); 174.5 (C11).

IR (ν (cm<sup>-1</sup>))

2956 (m), 2929 (m), 2858 (m), 1783 (s), 1743 (m), 1713 (m), 1471 (m), 1389 (m), 1349 (m), 1249 (s), 1211 (m), 1146 (m), 1106(s), 1012 (w), 963 (w), 913 (w), 837 (s), 778 (s), 741 (m), 701 (m).

HRMS (30 °C, 80 eV)

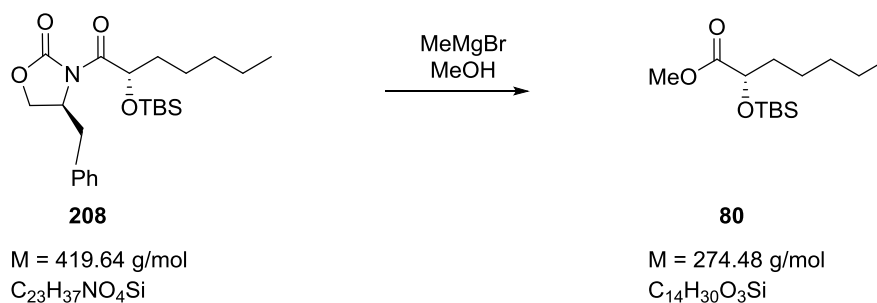
MS [ESI]: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Si + Na

gefunden: 442.2405

berechnet: 442.2390

### 3.2.3.6 Synthese von (2S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-heptansäuremethylester **80**

#### Methode A



Das Oxazolidinon **208** (353.2 mg, 0.842 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einer Lösung aus 8 mL abs. MeOH und 10 mL abs. DCM gelöst. Darauf folgend wurden 0.46 mL (1.377 mmol, 1.6 Äq.) MeMgBr (3 M in Diethylether) hinzugegeben. Nach 30 min wurde die Reaktion mit 15 mL Natriumbisulfat-Lsg. (1 M) neutralisiert. Das org. Lösungsmittel wurde im Vakuum destilliert und die verbliebene wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt **80** über eine Säulenchromatographie (EE:PE, 1:40) aufgereinigt.

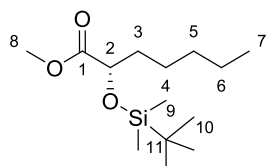
**Ausbeute:** 39.4 mg (0.129 mmol, 30.7%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.64 (PE:EE, 10:1, Cer-Reagenz).

**Drehwert:** [α]<sub>D</sub> = -29.0° (c = 1.0, 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Literatur: [α]<sub>D</sub> = -31.2° (c = 1.0, 23 °C, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[110]</sup>

### 3 Experimenteller Teil



#### $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)

0.06 (d, 6H, H-9,  $^2J_{\text{HSi}} = 9.5$  Hz), 0.85 – 0.93 (m, 12H, H-7, H-10), 1.20 – 1.46 (m, 6H, H-4, H-5, H-6), 1.64 – 1.72 (m, 2H, H-3), 3.71 (s, 3H, H-8), 4.19 (dd, 1H, H-2,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.6$  Hz).

#### $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) (HSQC, HMBC) $\delta$ (ppm)

-5.1 (d, 2C, C-9, C-10,  $J_{\text{CSi}} = 38.1$  Hz); 14.0 (C7); 22.5 (C6); 24.8 (C4); 25.7 (3-C, C10); 31.5 (C5); 35.2 (C3); 51.7 (C8); 72.3 (C2); 77.4 (C11); 174.5 (C1).

#### IR ( $\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ ))

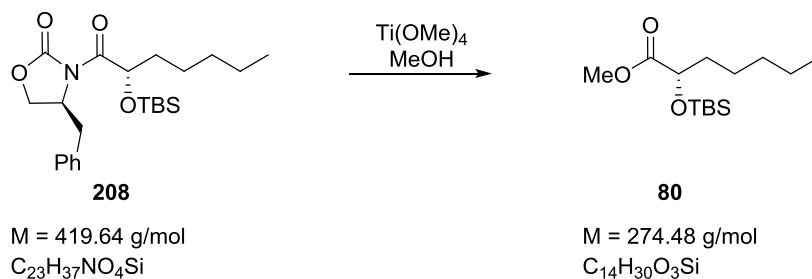
2955 (s), 2931 (s), 2902 (m), 2890 (m), 2859 (m), 1759 (s), 1471 (w), 1258 (s), 1195 (m), 1145 (s), 1105 (m), 838 (s), 779 (s).

#### MS (FD-MS)

5 kV/8 mA/min:  $m/z$  (%): 217.21 (100) [ $\text{M-H}^+ - 3\text{Me}$ ].

Literaturbekannte Substanz.<sup>[110]</sup>

#### Methode B



76.30 mg (0.18 mmol, 1.0 Äq.) des Oxazolidinons **208** wurden in 10 mL MeOH gelöst und mit 13.50 mg (0.08 mmol, 2.2 Äq.)  $\text{Ti}(\text{OMe})_4$  versetzt. Die Lösung wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt und nach Beendigung der Reaktion das Lösungsmittel abdestilliert und durch 10 ml Ethylacetat ersetzt. Dem Reaktionsgemisch wurden 10 mL 1 M HCl-Lsg. hinzugefügt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gewaschen und anschließend über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt **80** konnte mittels einer Säulenchromatographie (EE:PE, 1:40) aufgereinigt werden.

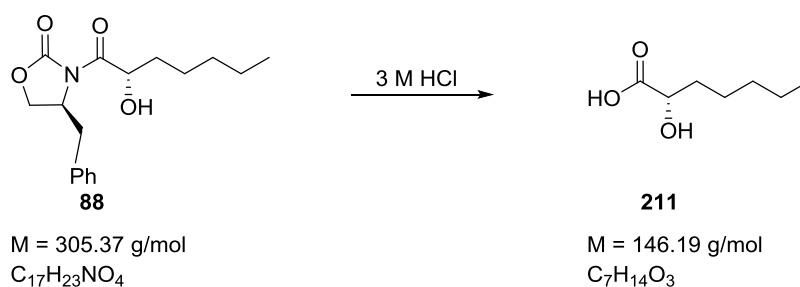
**Ausbeute:** 4.60 mg (0.02 mmol, 9.1%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.64 (PE:EE, 10:1, Cer-Reagenz).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -29.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  
Literatur:  $[\alpha]_D = -31.2^\circ$  ( $c = 1.0$ , 23 °C, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[110]</sup>

Weitere analytische Daten siehe Kap. 3.2.3.6 Methode A.

### 3.2.3.7 Synthese von (2S)-2-Hydroxyheptansäure **211**



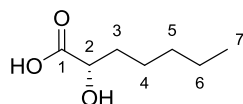
Das Oxazolidinon **88** (963.2 mg, 3.41 mmol) wurde in 20 mL 3 M HCl suspendiert und 48 h unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde nach Beendigung der Reaktion abgekühlt und anschließend dreimal mit jeweils 15 mL DCM extrahiert. Die org. Phasen wurden vereinigt und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Produkt mittels einer Säulenchromatographie aufgereinigt. Die Säulenchromatographie wurde zuerst mit EE:PE 1:2 durchgeführt, sobald das Produkt **211** anfang zu eluieren, wurde das Lösungsmittel auf EE:PE 1:1 umgestellt. Das Produkt **211** wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 393.9 mg (2.70 mmol, 79.2%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.18 (PE:EE, 1:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -13.8^\circ$  ( $c = 1.0$ , 30 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  
Literatur:  $[\alpha]_D = -12.8^\circ$  ( $c = 2.1$ , CHCl<sub>3</sub>)<sup>[111]</sup>





**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

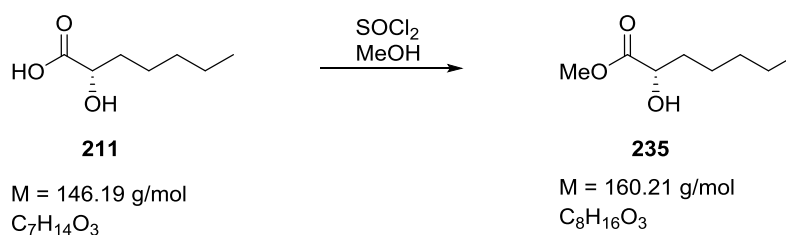
0.91 (t, 3H, H-7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz), 1.29 – 1.37 (m, 4H, H-5, H-6), 1.39 – 1.53 (m, 2H, H-4), 1.63 – 1.77 (m, 1H, H-3), 1.79 – 1.92 (m, 1H, H-3), 4.28 (dd, 1H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 147.2 (100) [M+H].

Literaturbekannte Substanz.<sup>[111]</sup>

### 3.2.3.8 Synthese von (2S)-2-Hydroxyheptansäuremethylester **235**



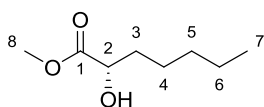
272.7 mg (1.87 mmol, 1.0 Äq.) Säure **211** wurden in 6 mL MeOH gelöst und auf 0 °C gekühlt. Das Thionylchlorid (244.3 mg, 2.05 mmol, 1.1 Äq.) wurde langsam dazugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gebracht und für 24 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das MeOH im Vakuum entfernt und durch 10 mL Ethylacetat ersetzt. Die org. Phase wurde mit einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen und anschließend die wässrige Phase zweimal (jeweils 10 mL) mit Ethylacetat extrahiert. Die org. Phasen wurden vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Produkt **235** musste nicht weiter aufgereinigt werden und wurde als leicht gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 260.08 mg (1.62 mmol, 87.3%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.55 (PE:EE, 1:1, Cer-Reagenz).

**Drehwert:** [α]<sub>D</sub> = -21.7° (c = 2.0, 30 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Literatur: [α]<sub>D</sub> = -12.8° (c = 2.1, 24 °C, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[112]</sup>



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

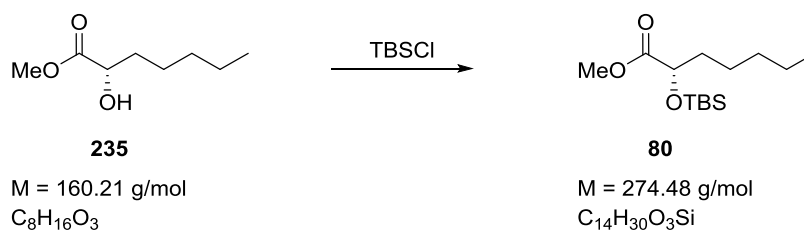
0.90 (t, 3H, H-7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz); 1.23 – 1.35 (m, 4H, H-5, H-6); 1.38 – 1.48 (m, 2H, H-4); 1.57 – 1.67 (m, 1H, H-3); 1.72 – 1.82 (m, 1H, H-3); 3.79 (s, 3H, H-8); 4.19 (dd, 1H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 161.2 (100) [M+H].

Literaturbekannte Substanz.<sup>[112]</sup>

### 3.2.3.8 Synthese von (2*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-heptansäuremethylester **80**



Die Reaktion wurde analog zur allgemeinen Synthesevorschrift zum Schützen von Alkoholen mit einer TBS-Schutzgruppe (Kap. 3.2.1.9) durchgeführt. Der zu schützende Alkohol **235** (269.8 mg, 1.69 mmol) wurde in 7 mL abs. DMF gelöst und anschließend mit 380.9 mg (2.19 mmol) Imidazol und 149.1 mg (2.53 mmol) TBSCl versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Vorschrift entsprechend aufgearbeitet. Das Produkt konnte mittels einer Säulenchromatographie (EE:PE, 1:50) aufgereinigt werden. Der silylgeschützte Alkohol **80** konnte als farbloses Wachs gewonnen werden.

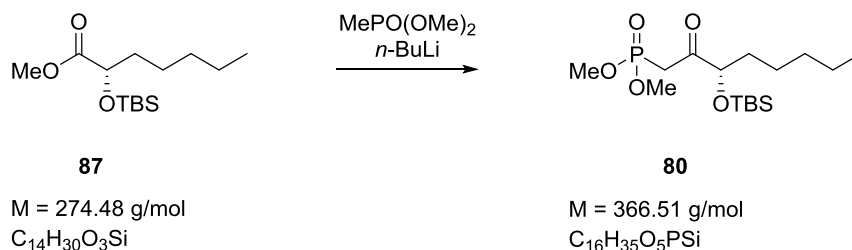
**Ausbeute:** 313.6 mg (1.35 mmol, 79.9%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.64 (PE:EE, 10:1, Cer-Reagenz).

**Drehwert:** [α]<sub>D</sub> = -30.3° (c = 1.0, 23 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Literatur: [α]<sub>D</sub> = -31.2° (c = 1.0, 23 °C, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[110]</sup>

Weitere analytische Daten siehe Kap. 3.2.3.6 Methode A.

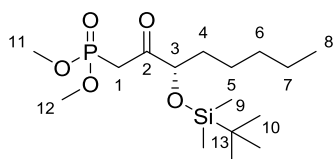
3.2.3.9 Synthese von 3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-2-oxo-octanphosphorsäuredimethylester **80**

0.22 mL (2.07 mmol, 6.5 Äq.) Dimethylmethanphosphonat wurden in 5 mL THF gelöst und bei -78 °C für 1 h mit 0.83 mL (2.07 mmol, 6.5 Äq.) *n*-BuLi (2.5 M in Hexan) gerührt. Danach wurden 86.4 mg (0.315 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **87** (in 1 mL THF) gelöst, tropfenweise dazugegeben und für eine weitere Stunde bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde die Kühlung entfernt und für 2 h weiter reagieren gelassen. Es wurde mit 3 mL H<sub>2</sub>O versetzt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde dann zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 5 mL Brine gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und das Produkt konnte dann mittels einer Säulenchromatographie gewonnen werden. Die Säulenchromatographie wurde mit EE:PE (1:2) durchgeführt, sobald das Produkt anfang zu eluieren wurde das Lösungsmittel-Gemisch auf 1:1 umgestellt. Erhalten wurde das Produkt **80** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 315.7 mg (0.86 mmol, 75.8%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.18 (PE:EE, 2:1, Cer-Reagenz).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = 10.4^\circ$  ( $c = 2.3$ , 20 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

0.07 (d, 6H, H-9, <sup>2</sup>J<sub>Hsi</sub> = 2.7 Hz); 0.83 – 0.92 (m, 3H, H-8); 0.92 (s, 9H, H-10); 1.22 – 1.38 (m, 6H, H-5, H-6, H-7); 1.61 – 1.69 (m, 2H, H-4); 3.14 (dd, 1H, H-1A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 21.8 Hz); 3.35 (dd, 1H, H-1B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 20.3 Hz); 3.79 (dd, 6H, H-11, H-12, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 11.2 Hz); 4.10 (dd, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC) δ (ppm)

-4.8 (2C, C-9); 14.1 (C8); 18.2 (C1); 22.6 (C7); 24.5 (C5); 25.9 (3C, C-10), 31.8 (C6); 34.3 (C4); 53.0, 53.2 (2C, C-11, C-12); 77.4 (C13); 79.0 (C3); 205.1 (C2).

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ))

2956 (s), 2933 (s), 2857 (m), 1721 (s), 1471 (w), 1390 (w), 1259 (s), 1096 (m), 1057 (m), 1035 (s), 871 (w), 839 (m), 779 (m).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 309.2 (100) [M-tBu-H], 367.2 (25) [M+H].

**HRMS** (30 °C, 80 eV)

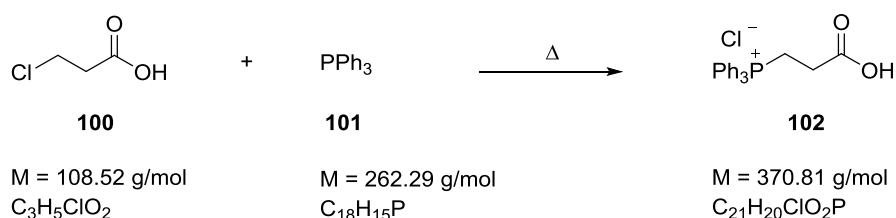
MS [ESI]:  $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{PSi} + \text{Na}$

gefunden: 389.1889

berechnet: 389.1889

### 3.2.4 Synthesevorschriften der alternativen Fluorphenyl-C13-C20 Kette für den Syntheseweg via HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup>

#### 3.2.4.1 Synthese von 2-(Hydroxycarbonyl)-ethyl-triphenylphosphoniumchlorid **102**



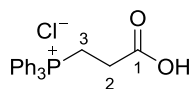
In einem 500 mL Kolben wurden 19.92 g (0.076 mol, 0.8 Äq.) Triphenylphosphin **101** und 10.0 g (0.092 mol, 1.0 Äq.) 3-Chlorpropionsäure **100** in 200 mL Toluol gelöst und 24 h unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und das Lösungsmittel anschließend abdekantiert. Der ausgefallene Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen. Dann wurde der Feststoff in wenig DCM gelöst und über Nacht stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und mit kaltem Diethylether gewaschen. Das Produkt **102** wurde in Form farbloser Kristalle isoliert.

**Ausbeute:** 26.50 g (0.072 mol, 94.0%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.16 (EE:MeOH, 1:1, Cer-Reagenz).

**Schmelzpunkt:** 185.4 °C

Literatur: 196 – 198 °C<sup>[35]</sup>



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

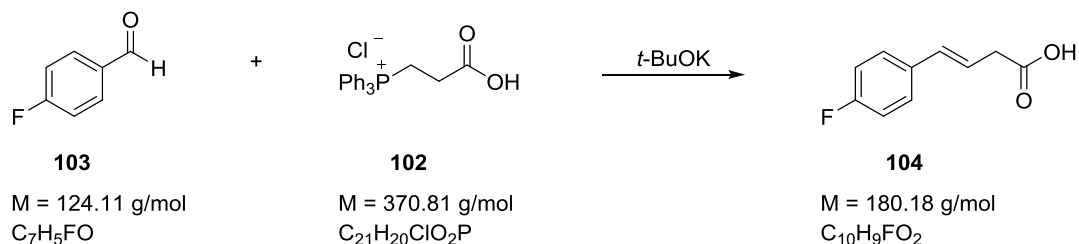
3.07 – 3.23 (m, 2H, H-2); 3.61 – 3.79 (m, 2H, H-3); 7.66 – 7.88 (m, 15H, 3Ph).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 262.1 (100) [M-Ph], 335.2 (61) [M], 669.3 (36) [2M-H].

Literaturbekannte Substanz.<sup>[35]</sup>

### 3.2.4.2 Synthese von (*E*)-4-(4-Fluorphenyl)-but-3-ensäure **104**



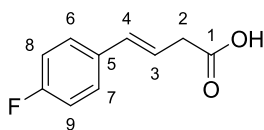
4-Fluorbenzaldehyd **103** (2.60 g, 21.0 mmol, 1.0 Äq.) und (2-Carboxyethyl)-triphenylphosphoniumchlorid **102** (8.02 g, 22.1 mmol, 1.1 Äq.) wurden in 50 mL THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Kalium-*tert*-butanolat (4.94 g, 44.2 mmol, 2.2 Äq.) wurde in 50 mL THF gelöst und tropfenweise zum Reaktionsgemisch hinzugefügt. Nach 1 h Stunde wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser gegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wäss. Phase wurde zweimal jeweils mit 20 mL Diethylether gewaschen und anschließend die wäss. Phase mittels HCl auf pH 2 gebracht. Die wäss. Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde dann mit 1 M HCl-Lsg. gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der verbliebene Feststoff wurde aus H<sub>2</sub>O: EtOH (1:1) umkristallisiert. Das Produkt **104** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 1.07g (5.94 mmol, 28.2%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.60 (EE, Cer-Reagenz).

**Schmelzpunkt:** 110.0 – 111.5 °C

Literatur: 114 – 115 °C<sup>[113]</sup>



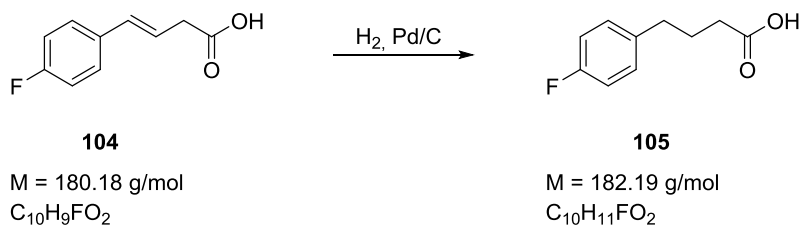
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

3.29 (dd, 2H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz); 6.15 – 6.26 (m, 1H, H-3); 6.49 (d, 1H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.9 Hz); 6.96 – 7.04 (m, 2H, H-8, H-9); 7.34 (dd, 2H, H-6, H-7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 180.2 (100) [M].

Literaturbekannte Substanz.<sup>[113]</sup>

3.2.4.3 Synthese von 4-(4-Fluorphenyl)-butansäure **105**

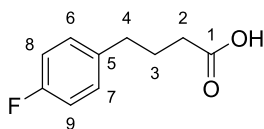
(*E*)-4-(4-Fluorphenyl)-3-butensäure **104** (0.21 g, 1.14 mmol, 1.0 Äq.) wurden mit 40.2 mg Pd/C (10 gew.%) in 30 mL EtOH vermengt und 3.5 h bei 4 bar H<sub>2</sub>-Druck gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mittels einer mit zwei Filterpapieren belegten Fritte abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **105** wurde in Form von farblosen Nadeln erhalten.

**Ausbeute:** 0,207 g (1.13 mmol, 99.5%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.47 (PE:EE, 2:1, Cer-Reagenz).

**Schmelzpunkt:** 32.5 °C

Literatur: 30 °C<sup>[114]</sup>



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1.94 (p, 2H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz); 2.37 (t, 2H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz); 2.65 (t, 2H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz);  
 6.90 – 7.04 (m, 2H, H-6, H-7); 7.09 – 7.18 (m, 2H, H-8, H-9).

**MS** (FD-MS)

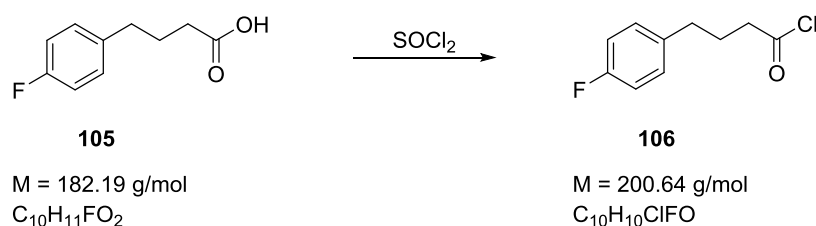
5 kV/8 mA/min: m/z (%): 182.2 (100) [M].

Literaturbekannte Substanz.<sup>[115]</sup>

### 3.2.4.4 Synthese von (4S)-4-Benzyl-3-(4-(4-fluorphenyl)-butanoyl)-oxazolidin-2-on 213

#### A. Synthese des Säurechlorids 106 mit Thionylchlorid und anschließender Kupplung

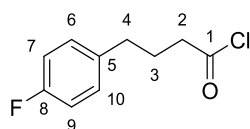
##### A1. Synthese von 4-(4-Fluorphenyl)-butansäurechlorid 106 mittels Thionylchlorid



Zur Herstellung des Säurechlorids **106** wurden 0.918 g (5.0 mmol, 1.0 Äq.) der Säure **105** in einem 25 ml Schlenk-Kolben vorgelegt und mit 0.9 mL (12.6 mmol, 2.5 Äq.) Thionylchlorid versetzt. Es wurde 3 h unter Rückfluss gekocht und anschließend das überschüssige Thionylchlorid im Ölpumpenvakuum entfernt, letzte Reste wurden mit Toluol ausgeschleppt. Das Säurechlorid **106** konnte als farbloses Öl durch eine Vakuumdestillation gewonnen werden.

**Ausbeute:** 0.374 g (1.9 mmol, 37.2%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.73 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).



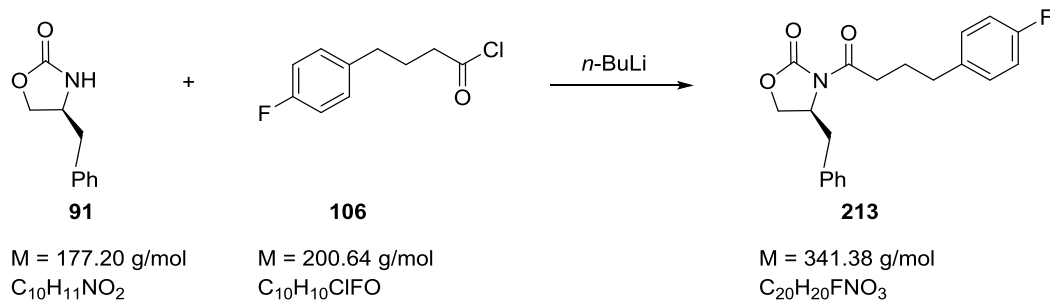
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

2.09 – 1.95 (m, 2H, H-3); 2.66 (t, 2H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz); 2.89 (t, 2H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz); 6.95 – 7.04 (m, 2H, H-9, H-7); 7.07 – 7.17 (m, 2H, H-6, H-10).

Da es sich bei dieser Verbindung um eine hydrolyseempfindliche Verbindung handelt, konnten keine weiteren analytischen Daten aufgenommen werden.

Literaturbekannte Substanz.<sup>[114]</sup>



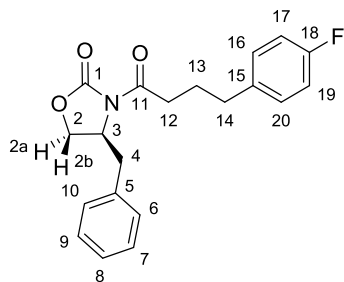
A2. Kupplung mit dem Evans-Reagenz **91**

Die Reaktion wurde analog zur allgemeinen Synthesevorschrift (Kap. 3.2.3.1) durchgeführt. Es wurden 0.374 g (1.9 mmol) des Säurechlorids **106** zum mit 0.9 mL (2.2 mmol) *n*-BuLi (2.5 M in THF) deprotonierten Evans-Reagenz **91** (0.360 g, 2.2 mmol) hinzugefügt. Das Produkt konnte mittels einer Säulenchromatographie (EE:PE, 1:10) aufgereinigt werden. Das Produkt **213** wurde als farbloses Wachs erhalten.

**Ausbeute:** 0.297 g (0.9 mmol, 47.1 %).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.57 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}} = +51.0^{\circ}$  ( $c = 1.0$ , 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1.95 – 2.06 (m, 2H, H-13); 2.69 (t, 2H, H-14, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz); 2.75 (dd, 1H, H-2b, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.6 Hz); 2.87 – 3.08 (m, 2H, H-12); 3.30 (dd, 1H, H-2a, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.4 Hz); 4.14 - 4.24 (m, 2H, H-4); 4.67 (ddt, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.4 Hz); 6.94 – 7.02 (m, 2H, H-16, H-20); 7.13 – 7.17 (m, 2H, H-17, H-19); 7.17 – 7.23 (m, 2H, H-6, H-10); 7.27 - 7.37 (m, 3H, H-7, H-8, H-9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC) δ (ppm)

26.1 (C13); 34.5 (C14); 35.0 (C12); 38.1 (C2); 55.3 (C3); 66.4 (C4); 115.3 (C17, C19, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 7.6 Hz); 127.5 (C8); 129.5 (C6, C10); 129.6 (C7, C9); 130.0 (d, C16, C20, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 7.6 Hz); 135.4 (C5); 137.2 (C15); 153.6 (C1); 165.1 (d, C18, J<sub>CF</sub> = 259.5 Hz); 173.1 (C11).

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ))

2931 (w), 1780 (m), 1594 (m), 1509 (s), 1337 (s), 1291 (m), 1220 (m), 1112 (m), 851 (m), 722 (m), 669 (m).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min:  $m/z$  (%): 341.2 (100) [M].

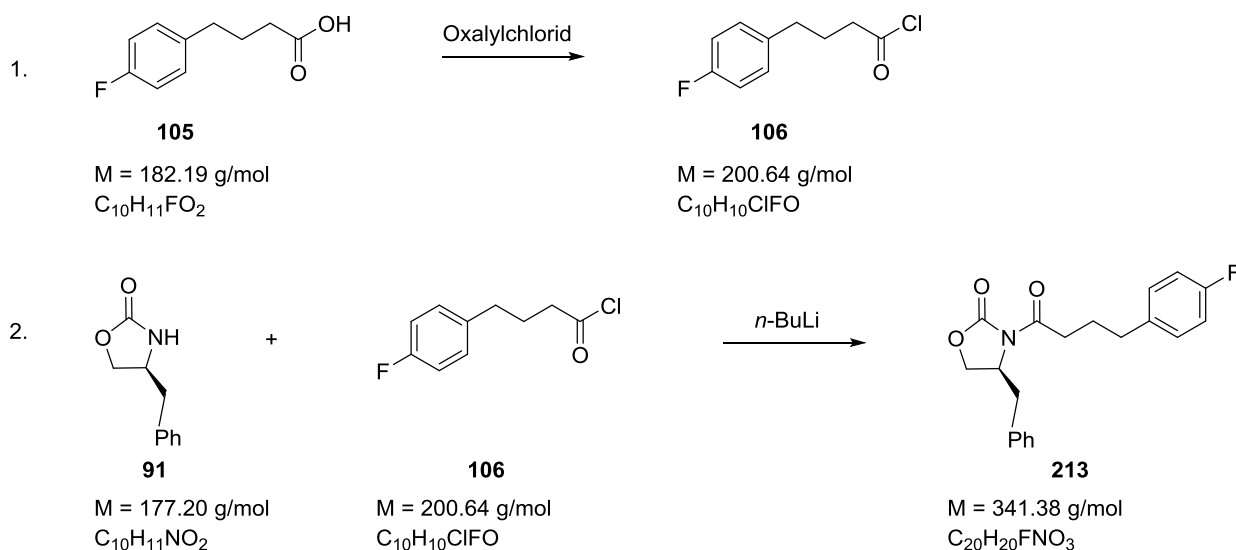
**HRMS** (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]:  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{F} + \text{Na}$

gefunden: 328.1516

berechnet: 328.1525

## B. Synthese des Säurechlorids **106** mit Oxalylchlorid und anschließender Kupplung



5.75 g (31.59 mmol, 1.0 Äq.) der 4-(4-Fluorphenyl)-butansäure **105** wurden in 15 ml abs. DCM gelöst und mit einem Tropfen Dimethylformamid versetzt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und langsam, über 45 min, wurden 3.5 mL (40.45 mmol, 1.3 Äq.) Oxalylchlorid zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das verbliebene Produkt konnte direkt weiter umgesetzt werden.

Die Kupplung mit dem Evans-Reagenz **198** wurde analog zur allgemeinen Synthesevorschrift Kap. 3.2.3.1 durchgeführt. Das Evans-Reagenz **198** (6.84 g, 38.63 mmol, 1.2 Äq.) wurde mit 15.4 mL (38.6 mmol, 1.2 Äq.) *n*-BuLi (2.5 M in THF) und anschließend mit dem roh erhaltenen Säurechlorid **106** versetzt.

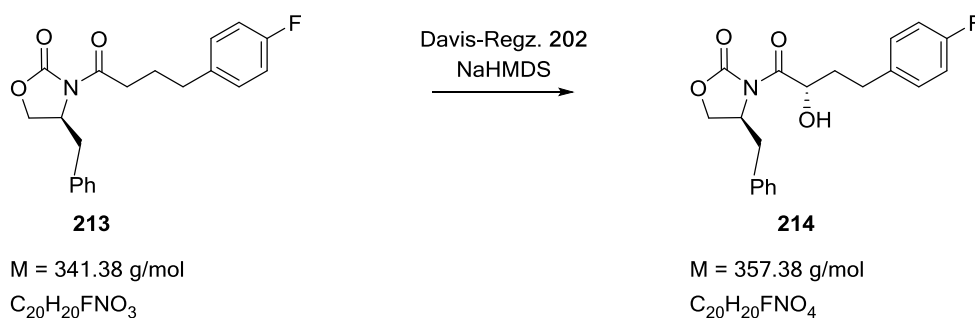
Das Produkt konnte mittels einer Säulenchromatographie aufgereinigt werden. Chromatographiert wurde zu Beginn mit 1:8 EE:PE und der Lösungsmittelgradient stufenweise auf 1:5 EE:PE umgestellt. Das Produkt **213** wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 7.43 g (21.78 mmol, 69.0%).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +48.2^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Für weitere analytische Daten siehe Kap. 3.2.4.4 A2.

3.2.4.5 Synthese von (4*S*)-4-Benzyl-3-((2*S*)-4-(4-fluorphenyl)-2-hydroxybutanoyl)-oxazolidin-2-on **214**

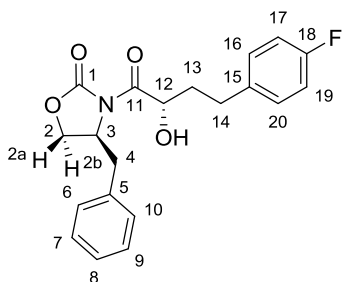


Die Reaktion wurde analog zur allgemeinen Synthesevorschrift zur enantioselektiven  $\alpha$ -Hydroxylierung mittels Davis-Reagenz **202** (Kap. 3.2.3.3) durchgeführt. Das Carboximid **213** (297.0 mg, 0.9 mmol) wurde in 20 mL THF gelöst und anschließend wurden 0.54 mL (1.1 mmol) NaHMDS (2 M in THF) hinzugefügt. Das Davis-Reagenz **202** (355.2 mg, 1.4 mmol) wurde in 10 mL THF gelöst und zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Es wurden 5 mL einer 0.5 M *p*-Toluolsulfonsäurelsg. (in THF) dazugegeben und dann wurde das Reaktionsgemisch in 20 mL einer PE/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Lsg. gelöst. Die Aufarbeitung des Produkts **214** verlief entsprechend der oben angegebenen Synthesevorschrift 3.2.3.3. Das Produkt **214** konnte mittels einer Säulenchromatographie aufgereinigt werden. Chromatographiert wurde zu Beginn mit 1:20 EE:PE und der Lösungsmittelgradient stufenweise auf 1:5 EE:PE umgestellt. Erhalten wurde das Produkt **214** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 125.4 mg (0.35 mmol, 39.0%).

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.42 (PE:EE, 2:1,  $\text{KMnO}_4$ ).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +53.6^\circ$  ( $c = 1.1$ ,  $20^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1.85 – 1.95 (m, 1H, H-13); 2.11 (dddd, 1H, H-13, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz); 2.79 (ddd, 1H, H-14, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz); 2.83 (dd, 1H, H-2a, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.4 Hz); 2.88 (ddd, 1H, H-14, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.3 Hz); 3.28 (dd, 1H, H-2b, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.4 Hz); 4.18 – 4.29 (m, 2H, H-4); 4.58 (ddt, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz); 4.96 (dd, 1H, H-12, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz); 6.92 – 7.00 (m, 2H, H-19, H-17); 7.15 – 7.18 (m, 2H, H-16, H-20); 7.18 – 7.22 (m, 2H, H-6, H-10); 7.27 – 7.31 (m, 1H, H-8); 7.32 – 7.41 (m, 2H, H-7, H-9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) (HSQC, HMBC) δ (ppm)

30.7 (C14); 35.8 (C13); 37.5 (C2); 55.5 (C3); 67.0 (C4); 70.2 (C12); 115.1 (d, C19, C17, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 20.9 Hz); 127.6 (C8); 129.1 (C6, C10); 129.5 (C7, C9); 130.0 (d, C16, C20, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 7.8 Hz); 134.7 (C5); 136.9 (C15); 153.3 (C1); 161.3 (d, C18, J<sub>CF</sub> = 243.5 Hz); 174.5 (11).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>))

3500 (b), 3033 (w), 2926 (w), 2855 (w), 1782 (s), 1701 (m), 1603 (w), 1509 (s), 1454 (w), 1389 (w), 1353 (m), 1295 (m), 1219 (s), 1114 (m), 834 (m), 761 (m), 702 (m).

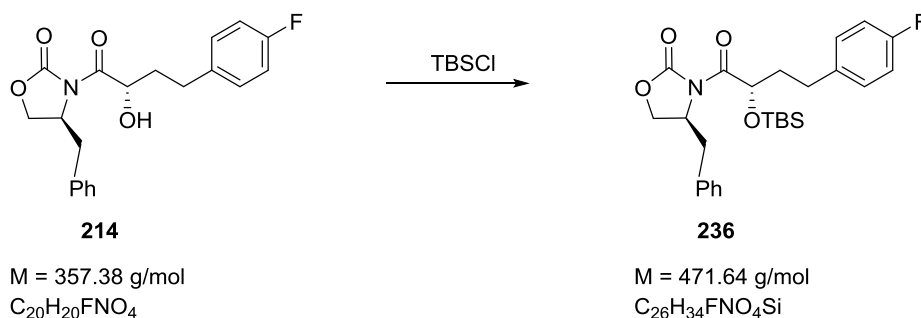
**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 357.2 (100) [M], 358.1 (34) [MH].

**HRMS** (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>4</sub> F + Na	gefunden:	380.1272
	berechnet:	380.1274

### 3.2.4.6 Synthese von (4*S*)-4-Benzyl-3-((2*S*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(4-fluorphenyl)-butanoyl)-oxazolidin-2-on **197**

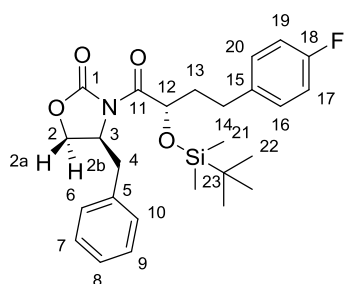


Die Reaktion wurde analog zur allgemeinen Synthesevorschrift zum Schützen von Alkoholen mit einer TBS-Schutzgruppe (Kap. 3.2.2.9) durchgeführt. Der zu schützende Alkohol **214** (120.1 mg, 0.3 mmol) wurde in 20 mL abs. DMF gelöst und anschließend mit 46.3 mg (0.7 mmol) Imidazol und 101.4 g (0.7 mmol) TBSCl versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Vorschrift entsprechend aufgearbeitet. Das Produkt konnte mittels einer Säulenchromatographie (EE:PE, 1:10) aufgereinigt werden. Der silylgeschützte Alkohol **236** konnte als farblose, zähe Flüssigkeit gewonnen werden.

**Ausbeute:** 101.2 mg (0.2 mmol, 66.7%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.75 (PE:EE, 2:1, Cer-Reagenz).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +18.8^\circ$  ( $c = 1$ , 25 °C,  $CH_2Cl_2$ )



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm)

0.12 (d, 6H, H-21,  $^2J_{HSi} = 10.3$  Hz); 0.97 (s, 9H, H-22); 1.86 – 1.96 (m, 1H, H-13); 1.96 – 2.03 (m, 1H, H-13); 2.70 (dd, 1H, H-2a,  $^2J_{HH} = 13.4$  Hz,  $^3J_{HH} = 10.2$  Hz); 2.65 – 2.75 (m, 1H, H-14); 2.85 (ddd, 1H, H-14,  $^2J_{HH} = 13.7$  Hz,  $^3J_{HH} = 11.1$  Hz,  $^3J_{HH} = 5.5$  Hz); 3.39 (dd, 1H, H-2b,  $^2J_{HH} = 13.4$  Hz,  $^3J_{HH} = 3.3$  Hz); 4.08 – 4.20 (m, 2H, H-4); 4.54 (ddt, 1H, H-3,  $^3J_{HH} = 10.0$  Hz,  $^3J_{HH} = 6.6$  Hz,  $^3J_{HH} = 3.2$  Hz); 5.43 (dd, 1H, H-12,  $^3J_{HH} = 8.1$  Hz,  $^3J_{HH} = 3.3$  Hz); 6.91 – 6.98 (m, 2H, H-19, H-17); 7.12 – 7.18 (m, 2H, H-16, H-20); 7.21 – 7.25 (m, 2H, H-6, H-10); 7.27 – 7.31 (m, 1H, H-8); 7.31 – 7.42 (m, 2H, H-7, H-9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC) δ (ppm)

-4.8 (d, C21,  $J_{\text{CSI}} = 52.0$  Hz); 25.8 (C22); 31.2 (C14); 37.2 (C13); 37.7 (C2); 55.6 (C3); 66.6 (C4); 71.3 (C12); 77.3 (C23); 115.1 (d, C19, C17,  $^2J_{\text{CF}} = 21.1$  Hz); 127.4 (C8); 129.1 (C6, C10); 129.4 (C7, C9); 129.8 (d, C16, C20,  $^3J_{\text{CF}} = 7.6$  Hz); 135.1 (C5); 137.2 (C15); 153.1 (C1); 160.1 (d, C18,  $J_{\text{CF}} = 279.9$  Hz); 173.9 (C11).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>))

2954 (m), 2929 (m), 2857 (m), 1780 (s), 1713 (m), 1603 (w), 1509 (m), 1472 (w), 1455 (w), 1389 (m), 1349 (m), 1319 (w), 1290 (w), 1255 (m), 1220 (m), 1197 (w), 1157 (w), 1128 (m), 1097 (w), 1075 (w), 1049 (w), 1015 (m), 977 (m), 836 (s), 778 (m), 748 (w), 702 (m).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 414.3 (100) [M], 415.3 (26) [MH].

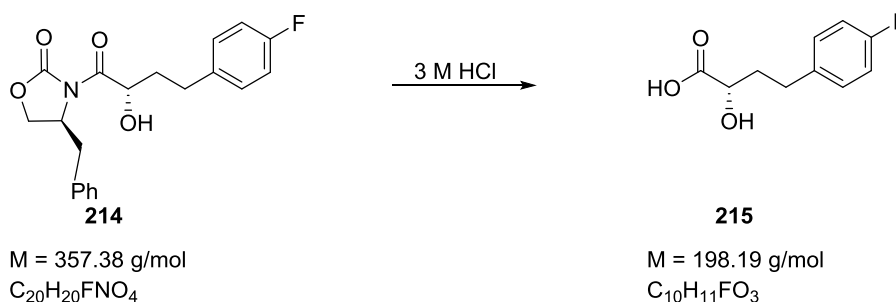
**HRMS** (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub>FSi + Na

gefunden: 494.2134

berechnet: 494.2139

### 3.2.4.7 Synthese von (2S)-2-Hydroxy-4-(4-fluorphenyl)-butansäure **215**



Das Oxazolidinon **214** (532.98 mg, 1.49 mmol) wurde in 50 mL 3 M HCl suspendiert und 48 h unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde nach Beendigung der Reaktionszeit abgekühlt und anschließend dreimal mit jeweils 20 mL DCM extrahiert. Die org. Phasen wurden vereinigt und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Produkt **215** mittels einer Säulenchromatographie aufgereinigt. Chromatographiert wurde mit EE:PE (1:2), sobald das Produkt anfang zu eluieren wurde das Lösungsmittel auf 1:1 umgestellt. Das Produkt **215** wurde als farbloses Öl erhalten.

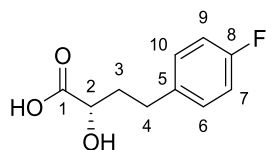
**Ausbeute:** 221.5 mg (1.12 mmol, 75.1%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.20 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

### 3 Experimenteller Teil

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -20.8^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $30^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Literatur:  $[\alpha]_D = -33.1^\circ$  ( $c = 1.7$ ,  $20^\circ\text{C}$ , Ethanol)<sup>[116,117,117]</sup>



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

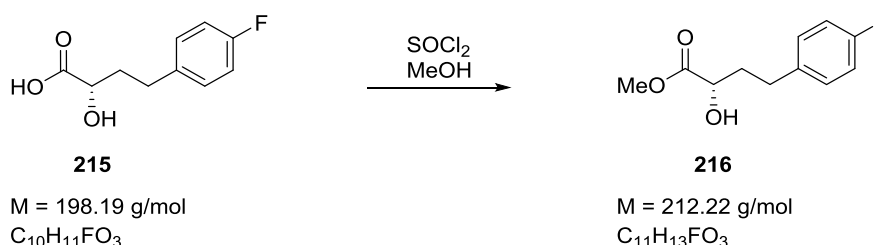
1.91 – 2.07 (m, 1H, H-3); 2.16 (dddd, 1H, H-3,  $^2J_{\text{HH}} = 14.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.0$  Hz); 2.74 – 2.82 (m, 2H, H-4); 4.26 (dd, 1H, H-2,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.0$  Hz); 6.92 – 7.03 (m, 2H, H-9, H-7); 7.13 – 7.22 (m, 2H, H-10, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (HSQC, HMBC)  $\delta$  (ppm)

30.3 (C4); 35.9 (C3); 69.3 (C2); 115.4 (d, C9, C7,  $^2J_{\text{CF}} = 21.0$  Hz); 130.1 (d, C6, C10,  $^3J_{\text{CF}} = 8.1$  Hz); 137.7 (5); 159.8 (d, C8,  $J_{\text{CF}} = 283.4$  Hz); 176.9 (C1).

Literaturbekannte Substanz.<sup>[116,117,117]</sup>

#### 3.2.4.8 Synthese von (2S)-2-Hydroxy-4-(4-fluorphenyl)-butansäuremethylester **216**

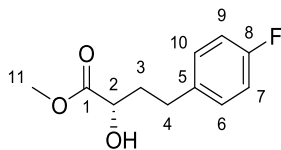


150.0 mg (0.76 mmol, 1.0 Äq.) Säure **215** wurden in 10 mL MeOH gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Das Thionylchlorid (98.9 mg, 0.83 mmol, 1.1 Äq.) wurde langsam zutropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gebracht und für 24 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das MeOH im Vakuum entfernt und durch 10 mL Ethylacetat ersetzt. Die org. Phase wurde mit 10 mL einer ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gewaschen und anschließend die wässrige Phase zweimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die org. Phasen wurden vereinigt, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum destilliert. Das Produkt **216** musste nicht weiter aufgereinigt werden, es wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 121.2 mg (0.57 mmol, 75.5%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.69 (PE:EE, 2:1, Cer-Reagenz).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = +21.2^\circ$  ( $c = 1.1$ ,  $20^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )



**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

1.92 (dddd, 1H, H-3,  $^2J_{\text{HH}} = 13.9$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz); 2.09 (dddd, 1H, H-3,  $^2J_{\text{HH}} = 13.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 9.2$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.0$  Hz); 2.69 – 2.78 (m, 2H, H-4); 3.76 (s, 3H, H-11); 4.17 (dd, 1H, H-2,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.9$  Hz); 6.97 (t, 2H, H-9, H-7,  $^3J_{\text{HH}} = 8.7$  Hz); 7.12 – 7.19 (m, 2H, H-10, H-6).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (HSQC, HMBC)  $\delta$  (ppm)

30.3 (C4); 36.1 (C3); 52.8 (C11); 69.6 (C2); 115.3 (d, C9, C7,  $^2J_{\text{CF}} = 21.3$  Hz); 130.1 (d, C6, C10,  $^3J_{\text{CF}} = 7.4$  Hz); 136.8 (d, C5,  $^4J_{\text{CF}} = 2.9$  Hz); 161.5 (d, C8,  $J_{\text{CF}} = 243.6$  Hz); 175.7 (C1).

**IR** ( $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ )

3463 (b), 3038 (w), 3005 (w), 2954 (m), 2930 (m), 2859 (m), 1736 (s), 1601 (w), 1509 (s), 1439 (m), 1219 (s), 1174 (m), 1158 (m), 1106 (m), 1088 (m), 1015 (w), 986 (m), 825 (m), 773 (w).

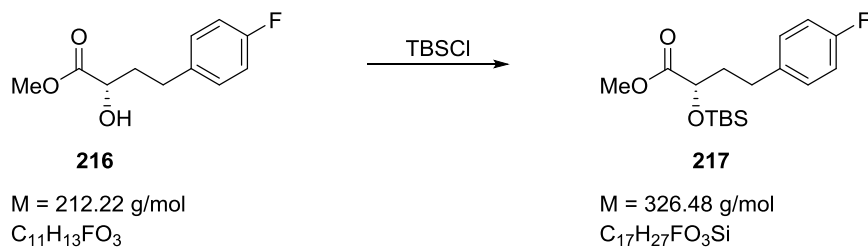
**HRMS** ( $30^\circ\text{C}$ , 80 eV)

MS [ESI]:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{F} + \text{Na}$

gefunden: 235.0752

berechnet: 235.0746

### 3.2.4.9 Synthese von (2S)-2-((tert-butylidimethylsilyloxy)-4-(4-fluorophenyl)-butansäuremethylester 217



Die Reaktion wurde analog zur allgemeinen Synthesevorschrift zum Schützen von Alkoholen mit einer TBS-Schutzgruppe (Kap. 3.2.2.9) durchgeführt. Der zu schützende Alkohol **216** (118.3 mg, 0.56 mmol) wurde in 15 mL abs. DMF gelöst und anschließend mit 50.0 mg (0.73 mmol) Imidazol und 126.1 mg (8.4 mmol) TBSCl versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde entsprechend der oben angegebenen



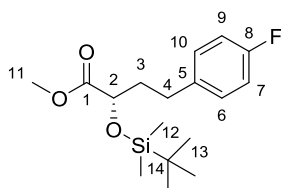
### 3 Experimenteller Teil

Vorschrift aufgearbeitet. Das Produkt konnte mittels einer Säulenchromatographie (EE:PE, 1:40) aufgereinigt werden. Der silylgeschützte Alkohol **217** konnte als farbloses Öl gewonnen werden.

**Ausbeute:** 132.0 mg (04 mmol, 72.5%).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.43 (PE:EE = 20:1, Cer-Reagenz).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -8.0^\circ$  ( $c = 0.9$ , 20 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)

0.07 (d, 6H, H-12, <sup>2</sup>J<sub>HSi</sub> = 10.7 Hz); 0.93 (s, 9H, H-13); 1.92 – 2.12 (m, 2H, H-3); 2.57 – 2.78 (m, 2H, H-4); 3.70 (s, 3H, H-11); 4.24 (dd, 1H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4 Hz); 6.97 (t, 2H, H-9, H-7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz); 7.08 – 7.18 (m, 2H, H-10, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC)  $\delta$  (ppm)

-5.1 (d, C12, J<sub>CSi</sub> = 42.1 Hz); 25.8 (C13); 30.6 (C4); 37.0 (C3); 51.8 (C11); 71.6 (C2); 77.4 (14); 115.1 (d, C9, C7, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 21.3 Hz); 129.8 (d, C6, C10, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 7.5 Hz); 137.0 (d, C5, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 3.0 Hz); 161.3 (d, C8, J<sub>CF</sub> = 243.4 Hz); 174.0 (C1).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>))

2953 (m), 2930 (m), 2892 (w), 2858 (m), 1757 (s), 1735 (m), 1601 (w), 1510 (s), 1472 (w), 1434 (w), 1361 (w), 1253 (m), 1221 (m), 1158 (m), 1131 (m), 1004 (w), 974 (w), 836 (s), 779 (s).

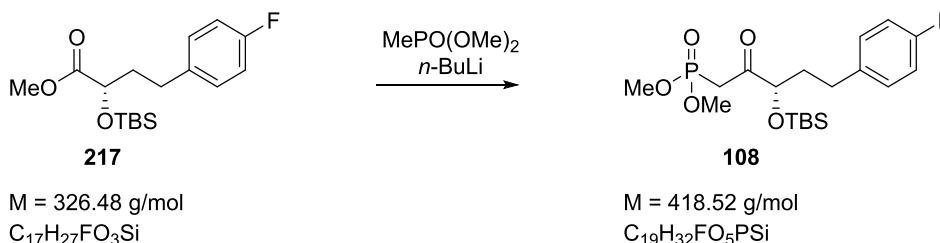
**HRMS** (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>FSi + Na

gefunden: 349.1603

berechnet: 349.1611

3.2.4.10 Synthese von (3S)-3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4-(4-fluorphenyl)-2-oxo-  
pentanphosphorsäuredimethylester **108**

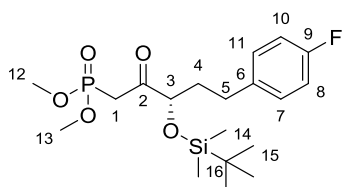


0.30 mL (2.63 mmol, 6.5 Äq.) Dimethylmethanphosphonat wurden in 5 mL THF gelöst und bei -78 °C für 1 h mit 1.05 mL (2.63 mmol, 6.5 Äq.) *n*-BuLi (2.5 M in Hexan) gerührt. Danach wurden 131.6 mg (0.40 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **217** in 1 mL THF gelöst, tropfenweise dazugegeben und für eine weitere Stunde bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde die Kühlung entfernt und für 2 h weiter reagieren lassen. Es wurde mit 3 mL H<sub>2</sub>O versetzt und die Phasen wurden voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde dann zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Brine gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und das Produkt konnte dann mittels einer Säulenchromatographie gewonnen werden. Chromatographiert wurde mit EE:PE (1:2), sobald das Produkt **108** anfang zu eluieren wurde das Lösungsmittel auf 1:1 umgestellt. Erhalten wurde das Produkt **108** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 104.1 mg (0.25 mmol, 62.5%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.10 (PE:EE, 2:1, Cer-Reagenz).

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}} = +12.0^\circ$  (*c* = 1.0, 20 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

0.07 (s, 6H, H-14); 0.94 (s, 9H, H-15); 1.88 – 2.00 (m, 2H, H-4); 2.56 – 2.66 (m, 2H, H-5); 3.14 (dd, 1H, H-1A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 22.1 Hz); 3.35 (dd, 1H, H-1B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 20.6 Hz); 3.79 (dd, 6H, H-12, H-13, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 11.2 Hz); 4.15 (t, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz); 6.96 (t, 2H, H-10, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz); 7.09 – 7.16 (m, 2H, H-11).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC) δ (ppm)

-4.9 (d, 2C, C-14,  $J_{\text{CSi}} = 3.5$  Hz); 18.1 (C16); 25.3 (C15); 30.1 (C5), 35.1 (d, C1,  $J_{\text{CP}} = 135.7$  Hz); 36.2 (C4); 53.0 (dd, 2C, C12, C13,  $J_{\text{CP}} = 14.8$  Hz, 6.4 Hz); 78.1 (C3); 115.2 (d, 2C, C10, C8,  $^2J_{\text{CF}} = 21.1$  Hz); 129.8 (d, 2C, C11, C7,  $^3J_{\text{CF}} = 7.9$  Hz); 136.8 (d, C6,  $^4J_{\text{CF}} = 3.3$  Hz); 161.4 (d, C9,  $J_{\text{CF}} = 243.6$  Hz.); 204.6 (C2).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>))

2954 (m), 2930 (sm), 2893 (w), 2857 (m), 1723 (s), 1602 (w), 1510 (s), 1472 (w), 1362 (w), 1256 (s), 1222 (m), 1186 (w), 1158 (w), 1094 (w), 1053 (s), 1033 (s), 966 (w), 938 (w), 839 (s), 808 (m), 780 (m).

**HRMS** (30 °C, 80 eV)

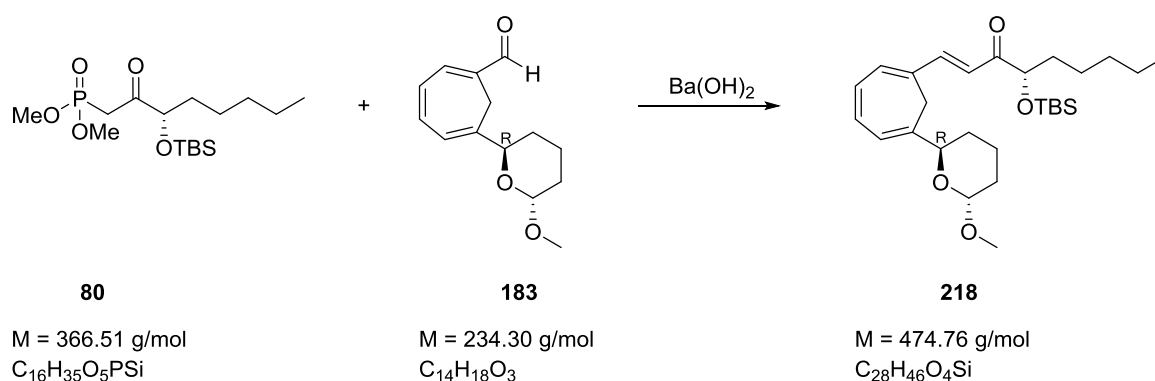
MS [ESI]: C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>FPSi + Na

gefunden: 441.1654

berechnet: 441.1638

### 3.2.5 Synthesevorschriften zur Zusammensetzung des gesamten C<sub>21</sub>-Gerüsts und nachfolgende Reaktionen zur Fertigstellung der 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub> Analoga

#### 3.2.5.1 Synthese von 6-((6*R*)-6-((2*R*)-2-Methoxy-tetrahydropyranyl))-1-(1-(*E*-(4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy))-non-1-en-3-onyl)-1,3,5-cycloheptatrien **218**

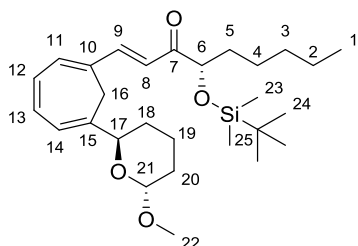


In 5 mL THF wurde das Ba(OH)<sub>2</sub> (43.45 mg, 0.25 mmol, 0.8 Äq.) suspendiert und anschließend das Phosphonat **80** (116.16 mg, 0.32 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in 2 mL THF, bei Raumtemperatur dazugetropft. Nach einer Stunde wurde die Reaktion auf 0 °C gebracht. Der Aldehyd **183** (81.7 mg, 0.35 mmol, 1.1 Äq.) wurde in 4 mL THF/H<sub>2</sub>O-Lsg. (40:1) gelöst und zur Reaktionslösung hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gebracht und für 72 h gerührt. Der Ansatz wurde mit 5 mL 1 M HCl neutralisiert. Es wurden 5 mL H<sub>2</sub>O hinzugefügt und dann die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und im Vakuum vom Solvens befreit. Das Produkt **218** konnte mittels einer Säulenchromatographie (PE:EE, 6:1) als gelbes Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 60.3 mg (126.8 mmol, 41.0%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.76 (PE:EE, 2:1, Cer-Reagenz).

**Drehwert:** [α]<sub>D</sub> = -102.5° (c = 0.5, 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

0.07 (d, 6H, H-23, <sup>2</sup>J<sub>H<sub>Si</sub></sub> = 13.0 Hz); 0.82 – 0.90 (m, 3H, H-1); 0.95 (s, 9H, H-24); 1.19 – 1.42 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-19); 1.45 – 1.51 (m, 1H, H-5); 1.52 – 1.74 (m, 4H, H-5, H-18, H-20); 1.82 – 1.92 (m, 1H, H-18); 2.16 (d, 1H, H-16, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3 Hz), 3.26 (d, 1H, H-16, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.2 Hz); 3.39 (s, 3H, H-22); 4.14 (dd, 1H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz); 4.30 (dd, 1H, H-21, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.2 Hz); 4.82 (s, 1H, H-17); 6.22 (dd, 1H, H-14, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.9 Hz); 6.50 – 6.63 (m, 2H, H-11, H-12); 6.66 (ddd, 1H, H-13, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.9 Hz); 7.04 (d, 1H, H-8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.6 Hz); 7.40 (dd, 1H, H-9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.7 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC) δ (ppm)

-4.8 (2C, C-23, <sup>2</sup>J<sub>C<sub>Si</sub></sub> = 19.9 Hz); 14.1 (C1); 22.6 (C2); 24.7 (C4); 25.9 (C4); 27.7 (C16); 29.5 (C18); 29.9 (C3); 30.3 (C5); 31.8 (C19); 35.6 (C20); 54.9 (C22); 72.0 (C21); 78.8 (C6); 98.9 (C17); 121.0 (C8); 122.3 (C14); 129.6 (C12); 130.5 (C11); 133.4 (C13); 134.8 (C15); 139.0 (C10); 145.0 (C9); 202.5 (C7).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>))

2980 (s), 2927 (s), 2855 (m), 1745 (w), 1684 (m), 1582 (s), 1468 (w), 1437 (w), 1316 (w), 1259 (w), 1197 (m), 1123 (m), 1098 (m), 1061 (m), 1025 (s), 952 (w), 868 (m), 838 (s), 778 (s), 744 (m).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 474.3 (100) [M].

**HRMS** (30 °C, 80 eV)

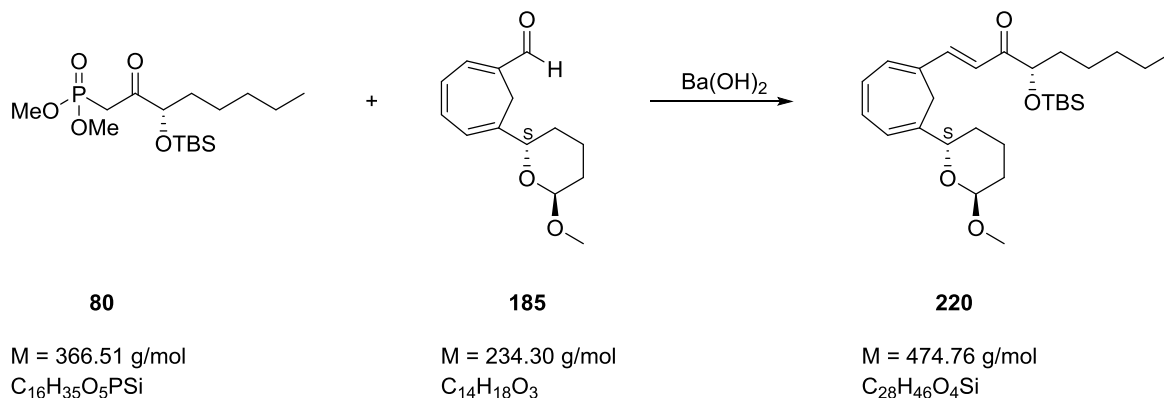
MS [ESI]: C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>Si + Na

gefunden: 497.3046

berechnet: 497.3063

### 3.2.5.2 Synthese von 6-((6*S*)-6-((2*S*)-2-Methoxy-tetrahydropyranyl))-1-(1-(*E*-(4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy))-non-1-en-3-onyl)-1,3,5-cycloheptatrien **220**

#### Methode A



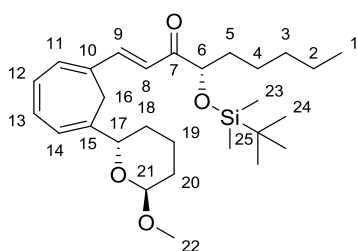
Die Synthese wurde analog zur Vorschrift 3.2.5.1 durchgeführt. Als Reagenzien wurden der Aldehyd **185** (95.2 mg, 0.41 mmol, 1.0 Äq.), das Phosphonat **80** (300.5 mg, 0.82 mmol, 2.0 Äq.) und Ba(OH)<sub>2</sub> (140.5 mg, 0.82 mmol, 2.0 Äq.) eingesetzt.

Die Aufarbeitung und Isolierung des Produkts **220** verliefen ebenfalls analog zu der Synthesevorschrift 3.2.5.1. Das Produkt **220** konnte als gelbes Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 180.8 mg (0.38 mmol, 92.9%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.76 (PE:EE, 2:1, Cer-Reagenz).

**Drehwert:** [α]<sub>D</sub> = +17.4° (c = 1.2, 20 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

0.07 (d, 6H, H-23, <sup>2</sup>J<sub>Hsi</sub> = 13.0 Hz); 0.82 – 0.90 (m, 3H, H-1); 0.95 (s, 9H, H-24); 1.19 – 1.42 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-19); 1.45 – 1.51 (m, 1H, H-5); 1.52 – 1.74 (m, 4H, H-5, H-18, H-20); 1.82 – 1.92 (m, 1H, H-18); 2.16 (d, 1H, H-16, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3 Hz), 3.26 (d, 1H, H-16, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.2 Hz); 3.39 (s, 3H, H-22); 4.14 (dd, 1H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz); 4.30 (dd, 1H, H-21, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.2 Hz); 4.82 (s, 1H, H-17); 6.22 (dd, 1H, H-14, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.9 Hz); 6.50 – 6.63 (m, 2H, H-11, H-12); 6.66 (ddd, 1H, H-13, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.9 Hz); 7.04 (d, 1H, H-8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.6 Hz); 7.40 (dd, 1H, H-9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.7 Hz).

### 3 Experimenteller Teil

#### <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC) δ (ppm)

-4.8 (2C, C-23, <sup>2</sup>J<sub>CSi</sub> = 19.9 Hz); 14.1 (C1); 22.6 (C2); 24.7 (C4); 25.9 (C4); 27.7 (C16); 29.5 (C18); 29.9 (C3); 30.3 (C5); 31.8 (C19); 35.6 (C20); 54.9 (C22); 72.0 (C21); 78.8 (C6); 98.9 (C17); 121.0 (C8); 122.3 (C14); 129.6 (C12); 130.5 (C11); 133.4 (C13); 134.8 (C15); 139.0 (C10); 145.0 (C9); 202.5 (C7).

#### IR (ν (cm<sup>-1</sup>))

2980 (s), 2927 (s), 2855 (m), 1745 (w), 1684 (m), 1582 (s), 1468 (w), 1437 (w), 1316 (w), 1259 (w), 1197 (m), 1123 (m), 1098 (m), 1061 (m), 1025 (s), 952 (w), 868 (m), 838 (s), 778 (s), 744 (m).

#### MS (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 474.3 (100) [M].

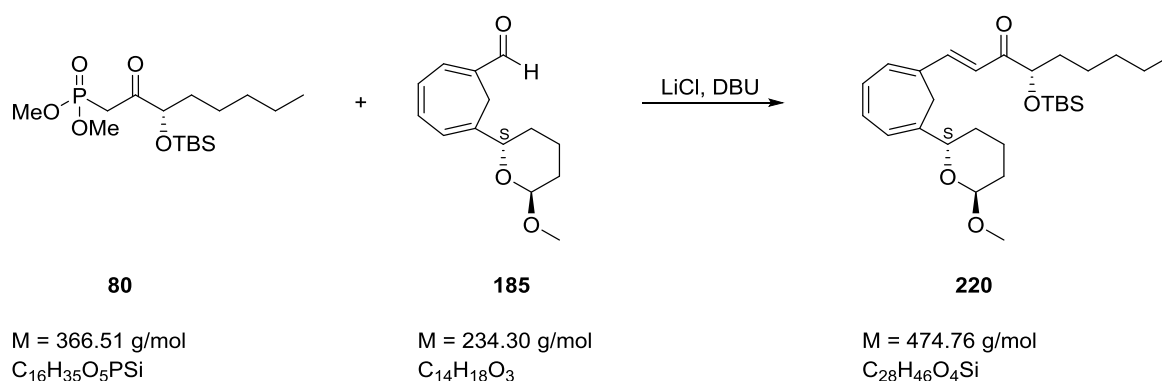
#### HRMS (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>Si + Na

gefunden: 497.3046

berechnet: 497.3063

#### Methode B



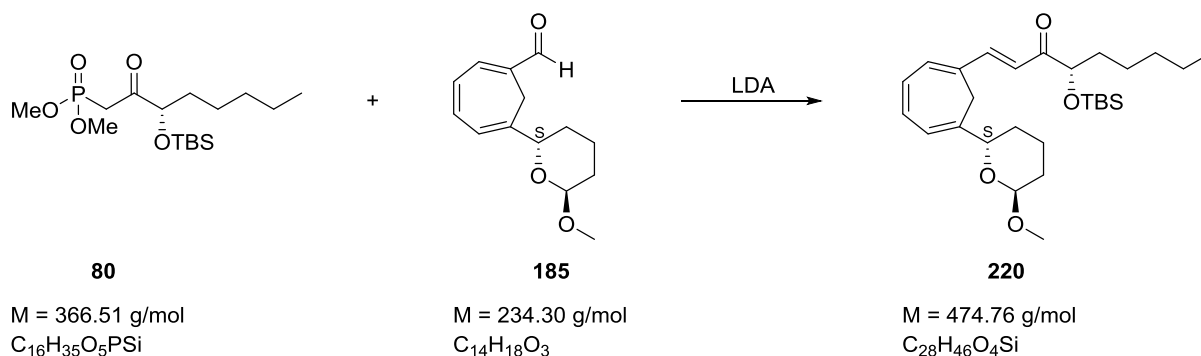
Das LiCl (5.5 mg, 0.13 mmol, 1.2 Äq.) wurde im Vakuum ausgeheizt und anschließend mit 6 mL Acetonitril versetzt. Das Phosphonat **80** (47.6 mg 0.13 mmol, 1.2 Äq.) wurde hinzugefügt und für 10 min gerührt. Das DBU (19.8 mg, 0.13 mmol, 1.2 Äq.) wurde dazugegeben und für weitere 5 min gerührt. Der Aldehyd **185** (25.3 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL Acetonitril gelöst und zum Reaktionsansatz hinzugefügt. Nach 48 h wurde der Reaktionsansatz aufgearbeitet. Der Ansatz wurde mit 5 mL 1 M HCl neutralisiert. Es wurden 5 ml H<sub>2</sub>O hinzugefügt und dann die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die org. Phasen wurden vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und im Vakuum vom Solvens befreit. Das Produkt **220** konnte mittels einer Säulenchromatographie (PE:EE, 6:1) als gelbes Öl isoliert werden.

**Ausbeute:** 7.3 mg (0.015 mmol, 20.1%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.76 (PE:EE, 2:1, Cer-Reagenz).

Für weitere analytische Daten siehe Kap.3.2.5.2 Methode A.

## Methode C



69.5 mg (0.18 mmol, 1.0 Äq.) Horner-Reagenz **80** wurden in 5 mL THF gelöst und mit 0.1 mL (0.20 mmol, 1.1 Äq.) einer 2 M-Lsg. LDA (in THF) bei 0 °C versetzt. Es wurde für 1 h gerührt und anschließend der Aldehyd **185** (42.1 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 1 mL THF dazugetropft. Die Reaktion wurde über zwei Wochen bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 5 mL Brine hydrolysiert und die wässrige Phase zweimal mit jeweils 5 mL THF extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt konnte mittels einer Säulenchromatographie (EE:PE, 1:4) aufgereinigt werden. Das Produkt **220** konnte als gelbes Öl isoliert werden.

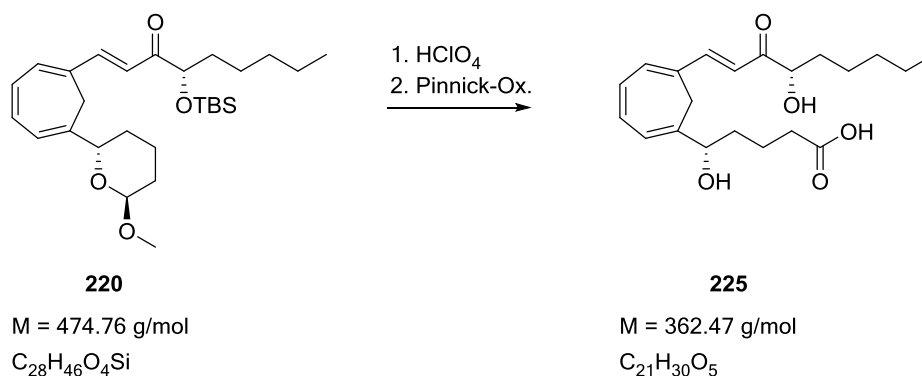
**Ausbeute:** 6.1 mg (0.01 mmol, 7.8%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.76 (PE:EE, 2:1, Cer-Reagenz).

Für weitere analytische Daten siehe Kap.3.2.5.2 Methode A.



### 3.2.5.4 Synthese von 6,11-Methylen-5(*S*),15(*S*)-dihydroxy-14-oxo-eicosa-6(*E*),8(*E*),10(*Z*),12(*E*)-tetraensäure **225**

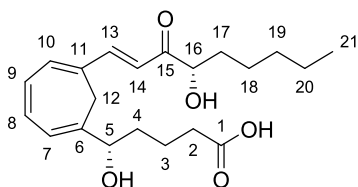


Das Vollacetal **220** (20.6 mg, 0.043 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL THF gelöst und mit 1.5 mL einer 0.5 M Perchlorsäure versetzt. Es wurde für 8 h gerührt und anschließend mit 10 mL gesättigter  $NaHCO_3$ -Lsg. neutralisiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit jeweils 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 10 mL Brine gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet, abfiltriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das verbleibende Öl wurde in *t*-BuOH gelöst. Dazu wurden 2-Methyl-2-buten (2 M-Lsg. in THF, 3.7 mL, 2.45 mmol, 57.0 Äq.),  $NaClO_2$  (23.3 mg, 0.258 mmol, 6.0 Äq.),  $KH_2PO_4$  (17.56 mg, 0.129 mmol, 3.0 Äq.) und 0.5 ml  $H_2O$  gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 min gerührt und dann mit 2 mL Ethylacetat versetzt. Die org. und die wäss. Phasen wurden getrennt und die org. Phase wurde mit  $H_2O$  gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde mittels einer Säulenchromatographie (EE:PE, 1:1) aufgereinigt. Erhalten wurde das Produkt **225** als gelbes Öl.

**Ausbeute:** 7.25 mg (0.02 mmol, 46.5%).

**$R_f$ -Wert:** 0.07 (PE:EE, 1:1,  $KMnO_4$ ).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -87.3^\circ$  ( $c = 0.4$ ,  $20^\circ C$ ,  $CH_2Cl_2$ , ee = 96%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

0.92 (t, 3H, H-21, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz); 1.20 – 1.36 (m, 4H, H-3, H-20); 1.38 – 1.51 (m, 2H, H-19); 1.51 – 1.65 (m, 5H, H-4, H-17A, H-18); 1.69 – 1.84 (m, 1H, H-17B); 2.24 (t, 2H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz); 2.29 (d, 1H, H-12, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3 Hz); 3.09 (d, 1H, H-12, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3 Hz); 4.17 (t, 1H, H-5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz); 4.33 (dd, 1H, H-16, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.3 Hz); 6.22 (d, 1H, H-7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz); 6.58 – 6.65 (m, 2H, H-9, H-10); 6.70 (ddd, 1H, H-8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz); 6.89 (d, 1H, H-14, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.6 Hz); 7.39 (dd, 1H, H-13, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.7 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC) δ (ppm)

13.0 (C21); 21.2 (C17); 22.2 (C3); 24.5 (C19); 26.3 (C12); 31.5 (C20); 33.3 (C4); 33.7 (C2); 33.9 (C18); 74.6 (C5); 76.1 (C16); 121.1 (C14); 122.2 (C7); 129.0(C9); 130.1 (C11); 133.1 (C8); 135.2 (C10); 140.5 (C6); 144.5 (C13); 176.2 (C1); 201.9 (C15).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>))

3439 (b), 2931 (s), 2857 (m), 1732 (s), 1680 (m), 1583 (s), 1519 (w), 1453 (w), 1437 (w), 1314 (m), 1231 (m), 1190 (m), 1106 (w), 1060 (s), 1035 (s), 991 (m), 913 (w), 744 (s).

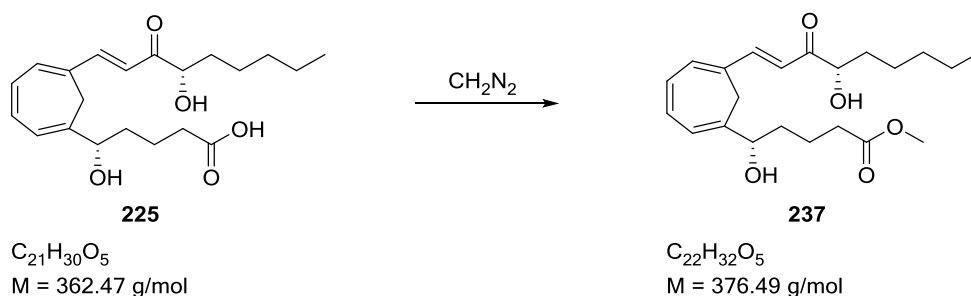
**HRMS** (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> + Na

gefunden: 385.2003

berechnet: 385.1991

3.2.5.6 Synthese von 6,11-Methylen-5(*S*),15(*S*)-dihydroxy-14-oxo-eicosa-6(*E*),8(*E*),10(*Z*),12(*E*)-tetraensäuremethylester **237**



0.4 ml 40%ige KOH-Lsg. wurden vorgelegt und mit 1 mL Diethylether überschichtet. Bei 0 °C wurde der 2-Ethyl-2-nitrosoharnstoff langsam (20.6 mg, 0.02 mmol, 1.1 Äq.) portionsweise dazugegeben. Der Reaktionsansatz wurde für 10 min gerührt und dann die Etherphase mit einer Pipette abgezogen. Die Säure **225** (5.3 mg, 0.014 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einer MeOH/H<sub>2</sub>O-Mischung (10:1) gelöst. Dann wurde das in Ether gelöste Diazomethan dazugetropt bis die N<sub>2</sub> Entwicklung beendet war. Zum Vernichten des überschüssigen Diazomethans wurde eine 2 M Essigsäure-Lsg. dazugetropt bis keine N<sub>2</sub> Entwicklung mehr zu beobachten war. Anschließend wurden die org. Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Im Anschluss wurde die verbliebene wäss. Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die org.

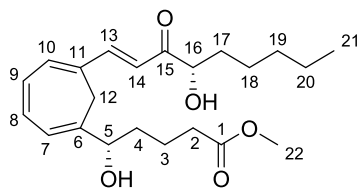
### 3 Experimenteller Teil

Phasen wurden vereinigt, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt **237** musste nicht weiter aufgereinigt werden und wurde als gelbes Öl isoliert.

**Ausbeute:** 5.4 mg (0.014 mmol, 98.2%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.65 (EE, Cer-Reagenz).

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}} = -95.3^\circ$  ( $c = 0.4$ ,  $20^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ee = 87%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

0.82 – 0.90 (t, 3H, H-21,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz); 1.27 – 1.35 (m, 6H, H-2, H-3, H-20); 1.44 – 1.69 (m, 3H, H-18, H-4B); 1.72 – 1.78 (m, 1H, H-17B); 1.79 – 1.86 (m, 1H, H-4A); 1.89 – 2.07 (m, 3H, H-19, H-17A); 2.44 – 2.55 (m, 1H, H-2); 2.59 (d, 1H, H-12,  $^2J_{\text{HH}} = 13.6$  Hz); 2.63 – 2.71 (m, 1H, H-2); 2.82 (d, 1H, H-12,  $^2J_{\text{HH}} = 13.6$  Hz); 3.65 (s, 3H, H-22); 4.40 (d, 1H, H-16,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Hz); 4.86 – 4.90 (m, 1H, H-5); 6.25 (d, 1H, H-7,  $^3J_{\text{HH}} = 5.4$  Hz); 6.59 (d, 1H, H-10,  $^3J_{\text{HH}} = 5.0$  Hz); 6.65 – 6.72 (m, 3H, H-8, H-9, H-14); 7.42 (d, 1H, H-13,  $^3J_{\text{HH}} = 15.6$  Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (HSQC, HMBC)  $\delta$  (ppm)

14.13 (C21); 18.53 (C19); 22.58 (C20); 24.59 (C18); 27.04 (C12); 27.19 (C17); 29.42 (C2); 31.79 (C3); 34.40 (C4); 51.65 (C22); 76.02 (C5); 82.36 (C16); 120.60 (C14); 123.70 (C7); 130.10 (C11); 130.70 (C9); 132.85 (C8); 135.52 (C10); 138.39 (C6); 144.89 (C13); 172.02 (C1); 201.19 (C15).

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ))

3481 (b), 3036 (w), 2954 (m), 2927 (m), 2856 (m), 1737 (s), 1680 (w), 1599 (m), 1586 (m), 1509 (s), 1438 (m), 1221 (s), 1159 (m), 1106 (m), 1089 (m), 1056 (m), 986 (w), 923 (w), 825 (m), 805 (w), 744 (m).

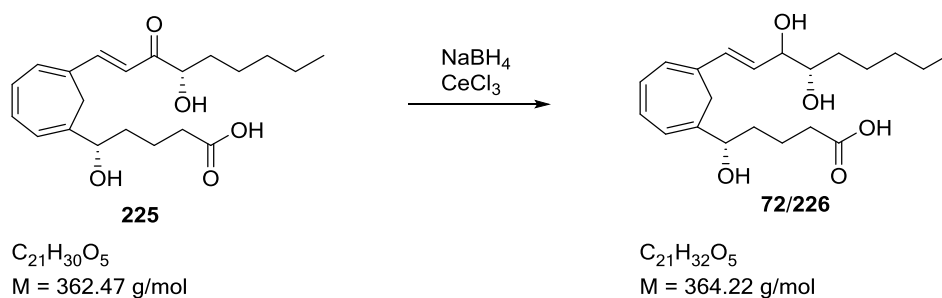
**HRMS** ( $30^\circ\text{C}$ , 80 eV)

MS [ESI]:  $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si} + \text{Na}$

gefunden: 399.2141

berechnet: 399.2147

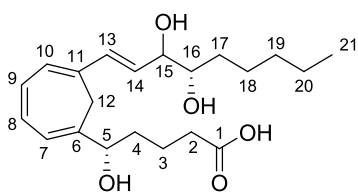
### 3.2.5.6 Synthese von 6,11-Methylen-5(*S*),14(*S/R*),15(*S*)-trihydroxy-eicosa-6(*E*),8(*E*),10(*Z*),12(*E*)-tetraensäuremethylester **225**



Die Säure **225** (9.0 mg, 0.024 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 mL MeOH gelöst und bei 0 °C mit  $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  (19.4 mg, 0.052 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Dann wurde  $\text{NaBH}_4$  (1.8 mg, 0.048 mmol, 2.0 Äq.) portionsweise dazugegeben. Es wurde 15 min bei 0 °C gerührt. Zum Aufarbeiten wurden 10 mL  $\text{H}_2\text{O}$  hinzugefügt. Anschließend wurden 5 mL einer 0.5 M HCl dazugegeben und die wässrige Phase wurde dann dreimal mit jeweils 10 mL Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abfiltriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es wurde ein leicht gelb gefärbtes Öl erhalten, welches nicht weiter aufgereinigt werden musste. Die Diastereomeren konnten mittels HPLC nicht getrennt werden.

**Ausbeute:** 8.6 mg (0.023 mmol, 98.2%).

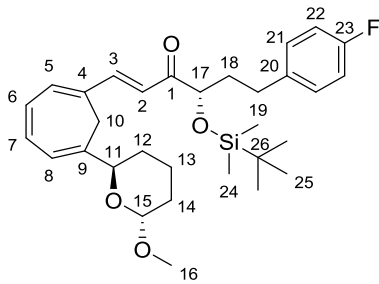
**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.16 (EE, Cer-Reagenz).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)

0.84 – 1.00 (m, 3H, H-21); 1.21 – 1.45 (m, 8H, H-4, H-17, H-18, H-20); 1.53 – 1.81 (m, 4H, H-19, H-3); 2.15 (d, 0.5H, H-12,  $^2J_{\text{HH}} = 13.1 \text{ Hz}$ ); 2.20 (d, 0.5H, H-12,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0 \text{ Hz}$ ); 2.24 – 2.40 (m, 2H, H-2); 2.82 (d, 1H, H-12,  $^2J_{\text{HH}} = 13.6 \text{ Hz}$ ); 3.04 (d, 0.5H, H-12,  $^2J_{\text{HH}} = 13.2 \text{ Hz}$ ); 3.08 (d, 0.5H, H-12,  $^2J_{\text{HH}} = 13.1 \text{ Hz}$ ); 3.42 – 3.64 (m, 1H, H-16); 4.04 (q, 1H, H-15,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0 \text{ Hz}$ ); 4.07 – 4.24 (m, 1H, H-5); 6.05 – 6.25 (m, 3H, H-7, H-10, H-14); 6.37 (d, 0.5H, H-13,  $^3J_{\text{HH}} = 16.0 \text{ Hz}$ ); 6.39 (d, 0.5H, H-13,  $^3J_{\text{HH}} = 15.7 \text{ Hz}$ ); 6.40 – 6.60 (m, 2H, H-8, H-9).





**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

0.08 (d, 6H, H-24, <sup>2</sup>J<sub>H<sub>Si</sub></sub> = 17.3 Hz); 0.98 (s, 9H, H-25); 1.31 – 1.35 (m, 2H, H-12); 1.42 – 1.52 (m, 1H, H-13); 1.60 – 1.65 (m, 2H, H-14); 1.80 – 1.95 (m, 1H, H-19); 2.16 (d, 1H, H-10, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3 Hz); 2.66 (dt, 1H, H-18, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.9 Hz); 3.24 (d, 1H, H-10, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3 Hz); 3.36 (s, 3H, H-16); 4.21 (dd, 1H, H-17, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz); 4.28 (dd, 1H, H-11, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz); 4.80 (s, 1H, H-15); 6.22 (d, 1H, H-8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz); 6.54 (d, 1H, H-5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz); 6.59 (dd, 1H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz); 6.67 (dd, 1H, H-7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz); 6.90 – 6.99 (m, 2H, H-22); 7.05 (d, 1H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.7 Hz); 7.07 – 7.14 (m, 2H, H-21); 7.40 (dd, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.7 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (HSQC, HMBC) δ (ppm)

-4.8 (2C, C-24, <sup>2</sup>J<sub>C<sub>Si</sub></sub> = 33.9 Hz); 18.2 (C13); 22.8 (C14); 25.9 (C25); 27.7 (C10); 29.3 (C26); 29.4 (C12); 29.5 (C18); 37.8 (C19); 55.0 (C16); 72.0 (C11); 78.1 (C17); 98.9 (C15); 115.4 (C22); 120.6 (C2); 122.3 (C8); 129.6 (C6); 129.8 (C21); 130.3 (C4); 133.6 (C7); 135.2 (C5); 137.2 (C20); 139.0 (C9); 145.4 (C3); 160.6 (C23); 202.0 (C1).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>))

2927 (s), 2854 (m), 1735 (m), 1714 (m), 1599 (w), 1510 (s), 1463 (w), 1441 (w), 1361 (w), 1254 (m), 1222 (m), 1195 (w), 1159 (w), 1125 (m), 1091 (w), 1040 (w), 1031 (s), 947 (w), 839 (s), 779 (m), 736 (m).

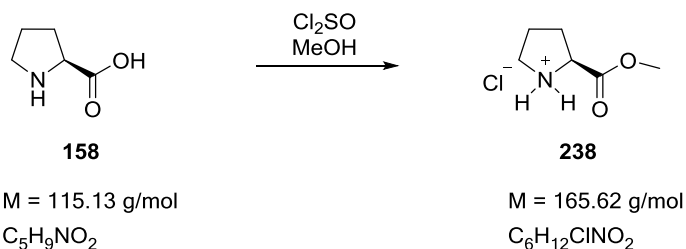
**HRMS** (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>O<sub>4</sub>FSi + Na

gefunden: 549.2812

berechnet: 549.2812

## 3.2.6 Synthese der benötigten Reagenzien

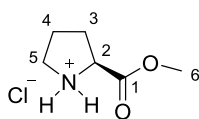
3.2.6.1 Synthese des (S)-Oxazaborolidin 143A. Synthese von 2(S)-Prolinmethylesterhydrochlorid 238

20.12 g (17.5 mmol, 1.0 Äq.) (S)-Prolin **158** wurden in 100 mL Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurden 24.5 mL (35.0 mmol, 2.0 Äq.) Thionylchlorid langsam hinzugefügt. Danach wurde die Reaktion auf Raumtemperatur gebracht und anschließend über 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und so konnte das Rohprodukt erhalten werden. Das Produkt **238** musste nicht aufgereinigt werden und wurde direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

**Ausbeute (Roh):** 28.98 g (175.00 mmol, 100%)

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}} = -33.4^\circ$  ( $c = 1$ , 20 °C, CH<sub>3</sub>OH)

Literatur:  $-34.5^\circ$  ( $c = 1$ , 20 °C, CH<sub>3</sub>OH)<sup>[118]</sup>



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm)

2.11 (m, 3H, H-3, H-4); 2.42 (m, 1H, H-4); 3.55 (m, 2H, H-5); 3.83 (s, 3H, H-6); 4.48 (m, 1H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm)

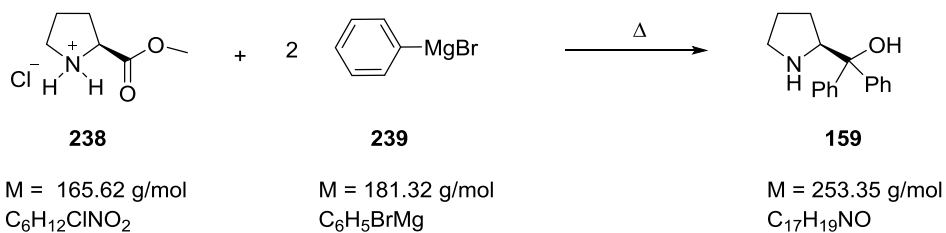
169.3 (C1); 59.2 (C2); 53.5 (C6); 45.9 (C5); 28.7 (C3); 23.6 (C4).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min:  $m/z$  (%): 116.6 (100) [M-CH<sub>3</sub>]; 130.6 (5) [M].

Literaturbekannte Substanz.<sup>[118]</sup>

B. Synthese von (S)-Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol 159



In einem 1 L Dreihalskolben wurden unter Argon-Atmosphäre 25.53 g (1.05 mol, 6.0 Äq.) Magnesium in 100 mL abs. Diethylether vorgelegt und 5 mL von den 106.1 mL (1.05 mol, 6.0 Äq.) Brombenzol in den Ansatz getropft. Der Rest des Brombenzols wurde in 200 mL abs. Diethylether gelöst und langsam zum Ansatz hinzugefügt. Das 2(S)-Prolinmethylesterhydrochlorid **238** (29.29 g, 175.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einen 1 L Dreihalskolben gegeben und das frisch hergestellte Grignard-Reagenz **239** in den Kolben mit dem 2(S)-Prolinmethylesterhydrochlorid **159** hinzugetropft. Der Ansatz wurde 72 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abschluss der Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der Inhalt des Kolbens langsam auf 300 g Eis gegeben. Anschließend wurde mit konz. Ammoniak der pH-Wert neutral eingestellt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Nach Trennen der Phasen wurde die organische Phase mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung wieder alkalisch gestellt und die Phasen getrennt.

Die wäss. Phase wurde verworfen und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch vorgereinigt. Danach wurden Umkristallisationsversuche unternommen. Dazu wird die Substanz in Diethylether gelöst und mit einigen Millilitern Heptan überschichtet und dann zum Auskristallisieren in das Kühlfach gestellt. Nach 24 Stunden fielen leicht gelbe Kristalle aus, die abgesaugt und getrocknet wurden.

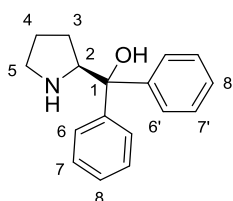
**Ausbeute:** 5.73 g (22.62 mmol, 12.9%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.06 (EE, KMnO<sub>4</sub>).

**Schmelzpunkt:** 79 °C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D = -74.6^\circ$  ( $c = 1, 20^\circ\text{C}, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Literatur:  $-76.3^\circ$  ( $c = 1, 20^\circ\text{C}, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ )<sup>[119]</sup>

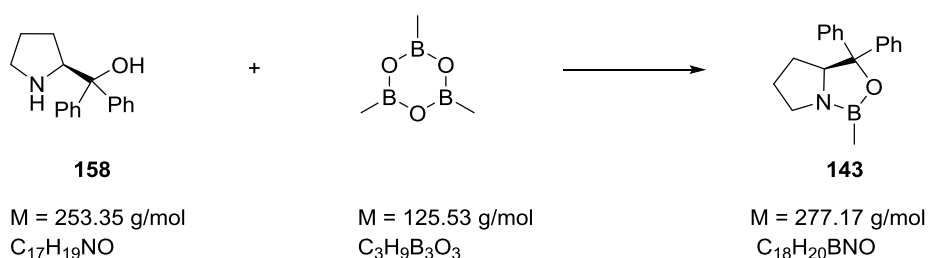




**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

1.35 – 1.72 (m, 4H, H-3, H-4); 2.73 – 2.94 (m, 2H, H-5); 4.13 (t, 1H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz); 6.99 – 7.09 (m, 2H, H-8, H-8'); 7.09 – 7.22 (m, 4H, H-7, H-7'); 7.33 – 7.49 (m, 4H, H-6, H-6').

Literaturbekannte Substanz.<sup>[119]</sup>

C. (S)-Tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrol[1,2-c]-[1,3,2]-oxazaborolidin **143**

In einem 25 mL Rundkolben wurden 0.5 g (1.97 mmol, 1.0 Äq.) (S)-Diphenylprolinol **158** in 10 ml abs. Toluol gelöst. Anschließend wurden 0.92 ml (2.36 mmol, 1.2 Äq.) Trimethylboroxin langsam in den Ansatz getropft. Die Reaktion wurde für 30 min gerührt und dann wurden 10 mL abs. Toluol hinzugefügt. Die Hälfte des Lösungsmittels wurde im Vakuum vom Reaktionsgemisch entfernt und anschließend mit weiteren 10 mL abs. Toluol versetzt. Anschließend wurden das Lösungsmittel, die Wasserreste und die Methylboronsäure im Vakuum entfernt. Es konnte das Produkt **143** als leicht gelblicher Feststoff isoliert werden.

**Ausbeute:** 0.55 g (1.97 mmol, 100%).

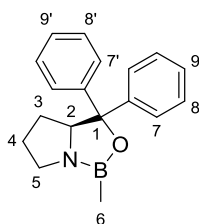
**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.08 (EE, KMnO<sub>4</sub>).

**Schmelzpunkt:** 77 °C

Literatur: 74 - 89 °C<sup>[69]</sup>

**Drehwert:** [α]<sub>D</sub> = -203.21° (c = 1.3, 20 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

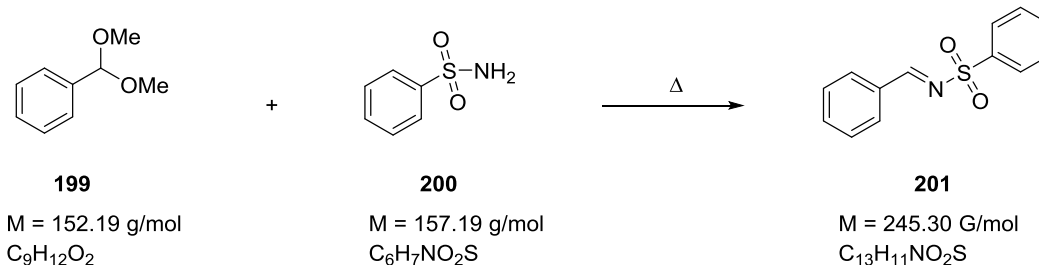
Literatur: -211.50 (c = 1.6, 20 °C, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[69]</sup>



Literaturbekannte Substanz.<sup>[69]</sup>

### 3.2.6.2 Synthese des Davis Reagenz **202**

#### A. Synthese von N-Benzyliden-benzolsulfonamid **201**



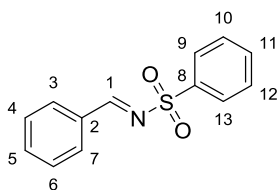
In einem 500 mL Kolben, versehen mit einem Wasserabscheider, wurden Benzaldehyddimethylacetal **199** (100 g, 0.66 mol, 1.0 Äq.) und Benzolsulfonamid **200** (103.75 g, 0.66 mol, 1.0 Äq.) vermengt. Die Reaktionsmischung wurde auf 150 °C erhitzt, wobei während des Reaktionsverlaufs das Methanol abdestilliert wurde. Nach Beendigung der Reaktion wurde unter Vakuum (70 °C, 13.33 mbar) das noch vorhandene Benzaldehyddimethylacetal **199** abdestilliert. Nach dem Abkühlen wurde aus Ethanol umkristallisiert. Erhalten wurde das Produkt **201** in Form von farblosen Kristallen.

**Ausbeute:** 108.58 g (0.443 mol, 67.1%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.81 (EE:PE:AcOH, 1:1:0.1, KMnO<sub>4</sub>).

**Schmelzpunkt:** 81.7 °C

Literatur: 82 - 83 °C<sup>[89]</sup>



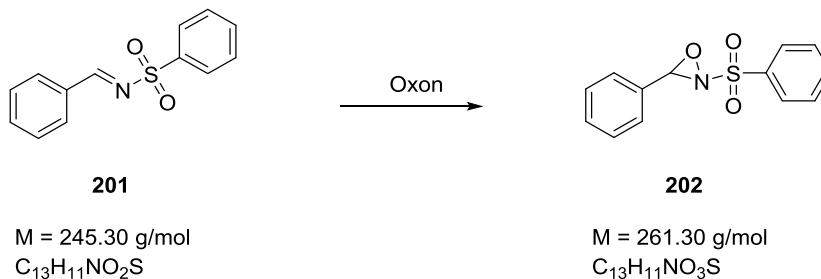
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

7.45 – 7.68 (m, 6H, H-4, H-5, H-6, H-10, H-11, H-12); 7.89 – 7.98 (m, 2H, H-3, H-7); 7.99 – 8.05 (m, 2H, H-9, H-13); 9.07 (s, 1H, H-1).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 245.1 (100) [M], 246.1 (14) [M+H].

Literaturbekannte Substanz.<sup>[89]</sup>

B. Synthese von 3-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)-1,2-oxaziridin **202**

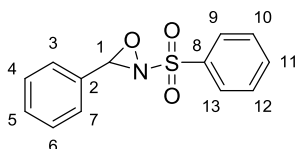
In einem 2 L Kolben wurden 10.0 g (0.041 mol, 1.0 Äq.) Sulfonimid **201** in 400 mL Toluol gelöst. 47.60 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.344 mol, 8.5 Äq.) wurden in 200 mL H<sub>2</sub>O gelöst und anschließend zur Sulfonimid-Lsg. hinzugefügt. Das Oxon (30.25 g, 0.05 mol, 1.2 Äq.) wurde ebenfalls in 200 mL H<sub>2</sub>O gelöst und zur Reaktionsmischung dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Für die Aufarbeitung wurden die wäss. und die org. Phasen getrennt, die wässrige Phase wurde zweimal mit Toluol gewaschen. Die org. Phasen wurden vereinigt, mit 10 %iger Natriumsulfit-Lsg. gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum (bei max. 30 °C) entfernt. Das Produkt **202** wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 9.99 g (0.038 mol, 93.2%).

**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.56 (PE:EE, 2:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Schmelzpunkt:** 92.4 °C

Literatur: 94 – 95 °C<sup>[88]</sup>



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

5.49 (s, 1H, H-1); 7.37 – 7.52 (m, 5H, H-4, H-5, H-6, H-10, H-12); 7.60 – 7.69 (m, 2H, H-3, H-7);  
 7.73 – 7.81 (m, 1H, H-11); 8.03 – 8.11 (m, 2H, H-9, H-13).

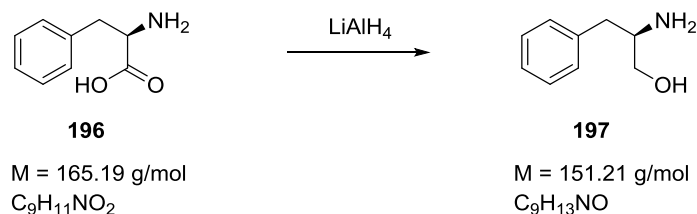
**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 261.1 (100) [M], 245.1 (56) [Sulfonimid].

Literaturbekannte Substanz.<sup>[88]</sup>

### 3.2.6.3 Synthese des Evans Reagenzes **91**

#### A. Synthese von (S)-2-Amino-3-phenyl-1-propanol **197**



Bei Raumtemperatur wurden 45.92 g (1.21 mol, 2.0 Äq.) LiAlH<sub>4</sub> in 1.8 L abs. THF gelöst und anschließend auf -60 °C abgekühlt. Anschließend wurden 100 g (0.61 mol, 1.0 Äq.) Phenylalanin **196** langsam portionsweise hinzugefügt. Nach der Hälfte der Phenylalanin-**196**-Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gebracht und die Zugabe fortgesetzt. Nach 2 h konnte die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht werden und wurde so lange weiter gerührt bis die Gasentwicklung beendet war. Dann wurde die Reaktionslösung zum Sieden gebracht und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Zum Aufarbeiten wurde das Reaktionsgemisch auf -10 °C abgekühlt und anschließend tropfenweise 2 M NaOH-Lsg. hinzugefügt bis keine Reaktion mehr zu beobachten war. Die neutralisierte Reaktionsmischung wurde abfiltriert und der Filterkuchen in THF suspendiert und für eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Die Suspension wurde abfiltriert und die org. Phasen vereinigt. Das Lösungsmittel wurde mittels eines Rotationsverdampfers entfernt. Der Rückstand wurde in DCM gelöst, anschließend mit Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **197** konnte ohne weitere Aufreinigung verwendet werden. Es wurden 83.63 g Phenylalaninol **197** in Form gelber Kristalle erhalten.

**Ausbeute:** 83.63 g (0.553 mol, 91.4%).

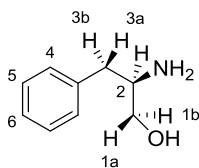
**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.22 (EE:MeOH:AcOH, 3:1:0.1, KMnO<sub>4</sub>).

**Schmelzpunkt:** 83.5 °C

Literatur: 80 – 83 °C<sup>[120]</sup>

**Drehwert:** [α]<sub>D</sub> = -19.0° (c = 1.0, 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Literatur: [α]<sub>D</sub> = -20° (c = 1.2, 20 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sup>[121]</sup>



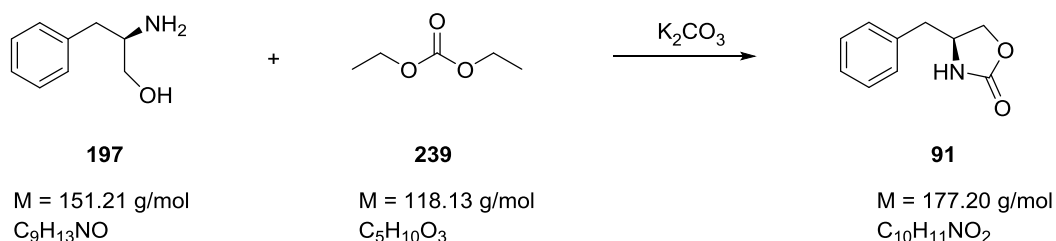
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

2.53 (dd, 1H, H-1a, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz); 2.79 (dd, 1H, H-1b, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz);  
 3.12 (dddd, 1H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2 Hz); 3.39 (dd, 1H, H-3a,  
<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz); 3.64 (dd, 1H, H-3b, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.9 Hz); 7.40 (m, 5H, H-4,  
 H-5, H-6).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 152.2 (100) [M+H].

Literaturbekannte Substanz.<sup>[120,121]</sup>

B. Synthese von (4S)-4-(Phenylmethyl)-2-oxazolidinon **91**

In einem 1 L Kolben wurden 83.63 g (0.553 mol, 1.0 Äq.) Phenylalaninol **197** mit 7.64 g (55,3 mmol, 0.1 Äq.) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 132.63 g (1.123 mol, 2.0 Äq.) Diethylcarbonat **239** versetzt. Der Reaktionsansatz wurde auf 135-140 °C erwärmt und mittels einer Vigreux-Kolonnen und einem Wasserabscheider während der Reaktion das entstandene Ethanol abdestilliert. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit 100 mL DCM versetzt und abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 1 M NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **91** konnte mittels einer Umkristallisation (EE/PE 1:1) aufgereinigt werden. Erhalten wurde das Produkt **91** in Form von hellgelben Kristalle.

**Ausbeute:** 48.23 g (0.27 mol, 48.8%).

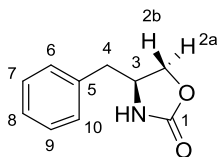
**R<sub>f</sub> -Wert:** 0.39 (PE:EE, 1:1, Cer-Reagenz).

**Schmelzpunkt:** 86.6 °C

Literatur: 87 – 89 °C<sup>[85]</sup>

**Drehwert:** [α]<sub>D</sub> = -58.6° (c = 1.0, 25 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Literatur: [α]<sub>D</sub> = -60° (c = 1.0, 20 °C, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[122]</sup>



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)

2.77 – 2.95 (m, 2H, H-4); 4.01 – 4.15 (m, 1H, H-3); 4.16 (dd, 1H, H-2a, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz); 4.49 (dd, 1H, H-2b, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz); 7.40 (s, 1H, NH), 7.14 – 7.24 (m, 2H, H-6, H-10), 7.25 – 7.39 (m, 3H, H-7, H-8, H-9).

**MS** (FD-MS)

5 kV/8 mA/min: m/z (%): 177.2 (100) [M].

Literaturbekannte Substanz.<sup>[85,122]</sup>

## 4. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur von Lipoxin B <sub>4</sub> 1 und Lipoxin A <sub>4</sub> 2. ....	2
Abbildung 2: LX Biosynthesewege. <sup>[10,13]</sup> .....	4
Abbildung 3: Das biologisch inaktive (5S,14R,15S)-all-trans-Lipoxin B <sub>4</sub> 10. ....	5
Abbildung 4: LXB <sub>4</sub> 1 Inaktivierung durch Oxidation zu 5-Oxo-LXB <sub>4</sub> 11. <sup>[16]</sup> .....	5
Abbildung 5: ω-Oxidation von LXB <sub>4</sub> 1. <sup>[17]</sup> .....	6
Abbildung 6: Retrosyntheschema zur Synthese von Lipoxin B <sub>4</sub> 1 nach Y. Leblanc <sup>[25]</sup> .....	8
Abbildung 7: Reaktionsschema zur stereoselektiven Synthese von Lipoxin B <sub>4</sub> 1 nach K. C. Nicolaou <sup>[26]</sup> . .....	10
Abbildung 8: Retrosyntheschema zur Synthese von Lipoxin B <sub>4</sub> 1 nach J. Morris <sup>[27]</sup> .....	11
Abbildung 9: Retrosyntheschema zur Synthese von Lipoxin B <sub>4</sub> 1 nach C. Gravier-Pelletier <sup>[40]</sup> .....	12
Abbildung 10: Methyl-LXB <sub>4</sub> Analoga Serie nach C. N. Serhan <sup>[29]</sup> .....	14
Abbildung 11: Vergleich der biologischen Aktivität zwischen LXA <sub>4</sub> 2 und den 5-LXB <sub>4</sub> -me Analoga. <sup>[42]</sup> .....	15
Abbildung 12: Aromatisches-Lipoxin B <sub>4</sub> Analogon 64 von P. C. Guiry <sup>[21]</sup> .....	15
Abbildung 13: Retrosynthese des ar-LXB <sub>4</sub> Analogon 64 nach P. J. Guiry <sup>[30]</sup> .....	16
Abbildung 14: Lipoxin A <sub>4</sub> 2 und das 9,14-Methylen-lipoxin A <sub>4</sub> Analogon 71.....	17
Abbildung 15: Lipoxin B <sub>4</sub> 1 und das neue 6,11-Methylen-lipoxin B <sub>4</sub> Analogon 72.....	17
Abbildung 16: Das zweite Analogon der Methylen-lipoxin B <sub>4</sub> Serie, p-Fluorphenyl-methylen-LXB <sub>4</sub> 73. .....	18
Abbildung 17: Synthesestrategie des Methylen-LXB <sub>4</sub> Analogon 72. ....	18
Abbildung 18: Darstellung zweier Retrosynthesewege zur Herstellung vom LBX <sub>4</sub> Analogon 72. ....	20
Abbildung 19: Retosynthese der C13-C20-Kette 28 nach K. C. Nicolaou <sup>[26]</sup> .....	21
Abbildung 20: Retrosynthese der C1-C12 Kette 76. ....	21
Abbildung 21: Retrosynthese der C13-C20 Kette 80. ....	22
Abbildung 22: Syntheseplan der C1-C12 Ketten, Sulfon 75 und Aldehyd 79.....	23
Abbildung 23: Syntheschema des C13-C20 Bausteins 28 für die Julia-Kocienski-Olefinierung <sup>[49]</sup> . ....	24
Abbildung 24: Syntheschema des C13-C20 Bausteins 80 für die HWE-Olefinierung <sup>[50,51]</sup> . ....	25
Abbildung 25: Syntheschema des alternativen Fluorphenyl-C13-C20 Bausteins 108 für die HWE- Olefinierung. ....	25
Abbildung 26: Reaktionsschema der klassischen Julia- Olefinierung. <sup>[60]</sup> .....	26

<b>Abbildung 27: Von G. E. Keck<sup>[63]</sup> aufgestellter Reaktionsmechanismus zur Julia-Lythgoe-Olefinierung<sup>[60], [63]</sup> .....</b>	<b>27</b>
<b>Abbildung 28: Reaktionsmechanismus der optimierten Julia-Olefinierung<sup>[61,62], [64]</sup> .....</b>	<b>28</b>
<b>Abbildung 29: Darstellung einer Nebenreaktion der optimierten Julia-Olefinierung<sup>[61,62]</sup> .....</b>	<b>28</b>
<b>Abbildung 30: Reaktionsmechanismus der Julia-Kocienski-Olefinierung<sup>[49]</sup> und Darstellung der Motive zur Stereoselektivität der Reaktion.....</b>	<b>29</b>
<b>Abbildung 31: Reaktionsmechanismus der HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup> .....</b>	<b>31</b>
<b>Abbildung 32: Reaktionsschema zur primären Funktionalisierung des Cycloheptatrienrings 86 nach E. Vogel<sup>[54]</sup>, anschließende Haloform-Reaktion und Veresterung. ....</b>	<b>32</b>
<b>Abbildung 33: Reaktionsschema des Versuchs den Methylester 85 in einer Stufe ausgehend von Cycloheptatrien 86 zu synthetisieren. ....</b>	<b>32</b>
<b>Abbildung 34: Reaktionsschema der zweiten Funktionalisierung des Cycloheptatrienrings. ....</b>	<b>33</b>
<b>Abbildung 35: Von E. J. Corey und C. J. Helal vorgeschlagener Mechanismus für die enantioselektive CBS-Reduktion<sup>[67,69], [70]</sup> .....</b>	<b>34</b>
<b>Abbildung 36: Sesselförmige Übergangszustände (151 und 152) nach dem Model von D. C. Liotta<sup>[71]</sup> zur Erläuterung der Enantioselektivität der CBS-Reduktion<sup>[67,69], [72]</sup> .....</b>	<b>35</b>
<b>Abbildung 37: Reaktionsschema der CBS-Reduktion<sup>[67,69]</sup> an der C5-Position. ....</b>	<b>36</b>
<b>Abbildung 38: Alpin Boran (B-Isopinocampheyl-9-borabicyclo[3.3.0]nonan) 155.....</b>	<b>36</b>
<b>Abbildung 39: DIP-Chlorid ((-)-(IpC)<sub>2</sub>BCl, (-)-Diisopinocampheylchloroboran) 156. ....</b>	<b>36</b>
<b>Abbildung 40: Reaktionsmechanismus für die Reduktion von Ketonen mit DIP-Chlorid 156 nach H. C. Brown<sup>[68]</sup>.....</b>	<b>37</b>
<b>Abbildung 41: Reaktionsschema der Brown-Reduktion<sup>[68]</sup> an der C5-Position. ....</b>	<b>37</b>
<b>Abbildung 42: Reaktionsschema zur Schützung der Säure 94 mit einer tert-Butylgruppe.....</b>	<b>38</b>
<b>Abbildung 43: Reaktionsschema zur Synthese des Oxazaborolidin 143.<sup>[67]</sup> .....</b>	<b>38</b>
<b>Abbildung 44: Das LSR Eu(hfc)<sub>3</sub> (Tris-[3-(heptafluoropropylhydroxymethylen)-(+)-campherato]-europium (III)) 160.....</b>	<b>40</b>
<b>Abbildung 45: <sup>1</sup>H-NMR Spektrum des Enantiomeregemisches 153/154 nach der NaBH<sub>4</sub>-Reduktion von Keton 145. ....</b>	<b>40</b>
<b>Abbildung 46: Aufspaltung der Signale der Protonen-E (im roten Rahmen) nach der Zugabe von Eu(hcf)<sub>3</sub> (mol Shiftr./mol Alk. = 0.50). ....</b>	<b>41</b>
<b>Abbildung 47: Vergleich von 6 gemessenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (300 MHz, in CDCl<sub>3</sub>) mit unterschiedlichen mol Schiftr./mol Alk. Verhältnissen. 1: ohne LSR Zusatz, 2: LSR/Alk. = 0.14, 3: LSR/Alk. = 0.27, 4: LSR/Alk. = 0.47, 5: LSR/Alk. = 0.54, 6: LSR/Alk. = 0.81.....</b>	<b>42</b>



---

Abbildung 48: Durch $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ 160 verursachte Aufspaltung des Signals des Proton-E im $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum vom Alkohol 153 und dem Alkohol 154. Die Benennung „Proton-E“ bezieht sich auf die Zuordnung in Abb. 45. ....	43
Abbildung 49: Fragment des $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum mit Zusatz von LSR (LSR/Alk. = 0.81). Fragment: Aufgespaltenes Signal der Protonen der Enantiomere. (Proton-E, Zuordnung Abb. 45). ....	43
Abbildung 50: Reaktionsschema der Kondensation der Alkohole 153 und 154 mit Dehydroabiethylamin 161 für die Kristallisationsversuche. <sup>[77]</sup> .....	44
Abbildung 51: Reaktionsschema zur Reduktion von Keton 94 und anschließender Lactonisierung. ....	45
Abbildung 52: Chirale HPLC Trennung der Lactone 166 und 167. ....	46
Abbildung 53: Gemessenes (oben) und berechnetes (unten) ECD-Spektrum von (R)-Lacton 166 und (S)-Lacton 167. ....	47
Abbildung 54: (R)-Lacton 166 und (S)-Lacton 167 mit entsprechenden Drehwerten. ....	48
Abbildung 55: Reaktionsschema zur Reduktion der Lactone 166 und 167 zu den Lactolen 168 und 169 und anschließender Schützung als Vollacetale (170-173). ....	49
Abbildung 56: Axial/axial Wechselwirkung in der cis-Konformation, Diastereomer 171. ....	50
Abbildung 57: Spektrum des cis-Diastereomers 171. ....	50
Abbildung 58: Axial/axial Wechselwirkung in der trans-Konformation, Diastereomer 170. ....	51
Abbildung 59: Spektrum vom trans-Diastereomer 170. ....	52
Abbildung 60: Reaktionsschema der Synthese des Thioethers 177 aus dem Methylester 174. ....	53
Abbildung 61: Aromatisierung des Cyclohexatrienrings. ....	53
Abbildung 62: Reaktionsschema der missglückten Oxidation des Thioethers 177 zum Sulfon 178. ....	54
Abbildung 63: Reaktionsschema zur Synthese der Aldehyde 183, 184, 185 und 186. ....	55
Abbildung 64: Reaktionsschema zur Synthese vom Ando-Horner-Reagenz 83. ....	56
Abbildung 65: Reaktionsschema der Ando-Horner-Olefinierung <sup>[53]</sup> . ....	56
Abbildung 66: Reaktionsschema zur DIBAH-Reduktion von cis-Non-2-ensäureethylester 98 zum cis-Allylalkohol 81. ....	56
Abbildung 67: Allgemeiner Reaktionsmechanismus der Sharpless-Epoxidierung <sup>[37]</sup> . <sup>[64]</sup> ....	57
Abbildung 68: Reaktionsschema zur Sharpless-Epoxidierung <sup>[37]</sup> . ....	58
Abbildung 69: Reaktionsmechanismus der stereoselektiven Epoxidöffnung. ....	58
Abbildung 70: Reaktionsschema von vier Stufen der Synthese des Alkohols 195. ....	58
Abbildung 71: Reaktionsschema zur Synthese des Evans-Reagenz 198. <sup>[85,86]</sup> .....	59
Abbildung 72: Reaktionsschema zur Synthese des Davis-Reagenz 202. <sup>[88,89]</sup> .....	59
Abbildung 73: Reaktionsmechanismus der Oxidation von N-Benzyliden-benzolsulfonamid 201 mit Oxon. <sup>[90]</sup> .....	60

Abbildung 74: Reaktionsschema der Kupplung von Heptanoylchlorid 90 an das Evans-Reagenz 198 und anschließende asymmetrische $\alpha$ -Hydroxylierung mittels Davis-Reagenz 202. <sup>[56]</sup> .....	60
Abbildung 75: Reaktionsmechanismus der Davis-Evans asymmetrischen $\alpha$ -Hydroxylierung. <sup>[47,48]</sup> ..	61
Abbildung 76: Reaktionsschema des ersten Versuches das Horner-Reagenz 80 herzustellen.....	62
Abbildung 77: Reaktionsschema zur Abspaltung des Evans-Auxiliars mittels MeMgBr.....	62
Abbildung 78: Reaktionsschema zum Versuch das Evans-Auxilar über die Herstellung des Weinreb-Amids 161, abzuspalten.....	62
Abbildung 79: Reaktionsschema zur Abspaltung des Evans-Reagenz 198 mittels 3 M HCl. ....	63
Abbildung 80: Reaktionsschema zur Abspaltung des Evans-Reagenz 198 über eine saure Hydrolyse und nachfolgende Reaktionen zur Synthese des Horner-Reagenz 80. ....	63
Abbildung 81: Vergleich der beiden für den Syntheseweg via der HWE-Olefinierung <sup>[50,51,84]</sup> hergestellten C13-C20 Ketten. ....	63
Abbildung 82: Reaktionsschema zur Herstellung von (E)-4-(p-Fluorphenyl)-but-3-ensäure 104. ....	64
Abbildung 83: Reaktionsschema zur katalytischen Hydrierung.....	64
Abbildung 84: Reaktionsschema der Säurechlorid 106 Herstellung und anschließende Kupplung mit dem Evans-Reagenz 198.....	65
Abbildung 85: Reaktionsschema zur asymmetrischen $\alpha$ -Hydroxylierung und Abspaltung des Evans-Reagenz.....	65
Abbildung 86: Reaktionsschema der Methylierung der Säure 215 und anschließende Einführung der TBS-Schutzgruppe.....	66
Abbildung 87: Reaktionsschema des Syntheseschritts zur Herstellung des Horner-Reagenz 108. ...	66
Abbildung 88: Reaktionsschema der HWE-Olefinierung <sup>[50,51]</sup> . ....	67
Abbildung 89: Aciditätsveränderung durch Komplexbildung und pK <sub>a</sub> -Werte von DIPEA C und DBU D. <sup>[84,97]</sup> .....	67
Abbildung 90: Reaktionsschema der Paterson-Olefinierung <sup>[98]</sup> .....	68
Abbildung 91:Reaktionsschema der Kupplungsreaktion des Aldehyds 183 und der alternativen Fluorphenyl-C13-C20 Kette 108. ....	69
Abbildung 92: Reaktionsschema der DIBAH Reduktion vom Allylketon 218. ....	70
Abbildung 93: Reaktionsschema zur Öffnung des Vollacetals 220 und anschließende Oxidation entsprechend einer von Ang Li <sup>[99]</sup> entwickelten Methode <sup>[99]</sup> .....	70
Abbildung 94: Mechanismus der Lindgren-Oxidation <sup>[100]</sup> . <sup>[104]</sup> .....	71
Abbildung 95: Nebenreaktionen von HOCl in der Lindgren-Oxidation <sup>[100]</sup> . <sup>[104]</sup> .....	71
Abbildung 96: Reaktionsschema zur Vollacetal Öffnung und Pinnick-Oxidation <sup>[100-103]</sup> .....	72
Abbildung 97: Mechanismus der Luche-Reduktion <sup>[33]</sup> . <sup>[104]</sup> .....	73
Abbildung 98: Reaktionsschema der Luche-Reduktion <sup>[33]</sup> . ....	73

---

Abbildung 99: Reaktionsschema zur Synthese des kompletten C-Gerüst der C1-C12 Ketten .....	74
Abbildung 100: Reaktionsschema der stereoselektiven Reduktionen. ....	75
Abbildung 101: Reaktionsschema zur Erhaltung der Enantiomere 166 und 167 über eine unselektive Reduktion.....	75
Abbildung 102: Reaktionsschema der kritischen Stelle in der ersten Synthesestrategie.....	76
Abbildung 103: Reaktionsschema zur Synthese der C1-12 Ketten 183, 184, 185 und 186. ....	76
Abbildung 104: Reaktionsschema zur Synthese der C13-C20 Kette 28 für den Syntheseweg über die Julia-Kocienski-Olefinierung <sup>[49]</sup> .....	77
Abbildung 105: Reaktionsschema zur Synthese der C13-C20 Kette 83 für den zweiten Syntheseweg. ....	77
Abbildung 106: Reaktionsschema zur Kupplungsreaktion in der zweiten Synthesestrategie.....	78
Abbildung 107: Reaktionsschema zur Fertigstellung der Lipoxin B <sub>4</sub> Analoga 72 und 177. ....	78
Abbildung 108: Reaktionsschema zur Synthese der C13-C20 Seitenkette 108. ....	79
Abbildung 109: Reaktionsschema der Paterson-Olefinierung <sup>[98]</sup> mit der alternativen C13-C20 Kette 84 und dem Aldehyd 167.....	79
Abbildung 110: Hergestellte Seitenketten für den Syntheseweg via HWE-Olefinierung <sup>[50,51]</sup> .....	80
Abbildung 111: Alternative Synthese-Schritte zur Beendigung der Totalsynthese von 6,11-Methylenlipoxin B <sub>4</sub> 72. ....	80
Abbildung 112: Darstellung der hergestellten 6,11-Methylenlipoxin B <sub>4</sub> Analoga 72 und 226 (grüner Rahmen) und der noch nicht fertig synthetisierten Analoga 229 und 230 (roter Rahmen). ....	81
Abbildung 113: Darstellung vier weiterer Lipoxin B <sub>4</sub> Analoga der 6,11-Methylenlipoxin B <sub>4</sub> Serie, die über den entwickelten Weg hergestellt werden können. ....	81

## 5. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Reaktionsbedingungen der Friedel-Crafts-analogen-Acylierung <sup>[54]</sup> .....	33
Tabelle 2: Ergebnisse der CBS-Reduktion <sup>[67,69]</sup> .....	38
Tabelle 3: Ergebnisse der Brown-Reduktion <sup>[68]</sup> .....	39
Tabelle 4: Integrale der durch Eu(hfc) <sub>3</sub> aufgespaltenen Signale von Proton-E und Berechnung des ee-Werts.....	44
Tabelle 5: Kristallisationsversuche zur Bestimmung der absoluten Konfiguration. ....	45
Tabelle 6: Für die Synthese des Sulfon 178 durchgeführte Oxidationen.....	54
Tabelle 7: Durchgeführte Oxidations-Methoden. ....	55

<b>Tabelle 8: Vergleich der unterschiedlichen durchgeführten Methoden zur Aktivierung der Carbonsäure 183</b> .....	65
<b>Tabelle 9: Unterschiedliche Reaktionsbedingungen der HWE-Olefinierung<sup>[50,51]</sup></b> .....	67
<b>Tabelle 10: Unterschiede der Ausbeute in Abhängigkeit von den eingesetzten Äquivalenten des Phosphats 81 bei der Paterson-Olefinierung<sup>[98]</sup></b> .....	69
<b>Tabelle 11: Färbereagenzien für die Dünnschichtchromatographie</b> .....	84

## 6. Abkürzungsverzeichnis

LX	Lipoxin
AA	Arachidonsäure
PLA <sub>2</sub>	Phospholipase A <sub>2</sub>
HpETE	Hydroperoxy-eicosatetraensäure
LOX	Lipoxygenase
HETE	Hydroxy-eicosatetraensäure
(5S,15S)-DiHpHETE	(5S)-Hydroperoxy-(15S)-hydroperoxy-(6E,8Z,11Z,13E)-eicosatetraensäure
LTA <sub>4</sub>	Leukotrien A <sub>4</sub>
ADH	Alkoholdehydrogenase
15-PGDH	15-Hydroxyprostaglandin-Dehydrogenase
PGR	15-Oxoprostaglandin-13-reduktase
20-COOH-LXB <sub>4</sub>	Dicarbonsäure 20-carboxylipoxin B <sub>4</sub>
20-CHO-LXB <sub>4</sub>	20-Oxo-lipoxin B <sub>4</sub>
PMN	Neutrophile
fMLP	Formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin
LTB <sub>4</sub>	Leukotrien B <sub>4</sub>
ar-LXB <sub>4</sub>	Aromatisches LXB <sub>4</sub>
LXB <sub>4</sub> -me	Methyl-lipoxin B <sub>4</sub>
NK	Natürliche Killer Zellen
CBS	E. J. Corey, R. K. Bakshi und S. Shibata
LSR	Lanthaniden-Shiftreagenzien
Eu(hfc) <sub>3</sub>	Tris [3-(heptafluorpropylhydroxymethylen)-(+)-campherato] europium(III)
ECD-Spektroskopie	Elektronische-Circulardichroismus-Spektroskopie
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
TMG	1,1,3,3-Tetramethylguanidin
DET	Diethyltartrat
Piv	Pivaloyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
DC	Dünnschichtchromatografie
Rgz.	Reagenz
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
Abb.	Abbildung

Ac	Acetyl-
Äq.	Äquivalente
BOC	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-
Bu	<i>n</i> Butyl-
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDCl <sub>3</sub>	Deuteriochloroform
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Tag(e)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatografie
DCM	Dichlormethan
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
et al.	et alii (Lat. „und andere“)
g	Gramm
h	Stunde
HCl	Salzsäure
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
MeMgBr	Methylmagnesiumbromid
IR	Infrarot
M	Metallkation
max.	maximal(e)
MeOD	Methanol-d <sub>4</sub>
min	Minute
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
p	Druck
PE	Petrolether
PPh <sub>3</sub>	Triphenylphosphin
ppm	parts per million
Pyr	Pyridin
R	Organischer Rest
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBSCI	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butanol
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
u.a.	unter anderem
UV	Ultraviolett

## 5. Literaturverzeichnis

- [1] F. Wöhler, *Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs*, Smithsonian Libraries, **1828**.
- [2] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 799–805.
- [3] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *Logic of chemical synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- [4] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126.
- [5] F. Horn, *Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium*, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, **2005**.
- [6] C. N. Serhan, M. Hamberg, B. Samuelsson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, *118*, 943–949.
- [7] C. Robinson, *Lipid mediators in allergic diseases of the respiratory tract*, CRC Press, Boca Raton, Fla., **1994**.
- [8] A. M. Lefer, G. L. Stahl, D. J. Lefer, M. E. Brezinski, K. C. Nicolaou, C. A. Veale, Y. Abe, J. B. Smith, "Lipoxins A4 and B4: comparison of icosanoids having bronchoconstrictor and vasodilator actions but lacking platelet aggregatory activity", zu finden unter <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=282425>.
- [9] J. L. Ninnemann, *Prostaglandins, leukotrienes, and the immune response*, Cambridge University Press, Cambridge [England], New York, **1988**.
- [10] M. Scharl, M. Gessler, A. v. Eckardstein, *Biochemie und Molekularbiologie des Menschen*, 1. Aufl., Urban Fischer Verlag - Lehrbücher, s.l., **2013**.
- [11] C. N. Serhan, *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* **2005**, *73*, 141–162.
- [12] M. Romano, X. S. Chen, Y. Takahashi, S. Ymamoto, C. D. Funk, C. N. Serhan, *Lipoxin synthase activity of human platelet 12-lipoxygenase*, **1993**.
- [13] N. Chiang, M. Arita, C. N. Serhan, *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* **2005**, *73*, 163–177.
- [14] A. W. Ford-Hutchinson, *Crit. Rev. Immun.* **1990**, *10*, 1–12.
- [15] C. N. Serhan, K. C. Nicolaou, S. E. Webber, C. A. Veale, S. E. Dahlén, T. J. Puustinen and B. Samuelsson, *J. Biol. Chem.* **1986**, 16340–16345.
- [16] I. M. Fierro, C. N. Serhan, *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2001**, 555–556.
- [17] S. Crooks, R. Stockley, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **1998**, *30*, 173–178.
- [18] R. Jin, D. R. Koop, J. L. Raucy, J. M. Lasker, *Arch. Biochem. Biophys.* **1998**, *359*, 89–98.
- [19] P. V. Afonso, M. Janka-Junttila, Y. J. Lee, C. P. McCann, C. M. Oliver, K. A. Amer, W. Losert, M. T. Cicerone, C. A. Parent, *Developmental cell* **2012**, *22*, 1079–1091.
- [20] S. Laufer, V. Bartsch, S. Gay, K. Brune, *Rheumatische Erkrankungen und Entzündung. Von den molekularen Grundlagen zur medikamentösen Therapie*, Thieme, Stuttgart, **2002**.

- 
- [21] C. Godson, S. Mitchell, K. Harvey, N. A. Petasis, N. Hogg, H. R. Brady, *J. Immun.* **2000**, *164*, 1663–1667.
- [22] S. Moncada, A. Higgs, *New Engl. J. Med.* **1993**, *329*, 2002–2012.
- [23] J. R. Vane, E. E. Anggård, R. M. Botting, *New Engl. J. Med.* **1990**, *323*, 27–36.
- [24] U. Ramstedt, J. Ng, H. Wigzell, C. N. Serhan, B. Samuelsson, *J. Immun. (Baltimore, Md. : 1950)* **1985**, *135*, 3434–3438.
- [25] Y. Leblanc, B. Fitzsimmons, J. Adams, J. Rokach, *Tetr. Lett.* **1985**, *26*, 1399–1402.
- [26] K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *Synthesis* **1986**, *1986*, 453–461.
- [27] J. Morris, D. G. Wishka, *Tetr. Lett.* **1986**, *27*, 803–806.
- [28] C. Gravier-Pelletier, J. Dumas, Y. Le Merrer, J.-C. Depezay, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2441–2452.
- [29] J. F. Maddox, S. P. Colgan, C. B. Clish, N. A. Petasis, V. V. Fokin, C. N. Serhan, *Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **1998**, *12*, 487–494.
- [30] T. P. O'Sullivan, K. S. A. Vallin, S. T. Ali Shah, J. Fakhry, P. Maderna, M. Scannell, A. L. F. Sampaio, M. Perretti, C. Godson, P. J. Guiry, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5894–5902.
- [31] G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44–57.
- [32] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.
- [33] A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.
- [34] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801–811.
- [35] K. S. Narayanan, K. D. Berlin, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2240–2243.
- [36] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetr. Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- [37] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- [38] H. Lindlar and R. Dubuis, *Org. Synth.* **1966**, *89*.
- [39] K. C. Nicolaou, C. A. Veale, S. E. Webber, H. Katerinopoulos, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7515–7518.
- [40] C. Gravier-Pelletier, J. Dumas, Y. Le Merrer, J. C. Depezay, *Tetr. Lett.* **1991**, *32*, 1165–1168.
- [41] Y. Le Merrer, C. Gravier-Pelletier, J. Dumas, J. Depezay, *Tetr. Lett.* **1990**, *31*, 1003–1006.
- [42] C. N. Serhan, T. Takano, N. Chiang, K. Gronert, C. B. Clish, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2000**, *161*, 95–101.
- [43] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [44] V. Grignard, *Sur les combinaisons organomagnésiennes mixtes et leur application à des synthèses d'acides, d'alcools et d'hydrocarbures*. Univ., Diss.-1901--Lyon, 1900, Lyon, **1901**.
- [45] A. Duymaz, *Dissertation*, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, **2007**.
- [46] C. N. Serhan, US6710084 B2, **2002**.
- [47] F. A. Davis, B. C. Chen, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919–934.
- [48] D. A. Evans, M. M. Morrissey, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4346–4348.

- [49] P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocięński, A. Morley, *Synlett* **1998**, 1998, 26–28.
- [50] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 61–63.
- [51] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733–1738.
- [52] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2380–2382.
- [53] K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934–1939.
- [54] E. Vogel, H. M. Deger, J. Sombroek, J. Palm, A. Wagner, J. Lex, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 43–45.
- [55] E. J. Corey, G. T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5654–5656.
- [56] S. Monma, T. Sunazuka, K. Nagai, T. Arai, K. Shiomi, R. Matsui, S. Omura, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5601–5604.
- [57] D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7151–7157.
- [58] A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 1048–1055.
- [59] A. E. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, 687.
- [60] M. Julia, J.-M. Paris, *Tetr. Lett.* **1973**, 14, 4833–4836.
- [61] J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetr. Lett.* **1991**, 32, 1175–1178.
- [62] P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563–2585.
- [63] G. E. Keck, K. A. Savin, M. A. Weglarz, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3194–3204.
- [64] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen. Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, 3. Aufl., Spektrum Akad. Verl., Berlin, **2009**.
- [65] A. A. Levy, H. C. Rains, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1931**, 0, 3264–3269.
- [66] W. Still, C. Gennari, *Tetr. Lett.* **1983**, 24, 4405–4408.
- [67] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551–5553.
- [68] H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4504–4511.
- [69] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925–7926.
- [70] E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092–2118.
- [71] D. K. Jones, D. C. Liotta, I. Shinkai, D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 799–801.
- [72] D. J. Mathre, A. S. Thompson, A. W. Douglas, K. Hoogsteen, J. D. Carroll, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2880–2888.
- [73] M. Midland, A. Tramontano, S. A. Zderic, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 156, 203–211.
- [74] H. L. Goering, J. N. Eikenberry, G. S. Koermer, C. J. Lattimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1493–1501.
- [75] M. D. McCreary, D. W. Lewis, D. L. Wernick, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1038–1054.
- [76] C. C. Hinckley, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5160–5162.
- [77] E. J. Corey, S.-i. Hashimoto, *Tetr. Lett.* **1981**, 22, 299–302.



- [78] A. Rodger, B. Nordén, *Circular dichroism and linear dichroism*, Oxford Univ. Press, Oxford, **1997**.
- [79] N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody (Hrsg.) *Circular dichroism. Principles and applications*, Wiley-VCH, New York, NY, **2000**.
- [80] P. W. Atkins, J. de Paula, *Elements of physical chemistry*, 4. Aufl., Oxford Univ. Press, Oxford, **2007**.
- [81] M. Albrecht, E. Isaak, M. Baumert, V. Gossen, G. Raabe, R. Frohlich, *Angew. Chem. (International ed. in English)* **2011**, *50*, 2850–2853.
- [82] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- [83] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [84] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essinfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetr. Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- [85] D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757–6761.
- [86] J. Granander, R. Sott, G. Hilmersson, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4717–4725.
- [87] R. K. Bowman, J. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8537–8540.
- [88] M. Bucciarelli, A. Forni, S. Marcaccioli, I. Moretti, G. Torre, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 187–192.
- [89] J. A. Murphy, M. Mahesh, G. McPheators, R. V. Anand, T. M. McGuire, R. Carling, A. R. Kennedy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3233–3236.
- [90] B. R. Travis, M. Sivakumar, G. O. Hollist, B. Borhan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1031–1034.
- [91] A. Rivkin, F. Yoshimura, A. E. Gabarda, Y. S. Cho, T.-C. Chou, H. Dong, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10913–10922.
- [92] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetr. Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [93] M.-N. Dufour, P. Jouin, J. Poncet, A. Pantaloni, B. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1895–1899.
- [94] Y. Kurashina, A. Miura, M. Enomoto, S. Kuwahara, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1649–1653.
- [95] I. A. Ismail, D. E. Sharp, M. R. Chedekel, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2243–2246.
- [96] in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* (Hrsg.: Z. Wang), John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, USA, **2010**.
- [97] J. Clayden, *Organic chemistry*, Oxford Univ. Press, Oxford, **2009**.
- [98] I. Paterson, K.-S. Yeung, J. B. Smail, *Synlett* **1993**, *1993*, 774–776.
- [99] Z. Lu, H. Li, M. Bian, A. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13764–13767.
- [100] B. O. Lindgren, T. Nilsson, S. Husebye, O. Mikalsen, K. Leander, C.-G. Swahn, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888–890.
- [101] G. A. Kraus, M. J. Taschner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175–1176.
- [102] G. A. Kraus, B. Roth, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4825–4830.
- [103] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.

- [104] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis. Background and detailed mechanisms ; 250 named reactions*, Elsevier Acad. Press, Amsterdam, **2009**.
- [105] H. Higuchi, M. Kondo, H. Yonehara, J. Ojima, M. Iyoda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 275–281.
- [106] T. Olpp, R. Brückner, *Synthesis* **2004**, *2004*, 2135–2152.
- [107] L. J. Oates, R. F. W. Jackson, M. H. Block, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 140–144.
- [108] M. Schlosser, *Synthesis* **1971**, *1971*, 380–381.
- [109] S. Sato, M. Tetsuhashi, K. Sekine, H. Miyachi, M. Naito, Y. Hashimoto, H. Aoyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4685–4698.
- [110] P. A. Grieco, T. Takigawa, T. R. Vedananda, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3111–3115.
- [111] K. Orito, Y. Seki, H. Suginome, T. Iwadare, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2013–2017.
- [112] M. Breuning, T. Häuser, E.-M. Tanzer, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4032–4035.
- [113] Ozaki, F, M. Matsukura, Y. Kabasawa, K. Ishibashi, M. Ikemori, S. Hamano, N. Minami, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2735–2740.
- [114] W. Adcock, M. J. S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 386–390.
- [115] M. S. Newman, R. Chatterji, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2667–2669.
- [116] B. M. Nestl, S. M. Glueck, M. Hall, W. Kroutil, R. Stuermer, B. Hauer, K. Faber, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4573–4577.
- [117] L. Zhu, H. Chen, Q. Meng, W. Fan, X. Xie, Z. Zhang, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6186–6190.
- [118] G.-h. Tao, L. He, N. Sun, Y. Kou, *Chem. Commun. (Cambridge, England)* **2005**, 3562–3564.
- [119] C. Sparr, E.-M. Tanzer, J. Bachmann, R. Gilmour, *Synthesis* **2010**, *2010*, 1394–1397.
- [120] B. S. Bodnar, P. F. Vogt, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2598–2600.
- [121] B. Kitir, M. Baldry, H. Ingmer, C. A. Olsen, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7721–7732.
- [122] N. Caldwell, P. S. Campbell, C. Jamieson, F. Potjewyd, I. Simpson, A. J. B. Watson, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9347–9354.

## Lebenslauf

### Analuisa Nava

Geboren am 07.07.1984  
in Mexiko Stadt, Mexiko

#### Berufserfahrung

---

02/2012 – 09/2016 **Institut für organische Chemie, Johannes Gutenberg Universität, Mainz**  
*Wissenschaftliche Mitarbeiterin*

10/2010 – 09/2016 **Nat-Lab für Schüler, Johannes Gutenberg Universität, Mainz**  
*Wissenschaftliche Mitarbeiterin*

#### Studium und Promotion

---

02/2012 – 09/2016 **Institut für organische Chemie, Johannes Gutenberg Universität, Mainz**  
*Promotion* (Abschluss voraussichtlich Oktober 2016)  
Titel: „Totalsynthese von optisch aktivem 6,11-Methylen-lipoxin B<sub>4</sub>“

10/2004 – 07/2011 **Johannes Gutenberg Universität, Mainz**  
*Studium der biomedizinischen Chemie*

#### Schulbildung

---

03/1995 – 10/2003 **Deutsche Schule Alexander von Humboldt, Lima, Peru**  
*Allgemeine Hochschulreife*

06/1999 – 04/2000 **Theresianum Gymnasium, Mainz**  
*Schüleraustausch*

07/1990 – 02/1995 **Deutsche Schule Alexander von Humboldt, Mexiko Stadt, Mexiko**  
*Grundschule*

*Analuisa Nava*

Mainz, den 03. November 2016