

Synthese entzündungshemmender Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Dissertation

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

Carina Weber
geboren in Hanau

Mainz, August 2019

Mündliche Prüfung:

30. September 2019

Dekan:

[REDACTED]

Erster Berichterstatter:

[REDACTED]

Zweiter Berichterstatter:

[REDACTED]

Für meine Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde von Mai 2015 bis August 2019 im Arbeitskreis von [REDACTED]
[REDACTED] am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
angefertigt.

Erklärung

Mainz, 12. August 2019

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich habe nur die Quellen und Hilfsmittel benutzt, die in der Arbeit ausdrücklich benannt sind. Ich versichere, dass ich wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut als solches gekennzeichnet habe.

Carina Weber

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	XIII
Bemerkungen.....	XV
Abkürzungsverzeichnis	XVII
1 Einleitung.....	1
1.1 Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.....	1
1.1.1 Krankheitsbilder	1
1.1.2 Lupus erythematodes	2
1.1.3 Medikamentöse Therapie	3
1.2 Cytokinvermittelte Signalübertragung	6
1.2.1 Cytokine	6
1.2.2 TGF- β /Smad- und Jak/STAT Signaltransduktionswege.....	7
1.2.3 Reporter-gen-Assays.....	9
1.3 Naturstoffe als Wirkstoffe	11
1.3.1 Naturstoffe	11
1.3.2 Prinzipien der Naturstoffsynthese	11
1.4 Makrolactone des Curvularin- und Oxacyclododecindion-Typs.....	14
1.4.1 Einführung.....	14
1.4.2 Curvularine.....	15
1.4.3 Oxacyclododecindion.....	17
1.4.4 Synthesen	19
2 Motivation und Zielsetzung	29
3 Allgemeiner Teil	31
3.1 Retrosynthetische Betrachtung.....	31
3.2 Versuche zur Oxacyclododecindion-Synthese.....	33
3.2.1 Vorüberlegungen zur Stereochemie	33
3.2.2 Herstellung der Synthesebausteine	35
3.2.3 Aufbau des Ringschluss-Precursors.....	39
3.2.4 Ringschluss-Versuche	43
3.2.5 Schutzgruppenstrategien	45
3.3 Synthese nicht-natürlicher Oxacyclododecindion-Derivate.....	51
3.3.1 Synthese des 14-Deoxy-14-dimethylderivats	51
3.3.2 Synthese von Fluor- und Brom-Derivaten der 14,14-Dimethylverbindung..	60
3.3.3 Synthese des 10-Ethyl-14-deoxy-14-methylderivats	61
3.3.4 Untersuchungen zur Synthese eines 14-Spirocyclopropyl-Derivats.....	64
3.4 Biologische Evaluierung der synthetisierten Makrolactone.....	73
3.4.1 In-vitro-Studien.....	73
3.4.2 In-vivo-Untersuchungen	77
3.5 Bestimmung von Absolutkonfigurationen durch chiroptische Methoden	79

3.5.1	Circulardichroismus-Spektroskopie.....	79
3.5.2	Untersuchung synthetischer Cannabinoide.....	82
4	Zusammenfassung	89
5	Experimenteller Teil	95
5.1	Arbeitstechniken und Geräte.....	95
5.1.1	Chemikalien und Lösungsmittel.....	95
5.1.2	Chromatographie	95
5.1.3	Massenspektrometrie.....	97
5.1.4	Spektroskopie.....	98
5.1.5	Sonstige Geräte	100
5.2	Versuchsvorschriften und Analytische Daten.....	101
5.2.1	Herstellung bekannter Synthesebausteine.....	101
5.2.2	Vorschriften zur geplanten Oxacyclododecindion-Synthese	107
5.2.3	Vorschriften zu 14-Methyl-14-deoxyoxacyclododecindion.....	122
5.2.4	Vorschriften zum 10-Ethyl-14-methyl-14-deoxy-Derivat.....	137
5.2.5	Vorschriften zum geplanten 14-Spirocyclopropyl-Derivat	145
5.2.6	Synthetische Cannabinoide	157
6	Literaturverzeichnis.....	159
7	Anhang.....	171
	Kristallstrukturanalysen.....	173
	NMR-Spektren	189
	Lebenslauf	251

Danksagung

Aus Datenschutzgründen entfernt.

Bemerkungen

Mitwirkende Personen

Abschnitte 3.2.2, 3.3.1 und 3.3.3: [REDACTED] leistete mit der Wiederholung bekannter Reaktionsschritte sowie mit der Optimierung der Reaktionssequenz zur Herstellung des ethylsubstituierten Phosphonium-Ylids einen großen synthetischen Beitrag zu dieser Arbeit.

Abschnitt 3.2.5: Ein Screening von Reaktionsbedingungen zur Silylschätzung des Hexantriol-Bausteins wurde von [REDACTED] im Rahmen eines Forschungspraktikums durchgeführt.

Abschnitt 3.3.1.3: Die ersten Reaktionsstufen in der Herstellung der 14-Methyl-14-deoxyverbindung wurden von [REDACTED] in seiner Bachelorarbeit etabliert und optimiert.

Abschnitt 3.3.4: [REDACTED] untersuchte im Rahmen seines Forschungsmoduls die Herstellung des cyclopropansubstituierten Alkoholbausteins. Die ersten beiden Stufen bis zur Cyclopropanierung wurden zudem von [REDACTED] im Rahmen des Organisch-Chemischen Fortgeschrittenenpraktikums reproduziert.

Abschnitt 3.5.2: Das Sammeln und Auswerten der analytischen Daten der MDMB-CHMICA- und MDMB-CHMCZCA-Proben erfolgte gemeinsam mit [REDACTED] und [REDACTED]. Von ihnen wurden insbesondere alle computerchemischen Berechnungen durchgeführt.

Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

„Absolute configuration of the synthetic cannabinoid MDMB-CHMICA with its chemical characteristics in illegal products”: L. Andernach, S. Pusch, C. Weber, D. Schollmeyer, S. Münster-Müller, M. Pütz, T. Opatz, *Forensic Toxicol.* **2016**, *34*, 344–352.

„Characterization of the synthetic cannabinoid MDMB-CHMCZCA”: C. Weber^{*}, S. Pusch^{*}, D. Schollmeyer, S. Münster-Müller, M. Pütz, T. Opatz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2808–2815.

In Abschnitt 3.5.2 wurden Abbildungen, Schemata und Textausschnitte der beiden Veröffentlichungen (z.T. leicht abgeändert) mit Erlaubnis von Springer Nature reproduziert. Die Daten der im *Beilstein Journal of Organic Chemistry* veröffentlichten Publikation unterliegen einer *Creative Common Attribution License* und wurden ohne zusätzliche Erlaubnis verwendet.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit entstanden zudem folgende Veröffentlichungen, die kein Teil der vorliegenden schriftlichen Ausarbeitung sind:

„Bisbenzylisoquinoline Alkaloids”: C. Weber, T. Opatz, *The Alkaloids* **2019**, *81*, 1–114.

„Polyethylene bio-degradation by caterpillars?”: C. Weber, S. Pusch, T. Opatz, *Curr. Biol.* **2017**, *27*, R744–R745.

„Absolute configuration determination of 2,3-Dihydro-1*H*,5*H*-pyrazolo-[1,2-*a*]-pyrazoles using chiroptical methods at different wavelengths”: E. P. Kirar, U. Grošelj, A. Golobič, F. Požgan, S. Pusch, C. Weber, L. Andernach, B. Štefane, T. Opatz, *J. Svete, J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11802–11812.

Abkürzungsverzeichnis

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
abs.	absolutiert
AcOH	Essigsäure
All	Allyl, Prop-2-en-1-yl
AMP	Adenosinmonophosphat
APCI	<i>atmospheric pressure chemical ionization</i>
APPI	<i>atmospheric pressure photoionization</i>
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalente
atm.	Atmosphäre, Raumdruck
ATP	Adenosintriphosphat
ATR	<i>attenuated total reflection</i> , abgeschwächte Totalreflexion
bzw.	beziehungsweise
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
^c Hex	Cyclohexan
CoA	Coenzym-A
COSMO	<i>conductor-like screening model</i>
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
d. h.	das heißt
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
dd	Dublett vom Dublett
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
ddt	Dublett vom Dublett vom Triplett
DFT	Dichtefunktionaltheorie
(DHQ) ₂ PHAL	Hydrochinin-1,4-phthalazindiyl-diether
(DHQD) ₂ PHAL	Hydrochinidin-1,4-phthalazindiyl-diether
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMARD	<i>Disease modifying antirheumatic drug</i>
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	<i>Electron impact ionisation</i> , Elektronenstoßionisation
ESI	<i>electron spray ionisation</i> , Elektronensprayionisation
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat, Essigsäureethylester

GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
H ₂ O	Wasser
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HPLC	<i>high pressure liquid chromatography</i> , Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i> , hochaufgelöste Massenspektrometrie
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
IR	Infrarot(spektroskopie)
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat./kat.	Katalysator/katalytisch
konz.	konzentriert
LiAlH ₄	Lithiumaluminiumhydrid
LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
m	Multipllett
MeCN	Acetonitril
MeLi	Methylithium
MeOH	Methanol
Mes	Mesityl, 2,4,6-Trimethylphenyl
MS	Massenspektrometrie
MW	Mikrowelle
n.b.	nicht bekannt
NaH	Natriumhydrid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NEt ₃	Triethylamin
NFSI	<i>N</i> -Fluorsuccinimid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> , Kernspinresonanz
NOESY	<i>nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy</i> , Kern-Overhauser-Effekt-Spektroskopie
NSAID	<i>Non-steroidal anti-inflammatory drug</i>
PBS	<i>phosphate buffered saline</i> , Standardpufferlösung in der Biochemie
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PEG	Polyethylenglycol
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppm	<i>parts per million</i>
präp.	präparative
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett
quant.	quantitativ
R _f	Retentionsfaktor bei der Dünnschichtchromatographie
RT	Raumtemperatur

SMD	<i>solvent model based on density</i>
sog.	so genannt
s. o.	siehe oben
s. u.	siehe unten
t	Triplet
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
tq	Triplet vom Quartett
t_R	Retentionszeit
TrCl	Triphenylmethylchlorid, Tritylchlorid
ttt	Triplet vom Triplet vom Triplet
u. a.	unter Anderem
UV	ultraviolett
v. a.	vor allem
vgl.	Vergleiche
z. T.	zum Teil
δ	chemische Verschiebung
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
Θ	Torsionswinkel

1 Einleitung

1.1 Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

1.1.1 Krankheitsbilder

Zu den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises gehören eine Vielzahl an Krankheiten, bei denen eine pathophysiologische, häufig entzündliche und auf Autoimmunreaktionen zurückzuführende Veränderung des Bindegewebes vorliegt.^[1]

Tabelle 1.1 gibt einen Überblick über Krankheitsbilder, die diesem Oberbegriff zugeordnet werden.

Tabelle 1.1: Klassifizierung der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises nach Schaible, Mutschler und Vaupel.^[1]

I. Entzündliche rheumatische Erkrankungen	II. Degenerative rheumatische Erkrankungen
Rheumatisches Fieber	Arthrosis deforma
Rheumatoide Arthritis	Mono-, Oligo-, Polyarthrosen
Seronegative Spondylarthritiden	Fingergelenk-Polyarthrosen
Morbus Reiter	Degenerative Veränderungen der Wirbelsäule
Morbus Bechterew	Chondrosen
Psoriasis-Arthritis	Osteochondrosen
Kollagenosen	Spondylarthrosen
Systemischer Lupus erythematodes	
Primäres Sjögren-Syndrom	III. Extraartikuläre Rheumaformen
Progressive Sklerodermie	Muskelrheumatismus
Polymyositis und Dermatomyositis	Bursitis
Vaskulitiden	Tendinitis und Tendovaginitis
Polymyalgia arteriitica	Pannikulitis
Panarteriitis nodosa	
Wegener-Granulomatose	
Infektarthritiden	

Von den in Tabelle 1.1 gelisteten Krankheitsbildern sind die rheumatoide Arthritis als Vertreter der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sowie die Arthrosis deforma aus der Gruppe der degenerativ-rheumatischen Erkrankungen in Deutschland am weitesten verbreitet. Die landläufig als „Rheuma“ bezeichnete rheumatoide Arthritis zählt zu den Autoimmunerkrankungen und betrifft in Deutschland zwischen einem und zwei Prozent der Bevölkerung, wobei der größte Anteil auf die Altersgruppe zwischen 70 und 80 Jahren entfällt.^[2] Obwohl die Krankheit in Europa bereits im frühen 17. Jahrhundert dokumentiert wurde¹, ist die Pathogenese der Krankheit noch immer nicht vollständig verstanden.^[3-4] Ausgelöst von einem bisher unbekanntem Reiz, kommt es im Synovialgewebe (Teil der Gelenkkapsel) unter Beteiligung des humoralen und zellulären Abwehrsystems zu einer entzündlichen Kaskade, bei dem pro- und antiinflammatorische Botenstoffe (Cytokine) freigesetzt werden.^[4] Im Rahmen des Entzündungsprozesses kommt es zu Wucherungen des Synovialgewebes und zu einer Zerstörung der Knorpelschichten in den Gelenken, was

¹ „Rheumaknoten“ an Fingergelenken wurden von niederländischen Porträtmalern festgehalten.

letzten Endes unbehandelt zu schmerzhaftem Gelenkverschleiß und zu einer fortschreitenden Immobilität des Patienten führt.^[1,5]

Die letztgenannten Symptome sind gleichzeitig die Leitsymptome der Arthrosis deforma („Arthrose“). In Folge eines übermäßigen Abriebs von Knorpelmaterial und einem gestörten Knorpelstoffwechsel in den Gelenken, kommt es über einen Zeitraum mehrerer Jahre zu einer vollständigen Freilegung der am Gelenk beteiligten Knochen.^[1,6] Begleitet wird der Knorpelabbau von der Bildung knöcherner Wucherungen (Osteophyten) an den Gelenkkörpern, was zu einer Vergrößerung und Deformation des befallenen Gelenks führt.^[6] Mit einer Lebenszeitprävalenz von 27% bei Frauen und 18% bei Männern leidet fast ein Viertel der deutschen Bevölkerung im Laufe ihres Lebens an einer Gelenk-arthrose.^[6]

Typisch für Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises ist ein progressiver, schubweiser und oftmals witterungsbedingter Krankheitsverlauf, der die Lebensqualität der Patienten stetig einschränkt und die Invalidität und Pflegebedürftigkeit erhöht.^[1,5-6]

1.1.2 Lupus erythematoses

Eine weitaus weniger bekannte Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis ist der *Lupus erythematoses*. Gemäß der Einteilung in Tabelle 1.1 wird der *Lupus erythematoses* den Kollagenosen zugeordnet. Es handelt sich dabei um eine chronische Autoimmunerkrankung, die je nach klinischer Ausprägung die Haut (kutane *Lupus erythematoses*, auch „Schmetterlingsflechte“ genannt) oder zentrale Organe wie das kardiovaskuläre System, das zentrale Nervensystem sowie die Nieren befallen kann (systemischer *Lupus erythematoses*, kurz: SLE).^[1,7-8]

Der SLE zählt mit seinen verschiedenen Ausprägungen und klinisch unterschiedlichen Krankheitsbildern zu den seltenen Krankheiten.^[9] Die Prävalenz in Deutschland liegt bei etwa 0.03%.^[10] In Populationen afroamerikanischer oder afrikanisch-karibischer Abstammung tritt die Erkrankung deutlich häufiger auf.^[7] Generell sind Frauen vier- bis zehnmal häufiger betroffen als Männer.^[10-11] Bei Frauen im gebärfähigen Alter steigt das Verhältnis auf bis zu 15:1, was einen Einfluss endogener Sexualhormone auf die Pathogenese vermuten lässt.^[12] Neben hormonellen Effekten gilt ein Zusammenspiel von Gen- und Umweltrisikofaktoren als wahrscheinlich für die Ausbildung eines SLE, der mit einer Störung des angeborenen und erworbenen Immunsystems einhergeht.^[12-14]

Etwa 30 Gene, die mit der Expression von Komponenten des Immunsystems korrelieren, werden inzwischen mit SLE in Verbindung gebracht.^[7,15] Zu den Umweltfaktoren, die den Ausbruch eines SLE begünstigen können, zählen Zigarettenrauch, Staub und Silicate, UV-Licht, Vitamin-D-Mangel sowie bakterielle oder virale Infektionen.^[16] Getriggert von einem oder mehreren der auslösenden Faktoren wird eine Immunreaktion unter Beteiligung der inflammatorischen Cytokine Blys (*B-lymphocyte stimulator*), Interleukin 6, 17 und 18, Typ I-Interferonen und TNF- α (Tumornekrosefaktor α) ausgelöst.^[17] Chronische Entzündungen und fortschreitende Gewebeschädigungen resul-

tieren aus einer gestörten „clearance“ apoptotischer Zellen.^[18] In gesundem Gewebe senden apoptotische Zellen Locksignale aus, durch die Makrophagen und dendritische Zellen rekrutiert werden. Beseitigt wird die apoptotische Zelle anschließend von Fresszellen (Phagozyten).^[19] Bei SLE-Patienten versagen durch eine fehlerhafte Immunantwort die Phagozyten, was zu einer sekundären Nekrotisierung der sterbenden Zelle führt: Teile des Zellinneren, insbesondere Teile des Zellkerns, gelangen in die extrazelluläre Matrix und werden von antigenpräsentierenden B-Zellen aufgenommen.^[20] Durch B- und T-Zellinteraktion kommt es zur Bildung von Autoantikörpern v. a. gegen körpereigene, doppelsträngige DNA (anti-dsDNA).^[7, 17-18] Die Rolle der durch Autoantikörper hervorgerufenen Gewebeschädigungen wurde intensiv im Zusammenhang mit der sog. Lupusnephritis untersucht.^[13] Sie betrifft bis zu 60% aller SLE-Patienten und gilt noch immer als prognosebestimmend.^[8, 21-22]

Unbehandelt verläuft SLE innerhalb weniger Jahre tödlich. Im Jahr 1955 lag die Überlebensprognose über 5 Jahre bei lediglich 5%, über 10 Jahre gar bei 0%.^[10] Dank einer verbesserten Diagnostik und dem Einsatz entzündungshemmender, immunsuppressiv- und immunmodulatorisch-wirkender Medikamente konnten die Überlebensraten bis heute auf 95% (5-Jahresprognose) bzw. 92% (10-Jahresprognose) gesteigert werden.^[7, 10]

1.1.3 Medikamentöse Therapie

Aufgrund der komplizierten, multifaktoriellen Pathogenese kann SLE bislang nicht ursächlich geheilt werden.^[7] Die medikamentöse Behandlung des systemischen *Lupus erythematoses* ist abhängig davon, welche Organe betroffen und wie ausgeprägt die klinischen Symptome sind. Sie erfolgt daher symptomatisch und in einem hohen Maß individualisiert.^[23] Generell wird die Therapie des systemischen *Lupus erythematoses* in zwei Phasen unterteilt: In der Induktionsphase wird mit schnell wirksamen Wirkstoffen eine Linderung der Akutsymptome sowie eine generelle Beruhigung der Entzündungsprozesse erzielt. In der anschließenden Erhaltungsphase gilt es die Entzündungsreaktionen mit einem möglichst geringen medikamentösem Einsatz langfristig zu minimieren oder im besten Fall vollständig zu unterdrücken.^[8, 23-24]

Die *European League against Rheumatism* (EULAR) hat vor Kurzem neue Empfehlungen für die Lupustherapie erstellt.^[25] Das in Abbildung 1.1 gezeigte Behandlungsschema bezieht sich auf die Therapie des SLE ohne Beteiligung des Nierengewebes. Für die Behandlung der Lupusnephritis existieren eigene Leitlinien, die ein ähnliches Portfolio an Wirkstoffen enthalten, deren Einsatz aber sehr genau an die histologischen und klinisch-chemischen Nierenbefunde angepasst werden muss.^[26]

EULAR-Empfehlung zur Behandlung des nicht-renalen SLE

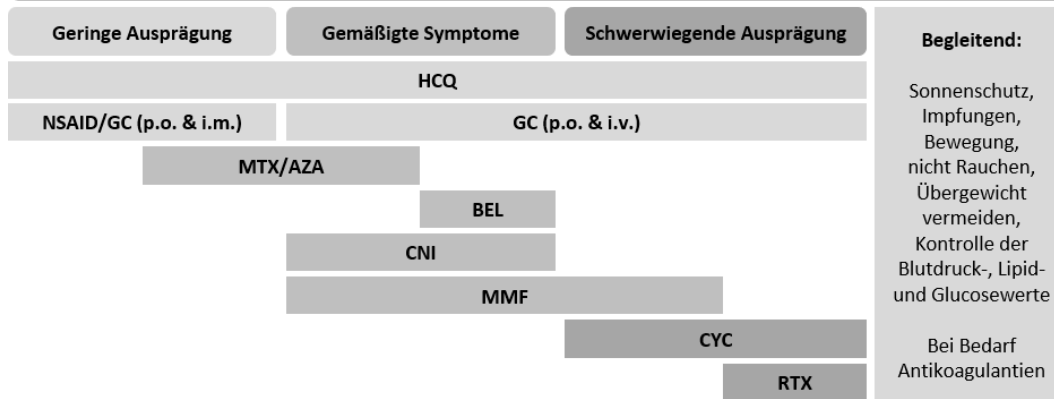


Abbildung 1.1: Medikationsschema zur Behandlung des nicht-renalen SLE gemäß der Empfehlung der *European League against Rheumatism* (EULAR). **HCQ**: Hydroxychloroquin, **NSAID**: nichtsteroidale Antiphlogistika, **GC**: Glucocorticoide, **MTX**: Methotrexat, **AZA**: Azathioprin, **BEL**: Belimumab, **CNI**: Calcineurin-Inhibitoren, **MMF**: Mycophenolatmofetil, **CYC**: Cyclophosphamid, **RTX**: Rituximab; **p.o.**: per os, **i.m.**: intramuskulär, **i.v.**: intravenös. In Anlehnung an Fanouriakis et al.^[25]

Zur akuten Schmerz- und Entzündungslinderung werden nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) wie Diclofenac, Ibuprofen oder Acetylsalicylsäure in Kombination mit Glucocorticoiden (Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon) eingesetzt.^[24] Diese wirken symptomatisch und haben keinen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Da eine langfristige Einnahme hoher Glucocorticoid-Dosen mit gravierenden Nebenwirkungen einhergeht, werden sie mit sog. Remissionsinduktoren kombiniert, die in das Immunsystem eingreifen.^[24] Das Therapieziel dieser Kombination besteht in einer Remission der Erkrankung oder, falls dies nicht erreicht werden kann, in der Minimierung der klinischen Symptome unter gleichzeitiger Beschränkung der Cortisongabe auf weniger als 7.5 mg pro Tag.^[25]

Als Basispräparat in allen Krankheitsstadien hat sich das als Antimalariamittel bekannte Hydroxychloroquin bewährt, das bei SLE als Immunmodulator wirkt.^[10] Zudem kommen die Immunsuppressiva Methotrexat, Mycophenolatmofetil und Azathioprin zusammen mit den immunmodulatorisch wirkenden Calcineurin-Inhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus sowie Cyclophosphamid zum Einsatz.^[25] Auch mit den monoklonalen Antikörpern Belimumab und, in schwerwiegenden Fällen, Rituximab konnten bereits Therapieerfolge erzielt werden.^[23, 25] Abbildung 1.2 zeigt die Strukturen der in der Lupus-Therapie eingesetzten Arzneistoffe aus der Gruppe der „*small molecules*“.

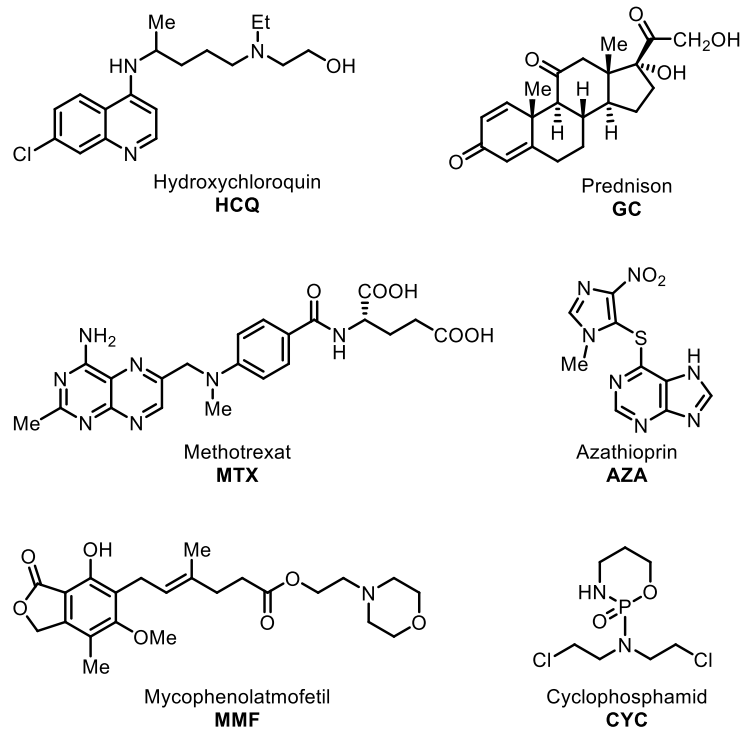


Abbildung 1.2: Strukturen der bei der Lupus-Therapie eingesetzten „small molecules“.^[24]

Eine engmaschige Diagnostik sowie die Kombination der genannten Therapeutika haben die Prognose von SLE-Patienten in den vergangenen Jahrzehnten erheblich verbessert.^[7, 10] Aufgrund teils schwerwiegender Nebenwirkungen sowie dem Auftreten von Gewöhnungseffekten ist die Forschung nach alternativen Wirkstoffen weiter erstrebenswert. Mit dem tiefergreifenden Verständnis der SLE-Pathogenese wächst die Hoffnung, zum Beispiel mit gezielt wirkenden „*biologicals*“ in absehbarer Zeit ursächliche Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln.^[22]

1.2 Cytokinvermittelte Signalübertragung

1.2.1 Cytokine

Als Cytokine bezeichnet man eine heterogene Klasse von Polypeptiden, die als Signalstoffe des Immunsystems der interzellulären Kommunikation dienen.^[27] Im Gegensatz zu systemisch wirkenden Botenstoffen wie Hormonen, die über den Blutkreislauf durch den Organismus transportiert werden, überbrücken Cytokine nur kurze Distanzen im Mikrometer-Bereich.^[28] Strukturell handelt es sich um 15 bis 30 kDa schwere Polypeptide mit helikalen Sekundärstrukturen.^[28-29] Produziert und ausgesendet werden Cytokine von Immunzellen.^[27] Die Klassifizierung erfolgt entweder anhand struktureller Merkmale, anhand der von ihnen angesprochenen Cytokinrezeptoren oder gemäß ihrer biologischen Funktionen (Tabelle 1.2).^[28-30]

Tabelle 1.2: Klassifizierung der Cytokine anhand ihrer biologischen Funktion.^[28]

Cytokinklasse	Beispiele	Biologische Funktion
Wachstumsfaktoren	<i>Transforming growth factor</i> (TGF- β), <i>colony stimulating factor</i> (CSF), <i>epidermal growth factor</i> (EGF), <i>fibroblast growth factor</i> (FGF), ...	Proliferation, Differenzierung
Interleukine	Interleukine (IL) 1-7, IL-9, IL-11, IL-15, IL-21, IL-27, Tumornekrosefaktor (TNF), Erythropoetin (EPO), Thrombopoetin (TPO), ...	Immunabwehr, Entzündungsmediation, Hämatopoese, Apoptose
Interferone	Interferon- α (IFN- α), IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ , IFN- γ , IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, ...	Virusabwehr, Proliferationshemmung, Apoptose
Chemokine	Eotaxine, <i>macrophage inflammatory proteins</i> (MIP1 und MIP3), IL-8, Lymphotactin, Fractalkin, ...	Migration, Chemotaxis

Die Wirkungen der Cytokine beruhen auf der Interaktion mit Cytokinrezeptoren, die über intrinsische oder assoziierte Tyrosin- oder Serin/Threonin-Kinaseaktivität verfügen.^[28] Durch Phosphorylierungsreaktionen wird eine intrazelluläre Signalkaskade ausgelöst, die letztlich im Zellkern eine Änderung der Expression von Zielgenen bewirkt.^[27, 29] Wie Tabelle 1.2 zeigt, haben die von Cytokinen angesprochenen Genbereiche einen induzierenden oder inhibitorischen Einfluss auf die Differenzierung, Proliferation, Migration oder Apoptoseaktivität von Zellen. Die Cytokine wirken dabei pleiotrop (das gleiche Cytokin löst in verschiedenen Zellen unterschiedliche Signale und Signalantworten aus) und zum Teil redundant (mehrere unterschiedliche Cytokine sprechen die gleiche Signalkaskade an).^[28, 31-32] Daraus ergibt sich ein komplexes Signalnetzwerk, was im Falle einer Dysregulation gravierende medizinische Folgen haben kann. Dysfunktionen in der cytokinvermittelten Signalverarbeitung werden z.B. für akute und chronische Entzündungen, Tumorbildung und Autoimmunerkrankungen verantwortlich gemacht.^[33-35]

1.2.2 TGF- β /Smad- und Jak/STAT Signaltransduktionswege

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden synthetische Untersuchungen einer Naturstoffklasse angestellt, die aufgrund ihrer inhibitorischen Eigenschaften auf zwei zentrale cytokinvermittelte Signalkaskaden von pharmakologischem Interesse sind. Die beiden relevanten Signaltransduktionswege – der TGF- β /Smad und der Jak/STAT-Signalweg – werden daher im Folgenden kurz beschrieben.

Das zu den Wachstumsfaktoren zählende Cytokin TGF- β (*transforming growth factor*) ist ein Regulator für eine Vielzahl zellulärer Prozesse. Von TGF- β wird unter anderem die Zell-Zell-Erkennung, Proliferation, Apoptose und Zelldifferenzierung beeinflusst.^[36] Als pleiotrop wirkendes Cytokin ist der Effekt in verschiedenen Zielzellen teils konträr: TGF- β fördert beispielsweise die Wundheilung durch Stimulation von Epithelzellen, wirkt gleichzeitig aber auch proinflammatorisch und fibrosefördernd.^[37]

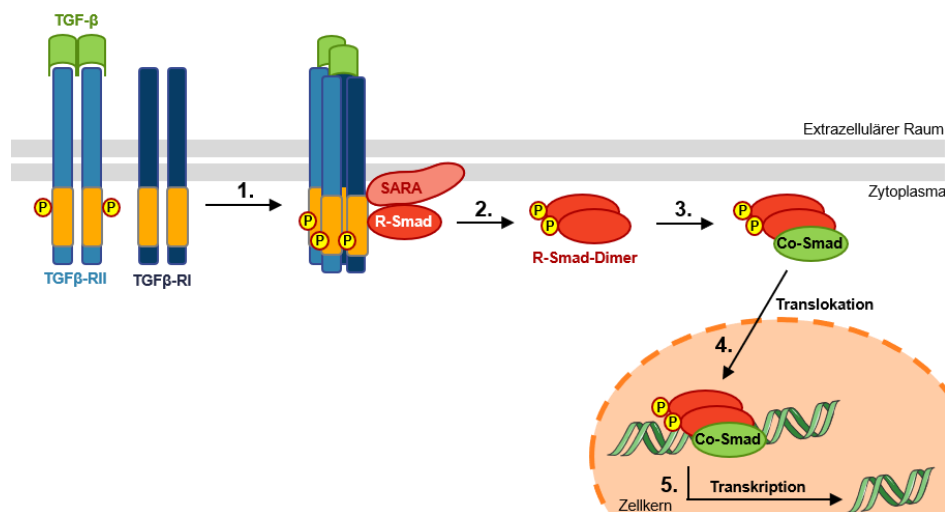


Abbildung 1.3: TGF- β -induzierter Signalweg über TGF- β -Rezeptoren und Smad-Proteine. TGF- β : *transforming growth factor*, P: Phosphatgruppe, TGF β -RI: TGF- β -Rezeptor-Typ-I, TGF β -RII: TGF- β -Rezeptor-Typ-II, SARA: *Smad anchor for receptor activation*, R-Smad: Rezeptor-aktiviertes Smad-Protein, Co-Smad: *common partner Smad*. Nach Löffler/Petrides.^[28]

Um diese zellulären Antworten auszulösen, müssen zwei TGF- β -Einheiten an ein TGF- β -Rezeptor-Typ-II-Dimer (Abbildung 1.3, hellblau) binden. Unter Rekrutierung eines TGF- β -Rezeptor-Typ-I-Dimers (dunkelblau) entsteht ein Rezeptorkomplex, der durch wechselseitige Phosphorylierung aktiviert wird (Abbildung 1.3, 1.).^[28] Die TGF- β -Rezeptoren gehören zu den Rezeptor-Serin/Threoninkinasen, was bedeutet, dass sie im aktivierten Zustand in der Lage sind, Serin- oder Threonin-Reste von Signalproteinen, in diesem Fall Proteine der Smad-Familie, zu phosphorylieren.^[27] Als Bindeglied zwischen dem aktivierten Rezeptor-Heterotetramer und den Smad-Proteinen dient das in der Zellmembran verankerte Adapterprotein SARA (*Smad anchor for receptor activation*). In Folge der Phosphorylierung der Proteine Smad2 und Smad3 (*receptor activated Smads*, R-Smads) kommt es zunächst zu einer Dimerisierung (2.) und anschließend zur Rekrutierung eines Co-Smads (*common partner Smad*, Smad4, 3.).^[38-39] Der heterotrimere Smad-

Komplex ist zur Translokation in den Zellkern fähig (4.), wo er die Transkription der TGF- β -Zielgene induziert (5.).^[28-29, 36]

Der Jak/STAT-Signalweg wird von Interleukinen gesteuert.^[28] Von besonderem Interesse im Rahmen dieser Doktorarbeit ist Interleukin-4 (IL-4). Auch IL-4 ist ein pleiotrop wirkendes Cytokin, das Immunantworten auslöst, die in Zusammenhang mit allergischen Reaktionen und Asthma stehen.^[40-41]

Im Gegensatz zu den TGF- β -Rezeptoren verfügen die Interleukin-Rezeptoren über keine intrinsische Kinaseaktivität, stattdessen sind an sie sog. Januskinasen (cytosolische Tyrosinkinase, kurz: Jak) assoziiert.^[27] Interleukin-Rezeptorkomplexe bestehen aus zwei unspezifischen, von mehreren Cytokinen genutzten Untereinheiten (Abbildung 1.4, blau), sowie zwei cytokinspezifischen Untereinheiten (orange). Die Aktivierung erfolgt durch Bindung der Interleukine an für sie spezifische Untereinheit, was die Ausbildung des heterotetrameren Rezeptorkomplexes und eine wechselseitige Phosphorylierung der Januskinasen initiiert (Abbildung 1.4, 1. und 2.).^[28-29] Anschließend phosphorylieren die Januskinasen die unspezifischen Rezeptoruntereinheiten, die damit Bindestellen für STAT-Proteine (*signal transducer and activator of transcription*) preisgeben (3. und 4.). Bisher wurden sieben verschiedene STAT-Proteine identifiziert, deren Struktur in Säugetieren evolutionär konserviert ist.^[42-43]

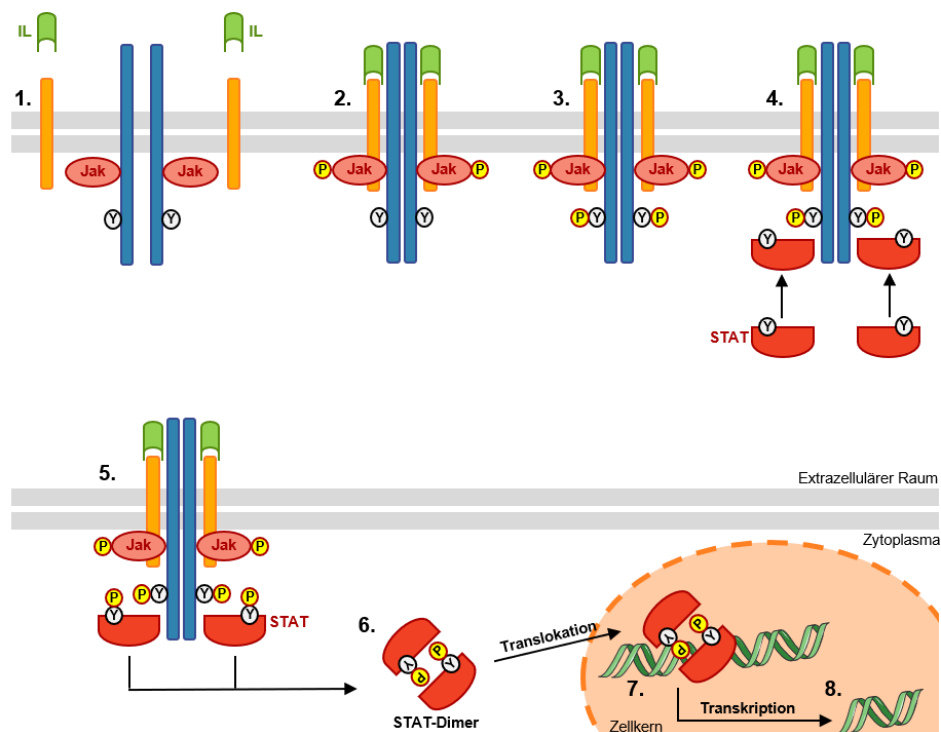


Abbildung 1.4: Schematisch dargestellter Interleukin-induzierter Jak/STAT-Signalweg. **IL:** Interleukin, **Jak:** Januskinase, **P:** Phosphatgruppe, **Y:** Tyrosin, **STAT:** *signal transducer and activator of transcription*. In Anlehnung an Löffler/Petrides.^[28]

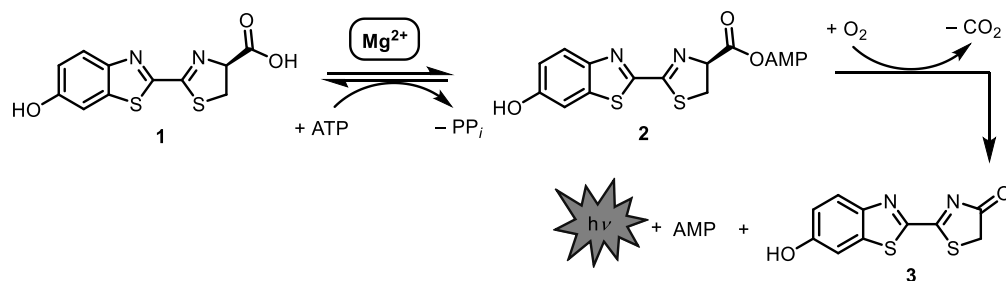
Nach der Bindung der STATs an den Rezeptorkomplex werden die Signalproteine phosphoryliert und bilden STAT-Dimere (5. und 6.), die in den Zellkern translozieren und dort die Transkription der Interleukin-Zielgene induzieren oder inhibieren.^[28-29] Die in

Abbildung 1.4 gezeigte Darstellung ist stark vereinfacht. Tatsächlich werden durch Interleukinrezeptoren noch weitere Signalwege, wie die MAP-Kinase-Kaskade oder der PI3K/Akt-Signalweg angesprochen.^[28-29]

1.2.3 Reporter-Gen-Assays

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden Naturstoffderivate synthetisiert und in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Erkel (TU Kaiserslautern) deren Einfluss auf die Smad2/3- bzw. STAT6-vermittelte Genexpression untersucht. Eine veränderte Aktivität der TGF- β - und Jak/STAT-Signalwege kann anhand von Biolumineszenz-Reporter-Gen-Assays visualisiert und quantifiziert werden.^[44-45] Hierbei wird die Biolumineszenz im Luciferin-Luciferase-System ausgenutzt.^[46]

Zu den Luciferasen zählt man Enzyme, die die Oxidation eines Substrats unter Freisetzung von Photonen katalysieren.^[47] Luciferasen sind für die Leuchterscheinungen bei Insekten (z.B. Leuchtkäfer^[48]), in Meeresorganismen (z.B. Krill^[46]) sowie bei einigen Algen^[49]-, Bakterien^[50]- und Pilzarten^[51] verantwortlich. In den durchgeführten Reporter-Gen-Assays kommt die *Firefly*-Luciferase zum Einsatz.^[46, 52]



Schema 1.1: *Firefly*-Luciferase-katalysierte Oxidation von Luciferin (1) zu Oxyluciferin (2) unter Lichtemission.^[47]

Mit Magnesium(II) als Cofaktor und unter ATP-Verbrauch wird an Luciferin (1) zunächst AMP gebunden (Schema 1.1). Durch anschließende Oxidation des zur Estergruppe α -stehenden Kohlenstoffs und nachfolgende Decarboxylierung entstehen unter Emission von Photonen Oxyluciferin (3) und AMP.^[47-48] In biologischen Assays wird die Lichtemission anhand von Luminometern detektiert und quantifiziert.^[53-54]

Abbildung 1.5 zeigt die Funktionsweise der Reporter-Gen-Assays am Beispiel der Smad-induzierten Genexpression im TGF- β -Signalweg. Zunächst wird ausgehend von einem aus *Escherichia coli* isolierten Plasmid ein rekombinanter Plasmidvektor hergestellt (1.). Der eingefügte DNA-Abschnitt enthält eine Bindestelle für die Smad-Proteinkomplexe, die sog. CAGA-Box, eine Promotorsequenz (*adenovirus major late promoter*, MLP)^[55] für die Rekrutierung der zur Transkription benötigten RNA-Polymerase sowie das Luciferase-Gen (*Luc*)^[56], das letztlich Smad-induziert abgelesen und exprimiert werden soll.^[55] Durch Elektroporation^[57-58] wird das (CAGA)_nMLP-*Luc*-Plasmid in den Zellkern hepatozellärer Karzinomzellen (HepG2) eingeschleust (2.). Zur Auslösung der entsprechenden Signalkaskade und zur Evaluierung der Testverbindungen werden die Zellen mit TGF- β

und der zu testenden Substanz versetzt (3.). In einer Kontrollgruppe wird nur mit TGF- β und ohne Zugabe der Testverbindung induziert. Neben der physiologischen Expression von TGF- β -Zielgenen werden nun auch die rekombinanten Genabschnitte abgelesen. Es kommt zur Transkription in *Luc*-mRNA (4.), aus welcher im Cytosol das Luciferase-Enzym synthetisiert wird (5.). Nach Zellyse (6.) wird der aktiven Luciferase Luciferin als Substrat zur Verfügung gestellt, das unter Lichtemission gemäß Schema 1.1 zu Oxyluciferin oxidiert wird (7.). Bei einem Überschuss an Luciferin ist das messbare Lichtsignal in einem Wellenlängenbereich von 550–570 nm proportional zur Luciferasekonzentration und korreliert mit der Expressionsmenge der Smad-kontrollierten Genabschnitte.^[52, 59] Ist die zu testende Substanz ein potenter Inhibitor des TGF- β -induzierten Signalwegs, ist das messbare Lichtsignal im Vergleich zur Kontrollgruppe verringert.

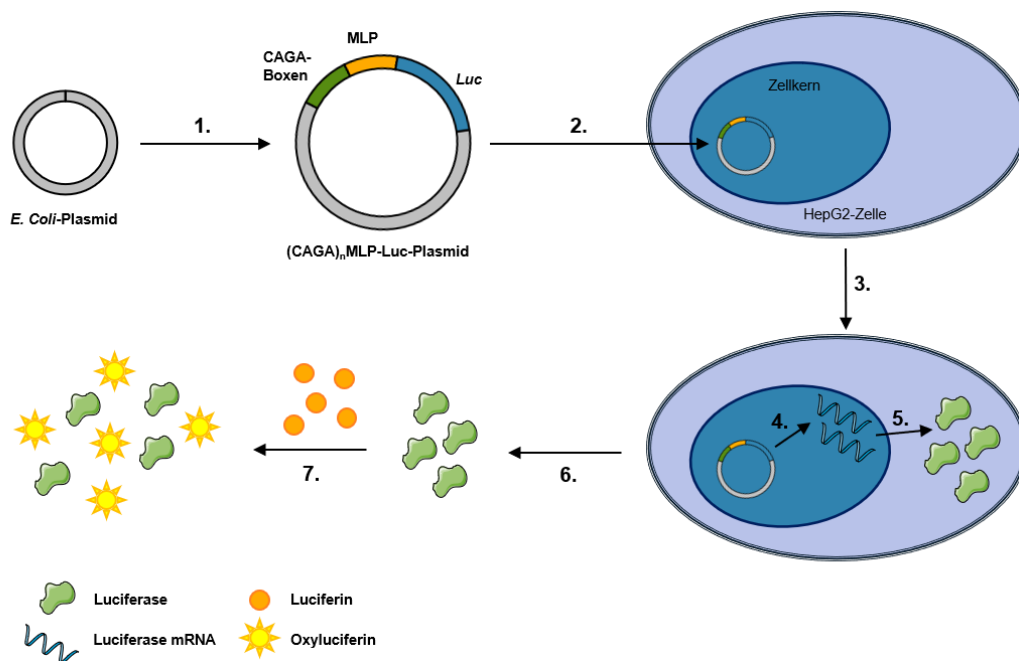


Abbildung 1.5: Prinzip des Luciferin-Luciferase-Reporterassays. **CAGA-Boxen**: DNA-Erkennungsstelle für Smad-Proteine, **MLP**: *Adenovirus major late promoter*, **Luc**: Luciferase-Genabschnitt, **mRNA**: messenger RNA, In Anlehnung an Erkel^[60] und Gauthier^[44].

Zur Untersuchung potentieller Wirkstoffe auf den IL4-induzierten STAT6- Signalweg wird nach einem analogen Prinzip mit dem Vektorplasmid pGL3-TK-7xN₄ verfahren. Das Vektorplasmid enthält in diesem Fall eine Bindestelle für STAT6 (TOPO-STAT6, siebenfach codiert)^[61], eine aus *Herpes simplex* stammende Thymidinkinase-Promotorsequenz (TK) sowie das Luciferase-Reporter gen pGL3.^[45]

1.3 Naturstoffe als Wirkstoffe

1.3.1 Naturstoffe

Unter dem Begriff „Naturstoff“ versteht man im Allgemeinen kleine, organische Verbindungen, die von lebenden Organismen produziert werden.^[62-63] Abhängig von ihrer Funktion im Organismus werden Primärmetabolite von Sekundärmetaboliten unterschieden. Primärmetabolite dienen zur Erhaltung des Stoffwechsels und sind daher für den Organismus lebensnotwendig.^[64] Sekundärmetabolite dienen keinem direkt lebenserhaltenden Zweck. Sie haben sich für den Organismus evolutionär, beispielsweise als Abwehrstoffe gegen Fressfeinde bei der Nahrungssuche, oder bei der Verteidigung des Lebensraums als vorteilhaft erwiesen.^[65] Im Gegensatz zu den Intermediaten des Primärstoffwechsels handelt es sich bei den Sekundärmetaboliten häufig um sehr komplexe Molekülstrukturen, die in enzymatischen Kaskaden aus biochemischen Grundbausteinen aufgebaut werden.^[66] Aufgrund ihrer biologischen Aktivitäten, die pharmakologisches Potential besitzen können, sind Sekundärmetabolite von großer Bedeutung in der Arzneimittelindustrie und -forschung. Von allen im Zeitraum von 1981–2014 weltweit neu zugelassenen Arzneimitteln entfallen 25% auf Naturstoffe und engverwandte Naturstoffderivate. Einen Anteil von 41% nehmen alle Arzneistoffe ein, die zwar vollsynthetisch konstruiert wurden, deren Wirkweise aber an die eines Naturstoffs angelehnt ist oder die ein aus Naturstoffen stammendes Pharmakophor nutzen.^[67] Die Isolierung, Charakterisierung, Synthese und pharmakologische Evaluierung bekannter und neuer Naturstoffe nehmen daher wichtige Disziplinen innerhalb der chemischen und lebenswissenschaftlichen Forschung ein.^[65, 68-69]

1.3.2 Prinzipien der Naturstoffsynthese

Voraussetzung für die Evaluierung von Naturstoffen in der pharmakologischen Forschung sowie für ihren tatsächlichen pharmazeutischen Einsatz ist die Verfügbarkeit hinreichend großer Substanzmengen. Prominente natürliche Wirkstoffe werden im Großmaßstab durch Kultivierung und Extraktion aus Pflanzenmaterial (z.B. Morphin^[70-71]), durch Semisynthese ausgehend von Biomaterial (z.B. Butylscopolamin aus Scopolamin^[72]) oder durch industrielle Fermentierung (Makrolid-Antibiotika^[73-75]) gewonnen. Die Totalsynthese komplexer Naturstoffe ist dagegen eine eher akademische Disziplin, da aufwendige, vielstufige Synthesen häufig nicht auf großtechnische Herstellungsprozesse skalierbar oder darin wenig rentabel sind. Mit den immer raffinierter werdenden Werkzeugen der organischen Synthese, die zur Optimierung der (Atom)ökonomie und zu einer Reduzierung von Schutzgruppenschritten beitragen, könnte eine Trendwende hervorgerufen werden.^[76] Baran nennt in diesem Zusammenhang den Begriff der „skalierbaren Totalsynthese“. Er regt an, mit Blick auf die Skalierbarkeit in der Syntheseplanung von Beginn an neben der Anzahl der Synthesestufen auch die chemische Stabilität der Zwischenprodukte, die Gesamtausbeute, eine Reduzierung chromatographischer Reinigungsschritte sowie den Aufwand der Reaktionsführung zu berücksichtigen.^[76]

Biologisch aktive Naturstoffe eignen sich trotz hoher Aktivitäten oftmals nicht unverändert als pharmazeutische Wirkstoffe, sondern bedürfen struktureller Modifikationen, um ihre pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften zu optimieren oder toxische Wirkungen auszuschließen.^[77] Erstrebenswert bei der Evaluierung von Naturstoffen mit potentiell pharmazeutischer Anwendbarkeit ist daher die Synthese von Substanzbibliotheken, um Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufstellen zu können. Als Ausgangspunkt dafür können „*privileged scaffolds*“² dienen.^[78] Der Begriff wurde zuerst von Evans geprägt und meint ein Strukturmotiv, das in mehreren Wirkstoffen synthetischer oder natürlicher Herkunft wiederzufinden ist und das in der Lage ist, mit mehreren pharmazeutisch ansprechbaren Zielproteinen zu interagieren.^[79] Inzwischen dient der Begriff eher einer strukturellen Klassifizierung von Wirkstoffen.^[78,80] Beispiele für derartige Struktur motive sind z.B. die β -Lactam-Gruppe in Penicillin (**4**), das Coumarin-System in Warfarin (**5**) oder das Chinolin-System in Chinin (**6**, Abbildung 1.6).^[78,80-81]

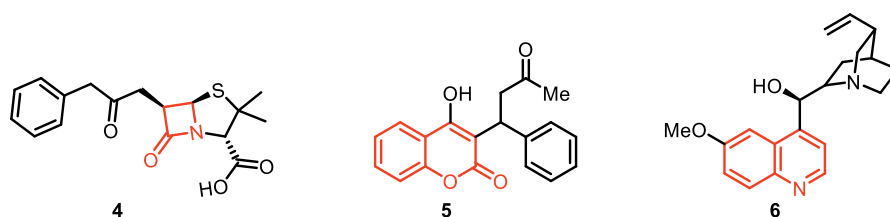
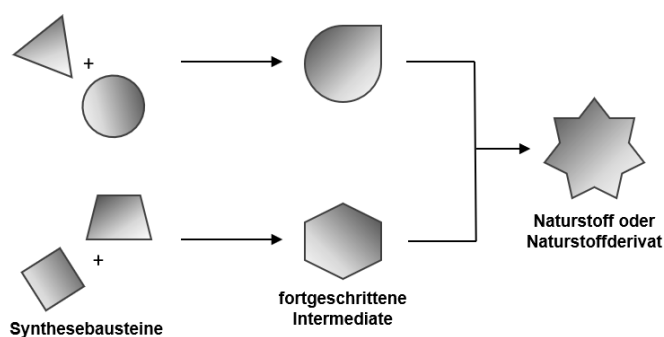


Abbildung 1.6: Beispiele für „*privileged scaffolds*“.

Um Substanzbibliotheken rund um einen Naturstoff oder eine Naturstoffklasse aufzubauen, haben sich Syntheseprinzipien etabliert, die in einer Reaktionssequenz durch geringfügige Variation des Substitutionsmusters Zugang zu einem möglichst breiten Produktspektrum ermöglichen.^[82] Im Gegensatz zu linearen Synthesen, erlauben konvergente und divergente Synthesestrategien die Herstellung verschiedener Produkte innerhalb einer etablierten Route.^[83-84]



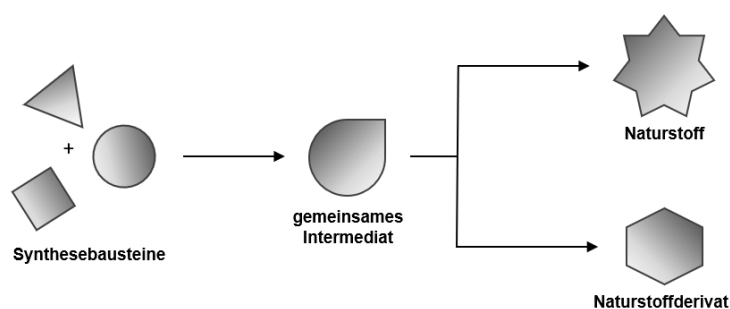
Schema 1.2: Prinzip der konvergenten Totalsynthese nach Mathieu.^[83, 85-86]

Das Prinzip der konvergenten Totalsynthese wurde zuerst 1967 von Mathieu benannt und später maßgeblich von Schreiber geprägt (Schema 1.2).^[83, 85-86] In parallelen Synthesesträngen werden mehrere Grundbausteine zu funktionalisierten Intermediaten verknüpft,

² Eine wörtliche Übersetzung des Begriffs „*privileged scaffold*“ ins Deutsche ist schwierig, die Bedeutung lautet in etwa „Strukturen mit Sonderstellung“.

die anschließend in einem recht späten Synthesestadium zu den endgültigen Grundgerüsten verbunden werden. Die Differenzierung erfolgt auf dem Level der Grundbausteine, sodass im Idealfall eine Substanzbibliothek nach dem Baukastenprinzip aufgebaut werden kann. Dies entspricht dem Grundsatz der kombinatorischen Chemie, welche automatisiert und im Hochdurchsatz Substanzbibliotheken mit einer enormen Anzahl an Strukturvertretern generiert.^[87-88]

Das neuere Prinzip der divergenten Totalsynthese basiert auf Danishefsky^[68, 89] und wurde u. A. von Fürstner^[90], Baran^[91-92] und MacMillan^[93] aufgegriffen (Schema 1.3). Hierbei wird zunächst aus mehreren Synthesebausteinen ein gemeinsames Intermediat aufgebaut, von dem ausgehend in späten Reaktionsschritten die Differenzierung hin zum eigentlichen Naturstoff oder zu komplexeren oder weniger komplizierten Derivaten erfolgt.^[68, 94]



Schema 1.3: Prinzip der divergenten Totalsynthese nach Danishefsky.^[68, 89]

Vorteil dieser Methode ist, dass bis zur späten Funktionalisierung eine Reaktionssequenz für mehrere Zielverbindungen genutzt werden kann. Möglich wird dies durch den Einsatz selektiver Funktionalisierungsmethoden.^[76, 81, 94]

1.4 Makrolactone des Curvularin- und Oxacyclododecin-dion-Typs

1.4.1 Einführung

Unter den Naturstoffen stellen Makrozyklen und insbesondere Makrolactone eine sehr diverse Klasse mit hoher struktureller Vielfalt dar, von denen viele Vertreter hohe, pharmakologisch attraktive Aktivitäten zeigen.^[95-96] Die Ringgrößen variieren zwischen zehn und mehr als dreißig Atomen. Sie schaffen damit einen Übergang zwischen den „small molecules“ und „biologicals“.^[81] Insbesondere die Vertreter mit großen Ringen besitzen keine starren Molekülgerüste, sondern eine flexible Überstruktur, mit der sie sich an Zielproteine nicht-kovalent „anschmiegen“ oder zusätzlich funktionelle Gruppen für eine kovalente Interaktion bereitstellen können.^[95] Aufgrund ihrer hohen strukturellen Komplexität ist der pharmazeutische Einsatz und die Forschung zur Entwicklung von Makrolacton-Substanzbibliotheken bislang eher begrenzt.^[95-96] Abbildung 1.7 zeigt zwei prominente Wirkstoffe mit Makrolactonstruktur.

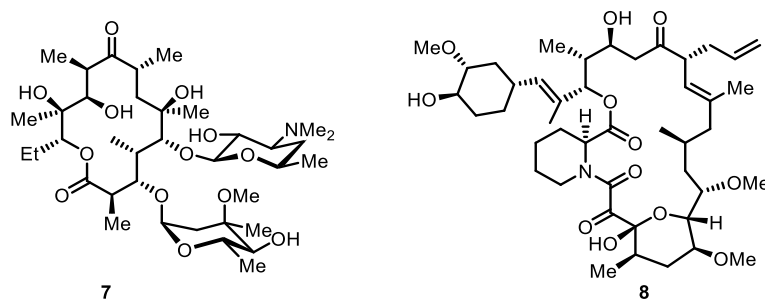


Abbildung 1.7: Arzneistoffe mit Makrolactonstruktur. Links: Erythromycin (7), rechts: Tacrolimus (8).

Bei Erythromycin (7) handelt es sich um ein vierzehngliedriges Makrolid-Antibiotikum, das aus dem Bakterium *Saccharopolyspora erythraea* isoliert wird und bei Infektionen mit Gram-positiven Bakterien zum Einsatz kommt.^[95, 97] Tacrolimus (8) ist ein Calcineurin-Inhibitor, das als Immunsuppressivum zur Abstoßungs-Prophylaxe bei Organtransplantationen oder, wie in Abschnitt 1.1.3 erwähnt, in der Therapie von Autoimmunerkrankungen indiziert ist.^[24, 98]

Alle Makrolactone zählen zu den Polyketid-Naturstoffen und werden biosynthetisch aus aktivierten Carbonsäureeinheiten wie Acetyl-CoA, Malonyl-CoA, Propionyl-CoA und Butyryl-CoA aufgebaut.^[66] Zentrales Enzym in der Biosynthese der Polyketonderivate ist die Polyketid-Synthase. Ihr Anteil an der Biosynthese der Makrolactone wurde insbesondere für Erythromycin (7) und die zwölf- bzw. vierzehngliedrigen Vertreter Methymycin und Pikromycin detailliert untersucht.^[99-100]

Im Fokus dieser Dissertation stehen Makrolactone des Curvularin- und Oxacyclododecin-dion-Typs (Abbildung 1.8 und Abbildung 1.9). Sie gehören zur Unterklasse der Resorcin-Lactone und besitzen neben einem zwölfgliedrigen Makrozyklus

eine anellierte Benzol-1,3-dioleinheit. Eine Übersicht über die Vertreter der Resorcin-Lactone und ihre biologischen Aktivitäten lieferte Shen.^[101]

1.4.2 Curvularine

Das fungale Makrolacton (S)-Curvularin (Abbildung 1.8, **9**) wurde zum ersten Mal 1952 von Raistrick und Rice im Schimmelpilz *Penicillium gilmanii* entdeckt, jedoch wurde eine entsprechende Notiz darüber erst nach dem Tod von Raistrick 1971 veröffentlicht, weshalb die erste Publikation über (S)-Curvularin auf Musgrave zurückgeht.^[102-104] Musgrave isolierte den Naturstoff **9** 1956 aus dem Pilz *Curvularia* und klärte seine Struktur auf.^[103, 105] In den gleichen Fermentationsextrakten wurde auch (S)-10,11-Dehydrocurvularin (**10**) gefunden.^[106] Inzwischen sind weitere Vertreter wie (S)-12-Hydroxy-10,11-dehydrocurvularin (**11**)^[107] sowie (S)-11-Hydroxycurvularin (**12**)^[108] bekannt. Alle Makrolactone des Curvularin-Typs sind fungalen Ursprungs und wurden aus *Curvularia*-,^[103, 109-110] *Penicillium*-,^[102, 107-108, 111-112] *Alternaria*-,^[113-115] *Eupenicillium*-,^[116] und *Cochliobolus*-Familien^[117] isoliert.

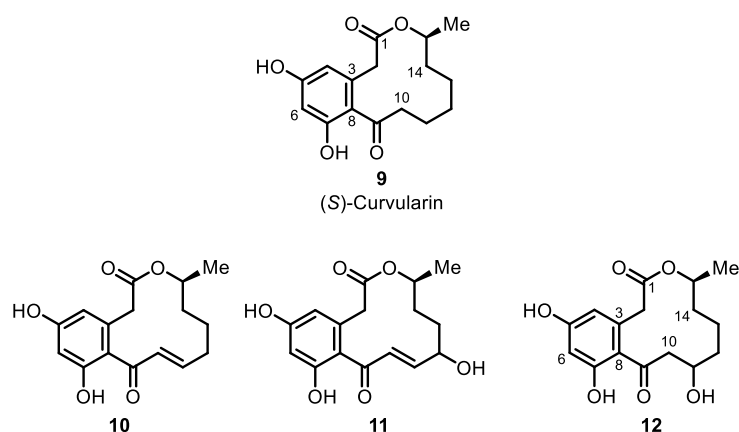


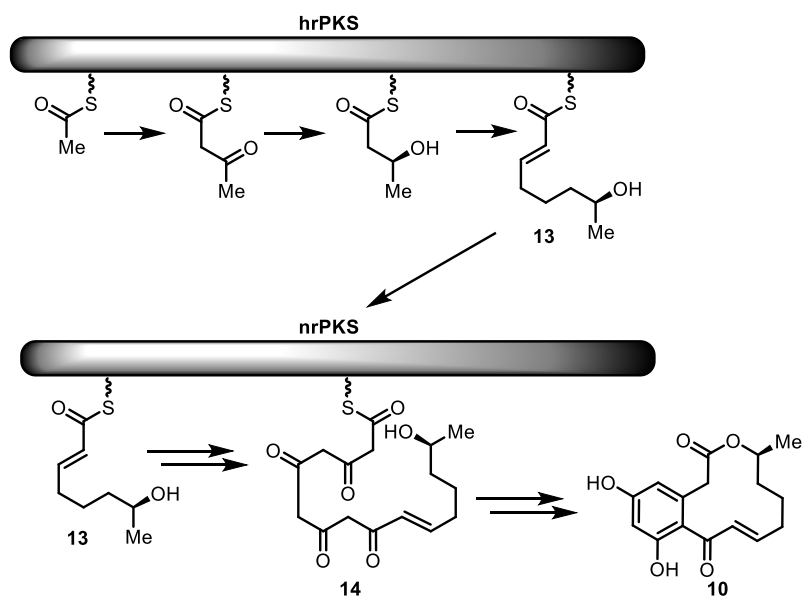
Abbildung 1.8: Vertreter des Curvularin-Typs.

(S)-Curvularin (**9**) wirkt antimikrobiell^[115, 117-118] und hemmt als Inhibitor des Spindelapparates die Zellteilung.^[111, 119] Das Makrolacton zeigt zudem vielversprechende antiinflammatorische Eigenschaften. Es inhibiert die Genexpression der induzierbaren NO-Synthase (iNOS), ein Enzym, das Stickstoffmonoxidradikale als Entzündungsmediatoren freisetzt und mit der Pathogenese entzündlicher Erkrankungen im Zusammenhang steht.^[120-121] Die Genexpression der iNOS wird durch den Jak/STAT-Signalweg reguliert (vgl. Abschnitt 1.2.2). Die antiinflammatorische Wirkung von (S)-Curvularin (**9**) beruht auf einer Hemmung der STAT-Dimerisierung.^[121] Erste In-vivo-Untersuchungen in einem Mausmodell für rheumatoide Arthritis zeigten einen ähnlich starken Effekt wie die Behandlung mit dem Glucocorticoid Dexamethason, wobei sich Naturstoff **9** auch in glucocorticoidresistenten Zellen wirksam zeigte, was auf einen alternativen, bisher nicht geklärten Wirkmechanismus hindeutet.^[73, 122]

(S)-10,11-Dehydrocurvularin (**10**) wirkt mit IC₅₀-Werten im einstellig mikromolaren Bereich cytotoxisch auf mehrere Zelllinien.^[123] Die cytotoxische Wirkung beruht auf einer

Inhibition der Mikrotubuli-Anordnung und der daraus resultierenden Blockierung des Spindelapparates, der für eine korrekte Zellteilung essentiell ist.^[111, 124] Naturstoff **10** zeigt zudem phytotoxische^[114-115] und antimikrobielle^[116] Eigenschaften. Kürzlich wurde zudem ein antineoplastischer Effekt beschrieben.^[125-126] Mittels chemoproteomischer Methoden wurde eine irreversible Hemmung der ATP-Citrat-Lyase als mögliche Ursache dafür festgestellt.^[126]

Die Biosynthese von **10** wurde mit Markierungsexperimenten in den Gruppen um Vederas^[113, 127-129] und Molnár^[130] detailliert untersucht.



Schema 1.4: Biosynthese von (S)-10,11-Dehydrocurvularin (**10**). **hrPKS**: *highly reducing polyketide synthase*, **nrPKS**: *nonreducing polyketide synthase*.^[127, 130]

Ausgehend von aktivierten Acetyleinheiten wird in der *highly reducing polyketide synthase* (hrPKS, Schema 1.4) unter Beteiligung verschiedener Enzymdomänen in mehreren Schritten Tetraketid **13** hergestellt. In der *nonreducing polyketide synthase* (nrPKS) wird daraus Oktaketid **14** aufgebaut, von dem ausgehend in Kondensationsreaktionen (S)-10,11-Dehydrocurvularin (**10**) gebildet wird.^[104, 113, 127-130]

1.4.3 Oxacyclododecindion

Oxacyclododecindion (**15**) wurde 2008 von der Arbeitsgruppe Erkel aus dem imperfekten Pilz *Exserohilum rostratum* isoliert und wenig später in der Arbeitsgruppe Opatz strukturell aufgeklärt.^[45] Inzwischen wurden aus *Exserohilum rostratum* weitere Vertreter der nach **15** benannten Naturstofffamilie isoliert (Abbildung 1.9).^[45, 131-132]

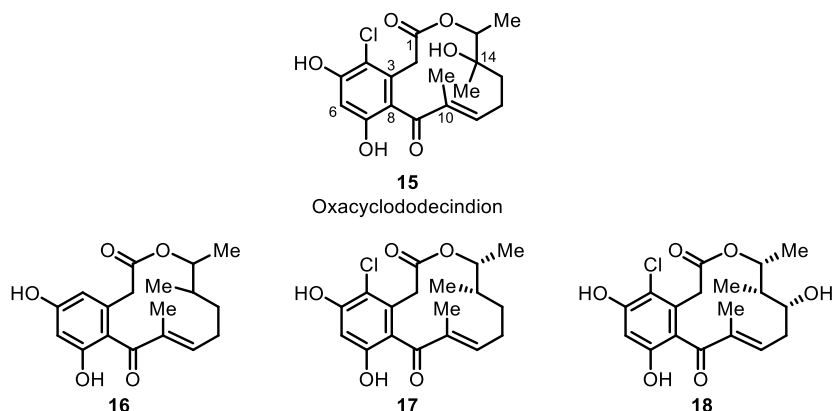


Abbildung 1.9: Natürliche Vertreter der Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs.

Die Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs **15–18** besitzen ein 10,11-Dehydrocurvularin-Grundgerüst mit zwei zusätzlichen Methylgruppen an den Positionen C-10 und C-14. Oxacyclododecindion (**15**) trägt, ebenso wie die 14-Deoxy-Verbindung **17** und das 13-Hydroxy-Isomer **18** einen Chlorsubstituenten in der aromatischen 4-Position. Bei Makrolacton **16** handelt es sich vermutlich um einen biochemischen „precursor“, der weder das Chloratom noch eine Hydroxygruppe besitzt. Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft ist davon auszugehen, dass die Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs aus einem sehr ähnlichen Biosyntheseweg wie 10,11-Dehydrocurvularin (**10**) stammen. Überraschend war in diesem Zusammenhang die Entdeckung von Tauber im Jahr 2016, dass das Stereozentrum C-15 in Naturstoff **17** entgegen den bekannten Curvularin-Vertretern nicht (S)- sondern (R)-konfiguriert vorliegt.^[133] Für die Naturstoffe **17** und **18** konnten die absoluten Konfigurationen, wie in Abbildung 1.9 gezeichnet, als (**14S,15R**)-**17**^[133] sowie (**13R,14S,15R**)-**18**^[132] determiniert werden. Von Oxacyclododecindion (**15**) und der 4-Dechlor-14-deoxyverbindung **16** wurden bisher weder die absolute noch die relative Konfiguration der Stereozentren C-14 und C-15 eindeutig aufgeklärt. NOE-Kontakte zwischen den Methylgruppen an C-14 und C-15 in **16** legen eine räumliche Nähe und somit eine *erythro*-Anordnung der Methylgruppen nahe, was der Stellung der Methylgruppen in Verbindung **17** entspricht.^[131]

Die Makrolactone **15–17** sind potente Inhibitoren der in Abschnitt 1.2.2 beschriebenen TGF- β - und IL-4-vermittelten Signaltransduktionswege. Tabelle 1.3 zeigt die IC₅₀-Werte in Bezug auf die STAT6- bzw. Smad2/3-induzierte Genexpression der Reportergensequenzen pGL-TK-7xN₄ und (CAGA)_nMLP-*Luc* im Vergleich zu den beiden Curvularin-Makrolactonen **9** und **10**.^[45, 131]

Tabelle 1.3: IC₅₀-Werte der Naturstoffe **9**, **10**, **15**, **16** und **17** auf die IL-4- und TGF-β- abhängigen Signalwege.^[45,131]

Naturstoff	pGL3-TK-7xN ₄ (STAT6) (IC ₅₀)/nM	(CAGA) _n MPL-Luc (Smad2/3) (IC ₅₀)/nM
(S)-Curvularin (9)	> 170000	> 34000
(S)-10,11-Dehydrocurvularin (10)	3400 ± 45	1702 ± 24
4-Dechlor-14-deoxy-oxacyclododecindion (16)	1140 ± 25	2199
(14S,15R)-14-Deoxy-oxacyclododecindion (17)	139 ± 6	210 ± 9
Oxacyclododecindion (15)	68 ± 5	136 ± 14

Alle Werte sind normiert auf die Aktivität des konstitutiv aktiven Vektorplasmids pRL-EF1α-DsRed.

Die inhibitorische Aktivität nimmt mit zunehmender Ausstattung des Curvularin-Grundgerüsts an Substituenten zu. Insbesondere (14S,15R)-14-Deoxyoxacyclododecindion (**17**) und Oxacyclododecindion (**15**) zeigen mit IC₅₀-Werten im mittleren bis unteren nanomolaren Bereich eine außerordentlich hohe inhibitorische Wirkung. Auf dem IL-4-abhängigen Jak/STAT-Signalweg wird die STAT6-regulierte Genexpression inhibiert, wobei das intrazelluläre Target der Makrolactone bisher unbekannt ist. Eine Interaktion mit den Januskinasen oder ein Eingreifen in die generelle Transkriptions- und Translationsmaschinerie konnten als mögliche Angriffspunkte ausgeschlossen werden.^[45, 131] Auch das Target innerhalb des TGF-β-abhängigen Signalwegs ist bisher unklar. Ausgeschlossen wurde ein Angriff an der TGF-β-Rezeptor-Serinkinase ALK-5, die eine Phosphorylierung der Smad2- und Smad3-Proteine vornimmt. Mithilfe spezifischer Antikörper gegen phosphorylierte Smad-Proteine wurde in einer Western-Blot-Analyse die Menge phosphorylierter Smads mit und ohne Inkubation mit Oxacyclododecindion (**15**) untersucht, wobei kein signifikanter Unterschied festgestellt wurde.^[134] Vermutlich wird die Anlagerung des aktivierten Smad-Komplexes an seine entsprechenden DNA-Bindestellen blockiert, was eine Transkription der Zielgene verhindert und wodurch eine Herunterregulation der Smad-induzierten mRNA beobachtet wird.^[45, 134] In den für die spezifische Wirkung nötigen nanomolaren Substanzkonzentrationen konnte für keinen der Vertreter eine cytotoxische Wirkung nachgewiesen werden.^[45, 131] Oxacyclododecindion (**15**) kam wegen seines in In-vitro-Studien gezeigten außergewöhnlich hohen antiinflammatorischen Potentials zudem in einem murinen Modell für systemischen *Lupus erythematoses* zum Einsatz. In diesem Modell entwickeln die Versuchsmäuse eine ausgeprägte, der Lupusnephritis sehr ähnliche, Nierenschädigung (vgl. Abschnitt 1.1.2). Nach Behandlung mit **15** konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Besserung mehrerer klinischer Parameter nachgewiesen werden.^[135]

Insbesondere Oxacyclododecindion (**15**) stellt mit seiner starken Inhibierung der TGF-β- und IL-4-vermittelten Signalwege mit einem bislang unbekanntem Wirkmechanismus eine potentielle Leitstruktur für die Entwicklung neuer entzündungshemmender Medikamente dar. Begrenzt werden weitergehende Untersuchungen der Wirkmechanismen, des oder der biochemischen Targets sowie eine weiterführende pharmazeutische Evaluierung durch die äußerst geringe Verfügbarkeit des Naturstoffs: Aus 20 L Fermentationsbrühe des Pilzes *Exserohilum rostratum* werden etwa 1 mg (z. T. deutlich weniger) der Zielverbindung

erhalten. Ein Anregen des Pilzmetabolismus zur Produktionssteigerung schlug bislang fehl.³

1.4.4 Synthesen

Aufgrund ihrer biologischen Aktivitäten mit hoher pharmazeutischer Relevanz und ihrer geringen Verfügbarkeit sind die Makrolactone der Curvularin- und Oxacyclododecindion-Familien ein interessantes Ziel für Totalsynthesen. Während es inzwischen eine beträchtliche Anzahl an Totalsynthesen für Makrolactone der Curvularin-Familie gibt (Abschnitt 1.4.4.1), beschränkt sich die Zahl erfolgreicher Totalsynthesen für Oxacyclododecindion-Makrolactone auf wenige Beispiele (Abschnitt 1.4.4.2).

1.4.4.1 Curvularin-Synthesen

Eine Übersicht über die bestehenden Totalsynthesen von Makrolactonen des Curvularin-Typs liefert Tabelle 1.4. Nur wenige grundsätzliche Methoden haben sich zum Aufbau des Zwölfrings als geeignet erwiesen. Am häufigsten führten intramolekulare Friedel–Crafts-Acylierungen^[136] (Einträge 1–3) und Ringschlussmetathesen^[137–138] (Einträge 5, 6, 8–10) zum Erfolg. Daneben gehören Lactonisierungen wie z.B. nach Yamaguchi^[139], Steglich^[140–141] oder Shiina^[142] zu den Standardmethoden in Makrolactonsynthesen.^[81] Bemerkenswert ist daher, dass bisher nur ein Protokoll existiert, bei dem eine Makrolactonisierung erfolgreich zum Aufbau des Curvularin-Grundgerüsts geführt hat. Gambale gelang die Veresterung der aktivierten Carbonsäure **21**.^[143] In diversen Studien zur Curvularin-Synthese führten Makrolactonisierungs-Strategien hingegen nicht zu den gewünschten Produkten.^[119, 121, 144–146] Einen alternativen Ansatz wählte Stoltz, der (S)-Curvularin (**9**) aus Aromat **23** und dem zehngliedrigen Makrolacton **24** in einer caesiumfluoridkatalysierten Arin–Alkin-Acylierung aufbaute.^[147] Für eine detailliertere Beschreibung der Curvularin-Synthesen in Tabelle 1.4 sei auf deren Originalliteratur verwiesen. Neben den gelisteten Studien existieren formale Totalsynthesen, die auf alternativen Routen zu Schlüsselintermediaten bereits bekannter Totalsynthesen gelangten.^[146, 148–150]

³ Unveröffentlichte Informationen aus der Arbeitsgruppe Erkel.

Tabelle 1.4: Totalsynthesen von Makrolactonen des Curvularin-Typs. Originalliteratur: Baker^[144], Gerlach^[145], Jennings^[151], Gambale^[143] und Kunz^[121]. IFCA: Intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung, RCM: Ringschlussmetathese.

Eintrag	Zielverbindung	Jahr	Autor	Schlüsselintermediat	Ringschlussmethode	Ausbeute (Stufen)
1	(±)-Di-O-Methylcurvularin	1967	Baker		IFCA	n. b.
2	(±)-Curvularin ((±)-9)	1977	Gerlach		IFCA	9% (7 Stufen)
3	(S)-Curvularin (9)	2015	Jennings		IFCA	6% (8 Stufen)
4	(±)-Di-O-Methylcurvularin	1981	Gambale		Makrolactonisierung	n. b.
5	(S)-Curvularin (9)	2008	Kunz		RCM	19% (6 Stufen)

Tabelle 1.4.2 (Fortsetzung): Totalsynthesen von Makrolactonen des Curvularin-Typs. Originalliteratur: Mohapatra^[152], Stoltz^[147], Kuwahara^[153], Fürstner^[90] und He^[123]. IFCA: Intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung, RCM: Ringschlussmetathese.

Eintrag	Zielverbindung	Jahr	Autor	Schlüsselintermediat	Ringschlussmethode	Ausbeute (Stufen)
6	(S)-Curvularin (9)	2008	Mohapatra		RCM	25% (15 Stufen)
7	(S)-Curvularin (9)	2007	Stoltz		Arin-Acyl-Alkylierung	6% (11 Stufen)
8	(±)-Di-O-Methyl-10,11-dehydrocurvularin	2007	Kuwahara		RCM	28% (3 Stufen)
9	(S)-10,11-Dehydrocurvularin (10)	2013	Fürstner		Alkin-RCM	13% (9 Stufen)
10	(S)-10,11-Dehydrocurvularin (10)	2019	He		RCM	23% (5 Stufen)

1.4.4.2 Studien hin zu Oxacyclododecindion

Die Struktur von Oxacyclododecindion (**15**) wirkt, verglichen mit größeren Makrolactonen, wie z.B. den in Abbildung 1.7 gezeigten Vertretern Erythromycin (**7**) und Tacrolimus (**8**), eher schlicht. Mit einer Benzol-1,3-diol-Einheit, einem (*E*)-konfigurierten, ungesättigten Keton sowie Methyl- und Hydroxy-Substituenten, besitzt **15** funktionelle Gruppen, die mit einer Vielzahl von Methoden synthetisch gut zugänglich sind.

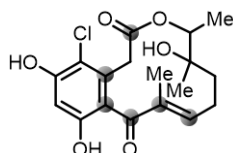


Abbildung 1.10: Oxacyclododecindion (**15**) als zwölfgliedriges Makrolacton mit sechs sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen.

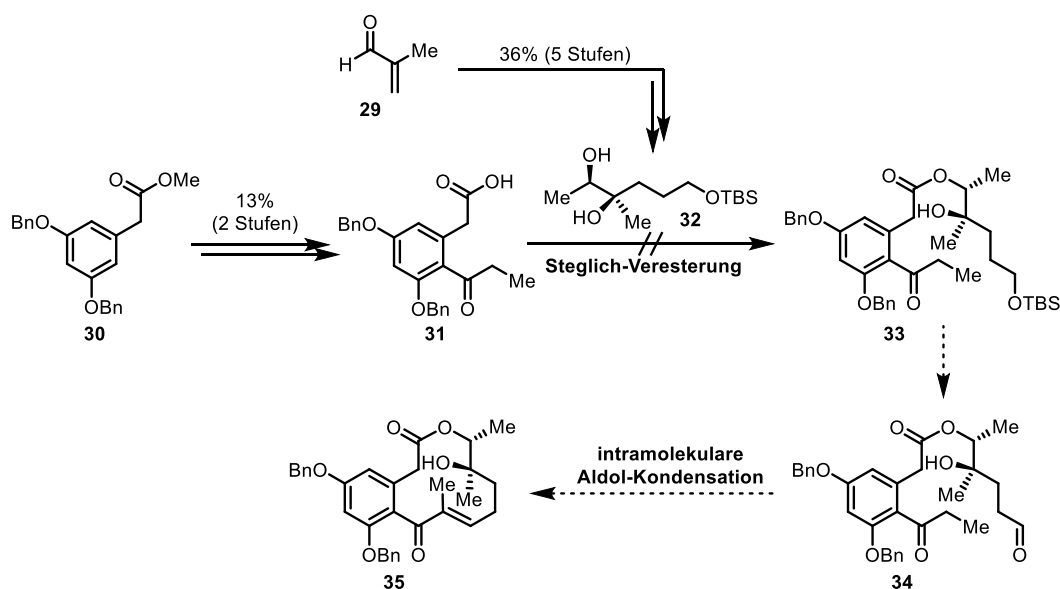
Oxacyclododecindion (**15**) zählt als Zwölfring zu den Ringsystemen mittlerer Größe, die aufgrund transannularer Wechselwirkungen (Prelog-Spannungen^[154])⁴ und durch Torsionseffekte (Pitzer-Spannungen^[154])⁵ stark gespannt sind.^[155-156] Verstärkt wird die konformelle Inflexibilität in **15** durch sechs sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffatome (Abbildung 1.10). Ein Ringschluss kann daher nur gelingen, wenn die Konformation des offenkettigen Precursors die für die Reaktion benötigte Geometrie räumlich zulässt und die dabei auftretenden Spannungseffekte energetisch überwunden werden. Die größte Herausforderung bei der Totalsynthese von Makrolactonen des Oxacyclododecindion-Typs besteht deshalb darin, das gespannte Makrolactongerüst unter Erhalt aller funktionellen Gruppen aufzubauen oder diese nachträglich einzuführen.

■■■■■ aus der Arbeitsgruppe um ■■■■■ (Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2007–2011) stellte im Rahmen ihrer Doktorarbeit umfassende synthetische Untersuchungen zur Synthese von (14*R*,15*R*)-Oxacyclododecindion ((**14*R***,**15*R***)-**15**) an. Eine Erklärung zur Wahl dieser Stereochemie wurde in diesem Zusammenhang nicht gegeben.^[157]

Eine Strategie sah zum Aufbau des Grundgerüsts von **15** eine intramolekulare Aldol-Kondensation zwischen dem enolisierbaren Keton und der Aldehydgruppe in **34** vor (Schema 1.5). Nach zahlreichen Versuchen zur Herstellung des Diol-Bausteins **32** scheiterte die geplante Route an der Veresterung mit Phenyllessigsäurederivat **31** unter Anwendung mehrerer Varianten der Steglich-Veresterung.^[140-141]

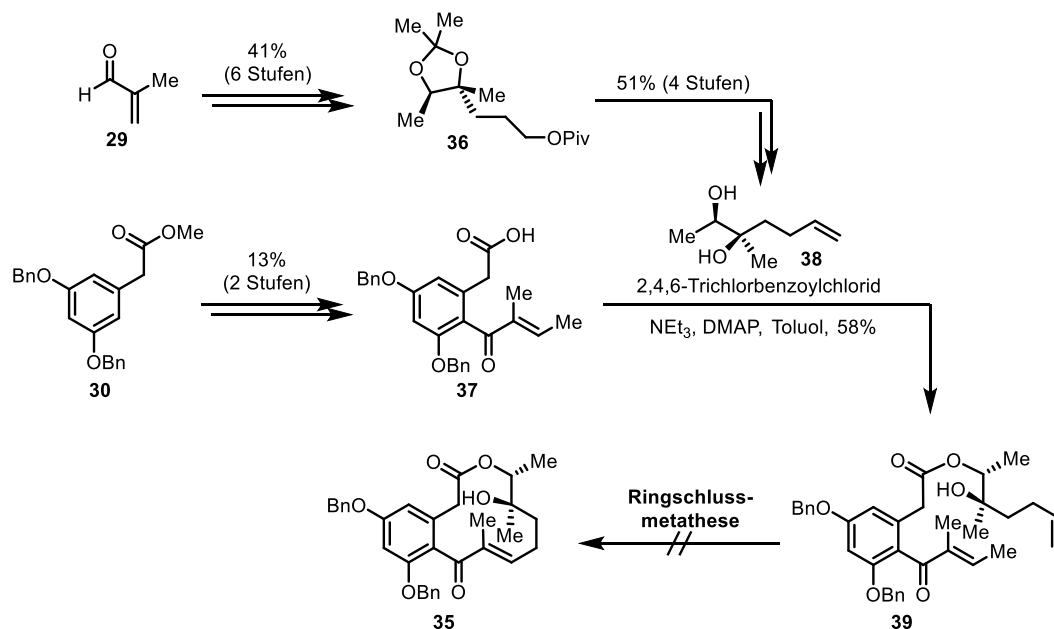
⁴ Unter Prelog-Spannungen versteht man energetisch ungünstige Wechselwirkungen von Ring-Substituenten, die nicht unmittelbar benachbart sind.

⁵ Pitzer-Spannungen entstehen durch Van-der-Waals-Abstoßungen ekliptisch- oder gauche-angeordneter, direkt benachbarter Substituenten.



Schema 1.5: Ringschlussversuch durch intramolekulare Aldol-Reaktion.^[157]

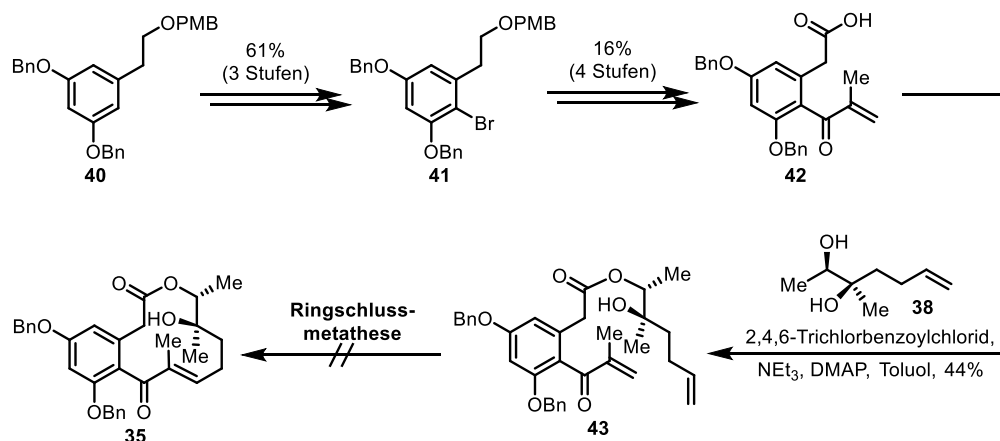
Als eine Methode, die zuvor bereits in der Synthese von Curvularin-Makrolactonen erfolgreich verlief (vgl. Tabelle 1.4), wurde der Aufbau des Zwölfrings durch eine Ringschlussmetathese angestrebt (Schema 1.6). Um die Doppelbindung in **35** unmittelbar einzuführen, wurde Dien **39** aus der Tigloyl-substituierten Phenyllessigsäure **37** und Heptendiol **38** unter Yamaguchi-Bedingungen^[139] hergestellt.



Schema 1.6: Synthesestrategie zum Aufbau des Grundgerüsts von **15** durch Ringschlussmetathese an Dien **39**.^[157]

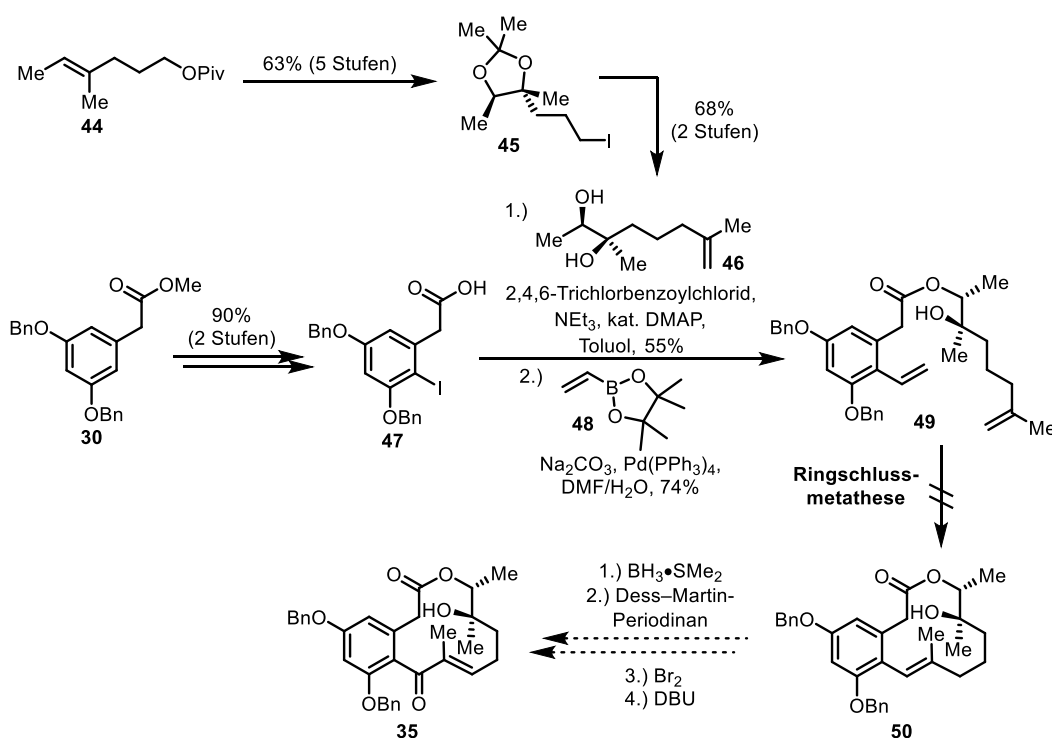
Trotz eines Screenings verschiedener Ruthenium-basierter Metathese-Katalysatoren (Grubbs-II^[158], Grubbs-Hoveyda-II^[159] und eng verwandte Katalysatoren) in diversen Lösungsmitteln (Toluol, Hexafluorbenzol und Perfluortoluol) und unter variierten

Reaktionsbedingungen (hohe Temperaturen und Mikrowellenstrahlung) konnte keine Bildung des zyklisierten Produkts **35** erzielt werden.^[157]



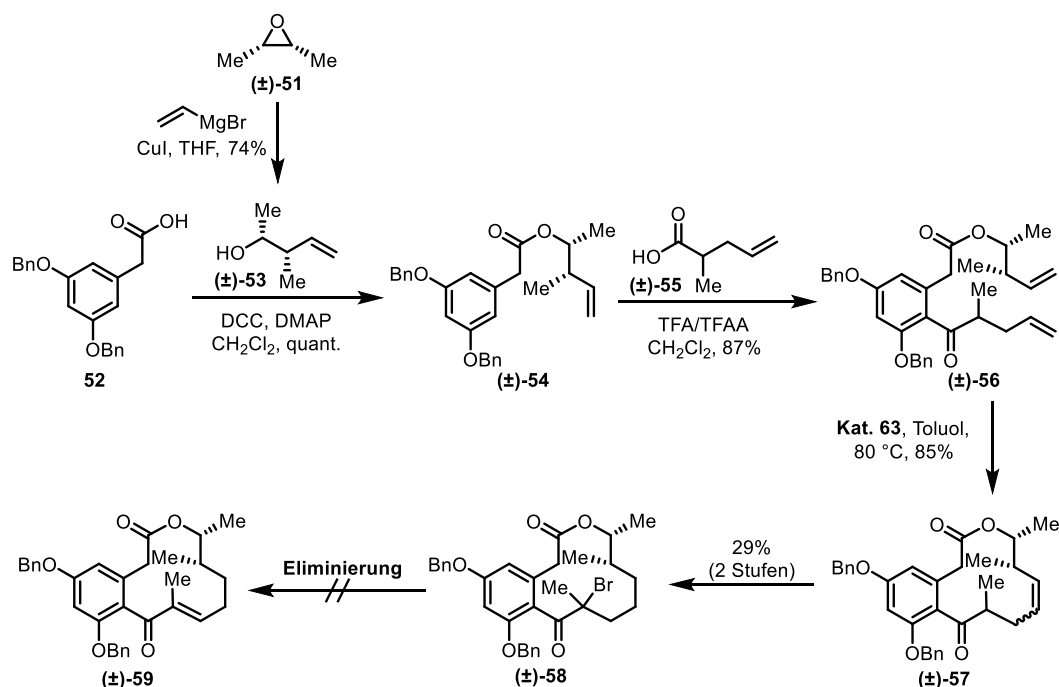
Schema 1.7: Schlüsselintermediate hin zum Ringschlussmetathese-Edukt **43**.^[157]

Als weitere Variante wurde die Ringschlussmetathese an Dien **43** getestet, das am Aromaten anstelle des Tigloyl- einen Methacrylrest trägt (Schema 1.7). Die Metathese, bei der in diesem Fall Ethen statt Propylen frei würde, lieferte jedoch nicht das gewünschte Produkt **35**. Um sowohl elektronische als auch sterische Effekte der benachbarten Carbonylgruppe als Ursache für die gescheiterten Metatheseversuche auszuschließen, wurde die in Schema 1.8 gezeigte Strategie entworfen, bei der zunächst eine zum Aromaten vinyloge Doppelbindung installiert werden sollte. Die Einführung der Ketofunktion sowie die Isomerisierung der Doppelbindung in die korrekte 10,11-Position sollte nachträglich erfolgen. Die Ringschlussmetathese blieb auch in diesem Fall erfolglos.



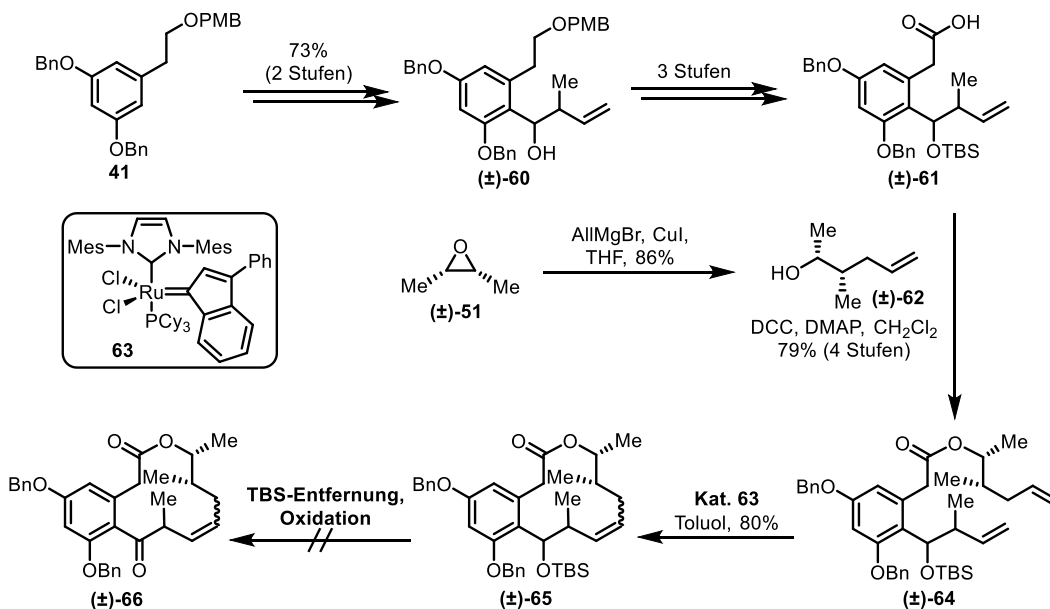
Schema 1.8: Geplante RCM-/Hydroborierungs-/Isomerisierungs-Sequenz.^[157]

Eine ähnliche Reaktionssequenz wurde von [REDACTED] in der Arbeitsgruppe um [REDACTED] (Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2011–2015) für eine racemische Totalsynthese von 14-Deoxyoxacyclododecindion ((±)-17) verfolgt. Ausgehend von *cis*-2,3-Epoxybutan ((±)-51) und der benzylgeschützten Phenyllessigsäure 52 baute er in Anlehnung an Elzner und Kunz^[119, 121] Dien ((±)-56) auf, das anschließend in einer Ringschlussmetathese mit dem kommerziell erhältlichen Metathese-Katalysator CatMETium® RF1 (63) erfolgreich zyklisiert werden konnte (Schema 1.9). Trotz intensiver Untersuchungen gelang die Eliminierung des in α -Position eingeführten Bromatoms an ((±)-58 nicht in die gewünschte 10,11-Position. Stattdessen wurde das *exo*-Methylenprodukt erhalten.



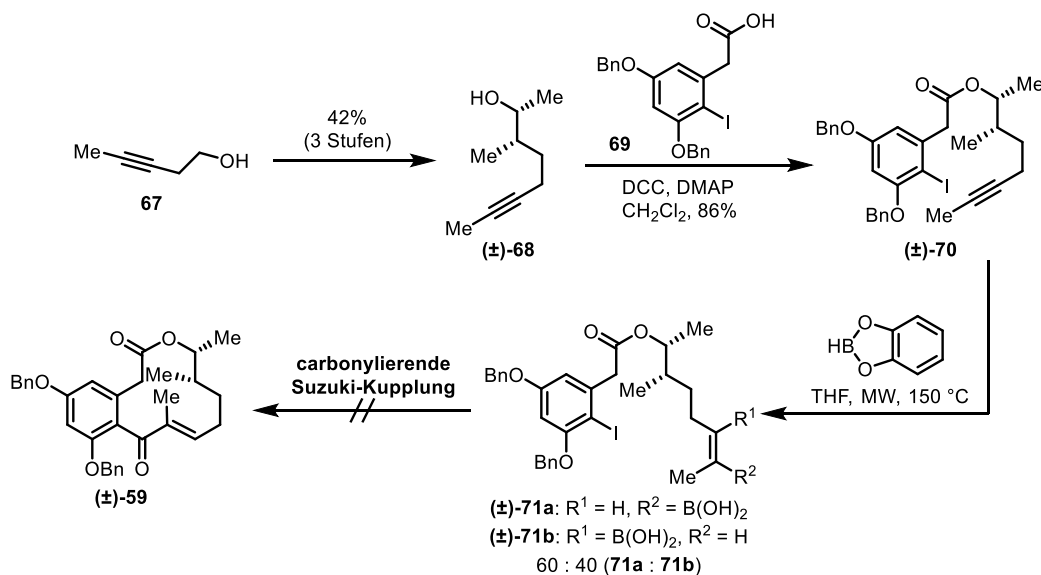
Schema 1.9: Angedachte Syntheseroute hin zu ((±)-14-Deoxyoxacyclododecindion durch eine RCM/Reduktions-/Eliminierungssequenz nach Tauber.^[55, 60]

Da die Ringschlussmetathese im nicht-vinylogem System ((±)-56) prinzipiell für den Aufbau des Zwölf-ring-Grundgerüsts geeignet war, wurde die Reaktionssequenz modifiziert und zunächst eine Doppelbindung in 11,12-Position generiert, die anschließend in die benötigte 10,11-Position isomerisiert werden sollte (Schema 1.10). Die Olefinmetathese gelang erneut mit zufriedenstellenden Ausbeuten hin zu Makrolacton ((±)-65), jedoch scheiterte die Reaktionssequenz an der Entfernung der TBS-Schutzgruppe von ((±)-65 und der anschließenden Dess–Martin-Oxidation^[160] des Alkohols, wobei der Zwölf-ring zu einem sechsgliedrigen Lacton umgeestert wurde.



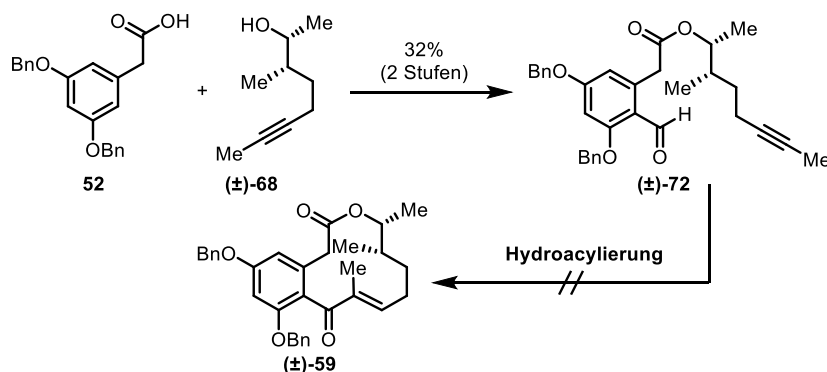
Schema 1.10: Versuche zur Einführung der Doppelbindung in 11,12-Position und anschließende Isomerisierung der Doppelbindung.^[55,60]

Als neue Strategie wurde der Ringschluss durch eine intramolekulare, carbonylierende Suzuki-Kupplung^[161-162] untersucht. Hierzu wurde ausgehend von 3-Pentin-1-ol (**67**) zunächst 3-Methyloct-6-in-2-ol ((±)-**68**) hergestellt, das anschließend mit der 2-Iodphenylessigsäure **69** verestert wurde. Aus dem offenkettigen Iodalkin (±)-**70** wurde mit Catecholboran ein Gemisch aus der benötigten vinylogenen Boronsäure (±)-**71a** und des unerwünschten Isomers (±)-**71b** erhalten. Trotz eines intensiven Screenings mit verschiedenen Palladium-Katalysatoren (PEPPSI-*i*Pr und Pd(*dba*)₂), unterschiedlichen Liganden sowie diversen Basen, Lösungsmitteln und Reaktionsbedingungen, konnte das zyklisierte Produkt (±)-**59** nicht hergestellt werden.^[55,60]



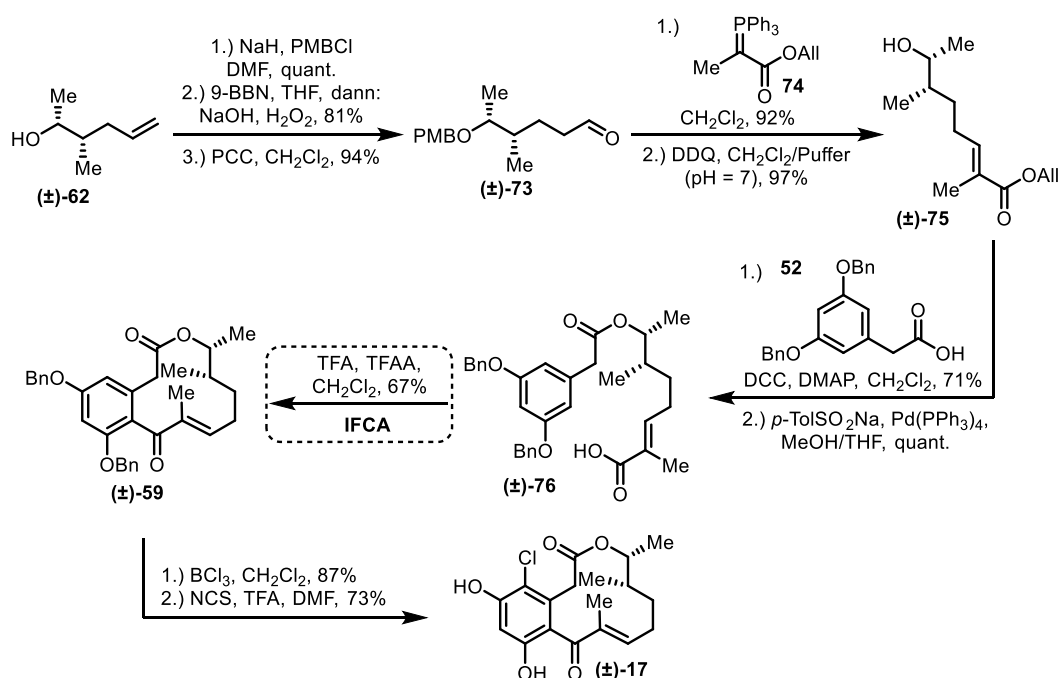
Schema 1.11: Untersuchungen des Ringschlusses durch eine intramolekulare, carbonylierende Suzuki-Reaktion.^[60]

Des Weiteren wurde eine Hydroacylierung^[163] zum Aufbau des Zwölfring-Grundgerüsts getestet (Schema 1.12). Hierfür wurde das Ringschluss-Vorläufermolekül (\pm)-72 aus Phenyllessigsäure **52** und 3-Methyloct-6-in-2-ol ((\pm)-68) aufgebaut. Weder eine organokatalysierte Variante, noch die Verwendung von Bis(1,5-cyclooctadien)nickel(0) oder des Ruthenium-Katalysators [RuCl₂(*p*-Cymol)]₂ führten zu Makrolacton (\pm)-59.^[55, 60]



Schema 1.12: Strategie zum Aufbau des Zwölfring-Grundgerüsts durch Hydroacylierung.^[55, 60]

In mehreren Curvularin-Synthesen wurde eine intramolekulare Friedel–Crafts-Acylierung (IFCA) erfolgreich, aber mit geringen Ausbeuten zum Aufbau des Zwölfrings genutzt.^[119, 144-145] Da bislang alle anderen Ringschlussmethoden in der Synthese der Oxacyclododecindion-Makrolactone **15** und **17** fehlgeschlagen waren, wurde nun von Tauber die Übertragbarkeit der Friedel–Crafts-Reaktion auf das Deoxyoxacyclododecindion-System untersucht.



Schema 1.13: Racemische Totalsynthese von 14-Deoxyoxacyclododecindion ((\pm)-17) nach Tauber.^[60, 164-165]

Das aus *cis*-2,3-Epoxybutan gewonnene Pentenol (\pm)-62 (vgl. Schema 1.10) wurde zunächst mit einer *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe (PMB) versehen und in einer

Hydroborierungsreaktion^[166] umgesetzt. Der durch eine Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat^[167] erhaltene Aldehyd (\pm)-**73** ergab zusammen mit Phosphonium-Ylid **74** in einer Wittig-Reaktion^[168-169] selektiv einen (*E*)-konfigurierten, vinylogenen Allylester. Die PMB-Schutzgruppe wurde oxidativ entfernt und der sekundäre Alkohol (\pm)-**75** unter Steglich-Bedingungen^[140-141] mit Phenyllessigsäurebaustein **52** verestert. Nach palladiumkatalysierter Spaltung des Allylestere lag Carbonsäure (\pm)-**76** vor, die nach einer Optimierung der Reaktionsbedingungen mit einer Ausbeute von 67% zu Makrolacton (\pm)-**59** cyclisiert werden konnte. Die nachfolgende Spaltung der Benzylschutzgruppen durch Bortrichlorid sowie die elektrophile Chlorierung des Aromaten verliefen problemlos und vollendeten die racemische Totalsynthese des Naturstoffs 14-Deoxyoxacyclododecindion ((\pm)-**17**) mit einer Gesamtausbeute von 18% über 11 Stufen.^[60, 164-165] Durch Enantiomerentrennung mittels chiraler, präparativer HPLC und röntgenkristallographische Untersuchung konnte die absolute Konfiguration des Naturstoffs als (14*S*,15*R*) ermittelt werden.^[133]

Bislang stellt die intramolekulare Friedel–Crafts-Acylierung die einzige erfolgreiche Methode zum Aufbau des Deoxyoxacyclododecin-Gerüsts dar. Sie dient deshalb als Grundlage für alle weiteren synthetischen Untersuchungen.

2 Motivation und Zielsetzung

Das Grundgerüst zwölfgliedriger Makrolactone gilt als „*privileged scaffold*“ und könnte somit als Leitstruktur für die Entwicklung neuer Wirkstoffe dienen.^[81] Die Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs besitzen herausragende biologische Aktivitäten von hohem therapeutischen Interesse. Die Naturstoffe Oxacyclododecindion (**15**, Abbildung 2.1) und (14*S*,15*R*)-14-Deoxyoxacyclododecindion (**17**) wirken in nanomolaren Konzentrationen als Inhibitoren der TGF- β /Smad- sowie Jak/STAT-Signalwege entzündungshemmend und antifibrotisch.^[45, 134-135] Sie könnten zukünftig das Spektrum der verfügbaren Wirkstoffe in der Therapie chronischer Entzündungskrankheiten erweitern.

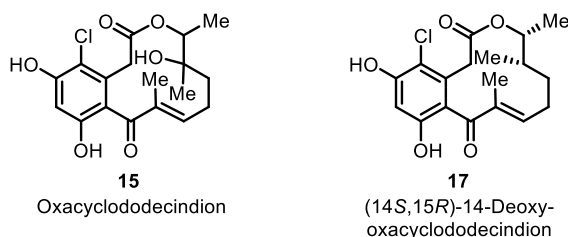


Abbildung 2.1: Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs mit hohem therapeutischem Potential.

Als Sekundärmetabolite des imperfekten Pilzes *Exserohilum rostratum* können die Naturstoffe **15** und **17** durch Fermentation in sehr geringer Ausbeute von maximal 1 mg pro 20 L Fermentationsbrühe gewonnen werden. Für eine weitergehende pharmakologische und toxikologische Evaluierung werden größere Substanzmengen benötigt, weshalb eine totalsynthetische Lösung unumgänglich ist. Da Oxacyclododecindion (**15**) zuvor synthetisch nicht zugänglich war, bestand ein Ziel dieser Doktorarbeit darin, eine enantioselektive, möglichst skalierbare Totalsynthese für Zielverbindung **15** zu entwickeln. Ferner galt es die bis dato unbekannte relative und absolute Konfiguration der beiden Stereozentren an den Positionen C-14 und C-15 aufzuklären. Um das Verständnis über den Wirkmechanismus der Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs zu verbessern und um weitere Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufstellen zu können, wurde zudem die Synthese nicht-natürlicher Derivate zum Aufbau einer Substanzbibliothek angestrebt.

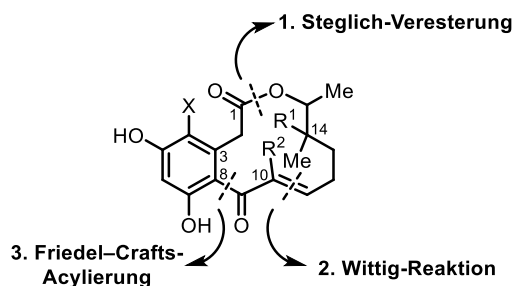


Abbildung 2.2: Schlüsselschritte der geplanten Makrolactonsynthese.

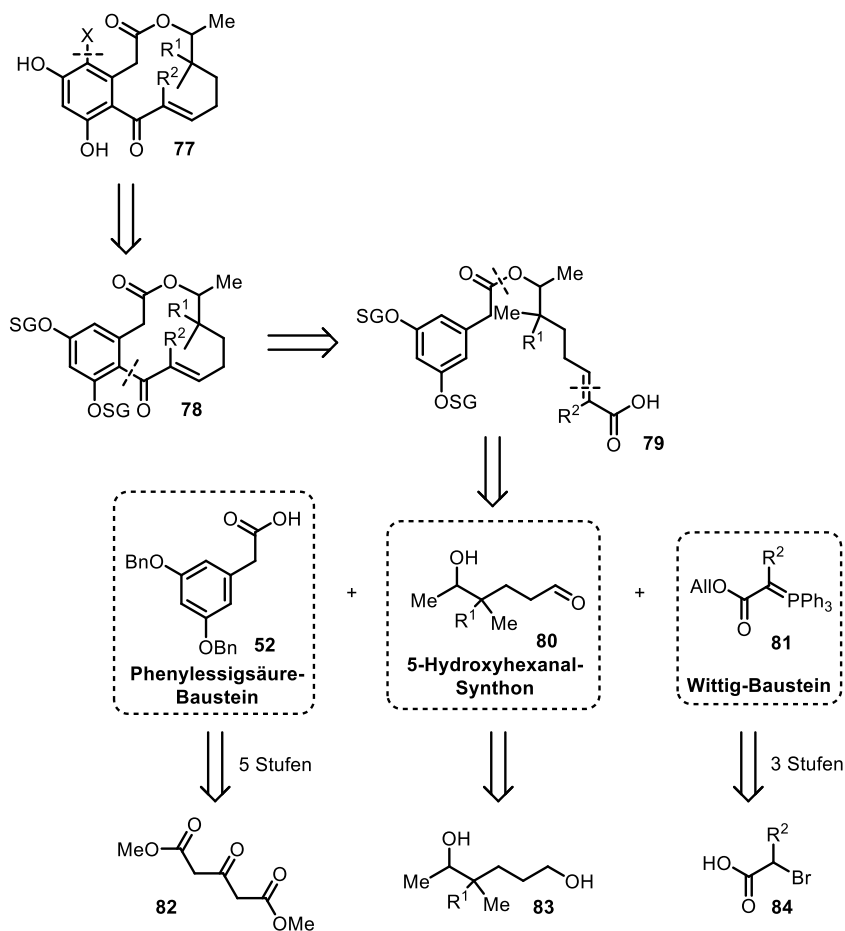
In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass das Chloratom an C-4, die Methylgruppe an C-10, die Doppelbindung zwischen C-10 und C-11 sowie die Substituenten an C-14 entscheidend für die entzündungshemmende Aktivität der Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs sind.^[45, 121, 131, 134, 164-165] Für die Anfertigung einer Substanzbibliothek sollten daher die Substituenten an diesen Positionen variiert werden (Abbildung 2.2). Mit der gewählten Strategie könnte die Variation der Reste X, R¹ und R² an den Synthese-Grundbausteinen erfolgen, was einen modularen Aufbau verschiedener Oxacyclododecindion-Derivate erlauben würde, um ihren Einfluss auf die Wirkungsweise besser zu verstehen.

Tauber gelang mit der racemischen Synthese von Verbindung (±)-**17** die bisher einzige Totalsynthese eines Makrolactons der Oxacyclododecindion-Familie.^[60, 164-165] Darauf aufbauend sollten die etablierten Schlüsselschritte auf die Totalsynthese von Oxacyclododecindion (**15**) und einiger Derivate übertragen werden. Der Aufbau des Makrolacton-Grundgerüsts sollte durch eine Steglich-Veresterung^[140-141] zur Bildung des Esters, mit einer Wittig-Reaktion^[168-169] zur Installation der (*E*)-konfigurierten Doppelbindung sowie durch eine intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung^[136] als Ringschlussmethode erfolgen (vgl. Abbildung 2.2).

3 Allgemeiner Teil

3.1 Retrosynthetische Betrachtung

Unter Berücksichtigung der Vorarbeiten zur Synthese von Oxacyclododecindion und Curvularin (vgl. Abschnitt 1.4.4) wurde für die Makrolacton-Grundstruktur **77** die in Schema 3.1 gezeigte Retrosynthese entwickelt.



Schema 3.1: Retrosynthetische Analyse zur Makrolacton-Grundstruktur **77**.

Die Halogenierung des Aromaten in Makrolacton **78** könnte elektrophil und in Anlehnung an die Deoxyoxacyclododecindion-Synthese nach Tauber^[60, 164] erfolgen. Der Ringschluss zum Aufbau des Zwölfrings sollte, ebenfalls angelehnt an Tauber^[60, 164], durch eine intramolekulare Friedel–Crafts-Acylierung^[136] am Ringschluss-Vorläufermolekül **79** realisiert werden, das wiederum aus den drei Bausteinen **52**, **80** und **81** aufgebaut werden könnte. Der doppelt benzylgeschützte Phenyllessigsäure-Baustein **52** wurde bereits von Elzner^[119, 121] im Rahmen einer Curvularin-Synthese ausgehend von Acetondicarbonsäure-dimethylester (**82**) in vier Stufen hergestellt. Aldehyd **80** könnte sich aus dem entsprechenden 1,5-Diol (**83**) durch Oxidation der primären Hydroxygruppe herstellen lassen. Die sekundäre Hydroxygruppe in **83** steht zudem für eine Steglich-Veresterung^[140-141] mit Phenyllessigsäure **52** zur Verfügung. Die (*E*)-konfigurierte, vinyloge Doppelbindung

könnte durch eine Wittig-Reaktion^[168-169] zwischen einem Phosphonium-Ylid **81** und Aldehyd **80** eingeführt werden. Um eine selektive Veresterung des Diol-Bausteins **83** mit Phenyllessigsäurebaustein **52** zu gewährleisten, muss die Säurefunktion des Wittig-Bausteins **81** zunächst blockiert werden. Hierfür hat sich in Vorarbeiten die Bildung eines Allylesters bewährt, der vor dem Ringschluss selektiv unter Erhalt des Phenyl-essigsäureesters gespalten werden kann.^[60] Eine Synthese des Wittig-Bausteins **81** mit $R^2 = CH_3$ in drei Stufen ausgehend von 2-Brompropionsäure **84** ist bereits bekannt.^[60, 164]

3.2 Versuche zur Oxacyclododecindion-Synthese

3.2.1 Vorüberlegungen zur Stereochemie

Als ein Ziel dieser Doktorarbeit wurde die enantioselektive Totalsynthese von Oxacyclododecindion (**15**) definiert. Dabei sollte außerdem die bislang unbekannte absolute Konfiguration des Naturstoffs geklärt werden. Um einen Startpunkt für die synthetischen Untersuchungen festzulegen, wurden die in Abbildung 3.1 dargestellten Überlegungen zur Stereochemie getroffen.

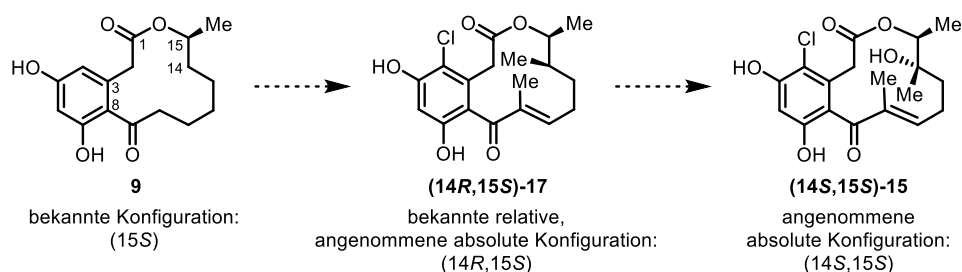
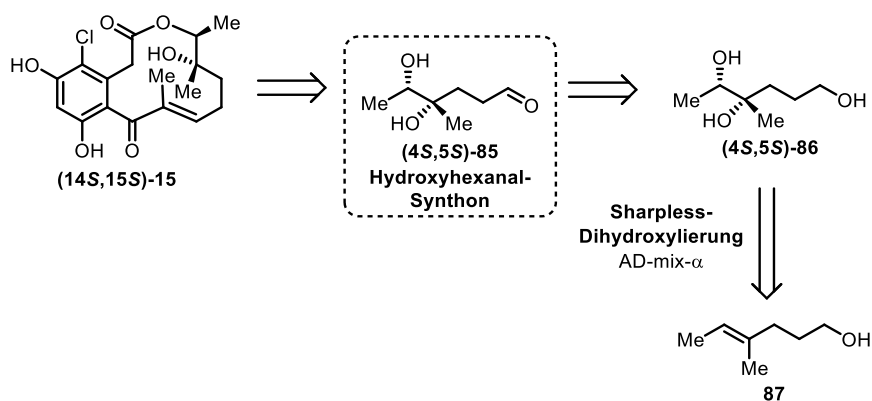


Abbildung 3.1: Zum Startpunkt der Untersuchungen angenommene Konfiguration der Stereozentren C-14 und C-15.

Die gezeigten Naturstoffe **9**, **17** und **15** können aus einigen Pilzen der Gattung *Pleosporales* isoliert werden.^[170] Aufgrund ihrer strukturellen Verwandtschaft ist anzunehmen, dass alle drei Verbindungen aus einem sehr ähnlichen Biosynthesepfad hervorgehen. Die Stereozentren in Curvularin (**9**) und 10,11-Dehydrocurvularin (**10**) weisen eine (S)-Konfiguration auf.^[145] Mit der racemischen Totalsynthese von (\pm)-**17** durch Tauber konnte durch einen Vergleich der spektroskopischen Daten des synthetisierten und des isolierten Makrolactons als relative Konfiguration eine *erythro*-Stellung der beiden Methylgruppen an den Positionen C-14 und C-15 ermittelt werden.^[60] In Analogie zu **9** und **10** wurde zu Beginn der in den folgenden Abschnitten beschriebenen synthetischen Untersuchungen für die natürliche 14-Deoxy-Verbindung **17** in der Arbeitsgruppe Opatz eine absolute Konfiguration von (14R,15S) angenommen. Zusätzlich wurde vermutet, dass die Einführung der Hydroxygruppe an Position C-14 in der Biosynthese von Oxacyclododecindion (**15**) durch eine Oxidation an der 14-Deoxy-Verbindung **17** erfolgt, woraus sich die bekannte *erythro*-Orientierung der Methylgruppen an C-14 und C-15 ableiten ließe. Für die geplante Oxacyclododecindion-Synthese wurde daher eine absolute (14S,15S)-Konfiguration angenommen und die synthetischen Arbeiten wurden auf dieser Basis gestartet. Gemäß der Retrosynthese in Schema 3.1 sollten die beiden in Oxacyclododecindion **15** enthaltenen Stereozentren mit dem 5-Hydroxyhexanal-Synthon **80** eingeführt werden.



Schema 3.2: Retrosynthese des Alkohol-Bausteins $(4S,5S)$ -86 zur Einführung der Stereozentren.

Wie Vorarbeiten von Ehrlich nahelegen, ist der doppelt (*S*)-konfigurierte Hexantriol-Baustein $(4S,5S)$ -86 durch asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung ausgehend von Hexenol 87 zugänglich.^[157]

Während der bereits andauernden synthetischen Arbeiten zum Aufbau der Schlüsselintermediate (vgl. Abschnitte 3.2.2 und 3.2.3), machte Tauber eine überraschende Entdeckung bezüglich der absoluten Konfiguration des natürlichen 14-Deoxyoxacyclododecindions 17.^[133] Das aus der Totalsynthese erhaltene Racemat von (\pm) -17 wurde mittels präparativer, chiraler HPLC in die beiden Enantiomere getrennt. Das dem Naturstoff entsprechende (+)-Enantiomer konnte anschließend kristallisiert und röntgenkristallographisch untersucht werden. Hierbei wurde festgestellt, dass das Stereozentrum an Position C-15 nicht wie in Curvularin (*S*)- sondern (*R*)-konfiguriert vorliegt (Abbildung 3.2).

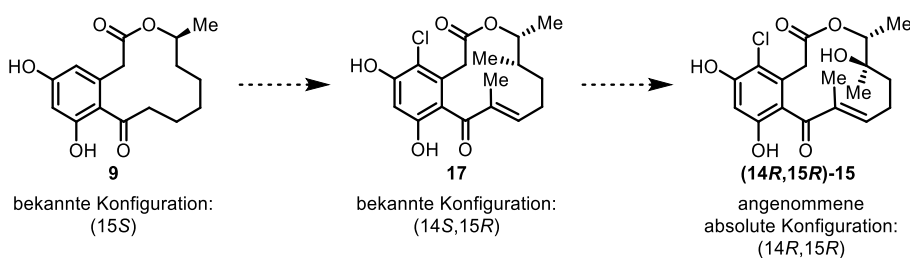
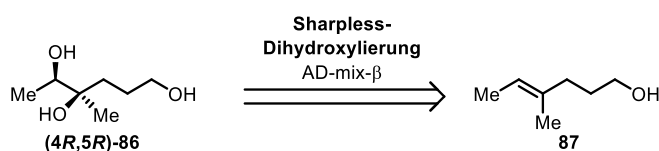


Abbildung 3.2: Geänderte Annahme zur Stereochemie von 15 nach Aufklärung der absoluten Konfiguration von Makrolacton 17.

Da die relative Konfiguration der beiden Methylgruppen bestätigt und die zuvor beschriebene Annahme zur Stellung der Hydroxylgruppe beibehalten wurde, ergab sich für die weitere Synthesepanung eine Umkehrung der Stereozentren für den Triol-Baustein 86.

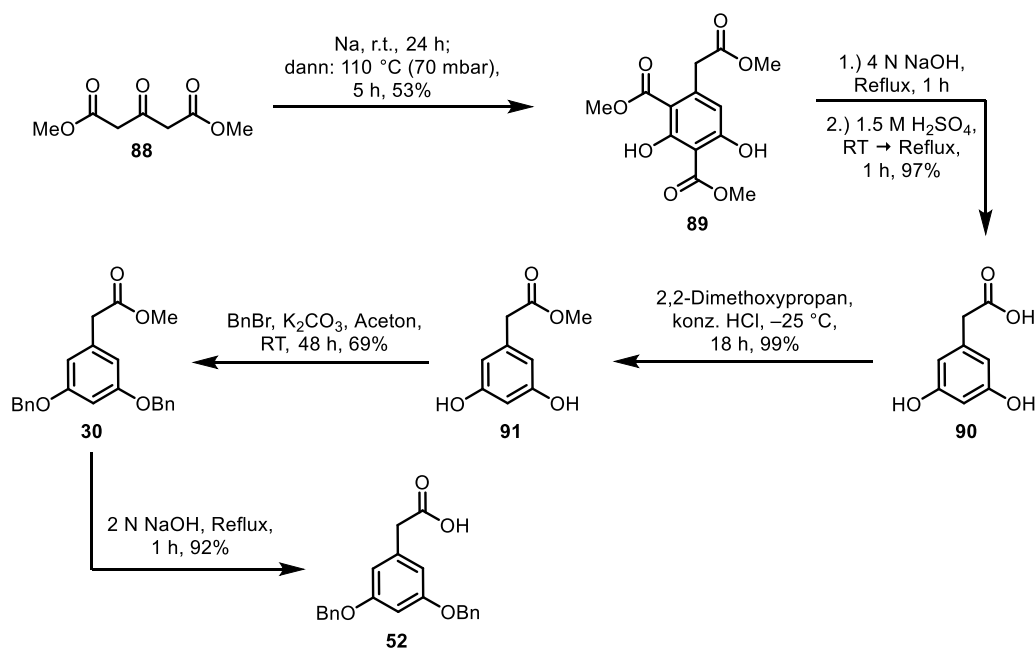


Schema 3.3: Einführung der beiden (*R*)-konfigurierten Stereozentren durch asymmetrische Dihydroxylierung.

Die Umkehrung der Stereozentren ist durch Verwendung des kommerziell erhältlichen AD-mix- β anstelle des AD-mix- α einfach zu realisieren (Schema 3.3). Da sich die synthetischen Arbeiten und die Aufklärung der korrekten Absolutkonfiguration von Naturstoff **17** zeitlich überschneiden, ist in den nachfolgenden Abschnitten bestmöglich gekennzeichnet, mit welchem Enantiomer die Untersuchungen durchgeführt wurden.

3.2.2 Herstellung der Synthesebausteine

Einen zentralen Baustein zahlreicher Untersuchungen hin zu Curvularin und zu Makrolactonen des Oxacyclododecindion-Typs stellt (3,5-Dihydroxyphenyl)-essigsäure (**90**) dar. Die Säure ist kommerziell erhältlich (113 € für 5 g^[171]), kann jedoch (besonders in großen Mengen) kostengünstiger in drei Stufen synthetisiert werden. Die Synthese erfolgte nach einer Sequenz von Theilacker^[172] und Elzner^[121] (Schema 3.4). In konsekutiven Knoevenagel- und Claisen-artigen Kondensationen zweier Äquivalente Acetondicarbonsäuredimethylester (**88**, 40 € pro 100 g^[171]) mit Natrium entstand Triester **89** in 53% Ausbeute. Die Zyklisierung wurde bereits 1886 von Cornelius und Pechmann beschrieben.^[173] Nach Verseifung der Methylester und Decarboxylierung der beiden benzylischen Carbonsäuregruppen wurde (3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäure **90** erhalten.

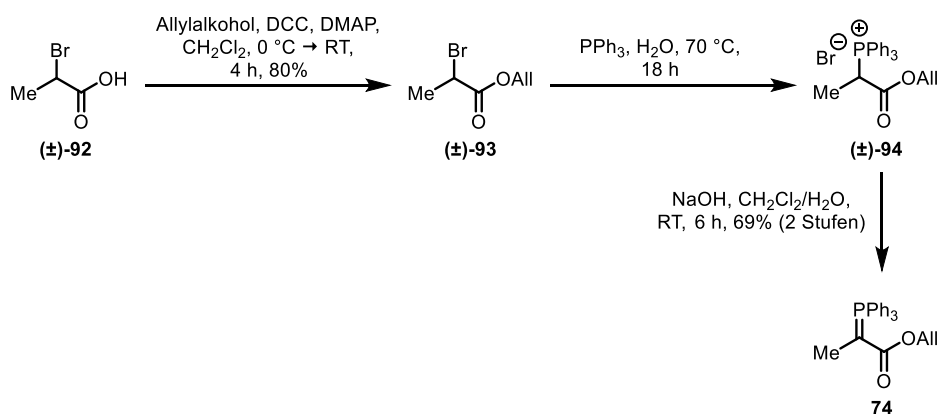


Schema 3.4: Herstellung des Phenylessigsäure-Bausteins **52**.

Während der Vorarbeiten von Elzner^[119], Ehrlich^[157] und Tauber^[60] hat sich die benzylgeschützte Säure **52** als robuster Baustein erwiesen. Um eine Desaktivierung der Benzoesäure unter basischen Bedingungen zu umgehen, wurde aus Verbindung **90** zunächst mit 2,2-Dimethoxypropan unter salzsauren Bedingungen in sehr hoher Ausbeute der entsprechende Methylester **91** hergestellt.^[172, 174] Anschließend wurden die Benzylgruppen unter basischen Bedingungen eingeführt.^[145] Nach Verseifung des

Methylesters **30** wurde der Phenyllessigsäure-Baustein **52** in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 32% erhalten.

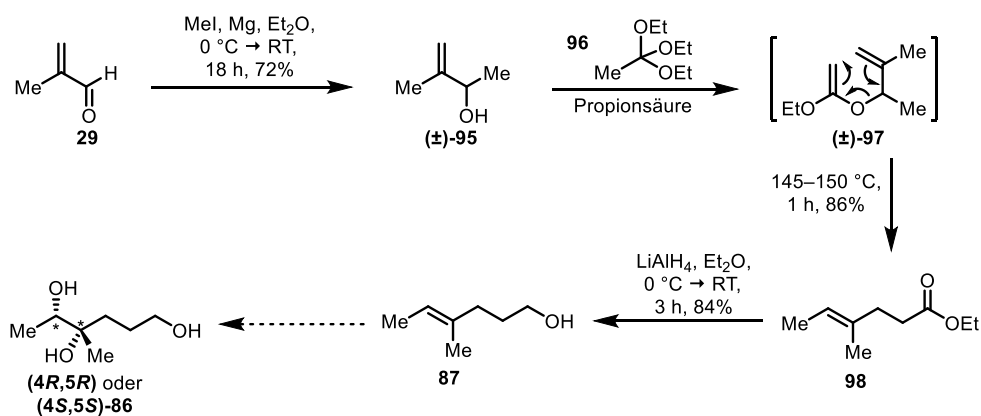
Das zur geplanten Wittig-Reaktion benötigte Phosphonium-Ylid **74** wurde nach einer bekannten Reaktionssequenz in drei Stufen ausgehend von 2-Brompropionsäure (**92**) aufgebaut (Schema 3.5).



Schema 3.5: Synthese des Phosphonium-Ylids **74** nach Tauber^[60,164].

Hierfür wurde aus 2-Brompropionsäure unter Steglich-Bedingungen^[140-141] der entsprechende Allylester (**93**) hergestellt. Das durch Substitution mit Triphenylphosphin erhaltene Triphenylphosphonium-Bromid (**94**) wurde roh weiter umgesetzt und in einem Zweiphasengemisch aus Dichlormethan und verdünnter Natronlauge deprotoniert. Das hierbei erhaltene Phosphonium-Ylid **74** ist stabil und lässt sich im Gefrierfach problemlos über Jahre lagern.

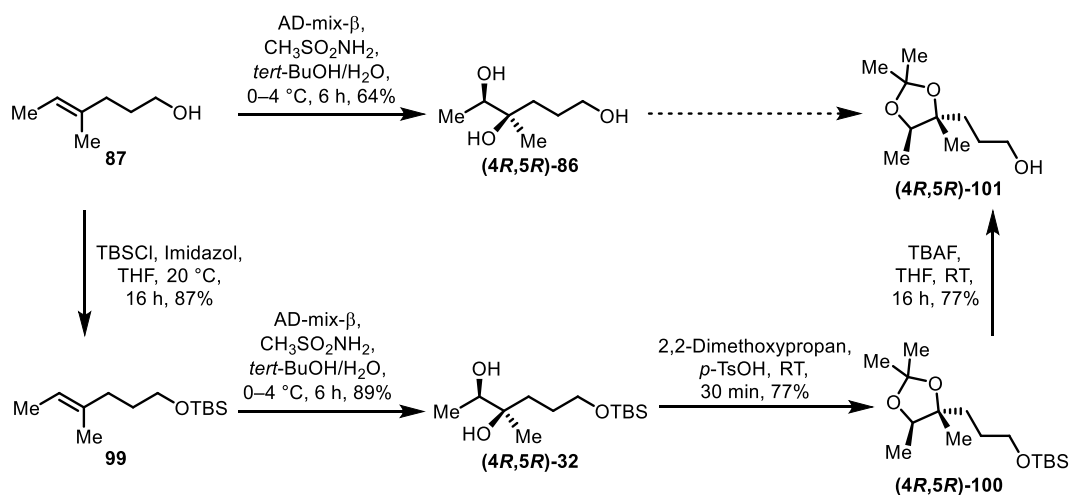
Für die Herstellung des Hydroxyhexanal-Synthons, konnte auf Vorarbeiten von Ehrlich aufgebaut werden. In Versuchen zu einer Oxacyclododecindion-Synthese durch intramolekulare Aldolkondensation stellte das im dortigen Fall (*4R,5R*)-konfigurierte Triol **86** ebenfalls ein Schlüsselintermediat dar.^[157] Die Synthese von (*E*)-4-Methylhex-4-en-1-ol (**87**) ist literaturbekannt und basiert auf Untersuchungen von Kobayashi^[175], Johnson^[176] und Kronja^[177] (Schema 3.6).



Schema 3.6: Synthese von (*E*)-4-Methylhex-4-en-1-ol (**87**) gemäß Kobayashi, Johnson und Kronja.^[175-177]

Methacrolein (**29**) wurde in einer Grignard-Reaktion^[178] methyliert. Das dafür benötigte Methylmagnesiumiodid wurde *in situ* aus Iodmethan und Magnesium hergestellt. Aus Allylalkohol **95** und Triethylorthoacetat (**96**) wurde unter Einwirkung von Propionsäure als schwacher Säure mit hohem Siedepunkt (141 °C) Ketenacetal (\pm)-**97** gebildet, aus dem beim Erhitzen in einer Johnson–Claisen-Umlagerung^[176] stereoselektiv (*E*)-konfigurierter Ester **98** entsteht. Anschließend wurde die Estergruppe durch Lithiumaluminiumhydrid zu (*E*)-4-Methylhex-4-en-1-ol (**87**) reduziert.

Von Ehrlich wurde an **87** eine Sharpless-Dihydroxylierung^[179] mit dem kommerziell erhältlichen Reagenziengemisch AD-mix- β durchgeführt (Schema 3.7).^[157] Das entstandene Hexantriol (**4R,5R**)-**86** sollte in einem nächsten Schritt isopropylidengeschützt werden, um eine nachfolgende, selektive Oxidation der primären Hydroxygruppe vorzubereiten. In der direkten Syntheseroute wurde auf die Durchführung des zweiten Schrittes verzichtet, da zunächst die Ausbeute der asymmetrischen Dihydroxylierung optimiert werden sollte. Die unbefriedigende Ausbeute von 64% wurde auf eine erschwerte Isolierung des Hexantriols zurückgeführt, das aufgrund seiner hohen Polarität nur schwerfällig aus dem *tert*-Butanol–Wasser-Gemisch extrahiert werden konnte.^[157]

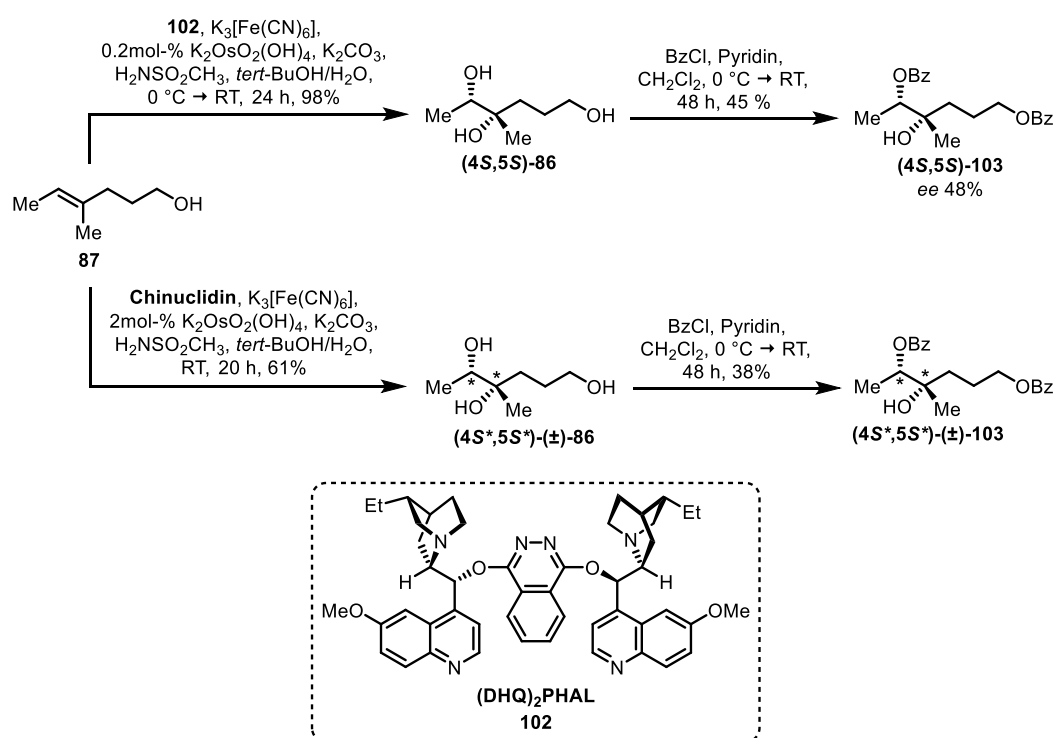


Schema 3.7: Herstellung des isopropylidengeschützten Hexantriols (**4R,5R**)-**101** in der Arbeit von Ehrlich.^[157]

Um die Hydrophilie des Dihydroxylierungsprodukts zu reduzieren und somit eine Isolierung zu vereinfachen, wurde (*E*)-4-Methylhex-4-en-1-ol (**87**) zunächst TBS-geschützt und die Sharpless-Reaktion anschließend an Silylether **99** durchgeführt. Die Ausbeute der Reaktion wurde so auf 89% gesteigert. Das hergestellte Diol (**4R,5R**)-**32** wurde säurekatalysiert isopropylidengeschützt und der TBS-Ether (**4R,5R**)-**100** anschließend gespalten.^[157]

Da die erhoffte deutliche Ausbeutesteigerung durch die beiden zusätzlichen Syntheseschritte zur Einführung und Entfernung der TBS-Schutzgruppe, die jeweils nur mit mäßig zufriedenstellenden Ausbeuten verliefen, ausblieb, wurde im Rahmen dieser Arbeit die direkte Variante gewählt. Um die Kosten für eine Synthese im Multigramm-

Maßstab möglichst gering zu halten und da alle Einzelbestandteile zur Verfügung standen, wurde die Reagenzienmischung zur Sharpless-Dihydroxylierung nach den Angaben in der Originalliteratur selbst hergestellt.^[179] Den Überlegungen zur Stereochemie für die vorliegende Arbeit entsprechend (vgl. Abschnitt 3.2.1), wurde (DHQ)₂PHAL (**102**) als chiraler Ligand verwendet, der Bestandteil des AD-mix- α ist. Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch zunächst wie von Ehrlich beschrieben^[157] mit Essigsäureethylester extrahiert. Weiteres Produkt konnte durch kontinuierliche Extraktion aus der wässrigen Phase mithilfe einer Kutscher–Steudel-Apparatur^[180] erhalten werden. Das so ebenfalls aus der wässrigen Phase gelöste Methansulfonamid kristallisierte beim Einengen des Lösungsmittels aus und konnte problemlos durch Filtration vom gewünschten Produkt abgetrennt werden. Die Ausbeute an Hexantriol (**4S,5S**)-**86** wurde mit dieser Aufarbeitungsmethode auf 98% gesteigert (Schema 3.8).



Schema 3.8: Sharpless-Dihydroxylierung und Benzoylierung zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses.

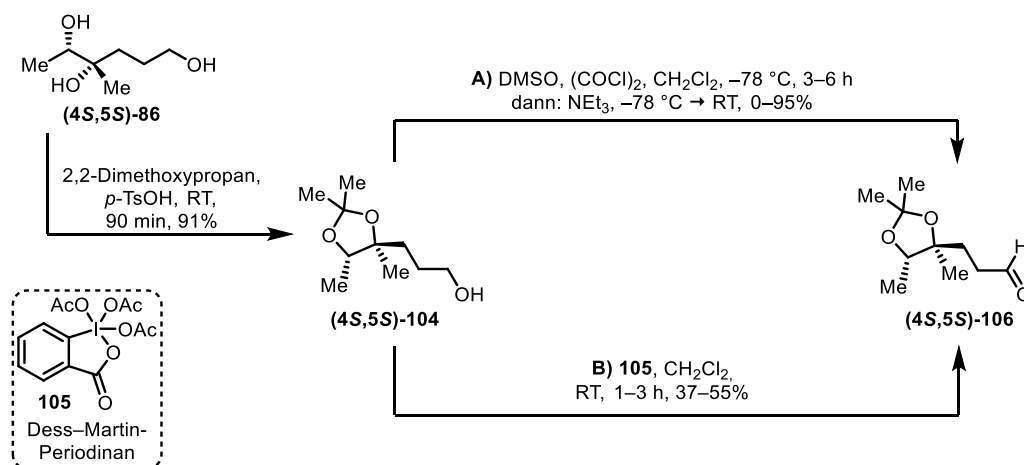
Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch chirale analytische HPLC. Das als Referenz benötigte Racemat (\pm)-**86** wurde aus einer symmetrischen Variante der Sharpless-Reaktion nach Warren und Wyatt mit Chinuclidin als nucleophilem Liganden hergestellt.^[181] Um das Hexantriol **86** mit dem UV-Detektor des zur Verfügung stehenden HPLC-Systems (vgl. Abschnitt 5.1.2) detektieren zu können, wurde das Dibenzoylderivat **103** gebildet. Mit dieser Methode wurde für (**4S,5S**)-**103** ein *ee* von 48% ermittelt. Die Enantioselektivität der Sharpless-Dihydroxylierung ist temperaturabhängig, weshalb die Originalliteratur eine Durchführung bei 0 °C vorsieht.^[179, 182-185] Der wenig zufriedenstellende *ee*-Wert ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass das Reaktionsgemisch während der Dihydroxylierung nicht sorgfältig genug gekühlt wurde. Auf eine

Optimierung der Sharpless-Reaktion wurde an dieser Stelle verzichtet, da der Fokus zunächst auf der grundsätzlichen Erprobung der gewählten Syntheseroute lag.

3.2.3 Aufbau des Ringschluss-Precursors

Um das Ausgangsmaterial für die angestrebten Ringschluss-Versuche aufzubauen, sollten die Synthesebausteine Phenyllessigsäure **52**, Triphenylphosphonium-Ylid **74** und Hexantriol (**4S,5S**)-**86** verknüpft werden. Für die angedachte Wittig-Reaktion (vgl. Abschnitt 3.1) musste die primäre Hydroxygruppe in Hexantriol (**4S,5S**)-**86** zunächst zum Aldehyd oxidiert werden. Um eine selektive Oxidation der primären Hydroxygruppe von (**4S,5S**)-**86** zu erreichen, wurde das 1,2-Diol zunächst mit 2,2-Dimethoxypropan als Isopropyliden-Acetal geschützt (Schema 3.9).^[157]

Die Oxidation zum Aldehyd gelang bei Ehrlich in hohen Ausbeuten (94%^[157]) unter Swern-Bedingungen^[186], jedoch wurde bereits dort von Schwierigkeiten bei der Herstellung und Handhabung des Aldehyds berichtet. Auch im Rahmen dieser Arbeit erwies sich die reproduzierbare Synthese von (**4S,5S**)-**106** als problematisch, da der Aldehyd leicht flüchtig ist, was die Isolierung aus organischen Lösungsmitteln im Milligramm-Maßstab erschwert und da das Isopropyliden-Acetal säurelabil ist, weshalb es in saurer Umgebung in Folge einer unerwünschten Deblockierung und anschließender Oxidation der sekundären Hydroxylgruppe zu intra- und intermolekularen Aldolreaktionen kommt, aus denen komplexe Gemische aus Folgeprodukten resultieren. Darüber hinaus neigt Aldehyd **106** zu der von aliphatischen Aldehyden bekannten Oxidation zur Carbonsäure, was eine aufwendige Reinigung oder Lagerung ausschließt.



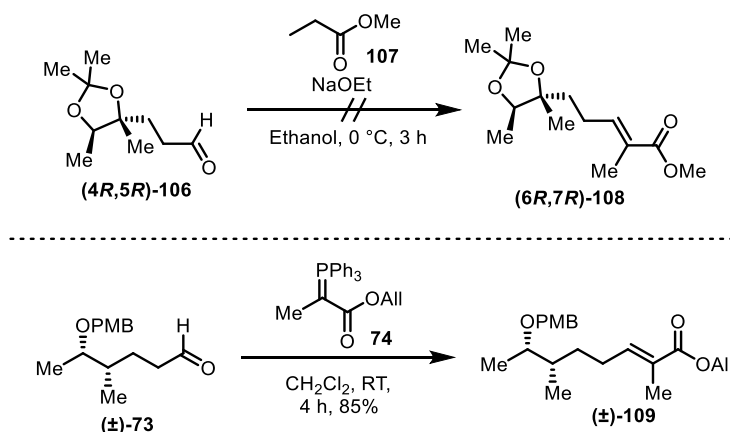
Schema 3.9: Bildung des Isopropyliden-Acetals und Oxidation der primären Hydroxygruppe.

Zunächst wurde die Reproduktion der Swern-Oxidation von (**4S,5S**)-**104** in Anlehnung an Ehrlich angestrebt (Schema 3.9, Variante A), was in einem Fall mit einer Ausbeute von 95% gelang. Bei der Wiederholung der Reaktion zur Substanz-Resynthese kam es wiederholt zu Schwierigkeiten. Mehrmals wurde ein Erliegen der Reaktion vor einem vollständigen Eduktumsatz beobachtet, weshalb zusätzliches Oxidationsmittel zugesetzt wurde. Wegen des Überschusses an unreaktiertem Oxalylchlorid kam es bei der wässrigen Aufarbeitung

vermutlich zu einer HCl-Freisetzung, was wegen der oben beschriebenen Säurelabilität zu einer (partiellen) Zersetzung des Produkts führte. Naheliegende Maßnahmen, wie das Benutzen frischer Gebinde von DMSO und Oxalylchlorid sowie ein sorgfältiger Feuchtigkeitsschluss, brachten keine Verbesserung. Mit Blick auf eine angestrebte Totalsynthese, die im Idealfall zur Produktion größerer Makrolactonmengen dienen sollte, erwies sich die Swern-Oxidation aufgrund der nicht zuverlässigen Reproduzierbarkeit als wenig geeignet.

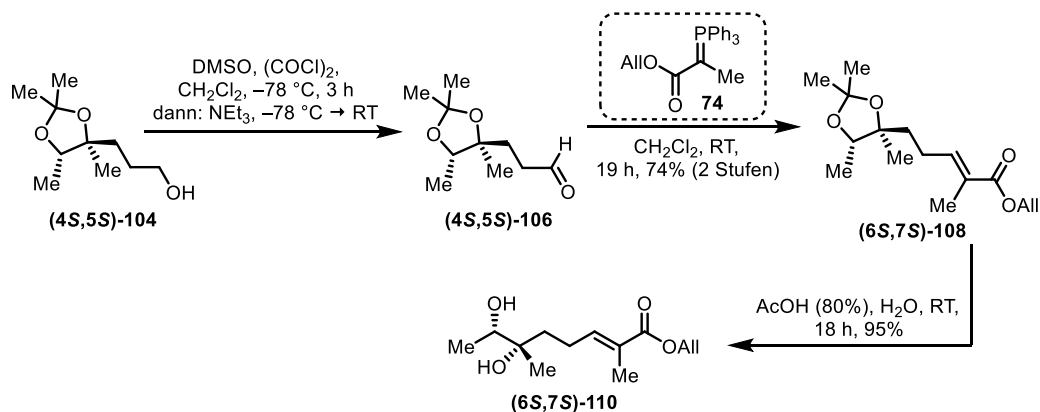
Als nächstes wurde in Anlehnung an Vorschriften von Dess, Martin^[160] und Schreiber^[187] die Oxidation mit der hypervalenten Iod-Verbindung **105** untersucht (Schema 3.9, Variante B). Mit einem leichten Überschuss an Oxidationsmittel (1.2 Äq.) verlief die Reaktion innerhalb weniger Stunden vollständig und ohne Bildung von Nebenprodukten. Die bei der Reaktion entstehende Essigsäure erwies sich als unproblematisch für das Isopropyliden-Acetal. Nach wässriger Aufarbeitung musste eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, ^cHex/EtOAc 4:1) zur Abtrennung der Organo-Iod-Verbindung durchgeführt werden. Die wenig zufriedenstellenden Ausbeuten von 37–55% sind vermutlich auf die Flüchtigkeit des Aldehyds beim Einengen der Lösungsmittel zurückzuführen. Auf eine weitere Optimierung der Oxidation wurde an dieser Stelle verzichtet, um zunächst die Durchführbarkeit der gesamten Syntheseroute zu testen.

Im nächsten Syntheseschritt sollte mit dem hergestellten Aldehyd (**4*S*,5*S***)-**106** eine (*E*)-konfigurierte Doppelbindung aufgebaut werden. Ehrlich versuchte dies durch eine Aldolkondensation mit Propionsäuremethylester **107** in Anlehnung an Loh^[188], was allerdings nicht gelang (Schema 3.10, oben).^[157]



Schema 3.10: Versuche zur Einführung einer (*E*)-konfigurierten Doppelbindung von Ehrlich^[157] (oben) und Tauber^[60] (unten).

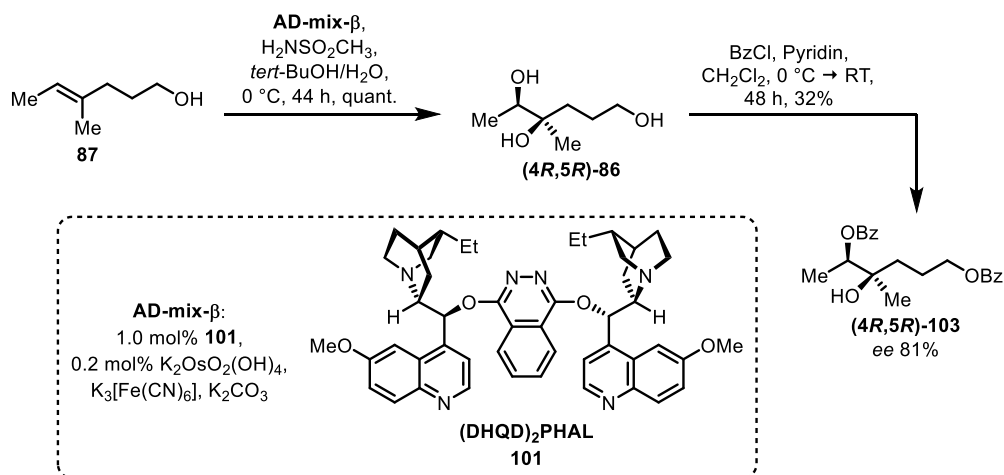
Tauber etablierte eine Wittig-Reaktion^[168-169] mit Phosphonium-Ylid **74**, das als stabilisiertes Phosphonium-Ylid selektiv (*E*)-konfigurierte Doppelbindungen erzeugt.^[164-165, 189] Gegenüber den Ethyl- und Methylestern erwies sich die Verwendung des Allylesters als besser geeignet, da dieser in einem späteren Schritt unter Erhalt des Phenylessigsäureesters Palladium(0)-katalysiert gespalten werden konnte.^[60]



Schema 3.11: Wittig-Reaktion^[168-169] und Öffnung des Isopropyliden-Acetals.

Während dieser Reaktionssequenz wurde Aldehyd **(4S,5S)-106** durch Swern-Oxidation hergestellt und roh analog zu Tauber mit Phosphonium-Ylid **74** umgesetzt (Schema 3.11). Aldehyd **(4S,5S)-106** enthielt beim Einsetzen in die Wittig-Reaktion Verunreinigungen, die wegen der oben beschriebenen Schwierigkeiten in der Handhabung nicht vorab entfernt wurden. Diese beeinträchtigten die Wittig-Reaktion nicht und konnten im Anschluss säulenchromatographisch abgetrennt werden. Der ungesättigte, (*E*)-konfigurierte Ester **(6S,7S)-108** wurde so in einer Ausbeute von 74% über 2 Stufen hergestellt. Eine Bildung des (*Z*)-Produkts wurde nicht beobachtet. Anschließend wurde das Isopropyliden-Acetal in hoher Ausbeute mit wässriger Essigsäure geöffnet.

In der Zwischenzeit wurde von Tauber die absolute Konfiguration von (*14S,15R*)-14-Deoxyoxacyclododecindion (**17**) aufgeklärt, woraus sich für die geplante Totalsynthese von Oxacyclododecindion (**15**) eine Umkehr der bisher aufgebauten Stereochemie ergab (vgl. Abschnitt 3.2.1).

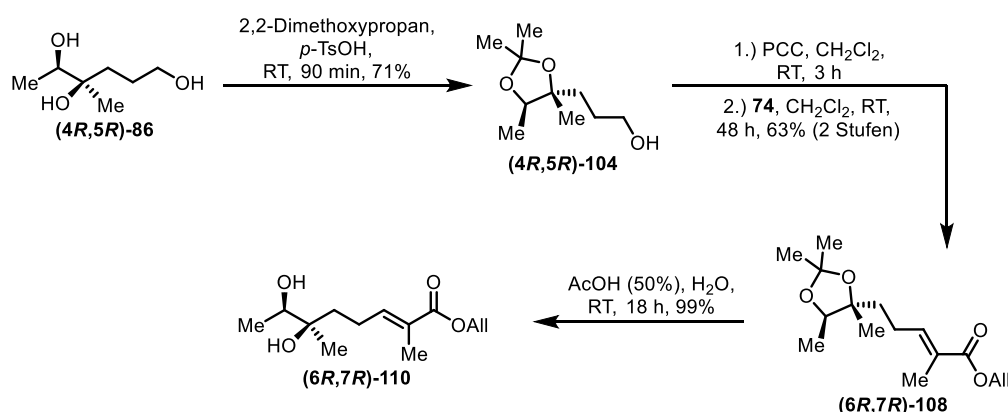


Schema 3.12: Sharpless-Dihydroxylierung und *ee*-Bestimmung des (*R,R*)-konfigurierten Hexantriols **86**.

Aus diesem Grund wurde die Dihydroxylierung an **87** mit dem zum (*4R,5R*)-konfigurierten Hexantriol **86** führenden (DHQD)₂PHAL-Liganden wiederholt (Schema 3.12, vgl. Schema 3.8). Für die Reaktion wurde der kommerziell erhältliche AD-mix- β verwendet, der in ausreichender Menge zur Verfügung stand. Um die Enantioselektivität

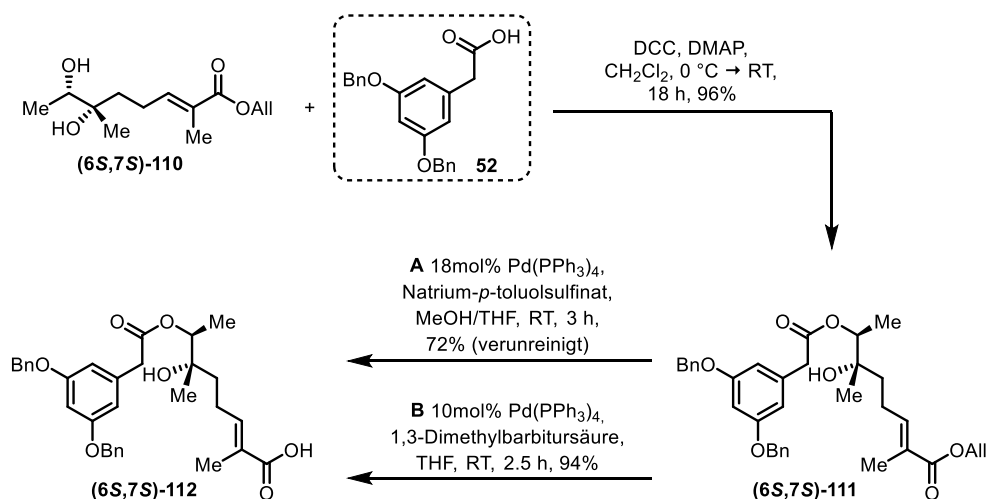
der Dihydroxylierung im Vergleich zur Durchführung mit AD-mix- α zu erhöhen, wurde sorgfältig auf die Einhaltung der Reaktionstemperatur von 0 °C geachtet und zur permanenten Kühlung ein Eintauchkryostat benutzt. Der Enantiomerenüberschuss konnte so auf 81% erhöht werden (Schema 3.12).

Abgesehen von der Oxidation des primären Alkohols (**4R,5R**)-**86** erfolgte die Synthese des Diols (**6R,7R**)-**110** analog zur Herstellung des (*S,S*)-konfigurierten Bausteins (Schema 3.13). Da die Herstellung des Aldehyds **106** unter Swern- und Dess-Martin-Bedingungen nur mäßige Ergebnisse geliefert hatte, wurde an dieser Stelle die Verwendung von Pyridiniumchlorochromat als Oxidationsmittel getestet. Die Oxidation verlief glatt und das Rohprodukt konnte nach Abtrennung der Chromatreste über eine dünne Schicht an Kieselgel umgehend weiter umgesetzt werden. Die Ausbeute nach der Wittig-Reaktion betrug 63% über zwei Stufen, was quantitativ keine Verbesserung bedeutete (vgl. 74% in Schema 3.11). Wegen der nur mäßigen Reproduzierbarkeit der Swern-Oxidation stellt diese Methode jedoch eine brauchbare und verlässlichere Alternative dar.



Schema 3.13: Synthese des Diols (**6R,7R**)-**110**.

Parallel zur Herstellung des (*R,R*)-konfigurierten Bausteins wurden ausgehend von Diol (**6S,7S**)-**110** die nächsten Reaktionsschritte zum Aufbau des Schlüsselintermediats (**6S,7S**)-**112** mit dem vorhandenen (*S,S*)-konfigurierten Material getestet. In Anlehnung an Vorarbeiten von Tauber^[55, 60, 164] und Elzner^[119, 121] folgte die Steglich-Veresterung^[140-141] des Diols (**6S,7S**)-**110** mit Phenylessigsäure **52**. Die Reaktion verlief selektiv an der sekundären Hydroxygruppe und in sehr hoher Ausbeute (Schema 3.14).



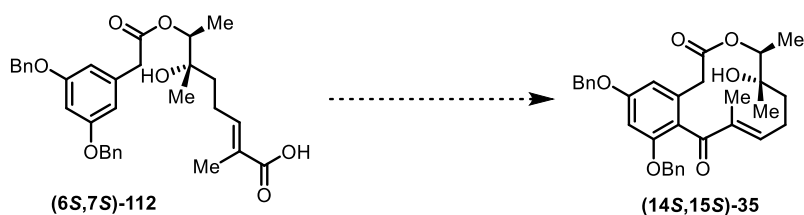
Schema 3.14: Steglich-Veresterung^[140-141] und Varianten zur Spaltung des Allylesters (6S,7S)-111.

Eine milde Methode zur Spaltung von Allylestern wurde von der Gruppe Kunz entwickelt.^[190-191] Hierbei wird die Allylgruppe Palladium(0)-katalysiert auf ein Nucleophil übertragen. In dieser Arbeit wurde zunächst analog zu Tauber^[164] nach einem Protokoll von Nagakura^[192] als Allylfänger das Natriumsalz der *p*-Toluolsulfinsäure verwendet (Schema 3.14, Variante A). Die Reaktionskontrolle zeigte einen vollständigen Umsatz innerhalb weniger Stunden. Allerdings besaß das entstehende Allylsulfinat ein sehr ähnliches Elutionsverhalten wie (6S,7S)-112, was die säulenchromatographische Trennung erschwerte. Alternativ kann 1,3-Dimethylbarbitursäure als nucleophiler Allylfänger eingesetzt werden.^[193-194] Mit dieser Methode gelang die Allylspaltung und somit die Herstellung des Ringschluss-Vorläufers (6S,7S)-112 mit einer Ausbeute von 94% (Schema 3.14, Variante B)

3.2.4 Ringschluss-Versuche

Die Reaktionsbedingungen für eine intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung zum Aufbau des Zwölfrings wurden von Tauber im Rahmen der Synthese der 14-Deoxy-Verbindung 17 optimiert.^[60] Als erfolgreich erwies sich, wie bereits bei Elzner^[119] sowie Baker und Bycroft^[144] in der Synthese von Curvularin-Derivaten, die Verwendung eines Trifluoressigsäure/-anhydrid-Systems in Dichlormethan. Tauber erzielte die höchsten Ausbeuten mit TFA und TFAA im Verhältnis 2:1 bei einer Temperatur von -8°C und in recht hoher Verdünnung (0.66 mM), um intermolekulare Acylierungen zu vermeiden.^[164] Im Folgenden wurde untersucht, ob die etablierten Bedingungen auf die Totalsynthese der Oxa-Verbindung übertragbar sind (Tabelle 3.1).

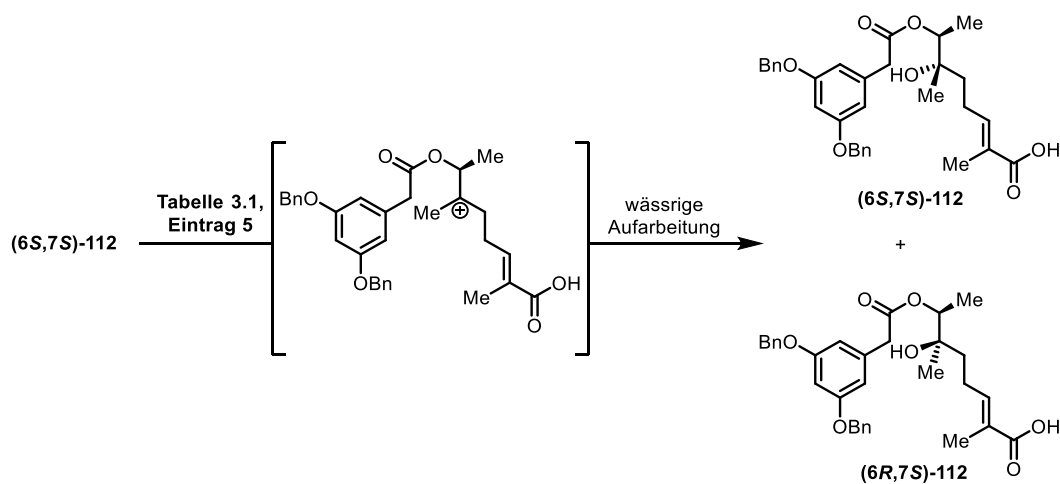
Tabelle 3.1: Getestete Reaktionsbedingungen zur intramolekularen Friedel–Crafts-Acylierung an **(6S,7S)**-**112**.



	(6S,7S)-112				(14S,15S)-35	
	Bedingungen	LM	T	Reaktionszeit	Umsatz^a	Ergebnis
1	TFA, TFAA (2:1)	abs. CH ₂ Cl ₂	-8 °C	60 h	gering	Produktgemisch
2	TFA, TFAA (2:1)	abs. CH ₂ Cl ₂	6 °C	96 h	unvollst.	Produktgemisch
3	TFAA	abs. CH ₂ Cl ₂	-8 °C	8 d	unvollst.	Produktgemisch
4	TFAA	CH ₂ Cl ₂ ^b	-8 °C	8 d	vollst.	Produktgemisch
5	1.) Cyanurchlorid, Py	abs. CH ₂ Cl ₂	0 °C	24 h	gering	Gemisch von
	2.) AlCl ₃		→ RT	24 h		Diastereomeren ^c
6	1.) Oxalylchlorid, DMF	abs. CH ₂ Cl ₂	0 °C	24 h	vollst.	komplexes
	2.) AlCl ₃					Produktgemisch

^aReaktionskontrolle mittels DC und HPLC-MS, ^bDichlormethan aus seit einigen Wochen geöffneter Lösungs-
mittelflasche ^cNMR-Analyse nach wässriger Aufarbeitung

Unter den von Tauber entwickelten Reaktionsbedingungen (Tabelle 3.1, Eintrag 1) wurde keine Bildung des Produkts festgestellt. Da nach 60 h Reaktionszeit nur ein sehr geringer Umsatz zu beobachten war, wurde die Reaktionstemperatur auf +6 °C erhöht (Tabelle 3.1, Eintrag 2). Hierbei kam es zur Bildung eines komplexen Produktgemischs, aus dem kein definiertes Produkt charakterisiert werden konnten. Die HPLC-MS-Analyse zeigte verschiedene Massensignale, die auf die Bildung diverser Eliminierungsprodukte schließen ließen. Tauber berichtete, dass die Friedel–Crafts-Reaktion auch ohne den Zusatz von Trifluoressigsäure, dann aber unverhältnismäßig langsam abläuft.^[60] Da diese Bedingungen milder sind, wurde eine möglicherweise lange Reaktionszeit in Kauf genommen (Tabelle 3.1, Einträge 3 und 4). Getestet wurde die Reaktion zum einen in trockenem und zum anderen in nicht-absoluiertem Dichlormethan, wobei Letzteres die Freisetzung einer geringen Menge an Trifluoressigsäure bewirken sollte. Der Umsatz des Ausgangsmaterials **(6S,7S)**-**112** verlief wie angenommen langsam und resultierte ebenfalls in der Ausbildung recht komplexer Produktgemische. Als nächstes wurde in Anlehnung an Kangani^[195] eine ebenfalls milde Variante der Friedel–Crafts-Acylierung mit Aluminiumchlorid als Acylierungs-Katalysator getestet (Tabelle 3.1, Eintrag 5). Mithilfe von Cyanurchlorid und Pyridin sollte zunächst *in situ* das Säurechlorid von **(6S,7S)**-**112** hergestellt werden. Es wurde nach Zugabe von Aluminiumchlorid nur ein sehr geringer Umsatz festgestellt. Nach wässriger Aufarbeitung und der Rückgewinnung des vermeintlich unveränderten Startmaterials wurde in den NMR-Spektren ein zweiter Signalsatz im Verhältnis 1.4:1.0 (**(6S,7S)**-**112** zu **(6R,7S)**-**112**) vorgefunden, der auf eine Epimerisierung des Carbinol-Zentrums schließen ließ.



Schema 3.15: Epimerisierung des Carbinol-Zentrums an **112**.

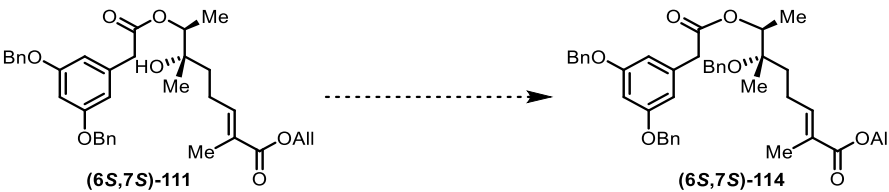
Vermutlich kam es unter den sauren Bedingungen zu einer Eliminierung und in wässriger Umgebung zu einer Readdition der Hydroxygruppe (vgl. Schema 3.15). Da nicht sichergestellt war, ob die Bildung des Säurechlorids mit Cyanurchlorid erfolgreich verlief, wurde die Reaktion unter Verwendung von Oxalylchlorid mit katalytischen Mengen an DMF wiederholt (Tabelle 3.1, Eintrag 6). Die Bildung des Säurechlorids wurde durch Quenchen einer Probe aus dem Reaktionsansatz mit 2-Propanol und anschließender Detektion des Isopropylesters mittels HPLC-MS überprüft, wobei nur noch Spuren der Säure **(6S,7S)-112** beobachtet wurden. Die Zugabe von Aluminiumchlorid und das anschließende Rühren bei 0 °C führte zur Bildung eines komplexen Produktgemischs.

Unter keiner der getesteten Bedingungen konnte die intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung an **112** erfolgreich realisiert werden. Stattdessen wurde in fast allen Fällen die Bildung mehrerer Produkte beobachtet, die vermutlich aus Eliminierungen des Carbinols resultierten.

3.2.5 Schutzgruppenstrategien

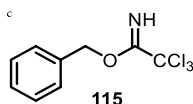
Da sich die Säure **112** mit freiem Carbinol-Zentrum als ungeeignet für die intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung erwies, sollte der tertiäre Alkohol für weitere Ringschluss-Experimente mit einer Schutzgruppe blockiert werden. Eine geeignete Schutzgruppe sollte nicht zu raumfordernd und stabil gegenüber den für die Friedel-Crafts-Reaktion notwendigen sauren Bedingungen sein, sowie unter milden Reaktionsbedingungen entfernt werden können, um den aufgebauten Zwölfring anschließend nicht zu gefährden. Auch in Anbetracht der nachfolgend geplanten Entfernung der Benzylgruppen am Aromaten schien eine Benzylschützung des Carbinol-Zentrums als sinnvoll. Als Substrat für die Benzylisierung wurde Allylester **(6S,7S)-111** gewählt (Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Versuche zur Benzylschützung des Carbinol-Zentrums an Allylester **(6S,7S)**-**111**.



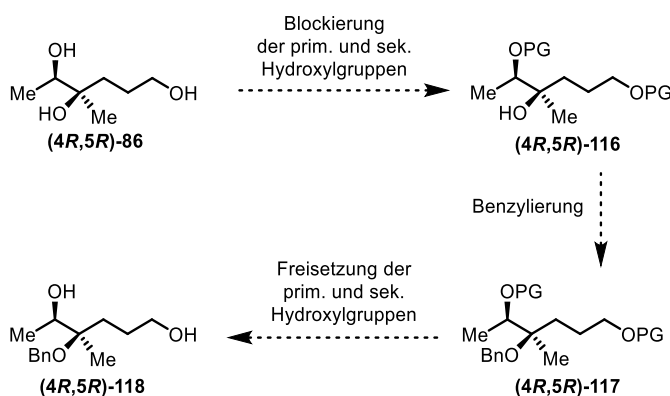
	Bedingungen	LM	T	Reaktionszeit	Umsatz ^a	Ergebnis ^a
1	NaH, BnBr	THF	RT	24 h	---	---
2	NaH, BnBr, TBAI ^b	THF	RT	2 h	gering	---
				24 h	vollständig	Produktgemisch
3	BnBr, Ag ₂ O	DMF	RT	72 h	---	---
4	115 ^c , CF ₃ SO ₃ H	CH ₂ Cl ₂	RT	18 h	gering	114 in Spuren

^aReaktionskontrolle mittels DC und HPLC-MS, ^bTetrabutylammoniumiodid,



Mit Benzylbromid und Natriumhydrid (Tabelle 3.1, Eintrag 1) wurde kein Umsatz festgestellt. Unter Zusatz katalytischer Mengen Tetrabutylammoniumiodid^[196-197] zum In-situ-Halogen austausch und somit zur Aktivierung des Benzylierungsreagenzes kam es zur Bildung eines Produktgemischs, aus dem kein definiertes Produkt identifiziert werden konnte. Auch die Verwendung von Benzylbromid/Silber(II)oxid in DMF^[198-199] sowie eine Benzylierung unter sauren Bedingungen mit Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (**115**) nach einem Protokoll von Bundle^[200] führten nicht zum gewünschten Produkt **(6S,7S)**-**114**. Eine Erklärung für das Misslingen der Benzylierung könnte sein, dass der benzyliche Ester in **(6S,7S)**-**111** unter basischen Bedingungen schneller in der α -Position deprotoniert, bzw. die Carboxylgruppe im Sauren schneller protoniert wird als das Carbinol-Zentrum, und das Molekül daher für eine Benzylierung deaktiviert wird.

Um die störenden Einflüsse der anderen funktionellen Gruppen an **(6S,7S)**-**111** auszuschließen, wurde eine neue Strategie entwickelt, bei der das Carbinol-Zentrum bereits an einer früheren Stelle der Synthesesequenz blockiert werden sollte (Schema 3.16).




Schema 3.16: Alternative Route zur Einführung einer Benzylgruppe an der tertiären Hydroxygruppe.

Zunächst sollten die primäre und sekundäre Hydroxygruppe von Hexantriol **(4R,5R)**-**86** mit einer möglichst leicht einzuführenden Schutzgruppe blockiert werden, die zum einen

stabil gegenüber basischen Benzylierungsbedingungen und zum anderen orthogonal zur Benzylgruppe entfernbar sein sollte. Die Bildung von Tritylethern schien hierfür als eine geeignete Methode. Obwohl Tritylether in der Regel zur selektiven Schützung primärer Alkohole eingesetzt werden,^[201] ist die Blockierung sekundärer Hydroxygruppen literaturbekannt^[202-203] und wurde auch im Rahmen der Bachelorarbeit von Tobias Lucas^[204] beobachtet (vgl. Abschnitt 3.3.1.3). Eine Blockierung des tertiären Alkohols ist aufgrund des hohen Raumanspruchs nicht zu erwarten. Für die Tritylierungsexperimente wurde das (4*R*,5*R*)-Enantiomer von **86** verwendet, da sie zeitlich nach der Aufklärung der absoluten Konfiguration von (14*S*,15*R*)-Deoxyoxacyclododecindion^[133] (**17**) durchgeführt wurden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.3 zusammengefasst.

Tabelle 3.3: Versuche zur zweifachen Tritylschützung des Hexantriols (4*R*,5*R*)-**86**.



(4*R*,5*R*)-**86** → (4*R*,5*R*)-**119**: R¹ = Tr, R² = H
 (4*R*,5*R*)-**120**: R¹ = Tr, R² = Tr

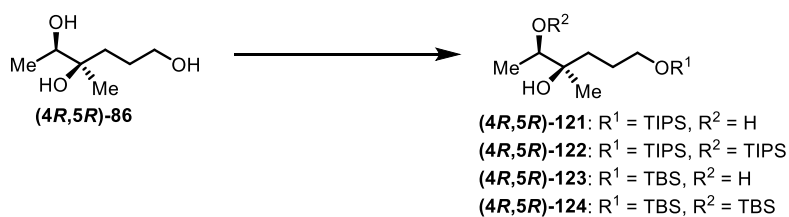
	Bedingungen	LM	T	Reaktionszeit	Umsatz ^a	Ergebnis ^a
1	TrCl, NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	RT	72 h	vollst.	119 : 21% ^b 120 in Spuren
2	TrCl, DMAP	DMF	70 °C	48 h	vollst.	nur 119
3	TrCl, DBU	CH ₂ Cl ₂	RT	48 h	vollst.	hauptsächlich 119 , 120 in Spuren
4	TrCl	Pyridin	85 °C	24 h	vollst.	nur 119

^aReaktionskontrolle mittels DC und HPLC-MS, ^bisoliertes Produkt

Die Tritylierung der primären Hydroxygruppe wurde unter allen getesteten Reaktionsbedingungen, die in Anlehnung an Vorschriften aus der Literatur durchgeführt wurden, erreicht.^[202-203, 205-206] Die zusätzliche Bildung des sekundären Tritylethers wurde in Spuren nur unter Verwendung von Triethylamin (Tabelle 3.3, Eintrag 1) und DBU (Eintrag 3) beobachtet. Möglicherweise ist die sekundäre Hydroxygruppe in direkter Nachbarschaft zum quartären Kohlenstoff C-4 sterisch bereits zu gehindert für den Aufbau des raumfordernden sekundären Tritylethers.

Als nächstes wurde die Blockierung der primären und sekundären Hydroxygruppe als Silylether untersucht. Unter der großen Anzahl an zur Verfügung stehenden Silylschutzgruppen^[201, 207] fiel die Wahl auf TIPS- und TBS-Ether. Beide weisen generell eine hohe Stabilität gegenüber basischen Reaktionsbedingungen auf und sind aufgrund ihrer aliphatischen Reste im Vergleich zu ebenfalls basenstabilen Silylethern mit aromatischen Resten sterisch weniger anspruchsvoll.^[201, 207-209] Tabelle 3.4 fasst die getesteten Reaktionsbedingungen zur Einführung der Silylether zusammen.

Tabelle 3.4: Getestete Reaktionsbedingungen zur zweifachen Silyletherschätzung von **(4*R*,5*R*)-86**.



	Bedingungen	LM	T	Reaktionszeit	Umsatz ^a	Ergebnis ^a
1	TIPSCl, Imidazol	DMF	RT → 80 °C	18 h 48 h	vollst.	Nur 121
2	TIPSOTf, 2,6-Lutidin	CH ₂ Cl ₂	0 °C → RT	18 h	vollst.	komplexes Gemisch
3	TBSCl, Imidazol	DMF	RT	18 h	vollst.	Gemisch, hauptsächlich 123
4	TBSOTf, 2,6-Lutidin	CH ₂ Cl ₂	0 °C → RT	24 h	vollst.	123 : 28% ^b 124 : 68% ^b
5	TBSOTf, DBU	CH ₂ Cl ₂	0 °C → RT	24 h	---	---
6	TBSOTf, Imidazol	CH ₂ Cl ₂	0 °C → RT	24 h	vollst.	Gemisch, mehr 124 als 123
7	TBSOTf, DIPEA	CH ₂ Cl ₂	0 °C → RT	24 h	vollst.	Gemisch, mehr 124 als 123
8	TBSOTf, Pyridin	CH ₂ Cl ₂	0 °C → RT	24 h	vollst.	Gemisch, weniger 124 als 123

^aReaktionskontrolle mittels DC und HPLC-MS, ^bisoliertes Produkt

Die Reaktionskontrolle der Ansätze konnte nur qualitativ mittels DC erfolgen, da die Silylether nicht UV-aktiv sind und daher nicht von den UV-Detektoren der HPLC erfasst werden können. Aufgrund eines stark variierenden Ionisierungsverhaltens erlaubte auch die ESI-MS-Analyse keine quantifizierbaren Aussagen. Eine Kontrolle mittels ¹H-Spektroskopie scheiterte daran, dass die entstehenden einfach- oder doppelt-geschützten Silylether keine voneinander unterscheidbaren, charakteristischen Signale vorweisen, die getrennt voneinander integriert werden konnten.

Unter Verwendung von TIPSCl bzw. TBSCl mit Imidazol in DMF^[208, 210] (Tabelle 3.4 Einträge 1 und 3) wurde jeweils nur eine einfache Blockierung des Hexantriols **(4*R*,5*R*)-86** erreicht. Die nächsten Versuche wurden in Anlehnung an Corey mit den reaktiveren Trialkylsilyltriflaten durchgeführt.^[211] Mit TIPSOTf entstand ein komplexes Produktgemisch (Eintrag 2), wohingegen die TBS-Schätzung unter den gleichen Bedingungen mit einer recht zufriedenstellenden, isolierten Ausbeute von 68% zum gewünschten Disilylether **(4*R*,5*R*)-124** führte (Eintrag 4). Der einfach silylgeschützte Alkohol **(4*R*,5*R*)-123** wurde als Nebenprodukt mit einer Ausbeute von 28% erhalten. Bei der Wiederholung der Reaktion in größerem Maßstab konnte diese Ausbeute jedoch nicht reproduziert werden. Nach der einfachen Silyletherschätzung bildete sich das gewünschte Produkt **(4*R*,5*R*)-124** nur zu einem geringen Anteil (25% **(4*R*,5*R*)-124**, 52% **(4*R*,5*R*)-123**). Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen führte [REDACTED] im Rahmen eines Forschungsmoduls ein Screening mit verschiedenen stickstoffhaltigen Basen durch.

Mit DBU als Base wurde keine Umsetzung des Edukts **(4R,5R)-86** beobachtet (Tabelle 3.4, Eintrag 5). Mit Imidazol, DIPEA^[212] und Pyridin^[213] (Einträge 6–8) entstand jeweils eine Mischung der einfach und zweifach silylgeschützten Alkohole. Die Verhältnisse der beiden Komponenten waren jedoch nicht vielversprechender als die mit 2,6-Lutidin erzielten Ergebnisse. In allen drei Fällen wurde beobachtet, dass die Reaktion trotz eines deutlichen Überschusses an TBSOTf (3.0 Äq.) nach 24 Stunden zum Erliegen gekommen war und eine weitere Bildung des doppelt-silylierten Produkts nicht forciert werden konnte.

Bevor ein noch umfangreicheres Screening von Reaktionsbedingungen angestoßen wurde, sollte zunächst mit dem aus Eintrag 4 zur Verfügung stehenden Material die angestrebte Benzylschützung des Carbinol-Zentrums untersucht werden (Tabelle 3.5). Hierfür wurden Bedingungen mit Natriumhydrid als Base in THF und DMF jeweils mit und ohne den Zusatz von Tetrabutylammoniumiodid getestet.

Tabelle 3.5: Versuche zur Benzylschützung von **(4R,5R)-124**.

(4R,5R)-124 → **(4R,5R)-125**

	Bedingungen	LM	T	Reaktionszeit	Umsatz ^a	Ergebnis ^a
1	NaH, BnBr	THF	RT	24 h	---	---
2	NaH, BnBr, TBAI ^b	THF	RT	24 h	---	---
3	NaH, BnBr	DMF	RT	24 h	unvollst.	Komplexes Produktgemisch
4	NaH, BnBr, TBAI ^b	DMF	RT	24 h	unvollst.	Komplexes Produktgemisch

^aReaktionskontrolle mittels DC und HPLC-MS, ^bTetrabutylammoniumiodid

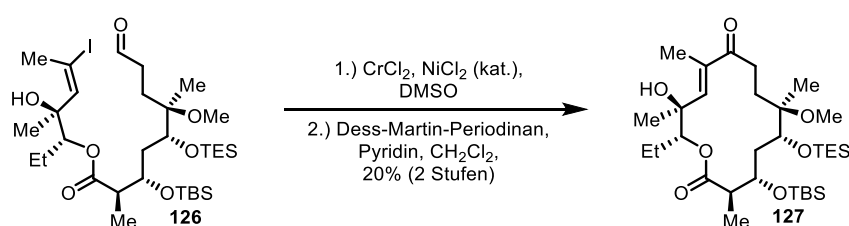
In THF konnte kein Umsatz des Ausgangsmaterials **(4R,5R)-124** beobachtet werden (Tabelle 3.5, Einträge 1 und 2), wohingegen die Ansätze in DMF zur Bildung von Produktgemischen führten (Einträge 3 und 4). Neben Eduktresten wurden mittels HPLC-MS Massensignale detektiert, die Produkten mit verschiedenen Schutzgruppen-Varianten zugeordnet werden konnten. Die bei der Reaktionskontrolle von Eintrag 4 gefundenen *m/z*-Verhältnisse und deren Interpretation ist in Tabelle 3.6 aufgelistet. Die Ergebnisse der Reaktionskontrolle von Eintrag 3 waren nahezu identisch.

Tabelle 3.6: HPLC-MS-Analyse der Benzylierungsversuche an **(4R,5R)-124** in DMF.

Peak	Retentionszeit	<i>m/z</i> (%)	Zuordnung	Schutzgruppenverteilung
1	2.4 min	261.3 (100)	[M ¹ + Na] ⁺	0 x TBS, 1 x Bn
2	3.6 min	351.3 (100)	[M ² + Na] ⁺	0 x TBS, 2 x Bn
3	4.5 min	375.3 (100)	[M ³ + Na] ⁺	1 x TBS, 1 x Bn
		335.3 (97)	[M ³ - OH] ⁺	
4	5.5 min	399.6 (100)	[M ⁴ + Na] ⁺	2 x TBS (Edukt)
		377.9 (47)	[M ⁴ + H] ⁺	
		360.1 (92)	[M ⁴ - OH] ⁺	

Keines der gefundenen Produkte zeigt das *m/z*-Verhältnis des dreifach-geschützten Hexantriol-Bausteins **125**. Da die Reaktionen mangels Ausgangsmaterial nur in sehr kleinen Testmaßstäben (20 µmol) durchgeführt werden konnten, war eine vollständige Charakterisierung der Produkte zur Klärung der genauen Reaktionsverläufe nicht möglich.

Sowohl der Transfer der intramolekularen Friedel–Crafts-Acylierung als einzige etablierten Ringschlussmethode zum Aufbau des Zwölfiring-Macrolactons in **15** mit freiem Carbinol-Zentrum, als auch alle Bestrebungen, die tertiäre Hydroxygruppe mit einer Schutzgruppe zu blockieren, blieben erfolglos. Aufgrund der bereits zuvor als problematisch identifizierten tertiären Hydroxygruppe^[60, 157] ist die generelle Realisierung des Ringschlusses mit einer Friedel–Crafts-Reaktion grundsätzlich in Frage zu stellen. Für weitere totalsynthetische Bestrebungen zur Herstellung von Oxacyclododecindion (**15**) sollten alternative Syntheserouten in Betracht gezogen werden. Ein Ansatzpunkt könnte beispielsweise die von Andrade^[214] veröffentlichte Synthese von Makrolidantibioka darstellen, bei der ein 14-Ring-Makrolacton mit sehr ähnlichen funktionellen Gruppen durch eine intramolekulare Nozaki–Hiyama–Kishi-Reaktion^[215-216] aufgebaut wurde (vgl. Schema 3.17).



Schema 3.17: Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion als Schlüsselschritt in der Makrolactonsynthese von Andrade.^[214]

Eine weitere Herangehensweise könnte die enzymatische Hydroxylierung von 14-Deoxyoxacyclododecindion (**17**) darstellen. Beide Naturstoffe entstammen dem Pilz *Exserohilum rostratum* und es wird vermutet, dass Naturstoff **17** der direkte biochemische Vorgänger von Oxacyclododecindion (**15**) ist, welcher als Produkt einer Oxidation durch eine Cytochrom-P450-Monooxidase^[217] gebildet wird. Sowohl **15** als auch das kürzlich isolierte 13-Hydroxy-Isomer^[132] ((+)-**18**, vgl. Abbildung 1.9) könnten so durch eine enzymkatalysierte Reaktion aus **17** zugänglich sein.

Da parallel zur Totalsynthese von **15** bereits am zweiten Teilgebiet dieser Arbeit (der Synthese nicht-natürlicher Oxacyclododecindion-Derivate) gearbeitet wurde und erste vielversprechende Ergebnisse erzielt werden konnten, wurden weitere Untersuchungen zur Totalsynthese von Oxacyclododecindion (**15**) zugunsten der Fokussierung auf den zweiten Teilbereich unterlassen.

3.3 Synthese nicht-natürlicher Oxacyclododecindion-Derivate

3.3.1 Synthese des 14-Deoxy-14-dimethylderivats

3.3.1.1 Vorüberlegungen

Die in Abbildung 3.3 rot markierten Substituenten in Oxacyclododecinon (**15**) wurden in früheren In-vitro-Untersuchungen als maßgeblich für die herausragende anti-inflammatorische Wirkung identifiziert.^[45, 121, 131, 134, 164-165] Um weitere Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufstellen zu können, sollte durch systematische Modifizierung der Substituenten X, R¹ und R² eine Substanzbibliothek erstellt werden.

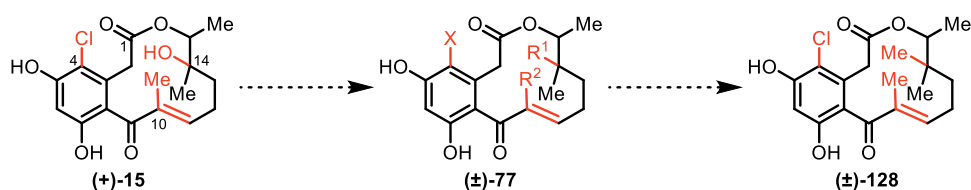


Abbildung 3.3: Geplante Modifikationen des Naturstoffs **15**.

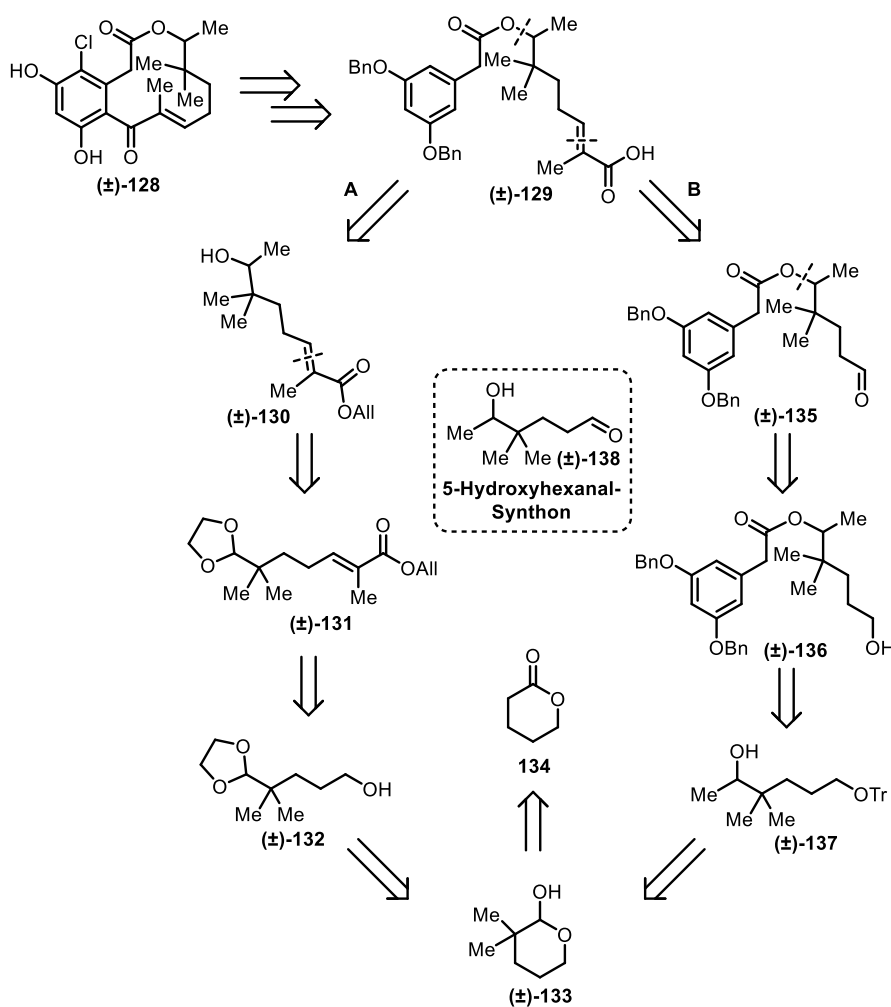
Um zu untersuchen, ob die hohe Aktivität von Oxacyclododecinon (**15**) auf eine spezifische Wechselwirkung der Hydroxygruppe zurückzuführen ist oder ob ein zusätzlicher Substituent an Position C-14 aufgrund konformeller Effekte die Wirkung begünstigt, wurde zunächst eine Substitution von R¹ durch eine Methylgruppe hin zu Makrolacton (±)-**128** angestrebt. Eine zweite Methylgruppe in Position C-14 eliminiert das Stereozentrum und vereinfacht dadurch das Oxacyclododecinon-Grundgerüst. Zudem entfällt die Problematik im Zusammenhang mit der zu Eliminierungen neigenden Hydroxylgruppe. Es wurde zunächst eine racemische Totalsynthese von (±)-**128** angestrebt.

3.3.1.2 Retrosynthese

Für die Herstellung der 14-Deoxy-14-methylverbindung (±)-**128** wurde die in Abschnitt 3.1 beschriebene allgemeine Retrosynthese angedacht (Schema 3.18). Diese sah zum Aufbau des Zwölfring-Makrolactons als Schlüsselschritte eine Wittig-Reaktion^[168-169], eine Steglich-Veresterung^[140-141] und eine Friedel-Crafts-Acylierung vors. An der intramolekularen Acylierungsreaktion zum Schluss des Zwölfrings wurde entgegen der Negativergebnisse bei der Oxacyclododecinon-Synthese festgehalten, da das zuvor problematische Carbinol nicht mehr in der Zielverbindung enthalten ist. Neben der bereits zur Verfügung stehenden Phenylessigsäure **52** und Phosphonium-Ylid **74** wird formal das 5-Hydroxyhexanal-Synthon (±)-**138** benötigt. Je nachdem, ob an (±)-**138** zuerst die Wittig-Reaktion oder die Veresterung durchgeführt wird, ergeben sich zwei mögliche Retrosyntheserouten für das Ringschluss-Vorläufermolekül **129** (Schema 3.18).

In Analogie zur Totalsynthese von (±)-14-Deoxyoxacyclododecinon ((±)-**17**) könnte zunächst Alkohol (±)-**130** aufgebaut werden, der unter Steglich-Bedingungen mit

Phenyllessigsäure **52** verestert werden kann (Schema 3.18, **A**). Die sekundäre Hydroxygruppe in (\pm)-**130** sollte durch eine Methyladdition an den als 1,3-Dioxolan maskierten Aldehyd (\pm)-**131** zugänglich sein. Der für den Aufbau der (*E*)-konfigurierten Doppelbindung benötigte Aldehyd am anderen Molekülende könnte oxidativ aus dem primären Alkohol (\pm)-**132** erhalten werden, der unter Aufbau des 1,3-Dioxolanrings aus 3,3-Dimethylvalerolactol (\pm)-**133** hergestellt werden sollte. 3,3-Dimethylvalerolactol (\pm)-**133** ist durch Reduktion des Lactons und Addition zweier Methylgruppen in zwei Schritten aus dem kommerziell erhältlichen δ -Valerolacton **134** (ca. 100 € für 100 g^[218]) darstellbar.^[219-220]



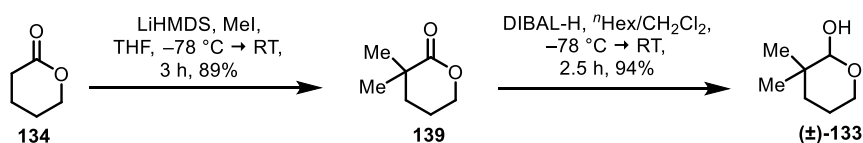
Schema 3.18: Retrosynthese der 14-Deoxy-14,14-dimethylverbindung **128**.

Alternativ ist eine Route denkbar, bei der zum Aufbau der Säure (\pm)-**129** die Wittig-Reaktion als letzte Stufe an Aldehyd (\pm)-**135** durchgeführt wird (Schema 3.18, **B**). Der Aldehyd könnte durch Oxidation aus Alkohol (\pm)-**136** hergestellt werden, der wiederum aus einer Veresterung des Phenyllessigsäurebausteins **52** mit tritylgeschütztem Alkohol (\pm)-**137** zugänglich gemacht werden könnte. Der Alkohol könnte in zwei Stufen (Öffnung des Lactols durch Methylierung und Tritylschätzung) ebenfalls aus 3,3-Dimethylvalerolactol (\pm)-**133** erzeugt werden.

3.3.1.3 Synthese des Ringschluss-Precursors (\pm)-129

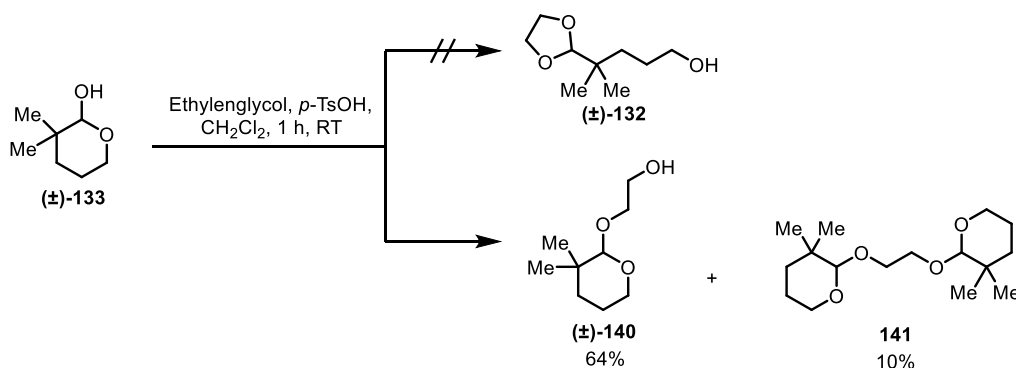
Die ersten Synthesestufen bis zum tritylgeschützten Alkohol (\pm)-137 wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von [REDACTED] erprobt und optimiert.^[204] Für die Herstellung größerer Substanzmengen wurden die Reaktionen anschließend mehrmals von [REDACTED] wiederholt.

Die Reaktionssequenz begann mit der Addition zweier Methylgruppen an δ -Valerolacton (134) in Anlehnung an eine Vorschrift von Boehmer (Schema 3.19).^[219] Die Reduktion des Lactons 133 gelang analog zur literaturbekannten Reduktion von δ -Valerolacton (134) mit DIBAL-H.^[220]



Schema 3.19: Herstellung von 3,3-Dimethylvalerolactol (\pm)-133.

Von den beiden in Schema 3.18 gezeigten retrosynthetischen Wegen wurde anknüpfend an die Arbeiten von Tauber zunächst Weg A mit Allylester (\pm)-130 als Schlüsselintermediat angestrebt. Hierzu sollte Lactol (\pm)-133 unter gleichzeitiger Ausbildung eines 1,3-Dioxolanrings mit Ethylenglycol säurekatalysiert geöffnet werden.

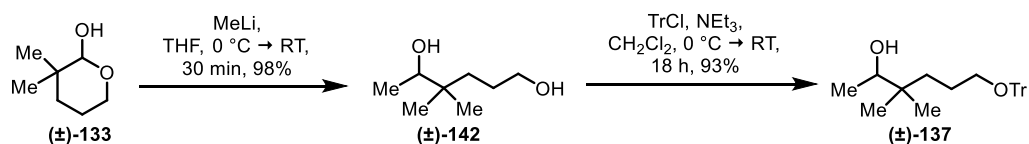


Schema 3.20: Versuch zur Öffnung des Lactols (\pm)-133 unter gleichzeitiger 1,3-Dioxolanschützung.

Wie Schema 3.20 zeigt, wurde lediglich die Bildung des Ethylenglycol-Acetals (\pm)-140 sowie das Folgeprodukt 141 beobachtet. Offensichtlich ist die Ausbildung des Dimers 141 gegenüber der Öffnung des Sechsrings bevorzugt. Da auch durch Erhöhung der Reaktionstemperatur (Refluxieren in Toluol) die Bildung des Dioxolans nicht forciert werden konnte^[204], wurde im Folgenden die alternative Syntheseroute (Schema 3.18, rechts) untersucht.

Die Öffnung des Lactols (\pm)-133 wurde zum einen in Anlehnung an eine Vorschrift von Diez^[221] mit Methylmagnesiumbromid und zum anderen mit Methyllithium getestet. Die Umsetzung von (\pm)-133 gelang in beiden Fällen in sehr hohen Ausbeuten, jedoch wies das Rohprodukt unter Verwendung von Methylmagnesiumbromid einige kleinere

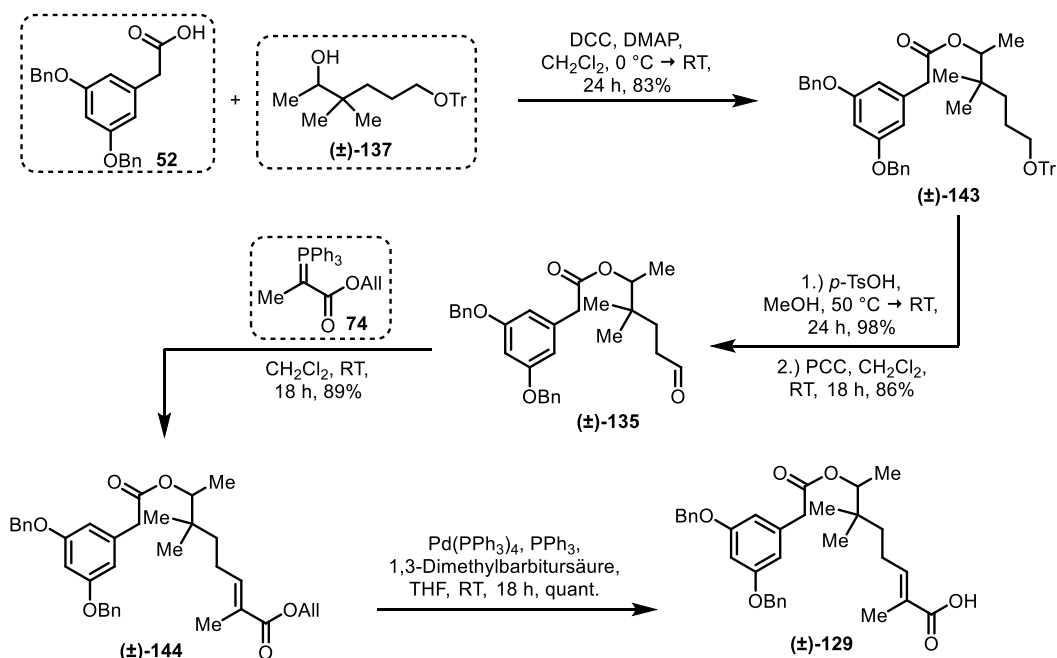
Verunreinigungen auf, was die Reinigung ein wenig aufwendiger gestaltete als mit Methyllithium (Schema 3.21).^[204]



Schema 3.21: Synthese von 1-Trityloxy-4,4-dimethyl-hexan-5-ol ((±)-137).

Für die selektive Steglich-Veresterung am sekundären Alkohol, wurde die primäre Hydroxygruppe von (±)-133 als Tritylether geschützt. Hierbei wurde in zwei Fällen bei der Verwendung eines Überschusses an Tritylchlorid (1.5 Äq.) die Bildung des doppelt-tritylierten Produkts in einer maximalen Ausbeute von 12% beobachtet, was in den bereits beschriebenen Versuchen zur doppelten Tritylschätzung von Hexantriol (±)-86 ausgenutzt werden sollte (vgl. Abschnitt 3.2.5). Die Herstellung von Tritylether (±)-137 gelang mit 1.1 Äquivalenten Tritylchlorid in einer Ausbeute von 93%.

Mit (±)-137 lag nun neben Phenylessigsäure **52** und Phosphonium-Ylid **74** der dritte Synthesebaustein für die angestrebte Makrolactonsynthese vor. Für die Verknüpfung der Bausteine wurde zunächst die Veresterung unter Steglich-Bedingungen durchgeführt (Schema 3.22).^[140-141] Der Tritylether in (±)-143 wurde säurekatalysiert gespalten und die Hydroxygruppe mit Pyridiniumchlorochromat zum Aldehyd oxidiert.^[164, 167] An dieser Stelle zeigte sich ein deutlicher Vorteil der Syntheseroute gegenüber des beschriebenen Wegs für die geplante Oxacyclododecindion-Synthese, bei der, wie in Abschnitt 3.2.3 ausführlich erläutert wurde, die Handhabung des Aldehyds **106** stets mit Schwierigkeiten verbunden war. Aldehyd (±)-135 ist aufgrund des aromatischen Restes nicht flüchtig und lässt sich außerdem einige Tage bei -25 °C lagern.

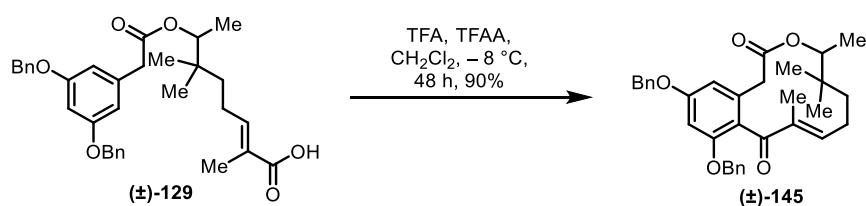


Schema 3.22: Verknüpfung der Synthesebausteine zum Aufbau der Carbonsäure (±)-129.

Auch die Wittig-Reaktion mit **74** zur Herstellung des (*E*)-konfigurierten Allyl-esters (**±**)-**144** gelang in hoher Ausbeute.^[168-169] Als Allylfänger für die Esterspaltung wurde analog zu Abschnitt 3.2.3 1,3-Dimethylbarbitursäure verwendet^[190-191], wodurch die für den Ringschluss benötigte Carbonsäure (**±**)-**129** in quantitativer Ausbeute hergestellt werden konnte.

3.3.1.4 Ringschluss und Synthese des Zielmoleküls (**±**)-**128**

Die intramolekulare Friedel–Crafts-Acylierung an (**±**)-**129** gelang mit den von Tauber optimierten Reaktionsbedingungen mit einer Ausbeute von 90%.^[60] Da die Reaktion zur Vermeidung intermolekularer Acylierungen in recht hoher Verdünnung (0.75 mM) und mit großen Überschüssen an Trifluoressigsäure und Trifluoressigsäureanhydrid durchgeführt wurde, konnten die Reaktionslösungen im Kühlschrank bis zum vollständigen Umsatz ohne Rühren stehengelassen werden.



Schema 3.23: Erfolgreiche intramolekulare Friedel–Crafts-Acylierung an (**±**)-**129**.

Während die Ergebnisse der HPLC-MS- und IR-Analyse auf die Bildung des Zwölfrings hinwiesen, gestaltete sich die Interpretation der NMR-Daten schwierig. Bereits in früheren NMR-Studien der Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs wurde eine starke Verbreiterung der ¹H- und ¹³C-Signale bei Raumtemperatur beobachtet.^[45, 60] Diese Signalverbreiterung ist mit einer hohen konformellen Inflexibilität des Zwölfrings zu erklären, wobei stattfindende Konformationsänderungen im Vergleich zur Relaxationszeit der untersuchten Nuklide langsam ablaufen. Für die NMR-Auswertung wurden die deuterierten Lösungsmittel Chloroform-*d*₃, Benzol-*d*₆, Aceton-*d*₆ und Methanol-*d*₄ getestet (Abbildung 3.4). In Acetonitril-*d*₃, das sich bereits in früheren NMR-Studien der Makrolactone als geeignet erwiesen hatte, ließ sich (**±**)-**145** nicht vollständig lösen.^[45, 60] Die ¹H-NMR-Signale in allen getesteten Lösungsmitteln sind (zum Teil extrem) verbreitert. Die schärfsten Signale wurden in Aceton-*d*₆ und Methanol-*d*₄ erhalten. Aceton-*d*₆ eignete sich für die Vollanalytik jedoch nicht, da zum einen ¹³C-Signale von (**±**)-**145** durch die Lösungsmittelsignale ($\delta_C = 106.3$ bzw. 29.8 ppm^[222]) überlagert wurden und zum anderen mehrere ¹³C-Substanzpeaks derart verbreitert waren, dass die chemischen Verschiebungen weder bestimmt, noch zugeordnet werden konnten.

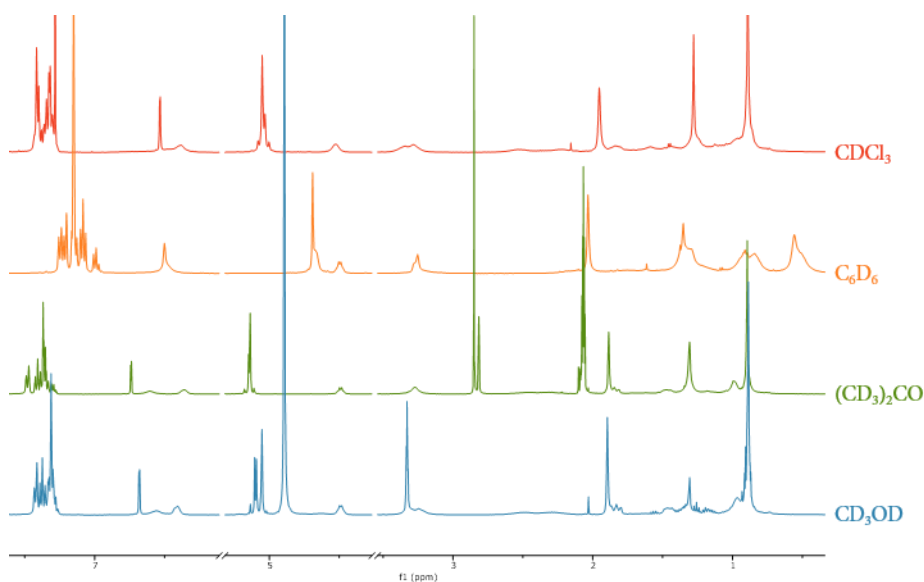


Abbildung 3.4: ^1H -NMR-Spektren von (\pm) -**145** (400 MHz) in verschiedenen deuterierten Lösungsmitteln bei Raumtemperatur.

Die Signalschärfe der ^1H -Peaks von (\pm) -**145** in Methanol- d_4 konnte durch stufenweise Erhöhung der Probenkopftemperatur auf 50 °C verbessert werden (Abbildung 3.5). Vollständige Koaleszenz wurde bei dieser Temperatur jedoch nicht erreicht. Ein ähnlicher Effekt wurde auch bei der Aufnahme der Kohlenstoffspektren beobachtet.

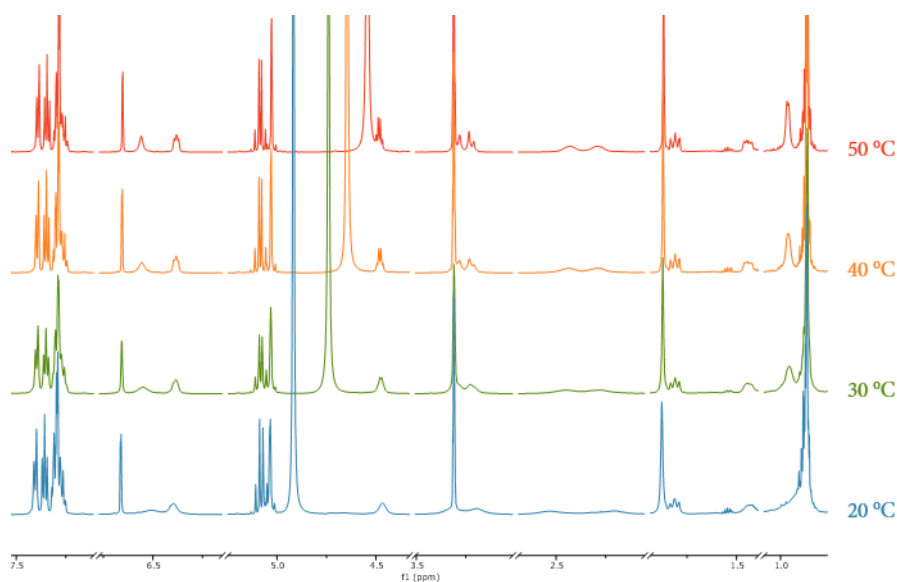


Abbildung 3.5: ^1H -NMR-Spektrum von (\pm) -**145** (CD_3OD , 600 MHz) bei verschiedenen Temperaturen.

Bemerkenswert ist zudem, dass keines der C-12-Methylenprotonen HMBC-Kontakte zu benachbarten Kohlenstoffatomen zeigt, was die Zuordnung der Signale zwischen C-10 und C-15 erschwerte.

Schließlich gelang die Bildung eines Einkristalls zur Röntgenkristallstrukturanalyse, was die Struktur des Makrolactons (\pm) -**145** zweifelsfrei bestätigte (Abbildung 3.6).

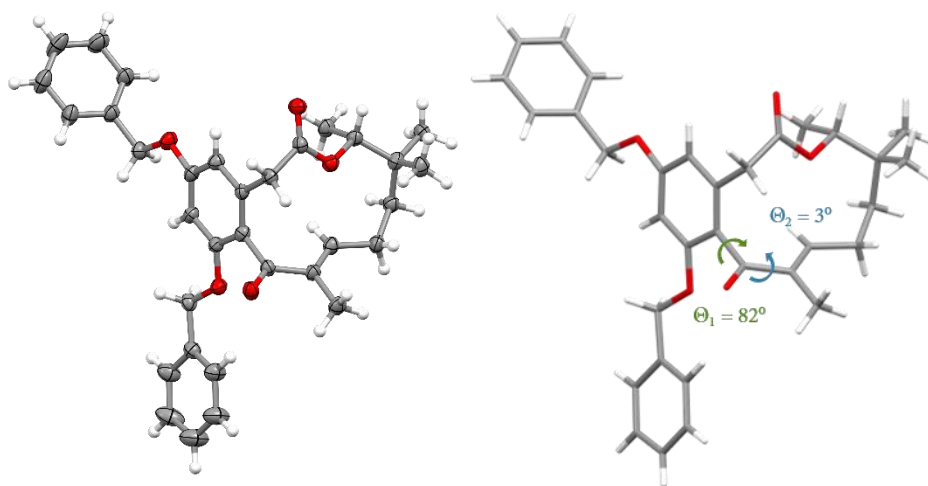
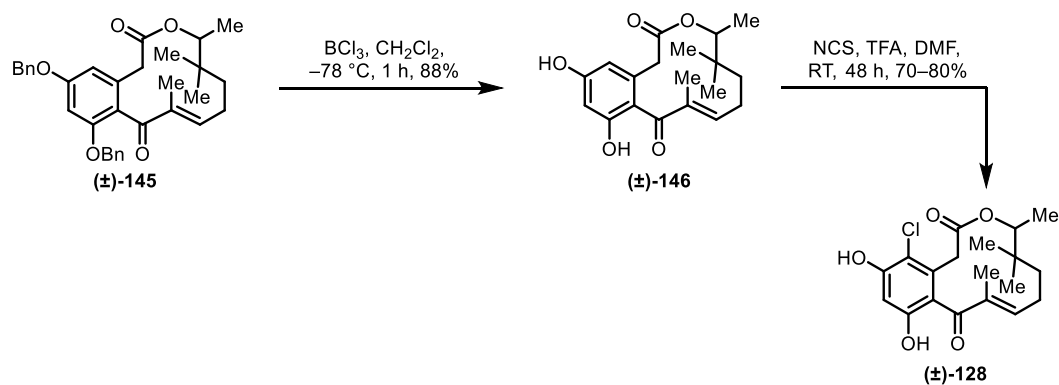


Abbildung 3.6: Röntgenkristallstruktur von (±)-**145** als ORTEP-Ellipsoide (links, 30% Wahrscheinlichkeit) und in der Capped-Stick-Darstellung (rechts). C: grau, H: weiß, O: rot. Abgebildet ist das (15*R*)-Enantiomer.

Wie bereits in der Kristallstrukturanalyse von (*S*)-Curvularin (**9**)^[121] und (14*S*,15*R*)-14-Deoxyoxacyclododecindion (**17**)^[133] beobachtet wurde, nimmt der Ester eine (*Z*)-Konfiguration ein und das Keton an C-9 steht mit einem Torsionswinkel von $\Theta_1 = 82^\circ$ nahezu senkrecht zum Aromaten (Abbildung 3.6, rechts). Das konjugierte System mit der Doppelbindung zwischen C-10 und C-11 bleibt auch im Zwölfiring erhalten ($\Theta_2 = 3^\circ$).



Schema 3.24: Herstellung der Zielverbindung (±)-**128**.

Nach dem erfolgreichen Ringschluss folgte die Spaltung der Benzylether in Anlehnung an Vorschriften aus der Arbeitsgruppe Opatz unter milden Reaktionsbedingungen mit Bortrichlorid bei -78°C .^[164, 223] Die abschließende elektrophile Chlorierung von (±)-**146** mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) gelang im ersten Versuch mit einer Ausbeute von 80%. Bei der Wiederholung der Reaktion wurde mehrmals festgestellt, dass die Reaktion trotz stöchiometrischer Mengen an NCS nach 24 bis 48 Stunden und einem Umsatz von ca. 70% zum Erliegen kam. Weiterer Umsatz konnte nur durch die vorsichtige Zugabe von zusätzlichem NCS⁶ erzielt werden. Hierbei wurde die Bildung des 4,6-dichlorierten Makrolactons (maximal 17%) sowie einiger weiterer Nebenprodukten, die nicht charakterisiert werden konnten, beobachtet. Die Bildung der Nebenprodukte konnte minimiert werden, indem die Zugabe von NCS von Beginn an in 0.2-Äquivalentschritten pro Tag erfolgte. Die

⁶ Es wurde ein maximaler Überschuss von 0.6 Äq. zugefügt, wobei die Zugabe mit 0.2 Äq. pro Tag erfolgte.

Reaktionszeit verlängerte sich dadurch zwar erheblich, jedoch konnte (\pm)-**128** mit dieser Methode zuverlässig mit einer durchschnittliche Ausbeute von ca. 70% hergestellt werden.

Abbildung 3.7 zeigt die ^1H -NMR-Spektren von (\pm)-**128** in Acetonitril- d_4 bei Probenkopftemperaturen von 0–60 °C. Wie bereits bei der NMR-Studie von (\pm)-**145** (vgl. Abbildung 3.5) kann durch Erhöhung der Messtemperatur eine Erhöhung der Signalauflösung erreicht und die Kopplungsmuster der Protonen H-2, H-11, H-13 sichtbar gemacht werden.

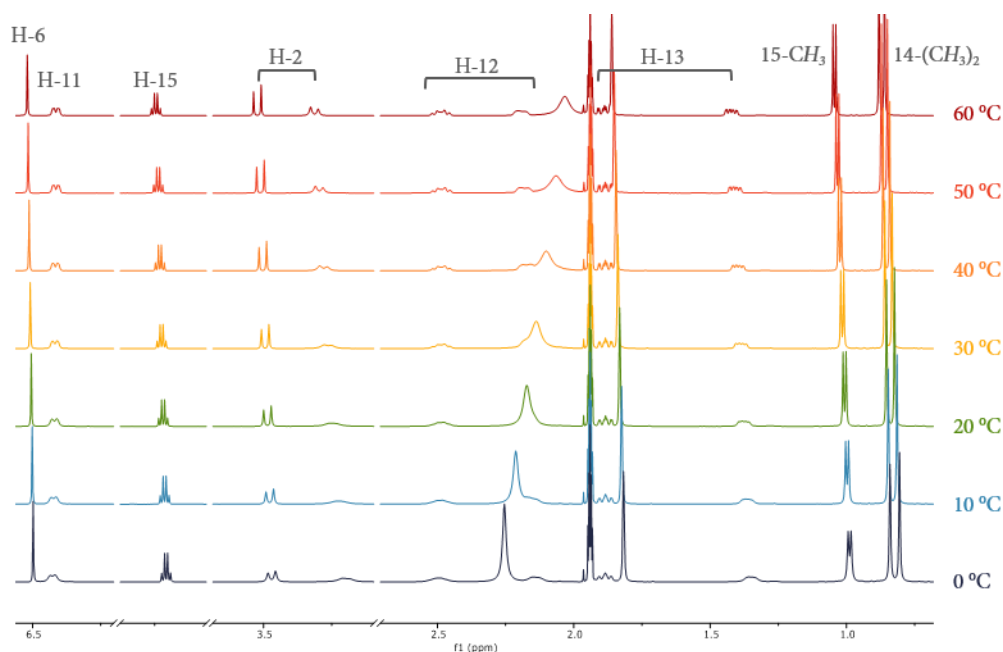


Abbildung 3.7: ^1H -NMR-Spektrum von (\pm)-**128** (CD_3CN , 600 MHz) bei verschiedenen Temperaturen.

Auch von (\pm)-14-Deoxy-14,14-dimethyloxacyclododecindion ((\pm)-**128**) gelang die Bildung eines Einkristalls, welcher röntgenkristallographisch untersucht wurde. In Blickrichtung auf den Aromaten (Abbildung 3.8, oben) ist die (*Z*)-Konfiguration des Esters zu erkennen. Im Gegensatz zu (\pm)-**145**, in welchem das Ester-carbonyl nahezu parallel zur C(4)-H-Bindung steht, ist dieses in (\pm)-**128** von der C(4)-Cl-Bindung um 28° verdreht. Auch die Torsionswinkel des Ketons zur π -Ebene des Aromaten einerseits ($\Theta_1 = 68^\circ$, grün) und zur vinylogenen Doppelbindung andererseits ($\Theta_2 = 1^\circ$, blau) unterscheiden sich leicht von den Werten in (\pm)-**145**. Das Keton steht in fast perfekter Konjugation zur Doppelbindung zwischen C-10 und C-11.

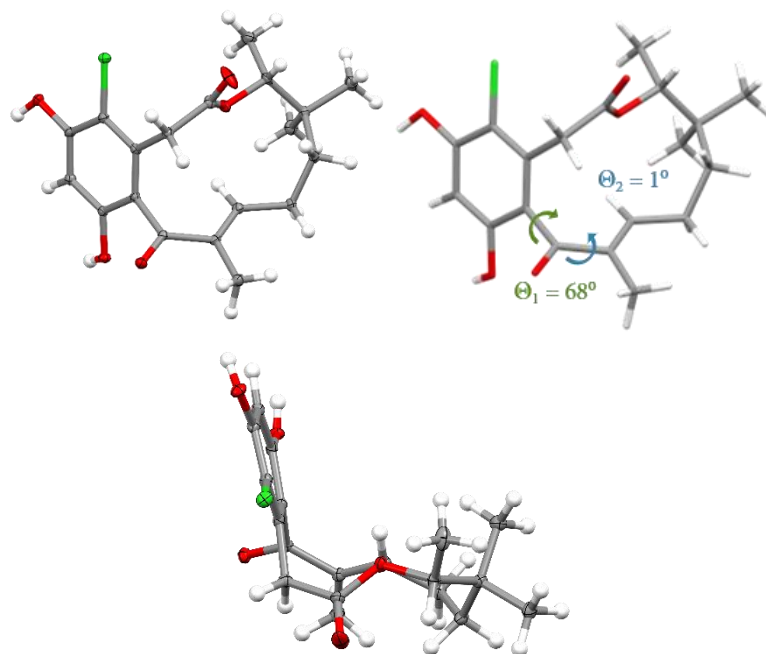


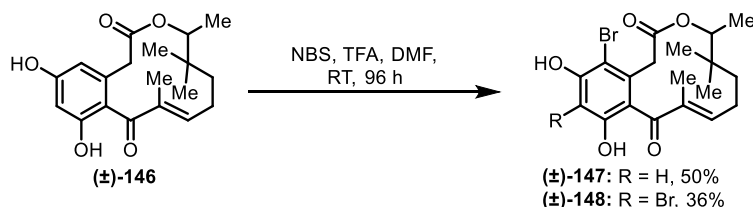
Abbildung 3.8: Röntgenkristallstruktur von (±)-**128** als ORTEP-Ellipsoide in zwei verschiedenen Perspektiven (oben links und unten, 30% Wahrscheinlichkeit) und in der Capped-Stick-Darstellung (oben rechts). C: grau, H: weiß, O: rot. Abgebildet ist das (15*R*)-Enantiomer.

Blickt man frontal auf die C(4)–Cl-Bindung (Abbildung 3.8, unten), wird deutlich, dass das Molekül mit dem aromatischen Teil einerseits und dem Makrolactonteil andererseits eine L-Form einnimmt. Diese übergeordnete Struktur könnte eine Rolle für die Bindung an das bisher unbekannte biochemische Target spielen und somit für die biologische Aktivität mitverantwortlich sein. Bereits an dieser Stelle sei angemerkt, dass (±)-**128** herausragende, mit Oxacyclododecindion (**15**) vergleichbare, biologische Aktivitäten zeigt. Die Ergebnisse der biologischen Evaluierung sind ausführlich in Abschnitt 3.4 erläutert.

Das Zielmolekül (±)-14-Deoxy-14-methyloxacyclododecindion ((±)-**128**) konnte in einer racemischen Totalsynthese mit einer Gesamtausbeute von 30% über 12 lineare Stufen ausgehend von δ -Valerolacton (**134**) hergestellt werden. Die Reaktionssequenz wurde bis zum Ringschluss im Multigramm-Maßstab durchgeführt. Limitiert wird die Ansatzgröße der Friedel–Crafts-Acylierung durch die für die hohe Verdünnung notwendigen, großen Mengen an Lösungsmittel und die damit verbundenen eingeschränkten Kühlkapazitäten. Gleichzeitig konnten maximal ca. 250 mg (±)-**129** auf mehrere Kolben aufgeteilt für den Ringschluss eingesetzt werden. Hieraus resultierten am Ende etwa 90 mg der Zielverbindung (±)-**128**. Die für In-vitro- und In-vitro-Untersuchungen genutzten Batches wurden nach der Säulenchromatographie durch präparative HPLC gereinigt. Hierbei kam es anlagenbedingt zu erheblichen Ausbeuteverlusten (ca. 40%). Für ein Upscaling der Reaktionssequenz sollten Optimierungsmöglichkeiten dieser beiden limitierenden Schritte in Betracht gezogen werden. Die Friedel–Crafts-Reaktion könnte möglicherweise als Flow-Reaktion durchgeführt werden, wobei die Problematik der hohen Lösungsmittelvolumina umgangen und die Reaktionszeit verkürzt werden könnte.^[224-226]

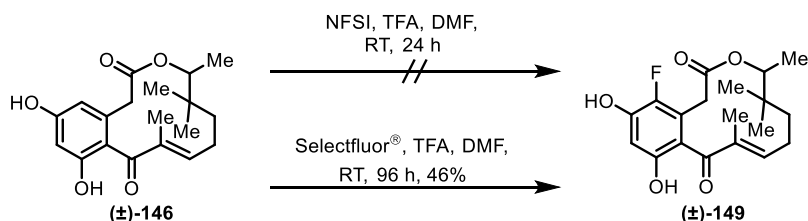
3.3.2 Synthese von Fluor- und Brom-Derivaten der 14,14-Dimethylverbindung

Wie in Abschnitt 3.4 erörtert wird, zeigte 14-Deoxy-14-methyloxacyclododecindion ((±)-**128**) ähnlich hohe biologische Aktivitäten wie die beiden Naturstoffe Oxacyclododecindion (**15**) und 14-Deoxyoxacyclododecindion (**17**), weshalb (±)-**128** als Referenzverbindung für die Evaluierung weiterer nicht-natürlicher Oxacyclododecindion-Derivate herangezogen wurde. Sowohl in den früheren Untersuchungen zur biologischen Aktivität von 14-Deoxyoxacyclododecindion (**17**)^[164], als auch bei der Evaluierung von (±)-**128** und der unchlorierten Verbindung (±)-**146** wurde festgestellt, dass ein Chloratom an C-4 die Aktivitäten auf die untersuchten STAT6- und Smad2/3-Signalwege im Vergleich zu den nicht-halogenierten Vorläufermolekülen um den Faktor 2–3 erhöht. Um Rückschlüsse auf die elektronischen und sterischen Effekte weiterer Substituenten in C-4-Position zu erhalten, wurde eine Modifikation dieser Position angestrebt. In den Totalsynthesen von (±)-**17** und (±)-**128** stellt die elektrophile Chlorierung die letzte Synthesestufe dar. Es lag daher nahe, an (±)-**146** anstelle des Chloratoms in ebenfalls elektrophilen Halogenierungsreaktionen ein Fluor- bzw. Bromatom einzuführen.



Schema 3.25: Elektrophile Bromierung von (±)-**146** mit *N*-Bromsuccinimid.

Die Bromierung wurde durch Verwendung von *N*-Bromsuccinimid (NBS) anstelle von *N*-Chlorsuccinimid (NCS) unter ansonsten analogen Reaktionsbedingungen erreicht (Schema 3.25). Das gewünschte 4-Brom-Derivat (±)-**147** konnte mit einer Ausbeute von 50% synthetisiert werden. Im Vergleich zur Chlorierung wurde als Nebenprodukt ein deutlich höherer Anteil an doppelt-bromiertem Produkt (±)-**148** erhalten. Dies ist mit einer verschiedenen Reaktivität und daraus resultierender schlechterer Selektivität von NBS gegenüber NCS zu erklären.



Schema 3.26: Synthese des 4-Fluor-Derivats (±)-**149**.

Als elektrophile Fluorierungsreagenzien stehen unter anderem *N*-Fluorbenzolsulfonimid (NFSI)^[227] und Selectfluor® zur Verfügung.^[228-230] Die Ergebnisse der Fluorierungsansätze sind in Schema 3.26 abgebildet. Mit NFSI wurde kein Umsatz an (±)-**146** beobachtet. Mit

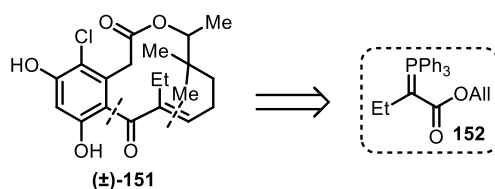
Selectfluor®, das gegenüber NFSI eine höhere Fluorierungskraft aufweist^[231], gelang die Herstellung von (±)-**149** mit einer Ausbeute von 46%. Die niedrige Ausbeute ist mit der Bildung eines Nebenprodukts zu erklären, dessen Anteil mit fortschreitender Reaktionsdauer stetig anstieg, jedoch weder isoliert noch charakterisiert werden konnte. Da sich Edukt (±)-**146** und die Zielverbindung (±)-**149** aufgrund nahezu identischer Retentionszeiten weder säulenchromatographisch noch mittels präparativer HPLC voneinander trennen ließen, konnte die Reaktion nicht vor der Bildung des Nebenprodukts abgebrochen werden.

Die Verbindungen (±)-**149** und (±)-**147** sollten zunächst nur in geringem Maßstab zur biologischen Evaluierung hergestellt werden, um deren Aktivitäten zu testen. Es wurde daher auf eine Optimierung der Reaktionsbedingungen sowohl für die Fluorierung als auch für die Bromierung verzichtet. Die Ergebnisse der In-vitro-Untersuchungen der Verbindungen (±)-**149**, (±)-**147** und (±)-**148** sind unter Abschnitt 3.4 beschrieben.

3.3.3 Synthese des 10-Ethyl-14-deoxy-14-methylderivats

In früheren Untersuchungen der Makrolactone des Curvularin- und Oxacyclododecinion-Typs wurde eine gesteigerte Inhibition der STAT6- und Smad2/3-regulierten Genexpression von Vertretern mit einer Methylgruppe in Position C-10 verglichen mit in dieser Position unsubstituierten Verbindungen festgestellt.^[60] Es sollte deshalb der Einfluss eines sterisch anspruchsvolleren Ethylsubstituenten an C-10 auf die biologische Aktivität untersucht werden. Als Referenz diente erneut das 14-Deoxy-14-methylderivat (±)-**128**.

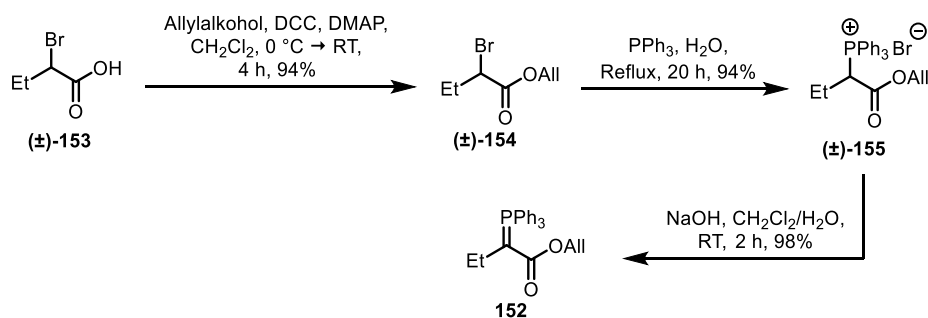
Die Synthese der entsprechenden Ethylverbindung (±)-**151** kann durch einen Tausch des bisher verwendeten Phosphonium-Ylids **74** durch **152** zum Aufbau des vinylogenen Ketons im unteren Molekülbereich realisiert werden (Schema 3.27).



Schema 3.27: Retrosynthese des 10-Ethyl-14,14-Dimethylderivats (±)-**151**.

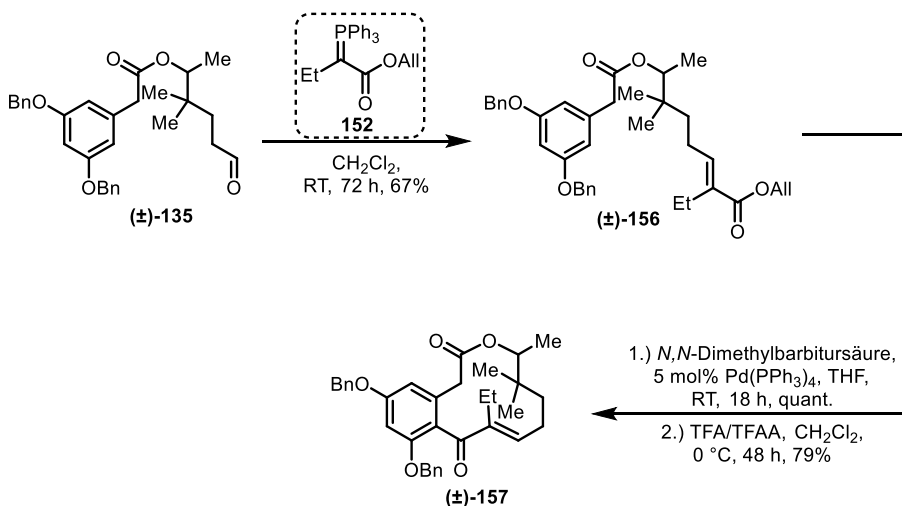
Ausgehend von 2-Brombuttersäure ((±)-**153**) wurde zunächst in bekannter Weise unter Steglich-Bedingungen^[140-141] Allylester (±)-**154** hergestellt (Schema 3.28).^[164] Die Bildung des Phosphoniumbromids (±)-**155** misslang unter den für die Synthese des methylsubstituierten Wittig-Bausteins **74** etablierten Bedingungen (Benzol, 70 °C, vgl. Abschnitt 0). Anstelle des gewünschten Produkts (±)-**155** wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten, aus dem keine definierte Verbindung isoliert und charakterisiert werden konnte. Zur Optimierung der Reaktion wurde zunächst die Reihenfolge der Eduktzugabe variiert. Hierzu wurde in einem Testansatz Allylester (±)-**154** vorgelegt und Triphenylphosphin langsam der heißen Lösung zugeführt. In einem zweiten Ansatz wurde die Reihenfolge der Zugabe vertauscht. Weder diese beiden Maßnahmen noch die

Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 80 °C (refluxierendes Benzol) oder das vorherige Entgasen des Lösungsmittels verbesserten das Ergebnis. In Anlehnung an Hoshino wurde die Reaktion anschließend in Toluol getestet, was ebenfalls nicht den gewünschten Erfolg brachte.^[232] Die Reaktion gelang schließlich nach einer Vorschrift von Nobuhira in siedendem, entgastem Wasser mit sehr hoher Ausbeute.^[233]



Schema 3.28: Herstellung des Phosphonium-Ylids **152**.

Nach der Deprotonierung des Phosphoniumbromids (\pm)-**155** wurde das Phosphonium-Ylid mit Aldehyd (\pm)-**135** in der Wittig-Reaktion umgesetzt, die mit einer moderaten Ausbeute von 67% zum (*E*)-konfigurierten, ungesättigten Allylester (\pm)-**156** führte (Schema 3.29). Die Bildung des (*Z*)-Isomers wurde nicht beobachtet. Sowohl die Allylesterspaltung als auch die intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung verliefen problemlos mit den zuvor etablierten Reaktionsbedingungen.



Schema 3.29: Wittig-Reaktion und Ringschluss des ethylsubstituierten Makrolactons (\pm)-**157**.

Von Makrolacton (\pm)-**157** gelang die Bildung eines Einkristalls zur röntgenkristallographischen Untersuchung. In Abbildung 3.9 ist eine Fehlordnung des Ester-carbonyls an C-1 zu sehen. Das Keton steht mit einem, zur entsprechenden 10-Methylverbindung (\pm)-**145** ($\Theta_1 = 82^\circ$, vgl. Abbildung 3.6) sehr ähnlichen Torsionswinkel von $\Theta_1 = 80^\circ$ fast senkrecht zur π -Ebene des Aromaten (Abbildung 3.9, rechts). Mit $\Theta_2 = -12^\circ$ ist die Keton-carbonylgruppe etwas stärker aus der π -Ebene der Doppelbindung zwischen C-10

und C-11 herausgedreht, was vermutlich mit dem höheren sterischen Einfluss der benachbarten Ethylgruppe zusammenhängt.

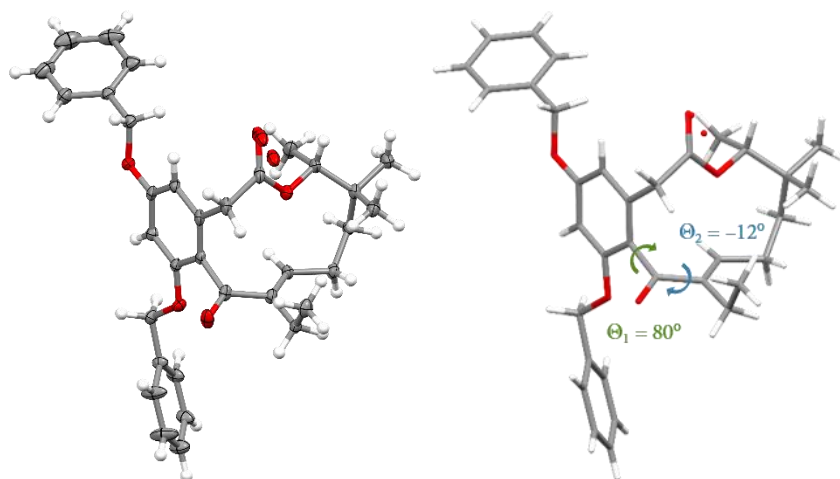
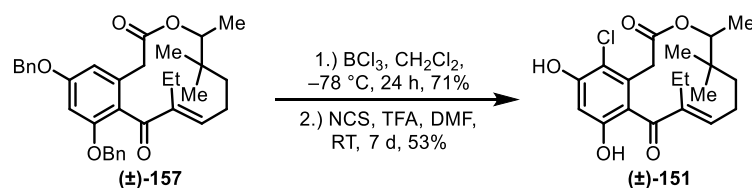


Abbildung 3.9: Röntgenkristallstruktur von (\pm)-**157** als ORTEP-Ellipsoide (links, 30% Wahrscheinlichkeit) und in der Capped-Stick-Darstellung (rechts). C: grau, H: weiß, O: rot. Abgebildet ist das (15*R*)-Enantiomer.

Als nächstes wurden die Benzylether unter den etablierten Reaktionsbedingungen mit Bortrichlorid gespalten.^[164, 223] Die elektrophile Chlorierung verlief ähnlich problematisch wie in Abschnitt 3.3.1.4 beschrieben. Dennoch konnte das Zielmolekül (\pm)-**151** mit einer Ausbeute von 53% isoliert werden. Da zunächst nur eine geringe Menge des 10-Ethylsubstituierten Makrolactons zur biologischen Testung hergestellt werden sollte, wurde auf eine Optimierung der letzten Synthesestufe verzichtet.

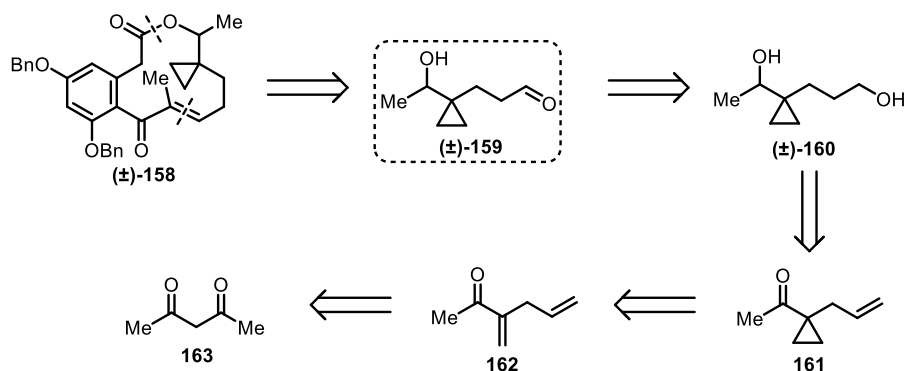


Die für 14-Deoxy-14-methyloxacyclododecindion (\pm)-**128** entwickelte Syntheseroute konnte erfolgreich auf das 10-Ethyl-Derivat (\pm)-**151** übertragen werden. Der hierfür benötigte Wittig-Baustein **152** zur Einführung der Ethylgruppe konnte nach Optimierung der Substitutionsreaktion an (\pm)-**154** in 87% über drei Stufen hergestellt werden. Die Wittig-Reaktion sowie alle folgenden Schritte bis zur Herstellung des Naturstoffderivats verliefen erfolgreich und analog zu der zuvor etablierten Totalsynthese. Die Ergebnisse der In-vitro-Untersuchungen auf die inflammatorischen Smad2/3- und STAT6-Signalwege sind in Abschnitt 3.4 beschrieben.

3.3.4 Untersuchungen zur Synthese eines 14-Spirocyclopropyl-Derivats

Für die Erweiterung der Substanzbibliothek und um ein noch besseres Verständnis über die Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs zu erhalten, sollte ein weiteres synthetisches Analogon entwickelt werden. Eine funktionelle Gruppe, die häufig im Optimierungsprozess von Wirkstoff-Leitstrukturen evaluiert wird, ist die Cyclopropylgruppe.^[234-235] Unter anderem wurden monosubstituierte Cyclopropyl-Reste als bioisosterer Ersatz für Phenylgruppen^[236], 1,2-disubstituierte Cyclopropane als Analoga für olefinische^[237] oder vinyloge^[238] Doppelbindungen und 1,1-verknüpfte Cyclopropanringe als Alternative zu geminalen Methylgruppen^[239] eingesetzt. Die letztgenannte isostere Substitution an (\pm)-**128** sollte nun in einer ebenfalls racemischen Totalsynthese untersucht werden.

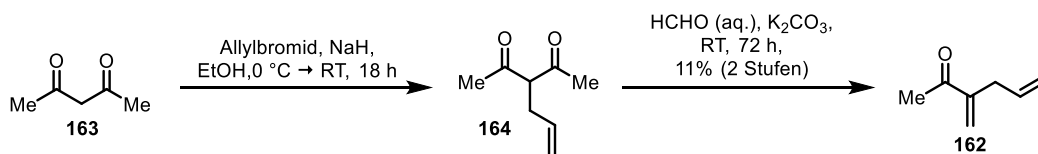
Die Retrosynthese des zyklisierten Makrolactons (\pm)-**158** folgte dem allgemeinen Retrosyntheschema in Abschnitt 3.1. Neben den bereits etablierten Bausteinen (Phenyllessigsäure **52** und Wittig-Bausteinen **74**) wird das 5-Hydroxyhexanal-Synthon (\pm)-**159** für die Steglich-Veresterung einerseits sowie die Wittig-Reaktion andererseits benötigt (Schema 3.30). Dies lässt sich von Hexan-1,5-diol (\pm)-**160** ableiten, das wiederum in einer Hydroborierungs-/Reduktionssequenz aus **161** erhalten werden könnte.



Schema 3.30: Retrosynthese des 5-Hydroxyhexanal-Synthons (\pm)-**159**.

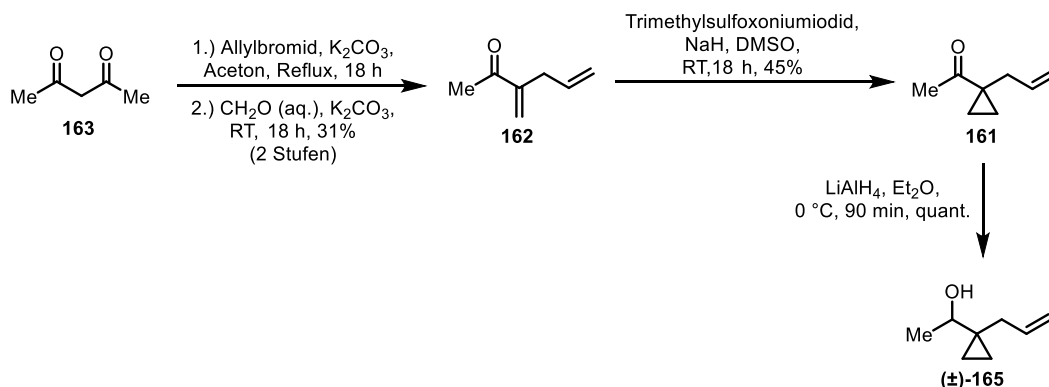
Die Synthese von 1-(1-Allylcyclopropyl)ethan-1-on (**161**) ist literaturbekannt und kann in drei Stufen ausgehend von Acetylaceton (**163**, ca. 65€ pro 1 kg^[240]) realisiert werden.^[241] Der Aufbau des Cyclopropanrings erfolgte dabei in einer Johnson–Corey–Chaykovsky-Cyclopropanierung.^[242-243]

Die ersten Synthesestufen bis zu Alkohol (\pm)-**165** (vgl. Schema 3.32) wurden im Rahmen eines Forschungspraktikums von [REDACTED] untersucht und optimiert. Zunächst wurde die Herstellung von 3-Methylen-5-hexen-2-on (**162**) nach einer Vorschrift von Plietker versucht.^[244-245] Dabei wurde Allylbromid an Acetylaceton (**163**) addiert (Schema 3.31). Das Additionsprodukt **164** wurde anschließend roh in einer Knoevenagel-Kondensation^[246] mit Formaldehyd umgesetzt. Das gewünschte ungesättigte Keton **162** wurde jedoch lediglich mit einer Ausbeute von 11% (Lit.: 47%^[244-245]) erhalten.



Schema 3.31: Herstellung von 3-Methylen-5-hexen-2-on (**162**) nach Plietker.^[244-245]

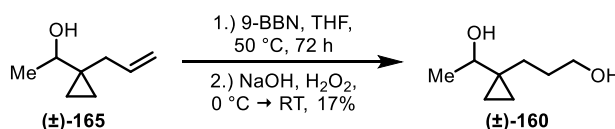
Als Alternative zur Allylierung mit Natriumhydrid in Ethanol wurde eine Vorschrift von Percy herangezogen, bei der die Reaktion in refluxierendem Aceton mit Kaliumcarbonat als Base durchgeführt wurde (Schema 3.32). Die Ausbeute von 3-Methylen-5-hexen-2-on (**162**) konnte mit dieser Methode auf 31% (Lit.: 32%^[241]) gesteigert werden.



Schema 3.32: Synthese von 1-(1-Allylcyclopropyl)ethanol ((±)-**165**).

Die Johnson–Corey–Chaykovsky-Reaktion ergab **161** mit einer Ausbeute von 45%. Für die Durchführung empfiehlt sich eine Ansatzgröße von mindestens ca. 10 g **162**, da eine effektive destillative Reinigung des Cyclopropylprodukts **161** nur unter Verwendung einer Vigreux-Kolonnen mit einer hohen Trennbödenzahl oder mit einer Füllkörperkolonne erfolgreich verläuft. Bei geringeren Ansatzgrößen führt dies zu erheblichen Ausbeuteverlusten. Die Reduktion des Ketons zum sekundären Alkohol ((±)-**165**) gelang mit Lithiumaluminiumhydrid problemlos und in quantitativer Ausbeute.

Anschließend sollte an ((±)-**165**) eine Hydroborierung^[247] durchgeführt werden. Als Boran-Reagenz wurde 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) gewählt, da dies aus terminalen Olefinen selektiv das Anti-Markovnikov-Produkt erzeugt.^[166] Zudem sollte mit 9-BBN eine Öffnung des Cyclopropanrings durch Diboran vermieden werden (Schema 3.33).^[248]

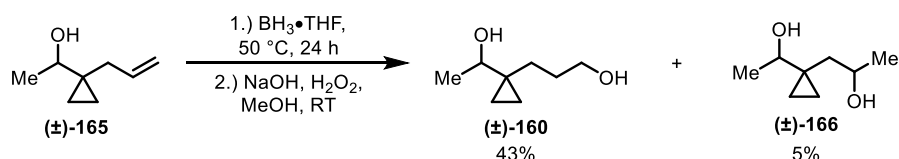


Schema 3.33: Versuch der Hydroborierung an ((±)-**165**) mit 9-BBN.

Trotz eines Überschusses an 9-BBN (1.4 Äq.) konnte kein vollständiger Umsatz des Alkohols ((±)-**165**) erreicht werden. Neben einem Hauptprodukt, das sich als das gewünschte Produkt ((±)-**165**) erwies, wurde die Bildung eines Nebenprodukts beobachtet, das nicht charakterisiert werden konnte. Unglücklicherweise besitzt Diol ((±)-**160**) ein sehr

ähnliches Elutionsverhalten wie das aus dem 9-BBN entstehende Cyclooctan-1,5-diol, was eine Trennung der beiden Verbindungen nahezu unmöglich gestaltete. Das Diol (\pm)-**160** wurde lediglich in einer Ausbeute von 17% erhalten.

Um die Problematik der Reinigung zu umgehen, wurde die Hydroborierung trotz einer möglichen Öffnung des Cyclopropanrings mit Boran-THF-Komplex wiederholt.^[249] Bei der Reaktionskontrolle (Dünnschichtchromatographie und Entwicklung mit Vanillin/Schwefelsäure) konnte die Bildung einer Vielzahl an Reaktionsprodukten beobachtet werden, von denen die beiden intensivsten Substanzflecken als Diol (\pm)-**165** und als unerwünschtes Markovnikov-Produkt **166** charakterisiert werden konnten (Schema 3.34). Zweiteres lag als Diastereomerengemisch im Verhältnis 1.3:1 vor. Bei den nicht identifizierten Nebenprodukten könnte es sich um Verbindungen handeln, bei denen die Cyclopropylgruppe gespalten wurde.

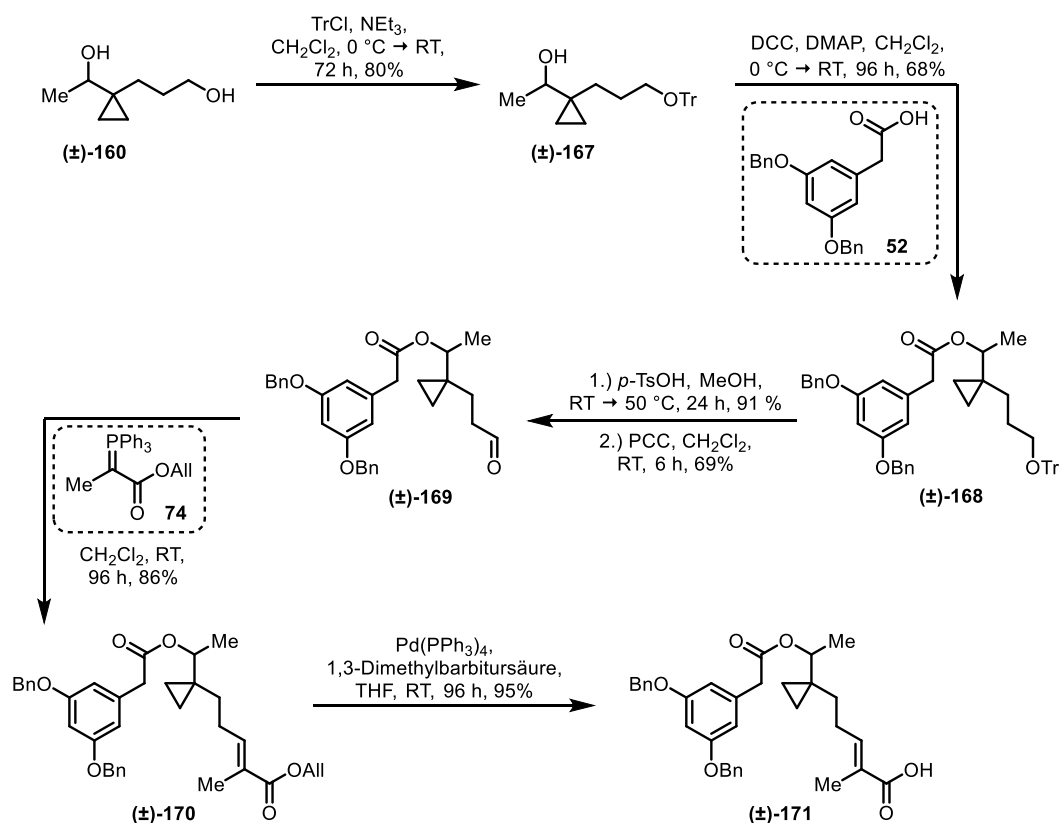


Schema 3.34: Hydroborierung von (\pm)-**165** mit Boran in THF.

Obwohl die Ergebnisse der Hydroborierungsversuche nicht zufriedenstellend waren, wurden zunächst mit dem vorhandenen Material an (\pm)-**160** die nächsten Syntheseschritte getestet, um die grundsätzliche Durchführbarkeit der geplanten Reaktionssequenz zu untersuchen.

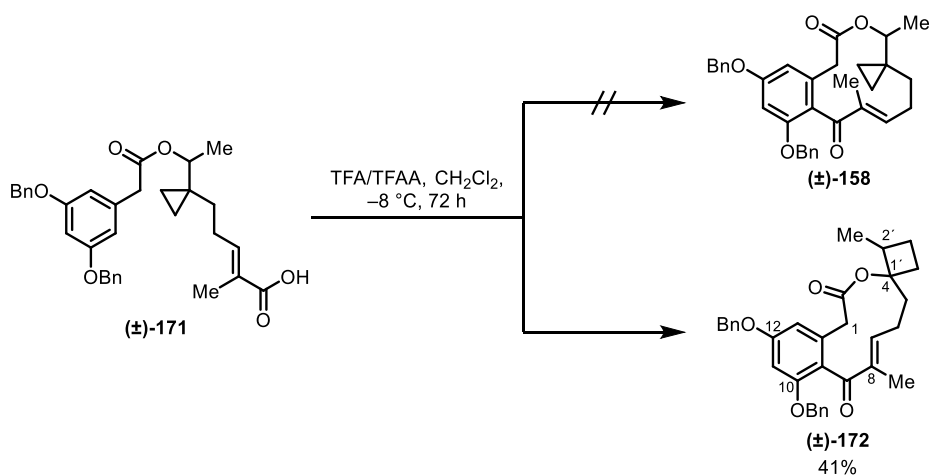
Die primäre Hydroxygruppe des Diols (\pm)-**160** wurde als Tritylether geschützt und die Steglich-Veresterung mit Phenyllessigsäure **52** selektiv an der sekundären Hydroxygruppe durchgeführt (Schema 3.35). Obwohl noch beide Edukte in der Reaktionslösung vorhanden waren, kam die Veresterung zum Erliegen und konnte nicht weiter vorangetrieben werden. Ester (\pm)-**168** wurde in einer Ausbeute von 68% neben 22% zurückgewonnenem Diol (\pm)-**160** erhalten.

Nach Deblockierung des Tritylethers mit einer Ausbeute von 91% folgte in gewohnter Weise die Oxidation der primären Hydroxygruppe zum Aldehyd (\pm)-**169** und die Wittig-Olefinierung mit Phosphonium-Ylid **74** die mit vergleichbar hohen Ausbeuten verliefen. Die Palladium(0)-katalysierte Spaltung des Allylesters (\pm)-**170** führte zu Carbonsäure (\pm)-**171**, welche als Ausgangsmaterial für die Friedel-Crafts-Acylierung untersucht wurde (Schema 3.36).



Schema 3.35: Aufbau des Ringschluss-Vorläufermoleküls (±)-171.

Unter den bei der Synthese der 14-Deoxy- ((±)-17), bzw. 14-Deoxy-14,14-Dimethylverbindungen ((±)-128) bewährten Bedingungen zur intramolekularen Acylierung (vgl. Abschnitt 3.3.1.4)^[60] wurde, neben einigen zu geringen Anteilen entstehenden Nebenprodukten, die Bildung eines Hauptprodukts beobachtet. Das Hauptprodukt besaß in der LC-MS-Analyse die zum gewünschten Spiro[3.12]makrolacton (±)-158 korrespondierenden Massensignale von 533.3 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) und 511.3 ($[\text{M} + \text{H}]^+$). Bei der NMR-spektroskopischen Analyse der isolierten Verbindung traten hingegen einige Widersprüchlichkeiten zu den erwarteten NMR-Signalen auf: Zwar wurde die massenspektrometrisch ermittelte Summenformel als $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_5$ bekräftigt und die Bildung eines benzylichen Ketons bestätigt (fehlendes drittes Proton am Aromaten und Kohlenstoffsignal bei 199.8 bzw. 199.2), doch besaß die Verbindung einen quartären Kohlenstoff bei 84.4 ppm, was auf eine Nachbarschaft zu einem Heteroatom hindeutete. Außerdem fehlten die für die Cyclopropylgruppe zuvor charakteristischen Kohlenstoffsignale zwischen 8 und 11 ppm und sowohl das ^1H - als auch das ^{13}C -Spektrum wiesen einen doppelten Signalsatz mit für die bisher im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Makrolactone untypisch scharfen Signalen auf.



Schema 3.36: Versuch zur intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung an (±)-170.

Die zweifelsfreie Strukturaufklärung gelang mit der Züchtung eines Einkristalls zur Kristallstrukturanalyse (Abbildung 3.10). Anstelle des Zwölfringmakrolactons (±)-158 entstand unter den Acylierungsbedingungen Verbindung (±)-172, die anstelle der spiro[3.12]-verknüpften Ringe eine spiro-[4.11]-Anordnung zeigt (vgl. Schema 3.36). Der oben genannte quartäre Kohlenstoff bei 84.4 ppm lässt sich dem Spiroatom zuordnen.

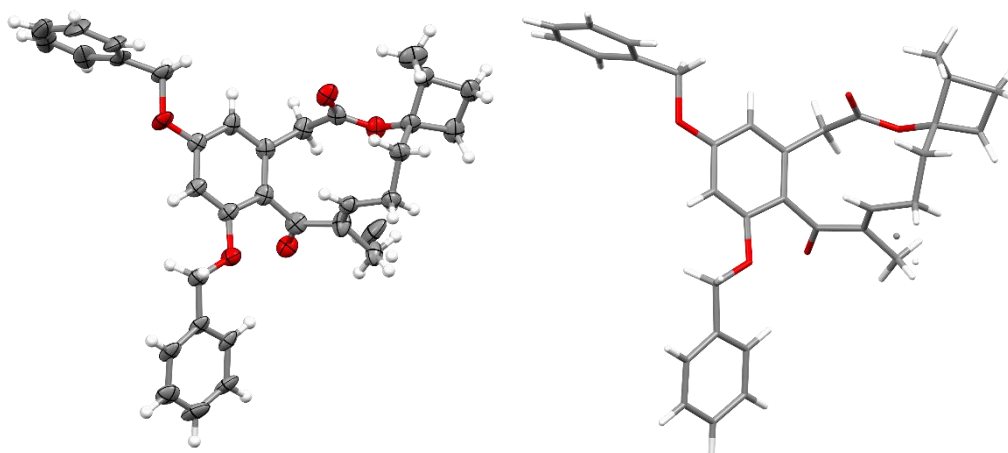
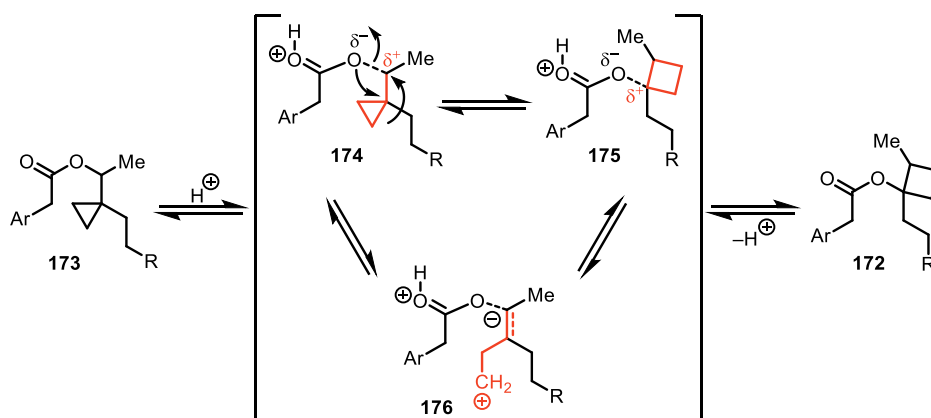


Abbildung 3.10: Kristallstruktur von (±)-172 als ORTEP-Ellipsoide (links, 30% Wahrscheinlichkeit) und in der Capped-Stick-Darstellung (rechts). C: grau, H: weiß, O: rot.

Ein mechanistischer Vorschlag zur Bildung der Verbindung (±)-172 ist in Schema 3.37 abgebildet. Der Carbonylkohlenstoff der Estergruppe wird im sauren Milieu protoniert, wodurch die C–O-Einfachbindung geschwächt wird und eine positive Partialladung am Carbinol-Kohlenstoff resultiert. Mit dieser (partiellen) positiven Ladung entsteht formal ein kationisches Homoallylsystem (in Schema 3.37 rot markiert), das eine Cyclopropylcarbinyl-Cyclobutyl-Homoallyl-Umlagerung durchläuft.^[250-253]



Schema 3.37: Vorschlag zum Mechanismus der Bildung des Spiro[4.11]-Makrolactons (±)-172.

Ob die Umlagerung am offenkettigen Ringschluss-Vorläufer oder nach dem Ringschluss stattfindet, ist nicht bekannt. Zur Klärung, ob die in den ^1H - und ^{13}C -Spektren beobachteten doppelten Signalsätze durch Diastereomere oder Konformere erzeugt werden, wurde eine ^1H -NMR-Studie bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt. Diastereomere würden bei erhöhter Temperatur weiterhin zwei getrennte Signalsätze ergeben, während die Signale von Konformeren in Koaleszenz zusammenlaufen. Abbildung 3.11 zeigt aussagekräftige Signale der ^1H -Spektren von Verbindung (±)-172 im Temperaturbereich von 0–50 °C.

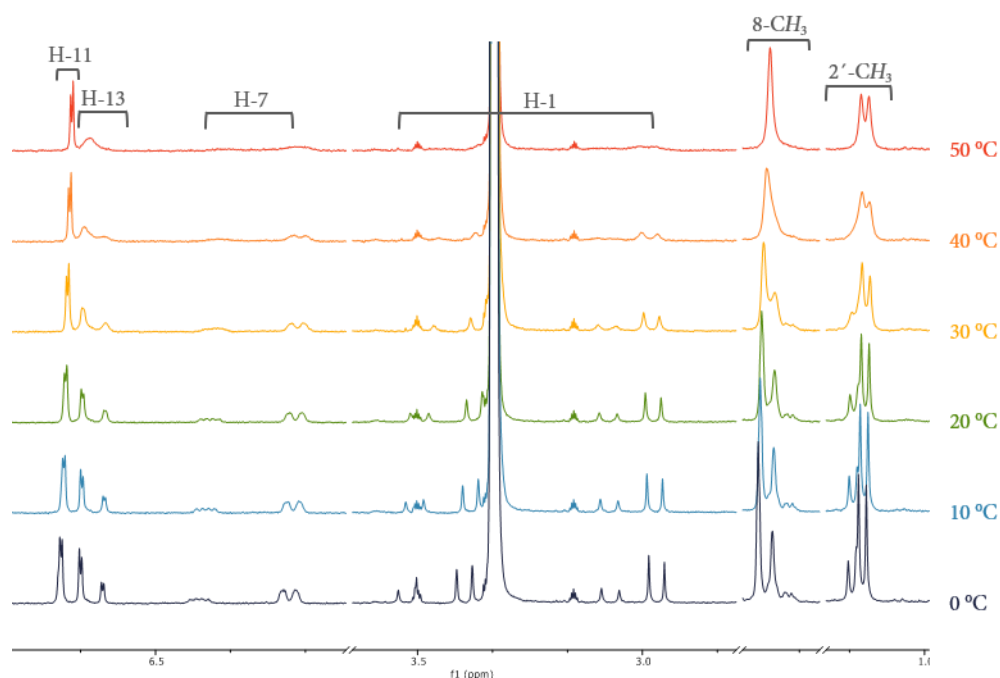


Abbildung 3.11: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren von (±)-172 (CD_3OD , 400 MHz) bei verschiedenen Probenkopftemperaturen.

Mit steigender Temperatur ist bei fast allen gezeigten Signalen eine Peak-Verbreiterung zu beobachten. Bei einem Teil der Signale (H-13, 8- CH_3 und 2'- CH_3) ist ein zunehmendes Verschmelzen der Peaks zu sehen. Beides ist charakteristisch für Konformere, die bei der maximalen Probenkopftemperatur von 50 °C noch keine vollständige Koaleszenz erreicht

haben. Gestärkt wird diese Annahme durch die Detektion von Austauschsignalen im ^1H - ^1H -NOESY-Spektrum (Abbildung 3.12, rot), die im Vergleich zu den „regulären“ NOESY-Kontakten (blau) eine entgegengesetzte Phasenorientierung aufweisen.

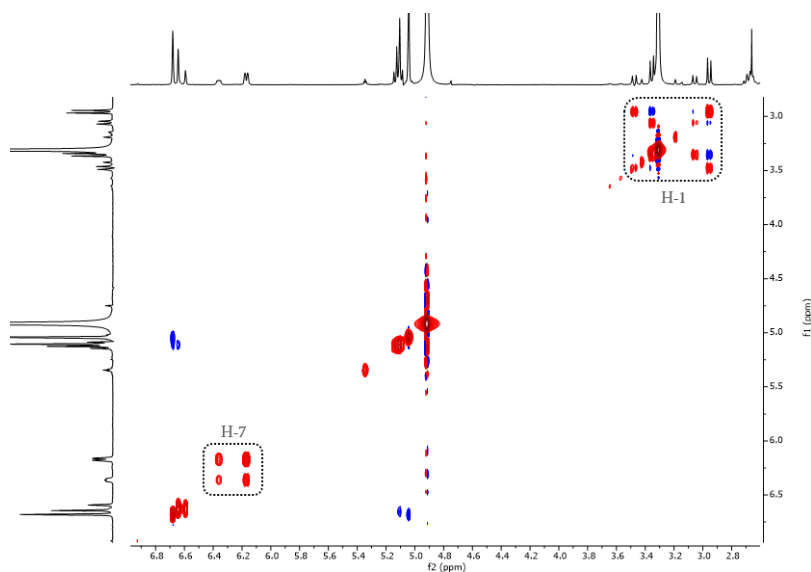
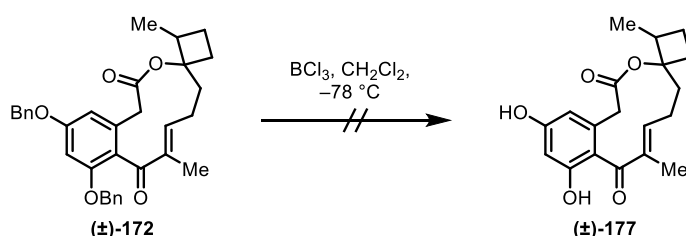


Abbildung 3.12: Ausschnitt aus dem ^1H - ^1H -NOESY-Spektrum (CD_3OD , 400 MHz) von (\pm) -172.

Die Umlagerung hin zu (\pm) -172 verläuft demnach diastereoselektiv, was für einen konzertierten Verlauf der Reaktion ohne die Beteiligung des Intermediats **176** spricht. Um den genauen Reaktionsverlauf nachvollziehen zu können, müssten weitere mechanistische Untersuchungen unternommen werden.

Obwohl nicht das gewünschte Makrolacton (\pm) -158 erhalten wurde, wurde eine Möglichkeit zur Spaltung der Benzylether getestet, um das Isomer (\pm) -177, oder nach Möglichkeit das in 13-Position chlorierte Produkt, biologisch zu testen.



Schema 3.38: Versuch der Benzylspaltung an (\pm) -172.

Es kam jedoch unter den etablierten Bedingungen mit Bortrichlorid (vgl. Tauber^[164, 223] und Abschnitt 3.3.1.4) zur Bildung eines komplexen Gemischs, aus dem aufgrund der sehr geringen Ansatzgröße (ca. 2 mg) kein definiertes Produkt charakterisiert werden konnte (Schema 3.38).

Das gewünschte Isoster von 14-Deoxy-14-methyloxacyclododecindion ((\pm) -128) mit spiroverknüpftem Cyclopropanring an Position C-14 konnte nicht synthetisiert werden. Weitere synthetische Untersuchungen zum Aufbau von (\pm) -158 konnten aus zeitlichen

Gründen nicht mehr unternommen werden, da die in diesem Abschnitt 3.3.4 gesammelten Ergebnisse den zeitlichen Abschluss dieser Doktorarbeit darstellten.

3.4 Biologische Evaluierung der synthetisierten Makrolactone

3.4.1 In-vitro-Studien

Die biologischen Aktivitäten der während dieser Doktorarbeit hergestellten Endverbindungen (Abbildung 3.13 B) wurden von [REDACTED] und [REDACTED] in der Arbeitsgruppe um [REDACTED] am Institut für Molekulare Biotechnologie und Systembiologie der Technischen Universität Kaiserslautern untersucht. In Reporteragen-Assays (vgl. Abschnitt 1.2.3) wurde die inhibitorische Wirkung auf die entzündlichen TGF- β /Smad- bzw. Jak/STAT-Signalwege bestimmt. Für das Aufstellen von Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurden die in Abbildung 3.13 A gezeigten, in früheren Arbeiten evaluierten, Makrolactone ebenfalls berücksichtigt. Angegeben wird die inhibitorische Aktivität aller getesteten Verbindungen als IC_{50} -Wert in der Einheit $nmol \cdot L^{-1}$. Dieser Wert gibt die Substanzkonzentration an, bei der eine halbmaximale Hemmung des untersuchten Signalwegs erreicht wird.^[254]

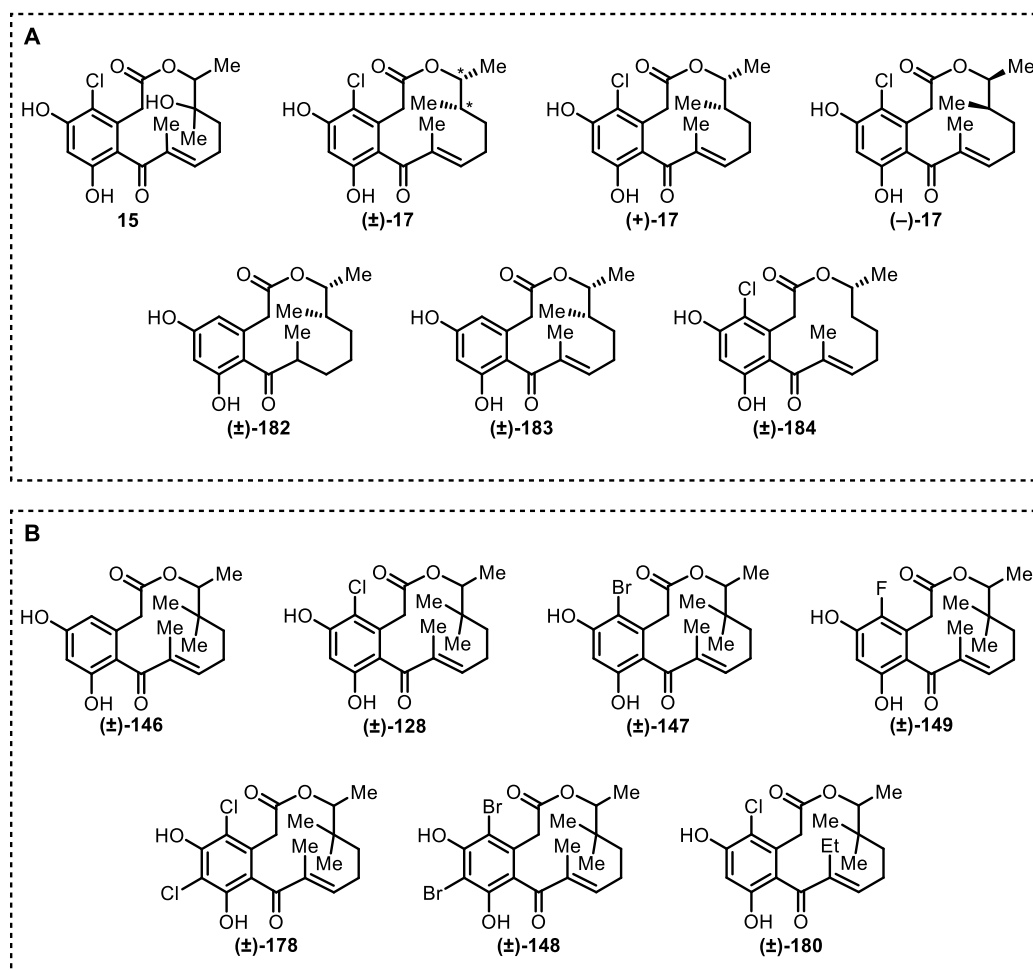


Abbildung 3.13: A: In früheren Arbeiten evaluierte Makrolactone; B: Im Rahmen dieser Arbeit getestete Verbindungen.

Die wirksamsten natürlichen Vertreter sind Oxacyclododecindion (**15**) und 14-Deoxyoxacyclododecindion (**17**) (Tabelle 3.7).^[45, 134] Das synthetisch hergestellte Makrolacton **17** besaß vermutlich aufgrund einer höheren Reinheit eine deutlich höhere Aktivität als der aus *Exserohilum rostratum* isolierte Naturstoff.^[133]

Die Bedeutung der Doppelbindung zwischen C-10 und C-11 wird durch Vergleich der 4-Dechlor-Verbindungen (\pm)-**182** und (\pm)-**183** deutlich. Mit IC₅₀-Werten im mikromolaren Bereich ist das 10,11-gesättigte Makrolacton (\pm)-**182** in seiner Wirkung vergleichsweise unbedeutend.^[55, 164-165] Aufgrund der hohen Ringspannung hat die Doppelbindung einen starken Einfluss auf die Konformation des Zwölfrings und somit auf die dreidimensionale Molekülüberstruktur. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass die Doppelbindung das Ziel eines nucleophilen Angriffs durch das biochemische Target sein könnte.^[126]

Anhand von 14-Deoxyoxacyclododecindion (**17**) wird zudem eine Abhängigkeit von der Stereochemie an C-14 und C-15 deutlich. Das (+)-Enantiomer **17** zeigt für die STAT6-regulierte Genexpression eine um den Faktor 17 und für die Smad2/3-Zielgene eine um den Faktor 27 stärkere Inhibition als das (-)-Enantiomer (-)-**17**.

Tabelle 3.7: IC₅₀-Werte der getesteten Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs auf die entzündlichen Jak/STAT- bzw. TGF- β /Smad-Signalwege.

Verbindung	pGL3-TK-7xN ₄ (STAT6) (IC ₅₀)/nmol L ⁻¹	(CAGA) _n MPL-Luc (Smad2/3) (IC ₅₀)/nmol L ⁻¹
Oxacyclododecindion (15) ^[45, 134]	67.8 ± 5.4	135.6 ± 13.6
(\pm)- 17 ^[133]	59.5 ± 2.8	138.9 ± 5.7
(+)- 17 (isoliert) ^[131]	140.0 ± 5.2	198.2 ± 7.8
(+)- 17 (synthetisch) ^[133]	20.1 ± 1.4	90.1 ± 9.6
(-)- 17 ^[133]	343.0 ± 1.2	2400 ± 11.6
(\pm)- 182 ^[55]	8000 ± 1100	9000 ± 1200
(\pm)- 183 ^[164]	138.2 ± 9.4	524.5 ± 15.7
(\pm)- 184 ^[60]	103.3 ± 5.0	171.2 ± 4.7
(\pm)- 146	264.7 ± 21.1	87.2 ± 30.1
(\pm)- 128	79.1 ± 27.3	30.0 ± 10.9
(\pm)- 147	177.5 ± 4.9	381.7 ± 26.7
(\pm)- 149	442.4 ± 28.5	1264 ± 11.4
(\pm)- 178	1017 ± 17.4	4623 ± 12.5
(\pm)- 148	379.4 ± 12.2	852.7 ± 10.2
(\pm)- 180	105.0 ± 23.6	519.9 ± 13.1

Alle Werte sind normiert auf die Aktivität des konstitutiv aktiven Vektorplasmids pRL-EF1 α -DsRed.

Während dieser Doktorarbeit wurde durch das Einführen einer zweiten Methylgruppe zunächst der Einfluss der Substituenten an C-14 näher untersucht. Alle in Abbildung 3.14 dargestellte Verbindungen sind, mit IC₅₀-Werten kleiner als 200 nM, Inhibitoren der untersuchten Signalwege, wobei die Makrolactone (\pm)/(+)-**17**, **15** und (\pm)-**128** mit C-14-Substituenten im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung (\pm)-**184** etwas niedrigere Werte aufweisen. Das neue Derivat (\pm)-**128** zeigt mit einem herausragenden IC₅₀-Wert von 30.0 nM die bisher höchste Inhibition der Expression Smad2/3-vermittelter Zielgene. Die Antwort von (\pm)-**128** auf den STAT6-Signalweg ist vergleichbar mit der von

Oxacyclododecindion (**15**). Der stärkste Inhibitor für STAT6 bleibt (+)-14-Deoxyoxacyclododecindion (+)-**17**. Bemerkenswert ist, dass die 14,14-Dimethylverbindung (\pm)-**128** als Racemat ähnlich starke Wirkungen erzielen kann wie die (+)-Enantiomere von **15** und **17**. Es ist daher denkbar, dass die Aktivität des (**15R**)-Enantiomers von **128** noch höher liegen könnte. Die Ergebnisse zeigen, dass die tertiäre Hydroxygruppe in Oxacyclododecindion für seine Wirkung nicht zwingend erforderlich ist. Sie geht demnach vermutlich keine spezifische Wechselwirkung (z.B. Wasserstoffbrücke) mit dem Target-Protein ein. Die unterschiedlichen IC₅₀-Werte könnten sich durch leichte Polaritätsunterschiede und geringfügige Konformationsänderungen des Zwölfrings erklären lassen.

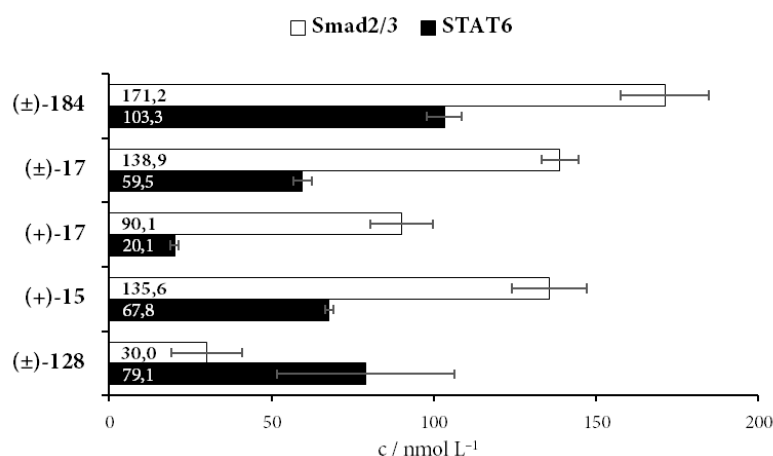


Abbildung 3.14: Einfluss der Substituenten an C-14: IC₅₀-Werte des an C-14 unsubstituierten (\pm)-**184**, der monosubstituierten Makrolactone (\pm)-14-Deoxyoxacyclododecindion ((\pm)-**17**) und (+)-14-Deoxyoxacyclododecindion ((+)-**17**), sowie der disubstituierten Verbindungen Oxacyclododecindion (**15**) und 14-Deoxy-14-methylderivats (\pm)-**128**.

Da die synthetisch gut zugängliche 14,14-Dimethylverbindung (\pm)-**128** herausragende IC₅₀-Werte zeigte, wurde sie als Referenz für alle weiteren Modifikationen herangezogen. Im nächsten Schritt wurde das Halogenatom an C-4 variiert (Abbildung 3.15). Sowohl die nicht-halogenierte Verbindung (\pm)-**146**, als auch die bromierte Verbindung (\pm)-**147**, zeigen drastisch erhöhte IC₅₀-Werte. Dies kann zum einen durch Polaritätsunterschiede und zum anderen durch eine veränderte Sterik erklärt werden. Aufgrund der Nähe zur räumlich benachbarten Esterfunktion könnte es in Abhängigkeit von der Größe des Substituenten zu einer Verdrehung der Bindungen von C-1 bis C-4, woraus Konformationsänderungen des gesamten Zwölfrings resultieren.⁷ Mit dem Austausch des Chlor- durch ein Fluoratom geht die inhibitorische Wirkung insbesondere hinsichtlich der Smad2/3-vermittelten Genexpression verloren (Verbindung (\pm)-**149**). Dies ist ein überraschender Befund, da Fluoratome wegen ihres ähnlichen Raumsprungs in der Medizinalchemie als Isostere für Wasserstoffatome eingesetzt und durch einen Austausch in der Regel nur geringfügige Wirkungsänderungen beobachtet werden.^[77, 255] Zu erwarten gewesen wären IC₅₀-Werte in der gleichen Größenordnung wie die der nicht-halogenierten

⁷ Einen Hinweis darauf gibt die Kristallstruktur von (\pm)-**128** (vgl. Abbildung 3.8 und die entsprechenden Erläuterungen), bei der das Estercarbonyl zur C(4)-Cl-Bindung und π -Ebene des Aromaten deutlich verdreht ist.

Verbindung (±)-146. Ein Grund für die starke Abweichung konnte bislang nicht ermittelt werden.

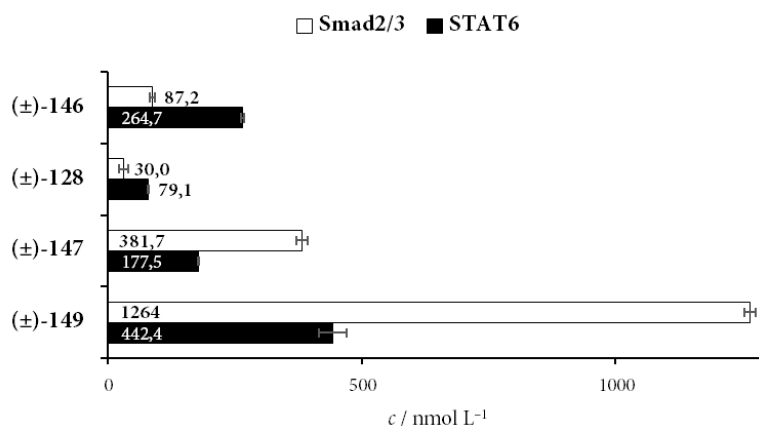


Abbildung 3.15: Einfluss des Halogensubstituenten an C-4: IC₅₀-Werte der 14-Dechlor-14,14-dimethyl-Verbindung (±)-146 sowie der 4-Chlor-, 4-Brom- und 4-Fluor-Derivate (±)-128, (±)-147 und (±)-149.

Als Nebenprodukte der elektrophilen Chlorierung und Bromierung an (±)-146 wurden die an C-4 und C-6 doppelt-halogenierten Verbindungen (±)-178 und (±)-148 erhalten. Insbesondere das doppelt-chlorierte Makrolacton (±)-178 zeigt mit IC₅₀-Werten im mikromolaren Bereich einen vollständigen Wirkverlust (Abbildung 3.16). Auch das doppelt-bromierte Produkt (±)-148 ist auf beiden Signalwegen um den Faktor 2 weniger wirksam als die einfach-bromierte Verbindung (±)-147. Die zusätzlichen Halogenatome sind zum einen sterisch deutlich anspruchsvoller als ein Wasserstoffatom und erhöhen zudem die Lipophilie des aromatischen Molekülteils. Vermutlich reduziert ein Zusammenspiel dieser beiden Einflüsse die Wechselwirkung mit dem biochemischen Target.

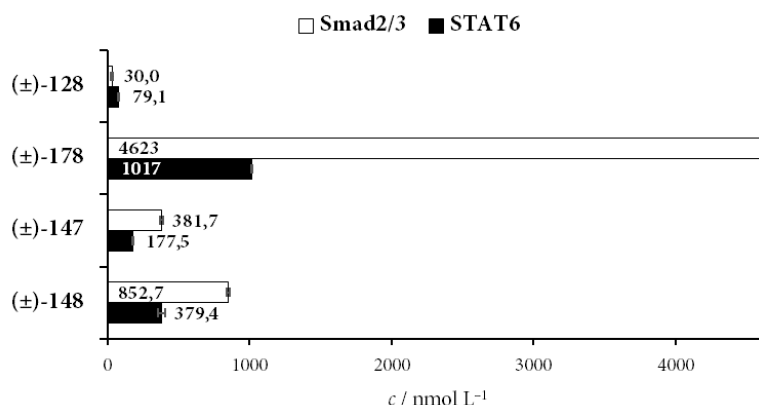


Abbildung 3.16: Effekt eines zweiten Halogenatoms an C-6: IC₅₀-Werte der einfach und doppelt-chlorierten Verbindungen (±)-128 bzw. (±)-178, sowie der bromierten Derivate (±)-147 bzw. (±)-148.

Als letzte Modifikation wurde der Methylrest an C-10 durch einen sterisch etwas anspruchsvolleren Ethylrest ausgetauscht (Abbildung 3.17). Der IC₅₀-Wert auf die Smad2/3-gesteuerte Genexpression erhöht sich hierbei deutlich von 30 auf rund 520 nM, wohingegen der Effekt auf den STAT6 mit einer Erhöhung um den Faktor 1.3 vergleichsweise gering ausfällt. Der Ethylsubstituent bewirkt eine leichte

Konformationsänderung des Zwölfrings (vgl. hierzu die Kristallstrukturen von (\pm)-**145** in Abbildung 3.6 und von (\pm)-**157** in Abbildung 3.9). Aufgrund eines etwas höheren positiven induktiven Effekts der Ethylgruppe ist zudem die Elektronendichte der benachbarten Doppelbindung zwischen C-10 und C-11 erhöht, wodurch ihre Reaktivität für einen möglichen nucleophilen Angriff durch das biochemische Target gesenkt wird.

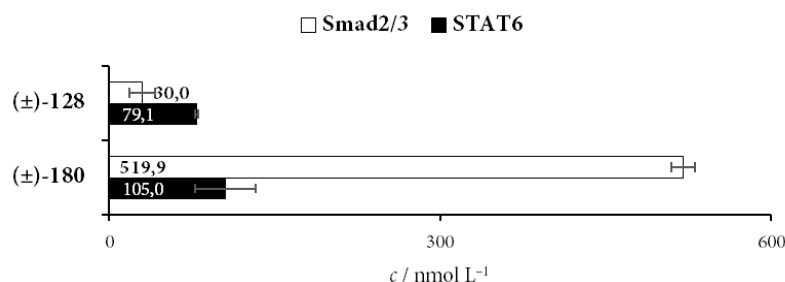


Abbildung 3.17: IC₅₀-Wert des 10-Ethyl-Derivats (\pm)-**180** im Vergleich zu 14-Methyl-14-deoxyoxacyclododecindion.

Von den neusynthetisierten Derivaten erwies sich 14-Deoxy-14-methyloxacyclododecindion ((\pm)-**128**) als ein Kandidat mit sehr hohem inhibitorischen Potenzial auf die untersuchten inflammatorischen Signalwege. Die Aktivität konnte durch keine der zusätzlichen Modifikationen an C-4, C-6 oder C-10 weiter gesteigert werden. Generell wirken sich Veränderungen im Substitutionsmuster unterschiedlich stark auf die beiden Signalwege aus. Die Aktivität des TGF- β -induzierten Smad2/3-abhängigen Signalweg wurde durch alle Veränderungen stärker beeinflusst, als die durch IL-4-induzierte STAT6-vermittelte Genexpression.

3.4.2 In-vivo-Untersuchungen

Oxacyclododecindion (**15**) zeigte in einem murinen Modell für *Lupus erythematoses* eine Verbesserung der durch Entzündungen und Fibrosen hervorgerufenen Nierenschädigung („Lupusnephritis“). Histologische Untersuchungen des Nierengewebes zeigten eine verringerte Kollagenansammlung, die für Gewebefibrosen verantwortlich ist. Zudem wurde die Genexpression verschiedener Entzündungsmediatoren herunterreguliert.^[135] Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der In-vitro-Studien wurde 14-Methyl-14-deoxyoxacyclododecindion (\pm)-**128** im gleichen Mausmodell untersucht. Die Tierversuche wurden von [REDACTED] und [REDACTED] in den Arbeitsgruppen um [REDACTED] und [REDACTED] an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

Hierfür wurden MRL-*Fas*^{lpr}-Mäuse, die ab einem Alter von ca. sechs Wochen lupusähnliche Syndrome entwickeln, drei Wochen lang mit (\pm)-**128** in einer Dosis von 1 mg/kg als Lösung in PBS/EtOH (9:1) behandelt. Die Behandlung fand jeweils an fünf aufeinander folgenden Tagen gefolgt von zwei Tagen Pause statt. Eine Kontrollgruppe erhielt das Lösungsmittel ohne Wirkstoff. Am Ende der Behandlungszeit wurden die Mäuse sakrifiziert und das Nierengewebe auf entzündliche Marker (TNF- α , IFN- γ , IL-6, S100A8 und CD68) hin untersucht.

Die mit Oxacyclododecindion ((±)-15 beobachteten, positiven Ergebnisse konnten bislang mit (±)-128 nicht erreicht werden. Aufgrund einer geringen Anzahl von Versuchstieren und einer dadurch bedingten hohen Streuung der Ergebnisse, wird der Versuch wiederholt. Die Ergebnisse hierfür standen zum Zeitpunkt der Einreichung dieser Dissertation aus.

Die 14,14-Dimethylverbindung (±)-128 wurde zudem in der Arbeitsgruppe von [REDACTED] in einem Mausmodell für Asthma bronchiale, einer entzündlichen Krankheit der Atemwege^[1], untersucht. In BALB/c-Mäusen wurde zunächst eine asthmaähnliche Entzündungsreaktion hervorgerufen. Hierfür wurden den Mäusen mit Ovalbumin- und Lipopolysaccharid (LPS)-sensitivierte BMDC's (*bone marrow-derived dendritic cells*), also Zellen, die nach erneutem Kontakt mit Ovalbumin und LPS eine Immunreaktion auslösen, in den Atemwegen verteilt. Nach zehn Tagen wurde durch Vernebelung eines Ovalbumin/LPS-haltigen Aerosols die Entzündung der Atemwege ausgelöst (dreimal im Abstand von zwei Tagen).^[256] Ab dem Tag vor der Verabreichung der BMDC's wurden die Mäuse mit einer täglichen, intravenösen Gabe von 1 mg/kg Körpergewicht 14-Methyl-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-128) behandelt. Sieben Tage nach der ersten Ovalbumin/LPS-Vernebelung wurden die Mäuse sakrifiziert. Die Auswertung erfolgte mit den noch lebenden Mäusen durch Messung der *enhanced pause* (Penh) in einem Ganzkörper-Plethysmographen^{[257],8} und nach der Sakrifizierung durch immunhistologische Untersuchungen. Im Vergleich zu den Kontrollgruppen wurde mit (±)-128 in der angewendeten Darreichungsform keine signifikante Änderung der Entzündungsmarker festgestellt.

⁸ Bei der Ganzkörper-Plethysmographie handelt es sich um einen Lungenfunktionstest, bei dem das Atemvolumen quantifiziert wird.

3.5 Bestimmung von Absolutkonfigurationen durch chiroptische Methoden

3.5.1 Circulardichroismus-Spektroskopie

Als Circulardichroismus bezeichnet man die unterschiedliche Absorbanz (A) rechts- und linkspolarisierten Lichts verschiedener Wellenzahlen ($\tilde{\nu}$) durch ein optisch aktives, chirales Molekül:

$$\Delta A(\tilde{\nu}) = A_L(\tilde{\nu}) - A_R(\tilde{\nu}).$$

Unter Berücksichtigung der molaren Probenkonzentration (c) sowie der Weglänge (l) ergibt sich die molare Absorption (ϵ):

$$\Delta\epsilon(\tilde{\nu}) = \frac{A_L(\tilde{\nu}) - A_R(\tilde{\nu})}{c \cdot l} = \epsilon_L(\tilde{\nu}) - \epsilon_R(\tilde{\nu}).^{[258]}$$

Genutzt wird dieser Effekt u. a. zur spektroskopischen Aufklärung absoluter Konfigurationen kleiner, chiraler Moleküle und zur Charakterisierung supramolekularer Anordnungen wie helikaler oder faltblattartiger Strukturen.^[259-261] Für die Anregung der Moleküle und die Auslösung des Circulardichroismus kann Licht verschiedener Wellenlängen verwendet werden. Die am gängigsten und ebenso im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Methoden sind die *Vibrational-Circular-Dichroism*-Spektroskopie (VCD, Anregung durch IR-Strahlung) sowie die *Electronic-Circular-Dichroism*-Spektroskopie (ECD⁹, Anregung durch UV-Licht). Das generelle Messprinzip ist bei beiden Methoden sehr ähnlich und entspricht dem in Abbildung 3.18 gezeigten Aufbau.

Das von der Lichtquelle ausgesendete diffuse Licht wird zunächst durch ein Gitter (**LP**) linear polarisiert. Im photoelastischen Modulator (**PEM**) wird der zuvor in nur einer Ebene oszillierende elektronische Feldvektor circular polarisiert, d. h. er rotiert nun bei gleichbleibender Magnitude entweder im oder entgegen des Uhrzeigersinns um die Achse der Ausbreitungsrichtung.^[262] Dabei wird der Drehsinn hochfrequent zwischen links und rechts umgeschaltet. Der circularpolarisierte Lichtstrahl durchtritt nun die chirale Probe, wobei es zur oben beschriebenen, differentiellen Absorption kommt. Ein Detektor empfängt das aus der Probe kommende Eingangssignal, sowie das mit Hilfe eines Lock-in-Verstärkers korrelierte Signal aus dem PEM. Mit der Spektrometersoftware wird die Differenz der beiden eingehenden Signale berechnet und als CD-Kurve visualisiert.^[263-264]

⁹ Die CD-Spektroskopie wird begrifflich häufig mit ECD-Spektroskopie gleichgesetzt, da diese die am weitesten verbreitete Methode dieser Art ist.

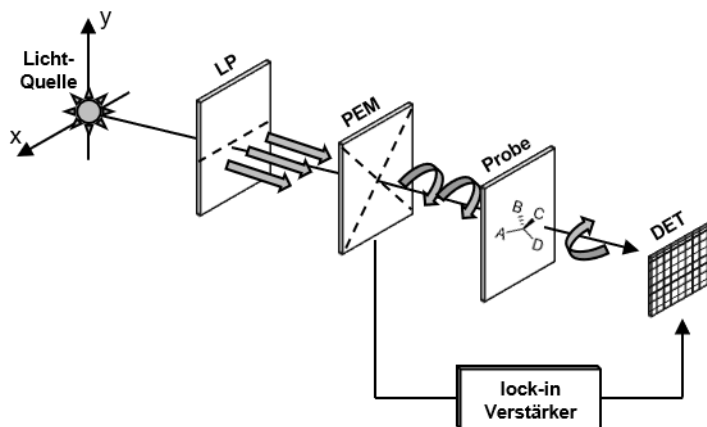


Abbildung 3.18: Schematischer Aufbau eines CD-Spektrometers. **LP**: Linearpolarisator, **PEM**: Photoelastischer Modulator zur Circularpolarisation, **DET**: Detektor. In Anlehnung an Merten.^[263]

Das erhaltene CD-Spektrum ist ohne eine Referenz nicht aussagekräftig. Die Auswertung von ECD-Spektren erfolgt bis heute oftmals rein empirisch durch den Vergleich von Spektren ähnlicher Verbindungen und durch Interpretation des Cotton-Effekts^[265]. Der Cotton-Effekt beschreibt die Form des CD-Signals an einer UV-Absorptionsbande des untersuchten Moleküls. Als positiven Cotton-Effekt bezeichnet man einen bis zu einem Maximum aufsteigenden Verlauf der CD-Kurve in Richtung sinkender Wellenlänge, der nach einem Nulldurchgang ein Minimum erreicht und schließlich zur Nulllinie zurückkehrt. Beim negativen Cotton-Effekt wird erst ein Absorptionsminimum und dann ein Maximum durchlaufen.^[262]

Eleganter ist die Auswertung durch den Vergleich der experimentellen Spektren mit computerchemisch errechneten Simulationen (Abbildung 3.19).

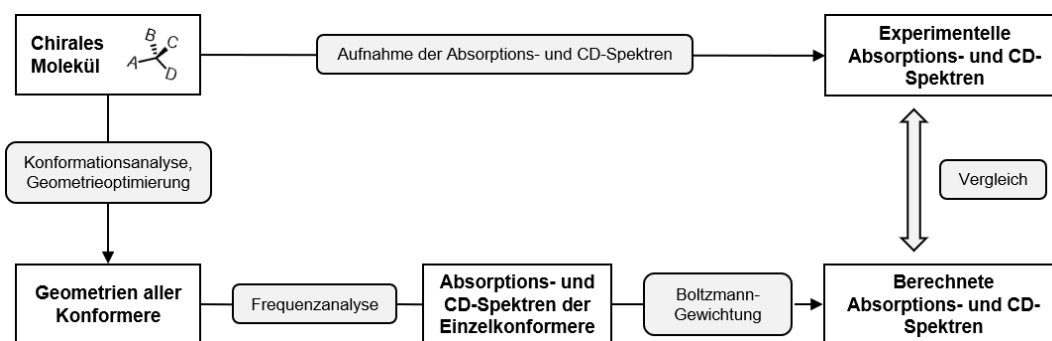


Abbildung 3.19: Ermittlung der absoluten Konfiguration eines chiralen Moleküls durch Vergleich experimenteller und simulierter Absorptions- und CD-Spektren. Abgewandelt von Merten.^[263]

Da insbesondere die VCD-Spektren stark konformationsabhängig sind, muss vor der Berechnung der Spektren zunächst eine sorgfältige Konformationsanalyse sowie eine Geometrieoptimierung des untersuchten Moleküls durchgeführt werden. Hierfür wird entlang der Potentialhyperfläche nach (lokalen) energetischen Minima gesucht. Werden mehrere Konformere gefunden (je nach Größe und Komplexität des Moleküls sind dies oft mehrere Hundert), wird die Suche stufenweise auf höheren Rechenniveaus verfeinert, bis ein Satz an Konformeren erhalten wird, der energetisch maximal um etwa 5 kcal/mol

vom energetisch niedrigsten Konformer abweicht. Anschließend werden für jedes dieser relevanten Konformere die Banden der Absorptions- und CD-Spektren einzeln berechnet. Um daraus das Gesamtspektrum zu erzeugen werden die Einzelspektren nach Boltzmann gewichtet.^[264] Das Resultatspektrum kann nun mit den experimentellen Daten verglichen werden.

Ein für die Berechnung von CD-Spektren häufig genutztes Verfahren basiert auf der Dichtefunktionaltheorie (DFT). Sie beschreibt die Gesamtenergie eines Moleküls mithilfe der von den drei Raumkoordinaten abhängigen Elektronendichte. DFT-Methoden setzen sich aus einem Hybridfunktional (z. B. B3LYP^[266-267], B3PW91^[266-267], ω B97XD^[268], M06-2X^[269]) und einem Basissatz (z. B. 6-31G, 6-311G(d,p), def2-TZVPP) zur Berechnung der thermodynamischen Eigenschaften des Moleküls zusammen. Bei CD-Experimenten in Lösung müssen in der Geometrieoptimierung zudem Solvatationseffekte bedacht werden. Vor allem die Berücksichtigung der Effekte sehr polarer Lösungsmittel ist kompliziert und noch immer mit einem hohen rechnerischen Aufwand verbunden. Lösungsmittelleffekte, die aus wenig gerichteten Wechselwirkungen resultieren, können mit Solvatationsmodellen (z. B. IEFPCM^[270], COSMO^[271], SMD^[272]) erfasst werden. Implementiert sind die genannten Rechenmethoden in Programmen wie Gaussian, Turbomole oder Spartan.^[264]

Die erhaltenen Übereinstimmungen zwischen experimentellen und simulierten Spektren können sich je nach der Beschaffenheit des untersuchten Moleküls und der verwendeten Rechenmethode deutlich unterscheiden, weshalb häufig verschiedene Methoden oder Rechenniveaus ausprobiert werden. Bisher existieren keine breit anwendbaren Richtlinien, die eine zuverlässige Vorhersage erlauben, welches Hybridfunktional und welcher Basissatz für die Beantwortung einer Fragestellung geeignet sind.

Auch wenn die experimentellen und theoretischen Grundprinzipien der VCD- und ECD-Spektroskopie sehr ähnlich sind, besitzen beide Techniken einige Charakteristika, die sie für manche Anwendungen mehr oder weniger prädestinieren.

3.5.1.1 VCD-Spektroskopie

Die theoretische Grundlage der VCD-Spektroskopie wurde intensiv von Stephens studiert.^[261, 273-275] Die Absorption der IR-Strahlung basiert auf einer Schwingungsanregung der chemischen Bindungen im sog. Fingerprint-Bereich, der einem Wellenzahlenbereich von 1800–800 cm^{-1} entspricht. Daher ist grundsätzlich jedes chirale organische Molekül VCD-aktiv. Da der Fingerprint-Bereich eines organischen Moleküls meist viele Absorptionsbanden aufweist, ist die Informationsdichte, die aus einem VCD-Spektrum erhalten werden kann, vergleichsweise hoch. Es sind jedoch einige Einschränkungen zu beachten: Das VCD-Signal ($\Delta\epsilon$) ist mit einer Größenordnung von $\pm 10^{-2} \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ etwa um einen Faktor 10^4 – 10^5 geringer als das des unpolarisierten IR-Signals der gleichen Probe. Der Effekt ist also sehr gering. Die Probe muss daher recht konzentriert (i.d.R. mehrere Milligramm Substanz in weniger als 50 μL) in einem VCD-geeigneten Lösungsmittel löslich sein. Um die o.g. Schwierigkeiten bei der Berechnung von Solvatationseffekten zu

umgehen, werden als Lösungsmittel bevorzugt CCl_4 oder CDCl_3 , ferner CD_3CN und $\text{DMSO-}d_6$ verwendet. Für die Detektion werden empfindliche, mit flüssigem Stickstoff gekühlte Quecksilber–Cadmium–Tellurid-Detektoren eingesetzt.^[264] Zur Kompensation des geringen Signals erfolgt eine akkumulative Aufnahme der Spektren, was mit einer langen Messzeit (ca. 7 Stunden pro Messung) einhergeht.

3.5.1.2 ECD-Spektroskopie

Die notwendige Voraussetzung zur ECD-Spektroskopie ist, dass die Probensubstanz ein Chromophor für den untersuchten Wellenlängenbereich von 180–450 nm besitzt, da die Anregung auf elektronischen $\pi \rightarrow \pi^*$ sowie $n \rightarrow \pi^*$ -Übergängen beruht.^[262] Dies schließt die Anwendung für alle nicht-UV-aktiven Verbindungen aus. Die Anzahl an UV-Absorptionsbanden ist i.d.R. wesentlich niedriger als die Anzahl an IR-Banden im Fingerprint-Bereich. ECD-Spektren besitzen daher eine geringere Signalaufösung. Allerdings ist die Amplitude des ECD-Signals ($\Delta\epsilon$) um zwei bis drei Größenordnungen höher als die des VCD-Signals. Die Signalintensität sinkt, wenn das Stereozentrum nicht in enger Nachbarschaft zum absorbierenden Chromophor liegt. Die Messung erfolgt in stark verdünnten Lösungen (niedriger millimolarer Bereich), was Löslichkeitsprobleme minimiert. Typische Lösungsmittel sind MeOH, CH_3CN oder CHCl_3 .^[259] Die DFT-Simulationen von ECD-Spektren gestalten sich aufwendiger, da neben den Grundzuständen auch die angeregten Zustände berücksichtigt werden müssen.^[276-277]

3.5.2 Untersuchung synthetischer Cannabinoide

3.5.2.1 Synthetische Cannabinoide

Im Jahr 2008 tauchte auf dem europäischen Markt mit „Spice“ die erste von vielen Kräutermischungen auf, die sich als legale Alternative zu Marihuana unter Drogenkonsumenten großer Beliebtheit erfreuen („Spice-Phänomen“).^[278-279] Dabei handelt es sich um getrocknete, nicht-psychoaktive Kräuter, denen synthetische Cannabinoide zugemischt werden, die (noch) nicht unter das Betäubungsmittelgesetz fallen („legal highs“). Durch den Konsum dieser Kräutermischungen soll ein ähnlich berauscher Effekt wie durch Cannabis hervorgerufen werden. Offiziell werden die Mischungen als z.B. Raumerfrischer oder Badezusatz betitelt und vertrieben. Da der Gehalt der hochaktiven Inhaltsstoffe in den gehandelten Mischungen stark variiert und die erzeugte Wirkung von den Konsumenten vorab nicht beurteilt werden kann, bergen die Kräutermischungen ein hohes Gesundheitsrisiko. In den vergangenen zehn Jahren wurden den Ermittlungsbehörden immer wieder gesundheitliche Not- und sogar Todesfälle gemeldet, die auf den Konsum synthetischer Cannabinoide zurückzuführen waren.^[280-281]

Aufgrund der rasanten Verbreitung und einer beachtlich hohen Zahl an Meldungen¹⁰ an das europäische Frühwarnsystem für neue psychotrope Substanzen (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, EMCDDA)^[282] besteht unter den europäischen Ermittlungsbehörden eine enge Kooperation, um die Quellen und Vertriebswege der *legal*

¹⁰ Aktuell befinden sich 169 Cannabinoidrezeptor-Agonisten unter den 620 von der EMCDDA als neue psychoaktive Substanzen beobachteten Verbindungen.

highs aufzudecken und die kursierenden Substanzen in die Betäubungsmittelgesetze der Länder einzugliedern.^[283] Hierbei liefern sich die Gesetzgeber einen Wettlauf mit den Herstellern der synthetischen Cannabinoide, die mit immer neuen, geringfügigen Modifikationen nach und nach in den Verkehr gebracht werden.^[280]

Das erste synthetische Cannabinoid, das in diesem Zusammenhang an das europäische Frühwarnsystem gemeldet wurde, ist der Cannabinoidrezeptor-Agonist JWH-018 (**185**), der ursprünglich in einem pharmazeutischen Kontext evaluiert wurde (Abbildung 3.20).^[284] Von dessen Grundstruktur ausgehend wurde durch systematische Änderungen des N-Alkylrests, des stickstoffhaltigen, aromatischen Kerns, sowie des durch einen Linker verbrückten Naphthylrests nach dem Baukastenprinzip eine Bibliothek erstellt, von der bisher Substanzen aus 14 chemischen Cannabinoid-Familien sichergestellt wurden.^[282]

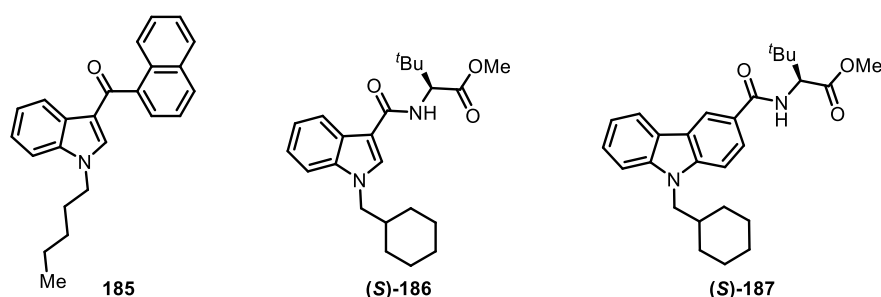


Abbildung 3.20: Strukturen der synthetischen Cannabinoide JWH-018 (**185**), MDMB-CHMICA ((**S**)-**186**) und MDMB-CHMCZCA ((**S**)-**187**).

Zwei dieser „weiterentwickelten“ synthetischen Cannabinoide sind das nach seinem semi-systematischen Namen bezeichnete **Methyl**dimethylbutanoat-**cyclohexyl**methylindol-carboxamid MDMB-CHMICA ((**S**)-**186**) sowie dessen Carbazol-Analogon MDMB-CHMCZCA ((**S**)-**187**). Sie unterliegen inzwischen dem Betäubungsmittelgesetz (BtMG).^{[285][286]}

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden MDMB-CHMICA- und MDMB-CHMCZCA-Proben aus durch behördlich sichergestellttem Drogenmaterial sowie aus Testkäufen auf ihre chiroptischen Eigenschaften hin untersucht. Die Projekte wurden in enger Zusammenarbeit mit [REDACTED] und [REDACTED] bearbeitet und sind bereits veröffentlicht.^[281, 287] Die Bereitstellung der Proben erfolgte durch [REDACTED] sowie [REDACTED] (Kriminaltechnisches Institut, Bundeskriminalamt Wiesbaden).

3.5.2.2 MDMB-CHMICA

Im ersten Teil dieser Kooperation sollte die absolute Konfiguration sowie die optische Reinheit von kursierendem MDMB-CHMICA (**186**) aufgeklärt werden. Hierfür stand „Reinsubstanz“ in Form eines weißen Pulvers aus einer durch luxemburgische Zollbehörden getätigten Sicherstellung zur Verfügung. Des Weiteren wurden Proben von sechs Testkäufen Spice-ähnlicher Kräutermischungen untersucht, aus denen von [REDACTED] - [REDACTED] das synthetische Cannabinoid extrahiert und gereinigt worden war.

Bei der NMR-spektroskopischen Auswertung der sichergestellten Substanz wurde die in Abbildung 3.20 dargestellte Molekülstruktur von **186** bestätigt.^[288] Ebenso wie JWH-018 (**185**) besitzt MDMB-CHMICA (**187**) einen substituierten Indolkern. Der N-Alkylrest besteht aus einer Cyclohexylmethyl-Gruppe. Anstelle des Naphthylrests besitzt MDMB-CHMICA eine Amidverknüpfung zu Methyl-*tert*-leucinat. Die Probe enthielt zudem geringe Mengen (ca. 1.5%, ermittelt durch Integration der NMR-Signale) eines Triethylammonium-Salzes, das vermutlich als Verunreinigung aus dem Herstellungsprozess hervorgeht. Sie wurde vor den chiroptischen Messungen durch präparative HPLC entfernt.

Abbildung 3.21 zeigt die ECD-Spektren der untersuchten Verbindung **186** in Acetonitril. Die durch zeitabhängige (*time dependent*, TD) DFT-Berechnungen erzeugte CD-Kurve (unten) zeigt nur eine sehr mäßige Übereinstimmung mit dem experimentell erhaltenen CD-Spektrum (oben). Zwar lässt der grundsätzliche Kurvenverlauf im Wellenlängenbereich zwischen 230 und 310 nm die berechnete (*S*)-Konfiguration vermuten, jedoch erlaubt der Wellenlängenbereich von 190 bis 230 nm keine eindeutige Aussage zur absoluten Konfiguration des Stereozentrums, da die Banden in diesem Bereich verschoben sind und z.T. entgegengesetzte Vorzeichen besitzen.

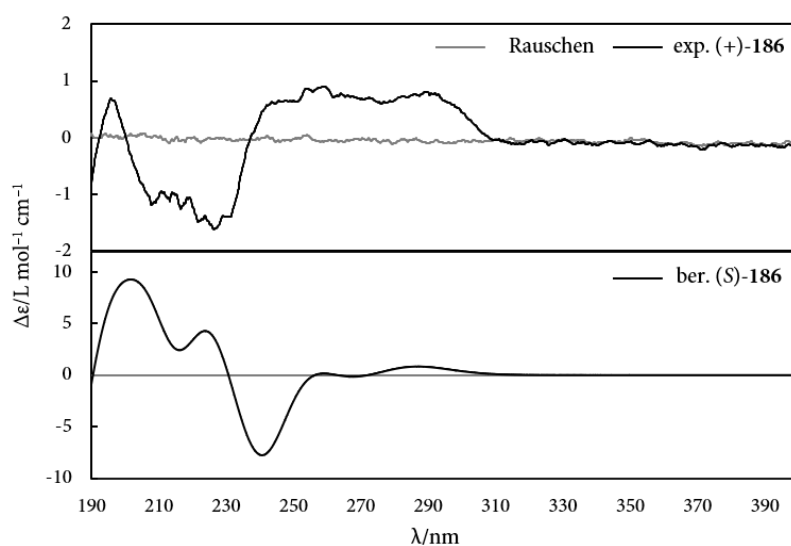


Abbildung 3.21: Gemessenes ECD-Spektrum von (+)-**186** (CH_3CN , oben) und mit DFT berechnetes Spektrum für (*S*)-**186** (Theorielevel: TD-B3LYP/6-311G(d,p)/IEFPCM//B3LYP/6-311G(d,p)/IEFPCM). Das experimentelle Spektrum wurde mit einem in der *Jasco*-Spektrometersoftware integrierten *Moving-Mean*-Algorithmus geglättet.

Eine höhere Übereinstimmung experimentell erhaltener und simulierter Signale zeigen die VCD-Spektren von **186** in Tetrachlorkohlenstoff (Abbildung 3.22). Insbesondere im Wellenzahlenbereich zwischen 1300 und 1000 cm^{-1} weisen Lage, Intensität und Vorzeichen der VCD-Banden in beiden Spektren eine große Ähnlichkeit auf und legen eine (*S*)-Konfiguration nahe. Im Bereich der Carbonylbanden (1655 und 1736 cm^{-1}) versagt die Simulation auf dem verwendeten Theorielevel (B3LYP/6-311G(d,p)/IEFPCM). Vermutlich ist dies auf intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen der Amid-Gruppe zurückzuführen, die rechnerisch schwer zu berücksichtigen sind.

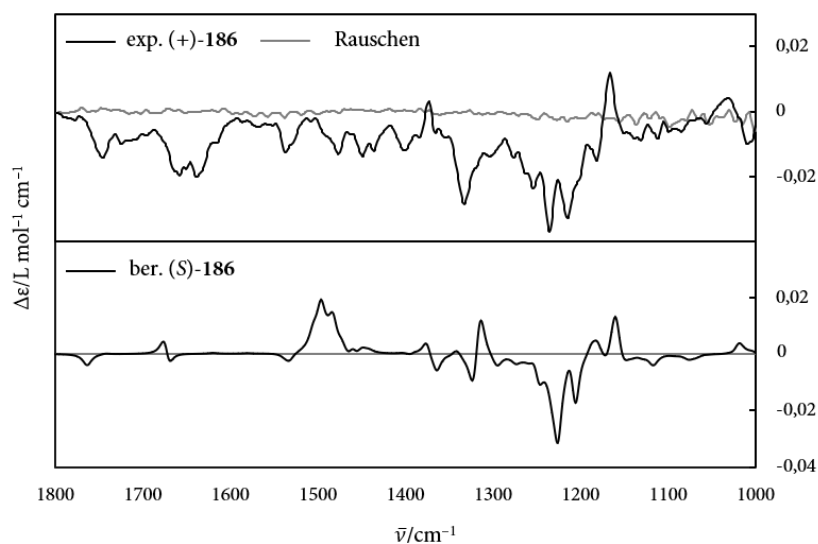


Abbildung 3.22: Gemessenes VCD-Spektrum von (+)-**186** (CCl_4 , oben) und mit DFT berechnetes Spektrum für (S)-**186** (Theorielevel: B3LYP/6-311G(d,p)/IEFPCM).

Die zweifelsfreie Bestätigung der (S)-Konfiguration gelang [REDACTED] durch Kristallisation eines Einkristalls aus Cyclohexan/Ethylacetat, der von [REDACTED] röntgenkristallographisch untersucht wurde. Alle MDMB-CHMICA-Proben aus den erworbenen Kräutermischungen zeigten zu Abbildung 3.21 analoge ECD-Spektren. Die optische Reinheit wurde von [REDACTED] durch chirale HPLC bestimmt. Als Referenz dafür wurde unter Einwirkung von Natriumethanolat das Racemat (\pm)-**186** hergestellt. Alle untersuchten Proben wiesen mit Enantiomerenüberschüssen >99.8% eine sehr hohe optische Reinheit auf.^[281, 289]

3.5.2.3 MDMB-CHMCZCA

MDMB-CHMCZCA wurde in zwei Testkäufen als „research chemical“ bei einem Onlineshop als „Reinsubstanz“ erworben. Mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie konnte die untersuchte weiße Substanz eindeutig als MDMB-CHMCZCA (**187**, Abbildung 3.20) charakterisiert werden, die zu einem geringen Anteil (ca. 1.5%) mit einem Triethylammonium-Salz verunreinigt war. Strukturell handelt es sich um das Carbazol-Analogon von MDMB-CHMICA (**186**).

Das für das (S)-Enantiomer simulierte ECD-Spektrum weicht deutlich von der in Acetonitril aufgenommenen ECD-Kurve von (+)-**187** ab (Abbildung 3.23). Die prinzipielle Kurvenform im Wellenlängenbereich von ca. 250 bis 300 nm ist ähnlich, doch sind die Positionen der ECD-Banden zueinander verschoben. Zwischen 200 und 240 nm besitzt das experimentelle Spektrum einen ausgeprägten, positiven Cotton-Effekt. Die ECD-Banden des simulierten Spektrums zeigen dagegen einen Wellenlängenversatz und entgegengesetzte Vorzeichen, was eine gesicherte Zuordnung anhand des benutzten Rechenmodells erschwert, bzw. unmöglich macht, wenn auch die kürzerwelligen Banden einbezogen werden. Weder durch Variieren der DFT-Funktionale und Basissätze noch durch den Tausch des Solvationsmodells konnte die Übereinstimmung erhöht werden.^[287, 289]

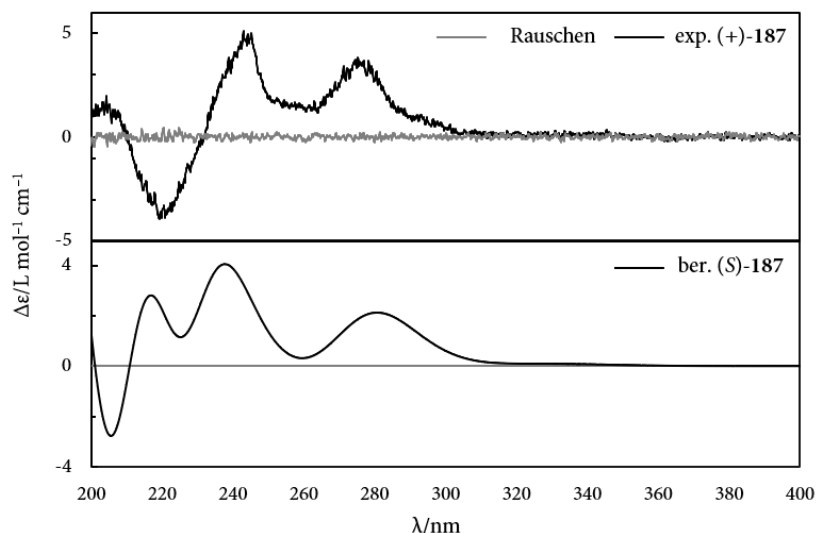


Abbildung 3.23: Gemessenes ECD-Spektrum von (+)-**187** (CH₃CN, oben) und mit DFT berechnetes Spektrum für (S)-**187** (Theorielevel: TD-B3LYP/6-311++G(d,p)/IEFPCM//B3PW91/6-311G(d,p)/IEFPCM).

Ebenso wie im Fall von MDMB-CHMICA ((S)-**186**) konnte in den in Tetrachlorkohlenstoff erzeugten VCD-Spektren eine wesentlich höhere Übereinstimmung zwischen experimentellen und berechneten Daten, insbesondere im Wellenzahlenbereich zwischen 1400 und 1000 cm⁻¹ erhalten werden. Auch hier weist die Berechnung leichte Schwächen in der Carbonylregion auf. Die prozentuale Übereinstimmung von 82.6% zwischen gemessenem und berechnetem Spektrum erlaubt die zuverlässige Zuordnung des (+)-Enantiomers als (S)-**187**. Eine (R)-Konfiguration konnte mit einem niedrigen Übereinstimmungswert von 2.55% ausgeschlossen werden.

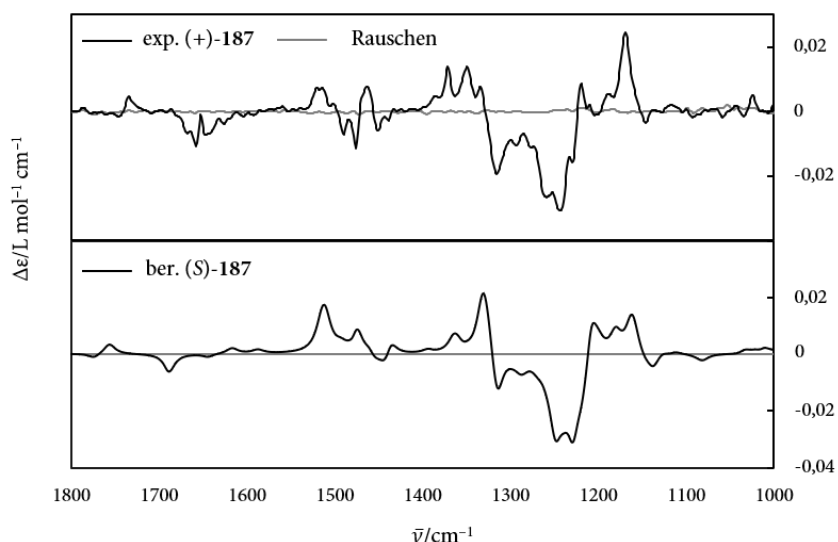


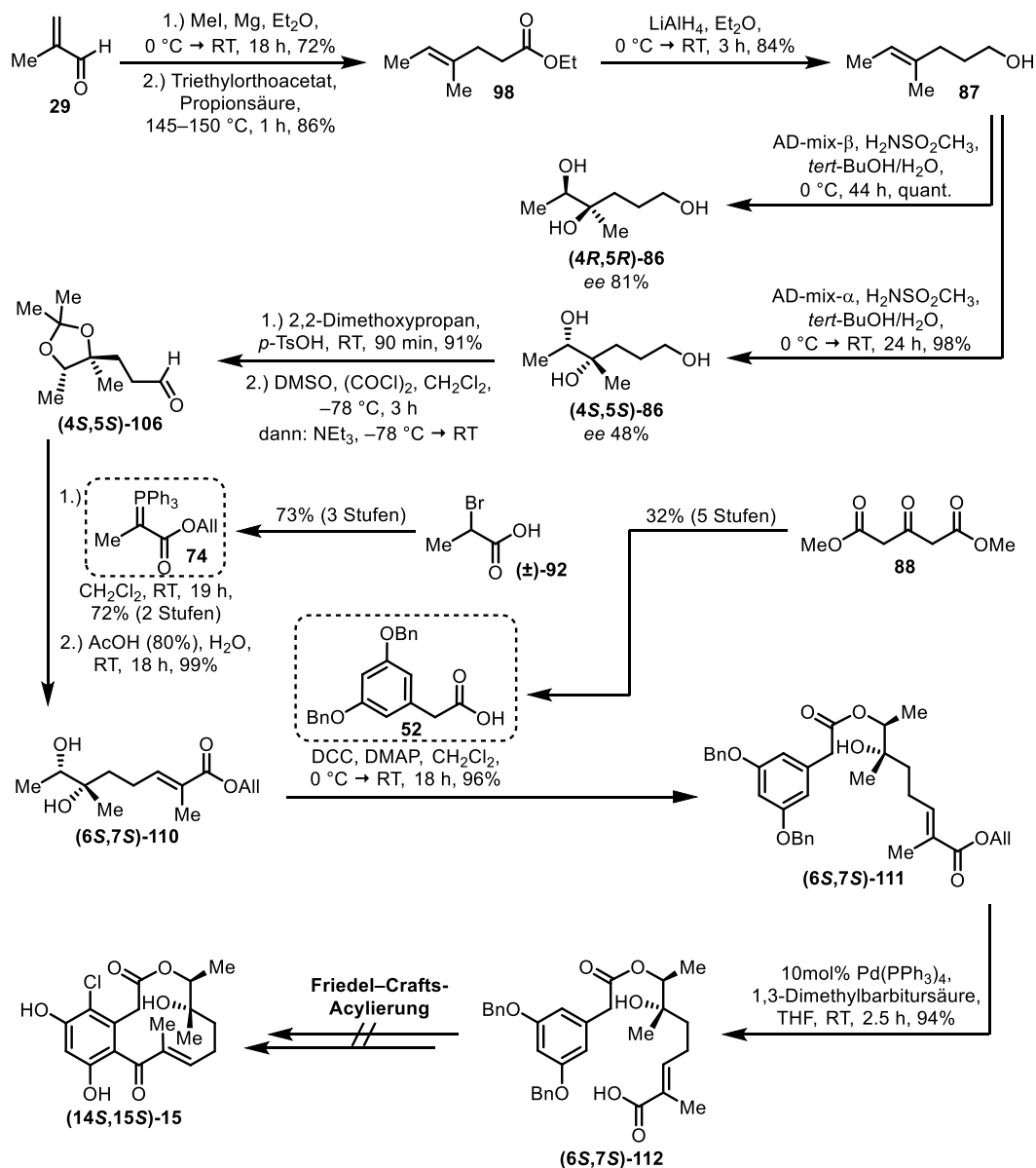
Abbildung 3.24: Gemessenes VCD-Spektrum von (+)-**187** (CCl₄, oben) und mit DFT berechnetes Spektrum für (S)-**187** (Theorielevel: B3PW91/6-311G(d,p)/IEFPCM).

Die (S)-Konfiguration von MDMB-CHMCZCA wurde mit einer Kristallstrukturanalyse eines aus Cyclohexan und Ethylacetat gewonnen Einkristalls von [REDACTED] und [REDACTED] bestätigt. Die Bestimmung der optischen Reinheit erfolgte analog zu

MDMB-CHMICA nach Herstellung des Racemats durch HPLC an chiralem Säulenmaterial. Die beiden als „*research chemicals*“ erworbenen Substanzen zeigten eine optische Reinheit von >99.0%. In diesem Zuge wurden zudem sechs MDMB-CHMCZCA-Proben untersucht, die aus Kräutermischungen bzw. einer harzähnlichen Matrix extrahiert worden waren. Mit Ausnahme des Letztgenannten (97.0%) besaßen alle anderen Proben einen *ee* von >99.0%, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass die unter die Kräuter gemischten synthetischen Cannabinoide aus der gleichen Herstellungsquelle stammen.^[287, 289]

4 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Doktorarbeit bestand in der Entwicklung einer enantioselektiven Totalsynthese des fungalen Naturstoffs Oxacyclododecindion (**15**), sowie in der Erstellung einer Substanzbibliothek nicht-natürlicher Derivate durch Variation der Substituenten an C-4, C-10 und C-14.



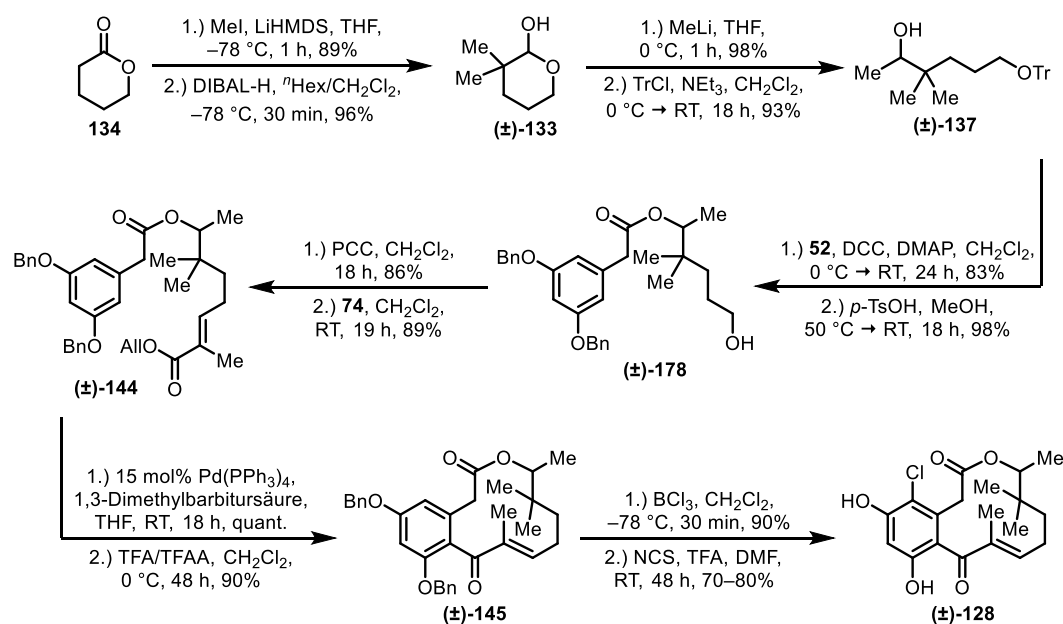
Schema 4.1: Studien zur enantioselektiven Totalsynthese von Oxacyclododecindion (**15**).

Anknüpfend an die von Tauber entwickelte Totalsynthese von (±)-14-Deoxyoxacyclododecindion ((±)-**17**) sollte die Friedel-Crafts-Acylierung als bisher einzige erfolgreiche Ringschlussmethode zum Aufbau des Zwölfring-Makrolactons auf die Synthese von Zielverbindung **15** übertragen werden. Hierfür wurde ausgehend von Methacrolein (**29**) in zehn linearen Stufen Carbonsäure **(6S,7S)-112** in einer Ausbeute von 29% dargestellt (Schema 4.1). Der geplante Ringschluss erwies sich trotz eines Screenings verschiedener

Acylierungsbedingungen als nicht geeignet. Es wurde entweder kein Umsatz, eine C-7-Epimerisierung von **112** oder die Bildung von Gemischen aus Eliminierungsprodukten beobachtet.

Da die unerwünschten Reaktionen aus der Reaktivität des freien Carbinols in saurer Umgebung resultierten, wurden verschiedene Strategien verfolgt, die freie Hydroxygruppe mit einer Benzylschutzgruppe zu versehen. Weder eine direkte Benzilylierung an Allylester (**6S,7S**)-**111**, noch ein Umweg, bei dem zunächst die primäre und sekundäre Hydroxygruppe an Hexantriol (**4R,5R**)-**86** geschützt wurden, um eine selektive Benzilylierung des tertiären Alkohols zu erreichen, verliefen erfolgreich.

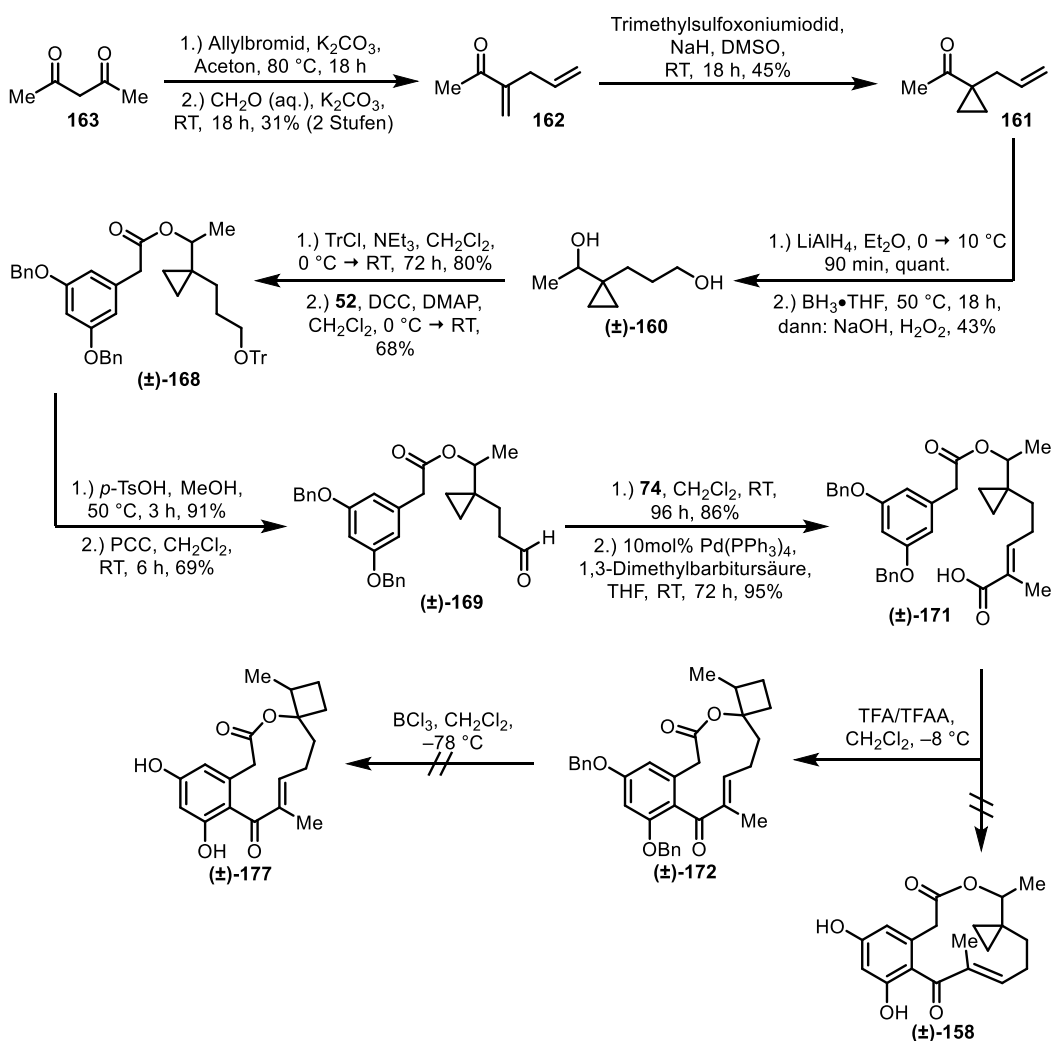
Während sich die Friedel–Crafts-Acylierung als ungeeignet für die Totalsynthese des Naturstoffs **15** erwies, konnte die Ringschlussmethode erfolgreich für racemische Synthesen nicht-natürlicher Oxacyclododecindion-Derivate angewendet werden (Schema 4.2).



Schema 4.2: Totalsynthese von (±)-14-Deoxy-14-methyloxacyclododecindion ((±)-**128**).

Ausgehend von δ-Valerolacton (**134**) wurde das offenkettige, Tritylgeschützte Hexandiol **(±)-137** hergestellt, das mit Phenyllessigsäure **52** unter Steglich-Bedingungen verestert werden konnte. Nach Deblockierung und Oxidation des primären Alkohols gelang die Einführung der (*E*)-konfigurierten Doppelbindung durch eine Wittig-Reaktion mit Phosphonium-Ylid **74**. Eine Palladium(0)-katalysierte Allylesterspaltung, führte zum Ringschluss-Precursor, der sich unter den von Tauber^[60] optimierten Acylierungs-Bedingungen in hohen Ausbeuten zyklisieren ließ. Die anschließende Entfernung der Benzylgruppen sowie die elektrophile Chlorierung am Aromaten verliefen problemlos, sodass das Naturstoffderivat **(±)-128** mit einer Gesamtausbeute von 30% über zwölf lineare, einfach durchzuführende Stufen hergestellt werden konnte. In der In-vitro-Evaluierung der inhibitorischen Eigenschaften auf die entzündlichen Jak/STAT- bzw.

Des Weiteren wurde das 10-Ethyl-Derivat (\pm)-**151** in einer zu Schema 4.2 analogen Reaktionssequenz hergestellt. Hierfür wurde beginnend mit 2-Brombuttersäure in einer dreistufigen Reaktionsfolge zunächst das ethylsubstituierte Phosphonium-Ylid **152** aufgebaut, das anschließend mit Aldehyd (\pm)-**135** umgesetzt wurde. Nach Entfernung der Allylschutzgruppe verlief die intramolekulare Friedel–Crafts-Acylierung unter den etablierten Bedingungen ebenso erfolgreich, wie die letzten beiden Synthesestufen hin zu (\pm)-**151**.



Schema 4.5: Versuche zur Totalsynthese des 14-Spirocyclopropyl-Derivats (\pm)-**158**.

Als weitere Modifikation wurde der Austausch der geminalen Dimethylgruppe an C-14 durch eine spiro-verknüpfte Cyclopropylgruppe angestrebt. Dazu wurde an Dienon **162** eine Johnson–Corey–Chaykovsky-Cyclopropanierung durchgeführt, aus dem nach einer Reduktions/Hydroborierungssequenz Hexandiol (\pm)-**160** hergestellt wurde. Aus diesem wurde in bekannter Reaktionsfolge in sechs Stufen Ringschluss-Precursor (\pm)-**171** synthetisiert. Unter den für die übrigen Ringschlüsse optimierten Acylierungsbedingungen entstand jedoch nicht die gewünschte spiro-[3.12]-Verbindung (\pm)-**158**, sondern das aus einer Cyclopropyl–Homoallyl-Umlagerung resultierende spiro-[4.11]-Produkt (\pm)-**172**.

Neben (\pm)-**128** wurden auch die Zielverbindungen (\pm)-**147**, (\pm)-**149** und (\pm)-**151**, sowie die doppelt-halogenierten Nebenprodukte (\pm)-**148** und (\pm)-**178** auf ihre inhibitorische Wirkung auf die IL-4-abhängigen Jak/STAT- sowie die TGF- β -kontrollierten TGF- β /Smad-Signalwege untersucht. Die biologische Aktivität von (\pm)-**128** konnte durch keine der durchgeführten Modifikationen weiter gesteigert werden.

Das Ziel weiterführender Arbeiten ist es, die Wirkweise der Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs aufzudecken. Der nächste Schritt besteht darin, die biochemischen Targets aufzuklären. Hierzu wurde bereits von Nina Vierengel ein 15-Propargyl-Derivat von (\pm)-**128** synthetisiert, das über eine Alkin-Azid-Clickreaktion, an einen PEG-Spacer gekuppelt werden konnte.^[290] Dieser wurde mit einer zweiten Clickreaktion an affinitätschromatographischem Säulenmaterial immobilisiert. Anhand eines *Pull-Down*-Assays sollen nun die Targetproteine der Makrolactone aus dem Lysat TGF- β - und IL-4-induzierter Zellen isoliert und aufgeklärt werden.

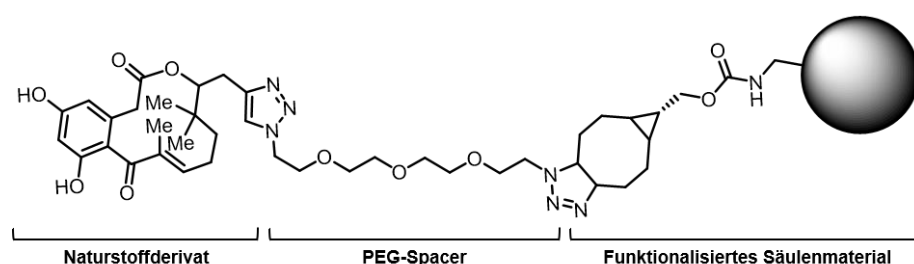


Abbildung 4.1: An affinitätschromatographisches Säulenmaterial gekoppeltes Oxacyclododecindion-Derivat für die Identifizierung des biochemischen Targets.

In einem Nebenprojekt dieser Doktorarbeit wurde die absolute Konfiguration sowie die optische Reinheit von Proben der synthetischen Cannabinoide MDMB-CHMICA ((*S*)-**186**) und MDMB-CHMCZCA ((*S*)-**187**) mittels VCD- und ECD-Spektroskopie bzw. anhand von chiraler HPLC ermittelt.

5 Experimenteller Teil

5.1 Arbeitstechniken und Geräte

5.1.1 Chemikalien und Lösungsmittel

Alle von kommerziellen Anbietern erworbenen Feinchemikalien und Lösungsmittel wurden, sofern nicht anders vermerkt, wie erhalten eingesetzt. Bei Bedarf wurden Lösungsmittel wie folgt absolutiert: Dichlormethan, Chloroform und Triethylamin wurden mehrere Stunden unter Stickstoffatmosphäre über Calciumhydrid zum Sieden erhitzt und vor der Benutzung frisch destilliert. Methanol wurde über Magnesiumspänen getrocknet. Diethylether, Benzol und Toluol wurden unter Zusatz von Benzophenon als Indikator mehrere Stunden bis zur Blaufärbung unter Stickstoffatmosphäre refluxiert und unmittelbar vor Benutzung destilliert. Die Absolutierung von Tetrahydrofuran erfolgte analog unter Verwendung von Kalium als Trockenmittel. Acetonitril, *N,N*-Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid wurden von der Firma *Acros Organics* in Gebinden mit *AcroSeal*®-Verschluss, gelagert über Molekularsieb 3 Å, bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet. Deuteriertes Chloroform wurde zur Neutralisation von Säurespuren über basischem Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe 1) aufbewahrt. Zum Entgasen von Lösungsmitteln wurden entweder im Wechsel unter Argonatmosphäre und im Feinvakuum drei „freeze-pump-thaw“-Zyklen durchgeführt oder es wurde für 30 min im Ultraschallbad Argon durch das Lösungsmittel geleitet. Lösungsmittel aus Reaktionsmischungen wurden unter Membranpumpenvakuum an einem Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C entfernt. Das vollständige Trocknen von Substanzen und das Entfernen hochsiedender Flüssigkeiten erfolgte an einer Drehschieberpumpe im Feinvakuum. Wässrige Lösungen und aus der Umkehrphasen-Chromatographie stammende Wasser/Acetonitril-Gemische wurden an einer *Alpha 2-4 LDplus*-Gefriertrocknungsanlage der Firma *Martin Christ* vom Lösungsmittel befreit.

5.1.2 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel (*DC Kieselgel 60 F₂₅₄*) oder Aluminiumoxid (*DC Aluminiumoxid 60 F₂₅₄, neutral*) beschichtete Aluminiumplatten mit Fluoreszenzindikator der Firma *Merck* benutzt. Als Laufmittel wurden Lösungsmittelgemische verwendet, deren Zusammensetzung in Volumenverhältnissen angegeben sind. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$), durch Entwicklung in einer Iod/Kieselgel-Kammer oder durch Anfärben mit einer der folgenden Färbelösungen:

- **Ninhydrin-Reagenz:** 0.3 g Ninhydrin, 100 mL EtOH, 2 mL AcOH
- **DNPH-Reagenz:** 6.0 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 150 mL abs. EtOH, 48 mL H₂O, 30 mL konz. H₂SO₄
- **Permanganat-Reagenz:** 3.0 g KMnO₄, 20 g K₂CO₃, 5 mL NaOH-Lsg. (5%), 300 mL H₂O
- **Vanillin-Reagenz:** 1.0 g Vanillin, 100 mL MeOH, 12 mL AcOH, 4 mL konz. H₂SO₄
- **Seebach-Reagenz:** 2.0 g Cer(IV)sulfat, 5.0 g Phosphormolybdänsäure, 190 mL H₂O, 12 mL konz. H₂SO₄

Die DC-Karten wurden in die Färbelösungen eingetaucht und mit einem Heißluftgebläse entwickelt.

Säulenchromatographie

Zur präparativen Säulenchromatographie wurde flashchromatographisch mit einem Stickstoffüberdruck bis zu 0.4 bar gearbeitet. Als stationäre Phase wurde Kieselgel (Korngröße 35–70 µm, *Acros Organics*) oder neutrales Aluminiumoxid (*Aluminiumoxid 90 neutral*, pH 7 ± 0.5, Aktivitätsstufe 1, *Macherey-Nagel*) benutzt. Als mobile Phasen dienten Lösungsmittelgemische, deren Zusammensetzung in Volumenverhältnissen angegeben sind. Die verwendeten Lösungsmittel Essigsäureethylester, Petrolether und Cyclohexan wurden in technischer Qualität erworben und vor der Benutzung über eine ca. 30 cm hohe Vigreux-Kolonnen destilliert.

Analytische HPLC

Zur Methodenentwicklung und zur Reaktionskontrolle mittels analytischer HPLC wurde eine Anlage der Firma *Agilent Technologies* (1260 *Infinity II* LC-System) mit UV-Diodenarraydetektor verwendet, die mit einer ACE3-C₁₈-PPF-Säule (Korngröße: 3 µm, Länge: 15 cm, Durchmesser: 4.6 mm, *Advanced Chromatography Technologies*) bei 40 °C Säulentemperatur betrieben wurde. Als mobile Phase dienten Gemische aus Acetonitril (HPLC-Grade, *Fisher Scientific*) und entionisiertem Wasser, das mit einer *Omnia-Pure*-Reinstwasseranlage der Firma *Stakpure* erzeugt wurde. Die Flussrate betrug 1 mL · min⁻¹. Die Bestimmung enantiomerer Überschüsse wurde an einer analytischen *Alliance 2695*-HPLC mit einem 996 PDA-Detektor der Firma *Waters* mit chiralen Säulen der Firma *Daicel* (*Chiralpak IA-3, IB-3 oder IF-3*, Partikelgröße: 3 µm, Länge: 25 cm, Durchmesser: 4.6 mm) bei einer Temperatur von 40 °C realisiert. Als Laufmittel wurden Hexan/Isopropanol- oder Hexan/Ethanol-Gemische (HPLC-Grade, *Fisher Scientific*) mit einer Flussrate von 0.6 mL · min⁻¹ verwendet.

Präparative HPLC

Präparative HPLC-Trennungen wurden an einem *Smartline*-System der Firma *Knauer* vorgenommen, das zwei K-1800-Pumpen in Hochdruckgradientenschaltung und einen S-2600-Diodenarraydetektor beinhaltet. Als Laufmittel dienten Gemische aus Acetonitril (HPLC Grade, *Fisher Scientific*) und entionisiertem Wasser (erzeugt mit einer *Omnia-Pure*-Reinstwasseranlage der Firma *Stakpure*). Die Lösungsmittel wurden vor der Benutzung 30 min im Ultraschallbad entgast. Die Flussrate betrug $37.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ und das Volumen der Probenschleife 5 mL. Die Trennungen wurden auf einer *ACE5-C₁₈-PPF*-Säule (Partikelgröße: 5 μm , Länge: 15 cm, Durchmesser: 30 mm, *Advanced Chromatography Technologies*) ausgeführt.

5.1.3 Massenspektrometrie

HPLC/ESI-MS

HPLC/ESI-MS-Analysen erfolgten entweder an einem *Agilent-1200*-HPLC-System (*Agilent Technologies*) mit integrierter binärer Pumpe und UV-Diodenarraydetektor, gekoppelt mit einem *XCT-Ion-Trap*-Massenspektrometer (*Agilent Technologies*), oder an einem *Agilent-1260-Infinity-II*-HPLC-System mit verbauter binärer Pumpe, UV-Diodenarraydetektor und nachgeschaltetem *Single-Quadrupole*-Massenspektrometer (*Agilent Technologies*). In beiden Fällen erfolgte die Trennung der Verbindungen über eine *Ascentis Express C₁₈*-Säule (Partikelgröße: 2.7 μm , Länge: 3 cm, Durchmesser: 2.1 mm, *Supelco*) bei einer Temperatur von 40 °C. Als mobile Phase dienten isokratische oder sich graduell verändernde Gemische aus Acetonitril (*Optima™ LC/MS Grade, Fisher Scientific*) und entionisiertem Wasser (*Optima™ LC/MS Grade, Fisher Scientific*, unter Zusatz von 0.1 % Ameisensäure) mit Flussraten zwischen 0.5 und $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. Die Proben wurden als Lösungen in Acetonitril/Wasser-Gemischen in Konzentrationen $< 0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ vermessen. Die Ionisierung erfolgte in beiden Massenspektrometern durch Elektrosprayionisation. Die *m/z*-Werte werden relativ zum Signal mit der höchsten Intensität angegeben.

HR-MS

Hochaufgelöste Massenspektren wurden in der Abteilung für Massenspektrometrie der Zentralen Analytik des Instituts für Organische Chemie erstellt. Hierfür wurden die Proben als Lösungen in Acetonitril mit Konzentrationen $< 0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ angesetzt und an einem der folgenden Geräte vermessen:

- *Q-ToF-Ultima-3* der Firma *Waters* mit *LockSpray™*-Interface (ESI). Bei der Kalibrierung des Geräts wurde die Masse des bei der Ionisierung entfernten Elektrons berücksichtigt, daher beziehen sich die an diesem Gerät gemessenen

Massen auf die Massen des neutralen Moleküls. Die Notierung erfolgt in der Form $[M \pm X]$.

- *Agilent 6545 LC/Q-ToF-MS* der Firma *Agilent Technologies* (ESI, APCI, APPI). Die Massen, die an diesem Gerät gemessen wurden, beziehen sich auf die Masse des positiv geladenen Moleküls und sind in der Form $[M \pm X]^+$ angegeben.

GC/EI-MS

Gaschromatographische Untersuchungen wurden an einem *Trace GC 2000* Gaschromatographen (*ThermoQuest*) mit *Finnigan Polars GCQ/Plus* Elektroionisations-Massenspektrometer (*ThermoQuest*) durchgeführt. Die Trennungen erfolgten an einer *DB-1701* Säule der Firma *J&WScientific* (Länge: 30 m, Durchmesser: 0.25 mm, Film: 0.25 μm , Trägergas: Helium, Flussrate: 1 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$) mit einem Temperaturgradienten von 50–250 $^{\circ}\text{C}$ (10 $^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$), wobei die Start- und Endtemperatur jeweils für 2 min gleich gehalten wurde. Die Proben wurden als Lösungen in Chloroform mit einer Konzentration von 1 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ vermessen.

5.1.4 Spektroskopie

NMR-Spektroskopie

Die Aufnahme von NMR-Spektren erfolgte in der Abteilung für NMR-Spektroskopie der Zentralen Analytik im Institut für Organische Chemie unter Verwendung von Standardpulssequenzen an einem der folgenden Spektrometer:

- *Bruker Avance III HD 300* (Probenkopf: 5 mm BBFO mit z -Gradient und ATM): ^1H -NMR (300 MHz), ^{13}C -NMR (75 MHz) und $[^1\text{H}, ^1\text{H}]$ -COSY, $[^1\text{H}, ^{13}\text{C}]$ -HSQC, $[^1\text{H}, ^{13}\text{C}]$ -HMBC;
- *Bruker Avance II 400* (Probenkopf: 5 mm BBFO mit z -Gradient und ATM): ^1H -NMR (400 MHz), ^{13}C -NMR (101 MHz), $[^1\text{H}, ^1\text{H}]$ -COSY, $[^1\text{H}, ^{13}\text{C}]$ -HSQC, $[^1\text{H}, ^{13}\text{C}]$ -HMBC;
- *Bruker Avance III HD 400* (Probenkopf: 5 mm BBFO-*SmartProbe* mit z -Gradient und ATM): ^1H -NMR (400 MHz), ^{13}C -NMR (101 MHz), $[^1\text{H}, ^1\text{H}]$ -COSY, $[^1\text{H}, ^1\text{H}]$ -NOESY, $[^1\text{H}, ^{13}\text{C}]$ -HSQC, $[^1\text{H}, ^{13}\text{C}]$ -HMBC;
- *Bruker Avance III 600* (Probenkopf: 5 mm TCI-*CryoProbe* mit z -Gradient und ATM): ^1H -NMR (600 MHz), ^{13}C -NMR (151 MHz), $[^1\text{H}, ^1\text{H}]$ -COSY, $[^1\text{H}, ^1\text{H}]$ -NOESY, $[^1\text{H}, ^{13}\text{C}]$ -HSQC, $[^1\text{H}, ^{13}\text{C}]$ -HMBC, $[^1\text{H}, ^{13}\text{C}]$ -H2BC, $[^1\text{H}, ^{15}\text{N}]$ -HSQC, $[^1\text{H}, ^{15}\text{N}]$ -HMBC.

Sofern nicht anders angegeben erfolgten die Messungen bei 23 $^{\circ}\text{C}$. ^{13}C -NMR-Spektren wurden unter ^1H -Breitbandentkopplung aufgenommen. HSQC-Experimente wurden phasensensitiv durchgeführt (CH- und CH_3 -Signale positiv, CH_2 -Signale negativ). Die

chemischen Verschiebungen in ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden in ppm relativ zu Tetramethylsilan (0 ppm) angegeben und gemäß Tabelle 5.1 auf das entsprechende Lösungsmittelsignal referenziert, welches aus Spuren von un- bzw. nicht vollständig deuteriertem Lösungsmittel resultiert.^[222, 291]

Tabelle 5.1: Chemische Verschiebungen der als Referenz verwendeten Lösungsmittelsignale.

Solvens	$\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$	Multiplizität	$\delta_{\text{C}}/\text{ppm}$	Multiplizität
Chloroform- d_1	7.26	1	77.16	3
DMSO- d_6	2.50	5	39.52	7
Methanol- d_4	3.31	5	49.00	7
Acetonitril- d_3	1.94	5	1.32	7

Die Spektrenauswertung erfolgte mit der Software *MestReNova* (*Mestrelab Research*, Version 12.0). Zur Phasen- und Grundlinienkorrektur wurden die in der Software integrierten Korrekturfunktionen verwendet.

IR-Spektroskopie

Die Aufnahme von IR-Spektren erfolgte an einem *Tensor 27* FT-IR-Spektrometer (*Bruker Optik*) mit Diamant-ATR-Einheit. Zur Auswertung wurde die Software *Opus* (Versionen 7.2 und 7.5) verwendet.

VCD-Spektroskopie

Transmissions-IR- und VCD-Spektren wurden an einem *Tensor 27* FT-IR-Spektrometer mit *PMA50*-Modul (*Bruker Optik*) aufgenommen. Der photoelastische Modulator zur Polarisationsmodulation wurde für eine Wellenzahl von 1400 cm^{-1} optimiert. Die Proben wurden als Lösungen in Tetrachlormethan, Chloroform- d_1 oder Acetonitril- d_3 mit Konzentrationen $< 0.5\text{ mol/L}$ in einer Bariumfluorid-Messzelle (Schichtdicke: $100\text{ }\mu\text{m}$) vermessen. Die Spektren wurden mit einer Akkumulationszeit von 360 min (25560 Scans) in einem spektralen Bereich von $1800\text{--}800\text{ cm}^{-1}$ mit einer Auflösung von 4 cm^{-1} aufgenommen. Die Basislinienkorrektur erfolgte durch Subtraktion eines unter gleichen Bedingungen gemessenen Lösungsmittelspektrums mit der Software *Opus* (Version 7.2).

ECD-Spektroskopie

UV- und ECD-Spektren wurden auf einem *J-815*-Spektrometer der Firma *Jasco* in einem spektralen Bereich von $185\text{--}400\text{ nm}$ aufgenommen. Die Proben wurden in achtfacher Wiederholung mit einer Aufnahmegeschwindigkeit von $20\text{ nm}\cdot\text{min}^{-1}$ in einer Quarzküvette (Schichtdicke: 1 mm) vermessen. Die Basislinienkorrektur erfolgte durch Subtraktion eines unter gleichen Bedingungen gemessenen Lösungsmittelspektrums.

5.1.5 Sonstige Geräte

Kristallstrukturanalyse

Röntgenkristallographische Untersuchungen wurden in der Abteilung für Kristallstrukturanalyse der Zentralen Analytik des Instituts für Organische Chemie an einem *IPDS-2T*-Diffraktometer der Firma *STOE* durchgeführt. Zur Visualisierung wurde das Programm *Mercury* verwendet.

Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunkte wurden einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur der Firma *Krüss* (Typ *KSP1N*) ermittelt.

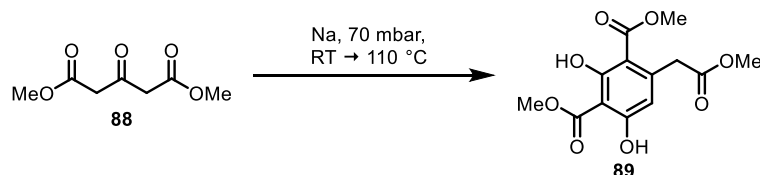
Polarimetrie

Die Drehwerte optisch aktiver Verbindungen wurden an einem *241 MC*-Polarimeter der Firma *Perkin Elmer* bei $\lambda = 589 \text{ nm}$ (Na-Lampe) unter Verwendung einer Quarzküvette (Weglänge: 10 cm, Lösungsmittelvolumen: 1 mL) bestimmt. Die Probenkonzentrationen c werden mit der Einheit $\text{g} \cdot (100 \text{ mL})^{-1}$ angegeben.

5.2 Versuchsvorschriften und Analytische Daten

5.2.1 Herstellung bekannter Synthesebausteine

[2,4-Bis(methoxycarbonyl)-3,5-dihydroxyphenyl]essigsäuremethylester (89)



Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die von Elzner^[119] modifizierte Vorschrift von Theilacker^[172]. Eine Mischung von Acetondicarbonsäuredimethylester (**88**, 100 g, 575 mmol, 1.00 Äq.) und Natrium (1.06 g, 46.1 mmol, 8 mol%) wurde unter Argonatmosphäre zunächst 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die Kondensationsprodukte über einen Zeitraum von 5 h bei 110 °C (70 mbar) abdestilliert. Der zurückgebliebene, gelbe Feststoff wurde noch heiß in einen 4-L-Kolben überführt und aus Methanol (ca. 1.6 L) umkristallisiert. Der Feststoff (39.7 g) wurde abfiltriert und das Volumen der Mutterlauge auf ca. 600 mL reduziert. Nach der Zugabe von Essigsäure (3 mL) kristallisierte weiteres Produkt (5.8 g) aus.

Ausbeute: 45.5 g (153 mmol, 53% (Lit.: 71%^[119])), gelbe Nadeln, $R_f = 0.16$ (^CHex/EtOAc 4:1 + 1% AcOH), C₁₃H₁₄O₈, 298.25 g/mol.

Schmelzbereich: 144–145 °C (MeOH), Lit.: 144–145 °C (MeOH)^[172].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 12.96 (s, 1H, 6'-OH), 12.02 (s, 1H, 2'-OH), 6.37 (s, 1H, H-5'), 4.02 (s, 3H, COOCH₃), 3.87 (s, 3H, COOCH₃), 3.81 (s, 2H, CH₂), 3.69 (s, 3H, CH₂COOCH₃).

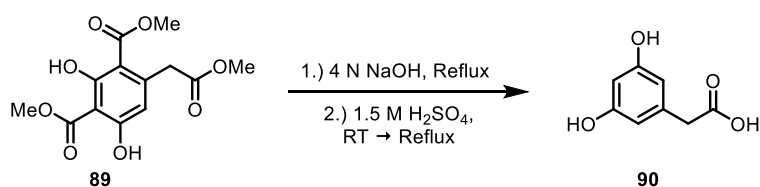
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 171.1 (COOCH₃), 170.9 (COOCH₃), 170.9 (COOCH₃), 166.8 (C-6'), 166.0 (C-2'), 143.4 (C-4'), 113.7 (C-5'), 105.0 (C-3'), 101.2 (C-1'), 52.9 (COOCH₃), 52.2 (COOCH₃), 52.1 (COOCH₃), 42.9 (CH₂COOCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 2962, 2770, 2695, 1726, 1662, 1578, 1439, 1342, 1258, 1197, 1171, 1097, 977, 645, 820, 641.

ESI-MS: m/z (%) = 321.1 (85) [M + Na]⁺, 267.1 (100) [M - CH₃O]⁺, 235.1 (24).

Die analytischen Daten stimmen mit den Werten in der Literatur überein.^[60, 119, 172]

(3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäure (90)



Es wurde nach Vorschriften von Elzner^[119] und Theilacker^[172] verfahren. [2,4-Bis(methoxycarbonyl)-3,5-dihydroxyphenyl]essigsäuremethylester (**89**, 39.9 g, 134 mmol) wurde in 4 N Natronlauge (180 mL) eine Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung unter starker Gasentwicklung mit 2.5 M Schwefelsäure angesäuert (pH = 3) und zunächst 30 min bei Raumtemperatur, später 30 min unter Rückfluss gerührt. Es wurde zehnmal mit Essigsäureethylester extrahiert (je 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Produkt wurde ohne zusätzlichen Reinigungsschritt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 21.9 g (130 mmol, 97% (Lit.: 96–99%^[172])), hellbrauner Feststoff, $R_f = 0.06$ (^CHex/EtOAc 1:1 + 1% AcOH), $C_8H_8O_4$, 168.15 g/mol.

Schmelzbereich: 121–125 °C (EtOAc), Lit.: 127–128 °C (EtOAc/ $CHCl_3$)^[292].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 12.20 (s, 1H, COOH), 9.15 (s, 2H, 2 x OH), 6.11–6.10 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.08–6.07 (m, 1H, H-4'), 3.32 (s, 2H, CH_2COOH).

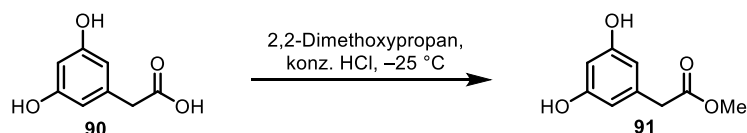
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 172.6 (COOH), 158.1 (C-3', C-5'), 136.5 (C-1'), 107.3 (C-2', C-6'), 100.8 (C-4'), 40.9 (CH_2COOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/cm^{-1} = 3335, 1689, 1606, 1486, 1418, 1326, 1234, 1148, 1008, 925, 829, 736, 647$.

ESI-MS: m/z (%) = 191.1 (100) $[M + Na]^+$, 169.1 (83) $[M + H]^+$.

Die analytischen Daten stimmen mit den Werten in der Literatur überein.^[60, 119, 172]

(3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäuremethylester (91)



Die Synthese erfolgte angelehnt an Vorschriften von Elzner^[119] und Tauber^[60]. (3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäure (**90**, 21.9 g, 130 mmol) wurde in 2,2-Dimethoxypropan (375 mL) gelöst und auf -25 °C vorgekühlt. Die gekühlte Lösung wurde mit konz. Salzsäure (37 mL) versetzt, über Nacht bei -25 °C stehen gelassen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Die leicht flüchtigen Lösungsmittelkomponenten wurden unter vermindertem Druck entfernt und die überbleibende,

wässrige Lösung wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert (je 100 mL). Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 23.5 g (129 mmol, 99% (Lit.: 93%^[60])), hellbrauner Feststoff, $R_f = 0.26$ (^CHex/EtOAc 4:1 + 1% AcOH), C₉H₁₀O₄, 182.18 g/mol.

Schmelzbereich: 103–106 °C (EtOAc), Lit.: 108 °C (PE/EtOAc/HOAc)^[119].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 9.19 (s, 2H, 2 x OH), 6.10–6.08 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 3.59 (s, 3H, COOCH₃), 3.44 (s, 2H, CH₂COOCH₃).

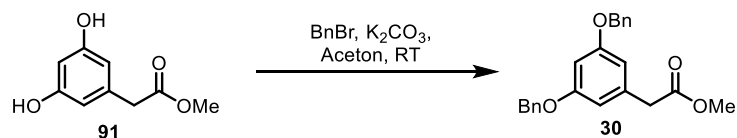
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 171.5 (COOCH₃), 158.2 (C-3', C-5'), 135.8 (C-1'), 107.2 (C-2', C-6'), 101.0 (C-4'), 51.5 (COOCH₃), 51.5 (CH₂COOCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3383, 3317, 1707, 1634, 1608, 1593, 1498, 1437, 1414, 1300, 1216, 1147, 1008, 695, 832, 685.

ESI-MS: m/z (%) = 205.1 (11) [M + Na]⁺, 183.1 (100) [M + H]⁺, 151.1 (12), 123.2 (25).

Die analytischen Daten stimmen mit den Werten in der Literatur überein.^[60, 119, 172]

[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäuremethylester (30)



Nach Vorschriften von Elzner^[119] und Tauber^[60] wurde unter Argonatmosphäre Benzylbromid (22.9 g, 134 mmol, 2.06 Äq.) langsam zu einer Suspension aus (3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäuremethylester (91, 11.9 g, 65.2 mmol, 1.00 Äq.) und Kaliumcarbonat (41.4 g, 300 mmol, 4.60 Äq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde über neutrales Aluminiumoxid (^CHex/EtOAc 2:1) filtriert und erneut vom Lösungsmittel befreit. Das zurückbleibende Öl wurde zur Kristallisation in siedendem Methanol (70 mL) gelöst und langsam abgekühlt. Über Nacht fiel das gewünschte Produkt als farbloser Niederschlag aus.

Ausbeute: 16.2 g (44.8 mmol, 69% (Lit.: 89%^[119])), farbloser Feststoff, $R_f = 0.30$ (^CHex/EtOAc 10:1), C₂₃H₂₂O₄, 362.43 g/mol.

Schmelzbereich: 62–64 °C (MeOH), Lit.: 63–64 °C (MeOH)^[60].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.43–7.36 (m, 8H, *o*-H^{Bn}, *m*-H^{Bn}), 7.35–7.31 (m, 2H, *p*-H^{Bn}), 6.55–6.53 (m, 3H, C-2', C-4', C-6'), 5.02 (s, 4H, PhCH₂), 3.69 (s, 3H, COOCH₃), 3.56 (s, 2H, CH₂COOCH₃).

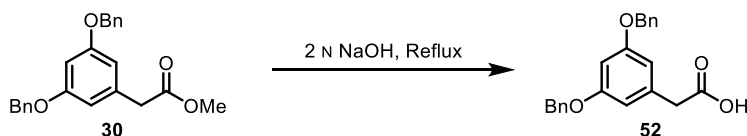
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 171.8 (COOCH₃), 160.0 (C-3', C-5'), 136.8 (*ipso*-C^{Bn}), 136.1 (C-1'), 128.6 (*m*-C^{Bn}), 128.0 (*p*-C^{Bn}), 127.6 (*o*-C^{Bn}), 108.5 (C-2', C-6'), 100.8 (C-4'), 70.1 (PhCH₂), 52.1 (COOCH₃), 41.4 (CH₂COOCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3033, 2950, 1733, 1594, 1437, 1328, 1285, 1199, 1146, 1059, 1042, 829, 700.

ESI-MS: m/z (%) = 385.2 (40) [M + Na]⁺, 363.2 (100) [M + H]⁺.

Die analytischen Daten stimmen mit den Werten in der Literatur überein.^[60, 119]

[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäure (52)



Als Vorlage wurden Vorschriften von Elzner^[60, 119] und Tauber verwendet. [3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]essigsäuremethylester (**30**, 29.0 g, 80.1 mmol) wurde in 1 N Natronlauge (520 mL) aufgenommen und eine Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit 2 N Salzsäure angesäuert und dreimal mit Essigsäureethylester (je 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wurde ohne zusätzlichen Reinigungsschritt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 25.6 g (73.5 mmol, 92% (Lit.: 92%^[119])), farbloser Feststoff, R_f = 0.17 (C₆Hex/EtOAc 4:1 + 1% AcOH), C₂₂H₂₀O₄, 348.40 g/mol.

Schmelzbereich: 105–109 °C (EtOAc), Lit.: 106–107 °C (EtOAc/Hexan)^[119].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.43–7.36 (m, 10H, H^{Bn}), 6.56 (s, 3H, H-2', H-4', H-6'), 5.02 (s, 4H, PhCH₂), 3.59 (s, 2H, CH₂COOH).

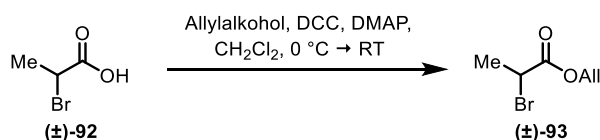
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 177.1 (COOH), 160.1 (C-3', C-5'), 136.7 (*ipso*-C^{Bn}), 135.3 (C-1'), 128.6 (*m*-C^{Bn}), 128.0 (*p*-C^{Bn}), 127.6 (*o*-C^{Bn}), 108.6 (C-2', C-6'), 101.0 (C-4'), 70.1 (PhCH₂), 41.2 (CH₂COOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3032, 2891, 1689, 1594, 1453, 1373, 1328, 1289, 1228, 1161, 1143, 1056, 1043, 944, 822, 741, 697.

ESI-MS: m/z (%) = 371.1 (36) [M + Na]⁺, 349.2 (100) [M + H]⁺.

Die analytischen Daten stimmen mit den Werten in der Literatur überein.^[60, 119]

2-Brompropionsäureallylester ((±)-93)



Nach einer Vorschrift von Tauber und Opatz^[60, 164] wurde zu einer Lösung von 2-Brompropionsäure ((±)-92, 18.2 mL, 196 mmol, 1.00 Äq.), Allylalkohol (16.4 mL, 240 mmol, 1.22 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (1.22 g, 9.99 mmol, 5 mol%) in abs. Dichlormethan (150 mL) unter Eiskühlung *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (40.2 g, 196 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Es wurde 4 h bei 0 °C gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde durch Filtration über Kieselgur abgetrennt und das Filtrat wurde vorsichtig unter vermindertem Druck eingengt. Das Produkt wurde durch fraktionierte Destillation im Vakuum (48–50 mbar) erhalten.

Ausbeute: 30.3 g (157 mmol, 80% (Lit.: 85%^[60])), farblose Flüssigkeit, $R_f = 0.71$ (C₆H₉BrO₂, 193.04 g/mol).

Siedebereich: 88–91 °C (48–50 mbar), Lit.: 90 °C (50 mbar)^[164].

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 5.99–5.85 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂), 5.40–5.33 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂^E), 5.29–5.25 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂^Z), 4.72–4.59 (m, 2H, OCH₂CH=CH₂), 4.39 (q, 1H, $J = 6.9$ Hz, H-2), 1.83 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-3).

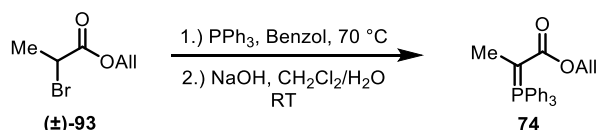
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 169.9 (C-1), 131.3 (OCH₂CH=CH₂), 118.9 (OCH₂CH=CH₂), 66.4 (OCH₂CH=CH₂), 39.9 (C-2), 21.6 (C-3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3088, 2987, 2932, 1737, 1446, 1370, 1333, 1219, 1153, 1056, 990, 934.

GC/EI-MS: $t_R = 8.6$ min; m/z (%) = 193.1 (5), 195.1 (5), 137.0 (24), 135.0 (23), 113.1 (23), 109.0 (84), 107.1 (93), 95.2 (67), 85.2 (32), 57.2 (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Werten in der Literatur überein.^[164, 293-294]

2-(Triphenylphosphoranyliden)propionsäureallylester (74)



In Anlehnung an Vorschriften von Tauber^[55, 60] und Blum^[295] wurde eine Lösung von 2-Brompropionsäureallylester (93, 5.00 g, 25.0 mmol, 1.00 Äq.) und Triphenylphosphin (6.80 g, 25.9 mmol, 1.04 Äq.) in abs. Benzol (13 mL) über Nacht auf 70 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und der Rückstand mit Pentan gewaschen (8.29 g). Vom erhaltenen, farblosen Feststoff wurden 2.04 g (4.48 mmol) in Dichlormethan (100 mL) aufgenommen und mit 0.1 M Natronlauge (100 mL) versetzt. Das Zweiphasengemisch wurde 6 h kräftig gerührt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (je 150 mL) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der zurückbleibende Feststoff wurde ohne zusätzlichen Reinigungsschritt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.64 g (4.38 mmol, 69%), gelber Feststoff, C₂₄H₂₃O₂P, 374.42 g/mol.

Schmelzbereich: 119.8–124.9 °C (Lit.^[60, 164]: 121.8–123.4 °C)

Die NMR-Spektren von **74** zeigen in DMSO-*d*₆ zwei Rotamere A und B im Verhältnis 1.1:1.0, die bei Raumtemperatur einen doppelten Signalsatz erzeugen.

Rotamer A:

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm = 7.63–7.61 (m, 3H, *p*-H^{Ph}), 7.58–7.54 (m, 12H, *o*-H^{Ph}, *m*-H^{Ph}), 5.97–5.88 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂), 5.30–5.25 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂^E), 5.13–5.10 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂^Z), 4.38–4.37 (m, 2H, OCH₂CH=CH₂), 1.52–1.48 (m, 3H, H-3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm = 169.9 (d, *J* = 18.6 Hz, C-1), 135.6 (OCH₂CH=CH₂), 133.2–133.0 (m, *m*-C^{Ph})¹¹, 131.8 (*p*-C^{Ph}), 128.7 (d, *J* = 11.7 Hz, *o*-C^{Ph}), 127.7 (d, *J* = 55.4 Hz, *ipso*-C^{Ph}), 115.0 (OCH₂CH=CH₂), 61.8 (OCH₂CH=CH₂), 31.3 (d, *J* = 127 Hz, C-2), 12.1 (d, *J* = 12.1 Hz, C-3).

Rotamer B:

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm = 7.63–7.61 (m, 3H, *p*-H^{Ph}), 7.58–7.54 (m, 12H, *o*-H^{Ph}, *m*-H^{Ph}), 5.24–5.13 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂), 4.62–4.60 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂^E), 4.51–4.47 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂^Z), 4.03–4.02 (m, 2H, OCH₂CH=CH₂), 1.48–1.45 (m, 3H, H-3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm = 168.3 (d, *J* = 13.4 Hz, C-1), 134.2 (OCH₂CH=CH₂), 133.2–133.0 (m, *m*-C^{Ph})¹¹, 131.8 (*p*-C^{Ph}), 128.7 (d, *J* = 11.7 Hz, *o*-C^{Ph}), 126.8 (d, *J* = 55.8 Hz, *ipso*-C^{Ph}), 114.8 (OCH₂CH=CH₂), 61.7 (OCH₂CH=CH₂), 29.8 (d, *J* = 121 Hz, C-2), 13.4 (d, *J* = 13.5 Hz, C-3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3057, 2925, 2857, 1625, 1601, 1437, 1302, 1101, 1082, 748, 715, 694.

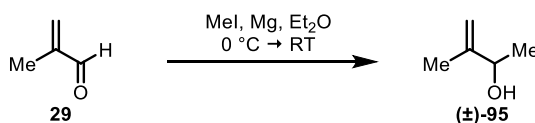
ESI/MS: *m/z* (%) = 375.2 (100) [M + H]⁺.

Die spektroskopischen Daten stehen in Einklang mit den Werten in der Literatur.^[60, 164-165]

¹¹ Eine exakte Zuordnung der ¹³C-Signale zu den beiden Rotameren A und B ist im Bereich 133.2–133.0 ppm nicht möglich.

5.2.2 Vorschriften zur geplanten Oxacyclododecindion-Synthese

3-Methyl-3-buten-2-ol ((±)-**95**)



Nach Vorschriften von Walter^[296] und Kobayashi^[175] wurde zu einer Suspension von angerauten Magnesiumspänen (5.13 g, 211 mmol) in abs. Diethylether (130 mL) im Stickstoff-Gegenstrom eine Lösung von Iodmethan (27.2 g, 192 mmol) in abs. Diethylether (80 mL) innerhalb von 45 min tropfenweise zugegeben und das Gemisch anschließend 2.5 h zum Sieden erhitzt. Die Konzentration der Methylmagnesiumiodid-Lösung (1.2 M) wurde durch Titration mit Menthol gegen 1,10-Phenanthrolin ermittelt.^[297] In einen Teil der hergestellten Methylmagnesiumiodid-Lösung (130 mL, 156 mmol, 1.29 Äq.) wurde unter Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre eine Lösung von Methacrolein (**29**, 8.51 g, 121 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Diethylether (60 mL) innerhalb einer Stunde tropfenweise zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt, bevor es auf 1 N Salzsäure (150 mL) gegossen und mit Diethylether (150 mL) verdünnt wurde. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether (je 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (200 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittelvolumen wurde unter vermindertem Druck auf ca. 40 mL verringert und das Produkt anschließend durch fraktionierte Vakuumdestillation (60–62 mbar) erhalten.

Ausbeute: 7.35 g (85.3 mmol, 72% (Lit.: 80%^[175])), farblose Flüssigkeit, C₅H₁₀O, 86.13 g/mol.

Siedebereich: 45–48 °C (60–62 mbar), Lit.: 70 °C (67 mbar)^[175].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 4.96–4.95 (m, 1H, H^A-4), 4.80–4.78 (m, 1H, H^B-4), 4.25 (q, 1H, *J* = 6.5 Hz, H-2), 1.75–1.74 (m, 3H, 3-CH₃), 1.55 (s, 1H, OH), 1.28 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H-1).

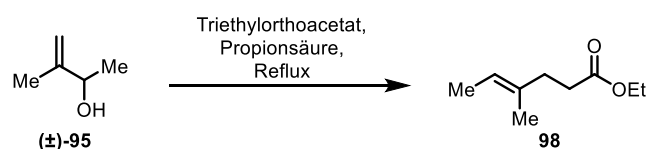
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 149.0 (C-3), 109.5 (C-4), 71.6 (C-2), 21.7 (CH₃), 17.9 (CH₃).

Die NMR-Daten stimmen mit den Werten in der Literatur überein.^[175, 298-299]

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3357, 2969, 2934, 2865, 1447, 1380, 1050, 912.

GC/EI-MS: *t*_R = 8.1 min; *m/z* (%) = 86.1 (19), 81.2 (70), 79.2 (60), 67.2 (55), 55.2 (100).

(E)-4-Methylhex-4-ensäureethylester (**98**)



Gemäß einer Vorschrift von Johnson^[176] wurden 3-Methyl-3-buten-2-ol ((±)-**95**, 5.76 g, 66.9 mmol, 1.0 Äq.), Triethylorthoacetat (86 mL, 0.47 mmol, 7.1 Äq.) und Propionsäure (296 mg, 40.0 mmol, 0.60 Äq.) in einem Kolben mit Destillationsaufsatz etwa eine Stunde auf 145–150 °C erhitzt, bis kein Ethanol mehr am Kühler kondensierte. Das Produkt wurde aus der Rohmischung durch fraktionierte Destillation unter vermindertem Druck (13–14 mbar) erhalten.

Ausbeute: 8.97 g (57.4 mmol, 86% (Lit.: 92%^[176])), farblose Flüssigkeit, C₉H₁₆O₂, 156.23 g/mol.

Siedebereich: 70–72 °C (13–14 mbar), Lit.: 130 °C (27 mbar)^[175].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 5.26–5.20 (m, 1H, H-5), 4.12 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 2.41–2.35 (m, 2H, H-2), 2.32–2.27 (m, 2H, H-3), 1.61–1.60 (m, 3H, 4-CH₃), 1.57–1.54 (m, 3H, H-6), 1.24 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃).

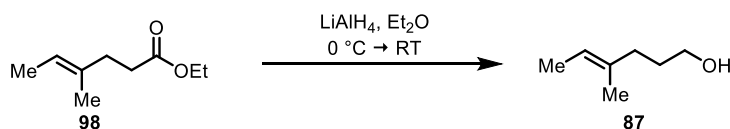
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 173.5 (C-1), 134.0 (C-4), 119.2 (C-5), 60.2 (CH₂CH₃), 34.7 (C-3), 33.2 (C-2), 15.5 (4-CH₃), 14.2 (CH₂CH₃), 13.3 (C-6).

Die NMR-Daten stimmen mit den Werten in der Literatur überein.^[175]

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 2918, 2850, 2815, 1656, 1512, 1485, 1463, 1447, 1387, 1204, 1140, 800, 750.

GC/EI-MS: *t*_R = 9.4 min; *m/z* (%) = 156.2 (13), 110.1 (42), 67.1 (100), 55.2 (75).

(E)-4-Methylhex-4-en-1-ol (**87**)



In Anlehnung an Synthesevorschriften von Noble^[298] und Kronja^[177] wurde in eine Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (2.17 g, 63.1 mmol, 1.10 Äq.) in abs. Diethylether (90 mL) unter Argonatmosphäre und Eiskühlung eine Lösung von (E)-4-Methylhex-4-ensäureethylester (**98**, 8.97 g, 57.4 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Diethylether (20 mL) zugetropft. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gebracht und 3 h gerührt. Anschließend wurde so lange vorsichtig Glaubersalz zugefügt bis bei der Zugabe kein Schäumen mehr zu beobachten war. Nach 20 min Rühren wurde der farblose, grobkörnige Niederschlag abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter

vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (^cHex/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 5.48 g (48.0 mmol, 84% (Lit.: 91%^[177])), farblose Flüssigkeit, $R_f = 0.16$ (^cHex/EtOAc 4:1), C₇H₁₄O, 114.19 g/mol.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 5.20–5.13 (m, 1H, H-5), 4.35 (t, 1H, OH), 3.38–3.32 (m, 2H, H-1), 1.98–1.92 (m, 2H, H-3), 1.56–1.46 (m, 8H, H-2, 4-CH₃, H-6).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 135.3 (C-4), 117.6 (C-5), 60.4 (C-1), 35.5 (C-3), 30.8 (C-2), 15.5 (4-CH₃), 13.1 (C-6).

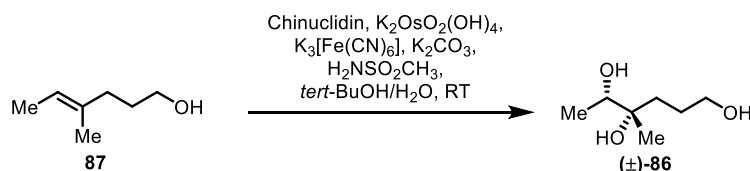
Die NMR-Daten stimmen mit den Werten in der Literatur überein.^[298]

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3326, 2935, 2919, 2863, 1444, 1381, 1059, 1006, 913, 819.

GC/EI-MS: $t_R = 8.1$ min; m/z (%) = 114.2 (2), 96.2 (10), 86.1 (20), 81.1 (75), 79.1 (62), 67.2 (51), 55.2 (100).

APCI-HRMS: m/z ber. für [C₇H₁₅O]⁺: 115.1117; gef.: 115.1114.

(4*S**,5*S**)-(±)-4-Methylhexan-1,4,5-triol ((±)-**86**)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Warren und Wyatt^[181] wurden Kaliumhexacyanoferrat(III) (1.98 g, 6.01 mmol, 3.02 Äq.), Kaliumcarbonat (840 mg, 6.08 mmol, 3.06 Äq.), Chinuclidin (55.5 mg, 500 mmol, 0.25 Äq.), Methansulfonamid (189 mg, 1.99 mmol, 1.00 Äq.) und Kaliumosmat-Dihydrat (13.7 mg, 40.0 μ mol, 2 mol%) in einem Zweiphasengemisch aus *tert*-Butanol (12 mL) und Wasser (12 mL) unter kräftigem Rühren gelöst. Nach 30 min wurde (*E*)-4-Methylhex-4-en-1-ol (**87**, 231.4 mg, 2.03 mol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Natriumsulfit (3.0 g) zugefügt und nach einer Stunde achtmal mit Essigsäureethylester (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 184 mg (1.24 mmol, 61%), farbloser Feststoff, $R_f = 0.06$ (EtOAc), C₇H₁₆O₃, 148.20 g/mol.

Schmelzbereich: 48.7–52.3 °C

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 4.35 (t, 1H, $J = 5.2$ Hz, 1-OH), 4.21 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, 5-OH), 3.85 (s, 1H, 4-OH), 3.41–3.33 (m, 3H, H-1, H-5), 1.50–1.40 (m, 2H, H-2), 1.39–1.24 (m, 2H, H-3), 0.98 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-6), 0.95 (s, 3H, 4-CH₃).

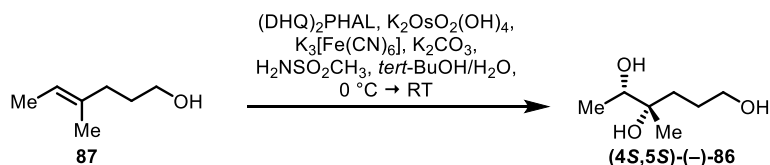
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta/\text{ppm} = 73.1$ (C-4), 72.3 (C-5), 61.7 (C-1), 33.8 (C-3), 26.7 (C-2), 22.0 (4- CH_3), 17.5 (C-6).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3364, 2977, 2945, 2879, 1452, 1376, 1277, 1102, 1057, 1008, 926$.

ESI-MS: m/z (%) = 171.1 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

APCI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_3]^+$: 148.1094; gef.: 148.1093.

(4S,5S)-(-)-4-Methylhexan-1,4,5-triol ((-)-86)



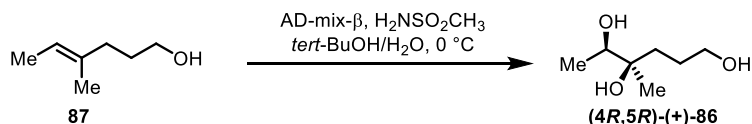
Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Vorschriften von Sharpless^[179] und Ehrlich^[157]. Zu einer Lösung von Kaliumhexacyanoferrat(III) (17.1 g, 52.5 mmol, 3.00 Äq.), Kaliumcarbonat (7.18 g, 52.5 mmol, 3.00 Äq.), (DHQ) $_2$ PHAL (136 mg, 175 μmol , 0.25 Äq.), Kaliumosmat-Dihydrat (16.5 mg, 44.8 μmol , 0.2 mol%) und Methansulfonamid (1.66 g, 17.5 mmol, 1.00 Äq.) in einem Zweiphasengemisch aus *tert*-Butanol (90 mL) und Wasser (90 mL) wurde unter kräftigem Rühren bei 0°C (*E*)-4-Methylhex-4-en-1-ol (87, 1.99 g, 17.4 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Es wurde 6 h auf 0°C gekühlt und das Reaktionsgemisch anschließend langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nach 18 h wurden Natriumsulfit (20.2 g) und Essigsäureethylester (150 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde siebenmal mit Essigsäureethylester (je 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 N Natronlauge (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc) wurden 1.56 g (10.5 mmol, 60%) des gewünschten Produkts erhalten. Zur Erhöhung der Ausbeute wurde die wässrige Phase in einer Kutscher-Steudel-Apparatur 3 d kontinuierlich mit Essigsäureethylester extrahiert. Das organische Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in wenig kaltem Chloroform aufgenommen. Unlösliche Methansulfonamid-Rückstände wurden durch Filtration abgetrennt. Auf diese Weise konnte nach Entfernen des Lösungsmittels weiteres (4S,5S)-(-)-4-Methylhexan-1,4,5-triol ((-)-86, 0.98 g, 6.6 mmol, 38%) erhalten werden.

Ausbeute: 2.54 g (17.1 mmol, 98%), farbloses Öl, $R_f = 0.06$ (EtOAc), $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_3$, 148.20 g/mol.

Drehwert: $[\alpha]_D^{26} = -2.02^\circ$ ($c = 0.44$, MeOH).

Die NMR-, IR- und MS-Daten entsprechen denen des Racemats (\pm)-4-Methylhexan-1,4,5-triol ((\pm)-86).

(4*R*,5*R*)-(+)-4-Methylhexan-1,4,5-triol ((+)-86)



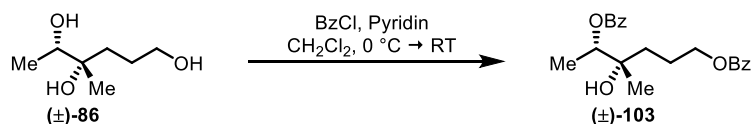
Angelehnt an Sharpless^[179] wurden käuflich erworbener AD-mix-β (24.4 g) und Methansulfonamid (1.66 g, 17.5 mmol, 1.00 Äq.) in einem Gemisch aus *tert*-Butanol (90 mL) und Wasser (90 mL) gelöst. Die Mischung wurde mit einem Kryostat auf 0 °C vorgekühlt, mit (*E*)-4-Methylhex-4-en-1-ol (**87**, 2.02 g, 17.7 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und 44 h unter Kühlung kräftig gerührt. Nach der Zugabe von Natriumsulfit (20.0 g) und Essigsäureethylester (150 mL) wurde die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (CHCl₃/MeOH 93:7) gereinigt. Hieraus wurde 2.07 g (14.0 mmol, 79%) Produkt (+)-**86** erhalten. Aus der wässrigen Phase wurde 4 d in einer Kutscher–Steudel-Apparatur kontinuierlich mit Essigsäureethylester weiteres Rohprodukt extrahiert. Der organische Extrakt wurde unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand ebenfalls chromatographisch an Kieselgel (EtOAc) gereinigt, wodurch weitere 554 mg (3.74 mmol, 21%) Produkt erhalten wurden.

Ausbeute: 2.62 g (17.7 mmol, quant.), farbloses Öl, $R_f = 0.06$ (EtOAc), C₇H₁₆O₃, 148.20 g/mol.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +2.25^\circ$ ($c = 0.24$, CHCl₃).

Die NMR-, IR- und MS-Daten entsprechen denen des Racemats (±)-4-Methylhexan-1,4,5-triol ((±)-**86**).

(4*S*^{*},5*S*^{*})- (±)-1,5-Bis(benzyloxy)-4-methylhexan-4-ol ((±)-103)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Danishefsky^[300] wurden (±)-4-Methylhexan-1,4,5-triol ((±)-**86**, 28.5 mg, 192 μmol, 1.0 Äq.) und über Molsieb 4 Å gelagertes Pyridin (78 μL, 0.97 mmol, 5.0 Äq.) in abs. Dichlormethan (2 mL) gelöst und unter Eiskühlung und Argonatmosphäre mit Benzoylchlorid (225 μL, 1.92 mmol, 10.0 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde langsam auf Raumtemperatur gebracht und 48 h gerührt. Es wurde ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) zugefügt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (je 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (^cHex/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 25.8 mg (72.4 μmol, 38%), farbloses Öl, $R_f = 0.23$ (^cHex/EtOAc 3:1), C₂₁H₂₄O₅, 356.42 g/mol.

Schmelzbereich: 45.5–48.2 °C (^CHex/EtOAc).

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm = 8.02–8.00 (m, 2H, *o*-H^{5-Bz}), 7.91–7.89 (m, 2H, *o*-H^{1-Bz}), 7.65–7.62 (m, 2H, *p*-H^{1-Bz}, *p*-H^{5-Bz}), 7.52–7.46 (m, 4H, *m*-H^{1-Bz}, *m*-H^{5-Bz}), 4.94 (q, 1H, *J* = 6.4 Hz, H-5), 4.63 (s, 1H, OH), 4.27 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H-1), 1.87–1.74 (m, 2H, H-2), 1.67–1.56 (m, 2H, H-3), 1.24 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, H-6), 1.15 (s, 3H, 4-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm = 165.2 (PhCOO-1), 165.2 (PhCOO-5), 133.1 (*p*-C^{1-Bz}, *p*-C^{5-Bz}), 130.1 (*ipso*-C^{5-Bz}), 129.8 (*ipso*-C^{1-Bz}), 129.2 (*o*-C^{5-Bz}), 128.9 (*o*-C^{1-Bz}), 128.6 (*m*-C^{1-Bz}, *m*-C^{5-Bz}), 76.1 (C-5), 71.9 (C-4), 65.1 (C-1), 34.0 (C-3), 22.7 (4-CH₃), 22.6 (C-2), 14.5 (C-6).

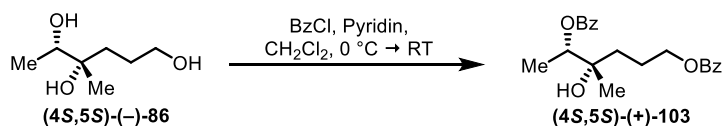
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3507, 2982, 1716, 1452, 1315, 1276, 1113, 1070, 994, 712.

ESI-MS: *m/z* (%) = 379.2 (73) [M + Na]⁺, 339.2 (100) [M – OH]⁺.

ESI-HRMS: *m/z* ber. für [C₂₁H₂₄O₅Na]⁺: 379.1516; gef.: 379.1517.

Chirale HPLC: Enantiomer 1: *t*_R = 7.6 min; Enantiomer 2: *t*_R = 15.0 min; Säule: IF-3 (ⁿHex/EtOH 70:30).

(4*S*,5*S*)-(+)-1,5-Bis(benzoyloxy)-4-methylhexan-4-ol ((+)-103)



Die Synthese erfolgte analog zu der des Racemats (±)-1,5-Bis(benzoyloxy)-4-methylhexan-4-ol ((±)-**103**).

Ansatz: (4*S*,5*S*)-(-)-4-Methylhexan-1,4,5-triol ((-)-**86**, 4.0 mg, 27 μmol, 1.0 Äq.), Pyridin (26 μL, 0.32 mmol, 12 Äq.), Benzoylchlorid (90 μL, 0.78 mmol, 28 Äq.), Dichlormethan (2.5 mL).

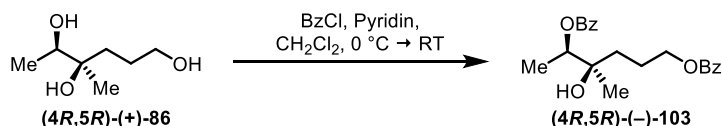
Ausbeute: 4.4 mg (12 μmol, 45%), farbloses Öl, *R*_f = 0.23 (^CHex/EtOAc 3:1), C₂₁H₂₄O₅, 356.42 g/mol.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +3.86^\circ$ (*c* = 0.44, CHCl₃).

Chirale HPLC: *t*_R = 7.8 min, Säule: IF-3 (ⁿHex/EtOH 70:30), *ee* = 48%.

Die NMR-, IR- und MS-Daten entsprechen denen des Racemats (±)-**103**.

(4*R*,5*R*)-(-)-1,5-Bis(benzoyloxy)-4-methylhexan-4-ol ((-)-103)



Die Synthese erfolgte analog zu der des Racemats (\pm)-1,5-Bis(benzoyloxy)-4-methylhexan-4-ol ((\pm)-103).

Ansatz: (4*R*,5*R*)-(+)-4-Methylhexan-1,4,5-triol ((+)-86, 32.9 mg, 222 μ mol, 1.0 Äq.), Pyridin (87 μ L, 1.1 mmol, 4.9 Äq.), Benzoylchlorid (225 μ L, 1.94 mmol, 8.8 Äq.), Dichlormethan (5.5 mL).

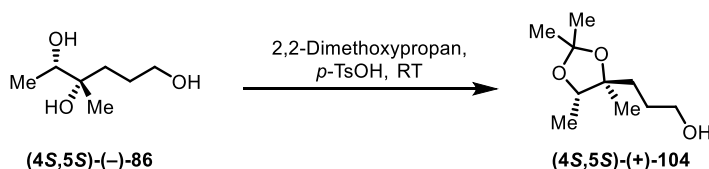
Ausbeute: 25.4 mg (70.7 μ mol, 32%), farbloses Öl, $R_f = 0.23$ (c Hex/EtOAc 3:1), $C_{21}H_{24}O_5$, 356.42 g/mol.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -3.81^\circ$ ($c = 0.42$, $CHCl_3$).

Chirale HPLC: $t_R = 14.6$ min, Säule: IF-3 (n Hex/EtOH 70:30), $ee = 81\%$.

Die NMR-, IR- und MS-Daten entsprechen denen des Racemats (\pm)-103.

(4*S*,5*S*)-(+)-4,5-O-Isopropyliden-4-methylhexan-1,4,5-triol ((+)-104)



In Anlehnung an Vorschriften von Ehrlich^[157] und Toyokuni^[301] wurde Hexantriol (4*S*,5*S*)-(-)-86 (281 mg, 1.90 mmol, 1.0 Äq.) in 2,2-Dimethoxypropan (2.8 mL, 23 mmol, 12 Äq.) gelöst und mit *p*-Toluolsulfonsäure (3.2 mg, 19 μ mol, 1 mol%) versetzt. Die Lösung wurde 90 min bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser (5 mL) und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) verdünnt und anschließend viermal mit Dichlormethan (je 8 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Eine Reinigung des Rohprodukts war nicht erforderlich.

Ausbeute: 326 mg (1.73 mmol, 91%), farbloses Öl, $R_f = 0.34$ (c Hex/EtOAc 4:1), $C_{10}H_{20}O_3$, 188.27 g/mol.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +4.28^\circ$ ($c = 0.98$, MeOH).

1 H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm = 4.38 (t, 1H, $J = 5.2$ Hz, OH), 3.85 (q, 1H, $J = 6.3$ Hz, H-5), 3.40–3.35 (m, 2H, H-1), 1.52–1.38 (m, 4H, H-2, H-3), 1.30 (s, 3H, $C(CH_3^A)_2$), 1.23 (s, 3H, $C(CH_3^B)_2$), 1.09 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, H-6), 0.97 (s, 3H, 4- CH_3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm = 105.1 (C(CH₃)₂), 81.2 (C-4), 76.5 (C-5), 60.7 (C-1), 34.5 (C-3), 28.1 (C(CH₃^A)₂), 26.7 (C-2), 26.3 (C(CH₃^B)₂), 20.2 (4-CH₃), 13.8 (C-6).

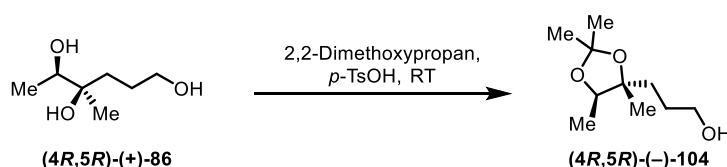
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3382, 2983, 2940, 2875, 1453, 1377, 1247, 1219, 1182, 1103, 1059, 1003.

ESI-MS: m/z (%) = 211.1 (100) [M + Na]⁺, 113.3 (28).

GC/EI-MS: t_R = 12.6 min; m/z (%) = 173.1 (21), 113.1 (100), 95.2 (31), 67.2 (41).

Die analytischen Daten stehen in Einklang mit den Werten in der Literatur.^[157]

(4*R*,5*R*)-(-)-4,5-O-Isopropyliden-4-methylhexan-1,4,5-triol ((-)-104)



Die Synthese erfolgte analog zu der von (4*S*,5*S*)-(+)-4,5-O-Isopropyliden-4-methylhexan-1,4,5-triol ((+)-104).

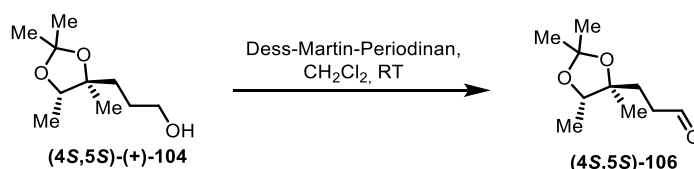
Ansatz: (4*R*,5*R*)-(+)-4-Methylhexan-1,4,5-triol (2.07 g, 14.0 mmol, 1.0 Äq.), 2,2-Dimethoxypropan (17 mL, 0.14 mmol, 10 Äq.), *p*-Toluolsulfonsäure (23.9 mg, 139 μmol, 1 mol%).

Ausbeute: 1.87 g (9.93 mmol, 71%), farbloses Öl, R_f = 0.34 (°Hex/EtOAc 4:1), C₁₀H₂₀O₃, 188.27 g/mol.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -11.1^\circ$ ($c = 3.71$, MeOH), Lit.^[157]: $[\alpha]_D^{22} = -12.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

Die NMR-, IR- und MS-Daten entsprechen denen des (+)-Enantiomers (4*S*,5*S*)-(+)-104 und stehen in Einklang mit der Literatur.^[157]

(4*S*,5*S*)-4,5-Dioxo-4,5-O-isopropyliden-4-methylhexanal ((4*S*,5*S*)-106)



Es wurde in Anlehnung an Vorschriften von Martin^[160] und Schreiber^[187] verfahren. Zu einer Lösung von (4*S*,5*S*)-(+)-4,5-O-Isopropyliden-4-methylhexan-1,4,5-triol ((+)-104, 461 mg, 2.45 mmol, 1.00 Äq.) und Dess-Martin-Periodinan (105, 1.35 g, 3.18 mmol, 1.30 Äq.) in Dichlormethan (16 mL) wurde langsam eine Mischung von Wasser (54 μL) und Dichlormethan (50 mL) gegeben. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Natriumthiosulfat- (10%, 40 mL) und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 mL) versetzt. Es wurde dreimal mit Dichlormethan (je

50 mL) und sechsmal mit Essigsäureethylester (je 50 mL) extrahiert. Wegen eines hohen Anteils an Verunreinigungen wurden die Dichlormethan-Phasen verworfen. Die Essigsäureethylester-Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Produkt wurde ohne zusätzlichen Reinigungsschritt weiter eingesetzt.

Ausbeute: 167 mg (896 μmol , 37%), farbloses Öl, $R_f = 0.21$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1), $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 186.25 g/mol.¹²

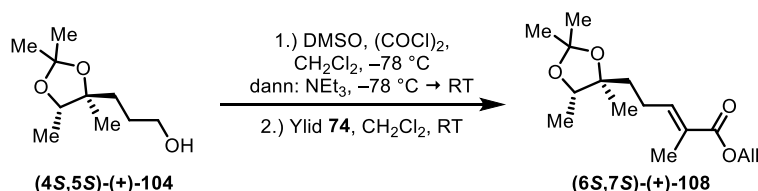
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 9.80$ (t, 1H, $J = 1.5$ Hz, CHO), 3.89 (q, 1H, $J = 6.3$ Hz, H-5), 2.60 (td, 2H, $J = 7.6, 1.5$ Hz, H-2), 1.91–1.73 (m, 2H, H-3), 1.42–1.41 (m, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3^A)_2$), 1.32–1.31 (m, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3^B)_2$), 1.19 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, H-6), 1.08 (s, 3H, 4- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 202.1$ (C-1), 106.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 81.4 (C-4), 77.4 (C-5), 38.9 (C-2), 30.4 (C-3), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3^A)_2$), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3^B)_2$), 21.0 (4- CH_3), 14.1 (C-6).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2984, 2932, 2725, 1725, 1457, 1377, 1247, 1219, 1180, 1104, 1003, 870$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Werten in der Literatur überein.^[157]

**(2E,6S,7S)-(+)-6,7-Dioxo-6,7-O-isopropyliden-2,6-dimethyloct-2-ensäureallylester
(6S,7S)-(+)-108**



Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Vorschriften von Ehrlich^[157] und Opatz^[60]. Zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von Oxalylchlorid (68 μL , 0.79 mmol, 1.5 Äq.) und Dimethylsulfoxid (113 μL , 1.59 mmol, 3.0 Äq.) in abs. Dichlormethan (3.5 mL) wurde langsam eine Lösung des Alkohols (+)-104 (99.7 mg, 529 μmol , 1.0 Äq.) in abs. Dichlormethan (1.5 mL) zutropft. Nach 2.5 h wurde eine gekühlte Lösung von zusätzlichem Oxalylchlorid (68 μL , 0.79 mmol, 1.5 Äq.) und Dimethylsulfoxid (113 μL , 1.59 mmol, 3.0 Äq.) in abs. Dichlormethan (1 mL) hinzugegeben und weitere 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Triethylamin (370 μL , 2.65 mmol, 5.0 Äq.) versetzt und nach 25 min langsam auf Raumtemperatur gebracht. Es wurde Wasser (5 mL) hinzugefügt und dreimal mit Dichlormethan (je 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure (5 mL), ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) sowie ges. Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der so erhaltene Aldehyd (4S,5S)-106 wurde sofort als Rohprodukt in abs. Dichlormethan (12 mL) gelöst, mit Phosphonium-Ylid 74

¹² Wegen der schwierigen Handhabbarkeit des Aldehyds 106 konnte der Drehwert nicht ermittelt werden.

(277 mg, 739 μmol , 1.4 \AA q.) versetzt und 19 h unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 20:1 \rightarrow 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 110 mg (390 μmol , 74% über 2 Stufen), farbloses Öl, $R_f = 0.23$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 20:1), $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4$, 282.38 g/mol.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +2.71^\circ$ ($c = 1.44$, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 6.81\text{--}6.77$ (m, 1H, H-3), 6.00–5.91 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.33–5.30 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{B}}$), 5.25–5.21 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{Z}}$), 4.65–4.63 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.93 (q, 1H, $J = 6.3$ Hz, H-7), 2.34–2.27 (m, 2H, H-4), 1.87–1.86 (m, 3H, 2- CH_3), 1.66–1.53 (m, 2H, H-5), 1.43 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3^{\text{A}})_2$), 1.33 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3^{\text{B}})_2$), 1.24 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, H-8), 1.10 (s, 3H, 6- CH_3).

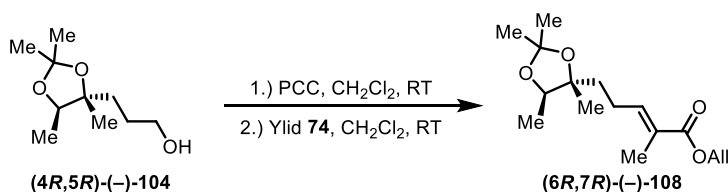
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 167.7$ (C-1), 142.3 (C-3), 132.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.8 (C-2), 117.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 106.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 82.0 (C-6), 77.5 (C-7), 65.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 37.6 (C-5), 28.6 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{A}})_2$), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{B}})_2$), 23.5 (C-4), 20.8 (6- CH_3), 14.4 (C-8), 12.4 (2- CH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2983, 2934, 2873, 1711, 1649, 1456, 1377, 1246, 1222, 1174, 1100, 1002, 925, 860, 745$.

ESI-MS: m/z (%) = 305.2 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

ESI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}]$: 305.1729; gef.: 305.1718.

**(2E,6R,7R)-(-)-6,7-Dioxo-6,7-O-isopropyliden-2,6-dimethyloct-2-ensäureallylester
(6R,7R)-(-)-108**



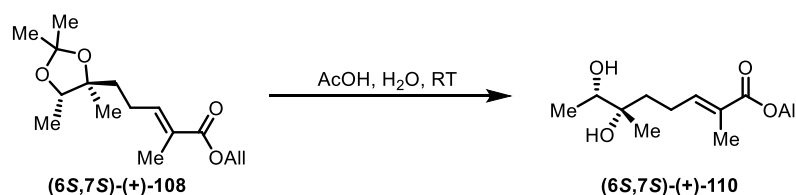
Eine Mischung von Alkohol $(4R,5R)\text{-}(-)\text{-104}$ (354 mg, 1.88 mmol, 1.00 \AA q.) und Pyridiniumchlorochromat (619 mg, 2.83 mmol, 1.51 \AA q.) in abs. Dichlormethan (30 mL) wurde 3 h bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand über eine kurze Kieselgel-Säule ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 97:3) filtriert. Der Aldehyd wurde zügig weiter umgesetzt. Hierzu wurde das Öl zusammen mit Phosphonium-Ylid **74** (833 mg, 2.23 mmol, 1.19 \AA q.) in abs. Dichlormethan (90 mL) gelöst und 48 h bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand chromatographisch an Kieselgel ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 30:1) gereinigt.

Ausbeute: 337 mg (1.19 mmol, 63% über 2 Stufen), farbloses Öl, $R_f = 0.23$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 20:1), $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4$, 282.38 g/mol.

Drehwert: $[a]_D^{23} = -7.02^\circ$ ($c = 2.05$, MeOH).

Die NMR-, IR- und MS-Daten entsprechen denen des (+)-Enantiomers **(6S,7S)-(+)-108**.

(2E,6S,7S)-(+)-6,7-Dihydroxy-2,6-dimethyloct-2-ensäureallylester ((6S,7S)-(+)-110)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Lewbart^[302] wurde eine Lösung des Allylesters **(6S,7S)-(+)-108** (214 mg, 758 μmol) in wässriger Essigsäure (80%, 55 mL) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde zweimal mit Toluol co-evaporiert und chromatographisch an Kieselgel (^cHex/EtOAc 3:2) gereinigt.

Ausbeute: 172 mg (711 μmol , 95%), farbloses Öl, $R_f = 0.20$ (^cHex/EtOAc 1:1), $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$, 242.32 g/mol.

Drehwert: $[a]_D^{23} = +0.57^\circ$ ($c = 0.53$, MeOH).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = 6.80$ (tq, 1H, $J = 7.5, 1.5$ Hz, H-3), 6.00–5.90 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.36–5.30 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^E$), 5.25–5.21 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^Z$), 4.65–4.62 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.66 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-7), 2.33–2.27 (m, 2H, H-4), 1.86 (d, 3H, $J = 1.5$ Hz, 2- CH_3), 1.61–1.57 (m, 2H, H-5), 1.16 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-8), 1.13 (s, 3H, 6- CH_3).

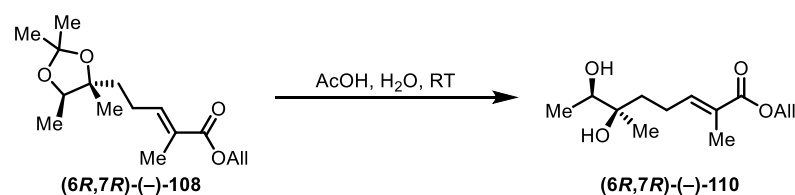
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = 167.7$ (C-1), 142.4 (C-3), 132.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.7 (C-2), 117.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 74.6 (C-6), 72.8 (C-7), 65.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 37.5 (C-5), 22.9 (C-4), 20.4 (6- CH_3), 17.6 (C-8), 12.3 (2- CH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3437, 2979, 2639, 1709, 1648, 1452, 1367, 1274, 1147, 1103, 993, 922$.

ESI-MS: m/z (%) = 265.2 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

ESI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}]$: 265.1416; gef.: 265.1419.

(2E,6R,7R)-(-)-6,7-Dihydroxy-2,6-dimethyloct-2-ensäureallylester ((6R,7R)-(-)-110)



Es wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Lewbart^[302] verfahren. Eine Lösung des Acetonid-geschützten Allylesters **(6R,7R)-(-)-108** (90.1 mg, 319 μmol) in wässriger

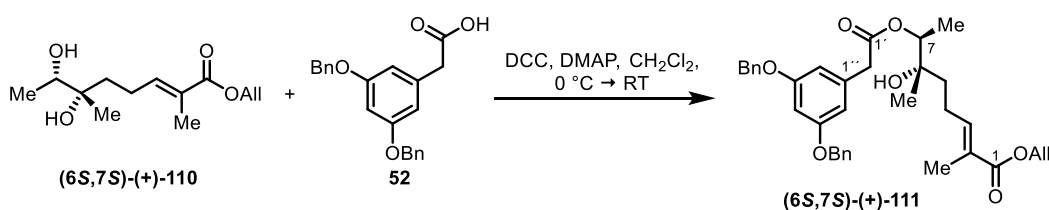
Essigsäure (50%, 20 mL) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde zweimal mit Toluol co-evaporiert. Es bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 76.3 mg (315 μmol , 99%), farbloses Öl, $R_f = 0.20$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1), $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$, 242.32 g/mol.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -2.34^\circ$ ($c = 0.13$, MeOH).

Die NMR-, IR- und MS-Daten entsprechen denen des (+)-Enantiomers (6*S*,7*S*)-(+)-110.

(2*E*,6*S*,7*S*)-(+)-7-([3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]acetyl)oxy-6-hydroxy-2,6-trimethyloct-2-ensäureallylester ((6*S*,7*S*)-(+)-111)



Angelehnt an eine Vorschrift von Opatz^[164] wurde zu einer Lösung des Dihydroxyallylesters (6*S*,7*S*)-(+)-110 (48.1 mg, 198 μmol , 1.0 Äq.), Phenyllessigsäure 52 (71.2 mg, 204 μmol , 1.0 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (6.0 mg, 49 μmol , 0.25 Äq.) in abs. Dichlormethan (6 mL) langsam unter Eiskühlung eine Lösung von *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid (45.0 mg, 218 μmol , 1.1 Äq.) in abs. Dichlormethan (1.5 mL) zugetropft. Es wurde 7 h bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 109 mg (191 μmol , 96%), farbloses Öl, $R_f = 0.14$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1), $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{O}_7$, 572.70 g/mol.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +7.38^\circ$ ($c = 0.57$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7.42\text{--}7.30$ (m, 10H, H^{Bn}), 6.72 (tq, 1H, $J = 7.4, 1.4$ Hz, H-3), 6.53 (s, 3H, H-2'', H-4'', H-6''), 5.99–5.89 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.34–5.28 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{E}}$), 5.24–5.20 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{Z}}$), 5.01 (s, 4H, PhCH_2), 4.83 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-7), 4.62–4.60 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.57 (s, 2H, H-2'), 2.25–2.19 (m, 2H, H-4), 1.83 (d, 3H, $J = 1.4$ Hz, 2- CH_3), 1.60 (s, 1H, OH), 1.51–1.47 (m, 2H, H-5), 1.20 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-8), 1.12 (s, 3H, 6- CH_3).

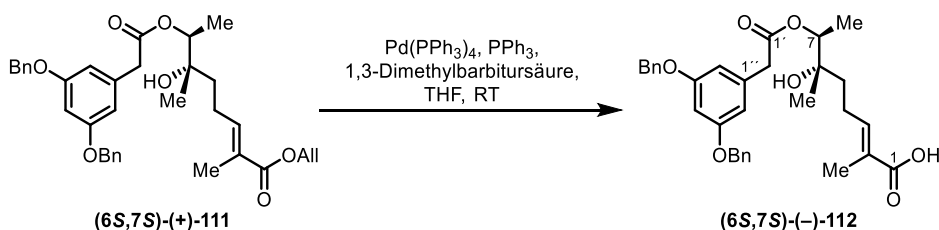
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 170.8$ (C-1'), 167.8 (C-1), 160.1 (C-3'', C-5''), 142.0 (C-3), 136.7 (*ipso*- C^{Bn}), 136.0 (C-1''), 132.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 128.6 (*m*- C^{Bn}), 128.0 (*p*- C^{Bn}), 127.9 (C-2), 127.5 (*o*- C^{Bn}), 117.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 108.3 (C-2'', C-6''), 100.9 (C-4''), 76.2 (C-7), 73.7 (C-6), 70.0 (PhCH_2), 65.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 42.0 (C-2'), 37.3 (C-5), 22.8 (C-4), 21.6 (6- CH_3), 14.8 (C-8), 12.3 (2- CH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2926, 2872, 1709, 1595, 1456, 1376, 1291, 1272, 1251, 1159, 738, 699$.

ESI-MS: m/z (%) = 595.5 (100) $[M + Na]^+$, 590.9 (60), 556.0 (65) $[M - OH]^+$.

ESI-HRMS: m/z ber. für $[C_{35}H_{40}O_7Na]$: 595.2672; gef.: 595.2664.

(2E,6S,7S)-(+)-7-({[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]acetyl}oxy)-6-hydroxy-2,6-trimethyloct-2-ensäure ((6S,7S)-(-)-112)



Angelehnt an eine Vorschrift von Kunz^[193-194] wurde eine Lösung des Allylesters **(6S,7S)-(+)-111** (583 mg, 1.02 mmol, 1.00 Äq.), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (124 mg, 107 μ mol, 10 mol%), 1,3-Dimethylbarbitursäure (236 mg, 1.51 mmol, 1.48 Äq.) und Triphenylphosphin (264 mg, 1.01 mmol, 1.01 Äq.) in abs. Tetrahydrofuran (50 mL) unter Argonatmosphäre 2.5 h bei Raumtemperatur berührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (^cHex/EtOAc 3:1 + 1% AcOH) gereinigt.

Ausbeute: 509 mg (956 μ mol, 94%), gelbes Öl, R_f = 0.19 (^cHex/EtOAc 2:1 + 1% AcOH), $C_{32}H_{36}O_7$, 532.63 g/mol.

Drehwert: $[a]_D^{23} = -2.03^\circ$ ($c = 1.63$, MeOH).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.43–7.30 (m, 10H, H^{Bn}), 6.83–6.78 (m, 1H, H-3), 6.54 (s, 3H, H-2'', H-4'', H-6''), 5.02 (s, 4H, PhCH₂), 4.83 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-7), 3.58 (s, 2H, H-2'), 2.26–2.20 (m, 2H, H-4), 1.81 (d, 3H, $J = 1.4$ Hz, 2-CH₃), 1.51–1.47 (m, 2H, H-5), 1.21 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-8), 1.13 (s, 3H, 6-CH₃).

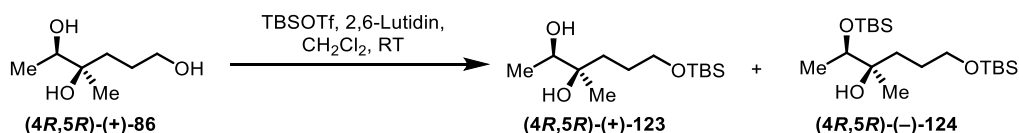
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 173.1 (C-1), 170.8 (C-1'), 160.1 (C-3'', C-5''), 144.4 (C-3), 136.8 (*ipso*-C^{Bn}), 136.0 (C-1''), 128.6 (*m*-C^{Bn}), 128.0 (*p*-C^{Bn}), 127.5 (*o*-C^{Bn}), 127.3 (C-2), 108.4 (C-2'', C-6''), 100.9 (C-4''), 76.2 (C-7), 73.7 (C-6), 70.0 (PhCH₂), 42.0 (C-2'), 37.2 (C-5), 23.0 (C-4), 21.6 (6-CH₃), 14.8 (C-8), 12.0 (2-CH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2984, 2942, 1686, 1595, 1452, 1378, 1291, 1159, 1058, 739, 698$.

ESI-MS: m/z (%) = 555.4 (87) $[M + Na]^+$, 550.6 (43), 515.6 (100) $[M - OH]^+$.

ESI-HRMS: m/z ber. für $[C_{32}H_{36}O_7Na]^+$: 555.2353; gef.: 555.2344.

**(4*R*,5*R*)-(-)-1,5-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylhexan-4-ol ((-)-124) und
(4*R*,5*R*)-(+)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylhexan-4,5-diol ((+)-123)**



In Anlehnung an eine Vorschrift von Corey^[211] wurde eine Lösung von (4*R*,5*R*)-(+)-4-Methylhexan-1,4,5-triol ((+)-**86**, 104 mg, 699 μmol , 1.00 Äq.), 2,6-Lutidin (244 μL , 2.00 mmol, 2.86 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (400 μL , 1.75 mmol, 2.50 Äq.) in abs. Dichlormethan (10 mL) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (^CHex/EtOAc 10:1) gereinigt.

Daten für Verbindung (-)-124:

Ausbeute: 65.3 mg (173 μmol , 25%), farbloses Öl, $R_f = 0.18$ (^CHex/EtOAc 20:1), $\text{C}_{19}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2$, 376.73 g/mol.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -10.29^\circ$ ($c = 1.18$, CHCl_3).

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 3.69\text{--}3.60$ (m, 3H, H-1, H-5), 1.74–1.42 (m, 4H, H-2, H-3), 1.09 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-6), 1.06 (s, 3H, 4- CH_3), 0.91–0.89 (m, 18H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.10–0.05 (m, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 74.2$ (C-4), 74.1 (C-5), 63.8 (C-1), 34.8 (C-3), 27.0 (C-2), 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 21.2 (4- CH_3), 18.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 (C-6), 18.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -3.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2955, 2930, 2858, 1472, 1463, 1255, 1097, 835, 775$.

ESI-MS: m/z (%) = 399.2 (11) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 377.2 (33) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 359.3 (100) $[\text{M} - \text{OH}]^+$.

ESI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}]^+$: 399.2721; gef.: 399.2708.

Daten für Verbindung (+)-123:

Ausbeute: 95.0 mg (362 μmol , 52%), farbloses Öl, $R_f = 0.16$ (^CHex/EtOAc 3:1), $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$, 262.46 g/mol.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +3.92^\circ$ ($c = 1.92$, CHCl_3).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 3.72\text{--}3.60$ (m, 3H, H-1, H-5), 1.72–1.53 (m, 4H, H-2, H-3), 1.12 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-6), 1.09 (s, 3H, 4- CH_3), 0.91–0.89 (m, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.08–0.06 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 74.1 (C-4), 73.1 (C-5), 63.9 (C-1), 36.3 (C-3), 26.4 (C-2), 25.9 (C(CH₃)₃), 20.4 (4-CH₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 17.1 (C-6), -5.4 (Si(CH₃)₂).

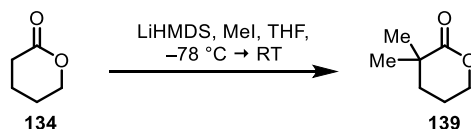
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3410, 2955, 2930, 2858, 1472, 1463, 1255, 1099, 835, 775.

ESI-MS: m/z (%) = 285.1 (75) [M + Na]⁺, 263.2 (100) [M + H]⁺, 245.2 (22) [M - OH]⁺.

ESI-HRMS: m/z ber. für [C₁₃H₃₀O₃SiNa]⁺: 285.1856; gef.: 285.1848.

5.2.3 Vorschriften zu 14-Methyl-14-deoxyoxacyclododecindion

2,2-Dimethylvalerolacton (139)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Boehmer^[219] wurde zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von δ -Valerolacton (**134**, 4.55 g, 45.5 mmol, 1.00 Äq.) und Iodmethan (6.2 mL, 0.10 mmol, 2.20 Äq.) in abs. Tetrahydrofuran (80 mL) unter Argonatmosphäre eine Lösung von LiHMDS in abs. Tetrahydrofuran (1 M, 100 mL, 100 mmol, 2.20 Äq.) innerhalb einer Stunde tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor es auf Raumtemperatur gebracht und mit 1 M Salzsäure leicht sauer gestellt wurde. Nach Zugabe von Diethylether (200 mL) wurde die wässrige Phase noch dreimal mit Diethylether (je 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (50 mL), ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) und zweimal mit ges. Natriumchlorid-Lösung (je 25 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vorsichtig vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 5.13 g (40.0 mmol, 89%), schwach gelbes Öl, $R_f = 0.26$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1), $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$, 128.17 g/mol.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 4.36\text{--}4.32$ (m, 2H, H-5), 1.92–1.86 (m, 2H, H-4), 1.77–1.73 (m, 2H, H-3), 1.30–1.29 (m, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

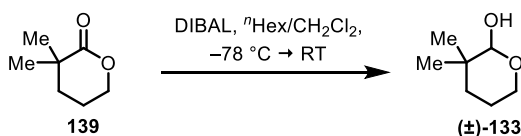
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 177.1$ (C-1), 70.6 (C-5), 38.8 (C-2), 35.1 (C-3), 27.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 20.6 (C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2968, 2871, 1726, 1474, 1458, 1400, 1386, 1296, 1276, 1137, 1077, 1016$.

GC/EI-MS: $t_R = 11.4$ min; m/z (%) = 128.2 (4), 113.2 (12), 69.1 (100), 67.2 (44).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Werten in der Literatur überein.^[219, 303]

2,2-Dimethylvalerolactol ((\pm)-133)



Die Durchführung erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von Michaelakis^[220]. Unter Argonatmosphäre wurde zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von 2,2-Dimethylvalerolacton (**139**, 4.45 g, 34.7 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Dichlormethan (80 mL) innerhalb von 30 min eine Lösung von DIBAL-H in n -Hexan (1 M, 38.2 mL, 38.2 mmol, 1.10 Äq.)

zugegeben. Nach 2 h wurde das Kältebad entfernt, das Reaktionsgemisch mit Methanol (15 mL), Ethylacetat (130 mL) und ges. Natriumkaliumtartrat-Lösung (12 mL) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt bis sich die Suspension klärte und sich ein grobkörniger Niederschlag absetzte (30 min). Der Niederschlag wurde durch Filtration über Kieselgur abgetrennt und die wässrige Phase des Filtrats dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, bevor das Lösungsmittelgemisch unter vermindertem Druck entfernt wurde.

Ausbeute: 4.23 g (32.5 mmol, 94%), farblose Flüssigkeit, $R_f = 0.29$ ($^C\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1), $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$, 130.19 g/mol.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 4.45$ (s, 1H, H-1), 4.01–3.93 (m, 1H, H^A -5), 3.54–3.46 (m, 1H, H^B -5), 1.66–1.56 (m, 2H, H^A -3, H^A -4), 1.54–1.43 (m, 1H, H^B -4), 1.37–1.21 (m, 1H, H^B -3), 0.96 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3^A)_2$), 0.93 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3^B)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 100.7$ (C-1), 64.2 (C-5), 34.7 (C-3), 34.2 (C-2), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3^B)_2$), 22.0 (C-4), 20.4 ($\text{C}(\text{CH}_3^A)_2$).

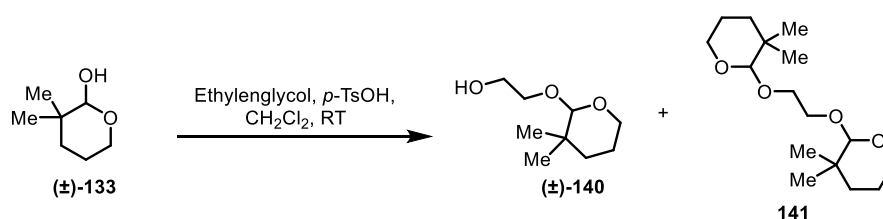
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3398, 2946, 2927, 2856, 1478, 1453, 1383, 1364, 1274, 1137, 1081, 1028, 978, 950$.

ESI-MS: m/z (%) = 153.1 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

ESI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}]$: 153.0891; gef.: 153.0898.

GC: $t_R = 8.7$ min.

2-[(3,3-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-1-yl)oxy]ethanol ((±)-140) und 2,2'-[Ethan-1,2-diylbis(oxy)]bis(3,3-dimethyltetrahydro-2H-pyran) (141)



Eine Lösung von 2,2-Dimethylvalerolactol ((±)-133, 82.3 mg, 632 μmol , 1.00 Äq.), Ethylenglycol (47.7 mg, 768 μmol , 1.22 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (14.7 mg, 85.0 μmol , 10 mol%) in abs. Dichlormethan (50 mL) wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Lösung wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel ($^C\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 8:1) gereinigt.

Daten für Verbindung 140:

Ausbeute: 70.9 mg (407 μmol , 64%), farbloses Öl, $R_f = 0.31$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1), $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3$, 174.24 g/mol.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 4.08$ (s, 1H, H-2), 3.92–3.84 (m, 1H, H^{A} -6), 3.74–3.64 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.54–3.47 (m, 1H, H^{B} -6), 2.58 (s, 1H, OH), 1.63–1.53 (m, 3H, H^{A} -4, H-5), 1.34–1.24 (m, 1H, H^{B} -4), 0.97 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3^{\text{A}})_2$), 0.92 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3^{\text{B}})_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 107.0$ (C-2), 71.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 63.5 (C-6), 62.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 34.5 (C-4), 34.3 (C-3), 25.6 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{A}})_2$), 22.1 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{B}})_2$), 22.0 (C-5).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3409, 2928, 2872, 1477, 1452, 1152, 1117, 1075, 1053, 1030$.

ESI-MS: m/z (%) = 197.1 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

ESI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}]$: 197.1154; gef.: 197.1152.

Daten für Verbindung 141:

Verbindung **141** wurde bei der oben beschriebenen Umsetzung von (\pm)-**133** mit Ethylenglycol als Diastereomeregemisch aus den (*R,R*)- bzw. (*S,S*)-konfigurierten Enantiomeren sowie der (*R,S*)-konfigurierten Mesoverbindung als nicht-trennbares Gemisch erhalten.

Ausbeute: 18.2 mg (63.5 μmol , 10%), farbloses Öl, $R_f = 0.52$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1), $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_4$, 286.41 g/mol.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 4.16$ (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.86–3.80 (m, 4H), 3.59–3.54 (m, 2H), 3.49–3.45 (m, 2H), 1.66–1.57 (m, 4H), 1.50–1.46 (m, 2H), 1.27–1.24 (m, 2H), 0.98–0.97 (m, 6H), 0.89 (m, 6H).¹³

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 105.5, 105.3, 67.2, 66.8, 61.8, 61.7, 33.9, 33.8, 33.4, 33.3, 25.2, 25.1, 23.5, 23.4, 21.9, 21.8$.¹³

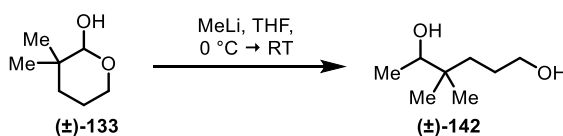
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2944, 2873, 1477, 1452, 1112, 1075, 1054, 1032, 995, 981, 964$.

ESI-MS: m/z (%) = 309.2 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

ESI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}]$: 309.2042; gef.: 309.2050.

¹³ Die NMR-Spektren von **141** zeigen einen doppelten Signalsatz aus Diastereomeren im Verhältnis 1:1. Da sich die chemischen Verschiebungen kaum unterscheiden, war eine Zuordnung der Signale nicht möglich.

4,4-Dimethylhexan-1,5-diol (**133**)



In eine auf 0 °C gekühlte Lösung von 3,3-Dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-ol (**133**, 3.01 g, 32.1 mmol, 1.00 Äq.) in Tetrahydrofuran (300 mL) wurde unter Argonatmosphäre innerhalb von 30 min eine Lösung von Methyllithium in Diethylether (1.6 M, 24.6 mL, 39.4 mmol, 1.23 Äq.) zugegeben und die Mischung langsam auf Raumtemperatur gebracht. Überschüssiges Methyllithium wurde mit einem Methanol/Wasser-Gemisch (1:1, 50 mL) vernichtet. Die organischen Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase wurde fünfmal mit Diethylether (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Rohprodukt wurde nach Entfernen des Lösungsmittels chromatographisch an Kieselgel (^CHex/EtOAc 1:2) gereinigt.

Ausbeute: 3.32 g (22.6 mmol, 98%), farbloses Öl, $R_f = 0.23$ (^CHex/EtOAc 1:2), C₈H₁₈O₂, 146.23 g/mol.

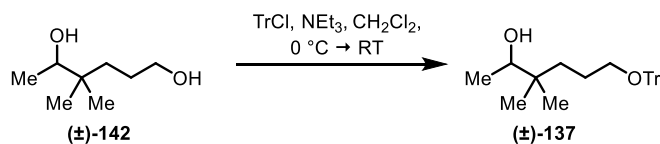
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 3.66–3.61 (m, 2H, H-1), 3.56 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-5), 1.64–1.46 (m, 4H, H-2, 2x OH), 1.43–1.34 (m, 1H, H^A-3), 1.30–1.19 (m, 1H, H^B-3), 1.13 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-6), 0.87 (s, 3H, C(CH₃^A)₂), 0.85 (s, 3H, C(CH₃^B)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 74.2 (C-5), 63.9 (C-1), 37.2 (C-4), 34.7 (C-3), 27.1 (C-2), 22.8 (C(CH₃^B)₂), 22.4 (C(CH₃^A)₂), 17.8 (C-6).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3374, 2949, 2872, 1474, 1453, 1386, 1366, 1105, 1068, 1055, 1030, 912.

ESI-HRMS: m/z ber. für [C₈H₁₈O₂Na]⁺: 169.1204; gef.: 169.1218.

1-Trityloxy-4,4-dimethylhexan-5-ol ((±)-**137**)



Angelehnt an eine Vorschrift von Yasukouchi^[205] wurde unter Argonatmosphäre 4,4-Dimethylhexan-1,5-diol ((±)-**142**, 3.12 g, 21.3 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Dichlormethan (80 mL) gelöst und mit frisch über Calciumhydrid destilliertem Triethylamin (7.4 mL, 53 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. In die auf 0 °C gekühlte Mischung wurde eine Lösung von Tritylchlorid (6.53 g, 23.4 mmol, 1.1 Äq.) in abs. Dichlormethan (30 mL) tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (^CHex/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 7.73 g (19.9 mmol, 93%), farbloses, stark viskoses Öl, $R_f = 0.51$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1), $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_2$, 388.55 g/mol.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7.48\text{--}7.44$ (m, 6H, $o\text{-H}^{\text{Tr}}$), $7.33\text{--}7.29$ (m, 6H, $m\text{-H}^{\text{Tr}}$), $7.26\text{--}7.22$ (m, 3H, $p\text{-H}^{\text{Tr}}$), 3.55 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-5), 3.06 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, H-1), 1.67–1.55 (m, 2H, H-2), 1.34–1.18 (m, 3H, H-3, OH), 1.12 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-6), 0.87 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3^{\text{A}})_2$), 0.84 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3^{\text{B}})_2$).

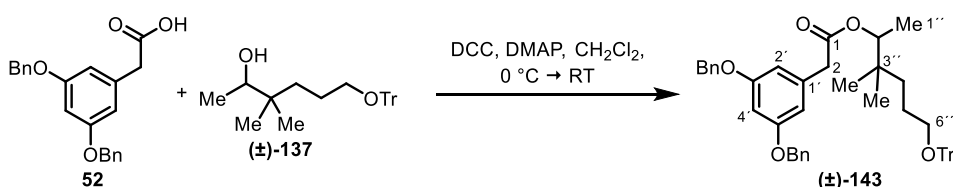
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): 144.5 ($ipso\text{-C}^{\text{Tr}}$), 128.7 ($o\text{-C}^{\text{Tr}}$), 127.7 ($m\text{-C}^{\text{Tr}}$), 126.8 ($p\text{-C}^{\text{Tr}}$), 86.4 (CPh₃), 74.3 (C-5), 64.6 (C-1), 37.1 (C-4), 34.9 (C-2), 24.5 (C-3), 22.5 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{B}})_2$), 22.4 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{A}})_2$), 17.7 (C-6).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3407, 3086, 3058, 3032, 2963, 2872, 1491, 1448, 1386, 1220, 1183, 1155, 1072, 912, 900, 746, 705, 633$.

ESI-MS: m/z (%) = 411.2 (100) [M + Na]⁺.

ESI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}]$: 411.2305; gef.: 411.2300.

3,3-Dimethyl-6-(trityloxy)hexan-2-yl[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat ((±)-143)



In Anlehnung an eine Synthese von Opatz^[55] wurde in eine eisgekühlte Lösung von 1-Trityloxy-4,4-dimethylhexan-5-ol ((±)-137, 940 mg, 2.42 mmol, 1.00 Äq.), (3,5-Bis-(benzyloxy)phenyl)essigsäure (52, 843 mg, 2.42 mmol, 1.00 Äq.) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (58.9 mg, 482 μmol , 20.0 mol%) in abs. Dichlormethan (80 mL) eine Lösung von N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid (598 mg, 2.90 mmol, 1.20 Äq.) in abs. Dichlormethan (15 mL) langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Rohmischung chromatographisch an Kieselgel ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.44 g (2.00 mmol, 83%), farbloses Öl, $R_f = 0.51$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1), $\text{C}_{49}\text{H}_{50}\text{O}_5$, 718.92 g/mol.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7.47\text{--}7.22$ (m, 25H, H^{Tr} , H^{Bn}), 6.56–6.55 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.53–6.52 (m, 1H, H-4'), 4.99 (s, 4H, PhCH₂), 4.78 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-2''), 3.59–3.51 (m, 2H, H-2), 3.08–2.99 (m, 2H, H-6''), 1.59–1.53 (m, 2H, H-5''), 1.31–1.23 (m, 2H, H-4''), 1.13 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-1''), 0.85 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 170.9$ (C-1), 159.9 (C-3', C-5'), 144.5 ($ipso\text{-C}^{\text{Tr}}$), 136.9 ($ipso\text{-C}^{\text{Bn}}$), 136.4 (C-1'), 128.7 ($o\text{-C}^{\text{Tr}}$), 128.6 ($m\text{-C}^{\text{Bn}}$), 128.0 ($p\text{-C}^{\text{Bn}}$), 127.8 ($m\text{-C}^{\text{Tr}}$), 127.5 ($o\text{-C}^{\text{Bn}}$), 126.9 ($p\text{-C}^{\text{Tr}}$), 108.5 (C-2', C-6'), 100.9 (C-4'), 86.4 (CPh₃), 77.1

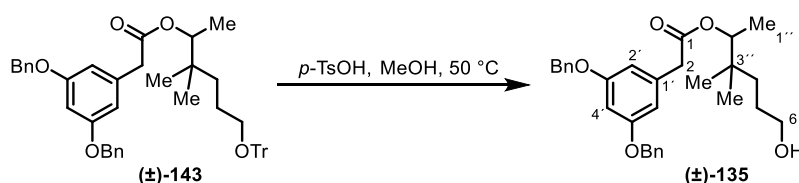
(C-2''), 70.0 (PhCH₂), 64.4 (C-6''), 42.1 (C-2), 36.5 (C-3''), 35.2 (C-4''), 24.5 (C-5''), 23.2 (C(CH₃^A)₂), 22.7 (C(CH₃^B)₂), 14.6 (C-1'').

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3087, 3061, 3033, 2964, 2945, 2872, 1727, 1595, 1491, 1449, 1378, 1291, 1156, 1116, 1061, 1030, 745, 736, 698.

ESI-MS: m/z (%) = 741.4 (2) [M + H]⁺, 243.2 (100) [CPh₃]⁺.

ESI-HRMS: m/z ber. für [C₄₉H₅₀O₅Na]: 741.3556; gef.: 741.3585.

6-Hydroxy-3,3-dimethylhexan-2-yl[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat ((±)-135)



Tritylether (±)-**143** (1.40 g, 1.95 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. Methanol (250 mL) suspendiert und mit *p*-Toluolsulfonsäure (19 mg, 0.10 mmol, 5.0 mol%) versetzt. Das Gemisch wurde zunächst 2 h auf 50 °C erwärmt, wobei sich das Edukt innerhalb weniger Minuten vollständig löste, und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck auf ca. 1/3 des ursprünglichen Volumens reduziert. Es wurde ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) zugegeben und viermal mit Ethylacetat (je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel (^CHex/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 912 mg (1.91 mmol, 98%), farbloses Öl, R_f = 0.07 (^CHex/EtOAc 4:1), C₃₀H₃₆O₅, 476.61 g/mol.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.43–7.30 (m, 10H, H^{Bn}), 6.56–6.55 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.53–6.52 (m, 1H, H-4'), 5.02 (s, 4H, PhCH₂), 4.74 (q, 1H, J = 6.4 Hz, H-2''), 3.53–3.48 (m, 4H, H-2, H-6''), 1.47–1.40 (m, 2H, H-5''), 1.28–1.15 (m, 2H, H-4''), 1.12 (d, 3H, J = 6.4 Hz, H-1''), 0.84 (s, 3H, C(CH₃^A)₂), 0.82 (s, 3H, C(CH₃^B)₂).

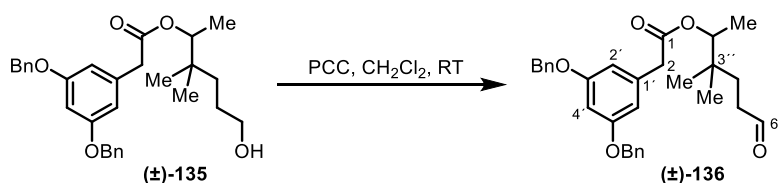
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 170.8 (C-1), 160.0 (C-3', C-5'), 136.8 (*ipso*-C^{Bn}), 136.5 (C-1'), 128.6 (*m*-C^{Bn}), 128.0 (*p*-C^{Bn}), 127.5 (*o*-C^{Bn}), 108.6 (C-2', C-6'), 100.7 (C-4'), 77.2 (C-2''), 70.1 (PhCH₂), 63.6 (C-6''), 42.2 (C-2), 36.4 (C-3''), 34.6 (C-4''), 27.1 (C-5''), 22.9 (C(CH₃)₂), 14.6 (C-1'').

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3432, 3065, 3034, 2943, 2873, 1725, 1595, 1498, 1453, 1378, 1292, 1158, 1058, 737, 698.

ESI-MS: m/z (%) = 499.5 (100) [M + Na]⁺, 495.1 (44), 350.6 (24).

ESI-HRMS: m/z ber. für [C₃₀H₃₆O₅Na]: 499.2460; gef.: 499.2473.

3,3-Dimethyl-6-oxohexan-2-yl[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat ((±)-136)



In Anlehnung an Synthesevorschriften von Nokami^[304] und Opatz^[164] wurde zu einer Lösung des Alkohols ((±)-135 (404 mg, 847 μmol , 1.00 Äq.) in abs. Dichlormethan (20 mL) unter Argonatmosphäre Pyridiniumchlorochromat (276 mg, 1.28 mmol, 1.51 Äq.) gegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand zügig chromatographisch an Kieselgel (^CHex/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 349 mg (735 μmol , 86%), farbloses Öl, $R_f = 0.28$ (^CHex/EtOAc 4:1), $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_5$, 474.60 g/mol.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 9.65$ (t, 1H, $J = 1.6$ Hz, CHO), 9.44–9.26 (m, 10H, H^{Bn}), 6.55–6.53 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 5.02 (s, 4H, PhCH_2), 4.73 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-2''), 3.58–3.50 (m, 2H, H-2), 2.38–2.23 (m, 2H, H-5''), 1.61–1.52 (m, 1H, $\text{H}^{\text{A-4''}}$), 1.51–1.41 (m, 1H, $\text{H}^{\text{B-4''}}$), 1.13 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-1''), 0.85 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3^{\text{A}})_2$), 0.82 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3^{\text{B}})_2$).

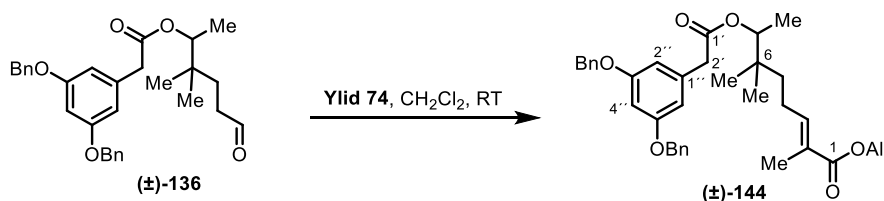
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 202.3$ (CHO), 170.8 (C-1), 160.0 (C-3', C-5'), 136.8 (*ipso*- C^{Bn}), 136.3 (C-1'), 128.6 (*m*- C^{Bn}), 128.0 (*p*- C^{Bn}), 127.5 (*o*- C^{Bn}), 108.5 (C-2', C-6'), 100.8 (C-4'), 76.6 (C-2''), 70.0 (PhCH_2), 42.1 (C-2), 38.9 (C-5''), 36.2 (C-3''), 30.0 (C-4''), 23.1 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{B}})_2$), 23.0 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{A}})_2$), 14.6 (C-1'').

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2966, 2939, 2875, 2722, 1723, 1594, 1452, 1378, 1291, 1216, 1154, 1058, 834, 738, 698$.

ESI-MS: m/z (%) = 497.5 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 493.4 (46).

ESI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{Na}]^+$: 497.2298; gef.: 497.2300.

(2E)-7-({[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]acetyl}oxy)-2,6,6-trimethyloct-2-ensäureallylester ((±)-144)



Als Vorlage wurde eine Vorschrift von Opatz^[164] verwendet. In eine Lösung des Aldehyds **136** (84.5 mg, 178 μmol , 1.00 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) wurde Phosphonium-Ylid **74** (76.2 mg, 204 μmol , 1.14 Äq.) gegeben und die Mischung 18 h bei Raumtemperatur

gerührt. Es wurde weiteres Ylid **74** (7.0 mg, 18 μmol , 0.10 Äq.) zugegeben. Nach 24 h wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 12:1) gereinigt.

Ausbeute: 92.1 mg (161 μmol , 89%), farbloses Öl, $R_f = 0.18$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 12:1), $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_6$, 570.73 g/mol.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7.42\text{--}7.30$ (m, 10H, H^{Bn}), 6.73–6.69 (m, 1H, H-3), 6.54–6.52 (m, 3H, H-2'', H-4'', H-6''), 5.94 (ddt, 1H, $J = 17.2, 10.5, 5.6$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.34–5.29 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{E}}$), 5.23 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{Z}}$), 5.01 (s, 4H, PhCH_2), 4.76 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-7), 4.62–4.60 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.57–3.50 (m, 2H, H-2'), 2.14–2.00 (m, 2H, H-4), 1.81 (s, 3H, 2- CH_3), 1.39–1.31 (m, 1H, H^{A} -5), 1.29–1.21 (m, 1H, H^{B} -5), 1.12 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-8). 0.86 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

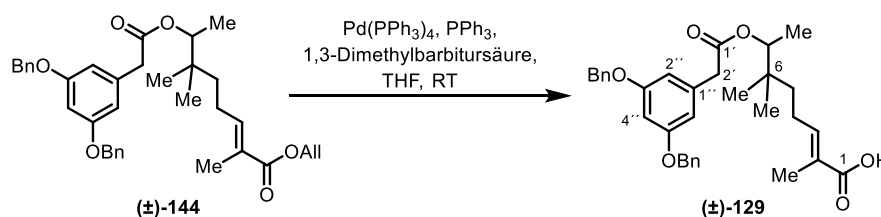
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 170.8$ (C-1'), 167.7 (C-1), 160.0 (C-3'', C-5''), 142.7 (C-3), 136.8 (*ipso*- H^{Bn}), 136.3 (C-1''), 132.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 128.6 (*m*- H^{Bn}), 128.0 (*p*- H^{Bn}), 127.5 (*o*- H^{Bn}), 127.4 (C-2), 117.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 108.5 (C-2'', C-6''), 100.8 (C-4''), 76.8 (C-7), 70.0 (PhCH_2), 65.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 42.1 (C-2'), 37.2 (C-5), 36.7 (C-6), 23.3 (C-4), 23.0 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{A}})_2$), 22.8 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{B}})_2$), 14.6 (C-8), 12.3 (2- CH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3066, 3033, 2966, 2936, 2875, 1711, 1648, 1595, 1452, 1378, 1290, 1260, 1158, 1060, 736, 698$.

ESI-MS: m/z (%) = 593.5 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 589.5 (81).

ESI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Na}]$: 593.2879; gef.: 593.2892.

(2E)-7-({[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]acetyl}oxy)-2,6,6-trimethyloct-2-ensäure ((±)-**129**)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Kunz^[193-194] wurden Allylester ((±)-**144**) (356 mg, 627 μmol , 1.0 Äq.), 1,3-Dimethylbarbitursäure (116 mg, 743 μmol , 1.2 Äq.), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (69 mg, 60 μmol , 10 mol%) und Triphenylphosphin (178 mg, 678 μmol , 1.1 Äq.) unter Argonatmosphäre in abs. Tetrahydrofuran (35 mL) gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1 + 1% HOAc) gereinigt.

Ausbeute: 327 mg (616 μmol , 98%), farbloses Öl, $R_f = 0.22$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1 + 1% AcOH), $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_6$, 530.66 g/mol.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7.42\text{--}7.29$ (m, 10H, H^{Bn}), 6.80–6.76 (m, 1H, H-3), 6.56–6.52 (m, 3H, H-2'', H-4'', H-6''), 5.01 (s, 4H, PhCH_2), 4.75 (q, 1H, $J = 6.5$ Hz,

H-7), 3.57–3.49 (m, 2H, H-2'), 2.10–2.05 (m, 2H, H-4), 1.80–1.79 (m, 3H, 2-CH₃), 1.38–1.31 (m, 1H, H^A-5), 1.28–1.20 (m, 1H, H^B-5), 1.13 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H-8), 0.87 (s, 3H, C(CH₃^A)₂), 0.86 (s, 3H, C(CH₃^B)₂).

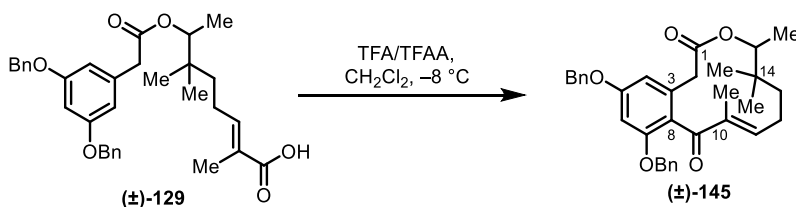
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 172.2 (C-1), 170.8 (C-1'), 160.0 (C-3'', C-5''), 145.1 (C-3), 136.8 (*ipso*-C^{Bn}), 136.3 (C-1''), 128.5 (*m*-C^{Bn}), 127.9 (*p*-C^{Bn}), 127.5 (*o*-C^{Bn}), 126.7 (C-2), 108.5 (C-2'', C-6''), 100.8 (C-4''), 77.2 (C-7), 70.0 (PhCH₂), 42.1 (C-2'), 37.1 (C-5), 36.7 (C-6), 23.4 (C-4), 23.0 (C(CH₃^A)₂), 22.8 ((C(CH₃^B)₂), 14.6 (C-8), 11.9 (2-CH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3067, 3033, 2965, 2932, 2875, 1725, 1685, 1595, 1452, 1291, 1160, 1060, 737, 635.

ESI-MS: *m/z* (%) = 553.5 (100) [M + Na]⁺, 549.4 (75).

ESI-HRMS: *m/z* ber. für [C₃₃H₃₈O₆Na]: 553.2566; gef.: 553.2542 .

5,7-Bis(benzyloxy)-4-dechlor-14-methyl-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-145)



In Anlehnung an Vorschriften von Opatz^[164] und Roberts^[144] wurden Trifluoressigsäure (12 mL) und Trifluoressigsäureanhydrid (6 mL) in Dichlormethan (160 mL) gelöst und auf –8 °C vorgekühlt. Eine Lösung der Säure (±)-129 (63 mg, 0.12 mmol) in Dichlormethan (3 mL) wurde zugegeben und das Gemisch 48 h bei –8 °C stehen gelassen. Die Lösung wurde durch Schütteln mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (dreimal je 80 mL) neutralisiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel (C^{Hex}/EtOAc 15:1 + 1% AcOH) gereinigt. Das so erhaltene Produkt (55 mg, 0.11 mmol) war von ausreichender Reinheit für die weitere Synthese. Für analytische Zwecke wurde ein kleiner Teil (ca. 15 mg) durch präparative HPLC (C₁₈-PPF, Gradient 40 → 90% MeCN in H₂O) weiter gereinigt.

Ausbeute: 55 mg (11 mmol, 90%), farbloses Öl, *R*_f = 0.33 (C^{Hex}/EtOAc 4:1), C₃₃H₃₆O₅, 512.65 g/mol.

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CD₃OD): δ/ppm = 7.40–7.38 (m, 2H, H^{Bn}), 7.36–7.33 (m, 2H, H^{Bn}), 7.31–7.24 (m, 6H, H^{Bn}), 6.65 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, H-6), 6.57–6.56 (m, 1H, H-4), 6.39–6.37 (m, 1H, H-11), 5.11–5.05 (m, 2H, 5-OCH₂Ph), 5.05–5.00 (m, 2H, 7-OCH₂Ph), 4.48 (q, 1H, *J* = 6.3 Hz, H-15), 3.30–3.21 (m, 2H, H-2), 2.43–2.29 (m, 2H, H-12), 1.87 (s, 3H, 10-CH₃), 1.82–1.78 (m, 1H, H^A-13), 1.46–1.42 (m, 1H, H^B-13), 0.96 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, 15-CH₃), 0.87 (s, 3H, C(CH₃^A)₂), 0.86 (s, 3H, C(CH₃^B)₂).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3OD): $\delta/\text{ppm} = 199.3$ (C-9), 169.6 (C-1), 159.3 (C-5), 156.0 (C-7), 155.0 (C-11), 136.2 (*ipso-C^{5-Bn}*), 136.1 (*ipso-C^{7-Bn}*), 134.7 (C-10), 132.3 (C-3), 127.4 (*m-C^{Bn}*), 127.3 (*m-C^{Bn}*), 126.8 (*p-C^{Bn}*), 126.7 (*p-C^{Bn}*), 126.4 (*o-C^{5-Bn}*), 126.2 (*o-C^{7-Bn}*), 123.1 (C-8), 106.9 (C-4), 99.5 (C-6), 77.9 (C-15), 69.5 (5-OCH₂Ph), 69.2 (7-OCH₂Ph), 38.2 (C-2), 35.3 (C-14), 34.1 (sehr breit, C-13), 24.9 (C-12), 23.9 (sehr breit, C(CH₃)₂), 12.8 (15-CH₃), 8.1 (10-CH₃).

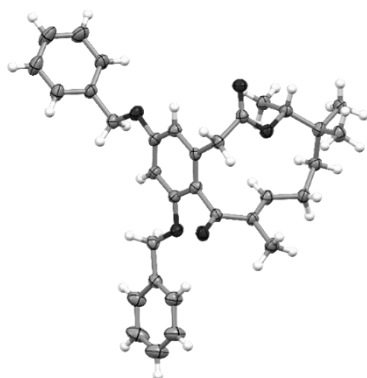
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3033, 2925, 2873, 1726, 1652, 1635, 1604, 1583, 1455, 1432, 1329, 1297, 1156, 1135, 1066, 904, 730, 650.$

ESI-MS: m/z (%) = 513.3 (100) [M + H]⁺.

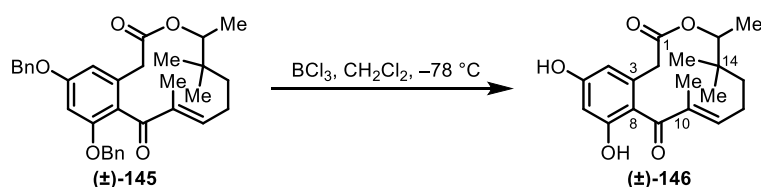
ESI-HRMS: m/z ber. für [C₃₃H₃₉O₆]⁺: 513.2641; gef.: 513.2647.

HPLC: $t_R = 11.4$ min (C₁₈-PPF, Gradient 40 → 90% MeCN in H₂O innerhalb von 10 min, danach 90% MeCN für 10 min)

Kristallstruktur:



4-Dechlor-14-methyl-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-146)



Als Vorlage wurden Vorschriften von Opatz^[164,223] herangezogen. Unter Argonatmosphäre wurde bei -78 °C zu einer Lösung von 5,7-Bis(benzyloxy)-4-dechlor-14-methyl-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-145, 34 mg, 68 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (10 mL) eine Bortrichlorid-Lösung (1 M in Dichlormethan, 0.70 mL, 0.70 mmol, 10 Äq.) zugetropft. Nach 1 h wurde ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15 mL) zugegeben und das Gemisch auf Raumtemperatur gebracht. Die wässrige Phase wurde siebenmal mit Dichlormethan (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde zunächst säulenchromatographisch an Kieselgel (^cHex/EtOAc 4:1) und anschließend durch präparative HPLC (C₁₈-PPF, MeCN/H₂O 40:60, 30 min) gereinigt.

Ausbeute: 20 mg (60 μmol , 88%), farbloses Öl, $R_f = 0.20$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1), $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$, 332.40 g/mol.

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CD_3OD): $\delta/\text{ppm} = 6.42$ (s, 1H, H-11), 6.27 (s, 1H, H-4), 6.24–6.23 (m, 1H, H-6), 4.50 (q, 1H, $J = 6.3$ Hz, H-15), 3.27–3.24 (m, 1H, $\text{H}^{\text{A}}-2$), 3.20–3.17 (m, 1H, $\text{H}^{\text{B}}-2$), 2.54–2.27 (m, 2H, H-12), 1.91–1.85 (m, 4H, 10- CH_3 , $\text{H}^{\text{A}}-13$), 1.50–1.47 (m, 1H, $\text{H}^{\text{B}}-13$), 1.06 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, 15- CH_3), 0.91 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3^{\text{A}})_2$), 0.90 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3^{\text{B}})_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3OD): $\delta/\text{ppm} = 200.8$ (C-9), 170.0 (C-1), 158.5 (C-5), 155.6 (C-7), 154.1 (sehr breit, C-11), 134.8 (C-10), 132.7 (C-3), 118.4 (C-8), 106.6 (C-4), 100.4 (C-6), 77.6 (C-15), 38.3 (C-2), 35.3 (C-14), 33.5 (sehr breit, C-13), 24.9 (sehr breit, C-12), 23.8 (sehr breit, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 12.7 (15- CH_3), 8.6 (10- CH_3).

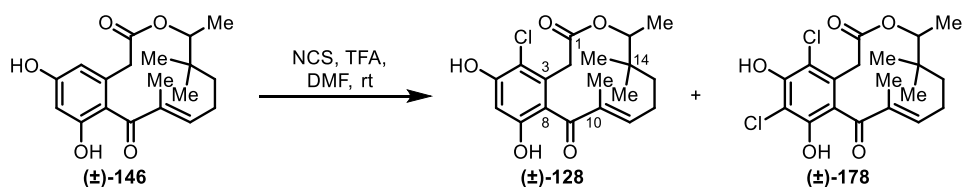
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3351, 2962, 2924, 2873, 2854, 1703, 1619, 1461, 1333, 1302, 1269, 1159, 845, 757$.

ESI-MS: m/z (%) = 355.1 (52) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 333.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}]$: 355.1516; gef.: 355.1524.

Präp. HPLC: $t_R = 9.1$ min (C_{18} -PPF, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 40:60, 30 min).

14-Methyl-14-deoxyoxacyclododecindion ((\pm)-128) und 6-Chlor-14-methyl-14-deoxyoxacyclododecindion ((\pm)-178)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Opatz^[164] wurden Makrolacton (\pm)-146 (115 mg, 346 μmol , 1.0 Äq.) und *N*-Chlorsuccinimid (46 mg, 0.34 mmol, 1.0 Äq.) unter Argonatmosphäre in abs. *N,N*-Dimethylformamid (14 mL) gelöst und mit Trifluoressigsäure (42 μL , 0.55 mmol, 1.6 Äq.) versetzt. Nach 48 h wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand zweimal mit Toluol (je 2 mL) co-evaporiert und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel gereinigt ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1 + 1% AcOH). Für anschließende In-vitro- und In-vivo-Studien wurde ein weiterer Reinigungsschritt mit präparativer HPLC (C_{18} -PPF, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 35:65, 30 min) durchgeführt.

Verbindung (±)-128:

Ausbeute: 100 mg (273 μmol , 79%), farbloses Öl, $R_f = 0.12$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1), $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClO}_5$, 366.84 g/mol.

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CD_3CN , 343 K): $\delta/\text{ppm} = 7.32$ (s, 2H, 2x OH), 6.52 (s, 1H, H-6), 6.43–6.40 (m, 1H, H-11), 4.75 (q, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-15), 3.52 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz, $\text{H}^{\text{A}}-2$), 3.31 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz, $\text{H}^{\text{B}}-2$), 2.52–2.45 (m, 1H, $\text{H}^{\text{A}}-12$), 2.22–2.16 (m, 1H, $\text{H}^{\text{B}}-12$), 1.91–1.87 (m, 1H, $\text{H}^{\text{A}}-13$), 1.87–1.86 (m, 3H, 10- CH_3), 1.44–1.40 (m, 1H, $\text{H}^{\text{B}}-13$), 1.04 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, 15- CH_3), 0.88 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3^{\text{A}})_2$), 0.86 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3^{\text{B}})_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3CN , 293 K): $\delta/\text{ppm} = 197.4$ (C-9), 167.5 (C-1), 153.7 (C-11), 152.5 (2x COH), 134.1 (C-10), 131.0 (C-3), 121.2 (C-8), 111.6 (C-4), 101.6 (C-6), 76.9 (C-15), 37.4 (C-2), 35.3 (C-14), 32.4 (C-13), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{A}})_2$), 25.2 (C-12), 23.8 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{B}})_2$), 13.3 (15- CH_3), 8.6 (10- CH_3).

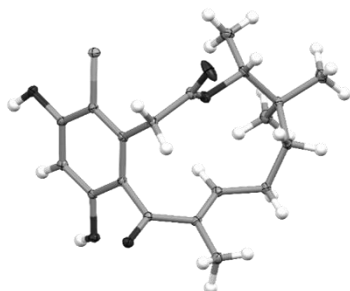
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3355, 2963, 2926, 2874, 1730, 1705, 1619, 1438, 1368, 1336, 1301, 1275, 1242, 1178, 1066, 1016, 843, 655$.

ESI-MS: m/z (%) = 391.1 (19) $[\text{M}(^{37}\text{Cl}) + \text{Na}]^+$, 389.1 (56) $[\text{M}(^{35}\text{Cl}) + \text{Na}]^+$, 369.1 (35) $[\text{M}(^{37}\text{Cl}) + \text{H}]^+$, 367.2 (100) $[\text{M}(^{35}\text{Cl}) + \text{H}]^+$, 241.0 (36).

ESI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}(^{35}\text{Cl})\text{O}_5\text{Na}]^+$: 389.1126; gef.: 389.1129.

HPLC: $t_R = 10.5$ min (C_{18} -PPF, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 40:60, 30 min).

Kristallstruktur:



Verbindung (±)-178

Als Nebenprodukt der Chlorierung an (±)-146 konnte in einigen Fällen in geringen Mengen (max. 15%) die zweifach chlorierte Verbindung (±)-178 mit den folgenden Charakteristika isoliert werden.

Ausbeute: 4 mg (9 μmol), farbloses Öl, $R_f = 0.24$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1), $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{O}_5$, 401.28 g/mol.

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CD_3CN): $\delta/\text{ppm} = 7.51$ (s, 1H, 5-OH), 7.20 (s, 1H, 7-OH), 6.45–6.43 (m, 1H, H-11), 4.71 (q, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-15), 3.50–3.47 (m, 1H, $\text{H}^{\text{A}}-2$), 3.31–3.19 (m, 1H, $\text{H}^{\text{B}}-2$), 2.56–2.44 (m, 1H, $\text{H}^{\text{A}}-12$), 2.16–2.11 (m, 1H, $\text{H}^{\text{B}}-12$), 1.92–1.87

(m, 1H, H^A-13), 1.85–1.83 (m, 3H, 10-CH₃), 1.38–1.34 (m, 1H, H^B-13), 0.99 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, 15-CH₃), 0.85 (s, 3H, C(CH₃^A)₂), 0.81 (s, 3H, C(CH₃^B)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃CN): δ/ppm = 196.1 (C-9), 167.1 (C-1), 155.0 (C-11), 148.4 (C-7), 147.9 (C-5), 133.7 (C-10), 128.8 (C-3), 121.5 (C-8), 112.7 (C-4), 107.4 (C-6), 77.0 (C-15), 37.2 (C-2), 35.3 (C-14), 32.1 (C-13), 26.1 (C(CH₃^A)₂), 25.3 (C-12), 23.6 (C(CH₃^B)₂), 13.3 (15-CH₃), 8.5 (10-CH₃).

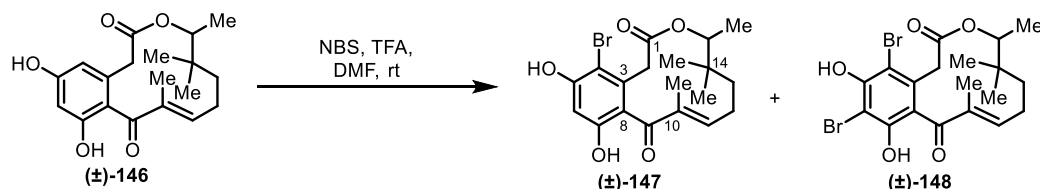
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3368, 2965, 2874, 1714, 1625, 1589, 1433, 1370, 1333, 1296, 1272, 1179, 1094, 1065, 951, 738.

ESI-MS: *m/z* (%) = 425.0 (40) [M(³⁷Cl)₂ + Na]⁺, 423.1 (62) [M(³⁷Cl³⁵Cl) + Na]⁺, 403.1 (69), [M(³⁷Cl)₂ + H]⁺, 401.2 (100) [M(³⁷Cl³⁵Cl) + H]⁺.

ESI-HRMS: *m/z* ber. für [C₁₉H₂₃(³⁵Cl)₂O₅]⁺: 401.0923; gef.: 401.0917.

HPLC: *t_R* = 13.4 min (C₁₈-PPF, MeCN/H₂O 36:65, 30 min).

4-Brom-4-dechlor-14-methyl-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-147) und 4,6-Dibrom-4-dechlor-14-methyl-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-148)



Zu einer Lösung des Makrolactons (±)-146 (20.0 mg, 60.2 μmol, 1.0 Äq.) und Trifluoressigsäure (10 μL, 0.13 mmol, 2.2 Äq.) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (3 mL) wurde eine 0.06 M Lösung von *N*-Bromsuccinimid in *N,N*-Dimethylformamid (0.50 mL, 30 μmol, 0.50 Äq.) gegeben. Im Abstand von 24 h wurde noch dreimal NBS-Lösung (je 0.25 mL, 15 μmol, 0.25 Äq.) zugefügt, bis das Edukt nach 4 d vollständig umgesetzt war. Das Lösungsmittel wurde im Feinvakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (^CHex/EtOAc 4:1 + 1% AcOH) gereinigt. Zur Vorbereitung auf In-vitro-Studien wurde ein zusätzlicher Reinigungsschritt durch präparative HPLC (C₁₈-PPF, MeCN/H₂O 40:60, 30 min) durchgeführt.

Verbindung (±)-147:

Ausbeute: 12.3 mg (29.9 μmol, 50%), braunes Öl, *R_f* = 0.17 (^CHex/EtOAc 2:1), C₁₉H₂₃BrO₅, 411.29 g/mol.

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CD₃CN): δ/ppm = 7.45 (s, 2H, 2 x OH), 6.48 (s, 1H, H-6), 6.43 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, H-11), 4.74 (q, 1H, *J* = 6.5 Hz, H-15), 3.48 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz, H^A-2), 3.29–3.25 (m, 1H, H^B-2), 2.53–2.46 (m, 1H, H^A-12), 2.18–2.12 (m, 1H, H^B-12), 1.91–1.86 (m, 1H, H^A-13), 1.82 (s, 3H, 10-CH₃), 1.38–1.33 (m, 1H, H^B-13), 1.01 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, 15-CH₃), 0.85 (s, 3H, C(CH₃^A)₂), 0.81 (s, 3H, C(CH₃^B)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃CN): δ /ppm = 197.4 (C-9), 167.4 (C-1), 153.9 (C-11), 153.4 (COH), 153.0 (COH), 134.0 (C-10), 132.5 (C-3), 121.7 (C-8), 102.4 (C-4), 101.2 (C-6), 76.9 (C-15), 39.7 (C-2), 35.3 (C-14), 32.4 (C-13), 25.9 (C(CH₃^A)₂), 25.2 (C-12), 23.9 (C(CH₃^B)₂), 13.3 (15-CH₃), 8.5 (10-CH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3341, 2965, 2928, 2872, 1728, 1703, 1620, 1432, 1336, 1300, 1241, 1176, 1065, 1015, 948, 841.

ESI-MS: m/z (%) = 435.1 (47) [M(⁸¹Br) + Na]⁺, 433.1 (49) [M(⁷⁹Br) + Na]⁺, 413.1 (100) [M(⁸¹Br) + H]⁺, 411.3 (94) [M(⁷⁹Br) + H]⁺, 287.1 (30), 285.2 (30).

ESI-HRMS: m/z ber. für [C₁₉H₂₄(⁷⁹Br)O₅]⁺: 411.0802; gef.: 411.0789.

HPLC: t_R = 8.3 min (C₁₈-PPF, MeCN/H₂O 40:60, 30 min).

Verbindung (±)-148

Ausbeute: 10.7 mg (21.8 μ mol, 36%), rotbraunes Öl, R_f = 0.36 (^CHex/EtOAc 2:1), C₁₉H₂₂Br₂O₅, 490.19 g/mol.

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CD₃CN): δ /ppm = 7.37 (s, 1H, OH), 7.15 (s, 1H, OH), 6.47 (d, 1H, J = 11.2 Hz, H-11), 4.77 (q, 1H, J = 6.5 Hz, H-15), 3.50 (d, 1H, J = 16.8 Hz, H^A-2), 3.35–3.32 (m, 1H, H^B-2), 2.58–2.50 (m, 1H, H^A-12), 2.17–2.13 (m, 1H, H^B-12), 1.96–1.89 (m, 1H, H^A-13), 1.87–1.86 (m, 3H, 10-CH₃), 1.43–1.37 (m, 1H, H^B-13), 1.04 (d, 3H, J = 6.5 Hz, 15-CH₃), 0.87 (s, 3H, C(CH₃^A)₂), 0.84 (s, 3H, C(CH₃^B)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃CN): δ /ppm = 196.3 (C-9), 167.0 (C-1), 155.0 (C-11), 150.2 (COH), 149.6 (COH), 133.7 (C-10), 131.2 (C-3), 122.1 (C-8), 103.3 (C-4), 97.7 (C-6), 77.1 (C-15), 39.1 (C-2), 35.3 (C-14), 32.2 (C-13), 26.1 (C(CH₃^A)₂), 25.4 (C-12), 23.8 (C(CH₃^B)₂), 13.3 (15-CH₃), 8.5 (10-CH₃).

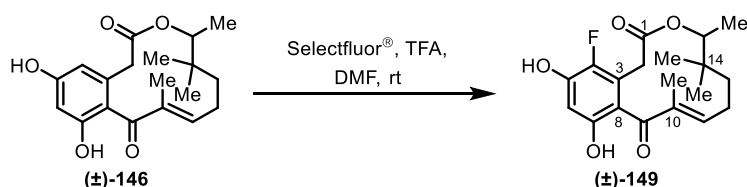
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3401, 2966, 2925, 2872, 1719, 1626, 1581, 1423, 1367, 1293, 1271, 1174, 1065, 1017.

ESI-MS: m/z (%) = 514.9 (24) [M(⁸¹Br)₂ + Na]⁺, 513.0 (52) [M(⁸¹Br/⁷⁹Br) + Na]⁺, 511.1 (25) [M(⁷⁹Br)₂ + Na]⁺, 493.0 (45) [M(⁸¹Br)₂ + H]⁺, 491.1 (100) [M(⁸¹Br/⁷⁹Br) + H]⁺, 489.4 (45) [M(⁷⁹Br)₂ + H]⁺, 367.1 (23), 365.1 (45), 363.3 (20).

ESI-HRMS: m/z ber. für [C₁₉H₂₃(⁷⁹Br)₂O₅]⁺: 488.9912; gef.: 488.9907.

HPLC: t_R = 12.5 min (C₁₈-PPF, MeCN/H₂O 40:60, 30 min).

4-Fluor-14-methyl-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-149)



Eine Lösung des Makrolactons ((±)-146 (13.1 mg, 40.6 μmol , 1.00 $\text{\AA}\text{q}$), Selectfluor® (20.8 mg, 58.7 μmol , 1.44 $\text{\AA}\text{q}$) und Trifluoressigsäure in *N,N*-Dimethylformamid (2.2 mL) wurde 7 d unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Wasser (3 mL) zugegeben und sechsmal mit Diethylether (je 3 mL) extrahiert. Die etherische Phase wurde noch zweimal mit Wasser (je 2 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1 + 1% AcOH) gereinigt. Zur Vorbereitung auf In-vitro-Studien wurde ein zusätzlicher Reinigungsschritt durch präparative HPLC (C_{18} -PPF, MeCN/ H_2O 35:65, 30 min) ausgeführt.

Ausbeute: 6.45 mg (18.4 μmol , 46%), rotbraunes Öl, $R_f = 0.19$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1), $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FO}_5$, 350.39 g/mol.

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CD_3OD): $\delta/\text{ppm} = 6.53\text{--}6.49$ (m, 1H, H-11), 6.39 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 4.67 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-15), 3.48–3.43 (m, 1H, $\text{H}^{\text{A}}\text{-2}$), 3.16–3.11 (m, 1H, $\text{H}^{\text{B}}\text{-2}$), 2.56–2.48 (m, 1H, $\text{H}^{\text{A}}\text{-12}$), 2.29–2.26 (m, 1H, $\text{H}^{\text{B}}\text{-12}$), 1.94–1.84 (m, 4H, 10- CH_3 , $\text{H}^{\text{A}}\text{-13}$), 1.49–1.46 (m, 1H, $\text{H}^{\text{B}}\text{-13}$), 1.07 (m, 3H, $J = 6.4$ Hz, 15- CH_3), 0.90 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2^{\text{A}}$), 0.87 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2^{\text{B}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3OD): $\delta/\text{ppm} = 198.9$ (C-9), 168.6 (C-1), 155.2 (sehr breit, C-11), 149.9 (COH), 145.1 (COH), 143.2 (d, $J = 233.6$ Hz, C-4), 134.7 (C-10), 128.4 (sehr breit, C-3), 119.3 (d, $J = 15.9$ Hz, C-8), 102.6 (C-6), 77.4 (C-15), 35.3 (C-14), 32.5 (C-2, C-13), 25.0 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{A}})_2$), 24.9 (C-12), 23.8 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{B}})_2$), 12.9 (15- CH_3), 8.2 (10- CH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3340, 2966, 1725, 1621, 1455, 1266, 1156, 1118, 1067, 736$.

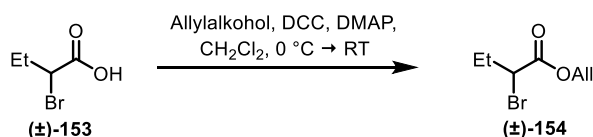
ESI-MS: m/z (%) = 373.2 (22) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 351.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS (neg.): m/z ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FO}_5]^+$: 349.1444; gef.: 349.1451.

HPLC: $t_R = 12.2$ min (C_{18} -PPF, MeCN/ H_2O 35:65, 30 min).

5.2.4 Vorschriften zum 10-Ethyl-14-methyl-14-deoxy-Derivat

2-Brombuttersäureallylester ((±)-154)



Angelehnt an eine Vorschrift von Opatz^[164] wurde eine Lösung von 4-(Dimethylamino)pyridin (1.22 g, 9.98 mmol, 5.0 mol%), 2-Brombuttersäure ((±)-153, 21.0 mL, 195 mmol, 1.00 Äq.) und Allylalkohol (16.4 mL, 240 mmol, 1.23 Äq.) in abs. Dichlormethan (150 mL) unter Argonatmosphäre auf 0 °C gekühlt und mit einer Lösung von *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid (40.2 g, 194 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Dichlormethan (30 mL) versetzt. Es wurde 4 h bei 0 °C gerührt, bevor die Reaktionslösung über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel vorsichtig unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde unter reduziertem Druck (18 mbar) destilliert.

Ausbeute: 37.5 g (181 mmol, 94%), farblose Flüssigkeit, $R_f = 0.30$ (^CHex), $C_7H_{11}BrO_2$, 207.07 g/mol.

Siedebereich: 79–82 °C (18 mbar), Lit.: 189–193 °C (atm.)^[305].

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 5.92 (ddt, 1H, $J = 17.3, 10.4, 5.7$ Hz, OCH₂CH=CH₂), 5.40–5.33 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂^B), 5.29–5.24 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂^Z), 4.72–4.60 (m, 2H, OCH₂CH=CH₂), 4.20–4.16 (m, 1H, H-2), 2.19–1.93 (m, 2H, H-3), 1.02 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-4).

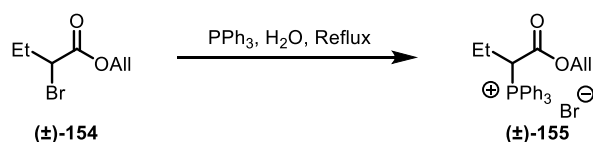
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 169.4 (C-1), 131.3 (OCH₂CH=CH₂), 118.9 (OCH₂CH=CH₂), 66.3 (OCH₂CH=CH₂), 47.5 (C-2), 28.4 (C-3), 11.9 (C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3088, 2974, 2939, 2879, 1737, 1650, 1457, 1382, 1372, 1300, 1256, 1234, 1205, 1149, 1076, 984, 931, 809, 750.

APPI-HRMS: m/z ber. für $[C_7H_{11}(^{81}Br)O_2]^+$: 205.9937; gef.: 205.9935.

GC/EI-MS: $t_R = 9.85$ min; m/z (%) = 151.0 (27), 149.0 (28), 127.1 (19), 123.0 (46), 121.0 (56), 85.1 (16), 81.2 (97), 79.2 (17), 57.1 (36), 55.1 (100).

(1-Allyloxy-1-oxobutan-2-yl)triphenylphosphoniumbromid ((±)-155)



In eine siedende Suspension von Triphenylphosphin (1.94 g, 7.40 mmol, 1.00 Äq.) in entgastem Wasser (32 mL) wurde unter Argonatmosphäre 2-Brombuttersäureallylester ((±)-154, 2.00 g, 7.40 mmol, 1.00 Äq.) innerhalb von 2 h zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h zum Sieden erhitzt und nach Abkühlen zweimal mit Diethylether (je 20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingengt. Das erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung für den nächsten Syntheseschritt eingesetzt.

Ausbeute: 3.27 g (6.97 mmol, 94%), farbloser Schaum, C₂₅H₂₆BrO₂P, 469.36 g/mol.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CD₃OD): δ/ppm = 7.95–7.73 (m, 15H, H^{Ph}), 5.69 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.3, 6.2 Hz, OCH₂CH=CH₂), 5.30–5.19 (m, 2H, OCH₂CH=CH₂), 5.05 (ddd, 1H, *J* = 13.3, 11.4, 3.0 Hz, H-2)¹⁴, 4.58–4.44 (m, 2H, OCH₂CH=CH₂), 2.21–2.04 (m, 1H, H^A-3), 2.02–1.87 (m, 1H, H^B-3), 1.21–1.16 (m, 3H, H-4).

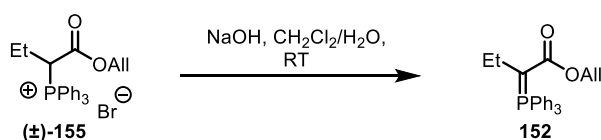
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CD₃OD): δ/ppm = 166.6 (C-1), 134.5 (d, *J* = 3.2 Hz, *p*-C^{Ph}), 133.3 (d, *J* = 10.0 Hz, *m*-C^{Ph}), 129.8 (OCH₂CH=CH₂), 129.4 (d, *J* = 13.0 Hz, *o*-C^{Ph}), 118.7 (OCH₂CH=CH₂), 116.4 (d, *J* = 86.3 Hz, *ipso*-C^{Ph}), 66.4 (OCH₂CH=CH₂), 41.9 (sehr breit, C-2), 21.9 (d, *J* = 2.8 Hz, C-3), 10.9 (d, *J* = 15.2 Hz, C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3407, 3053, 2985, 2937, 2877, 2823, 1730, 1646, 1622, 1587, 1485, 1438, 1326, 1270, 1221, 1178, 1109, 996, 754, 725, 692, 530, 515.

ESI-MS: *m/z* (%) = 389.2 (100) [M – Br]⁺.

APCI-HRMS: *m/z* ber. für [C₂₅H₂₆O₂P]⁺: 389.1665; gef.: 389.1659.

2-(Triphenylphosphoranyliden)buttersäureallylester (152)



Als Vorlage wurde eine Vorschrift von Opatz^[164] verwendet. Zu einer Lösung des Phosphoniumbromids ((±)-155 (3.08 g, 6.56 mmol) in abs. Dichlormethan (150 mL) wurde unter Eiskühlung eine 0.1 M Natriumhydroxid-Lösung (150 mL) gegeben. Das Zweiphasengemisch wurde bei Raumtemperatur 2 h kräftig gerührt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan (je 30 mL) gewaschen und die vereinigten organischen

¹⁴ Das Signal für H-2 kann nach einigen Stunden in Methanol-*d*₄ nicht mehr detektiert werden, da es aufgrund von C–H-Azidität zu einem Deuteriumaustausch kommt.

Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.50 g (6.44 mmol, 98%), gelber Feststoff, C₂₅H₂₅O₂P, 388.45 g/mol.

Schmelzbereich: 93–100 °C (CH₂Cl₂).

Die NMR-Spektren von **152** zeigen in DMSO-*d*₆ zwei Rotamere A und B im Verhältnis 1.1:1.0, die bei Raumtemperatur einen doppelten Signalsatz erzeugen.

Rotamer A:

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 7.65–7.54 (m, 15 H, H^{Ph}), 5.97–5.88 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂), 5.31–5.26 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂^E), 5.15–5.10 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂^Z), 4.40–4.37 (m, 2H, OCH₂CH=CH₂), 1.88–1.77 (m, 2H, H-3), 0.80–0.72 (m, 3H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 169.3 (d, *J* = 19.0 Hz, C-1), 135.6 (OCH₂CH=CH₂), 133.1 (d, *J* = 9.3 Hz, *o*-C^{Ph}), 132.2–131.4 (m, *p*-C^{Ph})¹⁵, 128.7 (d, *J* = 11.8 Hz, *m*-C^{Ph}), 127.0 (d, *J* = 89.8 Hz, *ipso*-C^{Ph}), 114.9 (OCH₂CH=CH₂), 61.6 (OCH₂CH=CH₂), 40.3 (d, *J* = 178.1 Hz, C-2), 20.5 (d, *J* = 12.2 Hz, C-3), 18.5 (C-4).

Rotamer B:

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 7.65–7.54 (m, 15 H, H^{Ph}), 5.20–5.11 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂), 4.61–4.57 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂^Z), 4.49–4.43 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂^E), 4.03–4.00 (m, 2H, OCH₂CH=CH₂), 1.88–1.77 (m, 2H, H-3), 0.80–0.72 (m, 3H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 167.8 (d, *J* = 13.8 Hz, C-1), 134.2 (OCH₂CH=CH₂), 133.1 (d, *J* = 9.6 Hz, *o*-C^{Ph}), 132.2–131.4 (m, *p*-C^{Ph})¹⁵, 128.7 (d, *J* = 11.8 Hz, *m*-C^{Ph}), 127.7 (d, *J* = 89.6 Hz, *ipso*-C^{Ph}), 114.7 (OCH₂CH=CH₂), 61.6 (OCH₂CH=CH₂), 39.0 (d, *J* = 169.0 Hz, C-2), 19.3 (d, *J* = 11.7 Hz, C-3), 17.7 (C-4).

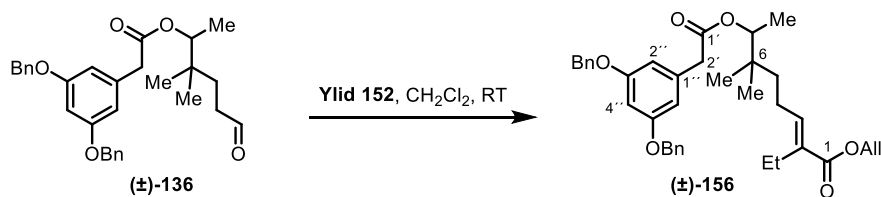
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3057, 2948, 2920, 2861, 1625, 1599, 1483, 1437, 1362, 1312, 1267, 1178, 1100, 1089, 1060, 1028, 736, 714, 694, 576, 519.

ESI-MS: *m/z* (%) = 389.2 (100) [M + H]⁺.

ESI-HRMS: *m/z* ber. für [C₂₅H₂₆O₂P]⁺: 389.1665; gef.: 389.1673.

¹⁵ Eine exakte Zuordnung der ¹³C-Signale zu den beiden Rotameren A und B ist im Bereich 132.0–131.4 ppm nicht möglich.

(2E)-7-({[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]acetyl}oxy)-2-ethyl-6,6-dimethyloct-2-ensäureallylester ((±)-156)



Angelehnt an Opatz^[164] wurden Aldehyd (\pm)-**136** (83.5 mg, 175 μmol , 1.00 Äq.) und Phosphonium-Ylid **152** (102 mg, 263 μmol , 1.50 Äq.) in abs. Dichlormethan (10 mL) gelöst und die Mischung 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde erneut **152** (14.6 mg, 37.5 μmol , 0.21 Äq.) in abs. Dichlormethan (1 mL) zugegeben und weitere 4 d gerührt, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 20:1) gereinigt wurde.

Ausbeute: 70.1 mg (120 μmol , 67%), farbloses Öl, $R_f = 0.59$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1), $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{O}_6$, 584.75 g/mol.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (600 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7.42\text{--}7.40$ (m, 4H, $o\text{-H}^{\text{Bn}}$), 7.39–7.37 (m, 4H, $m\text{-H}^{\text{Bn}}$), 7.34–7.31 (m, 2H, $p\text{-H}^{\text{Bn}}$), 6.67 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-3), 6.55–6.54 (m, 2H, H-2 $''$, H-6 $''$), 6.53–6.52 (m, 1H, H-4 $''$), 5.95 (ddt, 1H, $J = 17.2, 10.5, 5.6$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.34–5.30 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{F}}$), 5.23–5.21 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{T}}$), 5.02 (s, 4H, PhCH_2), 4.76 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-7), 4.62–4.61 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.56–3.51 (m, 2H, H-2 $''$), 2.29 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 2.14–2.04 (m, 2H, H-4), 1.38–1.33 (m, 1H, H^{A} -5), 1.29–1.24 (m, 1H, H^{B} -5), 1.13 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-8), 1.00 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 0.87 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

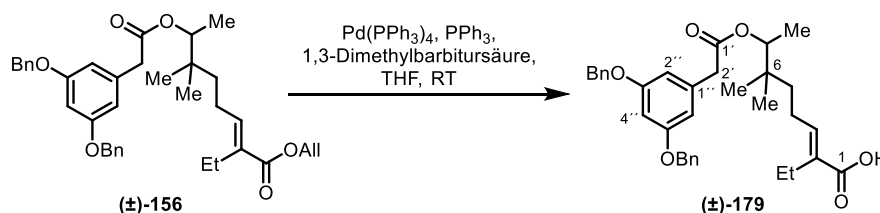
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 170.8$ (C-1 $'$), 167.4 (C-1), 159.9 (C-3 $''$, C-5 $''$), 142.4 (C-3), 136.8 (*ipso*- C^{Bn}), 136.3 (C-1 $''$), 133.7 (C-2), 132.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 128.6 ($m\text{-C}^{\text{Bn}}$), 128.0 ($p\text{-C}^{\text{Bn}}$), 127.5 ($o\text{-C}^{\text{Bn}}$), 117.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 108.4 (C-2 $''$, C-6 $''$), 100.8 (C-4 $''$), 76.8 (C-7), 70.0 (PhCH_2), 65.0 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 42.1 (C-2 $''$), 37.7 (C-5), 36.7 (C-6), 23.0 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{A}})_2$), 22.9 (C-4), 22.8 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{B}})_2$), 20.0 (CH_2CH_3), 14.6 (C-8), 14.0 (CH_2CH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3033, 2967, 2936, 2874, 1710, 1594, 1453, 1291, 1247, 1228, 1157, 1059, 989, 934, 833, 736, 698$.

ESI-MS: m/z (%) = 607.5 (100) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 602.7 (71), 527.5 (54), 349.5 (56).

ESI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Na}]^+$: 607.3030; gef.: 607.3015.

**(2E)-7-([3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]acetyl)oxy)-2-ethyl-6,6-trimethyloct-2-ensäure
(±)-179**



Als Vorlage wurde eine Vorschrift von Kunz^[193-194] verwendet. Zu einer Lösung des Allylesters (±)-156 (368 mg, 629 μmol , 1.0 Äq.), 1,3-Dimethylbarbitursäure (118 mg, 755 μmol , 1.2 Äq.) und Triphenylphosphin (182 mg, 694 μmol , 1.1 Äq.) in abs. Tetrahydrofuran (30 mL) wurde unter Argonatmosphäre Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (37 mg, 32 μmol , 5.0 mol%) in abs. Tetrahydrofuran (5 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (^CHex/EtOAc 7:1 + 1% AcOH) gereinigt.

Ausbeute: 303 mg (556 μmol , 89%), farbloses Öl, $R_f = 0.43$ (^CHex/EtOAc 3:1 + 1% AcOH), $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{O}_6$, 544.68 g/mol.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = 7.42\text{--}7.29$ (m, 10H, H^{Bn}), 6.75 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-3), 6.55–6.53 (m, 3H, H-2'', H-4'', H-6''), 5.01 (s, 4H, PhCH_2), 4.76 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-7), 3.53 (s, 2H, H-2'), 2.27 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 2.13–2.06 (m, 2H, H-4), 1.39–1.21 (m, 2H, H-5), 1.15 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-8), 1.00 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 0.87 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

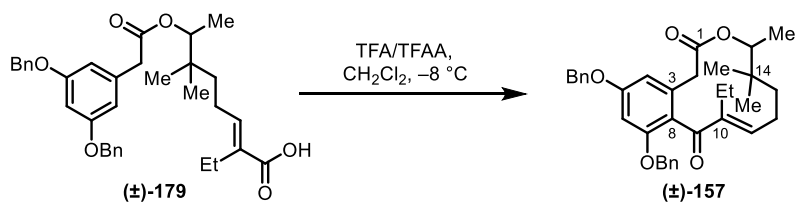
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = 172.2$ (C-1), 170.8 (C-1'), 160.0 (C-3'', C-5''), 144.8 (C-3), 136.8 (*ipso*- C^{Bn}), 136.3 (C-1''), 133.0 (C-2), 128.6 (*m*- C^{Bn}), 128.0 (*p*- C^{Bn}), 127.5 (*o*- C^{Bn}), 108.5 (C-2'', C-6''), 100.8 (C-4''), 76.7 (C-7), 70.0 (PhCH_2), 42.1 (C-2'), 37.5 (C-5), 36.7 (C-6), 23.1 (C-4), 23.0 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{A}})_2$), 22.8 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{B}})_2$), 19.7 (CH_2CH_3), 14.6 (C-8), 13.9 (CH_2CH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3064, 3033, 2967, 2935, 2874, 1723, 1681, 1594, 1452, 1377, 1292, 1256, 1151, 1058, 947, 833, 735, 697$.

ESI-MS: m/z (%) = 567.4 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 562.7 (48), 527.6 (51), 349.5 (13).

ESI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Na}]^+$: 567.2717; gef.: 567.2710.

5,7-Bis(benzyloxy)-4-dechlor-10-ethyl-14-methyl-14-deoxy-oxacyclododecindion ((±)-157)



In Anlehnung an Opatz^[164] wurden fünf Rundkolben unter Argonatmosphäre mit abs. Dichlormethan (je 170 mL), Trifluoressigsäure (je 10 mL) und Trifluoressigsäureanhydrid (je 5 mL) bestückt und auf $-8\text{ }^\circ\text{C}$ vorgekühlt. In jeden Kolben wurde eine Lösung von 53.4 mg Säure (±)-179 (insgesamt 267 mg, 489 μmol) in abs. Dichlormethan (je 1 mL) gegeben. Die Reaktionsansätze wurden 4 d bei $-8\text{ }^\circ\text{C}$ stehen gelassen, vereinigt, dreimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 250 mL) und einmal mit ges. Natriumchlorid-Lösung (250 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 203 mg (385 μmol , 79%), farbloser Feststoff, $R_f = 0.58$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3:1), $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_5$, 526.67 g/mol.

Schmelzbereich: 112–113 $^\circ\text{C}$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CD_3OD): $\delta/\text{ppm} = 7.42\text{--}7.41$ (m, 2H, H^{Bn}), 7.38–7.34 (m, 2H, H^{Bn}), 7.32–7.25 (m, 6H, H^{Bn}), 6.69–6.68 (m, 1H, H-6), 6.50–6.46 (m, 1H, H-4), 6.44–6.42 (m, 1H, H-11), 5.13–5.01 (m, 4H, PhCH_2), 4.51–4.46 (m, 1H, H-15), 3.37–3.33 (m, 1H, $\text{H}^{\text{A-2}}$), 3.21–3.19 (m, 1H, $\text{H}^{\text{B-2}}$), 2.69–2.58 (m, 1H, $\text{H}^{\text{A-12}}$), 2.52–2.47 (m, 1H, $\text{CH}_2^{\text{A}}\text{CH}_3$), 2.38–2.35 (m, 1H, $\text{CH}_2^{\text{B}}\text{CH}_3$), 2.27–2.18 (m, 1H, $\text{H}^{\text{B-12}}$), 1.85–1.81 (m, 1H, $\text{H}^{\text{A-13}}$), 1.42–1.40 (m, 1H, $\text{H}^{\text{B-13}}$), 1.02 (t, 3H, $J = 7.5\text{ Hz}$, CH_2CH_3), 0.88–0.83 (m, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 15- CH_3).

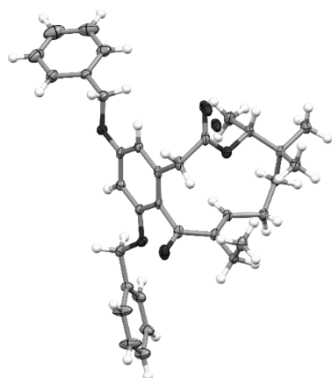
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3OD): $\delta/\text{ppm} = 199.2$ (C-9), 169.3 (C-1), 159.3 (C-5), 156.0 (C-11), 155.9 (C-7), 140.0 (C-10), 136.2 (*ipso*- $\text{C}^{5\text{-Bn}}$), 136.1 (*ipso*- $\text{C}^{7\text{-Bn}}$), 132.2 (C-3), 127.4 (*m*- C^{Bn}), 127.2 (*m*- C^{Bn}), 126.9 (*p*- C^{Bn}), 126.7 (*p*- C^{Bn}), 126.4 (*o*- C^{Bn}), 126.2 (*o*- C^{Bn}), 122.8 (C-8), 105.6 (C-4), 99.0 (C-6), 77.6 (C-15), 69.1 (5- OCH_2Ph), 68.9 (7- OCH_2Ph), 37.9 (C-2), 35.3 (C-14), 32.8 (C-13), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{A}})_2$), 24.8 (C-12), 22.9 ($\text{C}(\text{CH}_3^{\text{B}})_2$), 16.8 (CH_2CH_3), 12.4 (15- CH_3), 11.6 (CH_2CH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3032, 2965, 2933, 2873, 1724, 1649, 1630, 1602, 1581, 1454, 1431, 1377, 1300, 1277, 1264, 1226, 1154, 1135, 1054, 838, 749, 696$.

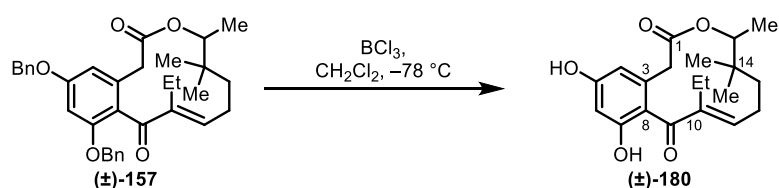
ESI-MS: m/z (%) = 513.3 (100) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

ESI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{O}_5]^+$: 527.2792; gef.: 527.2774.

Kristallstruktur:



4-Dechlor-10-ethyl-14-methyl-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-180)



Angelehnt an eine Vorschrift von Opatz^[164] wurde Makrolacton (±)-157 (196 mg, 372 μmol , 1.00 Äq.) unter Argonatmosphäre in abs. Dichlormethan (80 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es wurde eine Lösung von Bortrichlorid in abs. Dichlormethan (1 M, 3.70 mL, 3.70 mmol, 9.95 Äq.) tropfenweise zugegeben und 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gebracht und überschüssiges Bortrichlorid mit einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) vernichtet. Die wässrige Phase wurde viermal mit Dichlormethan (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 4:1).

Ausbeute: 112 mg (323 μmol , 87%), farbloses Öl, $R_f = 0.18$ ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 2:1), $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$, 346.42 g/mol.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CD_3OD): $\delta/\text{ppm} = 6.42\text{--}6.41$ (m, 1H, H-11), 6.28–6.26 (m, 1H, H-4), 6.25–6.24 (m, 1H, H-6), 4.52 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-15), 3.32–3.19 (m, 2H, H-2), 2.51–2.36 (m, 4H, H-12, CH_2CH_3), 1.94–1.84 (m, 1H, $\text{H}^A\text{-13}$), 1.51–1.43 (m, 1H, $\text{H}^B\text{-13}$), 1.10–1.04 (m, 6H, CH_2CH_3 , 15- CH_3), 0.91 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

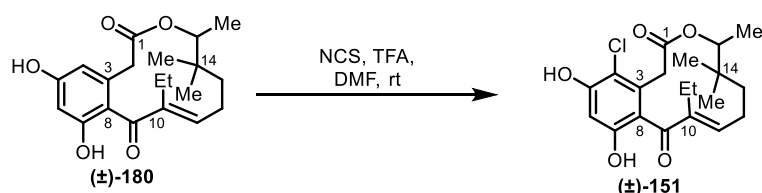
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CD_3OD): $\delta/\text{ppm} = 200.4$ (C-9), 170.0 (C-1), 158.3 (COH), 154.8 (COH), 153.2 (C-11), 140.7 (C-10), 132.8 (C-3), 118.5 (sehr breit, C-8), 106.6 (C-4), 100.4 (C-6), 77.7 (C-15), 38.1 (C-2), 35.4 (C-14), 34.6 (sehr breit, C-13), 24.6 (C-12), 24.1 (sehr breit, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$) 17.5 (CH_2CH_3), 12.7 (15- CH_3), 11.6 (CH_2CH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3356, 2967, 2933, 2875, 1729, 1701, 1614, 1593, 1451, 1251, 1156, 1067, 1025, 842, 735, 701, 643, 591$.

ESI-MS: m/z (%) = 369.2 (45) $[M + Na]^+$, 347.2 (100) $[M + H]^+$.

ESI-HRMS: m/z ber. für $[C_{20}H_{27}O_5]^+$: 347.1853; gef.: 347.1854.

10-Ethyl-14-methyl-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-151)



Als Vorlage wurde eine Vorschrift von Opatz^[164] herangezogen. Eine Lösung des Makrolactons ((±)-180 (77.8 mg, 224 μ mol, 1.0 Äq.), *N*-Chlorsuccinimid (29.4 mg, 225 μ mol, 1.0 Äq.) und Trifluoressigsäure (17 μ L, 0.34 mmol, 1.5 Äq.) in abs. *N,N*-Dimethylformamid (9 mL) wurde 8 d bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde erneut *N*-Chlorsuccinimid (6.0 mg, 45 μ mol, 0.2 Äq.) zugegeben und für weitere 3 d gerührt, bevor das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (^CHex/EtOAc 2:1) gereinigt wurde. Für eine anschließende biologische Evaluierung wurde ein weiterer Reinigungsschritt durch präparative HPLC (C₁₈-PPF, MeCN/H₂O 40:60, 30 min) durchgeführt.

Ausbeute: 64.3 mg (169 μ mol, 75%), farbloses Öl, R_f = 0.08 (^CHex/EtOAc 4:1 + 1% AcOH), C₂₀H₂₅ClO₅, 380.86 g/mol.

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CD₃CN): δ /ppm = 6.50 (s, 1H, H-6), 6.44 (s, 1H, H-11), 4.72 (q, 1H, J = 6.5 Hz, H-15), 3.50 (d, 1H, J = 16.7 Hz, H^A-2), 3.28–3.20 (m, 1H, H^B-2), 2.55–2.49 (m, 1H, H^A-12), 2.41–2.33 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.21–2.13 (m, 1H, H^B-12), 1.89–1.85 (m, 1H, H^A-13), 1.39–1.31 (m, 1H, H^B-13), 1.21–0.99 (m, 6H, CH₂CH₃, 15-CH₃), 0.84 (s, 6H, C(CH₃)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD₃CN): δ /ppm = 197.3 (C-9), 167.5 (C-1), 153.5 (C-11), 153.0 (C-5), 152.8 (C-7), 140.1 (C-10), 130.9 (C-3), 120.7 (C-8), 111.6 (C-4), 101.8 (C-6), 76.9 (C-15), 37.4 (C-2), 35.4 (C-14), 33.1 (C-13), 25.1 (C(CH₃^A)₂), 24.9 (C-12), 24.3 (C(CH₃^B)₂), 17.1 (CH₂CH₃), 13.4 (15-CH₃), 12.2 (CH₂CH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3338, 2968, 2935, 2875, 1727, 1612, 1436, 1340, 1303, 1236, 1177, 1141, 1065, 1016, 946, 843, 667, 590.

ESI-MS: m/z (%) = 405.1 (22) $[M(^{37}\text{Cl}) + Na]^+$, 403.2 (66) $[M(^{35}\text{Cl}) + Na]^+$, 383.2 (40) $[M(^{37}\text{Cl}) + H]^+$, 381.3 (100) $[M(^{35}\text{Cl}) + H]^+$.

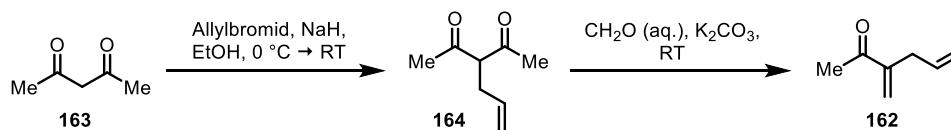
ESI-HRMS (negativ): m/z ber. für $[C_{20}H_{24}(^{35}\text{Cl})O_5]^+$: 379.1318; gef.: 379.1321.

HPLC: t_R = 10.8 min (C₁₈-PPF, MeCN/H₂O 40:60, 30 min).

5.2.5 Vorschriften zum geplanten 14-Spirocyclopropyl-Derivat

3-Methylen-5-hexen-2-on (162)

Variante A:

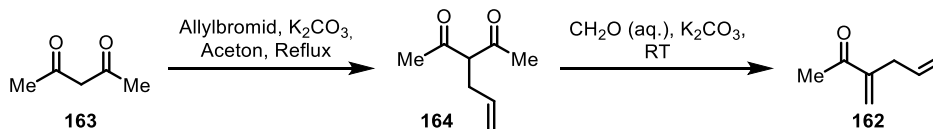


Angelehnt an eine Vorschrift von Plietker^[244-245, 306] wurde unter Argonatmosphäre zu einer Lösung frisch destillierten Acetylacetons **163** (20 mL, 0.20 mol, 1.0 Äq.) in abs. Ethanol (140 mL) bei 0 °C Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 9.40 g, 235 mmol, 1.2 Äq.) portionsweise zugefügt. Anschließend wurde innerhalb von 30 min bei Raumtemperatur Allylbromid (20 mL, 0.23 mol, 1.2 Äq.) hinzugeben und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von Formalin (37%, 42 mL, 0.48 mol, 2.4 Äq.) und einer Lösung von Kaliumcarbonat (55.2 g, 399 mmol, 2.0 Äq.) in Wasser (280 mL) wurde 3 d kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser (400 mL) verdünnt und sechsmal mit Petrolether (Sdp.: 40–60 °C, je 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (200 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde unter vermindertem Druck (15–16 mbar) fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 2.42 g (22.0 mmol, 11% (Lit.: 47%^[244-245]))

Siedebereich: 34–38 °C (15–16 mbar).

Variante B:



Gemäß einer Vorschrift von Percy^[241] wurde zu einer Lösung von Allylbromid (48 mL, 0.56 mol, 1.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (53.4 g, 387 mmol, 0.7 Äq.) in abs. Aceton (80 mL) eine Lösung frisch destillierten Acetylacetons (42 mL, 0.54 mol, 1.0 Äq.) in abs. Aceton (40 mL) über einen Zeitraum von 30 min zugetropft und die Mischung über Nacht auf 80 °C erhitzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und der Filterkuchen mit Aceton (100 mL) und dreimal mit Diethylether (je 100 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde vorsichtig unter vermindertem Druck (100 mbar bei 40 °C Badtemperatur) entfernt. Das erhaltene gelbe Öl wurde in Formalin (37%, 73 mL, 0.83 mol, 1.5 Äq.) aufgenommen und unter starkem Rühren mit einer viskosen Lösung von Kaliumcarbonat (102 g, 737 mmol, 1.4 Äq.) in Wasser (73 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht kräftig gerührt, die Phasen separiert und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether (je 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und

vorsichtig unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck (12–13 mbar) fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 18.4 g (167 mmol, 31% (Lit.: 32%^[241])), farblose, intensiv riechende Flüssigkeit, $R_f = 0.29$ (^CHex/EtOAc 10:1), $C_7H_{10}O$, 110.07 g/mol.

Siedebereich: 28–31 °C (12–13 mbar).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 6.07–6.06 (m, 1H, C=CH₂^A), 5.89–5.75 (m, 2H, H-5, C=CH₂^B), 5.09–5.08 (m, 1H, H^A-6), 5.06–5.02 (m, 1H, H^B-6), 3.03–3.00 (m, 2H, H-4), 2.35 (s, 3H, H-1).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 199.2 (C-2), 147.4 (C-3), 135.4 (C-5), 125.7 (C=CH₂), 116.7 (C-6), 34.6 (C-4), 25.8 (C-1).

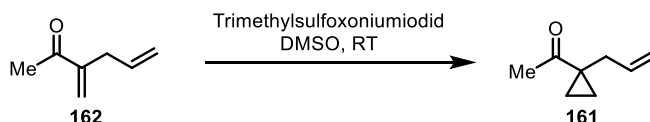
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3019, 1678, 1429, 1366, 997, 977, 942, 921.

GC/EI-MS: $t_R = 5.6$ min; m/z (%) = 109.1 (7), 95.1 (30), 67.2 (100), 65.1 (62).

APCI-HRMS: m/z ber. für $[C_7H_{11}O]^+$: 111.0804; gef.: 111.0801.

Die analytischen Daten stimmen mit den Werten in der Literatur überein.^[241, 244–245, 306]

1-(1-Allylcyclopropyl)ethan-1-on (**161**)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Percy^[241] wurde unter Argonatmosphäre in eine Suspension von Trimethylsulfoxoniumiodid (18.5 g, 84.1 mmol, 1.02 Äq.) in abs. DMSO (270 mL) unter kräftigem Rühren zunächst Natriumhydrid (3.31 g, 138 mmol, 1.67 Äq.) und anschließend 3-Methylenhex-5-en-2-on (**161**, 9.08 g, 82.5 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (1.25 L) verdünnt und die wässrige Phase neunmal mit Diethylether (je 100 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde anschließend unter Verwendung einer Vigreux-Kolonne (20 x 1 cm) durch fraktionierte Vakuumdestillation (11–12 mbar) gereinigt.

Ausbeute: 4.67 g (37.6 mmol, 45% (Lit.: 43%^[241])), farblose, intensiv riechende Flüssigkeit, $R_f = 0.28$ (^CHex/EtOAc 10:1), $C_8H_{12}O$, 124.09 g/mol.

Siedebereich: 50–53 °C (12–13 mbar); Lit.: 43–45 °C (8 mbar)^[241].

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 5.88–5.74 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.09–5.01 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 2.40–2.37 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 2.05 (s, 3H, CH₃), 1.24–1.21 (m, 2H, H^{Cyclopropyl}), 0.82–0.78 (m, 2H, H^{Cyclopropyl}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 208.9 (CO), 135.6 (CH=CH₂), 116.5 (CH=CH₂), 37.4 (CH₂CH=CH₂), 31.1 (C_q^{Cyclopropyl}), 25.6 (CH₃), 15.9 (CH₂^{Cyclopropyl}).

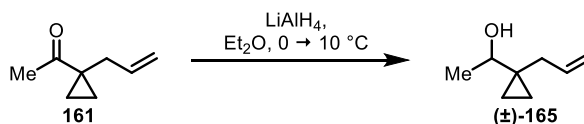
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3078, 3006, 2910, 1685, 1418, 1362, 1141, 1028, 962, 613.$

GC/EI-MS: $t_R = 7.8 \text{ min}; m/z (\%) = 123.1 (7), 109.2 (44), 81.1 (95), 79.2 (100).$

APCI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}]^+$: 125.0961; gef.: 125.0957.

Die analytischen Daten stimmen mit den Werten in der Literatur überein.^[241]

1-(1-Allylcyclopropyl)ethanol ((±)-165)



Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (1.11 g, 29.2 mmol, 1.10 Äq.) in abs. Diethylether (50 mL) wurde unter Argonatmosphäre und Eiskühlung eine Lösung von 1-(1-Allylcyclopropyl)ethan-1-on (**161**, 3.34 g, 27.3 mmol, 1.07 Äq.) in abs. Diethylether (10 mL) zugetropft. Nach 90 min wurden Diethylether (20 mL) und Glaubersalz (7.28 g, 22.6 mmol, 0.83 Äq.) hinzugegeben und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der farblose, grobkörnige Feststoff wurde abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und das Produkt wurde ohne zusätzlichen Reinigungsschritt weiterverwendet.

Ausbeute: 3.45 g (27.3 mmol, quant.), farblose Flüssigkeit, $R_f = 0.07$ (^CHex/EtOAc 10:1), $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$, 126.20 g/mol.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = 5.89\text{--}5.75$ (ddt, 1H, $J = 17.2, 10.0, 7.2 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.09–4.98 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.35 (q, 1H, $J = 6.4 \text{ Hz}$, CHOH), 2.41–2.33 (m, 1H, $\text{CH}_2^A\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.07–1.99 (m, 1H, $\text{CH}_2^B\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.20 (d, 3H, $J = 6.4 \text{ Hz}$, CH_3), 0.46–0.32 (m, 4H, $\text{H}^{\text{Cyclopropyl}}$).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = 136.6$ ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 116.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 73.5 (COH), 36.6 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 24.9 ($\text{C}_q^{\text{Cyclopropyl}}$), 19.8 (CH_3), 9.7 ($\text{CH}_2^{\text{Cyclopropyl}}$), 8.4 ($\text{CH}_2^{\text{Cyclopropyl}}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3373, 3076, 3003, 2976, 2902, 1640, 1428, 1417, 1371, 1284, 1081, 1046, 1016, 1000, 978, 931.$

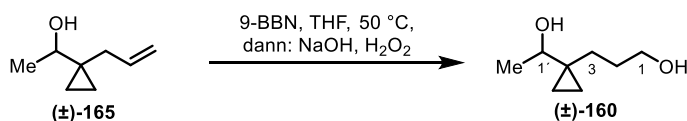
GC/EI-MS: $t_R = 7.8 \text{ min}; m/z (\%) = 97.2 (6), 93.2 (15), 91.2 (23), 83.2 (48), 79.2 (36), 77.1 (31), 67.2 (100), 65.2 (29), 55.2 (40).$

APCI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_8\text{H}_{13}]^{+16}$: 120.1012; gef.: 120.1009.

¹⁶ Der Molpeak der Verbindung ((±)-165 konnte weder mit APCI, ESI noch EI nachgewiesen werden. Bei der detektierten HR-Masse handelt es sich um das Fragment $[\text{M} - \text{OH}]^+$.

3-[1-(1-Hydroxyethyl)cyclopropyl]propan-1-ol ((±)-160) und 1-[1-(1-Hydroxyethyl)-cyclopropyl]propan-2-ol (166)

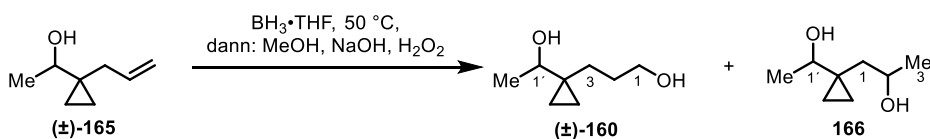
Variante A:



Die Synthese wurde angelehnt Vorschriften von Waters^[307] und Tauber^[60] durchgeführt. Unter Argonatmosphäre und Eiskühlung wurde 1-(1-Allylcyclopropyl)ethanol ((±)-165, 1.37 g, 10.9 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt und mit einer 0.5 M Lösung von 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in abs. Tetrahydrofuran (26 mL, 13 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Es wurde 3 h zum Sieden erhitzt und anschließend 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wurden 2 M Natronlauge (15 mL) und wässrige Wasserstoffperoxid-Lösung (35%, 15 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (200 mL) verdünnt und 20-mal mit Diethylether (je 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt, wobei die Polarität des Laufmittels schrittweise erhöht wurde (^cHex/EtOAc 10:1 → 1:4).

Ausbeute: 261 mg (1.81 mmol, 17%), farbloses Öl, R_f = 0.16 (^cHex/EtOAc 1:2), C₈H₁₆O₂, 144.21 g/mol.

Variante B:



Es wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Barreiro^[249] verfahren. Zu einer Lösung von 1-(1-Allylcyclopropyl)ethanol (165, 104 mg, 827 μmol, 1.0 Äq.) in entgastem abs. Tetrahydrofuran (1 mL) wurde langsam unter Argonatmosphäre und Eiskühlung eine 1 M Lösung von Boran in abs. Tetrahydrofuran (0.90 mL, 0.90 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und das Gemisch bei 50 °C gerührt. Nach 3 h wurde zusätzliche Boran-Lösung (0.25 mL, 0.25 mmol, 0.3 Äq.) zugefügt und der Reaktionsansatz über Nacht bei 50 °C weiter erwärmt. Es wurden Methanol (0.5 mL), 2 M Natronlauge (0.6 mL) und eine wässrige Wasserstoffperoxid-Lösung (35%, 0.6 mL) zugegeben und es wurde zehnmal mit Diethylether (je 3 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (^cHex/EtOAc 1:2) gereinigt.

Verbindung (±)-160:

Ausbeute: 51.6 mg (358 µmol, 43%), farbloses Öl, $R_f = 0.16$ (^CHex/EtOAc 1:2), C₈H₁₆O₂, 144.21 g/mol.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 3.63 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, H-1), 3.38 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-1'), 1.79–1.55 (m, 5H, H-2, H^A-3, 2 x OH), 1.30–1.18 (m, 1H, H^B-3), 1.19 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-2'), 0.47–0.28 (m, 4H, H^{Cyclopropyl}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 73.3 (C-1'), 63.2 (C-1), 30.0 (C-2), 29.0 (C-3), 24.7 (C_q^{Cyclopropyl}), 19.7 (C-2'), 10.3 (CH₂^{Cyclopropyl}), 9.4 (CH₂^{Cyclopropyl}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3339, 3077, 2972, 2936, 2872, 1453, 1430, 1371, 1297, 1159, 1061, 1016, 930$.

ESI-MS: m/z (%) = 167.8 (100) [M + Na]⁺.

ESI-HRMS: m/z ber. für [C₈H₁₆O₂Na]⁺: 167.1043; gef.: 167.1041.

Verbindung 166:

Bei der Durchführung der Variante B zur Hydroborierung an (±)-165 wurden neben dem gewünschten (±)-160 zwei Diastereomere des Regioisomers 1-[1-(1-Hydroxyethyl)-cyclopropyl]propan-2-ol (**166**) im Verhältnis 1.3:1 als nichttrennbare Mischung erhalten.

Ausbeute: 6.2 mg (43 µmol, 5%), farbloses Öl, $R_f = 0.27$ (^CHex/EtOAc 1:2), C₈H₁₆O₂, 144.21 g/mol.

Diastereomer A (Hauptkomponente):

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 3.94–3.87 (m, 1H, H-2), 3.01 (q, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-1'), 2.74 (s, 2H, 2 x OH), 2.21–2.14 (m, 1H, H^A-1), 1.33 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-2'), 1.17 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-3), 0.75–0.71 (m, 1H, H^B-1), 0.56–0.50 (m, 2H, H^{Cyclopropyl}), 0.40–0.20 (m, 2H, H^{CyclopropylB}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 75.5 (C-1'), 67.2 (C-2), 43.2 (C-1), 25.0 (C_q^{Cyclopropyl}), 23.9 (C-3), 20.0 (C-2'), 13.6 (CH₂^{Cyclopropyl}), 10.8 (CH₂^{Cyclopropyl}).

Diastereomer B (Minderkomponente):

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 4.16–4.08 (m, 1H, H-2), 3.35 (q, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-1'), 2.74 (s, 2H, 2 x OH), 1.96–1.91 (m, 1H, H^A-1), 1.22–1.19 (m, 6H, H-3, H-2'), 1.12–1.06 (m, 1H, H^B-1), 0.64–0.59 (m, 1H, H^{Cyclopropyl}), 0.56–0.51 (m, 1H, H^{Cyclopropyl}), 0.40–0.33 (m, 1H, H^{Cyclopropyl}), 0.25–0.20 (m, 1H, H^{Cyclopropyl}).

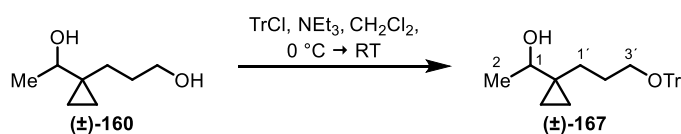
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 74.3 (C-1'), 66.7 (C-2), 44.4 (C-1), 23.5 (C-3), 22.4 (C_q^{Cyclopropyl}), 19.8 (C-2'), 13.3 (CH₂^{Cyclopropyl}), 8.4 (CH₂^{Cyclopropyl}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3278, 3076, 2968, 2923, 2854, 1721, 1460, 1427, 1374, 1081, 1066, 1016, 976, 933, 892, 826.$

ESI-MS: m/z (%) = 167.7 (100) [M + Na]⁺.

APCI-HRMS: m/z ber. für [C₈H₁₇O₂]⁺: 145.1223; gef.: 145.1222.

1-{1-[3-(Trityloxy)propyl]cyclopropyl}ethanol ((±)-167)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Yasukouchi^[205] wurde Alkohol (±)-160 (38.4 mg, 266 μmol , 1.0 Äq.) unter Argonatmosphäre in Dichlormethan (2 mL) gelöst und mit Triethylamin (75 μL , 0.67 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Bei 0 °C wurde eine Lösung von Tritylchlorid (74.0 mg, 265 μmol , 1.0 Äq.) in Dichlormethan (1 mL) hinzugegeben. Nach 72 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan (5 mL) verdünnt und mit Zitronensäure-Lösung (5%, 3 mL) sowie ges. Natriumchlorid-Lösung (3 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (^cHex/EtOAc 12:1).

Ausbeute: 82.0 mg (212 μmol , 80%), farbloses Öl, $R_f = 0.12$ (^cHex/EtOAc 10:1), C₂₇H₃₀O₂, 386.53 g/mol.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta/\text{ppm} = 7.38\text{--}7.31$ (m, 12H, *o*-H^{Tr}, *m*-H^{Tr}), 7.26–7.22 (m, 3H, *p*-H^{Tr}), 4.27 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, OH), 3.34–3.27 (m, 1H, H-1), 2.93 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, H-3'), 1.65–1.50 (m, 2H, H-2'), 1.42–1.25 (m, 2H, H-1'), 1.02 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-2), 0.36–0.31 (m, 2H, H^{Cyclopropyl}), 0.17–0.08 (m, 2H, H^{Cyclopropyl}).

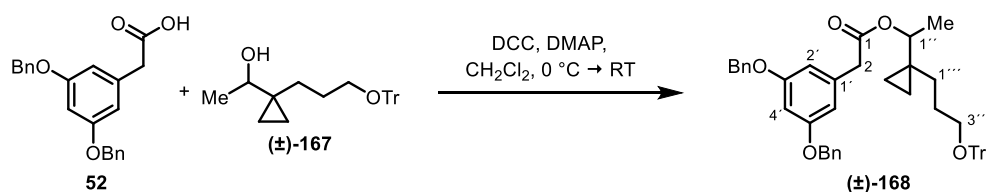
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta/\text{ppm} = 144.1$ (*ipso*-C^{Tr}), 128.1 (*o*-C^{Tr}), 127.8 (*m*-C^{Tr}), 126.8 (*p*-C^{Tr}), 85.7 (CPh₃), 68.9 (C-1), 63.5 (C-3'), 29.6 (C-1'), 26.8 (C-2'), 24.4 (C_q^{Cyclopropyl}), 20.2 (C-2), 9.0 (CH₂^{Cyclopropyl}), 8.3 (CH₂^{Cyclopropyl}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3386, 3059, 3022, 2969, 2928, 2868, 1597, 1490, 1448, 1386, 1220, 1183, 1154, 1072, 1033, 1015, 927, 899, 763, 746, 705, 633.$

ESI-MS: m/z (%) = 409.2 (21) [M + Na]⁺, 243.1 (100) [CPh₃]⁺.

ESI-HRMS: m/z ber. für [C₂₇H₃₀O₂Na]⁺: 409.2138; gef.: 409.2131.

1-[1-[3-(Trityloxy)propyl]cyclopropyl]ethyl[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**168**)



Nach einer Vorschrift von Opatz^[164] wurde zu einer eisgekühlten Lösung von 1-[1-[3-(Trityloxy)propyl]cyclopropyl]ethanol ((±)-**167**, 310 mg, 802 μmol , 1.00 Äq.), (3,5-Bis-(benzyloxy)phenyl)essigsäure (**52**, 285 mg, 819 μmol , 1.02 Äq.) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (101 mg, 828 μmol , 1.01 Äq.) in abs. Dichlormethan (25 mL) langsam eine Lösung von *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (232 mg, 1.12 mmol, 1.40 Äq.) in abs. Dichlormethan (5 mL) zugegeben. Das Gemisch wurde langsam auf Raumtemperatur gebracht und 4 d gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (^CHex/EtOAc 10:1) getrennt.

Ausbeute: 393 mg (548 μmol , 68%), farbloses Öl, $R_f = 0.26$ (^CHex/EtOAc 10:1), $\text{C}_{49}\text{H}_{48}\text{O}_5$, 716.90 g/mol.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = 7.44\text{--}7.19$ (m, 25H, H^{Bn} , H^{Tr}), 6.54–6.53 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.51–6.50 (m, 1H, H-4'), 4.98 (s, 4H, PhCH_2), 4.58 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-1''), 3.50 (s, 2H, H-2), 3.01 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, H-3'''), 1.76–1.55 (m, 3H, $\text{H}^{\text{A-1''}}$, H-2'''), 1.27–1.15 (m, 1H, $\text{H}^{\text{B-1''}}$), 1.20 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-2''), 0.49–0.27 (m, 4H, $\text{H}^{\text{Cyclopropyl}}$).

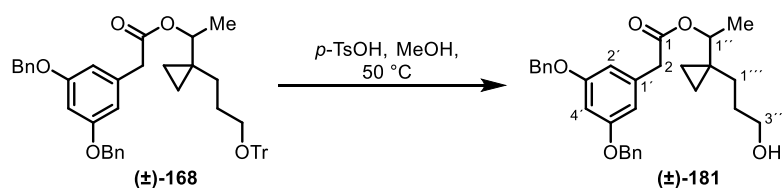
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = 170.9$ (C-1), 160.0 (C-3', C-5'), 144.4 (*ipso*-C^{Tr}), 136.8 (*ipso*-C^{Bn}), 136.4 (C-1'), 128.7 (*m*-C^{Tr}), 128.6 (*m*-C^{Bn}), 127.9 (*p*-C^{Bn}), 127.7 (*o*-C^{Tr}), 127.5 (*o*-C^{Bn}), 126.8 (*p*-C^{Tr}), 108.4 (C-2', C-6'), 100.8 (C-4'), 86.3 (CPh₃), 76.0 (C-1''), 70.0 (PhCH_2), 63.7 (C-3'''), 42.0 (C-2), 30.2 (C-1'''), 27.4 (C-2'''), 22.9 (C_q^{Cyclopropyl}), 17.1 (C-2''), 10.4 (CH₂^{Cyclopropyl}), 10.1 (CH₂^{Cyclopropyl}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3061, 3031, 2938, 2870, 1728, 1495, 1449, 1376, 1291, 1158, 1059, 1030, 773, 746$.

ESI-MS: m/z (%) = 243.1 (100) [CPh₃]⁺.

ESI-HRMS: m/z ber. für [C₄₉H₄₈O₅Na]⁺: 739.3394; gef.: 739.3393.

1-[1-(3-Hydroxypropyl)cyclopropyl]ethyl[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat ((±)-**181**)



Tritylether **168** (386 mg, 538 μmol , 1.0 Äq.) wurde in Methanol (40 mL) suspendiert und mit *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (5.2 mg, 26 μmol , 5 mol%) versetzt. Es wurde 18 h bei Raumtemperatur und anschließend 3.5 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde

unter vermindertem Druck auf ca. 1/3 des ursprünglichen Volumens reduziert. Es wurde ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15 mL) zugesetzt und viermal mit Ethylacetat (je 15 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (^CHex/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 231 mg (487 μmol, 91%), farbloses Öl, *R_f* = 0.12 (^CHex/EtOAc 2:1), C₃₀H₃₄O₅, 474.60 g/mol.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.43–7.26 (m, 10H, H^{Bn}), 6.57–6.52 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 5.03 (s, 4H, PhCH₂), 4.56 (q, 1H, *J* = 6.5 Hz, H-1''). 3.55–3.51 (m, 4H, H-2, H-3'''), 1.76–1.48 (m, 3H, H^A-1''', H-2'''), 1.13–1.03 (m, 1H, H^B-1'''), 1.21 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H-2''), 0.52–0.27 (m, 4H, H^{Cyclopropyl}).

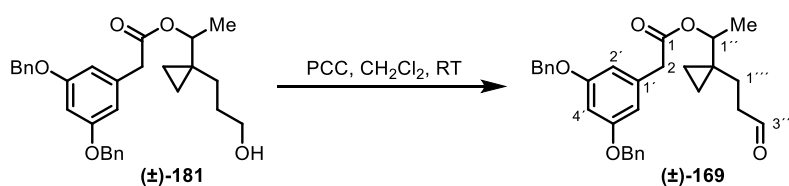
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 170.9 (C-1), 160.0 (C-3', C-5'), 136.8 (*ipso*-C^{Bn}), 136.5 (C-1'), 128.6 (*m*-C^{Bn}), 128.0 (*p*-C^{Bn}), 127.5 (*o*-C^{Bn}), 108.6 (C-2', C-6'), 100.7 (C-4'), 76.4 (C-1''), 70.0 (PhCH₂), 63.1 (C-3'''), 42.1 (C-2), 30.1 (C-2'''), 29.6 (C-1'''), 22.7 (C_q^{Cyclopropyl}), 17.0 (C-2''), 10.5 (CH₂^{Cyclopropyl}), 10.3 (CH₂^{Cyclopropyl}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3431, 3065, 3033, 2938, 2938, 2871, 1726, 1595, 1452, 1292, 1159, 1055, 834, 738, 698.

ESI-MS: *m/z* (%) = 497.3 (52) [M + Na]⁺, 492.3 (23), 349.2 (100).

APPI-HRMS: *m/z* ber. für [C₃₀H₃₄O₅]⁺: 474.2401; gef.: 474.2386.

1-[1-(3-Oxopropyl)cyclopropyl]ethyl[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat ((±)-169)



Eine Suspension von Alkohol (±)-**181** (228 mg, 480 μmol, 1.00 Äq.) und Pyridiniumchlorochromat (120 mg, 555 μmol, 1.16 Äq.) in abs. Dichlormethan (48 mL) wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Da die Reaktion zum Erliegen kam, wurde zusätzliches Pyridiniumchlorochromat (12.5 mg, 58.0 μmol, 0.12 Äq.) zugefügt und weitere 2 h gerührt. Zur Reinigung wurde das Reaktionsgemisch über eine dünne Schicht Kieselgel (^CHex/EtOAc 2:1) filtriert.

Ausbeute: 158 mg (334 μmol, 69%), farbloses Öl, *R_f* = 0.28 (^CHex/EtOAc 4:1), C₃₀H₃₂O₅, 472.58 g/mol.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 9.63 (t, 1H, *J* = 1.4 Hz, CHO), 7.43–7.32 (m, 10H, H^{Bn}), 6.52 (s, 3H, H-2', H-4', H-6'), 5.02 (s, 4H, PhCH₂), 4.46 (q, 1H, *J* = 6.5 Hz, H-1''), 3.59–3.49 (m, 2H, H-2), 2.52–2.40 (m, 1H, H^A-2'''), 2.35–2.24 (m, 1H, H^B-2'''), 2.07–1.97

(m, 1H, H^A-1'''), 1.28–1.17 (m, 1H, H^B-1'''), 1.21 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H-2''), 0.54–0.28 (m, 4H, H^{Cyclopropyl}).

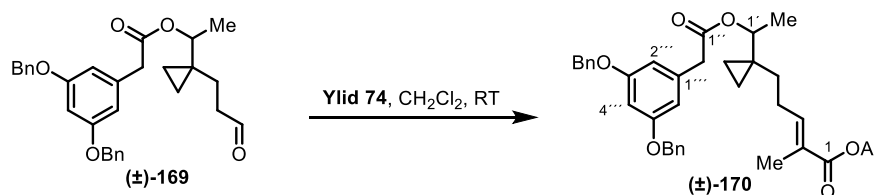
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 202.3 (CHO), 170.7 (C-1), 160.0 (C-3', C-5'), 136.8 (*ipso*-C^{Bn}), 136.3 (C-1'), 128.6 (*m*-C^{Bn}), 128.0 (*p*-C^{Bn}), 127.5 (*o*-C^{Bn}), 108.5 (C-2', C-6'), 100.7 (C-4'), 76.6 (C-1''), 70.0 (PhCH₂), 42.1 (C-2), 41.9 (C-2'''), 25.6 (C-1'''), 22.7 (C_q^{Cyclopropyl}), 17.1 (C-2''), 11.2 (CH₂^{Cyclopropyl}), 11.0 (CH₂^{Cyclopropyl}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3034, 2982, 2935, 2722, 1722, 1595, 1452, 1377, 1291, 1250, 1159, 1055, 835, 738, 699.

ESI-MS: *m/z* (%) = 495.3 (100) [M + Na]⁺, 490.3 (33), 473.3 (12).

ESI-HRMS: *m/z* ber. für [C₃₀H₃₂O₅Na]⁺: 495.2142; gef.: 495.2137.

(2*E*)-5-{1-[1-({[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]acetyl}oxy)ethyl]cyclopropyl}-2-methylpent-2-ensäureallylester ((±)-170)



Als Vorlage wurde eine Vorschrift von Opatz^[164] verwendet. Eine Lösung des Aldehyds ((±)-169 (150 mg, 317 μmol, 1.00 Äq.) und Phosphonium-Ylid 74 (139 mg, 372 μmol, 1.17 Äq.) in abs. Dichlormethan (18 mL) wurde 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (^CHex/EtOAc 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 156 mg (273 μmol, 86%), farbloses Öl, *R_f* = 0.41 (^CHex/EtOAc 4:1), C₃₆H₄₀O₆, 568.71 g/mol.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm = 7.43–7.30 (m, 10H, H^{Bn}), 6.70–6.67 (m, 1H, H-3), 6.57–6.56 (m, 1H, H-4'''), 6.53–6.52 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 5.96–5.87 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.31–5.25 (m, 1H, CH₂CH=CH₂^B), 5.21–5.17 (m, 1H, CH₂CH=CH₂^Z), 5.04 (s, 4H, PhCH₂), 4.58–4.56 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.56–4.51 (m, 1H, H-1'), 3.56 (s, 2H, H-2''), 2.25–2.15 (m, 1H, H^A-4), 2.10–2.00 (m, 1H, H^B-4), 1.75–1.67 (m, 4H, 2-CH₃, H^A-5), 1.15 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H-2'), 1.12–1.04 (m, 1H, H^B-5), 0.48–0.30 (m, 4H, H^{Cyclopropyl}).

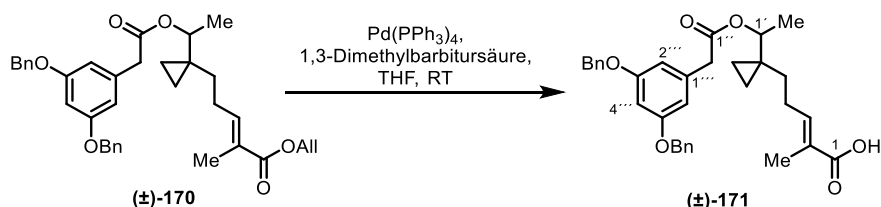
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*₆): 170.2 (C-1''), 166.6 (C-1), 159.3 (C-3''', C-5'''), 142.5 (C-3), 136.9 (*ipso*-C^{Bn}), 136.5 (C-1'''), 132.8 (CH₂CH=CH₂), 128.3 (*m*-C^{Bn}), 127.8 (*p*-C^{Bn}), 127.5 (*o*-C^{Bn}), 126.6 (C-2), 117.4 (CH₂CH=CH₂), 108.3 (C-2''', C-6'''), 100.1 (C-4'''), 75.0 (C-1'), 69.2 (PhCH₂), 64.4 (CH₂CH=CH₂), 41.0 (C-2''), 31.8 (C-5), 25.8 (C-4), 22.8 (C_q^{Cyclopropyl}), 16.7 (C-2'), 12.0 (2-CH₃), 10.1 (CH₂^{Cyclopropyl}), 9.9 (CH₂^{Cyclopropyl}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3066, 3033, 2982, 2935, 2873, 1713, 1595, 1455, 1376, 1269, 1160, 1061, 933, 835.

ESI-MS: m/z (%) = 591.4 (100) $[M + Na]^+$, 586.5 (66), 569.5 (84) $[M + H]^+$, 349.4 (39).

ESI-HRMS: m/z ber. für $[C_{36}H_{40}O_6Na]^+$: 591.2717; gef.: 591.2716.

(2E)-5-[1-[1-([3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]acetyl)oxy]ethyl]cyclopropyl]-2-methylpent-2-ensäure ((±)-171)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Kunz^[193-194] wurde unter Argonatmosphäre eine Lösung des Allylesters (±)-170 (109 mg, 191 μ mol, 1.00 Äq.) und 1,3-Dimethylbarbitursäure (35.0 mg, 224 μ mol, 1.17 Äq.) in abs. Tetrahydrofuran (10 mL) mit einer Lösung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (18.0 mg, 15.6 μ mol, 8 mol%), in abs. Tetrahydrofuran (2 mL) versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Da die Reaktion zum Erliegen kam, wurde zusätzliches Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (3.8 mg, 3.3 μ mol, 2 mol%) in abs. Tetrahydrofuran (1 mL) zugegeben. Nach 24 h wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (^CHex/EtOAc 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 96.1 mg (182 μ mol, 95%), farbloses Öl, R_f = 0.12 (^CHex/EtOAc 6:1), $C_{33}H_{36}O_6$, 528.64 g/mol.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.43–7.29 (m, 10H, H^{Bn}), 6.86–6.82 (m, 1H, H-3), 6.54–6.51 (m, 3H, H-2^{'''}, H-4^{'''}, H-6^{'''}), 5.01 (s, 4H, PhCH₂), 4.59 (q, 1H, J = 6.5 Hz, H-1'), 3.54 (s, 2H, H-2^{''}), 2.34–2.21 (m, 1H, H^A-4), 2.18–2.05 (m, 1H, H^B-4), 1.85–1.75 (m, 4H, 2-CH₃, H^A-5), 1.22 (d, 3H, J = 6.5 Hz, H-2'), 1.15–1.04 (m, 1H, H^B-5), 0.58–0.30 (m, 4H, H^{Cyclopropyl}).

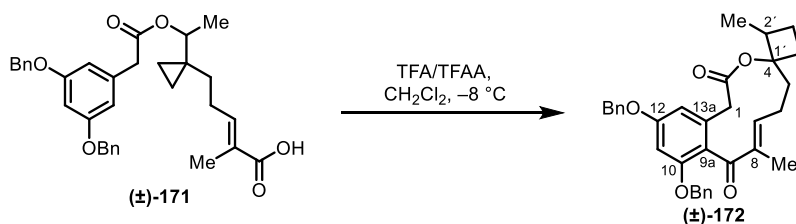
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 172.9 (C-1), 170.9 (C-1^{''}), 160.0 (C-3^{'''}, C-5^{'''}), 144.8 (C-3), 136.8 (*ipso*-C^{Bn}), 136.3 (C-1^{'''}), 128.6 (*m*-C^{Bn}), 128.0 (*p*-C^{Bn}), 127.5 (*o*-C^{Bn}), 126.9 (C-2), 108.5 (C-2^{'''}, C-6^{'''}), 100.7 (C-4^{'''}), 76.0 (C-1'), 70.0 (PhCH₂), 42.1 (C-2^{''}), 32.4 (C-5), 26.5 (C-4), 23.0 (C_q^{Cyclopropyl}), 17.1 (C-2'), 11.9 (2-CH₃), 10.7 (CH₂^{Cyclopropyl}), 10.5 (CH₂^{Cyclopropyl}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 2927, 2869, 1725, 1685, 1595, 1453, 1377, 1291, 1159, 1059, 834, 737, 698.

ESI-MS: m/z (%) = 551.3 (100) $[M + Na]^+$, 546.5 (62), 529.4 (35) $[M + H]^+$, 511.4 (31) $[M - OH]^+$, 349.4 (2).

ESI-HRMS: m/z ber. für $[C_{33}H_{36}O_6Na]^+$: 551.2404; gef.: 551.2397.

**(7E)-10,12-Bis(benzyloxy)-2',8-dimethyl-5,6-dihydro-2H-spiro[3-benzoxacyclo-
undecin-4,1'-cyclobutan]-2,9-(1H)-dion ((±)-172)**



Zu einer auf -8 °C vorgekühlten Lösung von Trifluoressigsäure (4.5 mL) und Trifluoressigsäureanhydrid (2.2 mL) in abs. Dichlormethan (70 mL) wurde eine Lösung der Säure (±)-171 (25.3 mg, 47.8 μmol) in abs. Dichlormethan zugefügt. Nach 3 d bei -8 °C wurde die Reaktionsmischung dreimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1 + 1% AcOH) und durch präparative HPLC ($\text{C}_{18}\text{-PPF}$, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 60:40, 30 min) gereinigt.

Ausbeute: 9.9 mg (19 μmol , 41%), farbloser Feststoff, $R_f = 0.24$ ($^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 6:1 + 1% AcOH), $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_5$, 510.63 g/mol.

Die NMR-Spektren von (±)-172 zeigen zwei Rotamere A und B im Verhältnis 2.4:1.0, die bei Raumtemperatur einen doppelten Signalsatz ergeben.

Rotamer A:

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CD_3OD): $\delta/\text{ppm} = 7.45\text{--}7.43$ (m, 2H, H^{Bn}), 7.39–7.37 (m, 2H, H^{Bn}), 7.34–7.29 (m, 5H, H^{Bn}), 7.28–7.26 (m, 1H, H^{Bn}), 6.69–6.68 (m, 1H, H-11), 6.64–6.63 (m, 1H, H-13), 6.18–6.16 (m, 1H, H-7), 5.15–5.09 (m, 2H, PhCH_2), 5.05–5.04 (m, 2H, PhCH_2), 3.35 (d, 1H, $J = 13.9\text{ Hz}$, $\text{H}^{\text{A}}\text{-1}$), 2.96 (d, 1H, $J = 13.9\text{ Hz}$, $\text{H}^{\text{B}}\text{-1}$), 2.71–2.65 (m, 1H, $\text{H}^{\text{A}}\text{-6}$), 2.61–2.52 (m, 1H, H-2'), 2.33–2.18 (m, 2H, $\text{H}^{\text{A}}\text{-5}$, $\text{H}^{\text{B}}\text{-6}$), 2.07–1.96 (m, 2H, $\text{CH}_2^{\text{Cyclobutyl}}$), 1.90 (s, 3H, 8- CH_3), 1.86–1.83 (m, 1H, $\text{H}^{\text{B}}\text{-5}$), 1.33–1.26 (m, 2H, $\text{CH}_2^{\text{Cyclobutyl}}$), 1.11 (d, 3H, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2'- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3OD): $\delta/\text{ppm} = 199.8$ (C-9), 170.0 (C-2), 159.6 (C-12), 156.2 (C-10), 151.2 (C-7), 137.7 (C-8), 136.1 (*ipso*- C^{Bn}), 136.2 (*ipso*- C^{Bn}), 133.4 (C-13a), 127.4 (*m*- C^{Bn}), 127.3 (*m*- C^{Bn}), 126.9 (*p*- C^{Bn}), 126.7 (*p*- C^{Bn}), 126.2 (*o*- C^{Bn}), 121.8 (C-9a), 109.1 (C-13), 99.2 (C-11), 84.4 (C-4), 69.3 (PhCH_2), 69.1 (PhCH_2), 40.5 (C-2'), 38.5 (C-1), 28.6 ($\text{CH}_2^{\text{Cyclobutyl}}$), 25.7 (C-5), 23.0 (C-6), 20.3 ($\text{CH}_2^{\text{Cyclobutyl}}$), 13.2 (2'- CH_3), 8.5 (8- CH_3).

Rotamer B:

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, CD_3OD): $\delta/\text{ppm} = 7.45\text{--}7.43$ (m, 2H, H^{Bn}), 7.39–7.37 (m, 2H, H^{Bn}), 7.34–7.29 (m, 5H, H^{Bn}), 7.28–7.26 (m, 1H, H^{Bn}), 6.69–6.68 (m, 1H, H-11), 6.60–6.59 (m, 1H, H-13), 6.38–6.35 (m, 1H, H-7), 5.15–5.09 (m, 2H, PhCH_2), 5.05–5.04 (m, 2H, PhCH_2), 3.48 (d, 1H, $J = 15.9\text{ Hz}$, $\text{H}^{\text{A}}\text{-1}$), 3.06 (d, 1H, $J = 15.9\text{ Hz}$, $\text{H}^{\text{B}}\text{-1}$), 2.71–2.65 (m, 1H, $\text{H}^{\text{A}}\text{-6}$), 2.61–2.52 (m, 1H, H-2'), 2.33–2.18 (m, 2H, $\text{H}^{\text{A}}\text{-5}$, $\text{H}^{\text{B}}\text{-6}$), 2.13–2.10 (m, 1H,

$\text{CH}_2^{\text{Cyclobutyl}}$), 2.07–1.97 (m, 2H, $\text{H}^{\text{B-5}}$, $\text{CH}_2^{\text{Cyclobutyl}}$), 1.87 (s, 3H, 8- CH_3), 1.33–1.26 (m, 2H, $\text{CH}_2^{\text{Cyclobutyl}}$), 1.14 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, 2'- CH_3).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3OD): $\delta/\text{ppm} = 199.2$ (C-9), 169.3 (C-2), 159.2 (C-12), 155.8 (C-10), 151.6 (C-7), 136.3 (C-8), 136.1 (*ipso*- C^{Bn}), 136.2 (*ipso*- C^{Bn}), 132.8 (C-13a), 127.4 (*m*- C^{Bn}), 127.3 (*m*- C^{Bn}), 126.9 (*p*- C^{Bn}), 126.7 (*p*- C^{Bn}), 126.6 (*o*- C^{Bn}), 126.2 (*o*- C^{Bn}), 121.8 (C-9a), 109.3 (C-13), 98.9 (C-11), 84.6 (C-4), 69.3 (PhCH_2), 69.0 (PhCH_2), 40.4 (C-1'), 39.1 (C-1), 28.6 ($\text{CH}_2^{\text{Cyclobutyl}}$), 26.0 (C-5), 23.0 (C-6), 20.6 ($\text{CH}_2^{\text{Cyclobutyl}}$), 13.5 (2'- CH_3), 7.9 (8- CH_3).

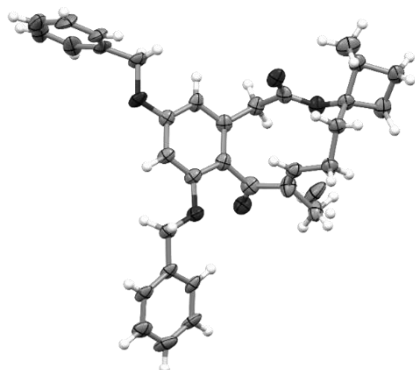
IR (ATR): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2945, 1727, 1637, 1602, 1579, 1498, 1455, 1375, 1310, 1286, 1210, 1139, 1066, 1018, 751, 698$.

ESI-MS: m/z (%) = 533.3 (19) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 511.3 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_5]^+$: 511.2479; gef.: 511.2479.

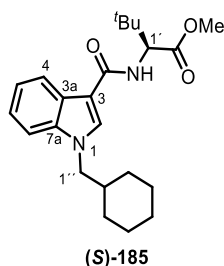
HPLC: $t_R = 22.0$ min (C_{18} -PPF, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 60:40, 30 min).

Kristallstruktur:



5.2.6 Synthetische Cannabinoide

Methyl-*N*-{[1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indol-3-yl]carbonyl}-3-methyl-*L*-valinat
(MDMB-CHMICA (S)-186)



Charakterisierung: Farbloser Feststoff, zu ca. 1.5% verunreinigt mit einem Triethylammoniumsalz, $R_f = 0.39$ (n Hex/EtOAc 3:1), $C_{23}H_{32}N_2O_3$, 384.52 g/mol.

Drehwert: $[a]_D^{26} = +32.6^\circ$ ($c = 0.83$, $CDCl_3$)

1H -NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CD_3Cl): $\delta/ppm = 7.99$ – 7.95 (m, 1H, H-4), 7.71 (s, 1H, H-2), 7.40–7.36 (m, 1H, H-7), 7.30–7.26 (m, 2H, H-5, H-6), 6.54 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, NH), 4.78 (d, 1H, $J = H-1'$), 3.95 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-1''), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 1.85 (ttt, 1H, $J = 10.9, 7.2, 3.4$ Hz, H-2''), 1.75–1.67 (m, 2H, H^A-4'' , H^A-6''), 1.67–1.58 (m, 3H, H^A-3'' , H^A-7'' , H^A-5''), 1.22–1.12 (m, 3H, H^B-4'' , H^B-6'' , H^B-5''), 1.09 (s, 3H, OCH_3), 1.04–0.95 (m, 2H, H^B-3'' , H^B-7'').

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3Cl): $\delta/ppm = 172.8$ (COOMe), 164.9 (CONH), 137.1 (C-7a), 132.8 (C-2), 125.2 (C-3a), 122.4 (C-6), 121.6 (C-5), 119.9 (C-4), 110.8 (C-7), 110.4 (C-3), 59.8 (C-1'), 53.5 (C-1''), 51.9 (OCH_3), 38.6 (C-2''), 35.2 (C-2'), 31.1 (C-3''), C-7''), 26.3 (C-5''), 26.9 (C-3'), 25.7 (C-4'', C-6'').

$[^1H, ^{15}N]$ -HSQC, $[^1H, ^{15}N]$ -HMBC (61 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 141.8$ (N-1), 108.7 (NH).

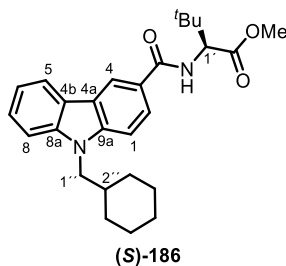
ESI-MS: m/z (%) = 407.2 (3) $[M + Na]^+$, 385.2 (100) $[M + H]^+$, 240.1 (5) $[M + ^tLeu-OMe + H]^+$.

ESI-HRMS: m/z ber. für $[C_{23}H_{32}N_2O_3Na]$: 407.2311; gef.: 407.2319.

Chirale HPLC: $t_R = 7.1$ min, Säule: IA-3 (n Hex/EtOH 20:80).

HPLC: $t_R = 6.8$ min (C_{18} -PPF, MeCN/ H_2O 70:30).

**Methyl-N-{{9-(cyclohexylmethyl)-9H-carbazol-3-yl}carbonyl}-3-methyl-L-valinat
(MDMB-CHMCZCA (S)-187)**



Charakterisierung: Farbloser Feststoff, $R_f = 0.44$ (ⁿHex/EtOAc 3:1), $C_{27}H_{34}N_2O_3$, 434.58 g/mol.

Drehwert: $[a]_D^{25} = +38.6^\circ$ ($c = 0.87$, $CDCl_3$).

Schmelzbereich: 171.5–172.4 °C.

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CD_3Cl): $\delta/ppm = 8.58$ (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, H-4), 8.17–8.15 (m, 1H, H-5), 7.92 (dd, 1H, $J = 8.6$ Hz, H-2), 7.52–7.49 (m, 1H, H-7), 7.44–7.42 (m, 2H, H-1, H-8), 7.30–7.28 (m, 1H, H-6), 6.77 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH), 4.80 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-1'), 4.14 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-1''), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.02–1.99 (m, 1H, H-2''), 1.72–1.64 (m, 5H, H^A -3'', H^A -7'', H^A -4'', H^A -6'', H^A -5''), 1.18–1.10 (m, 5H, H^B -3'', H^B -7'', H^B -4'', H^B -6'', H^B -5''), 1.10 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD_3Cl): $\delta/ppm = 172.7$ (COOMe), 167.9 (CONH), 143.0 (C-9a), 141.6 (C-8a), 126.4 (C-7), 124.7 (C-2, C-3), 122.8 (C-4b), 122.7 (C-4a), 120.8 (C-5), 120.1 (C-4), 119.7 (C-6), 109.6 (C-8), 109.9 (C-1), 60.4 (C-1'), 52.1 (OCH_3), 49.9 (C-1''), 38.3 (C-2''), 35.4 (C-2'), 31.6 (C-3'', C-7''), 26.9 (C-3'), 26.4 (C-5''), 25.9 (C-4'', C-6'').

$[^1H, ^{15}N]$ -HSQC, $[^1H, ^{15}N]$ -HMBC (61 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 120.9$ (N-9), 106.3 (NH).

ESI-MS: m/z (%) = 457.3 (20) $[M + Na]^+$, 435.4 (100) $[M + H]^+$, 290.3 (6) $[M - ^tLeu-OMe + H]^+$.

ESI-HRMS: m/z ber. für $[C_{27}H_{36}N_2O_3]$: 435.2648; gef.: 435.2654.

Chirale HPLC: $t_R = 7.9$ min, Säule: IA-3 (ⁿHex/EtOH 20:80).

6 Literaturverzeichnis

- [1] H.-G. Schaible, E. Mutschler, P. Vaupel, *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*, 6., völlig überarbeitete und erweiterte Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **2007**.
- [2] S. Hense, A. Luque Ramos, J. Callhoff, K. Albrecht, A. Zink, F. Hoffmann, *Z. Rheumatol.* **2016**, *75*, 819–827.
- [3] G. S. Firestein, *Nature* **2003**, *423*, 356–361.
- [4] I. B. McInnes, G. Schett, *N. Engl. J. Med.* **2011**, *365*, 2205–2219.
- [5] E. Genth, *J. Lab. Med.* **2002**, *26*, 130–136.
- [6] *Arthrose. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, Heft 54, Robert Koch-Institut, Berlin, **2013**.
- [7] L. Lisnevskaja, G. Murphy, D. Isenberg, *Lancet* **2014**, *384*, 1878–1888.
- [8] M. Schneider, *Lupus erythematoses. Information für Erkrankte, Angehörige und Betreuende*, 3. Auflage, Springer, Berlin, **2004**.
- [9] *Verzeichnis der seltenen Krankheiten und Synonyme in alphabetischer Reihenfolge*, in *Orphanet Berichtsreihe*, **2019**, https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Verzeichnis_der_seltenen_Krankheiten_in_alphabetischer_Reihenfolge.pdf, Zugriff: 23.07.2019
- [10] A. Kuhn, G. Bonsmann, H.-J. Anders, P. Herzer, K. Tenbrock, M. Schneider, *Dtsch. Arztebl. int.* **2015**, *112*, 423–432.
- [11] J. J. Manson, A. Rahman, *Orphanet J. Rare Dis.* **2006**, *1*, 6.
- [12] G. Murphy, D. Isenberg, *Rheumatology* **2013**, *52*, 2108–2115.
- [13] A. Rahman, D. A. Isenberg, *N. Engl. J. Med.* **2008**, *358*, 929–939.
- [14] S. K. Nath, J. Kilpatrick, J. B. Harley, *Curr. Opin. Immunol.* **2004**, *16*, 794–800.
- [15] G. Barturen, M. E. Alarcón-Riquelme, *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2017**, *31*, 291–305.
- [16] T. Rose, T. Dörner, *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2017**, *31*, 321–333.
- [17] M. Wahren-Herlenius, T. Dörner, *Lancet* **2013**, *382*, 819–831.
- [18] U. S. Gaipf, L. E. Munoz, G. Grossmayer, K. Lauber, S. Franz, K. Sarter, R. E. Voll, T. Winkler, A. Kuhn, J. Kalden, P. Kern, M. Herrmann, *J. Autoimmun.* **2007**, *28*, 114–121.
- [19] K. Lauber, S. G. Blumenthal, M. Waibel, S. Wesselborg, *Mol. Cell* **2004**, *14*, 277–287.
- [20] L. E. Muñoz, C. Janko, C. Schulze, C. Schorn, K. Sarter, G. Schett, M. Herrmann, *Autoimmun. Rev.* **2010**, *10*, 38–42.
- [21] A. S. Bomback, G. B. Appel, *J. Am. Soc. Nephrol.* **2010**, *21*, 2028–2035.
- [22] L. Durcan, T. O'Dwyer, M. Petri, *Lancet* **2019**, *393*, 2332–2343.
- [23] T. Dörner, R. Furie, *Lancet* **2019**, *393*, 2344–2358.
- [24] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **2008**.
- [25] A. Fanouriakis, M. Kostopoulou, A. Alunno, M. Aringer, I. Bajema, J. N. Boletis, R. Cervera, A. Doria, C. Gordon, M. Govoni, F. Houssiau, D. Jayne, M. Kouloumas, A. Kuhn, J. L. Larsen, K. Lerstrøm, G. Moroni, M. Mosca, M. Schneider, J. S.

- Smolen, E. Svenungsson, V. Tesar, A. Tincani, A. Troldborg, R. van Vollenhoven, J. Wenzel, G. Bertsias, D. T. Boumpas, *Ann. Rheum. Dis.* **2019**, *78*, 736–745.
- [26] G. K. Bertsias, M. Tektonidou, Z. Amoura, M. Aringer, I. Bajema, J. H. M. Berden, J. Boletis, R. Cervera, T. Dörner, A. Doria, F. Ferrario, J. Floege, F. A. Houssiau, J. P. A. Ioannidis, D. A. Isenberg, C. G. M. Kallenberg, L. Lightstone, S. D. Marks, A. Martini, G. Moroni, I. Neumann, M. Praga, M. Schneider, A. Starra, V. Tesar, C. Vasconcelos, R. F. van Vollenhoven, H. Zakharova, M. Haubitz, C. Gordon, D. Jayne, D. T. Boumpas, *Ann. Rheum. Dis.* **2012**, *71*, 1771–1782.
- [27] W. Müller-Esterl, *Biochemie: Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*, 3. Auflage, Springer Spektrum, Berlin, **2017**.
- [28] G. Löffler, P. Petrides, P. Heinrich, L. Graeve, *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*, 9. Auflage, Springer, Berlin/Heidelberg, **2014**.
- [29] G. Krauss, N. Schönbrunner, J. Cooper, *Biochemistry of signal transduction and regulation*, 3rd Edition, Wiley Online Library, **2003**.
- [30] X. Wang, P. Lupardus, S. L. LaPorte, K. C. Garcia, *Annu. Rev. Immunol.* **2009**, *27*, 29–60.
- [31] C. A. Dinarello, *Chest* **2000**, *118*, 503–508.
- [32] S. M. Opal, V. A. DePalo, *Chest* **2000**, *117*, 1162–1172.
- [33] K. F. Chung, P. J. Barnes, *Thorax* **1999**, *54*, 825–857.
- [34] J. J. O'Shea, A. Ma, P. Lipsky, *Nat. Rev. Immunol.* **2002**, *2*, 37–45.
- [35] J.-M. Zhang, J. An, *Int. Anesthesiol. Clin.* **2007**, *45*, 27–37.
- [36] Y. Shi, J. Massagué, *Cell* **2003**, *113*, 685–700.
- [37] D. A. Clark, R. Coker, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **1998**, *30*, 293–298.
- [38] C.-H. Heldin, K. Miyazono, P. ten Dijke, *Nature* **1997**, *390*, 465–471.
- [39] K. Miyazono, *Cytokine Growth Factor Rev.* **2000**, *11*, 15–22.
- [40] T. A. Chatila, *Trends Mol. Med.* **2004**, *10*, 493–499.
- [41] K. Nelms, A. D. Keegan, J. Zamorano, J. J. R. and, W. E. Paul, *Annu. Rev. Immunol.* **1999**, *17*, 701–738.
- [42] T. Kisseleva, S. Bhattacharya, J. Braunstein, C. W. Schindler, *Gene* **2002**, *285*, 1–24.
- [43] S. Pellegrini, I. Dusanter-Fourt, *Eur. J. Biochem.* **1997**, *248*, 615–633.
- [44] S. Dennler, S. Itoh, D. Vivien, P. ten Dijke, S. Huet, J. M. Gauthier, *EMBO J.* **1998**, *17*, 3091–3100.
- [45] G. Erkel, H. Belahmer, A. Serwe, T. Anke, H. Kunz, H. Kolshorn, J. Liermann, T. Opatz, *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 285–290.
- [46] L. F. Greer III, A. A. Szalay, *Luminescence* **2002**, *17*, 43–74.
- [47] B. J. Gates, M. DeLuca, *Arch. Biochem. Biophys.* **1975**, *169*, 616–621.
- [48] O. Shimomura, T. Goto, F. H. Johnson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1977**, *74*, 2799–2802.
- [49] D. Morse, A. M. Pappenheimer, J. W. Hastings, *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 11822–11826.
- [50] E. H. White, E. Rapaport, H. H. Seliger, T. A. Hopkins, *Bioorg. Chem.* **1971**, *1*, 92–122.
- [51] K. V. Purtov, V. N. Petushkov, M. S. Baranov, K. S. Mineev, N. S. Rodionova, Z. M. Kaskova, A. S. Tsarkova, A. I. Petunin, V. S. Bondar, E. K. Rodicheva, S. E. Medvedeva, Y. Oba, Y. Oba, A. S. Arseniev, S. Lukyanov, J. I. Gitelson, I. V. Yampolsky, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8124–8128.

- [52] A. R. Brasier, D. Ron, *Luciferase reporter gene assay in mammalian cells*, in *Methods Enzymol.*, Vol. 216, Academic Press, **1992**, 386–397.
- [53] P. E. Stanley, *J. Biolumin. Chemilumin.* **1992**, 7, 77–108.
- [54] P. E. Stanley, *J. Biolumin. Chemilumin.* **1992**, 7, 157–169.
- [55] J. Tauber, K. Rudolph, M. Rohr, G. Erkel, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3587–3608.
- [56] J. R. de Wet, K. V. Wood, D. R. Helinski, M. DeLuca, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1985**, 82, 7870–7873.
- [57] E. Neumann, M. Schaefer-Ridder, Y. Wang, P. H. Hofschneider, *EMBO J.* **1982**, 1, 841–845.
- [58] D. C. Chang, *Electroporation and Electrofusion*, in *Reviews in Cell Biology and Molecular Medicine*, (Hrsg.: R. A. Meyers), **2006**.
- [59] *Promega Corporation Website*, <http://www.promega.de/resources/pubhub/enotes/bioluminescent-reporter-genes/>, Zugriff: 17.06.2019.
- [60] J. Tauber, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2015**.
- [61] M. Weidler, J. Rether, T. Anke, G. Erkel, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, 276, 447–453.
- [62] *Springer Nature*, <https://www.nature.com/subjects/natural-products>, Zugriff: 21.06.2019.
- [63] Editorial, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, 3, 351.
- [64] *Spektrum*, Lexikon der Chemie, <https://www.spektrum.de/lexikon/chemie/>, Zugriff: 21.06.2019.
- [65] L. Bohlin, U. Göransson, C. Alsmark, C. Wedén, A. Backlund, *Phytochem. Rev.* **2010**, 9, 279–301.
- [66] G. G. K. Habermehl, P. E. Hammann, H. C. Krebs, W. Ternes, *Naturstoffchemie: Eine Einführung*, 3. Auflage, Springer-Lehrbuch, Berlin/Heidelberg, **2008**.
- [67] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 629–661.
- [68] R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8329–8351.
- [69] C. T. Walsh, M. A. Fischbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2469–2493.
- [70] E. Teuscher, M. F. Melzig, U. Lindequist, *Biogene Arzneimittel: ein Lehrbuch der Pharmazeutischen Biologie*, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **2004**.
- [71] H. L. Tookey, G. F. Spencer, M. D. Grove, W. F. Kwolek, *Planta Med.* **1976**, 30, 340–348.
- [72] *Linnea SA*, https://www.linnea.ch/media/4848/lin_scheda-butylscopolamine.pdf, Zugriff: 21.06.2019.
- [73] F. R. Schmidt, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, 68, 425–435.
- [74] A. Demain, *Science* **1981**, 214, 987–995.
- [75] R. P. Elander, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, 61, 385–392.
- [76] C. A. Kuttruff, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 419–432.
- [77] G. Klebe, *Wirkstoffdesign: Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen*, 2. Auflage, Springer Spektrum, Heidelberg, **2009**.
- [78] M. E. Welsch, S. A. Snyder, B. R. Stockwell, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14, 347–361.
- [79] B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J.

- Cerino, T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, J. Hirshfield, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235–2246.
- [80] E. J. Barreiro, *Chapter 1 Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry: An Introduction*, in *Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry: Design, Synthesis, Evaluation*, The Royal Society of Chemistry, **2016**, 1–15.
- [81] R. S. Brzozowski, W. M. Wuest, *Chem. Biol. Drug Des.* **2017**, *89*, 169–191.
- [82] M. E. Maier, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5302–5343.
- [83] L. Velluz, J. Valls, J. Mathieu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, *6*, 778–789.
- [84] J. B. Hendrickson, E. Braun-Keller, G. A. Toczek, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 359–370.
- [85] M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58.
- [86] S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964–1969.
- [87] J. Nielsen, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 297–305.
- [88] J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 132–143.
- [89] J. T. Njardarson, C. Gaul, D. Shan, X.-Y. Huang, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1038–1040.
- [90] A. Fürstner, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 329–345.
- [91] K. Chen, P. S. Baran, *Nature* **2009**, *459*, 824.
- [92] D. D. Dixon, J. W. Lockner, Q. Zhou, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8432–8435.
- [93] S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *475*, 183.
- [94] J. Shimokawa, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6156–6162.
- [95] E. M. Driggers, S. P. Hale, J. Lee, N. K. Terrett, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, *7*, 608.
- [96] E. Marsault, M. L. Peterson, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961–2004.
- [97] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage, Elsevier, München, **2005**.
- [98] M. Freissmuth, S. Offermanns, S. Böhm, *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*, 2. Auflage, Springer, Berlin/Heidelberg, **2012**.
- [99] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416.
- [100] J. D. Kittendorf, D. H. Sherman, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2137–2146.
- [101] W. Shen, H. Mao, Q. Huang, J. Dong, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 747–777.
- [102] H. Raistrick, F. Rice, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 3069–3070.
- [103] O. C. Musgrave, *J. Chem. Soc. Resumed* **1956**, 4301–4305.
- [104] R. Schor, R. Cox, *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 230–256.
- [105] O. C. Musgrave, *J. Chem. Soc. Resumed* **1957**, 1104–1108.
- [106] H. D. Munro, O. C. Musgrave, R. Templeton, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 947–948.
- [107] S. Lai, Y. Shizuri, S. Yamamura, K. Kawai, H. Furukawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1048–1050.
- [108] S. Lai, Y. Shizuri, S. Yamamura, K. Kawai, Y. Terada, H. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2241–2244.
- [109] J. Dai, K. Krohn, U. Flörke, G. Pescitelli, G. Kerti, T. Papp, K. E. Kövér, A. C. Bényei, S. Draeger, B. Schulz, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6928–6937.
- [110] H. Greve, P. J. Schupp, E. Eguereva, S. Kehraus, G. Kelter, A. Maier, H.-H. Fiebig, G. M. König, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5085–5092.

- [111] A. Kobayashi, T. Hino, S. Yata, T. J. Itoh, H. Sato, K. Kawazu, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 3119–3123.
- [112] R. Vesonder, A. Ciegler, D. Fennell, L. Tjarks, A. Jensen, *J. Environ. Sci. Health. Part B* **1976**, *11*, 289–297.
- [113] R. V. K. Cochrane, Z. Gao, G. R. Lambkin, W. Xu, J. M. Winter, S. L. Marcus, Y. Tang, J. C. Vederas, *ChemBioChem* **2015**, *16*, 2479–2483.
- [114] S.-B. Hyeon, A. Ozaki, A. Suzuki, S. Tamura, *Agric. Biol. Chem.* **1976**, *40*, 1663–1664.
- [115] J. Robeson David, A. Strobel Gary, *Z. Naturforsch. C* **1981**, *36*, 1081.
- [116] L. W. Xie, Y. C. Ouyang, K. Zou, G. H. Wang, M. J. Chen, H. M. Sun, S. K. Dai, X. Li, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2009**, *159*, 284–293.
- [117] D. Ataides, J. A. Pamphile, A. Garcia, M. A. dos Santos Ribeiro, J. C. Polonio, M. H. Sarragiotto, E. Clemente, *J. Appl. Pharm. Sci.* **2018**, *8*, 32–37.
- [118] B. Bicalho, R. A. Gonçalves, A. P. M. Zibordi, G. P. Manfio, A. J. Marsaioli, *Z. Naturforsch. C* **2003**, *58*, 746–751.
- [119] S. Elzner, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2005**.
- [120] R. G. Knowles, S. Moncada, *Biochem. J.* **1994**, *298*, 249–258.
- [121] S. Elzner, D. Schmidt, D. Schollmeyer, G. Erkel, T. Anke, H. Kleinert, U. Förstermann, H. Kunz, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 924–939.
- [122] N. Schmidt, J. Art, I. Forsch, A. Werner, G. Erkel, M. Jung, S. Horke, H. Kleinert, A. Pautz, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2012**, *343*, 106–114.
- [123] J. He, E. M. K. Wijeratne, B. P. Bashyal, J. Zhan, C. J. Seliga, M. X. Liu, E. E. Pierson, L. S. Pierson, H. D. VanEtten, A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1985–1991.
- [124] F. Almassi, E. L. Ghisalberti, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1193–1197.
- [125] J. Tillotson, B. P. Bashyal, M. Kang, T. Shi, F. De La Cruz, A. A. L. Gunatilaka, E. Chapman, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5918–5921.
- [126] Z. Deng, N.-K. Wong, Z. Guo, K. Zou, Y. Xiao, Y. Zhou, *Chem. Comm.* **2019**, *55*, 4194–4197.
- [127] K. Arai, B. J. Rawlings, Y. Yoshizawa, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3391–3399.
- [128] Y. Liu, Z. Li, J. C. Vederas, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15937–15958.
- [129] Y. Yoshizawa, Z. Li, P. B. Reese, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3212–3213.
- [130] Y. Xu, P. Espinosa-Artiles, V. Schubert, Y.-m. Xu, W. Zhang, M. Lin, A. A. L. Gunatilaka, R. Süßmuth, I. Molnár, *Appl. Environ. Microbiol.* **2013**, *79*, 2038–2047.
- [131] J. Richter, L. P. Sandjo, J. C. Liermann, T. Opatz, G. Erkel, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 556–563.
- [132] P.-C. Lin, Y.-Z. Wu, T.-W. Bao, Y.-N. Wang, X.-Y. Shang, S. Lin, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2018**, *20*, 1093–1100.
- [133] J. Tauber, M. Rohr, T. Walter, D. Schollmeyer, K. Rahn-Hotze, G. Erkel, T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3695–3698.
- [134] K. Rudolph, A. Serwe, G. Erkel, *Cytokine* **2013**, *61*, 285–296.
- [135] J. Henke, G. Erkel, C. Brochhausen, H. Kleinert, A. Schwarting, J. Menke, A. Pautz, *Kidney Int.* **2014**, *86*, 780–789.
- [136] C. Friedel, J. M. Crafts, *Compt. rend* **1877**, *84*, 1392.

- [137] R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760–3765.
- [138] A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453–9454.
- [139] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [140] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.
- [141] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557.
- [142] I. Shiina, R. Ibuka, M. Kubota, *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 286–287.
- [143] H. H. Wasserman, R. J. Gambale, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4849–4852.
- [144] P. M. Baker, B. W. Bycroft, J. C. Roberts, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1913–1915.
- [145] H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 3039–3044.
- [146] T. Takahashi, H. Ikeda, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3885–3888.
- [147] P. M. Tadross, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1612–1614.
- [148] F. Bracher, B. Schulte, *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *7*, 65–68.
- [149] F. Bracher, B. Schulte, *Liebigs Ann.* **1997**, 1979–1982.
- [150] A. J. Birch, N. S. Mani, G. S. R. Subba Rao, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1423–1427.
- [151] D. De Joarder, M. P. Jennings, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3303–3313.
- [152] D. K. Mohapatra, H. Rahaman, R. Pal, M. K. Gurjar, *Synlett* **2008**, 1801–1804.
- [153] T. Miyagi, S. Kuwahara, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *71*, 700941–700943.
- [154] A. D. McNaught, A. Wilkinson, *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book")*. (Hrsg.: S. J. Chalk), Blackwell Scientific Publications, Oxford, **2019**, <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
- [155] K. B. Wiberg, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 312–322.
- [156] A. Parenty, X. Moreau, J. M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911–939.
- [157] C. Ehrlich, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2011**.
- [158] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [159] J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791–799.
- [160] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [161] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866–867.
- [162] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [163] M. C. Willis, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 725–748.
- [164] J. Tauber, M. Rohr, T. Walter, G. Erkel, T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7813–7821.
- [165] J. Tauber, M. Rohr, T. Walter, G. Erkel, T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8945–8946.
- [166] H. C. Brown, J. Chen, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3978–3988.
- [167] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647–2650.
- [168] G. Wittig, W. Haag, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654–1666.
- [169] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.
- [170] Y. Zhang, P. W. Crous, C. L. Schoch, K. D. Hyde, *Fungal Divers.* **2012**, *53*, 1–221.
- [171] *Tokyo Chemical Industry*, <https://www.tcichemicals.com/eshop/>, Zugriff: 01.05.2019.
- [172] W. Theilacker, W. Schmid, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1950**, *570*, 15–33.
- [173] H. Cornelius, H. V. Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 1446–1451.
- [174] J. R. Rachele, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2898–2898.
- [175] Y. Kobayashi, S. Yoshida, Y. Nakayama, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 1873–1881.

- [176] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741–743.
- [177] S. Jurić, A. Filipović, O. Kronja, *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 900–904.
- [178] V. Grignard, *Compt. Hebd. rend. Seances Acad. Sci.* **1900**, *130*, 1322–1324.
- [179] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.
- [180] F. Kutscher, H. Steudel, *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* **1903**, *39*, 473.
- [181] J. Eames, H. J. Mitchell, A. Nelson, P. O'Brien, S. Warren, P. Wyatt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1095–1104.
- [182] H. C. Kolb, P. G. Andersson, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278–1291.
- [183] P.-O. Norrby, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8470–8478.
- [184] P.-O. Norrby, H. Becker, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 35–42.
- [185] D. W. Nelson, A. Gypser, P. T. Ho, H. C. Kolb, T. Kondo, H.-L. Kwong, D. V. McGrath, A. E. Rubin, P.-O. Norrby, K. P. Gable, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1840–1858.
- [186] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- [187] S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549–7552.
- [188] T.-P. Loh, G.-Q. Cao, J. Pei, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1457–1460.
- [189] R. Robiette, J. Richardson, V. K. Aggarwal, J. N. Harvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2394–2409.
- [190] H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, *23*, 71–72.
- [191] H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 49–50.
- [192] M. Honda, H. Morita, I. Nagakura, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8932–8936.
- [193] H. Kunz, J. März, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1424–1425.
- [194] H. Kunz, J. März, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, *27*, 1375–1377.
- [195] C. O. Kangani, B. W. Day, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2645–2648.
- [196] S. Czernecki, C. Georgoulis, C. Provelenghiou, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3535–3536.
- [197] K. Kazuaki, S. Itsuki, O. Seiichiro, S. Tetsuo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1529–1531.
- [198] L. Van Hijfte, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3940–3942.
- [199] A. Bouzide, G. Sauvé, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5945–5948.
- [200] H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2247–2250.
- [201] P. G. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, John Wiley & Sons, Hoboken, **2006**.
- [202] S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 95–98.
- [203] S. Colin-Messenger, J.-P. Girard, J.-C. Rossi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2689–2692.
- [204] T. Lucas, *Bachelorarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2016**.
- [205] T. Yasukouchi, K. Kanematsu, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6559–6562.
- [206] B. Helferich, H. Bredereck, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64*, 2411–2414.
- [207] G. Van Look, G. Simchen, J. Heberle, *Silylating Agents: Derivatization Reagents, Protecting-Group Reagents, Organosilicon Compounds, Analytical Applications, Synthetic Applications*, Fluka Chemie, **1995**.
- [208] R. F. Cunico, L. Bedell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4797–4798.
- [209] C. Ruecker, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1009–1064.

- [210] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.
- [211] E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455–3458.
- [212] D. Boschelli, T. Takemasa, Y. Nishitani, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5239–5242.
- [213] P. G. Gassman, L. M. Haberman, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5010–5013.
- [214] R. B. Andrade, *Synlett* **2015**, *26*, 2199–2215.
- [215] Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179–3181.
- [216] K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048–6050.
- [217] P. R. Ortiz de Montellano, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 932–948.
- [218] *Alfa Aesar*, <https://www.alfa.com/de/catalog/L04794/>, Zugriff: 31.05.2019.
- [219] J. E. Boehmer, M. Phadte, A. Longstaff, J. A. Morris, T. R. Desson, M. B. Hotson, A. J. Dowling, W. G. Whittingham, A. J. Dalencon, P. J. De Fraine, R. J. G. Mondiere, S. Hachisu, A. J. Thompson, V. G. Gopalsamuthiram (Syngenta International AG), WO/2015/18434, **2015**.
- [220] A. Michaelakis, A. P. Mihou, E. A. Couladouros, A. K. Zounos, G. Koliopoulos, *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 5225–5229.
- [221] D. Díez, M. G. Núñez, A. Benítez, R. F. Moro, I. S. Marcos, P. Basabe, H. B. Broughton, J. G. Urones, *Synlett* **2009**, 390–394.
- [222] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [223] D. Imbri, J. Tauber, T. Opatz, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15080–15083.
- [224] J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17–57.
- [225] J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 4583–4592.
- [226] D. T. McQuade, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384–6389.
- [227] E. Differding, H. Ofner, *Synlett* **1991**, 187–189.
- [228] R. E. Banks, S. N. Mohialdin-Khaffaf, G. S. Lal, I. Sharif, R. G. Syvret, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 595–596.
- [229] P. T. Nyffeler, S. G. Durón, M. D. Burkart, S. P. Vincent, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 196–217.
- [230] P. T. Nyffeler, S. G. Durón, M. D. Burkart, S. P. Vincent, C.-H. Wong, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 192–212.
- [231] J. Baudoux, D. Cahard, *Organic Reactions* **2004**, *69*, 1–326.
- [232] T. Hoshino, A. Chiba, N. Abe, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13108–13116.
- [233] I. Nobuhira (Hokko Chemical Industry Company Limited), JP5793025(B2), **2015**.
- [234] T. T. Talele, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8712–8756.
- [235] I. A. Novakov, A. S. Babushkin, A. S. Yablokov, M. B. Nawrozkiy, O. V. Vostrikova, D. S. Shejkin, A. S. Mkrtchyan, K. V. Balakin, *Russ. Chem. Bull.* **2018**, *67*, 395–418.
- [236] H. Abe, S. Kikuchi, K. Hayakawa, T. Iida, N. Nagahashi, K. Maeda, J. Sakamoto, N. Matsumoto, T. Miura, K. Matsumura, N. Seki, T. Inaba, H. Kawasaki, T. Yamaguchi, R. Kakefuda, T. Nanayama, H. Kurachi, Y. Hori, T. Yoshida, J. Kakegawa, Y. Watanabe, A. G. Gilmarin, M. C. Richter, K. G. Moss, S. G. Laquerre, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 320–324.
- [237] V. Vuligonda, Y. Lin, R. A. S. Chandraratna, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 213–218.

- [238] R. G. Gentles, M. Ding, J. A. Bender, C. P. Bergstrom, K. Grant-Young, P. Hewawasam, T. Hudyma, S. Martin, A. Nickel, A. Regueiro-Ren, Y. Tu, Z. Yang, K.-S. Yeung, X. Zheng, S. Chao, J.-H. Sun, B. R. Beno, D. M. Camac, C.-H. Chang, M. Gao, P. E. Morin, S. Sheriff, J. Tredup, J. Wan, M. R. Witmer, D. Xie, U. Hanumegowda, J. Knipe, K. Mosure, K. S. Santone, D. D. Parker, X. Zhuo, J. Lemm, M. Liu, L. Pelosi, K. Rigat, S. Voss, Y. Wang, Y.-K. Wang, R. J. Colonno, M. Gao, S. B. Roberts, Q. Gao, A. Ng, N. A. Meanwell, J. F. Kadow, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1855–1879.
- [239] K. M. Foote, K. Blades, A. Cronin, S. Fillery, S. S. Guichard, L. Hassall, I. Hickson, X. Jacq, P. J. Jewsbury, T. M. McGuire, J. W. M. Nissink, R. Odedra, K. Page, P. Perkins, A. Suleman, K. Tam, P. Thommes, R. Broadhurst, C. Wood, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2125–2138.
- [240] *Acros Organics*, <https://www.acros.com/>, Zugriff: 07.06.2019.
- [241] J. M. Percy, A. W. McCarter, A. L. Sewell, N. Sloan, A. R. Kennedy, D. J. Hirst, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 19119–19127.
- [242] E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353–1364.
- [243] A. W. Johnson, R. B. LaCount, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 417–423.
- [244] K. Lindermayr, B. Plietker, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12183–12186.
- [245] K. Lindermayr, B. Plietker, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12405–12408.
- [246] E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2596–2619.
- [247] H. C. Brown, B. C. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694–5695.
- [248] B. Rickborn, S. E. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3940–3946.
- [249] P. C. Lima, L. M. Lima, K. C. M. da Silva, P. H. O. Léda, A. L. P. de Miranda, C. A. M. Fraga, E. J. Barreiro, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 187–203.
- [250] M. Geisel, C. A. Grob, W. Santi, W. Tschudi, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4311–4314.
- [251] Z. Goldschmidt, B. Crammer, R. Ikan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2697–2705.
- [252] M. Hanack, H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 709–720.
- [253] M. Hanack, H.-J. Schneider, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, *6*, 666–677.
- [254] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, G. J. Gatto jr., L. Stryer, *Stryer Biochemie*, 8. Auflage, Springer Spektrum, Berlin/Heidelberg, **2018**.
- [255] N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529–2591.
- [256] M. Peters, K. Dudziak, M. Stiehm, A. Bufe, *Immunol. Cell Biol.* **2010**, *88*, 537–544.
- [257] M. Goldman, H. Smith, W. Ulmer, *Eur. Respir. Monogr.* **2005**, *31*, 15.
- [258] P. Atkins, J. De Paula, J. Keeler, *Atkins' physical chemistry*, 11th Edition, Oxford University Press, Oxford, **2018**.
- [259] L. Whitmore, B. A. Wallace, *Biopolymers* **2008**, *89*, 392–400.
- [260] N. J. Greenfield, *Nat. Protoc.* **2006**, *1*, 2876–2890.
- [261] P. J. Stephens, F. J. Devlin, J.-J. Pan, *Chirality* **2008**, *20*, 643–663.
- [262] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 7., überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2005**.
- [263] C. Merten, *Dissertation*, Universität Bremen (Bremen), **2010**.
- [264] L. A. Nafie, *Nat. Prod. Commun.* **2008**, *3*, 451–466.
- [265] A. Cotton, *Compt. Rend* **1895**, *120*, 989–991.
- [266] S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200–1211.
- [267] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100.

- [268] J.-D. Chai, M. Head-Gordon, *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 084106.
- [269] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.
- [270] J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1999**, *464*, 211–226.
- [271] A. Klamt, G. Schüürmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 799–805.
- [272] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.
- [273] P. J. Stephens, *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 748–752.
- [274] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623–11627.
- [275] P. J. Stephens, F. J. Devlin, *Chirality* **2000**, *12*, 172–179.
- [276] A. E. Nugroho, H. Morita, *J Nat. Med.* **2014**, *68*, 1–10.
- [277] N. Berova, L. D. Bari, G. Pescitelli, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 914–931.
- [278] V. Auwärter, S. Dresen, W. Weinmann, M. Müller, M. Pütz, N. Ferreirós, *J. Mass Spectrom.* **2009**, *44*, 832–837.
- [279] N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, N. Kawahara, Y. Haishima, Y. Goda, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 439–441.
- [280] *Europäischer Drogenbericht 2019: Trends und Entwicklungen*, Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001DEN_PDF.pdf, Luxemburg, **2019**.
- [281] L. Andernach, S. Pusch, C. Weber, D. Schollmeyer, S. Münster-Müller, M. Pütz, T. Opatz, *Forensic Toxicol.* **2016**, *34*, 344–352.
- [282] *Drogenperspektiven: Synthetische Cannabinoide in Europa*, Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/Synthetic%20cannabinoids_2017_DE.pdf, Lissabon, **2017**.
- [283] Richtlinie (EU) 2017/2103 des Europäischen Parlaments und des Rates, <http://data.europa.eu/eli/dir/2017/2103/oj>, Zugriff: 18.07.2019.
- [284] J. L. Wiley, D. R. Compton, D. Dai, J. A. H. Lainton, M. Phillips, J. W. Huffman, B. R. Martin, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, *285*, 995–1004.
- [285] Dreißigste Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften (30. BtMÄndV) v. 11.11.2015 (BGBl. I S. 1992).
- [286] Achtzehnte Verordnung zur Änderung von Anlagen des Betäubungsmittelgesetzes (18. BtMGAnlÄndV) v. 16.6.2017 (BGBl. I S. 1670).
- [287] C. Weber, S. Pusch, D. Schollmeyer, S. Münster-Müller, M. Pütz, T. Opatz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2808–2815.
- [288] N. Langer, R. Lindigkeit, H. M. Schiebel, U. Papke, L. Ernst, T. Beuerle, *Forensic Toxicol.* **2016**, *34*, 94–107.
- [289] S. Pusch, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2018**.
- [290] N. Vierengel, *Masterarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2018**.
- [291] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [292] F. Eiden, P. Meins, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1972**, *305*, 124–134.
- [293] A. B. Terent'ev, T. T. Vasil'eva, N. A. Kuz'mina, E. I. Mysov, Y. N. Belokon, *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46*, 764–766.
- [294] T. von Werne, T. E. Patten, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7497–7505.

- [295] Y. Shi, K. E. Roth, S. D. Ramgren, S. A. Blum, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18022–18023.
- [296] M. Reiners, A. C. Fecker, M. Freytag, P. G. Jones, M. D. Walter, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 6614–6617.
- [297] H.-S. Lin, L. A. Paquette, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2503–2506.
- [298] N. H. Ho, W. J. Le Noble, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2018–2021.
- [299] J. Concellón, L. Llavona, P. L. Bernad, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5573–5584.
- [300] S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno, S. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3929–3940.
- [301] T. Toyokuni, S. Cai, B. Dean, *Synthesis* **1992**, 1236–1238.
- [302] M. L. Lewbart, J. J. Schneider, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3505–3512.
- [303] S. Munnuri, A. M. Adebessin, M. P. Paudyal, M. Yousufuddin, A. Dalipe, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18288–18294.
- [304] J. Nokami, T. Taniguchi, Y. Ogawa, *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 43–44.
- [305] V. Deulofeu, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1928**, *4*, 549–551.
- [306] N. Biber, K. Möws, B. Plietker, *Nature Chem.* **2011**, *3*, 938.
- [307] J. D. Panarese, S. P. Waters, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5086–5088.

7 Anhang

Kristallstrukturanalysen

Daten der Kristallstrukturanalyse von 5,7-Bis(benzyloxy)-4-dechlor-14-methyl-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-145)

Kristalldaten

Summenformel	C ₃₃ H ₃₆ O ₅
Molgewicht	512.64 g · mol ⁻¹
Raumgruppe	<i>Pccn</i> (orthorhombisch)
Absorptionskoeffizient (μ)	0.62 mm ⁻¹
Kristallgröße	0.02 x 0.04 x 0.66 mm ³ , farblose Nadel
Gitterkonstanten (aus 16314 Reflexen mit 2.4° < Θ < 65.8°)	$a = 23.1727(9) \text{ \AA}$ $b = 29.8856(16) \text{ \AA}$ $c = 8.3703(3) \text{ \AA}$ $V = 5796.7(4) \text{ \AA}^3$ $z = 8$ $F(000) = 2192$
Temperatur	120 K
Dichte (berechnet)	1.175 g · cm ⁻³

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Cu-K α I μ S Spiegelsystem
Scan-Typ	ω -Scans
Scan-Breite	1°
Messbereich	2° ≤ Θ ≤ 68° -27 ≤ h ≤ 27 -35 ≤ k ≤ 33 -9 ≤ l ≤ 9
gemessene Reflexe	27074
unabhängige Reflexe	5222 ($R_{\text{int}} = 0.061$)
beobachtete Reflexe	2975 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung	Programm: SHELXT-2014
Verfeinerung	Programm: SHELXT-2014 (Vollmatrixverfeinerung); 348 verfeinerte Parameter; gewichtete Verfeinerung: $w = [\sigma^2(F_o^2) + (0.1754 \cdot P)^2 + 12.5 \cdot P]^{-1}$ mit $P = \frac{1}{3} [\max(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2]$ Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert; Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert
Diskrepanzfaktoren	$wR_2 = 0.3518$ $R_1 = 0.1103$ (beobachtete Reflexe) $R_1 = 0.1735$ (alle Reflexe)
Fitgüte (S)	1.065
maximale Änderung der Parameter	0.001 · e.s.d.
maximale Peakhöhe in differentieller Fouriersynthese	0.56 e \AA^{-3} , -0.41 e \AA^{-3}
Bemerkung	Kristall enthält stark fehlgeordnetes Lösungsmittel, das nicht verfeinert werden konnte. SQUEEZE wurde angewendet.

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{\text{äq}}/\text{\AA}^2$
C1	0.6930(2)	0.4094(2)	0.6910(6)	0.047(2)
C2	0.6642(2)	0.4196(2)	0.8461(6)	0.050(2)
C3	0.6114(2)	0.4482(2)	0.8134(6)	0.043(1)
C4	0.6205(2)	0.4902(2)	0.7439(6)	0.049(2)
C5	0.5735(2)	0.5168(2)	0.7041(7)	0.050(2)
C6	0.5174(2)	0.5033(2)	0.7358(7)	0.051(2)
C7	0.5091(2)	0.4619(2)	0.8082(7)	0.047(2)
C8	0.5556(2)	0.4333(2)	0.8454(6)	0.046(2)
C9	0.5425(2)	0.3896(2)	0.9256(6)	0.046(2)
C10	0.5425(2)	0.3480(2)	0.8333(6)	0.048(2)
C11	0.5526(2)	0.3499(2)	0.6724(7)	0.051(2)
C12	0.5587(3)	0.3109(2)	0.5638(7)	0.057(2)
C13	0.5856(2)	0.3209(2)	0.3990(6)	0.053(2)
C14	0.6514(2)	0.3288(2)	0.3828(7)	0.054(2)
C15	0.6726(2)	0.3750(2)	0.4353(6)	0.049(2)
O16	0.6630(2)	0.3787(1)	0.6077(4)	0.051(1)
O17	0.7363(2)	0.4273(1)	0.6392(5)	0.059(1)
O18	0.5882(2)	0.5568(1)	0.6331(5)	0.059(1)
C19	0.5428(2)	0.5879(2)	0.6008(8)	0.056(2)
C20	0.5699(3)	0.6321(2)	0.5627(7)	0.056(2)
C21	0.5962(3)	0.6399(2)	0.4162(8)	0.066(2)
C22	0.6209(4)	0.6812(2)	0.383(1)	0.088(3)
C23	0.6193(4)	0.7144(2)	0.497(1)	0.095(3)
C24	0.5922(4)	0.7074(2)	0.6424(10)	0.082(3)
C25	0.5689(3)	0.6661(2)	0.6762(8)	0.067(2)
O26	0.4557(1)	0.4443(1)	0.8446(5)	0.054(1)
C27	0.4066(2)	0.4729(2)	0.8341(7)	0.052(2)
C28	0.3562(2)	0.4493(2)	0.9125(7)	0.055(2)
C29	0.3018(3)	0.4688(3)	0.9045(8)	0.073(2)
C30	0.2555(3)	0.4490(3)	0.9798(10)	0.094(3)
C31	0.2628(3)	0.4099(3)	1.064(1)	0.100(3)
C32	0.3163(3)	0.3911(3)	1.076(1)	0.088(3)
C33	0.3628(3)	0.4109(2)	1.0022(8)	0.070(2)
O34	0.5353(2)	0.3888(1)	1.0713(5)	0.058(1)
C35	0.5320(3)	0.3049(2)	0.9194(8)	0.065(2)
C36	0.6658(3)	0.3241(2)	0.2056(7)	0.060(2)
C37	0.6862(3)	0.2928(2)	0.4744(8)	0.064(2)
C38	0.6451(3)	0.4152(2)	0.3546(7)	0.055(2)

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}/\text{Å}^2$	$U_{22}/\text{Å}^2$	$U_{33}/\text{Å}^2$	$U_{12}/\text{Å}^2$	$U_{13}/\text{Å}^2$	$U_{23}/\text{Å}^2$
C1	0.052(3)	0.045(3)	0.045(3)	0.005(2)	-0.001(2)	-0.001(2)
C2	0.052(3)	0.053(3)	0.045(3)	0.003(2)	0.000(2)	0.000(2)
C3	0.046(3)	0.038(2)	0.046(3)	0.005(2)	0.004(2)	-0.001(2)
C4	0.049(3)	0.046(3)	0.054(3)	0.001(2)	-0.001(2)	0.005(2)
C5	0.058(3)	0.036(2)	0.055(3)	0.001(2)	0.001(3)	0.008(2)
C6	0.056(3)	0.039(3)	0.059(3)	-0.003(2)	0.004(3)	0.004(2)
C7	0.045(3)	0.041(3)	0.054(3)	-0.002(2)	0.001(2)	0.002(2)
C8	0.050(3)	0.043(3)	0.045(3)	0.001(2)	-0.004(2)	0.005(2)
C9	0.053(3)	0.045(3)	0.041(3)	0.005(2)	0.004(2)	-0.002(2)
C10	0.058(3)	0.039(3)	0.046(3)	0.001(2)	0.004(2)	0.002(2)
C11	0.058(3)	0.043(3)	0.052(3)	0.003(2)	-0.002(3)	0.003(2)
C12	0.069(3)	0.044(3)	0.057(3)	-0.002(2)	0.003(3)	-0.003(3)
C13	0.064(3)	0.049(3)	0.046(3)	-0.005(2)	0.002(3)	-0.003(2)
C14	0.061(3)	0.047(3)	0.053(3)	-0.001(2)	-0.004(3)	-0.003(2)
C15	0.059(3)	0.046(3)	0.042(3)	-0.001(2)	0.003(2)	0.003(2)
O16	0.058(2)	0.050(2)	0.046(2)	-0.006(2)	-0.001(2)	-0.001(2)
O17	0.055(2)	0.063(2)	0.058(2)	-0.008(2)	0.006(2)	-0.001(2)
O18	0.063(2)	0.040(2)	0.075(3)	0.005(2)	0.000(2)	0.014(2)
C19	0.054(3)	0.044(3)	0.069(4)	0.009(2)	0.003(3)	0.006(3)
C20	0.071(4)	0.041(3)	0.056(3)	0.000(2)	0.004(3)	0.005(2)
C21	0.091(5)	0.046(3)	0.062(4)	0.001(3)	0.012(3)	0.009(3)
C22	0.112(6)	0.063(4)	0.090(5)	-0.019(4)	0.011(5)	0.016(4)
C23	0.135(7)	0.049(4)	0.101(6)	-0.025(4)	-0.019(5)	0.019(4)
C24	0.118(6)	0.046(3)	0.082(5)	-0.009(3)	-0.014(5)	0.001(3)
C25	0.096(5)	0.048(3)	0.056(4)	-0.002(3)	-0.005(3)	-0.003(3)
O26	0.045(2)	0.043(2)	0.074(3)	0.003(1)	0.002(2)	0.005(2)
C27	0.045(3)	0.052(3)	0.059(3)	0.009(2)	-0.001(2)	-0.002(2)
C28	0.049(3)	0.059(3)	0.055(3)	0.003(2)	0.001(3)	-0.001(3)
C29	0.057(4)	0.091(5)	0.072(4)	0.012(3)	0.005(3)	0.021(4)
C30	0.051(4)	0.151(8)	0.082(5)	0.015(4)	0.005(4)	0.027(5)
C31	0.063(4)	0.126(7)	0.110(7)	0.004(4)	0.015(4)	0.050(6)
C32	0.059(4)	0.098(5)	0.107(6)	0.004(4)	0.013(4)	0.043(5)
C33	0.059(4)	0.070(4)	0.081(5)	0.008(3)	0.004(3)	0.025(3)
O34	0.076(3)	0.051(2)	0.046(2)	0.007(2)	0.008(2)	0.000(2)
C35	0.087(4)	0.045(3)	0.061(4)	-0.006(3)	0.003(3)	0.010(3)
C36	0.069(4)	0.059(3)	0.051(3)	-0.002(3)	0.010(3)	-0.006(3)
C37	0.078(4)	0.049(3)	0.066(4)	0.012(3)	0.000(3)	0.003(3)
C38	0.069(3)	0.043(3)	0.053(3)	0.005(2)	0.001(3)	0.009(2)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{\text{äq}}/\text{Å}^2$
H2 ^A	0.69113	0.43573	0.91734	0.060
H2 ^B	0.65250	0.39141	0.89948	0.060
H4	0.65860	0.50041	0.72397	0.059
H6	0.48556	0.52185	0.70895	0.061
H11	0.55588	0.37878	0.62597	0.061
H12 ^A	0.52006	0.29768	0.54681	0.068
H12 ^B	0.58277	0.28811	0.61787	0.068
H13 ^A	0.56602	0.34781	0.35612	0.064
H13 ^B	0.57551	0.29572	0.32766	0.064
H15	0.71508	0.37635	0.41577	0.059
H19 ^A	0.51724	0.59075	0.69507	0.067
H19 ^B	0.51931	0.57741	0.50922	0.067
H21	0.59741	0.61676	0.33838	0.079
H22	0.63861	0.68651	0.28217	0.106
H23	0.63699	0.74249	0.47642	0.114
H24	0.58974	0.73090	0.71837	0.098
H25	0.55187	0.66084	0.77777	0.080
H27 ^A	0.39754	0.47934	0.72079	0.062
H27 ^B	0.41439	0.50159	0.88913	0.062
H29	0.29655	0.49593	0.84695	0.088
H30	0.21843	0.46243	0.97339	0.113
H31	0.23056	0.39598	1.11392	0.120
H32	0.32151	0.36432	1.13590	0.106
H33	0.40003	0.39786	1.01290	0.084
H35 ^A	0.51767	0.28244	0.84373	0.097
H35 ^B	0.50330	0.30957	1.00370	0.097
H35 ^C	0.56817	0.29434	0.96705	0.097
H36 ^A	0.63959	0.34285	0.14267	0.090
H36 ^B	0.66122	0.29273	0.17340	0.090
H36 ^C	0.70568	0.33352	0.18706	0.090
H37 ^A	0.67153	0.26307	0.44698	0.097
H37 ^B	0.68216	0.29776	0.58963	0.097
H37 ^C	0.72703	0.29493	0.44465	0.097
H38 ^A	0.65304	0.41422	0.23963	0.083
H38 ^B	0.66126	0.44277	0.39979	0.083
H38 ^C	0.60330	0.41469	0.37227	0.083

Daten der Kristallstrukturanalyse von 14-Methyl-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-128)

Kristalldaten

Summenformel	C ₁₉ H ₂₃ O ₅
Molgewicht	366.12 g · mol ⁻¹
Raumgruppe	<i>Iba</i> 2 (orthorhombisch)
Absorptionskoeffizient (μ)	0.25 mm ⁻¹
Kristallgröße	0.02 x 0.12 x 0.37 mm ³ , farblose Platte
Gitterkonstanten (aus 12816 Reflexen mit 1.9° < Θ < 28.3°)	<i>a</i> = 11.1913(5) Å <i>b</i> = 36.617(2) Å <i>c</i> = 8.3725(5) Å <i>V</i> = 3430.9(3) Å ³ <i>z</i> = 8 <i>F</i> (000) = 1552.0
Temperatur	120 K
Dichte (berechnet)	1.42 g · cm ⁻³

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Cu-K _α IμS Spiegelsystem
Scan-Typ	ω-Scans
Scan-Breite	1°
Messbereich	2° ≤ Θ ≤ 28° -14 ≤ <i>h</i> ≤ 14 -48 ≤ <i>k</i> ≤ 48 -11 ≤ <i>l</i> ≤ 8
gemessene Reflexe	12571
unabhängige Reflexe	3929 (<i>R</i> _{int} = 0.037)
beobachtete Reflexe	3343 (<i> F </i> /σ(<i>F</i>) > 4.0)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung	Programm: SIR-2004 (direkte Methode)
Verfeinerung	Programm: SHELXT-2018 (Vollmatrixverfahren); 290 verfeinerte Parameter; gewichtete Verfeinerung: $w = [\sigma^2(F_o^2) + (0.0408 \cdot P)^2 + 8.36 \cdot P]^{-1}$ mit $P = \frac{1}{3} [\max(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2]$ Wasserstoffatome lokalisiert und isotrop verfeinert; Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert
Diskrepanzfaktoren	<i>wR</i> ₂ = 0.114 <i>R</i> ₁ = 0.0472 (beobachtete Reflexe) <i>R</i> ₁ = 0.0651 (alle Reflexe)
Fitgüte (<i>S</i>)	1.07
Flackparameter (<i>x</i>)	-0.1(1)
maximale Änderung der Parameter	0.001 · e.s.d.
maximale Peakhöhe in differentieller Fouriersynthese	0.58 e Å ⁻³ , -0.29 e Å ⁻³

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{\text{äq}}/\text{Å}^2$
Cl1	-0.06153(8)	0.36069(2)	0.3379(1)	0.0225(2)
O1	0.2016(3)	0.40492(7)	0.1701(4)	0.0221(9)
C1	0.2069(3)	0.3993(1)	0.3279(6)	0.021(1)
O2	0.2166(4)	0.42311(9)	0.4247(5)	0.046(1)
C2	0.2064(4)	0.3595(1)	0.3727(5)	0.019(1)
O3	-0.1436(2)	0.30037(8)	0.1463(4)	0.0218(9)
C3	0.1536(3)	0.3323(1)	0.2575(5)	0.017(1)
O4	0.2472(3)	0.25825(8)	-0.0084(4)	0.0185(8)
C4	0.0302(3)	0.3296(1)	0.2409(5)	0.019(1)
O5	0.3946(3)	0.27812(8)	0.2814(4)	0.0208(8)
C5	-0.0223(3)	0.3023(1)	0.1495(5)	0.018(1)
C6	0.0493(4)	0.2785(1)	0.0626(5)	0.018(1)
C7	0.1728(4)	0.2812(1)	0.0756(5)	0.017(1)
C8	0.2262(3)	0.3074(1)	0.1750(5)	0.017(1)
C9	0.3584(3)	0.3044(1)	0.2032(5)	0.016(1)
C10	0.4437(3)	0.3319(1)	0.1438(5)	0.018(1)
C11	0.4000(4)	0.3605(1)	0.0601(5)	0.020(1)
C12	0.4701(4)	0.3923(1)	-0.0010(6)	0.024(1)
C13	0.4273(4)	0.4308(1)	0.0539(6)	0.024(1)
C14	0.3076(4)	0.4467(1)	-0.0112(6)	0.021(1)
C15	0.2074(4)	0.4428(1)	0.1143(6)	0.025(1)
C16	0.5729(4)	0.3247(1)	0.1817(6)	0.024(1)
C17	0.2739(4)	0.4308(1)	-0.1728(7)	0.027(1)
C18	0.3270(4)	0.4881(1)	-0.0314(6)	0.030(1)
C19	0.0815(4)	0.4524(1)	0.0592(7)	0.036(2)

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}/\text{Å}^2$	$U_{22}/\text{Å}^2$	$U_{33}/\text{Å}^2$	$U_{12}/\text{Å}^2$	$U_{13}/\text{Å}^2$	$U_{23}/\text{Å}^2$
Cl1	0.0192(4)	0.0206(4)	0.0277(5)	0.0033(4)	0.0032(4)	-0.0034(5)
O1	0.028(2)	0.016(1)	0.021(2)	-0.001(1)	0.003(1)	0.001(1)
C1	0.024(2)	0.021(2)	0.018(2)	-0.003(1)	0.000(2)	-0.003(2)
O2	0.095(3)	0.019(2)	0.024(2)	-0.010(2)	-0.007(2)	-0.005(1)
C2	0.020(2)	0.018(2)	0.020(2)	0.000(2)	-0.001(2)	-0.002(1)
O3	0.015(1)	0.021(1)	0.030(2)	-0.001(1)	-0.001(1)	0.000(1)
C3	0.019(2)	0.014(2)	0.018(2)	0.000(1)	-0.001(1)	0.000(1)
O4	0.018(1)	0.018(1)	0.019(2)	0.002(1)	-0.001(1)	-0.004(1)
C4	0.020(2)	0.017(2)	0.020(2)	0.000(1)	0.002(2)	0.002(2)
O5	0.019(1)	0.020(1)	0.024(2)	0.002(1)	-0.001(1)	0.005(1)
C5	0.014(2)	0.019(2)	0.022(2)	0.001(1)	-0.001(2)	0.003(2)
C6	0.019(2)	0.019(2)	0.017(2)	0.000(1)	-0.002(2)	0.002(2)
C7	0.019(2)	0.013(2)	0.018(2)	0.001(1)	0.003(1)	0.000(1)
C8	0.017(2)	0.016(2)	0.018(2)	-0.001(1)	0.000(1)	0.003(2)
C9	0.015(2)	0.015(2)	0.017(2)	0.001(1)	0.000(1)	-0.002(1)
C10	0.014(2)	0.021(2)	0.019(2)	0.000(1)	0.001(2)	-0.002(2)
C11	0.019(2)	0.020(2)	0.021(2)	0.001(2)	0.002(1)	-0.001(2)
C12	0.024(2)	0.019(2)	0.029(2)	0.000(2)	0.004(2)	0.006(2)
C13	0.022(2)	0.019(2)	0.030(3)	-0.003(2)	-0.005(2)	0.001(2)
C14	0.023(2)	0.018(2)	0.022(2)	-0.003(2)	-0.001(2)	-0.002(2)
C15	0.031(2)	0.012(2)	0.030(3)	0.003(2)	0.005(2)	0.002(2)
C16	0.019(2)	0.026(2)	0.027(3)	-0.001(2)	0.001(2)	0.002(2)
C17	0.027(2)	0.028(2)	0.026(2)	-0.002(2)	-0.002(2)	-0.001(2)
C18	0.033(2)	0.020(2)	0.035(3)	-0.001(2)	-0.003(2)	0.006(2)
C19	0.033(3)	0.029(2)	0.046(3)	0.010(2)	0.010(2)	0.010(2)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{\text{äq}}/\text{Å}^2$
H2 ^A	0.169(4)	0.359(1)	0.473(7)	0.023
H2 ^B	0.294(4)	0.354(1)	0.392(6)	0.023
H3	-0.162(6)	0.281(2)	0.097(9)	0.05(2)
H4	0.212(5)	0.248(2)	-0.073(8)	0.04(2)
H6	0.010(5)	0.262(1)	-0.005(7)	0.02(1)
H11	0.311(5)	0.360(1)	0.035(7)	0.03(1)
H12 ^A	0.466(4)	0.391(1)	-0.125(7)	0.025(9)
H12 ^B	0.561(4)	0.389(1)	0.034(7)	0.025(9)
H13 ^A	0.495(5)	0.448(1)	0.017(7)	0.026(9)
H13 ^B	0.425(4)	0.431(1)	0.181(7)	0.026(9)
H15	0.227(4)	0.458(1)	0.211(6)	0.01(1)
H16 ^A	0.582(4)	0.314(1)	0.285(7)	0.031(8)
H16 ^B	0.618(5)	0.346(2)	0.172(7)	0.031(8)
H16 ^C	0.606(5)	0.304(1)	0.110(7)	0.031(8)
H17 ^A	0.259(4)	0.405(1)	-0.165(7)	0.033(8)
H17 ^B	0.339(5)	0.434(1)	-0.248(8)	0.033(8)
H17 ^C	0.201(5)	0.442(1)	-0.225(7)	0.033(8)
H18 ^A	0.35470	0.49851	0.06981	0.039(8)
H18 ^B	0.25149	0.49964	-0.06240	0.039(8)
H18 ^C	0.38702	0.49239	-0.11446	0.039(8)
H19 ^A	0.08128	0.47699	0.01283	0.05(1)
H19 ^B	0.02692	0.45167	0.15065	0.05(1)
H19 ^C	0.05526	0.43473	-0.02143	0.05(1)

Daten der Kristallstrukturanalyse von 5,7-Bis(benzyloxy)-4-dechlor-10-ethyl-14-methyl-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-151)

Kristalldaten

Summenformel	C ₃₄ H ₃₈ O ₅
Molgewicht	526.66 g · mol ⁻¹
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i> (monoklin)
Absorptionskoeffizient (μ)	0.08 mm ⁻¹
Kristallgröße	0.07 x 0.08 x 0.47 mm ³ , farblose Nadel
Gitterkonstanten (aus 9699 Reflexen mit 2.0° < Θ < 28.3°)	$a = 7.2297(6) \text{ \AA}$ $b = 15.8502(9) \text{ \AA}$ $c = 25.6834(22) \text{ \AA}$ $V = 2927.3(4) \text{ \AA}^3$ $z = 4$ $F(000) = 1128$
Temperatur	120 K
Dichte (berechnet)	1.195 g · cm ⁻³

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Cu-K α I μ S Spiegelsystem
Scan-Typ	ω -Scans
Scan-Breite	1°
Messbereich	2° ≤ Θ ≤ 27.5° -7 ≤ h ≤ 9 -20 ≤ k ≤ 18 -33 ≤ l ≤ 33
gemessene Reflexe	13884
unabhängige Reflexe	6628 ($R_{\text{int}} = 0.0705$)
beobachtete Reflexe	3534 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung	Programm: SHELXT-2014
Verfeinerung	Programm: SHELXT-2018 (Vollmatrixverfahren); 362 verfeinerte Parameter; gewichtete Verfeinerung: $w = [\sigma^2(F_o^2) + (0.0002 \cdot P)^2 + 8.54 \cdot P]^{-1}$ mit $P = \frac{1}{3} [\max(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2]$ Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert; Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert
Diskrepanzfaktoren	$wR_2 = 0.2032$ $R_1 = 0.1002$ (beobachtete Reflexe) $R_1 = 0.1988$ (alle Reflexe)
Fitgüte (S)	1.135
maximale Änderung der Parameter	0.001 · e.s.d.
maximale Peakhöhe in differentieller Fouriersynthese	0.34 e \AA^{-3} , -0.34 e \AA^{-3}
Bemerkung	O17 ist über drei Positionen fehlgeordnet

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{\text{äq}}/\text{Å}^2$
C1	0.2592(7)	0.3293(3)	0.3757(2)	0.043(2)
C2	0.1868(6)	0.3883(3)	0.3316(2)	0.038(1)
C3	0.3485(6)	0.4145(3)	0.3021(2)	0.032(1)
C4	0.4909(6)	0.4630(3)	0.3292(2)	0.032(1)
C5	0.6477(6)	0.4838(3)	0.3049(2)	0.032(1)
C6	0.6624(6)	0.4597(3)	0.2530(2)	0.031(1)
C7	0.5209(6)	0.4132(3)	0.2266(2)	0.030(1)
C8	0.3631(6)	0.3895(2)	0.2512(2)	0.029(1)
C9	0.2116(5)	0.3397(3)	0.2199(2)	0.033(1)
C10	0.1998(6)	0.2477(3)	0.2271(2)	0.033(1)
C11	0.3454(6)	0.2079(3)	0.2533(2)	0.033(1)
C12	0.3634(6)	0.1154(3)	0.2643(2)	0.038(1)
C13	0.4772(6)	0.0918(3)	0.3163(2)	0.035(1)
C14	0.3962(6)	0.1104(3)	0.3688(2)	0.036(1)
C15	0.4291(6)	0.1994(3)	0.3903(2)	0.038(1)
O16	0.3165(4)	0.2576(2)	0.3559(1)	0.039(1)
O17	0.307(4)	0.346(3)	0.4225(6)	0.048(5)
O17 ^A	0.251(4)	0.346(3)	0.4230(6)	0.048(5)
O17 ^B	0.136(4)	0.327(2)	0.407(1)	0.048(5)
O18	0.7968(4)	0.5274(2)	0.3285(1)	0.0339(9)
C19	0.7931(7)	0.5484(3)	0.3832(2)	0.040(2)
C20	0.9812(6)	0.5822(3)	0.4031(2)	0.039(1)
C21	1.0941(7)	0.5375(4)	0.4395(2)	0.054(2)
C22	1.2670(9)	0.5684(5)	0.4589(3)	0.079(3)
C23	1.3260(9)	0.6458(6)	0.4411(3)	0.085(3)
C24	1.2130(9)	0.6909(4)	0.4045(3)	0.071(2)
C25	1.0434(7)	0.6594(3)	0.3858(2)	0.052(2)
O26	0.5205(4)	0.3851(2)	0.1763(1)	0.0348(10)
C27	0.6655(6)	0.4155(3)	0.1463(2)	0.035(1)
C28	0.6281(6)	0.3776(3)	0.0927(2)	0.037(1)
C29	0.4650(8)	0.3950(4)	0.0621(2)	0.064(2)
C30	0.4259(9)	0.3571(5)	0.0136(2)	0.081(3)
C31	0.5516(7)	0.3025(4)	-0.0056(2)	0.054(2)
C32	0.7134(7)	0.2860(3)	0.0244(2)	0.049(2)
C33	0.7536(6)	0.3238(3)	0.0732(2)	0.042(2)
O34	0.0983(4)	0.3770(2)	0.1891(1)	0.047(1)
C35	0.0235(6)	0.2054(3)	0.2045(2)	0.037(1)
C36	-0.1355(6)	0.2163(3)	0.2390(2)	0.047(2)
C37	0.4919(7)	0.0492(3)	0.4101(2)	0.047(2)
C38	0.1865(7)	0.0908(3)	0.3633(2)	0.046(2)
C39	0.6263(7)	0.2319(3)	0.3937(2)	0.055(2)

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}/\text{Å}^2$	$U_{22}/\text{Å}^2$	$U_{33}/\text{Å}^2$	$U_{12}/\text{Å}^2$	$U_{13}/\text{Å}^2$	$U_{23}/\text{Å}^2$
C1	0.054(3)	0.022(2)	0.054(3)	-0.001(2)	0.019(2)	0.003(2)
C2	0.038(2)	0.023(2)	0.054(3)	0.002(2)	0.012(2)	0.004(2)
C3	0.034(2)	0.019(2)	0.044(3)	0.001(2)	0.009(2)	0.004(2)
C4	0.039(2)	0.020(2)	0.038(2)	0.000(2)	0.008(2)	0.000(2)
C5	0.033(2)	0.018(2)	0.043(3)	-0.002(2)	0.003(2)	0.000(2)
C6	0.032(2)	0.025(2)	0.036(2)	0.002(2)	0.004(2)	0.000(2)
C7	0.033(2)	0.023(2)	0.035(2)	-0.002(2)	0.002(2)	-0.001(2)
C8	0.032(2)	0.016(2)	0.040(2)	0.000(2)	0.001(2)	0.003(2)
C9	0.023(2)	0.028(2)	0.048(3)	0.000(2)	0.003(2)	0.001(2)
C10	0.033(2)	0.022(2)	0.044(3)	0.000(2)	0.001(2)	0.001(2)
C11	0.038(2)	0.024(2)	0.036(2)	0.002(2)	0.001(2)	0.003(2)
C12	0.044(3)	0.022(2)	0.046(3)	0.003(2)	0.000(2)	-0.002(2)
C13	0.039(2)	0.023(2)	0.043(3)	0.003(2)	-0.001(2)	0.001(2)
C14	0.044(2)	0.024(2)	0.039(3)	-0.002(2)	0.003(2)	0.001(2)
C15	0.050(3)	0.025(2)	0.036(2)	-0.002(2)	-0.001(2)	0.005(2)
O16	0.050(2)	0.025(2)	0.041(2)	0.009(1)	0.002(1)	-0.001(1)
O17	0.08(2)	0.029(2)	0.039(2)	0.01(1)	0.025(4)	0.003(2)
O17 ^A	0.08(2)	0.029(2)	0.039(2)	0.01(1)	0.025(4)	0.003(2)
O17 ^B	0.08(2)	0.029(2)	0.039(2)	0.01(1)	0.025(4)	0.003(2)
O18	0.039(2)	0.031(2)	0.031(2)	-0.004(1)	0.001(1)	-0.002(1)
C19	0.050(3)	0.037(3)	0.035(3)	-0.007(2)	0.008(2)	-0.008(2)
C20	0.046(3)	0.034(2)	0.035(2)	-0.001(2)	0.000(2)	-0.011(2)
C21	0.058(3)	0.052(3)	0.051(3)	0.012(3)	-0.004(3)	-0.014(3)
C22	0.065(4)	0.108(6)	0.060(4)	0.026(4)	-0.015(3)	-0.022(4)
C23	0.050(4)	0.132(7)	0.075(5)	-0.018(4)	0.011(3)	-0.035(5)
C24	0.070(4)	0.080(5)	0.064(4)	-0.033(4)	0.017(3)	-0.023(4)
C25	0.055(3)	0.048(3)	0.052(3)	-0.013(3)	0.001(3)	-0.005(3)
O26	0.033(2)	0.034(2)	0.037(2)	-0.006(1)	0.001(1)	-0.005(1)
C27	0.031(2)	0.034(2)	0.038(2)	-0.003(2)	0.003(2)	-0.001(2)
C28	0.033(2)	0.042(3)	0.035(2)	0.004(2)	-0.001(2)	-0.002(2)
C29	0.055(3)	0.088(5)	0.046(3)	0.034(3)	-0.013(3)	-0.027(3)
C30	0.072(4)	0.111(6)	0.053(4)	0.044(4)	-0.026(3)	-0.030(4)
C31	0.057(3)	0.063(4)	0.042(3)	0.012(3)	-0.001(2)	-0.014(3)
C32	0.058(3)	0.053(3)	0.035(3)	0.017(3)	0.006(2)	-0.001(2)
C33	0.039(2)	0.051(3)	0.035(3)	0.015(2)	0.001(2)	0.001(2)
O34	0.032(2)	0.035(2)	0.071(2)	0.001(1)	-0.009(2)	0.014(2)
C35	0.038(2)	0.026(2)	0.045(3)	-0.006(2)	-0.004(2)	0.001(2)
C36	0.038(3)	0.042(3)	0.062(3)	-0.008(2)	0.007(2)	0.001(2)
C37	0.064(3)	0.033(3)	0.044(3)	0.004(2)	0.003(2)	0.006(2)
C38	0.051(3)	0.032(3)	0.055(3)	-0.006(2)	0.010(2)	-0.003(2)
C39	0.055(3)	0.038(3)	0.069(4)	-0.006(2)	-0.018(3)	0.007(3)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{\text{äq}}/\text{Å}^2$
H2 ^A	0.09110	0.35937	0.30764	0.046
H2 ^B	0.12948	0.43871	0.34611	0.046
H4	0.47970	0.48139	0.36395	0.038
H6	0.76831	0.47523	0.23611	0.037
H11	0.44759	0.24225	0.26629	0.039
H12 ^A	0.42204	0.08855	0.23529	0.045
H12 ^B	0.23709	0.09130	0.26425	0.045
H13 ^A	0.59838	0.12114	0.31737	0.042
H13 ^B	0.50318	0.03051	0.31527	0.042
H15	0.38542	0.20204	0.42596	0.045
H19 ^A	0.76428	0.49759	0.40324	0.049
H19 ^B	0.69626	0.59140	0.38719	0.049
H21	1.05323	0.48465	0.45158	0.065
H22	1.34438	0.53710	0.48401	0.095
H23	1.44416	0.66766	0.45411	0.102
H24	1.25321	0.74367	0.39225	0.085
H25	0.96630	0.69071	0.36057	0.062
H27 ^A	0.78917	0.39784	0.16288	0.042
H27 ^B	0.66253	0.47790	0.14426	0.042
H29	0.37833	0.43339	0.07437	0.077
H30	0.31144	0.36874	-0.00676	0.097
H31	0.52540	0.27702	-0.03900	0.065
H32	0.80054	0.24811	0.01192	0.058
H33	0.86870	0.31229	0.09319	0.050
H35 ^A	0.04758	0.14445	0.20018	0.044
H35 ^B	-0.01490	0.22924	0.16944	0.044
H36 ^A	-0.16701	0.27627	0.24107	0.071
H36 ^B	-0.09662	0.19481	0.27421	0.071
H36 ^C	-0.24465	0.18483	0.22378	0.071
H37 ^A	0.45134	0.06205	0.44444	0.070
H37 ^B	0.62707	0.05583	0.41152	0.070
H37 ^C	0.45785	-0.00896	0.40037	0.070
H38 ^A	0.13999	0.09382	0.39772	0.069
H38 ^B	0.16545	0.03399	0.34878	0.069
H38 ^C	0.12066	0.13210	0.33976	0.069
H39 ^A	0.71115	0.18891	0.40986	0.083
H39 ^B	0.63662	0.28330	0.41503	0.083
H39 ^C	0.65902	0.24462	0.35847	0.083

Daten der Kristallstrukturanalyse von (7*E*)-10,12-Bis(benzyloxy)-2',8-dimethyl-5,6-dihydro-2*H*-spiro[3-benzoxacycloundecine-4,1'-cyclobutan]-2,9-(1*H*)-dion ((±)-172)

Kristalldaten

Summenformel	C ₃₃ H ₃₄ O ₅	
Molgewicht	510.62 g · mol ⁻¹	
Raumgruppe	<i>P</i> -1 (triklin)	
Absorptionskoeffizient (μ)	0.083 mm ⁻¹	
Kristallgröße	0.03 x 0.1 x 0.55 mm ³ , farblose Nadel	
Gitterkonstanten		
(aus 2759 Reflexen mit 2.4° < Θ < 26.4°)	$a = 9.2546 \text{ \AA}$	$\alpha = 89.768(19)^\circ$
	$b = 15.8502(9) \text{ \AA}$	$\beta = 106.26(15)^\circ$
	$c = 25.6834(22) \text{ \AA}$	$\gamma = 97.689(19)^\circ$
	$V = 1358.9(5) \text{ \AA}^3$	
	$z = 2$	
	$F(000) = 544$	
Temperatur	120 K	
Dichte (berechnet)	1.248 g · cm ⁻³	

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Cu-K α I μ S Spiegelsystem
Scan-Typ	ω -Scans
Scan-Breite	1°
Messbereich	2° ≤ Θ ≤ 28°
	-12 ≤ h ≤ 10
	-15 ≤ k ≤ 15
	-17 ≤ l ≤ 17
gemessene Reflexe	11781
unabhängige Reflexe	6453 ($R_{\text{int}} = 0.2181$)
beobachtete Reflexe	1804 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung	Programm: SHELXT-2014
Verfeinerung	Programm: SHELXT-2018 (Vollmatrixverfahren); 355 verfeinerte Parameter; gewichtete Verfeinerung: $w = [\sigma^2(F_o^2) + (0.20 \cdot P)^2]^{-1}$ mit $P = \frac{1}{3} [\max(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2]$ Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert; Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert
Diskrepanzfaktoren	$wR_2 = 0.5367$ $R_1 = 0.1908$ (beobachtete Reflexe) $R_1 = 0.4074$ (alle Reflexe)
Fitgüte (S)	1.178
maximale Änderung der Parameter	0.001 · e.s.d.
maximale Peakhöhe in differentieller Fouriersynthese	0.50 e \AA^{-3} , -0.40 e \AA^{-3}
Bemerkung	Kristallqualität nicht besonders hoch

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{\text{äq}}/\text{Å}^2$
C1	0.900(1)	0.7823(10)	0.5554(8)	0.057(3)
C2	0.967(1)	0.669(1)	0.5407(8)	0.066(4)
C3	0.8435(9)	0.5664(10)	0.5195(8)	0.057(3)
C4	0.7558(10)	0.5376(10)	0.4185(8)	0.058(4)
C5	0.6374(10)	0.4446(10)	0.3979(7)	0.053(3)
C6	0.6058(10)	0.380(1)	0.4811(7)	0.058(4)
C7	0.694(1)	0.405(1)	0.5786(7)	0.060(4)
C8	0.819(1)	0.497(1)	0.6040(8)	0.058(3)
C9	0.920(1)	0.515(1)	0.7103(9)	0.067(4)
C10	0.923(1)	0.624(1)	0.7737(9)	0.081(4)
C11	0.810(1)	0.688(1)	0.7386(8)	0.062(4)
C12	0.800(1)	0.800(1)	0.7859(8)	0.070(4)
C13	0.778(1)	0.899(1)	0.7046(8)	0.064(4)
C14	0.922(1)	0.944(1)	0.6751(8)	0.063(4)
C15	1.049(1)	1.017(1)	0.7572(9)	0.079(5)
C16	0.998(1)	1.126(1)	0.6992(8)	0.082(5)
C17	0.911(1)	1.049(1)	0.6038(8)	0.072(4)
O18	0.9842(7)	0.8428(7)	0.6407(6)	0.073(3)
O19	0.5479(7)	0.4103(7)	0.3014(5)	0.066(3)
C20	0.567(1)	0.478(1)	0.2121(7)	0.073(4)
C21	0.465(1)	0.417(1)	0.1175(7)	0.075(4)
C22	0.328(2)	0.449(1)	0.0719(8)	0.097(5)
C23	0.228(2)	0.398(2)	-0.0190(10)	0.144(8)
C24	0.277(3)	0.304(2)	-0.061(1)	0.163(9)
C25	0.414(3)	0.275(2)	-0.025(1)	0.151(9)
C26	0.516(2)	0.325(1)	0.069(1)	0.117(7)
O27	0.6763(8)	0.3462(7)	0.6667(5)	0.067(3)
C28	0.555(1)	0.256(1)	0.6525(7)	0.061(4)
C29	0.5842(10)	0.180(1)	0.7484(7)	0.058(3)
C30	0.476(1)	0.087(1)	0.7511(7)	0.067(4)
C31	0.504(1)	0.011(1)	0.8319(8)	0.081(5)
C32	0.632(1)	0.031(2)	0.9127(9)	0.099(6)
C33	0.740(1)	0.128(1)	0.9120(7)	0.083(5)
C34	0.710(1)	0.204(1)	0.8269(7)	0.060(4)
O35	1.0043(8)	0.4436(7)	0.7488(5)	0.074(3)
C36	1.030(2)	0.639(3)	0.883(1)	0.074(9)
C36 ^A	1.084(2)	0.662(4)	0.844(2)	0.10(1)
C37	0.772(1)	1.076(1)	0.5399(10)	0.101(6)
O38	0.7887(7)	0.8079(7)	0.4955(5)	0.069(3)

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}/\text{Å}^2$	$U_{22}/\text{Å}^2$	$U_{33}/\text{Å}^2$	$U_{12}/\text{Å}^2$	$U_{13}/\text{Å}^2$	$U_{23}/\text{Å}^2$
C1	0.036(4)	0.064(6)	0.074(6)	-0.007(4)	0.028(4)	-0.008(5)
C2	0.047(5)	0.082(7)	0.072(7)	0.005(4)	0.025(5)	-0.011(5)
C3	0.038(4)	0.069(6)	0.074(5)	0.007(4)	0.030(4)	-0.009(4)
C4	0.045(4)	0.074(7)	0.064(5)	0.005(4)	0.029(4)	-0.021(5)
C5	0.038(4)	0.068(7)	0.058(4)	0.013(4)	0.021(4)	-0.003(4)
C6	0.040(5)	0.087(8)	0.050(4)	0.008(5)	0.016(4)	0.002(4)
C7	0.050(5)	0.081(7)	0.051(4)	0.011(4)	0.015(4)	0.001(4)
C8	0.046(5)	0.069(7)	0.064(5)	0.014(4)	0.021(4)	-0.007(4)
C9	0.037(5)	0.088(7)	0.078(5)	0.011(5)	0.018(4)	0.002(5)
C10	0.052(5)	0.087(8)	0.087(7)	0.009(5)	-0.008(5)	-0.019(6)
C11	0.062(5)	0.074(7)	0.055(6)	0.004(5)	0.026(5)	0.000(5)
C12	0.078(7)	0.069(7)	0.069(6)	0.001(6)	0.036(6)	-0.001(5)
C13	0.062(5)	0.075(7)	0.067(6)	0.007(5)	0.038(5)	0.001(5)
C14	0.060(5)	0.074(6)	0.068(6)	0.003(4)	0.043(4)	-0.002(4)
C15	0.063(6)	0.093(8)	0.094(7)	0.000(5)	0.048(5)	-0.021(5)
C16	0.098(8)	0.078(7)	0.087(7)	-0.006(6)	0.064(6)	-0.018(5)
C17	0.080(6)	0.077(7)	0.076(6)	0.005(6)	0.055(5)	-0.011(5)
O18	0.058(4)	0.081(5)	0.086(5)	0.000(4)	0.035(3)	-0.016(4)
O19	0.052(4)	0.108(6)	0.046(3)	0.000(4)	0.032(3)	-0.003(3)
C20	0.076(6)	0.104(10)	0.052(5)	0.000(6)	0.046(4)	0.001(5)
C21	0.100(7)	0.097(9)	0.040(5)	-0.017(6)	0.051(4)	0.001(5)
C22	0.132(9)	0.11(1)	0.035(5)	-0.003(8)	0.013(5)	0.017(6)
C23	0.21(1)	0.15(2)	0.037(6)	-0.02(1)	-0.013(8)	0.032(7)
C24	0.26(2)	0.14(2)	0.063(9)	-0.10(2)	0.07(1)	-0.025(9)
C25	0.25(2)	0.12(1)	0.12(1)	-0.08(1)	0.16(1)	-0.06(1)
C26	0.17(1)	0.10(1)	0.117(9)	-0.033(8)	0.127(9)	-0.025(7)
O27	0.065(4)	0.081(5)	0.053(4)	0.008(3)	0.016(3)	0.006(3)
C28	0.053(5)	0.085(8)	0.055(5)	0.008(4)	0.030(4)	0.001(5)
C29	0.043(4)	0.099(8)	0.041(4)	0.007(4)	0.028(3)	-0.005(4)
C30	0.052(5)	0.113(9)	0.044(5)	-0.002(5)	0.032(4)	-0.004(5)
C31	0.081(6)	0.111(10)	0.068(6)	0.003(6)	0.050(5)	0.005(6)
C32	0.093(8)	0.16(1)	0.050(6)	0.012(7)	0.038(5)	0.025(7)
C33	0.086(7)	0.14(1)	0.032(5)	0.019(6)	0.025(5)	0.003(5)
C34	0.054(5)	0.095(8)	0.038(4)	0.013(5)	0.021(4)	-0.015(4)
O35	0.062(4)	0.087(6)	0.071(5)	0.018(4)	0.014(4)	-0.001(4)
C36	0.07(1)	0.06(2)	0.08(1)	0.02(1)	-0.001(10)	-0.02(1)
C36 ^A	0.06(1)	0.20(4)	0.05(1)	-0.01(1)	0.007(10)	-0.02(2)
C37	0.089(7)	0.14(1)	0.101(9)	0.033(8)	0.065(6)	0.013(8)
O38	0.050(3)	0.100(6)	0.069(4)	0.014(4)	0.033(3)	-0.010(4)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{\text{äq}}/\text{Å}^2$
H2 ^A	1.01195	0.67752	0.48172	0.079
H2 ^B	1.04774	0.65671	0.60435	0.079
H4	0.77636	0.58149	0.36257	0.070
H6	0.52270	0.31835	0.46779	0.070
H11	0.73066	0.65900	0.67859	0.074
H12 ^A	0.89365	0.82421	0.84293	0.084
H12 ^B	0.71314	0.79063	0.81642	0.084
H13 ^A	0.69768	0.86785	0.64096	0.077
H13 ^B	0.74245	0.96469	0.73360	0.077
H15 ^A	1.15192	1.00311	0.75749	0.095
H15 ^B	1.03571	1.01312	0.82824	0.095
H16 ^A	0.93218	1.16673	0.73018	0.098
H16 ^B	1.08252	1.18148	0.68787	0.098
H17	0.97981	1.04382	0.55905	0.086
H20 ^A	0.67384	0.48494	0.20955	0.087
H20 ^B	0.54170	0.55826	0.21816	0.087
H22	0.29767	0.51043	0.10435	0.116
H23	0.13367	0.42429	-0.05082	0.172
H24	0.20823	0.25868	-0.11769	0.196
H25	0.44517	0.21832	-0.06245	0.182
H26	0.61198	0.29941	0.09840	0.140
H28 ^A	0.54532	0.20854	0.58917	0.074
H28 ^B	0.45912	0.28968	0.64373	0.074
H30	0.38276	0.07452	0.69733	0.081
H31	0.43180	-0.05618	0.83114	0.098
H32	0.64783	-0.01999	0.96933	0.119
H33	0.83176	0.14245	0.96688	0.099
H34	0.77897	0.27284	0.82634	0.072
H36 ^A	1.11217	0.70278	0.88585	0.111
H36 ^B	1.07331	0.56614	0.90296	0.111
H36 ^C	0.97399	0.65697	0.93229	0.111
H36 ^D	1.12444	0.73823	0.82308	0.16
H36 ^E	1.14973	0.60411	0.83825	0.16
H36 ^F	1.08146	0.66862	0.91681	0.16
H37 ^A	0.78713	1.15468	0.51262	0.151
H37 ^B	0.69832	1.07491	0.58068	0.151
H37 ^C	0.73226	1.01887	0.48177	0.151

NMR-Spektren

Im Folgenden sind NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen abgebildet, die im Rahmen dieser Arbeit hergestellt wurden.

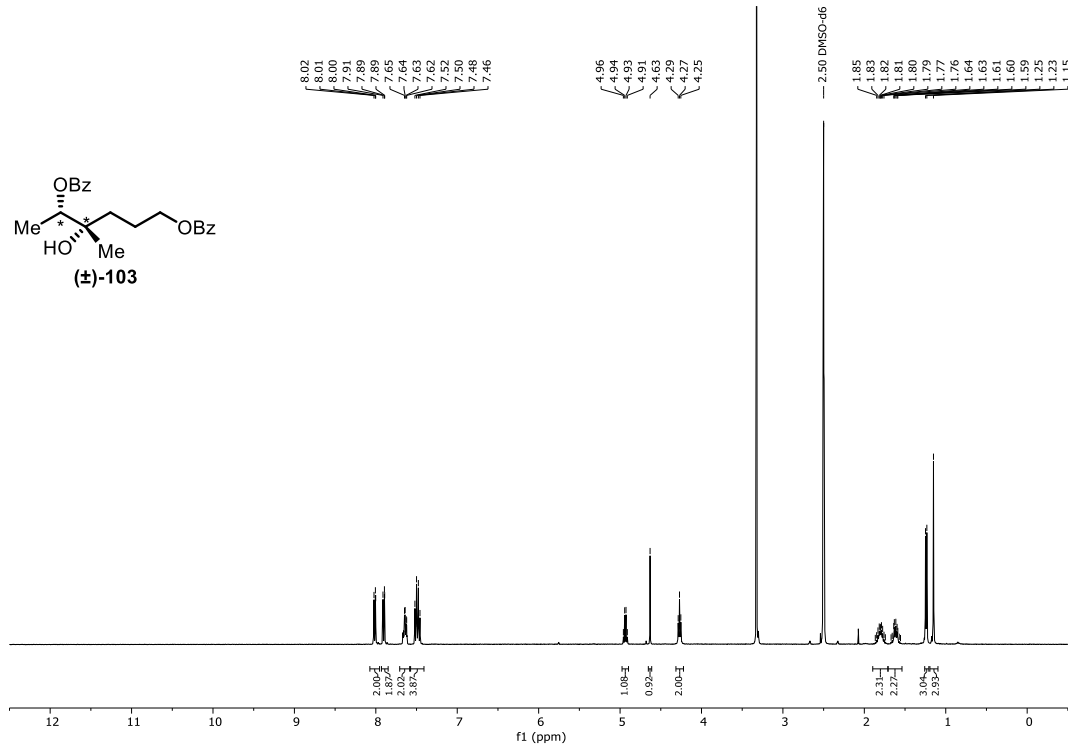


Abbildung 7.1: ¹H-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*₆) von Verbindung (±)-103.

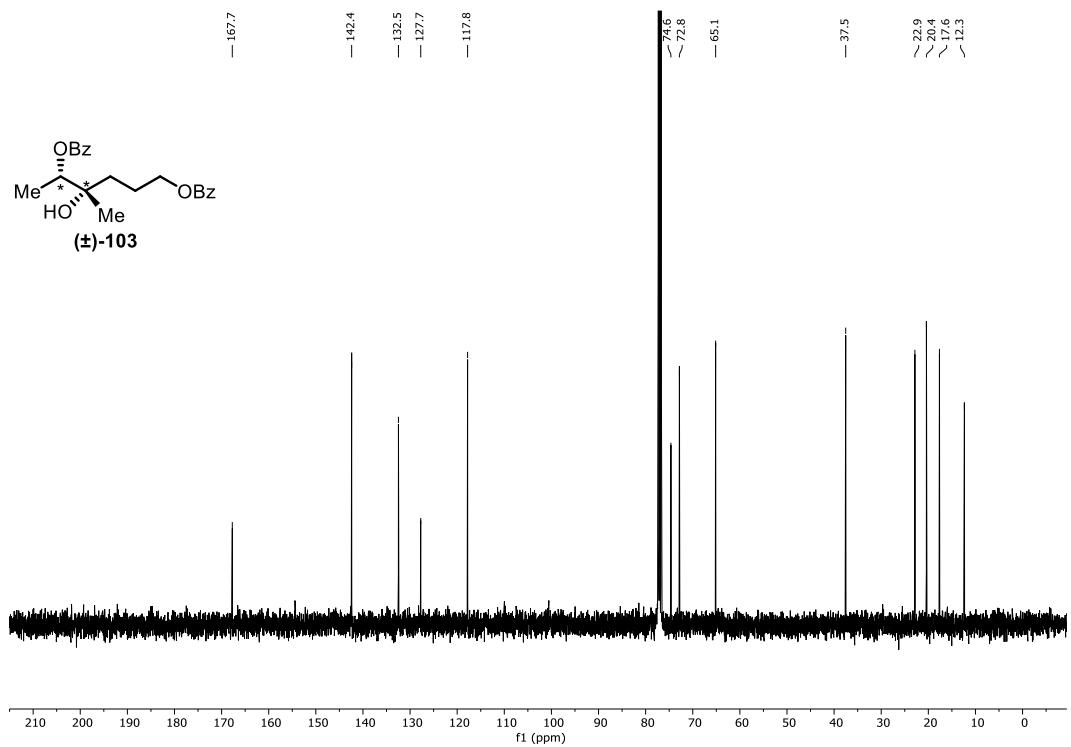


Abbildung 7.2: ¹³C-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*₆) von Verbindung (±)-103.

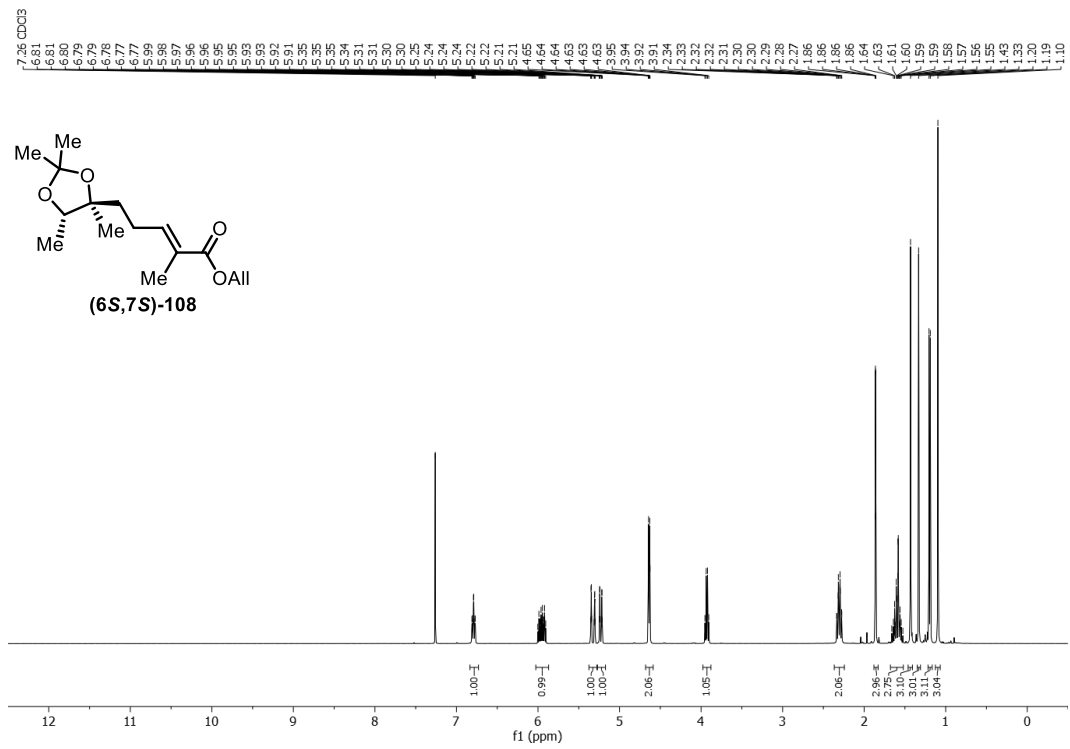


Abbildung 7.3: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von Verbindung **(6S,7S)-108**.

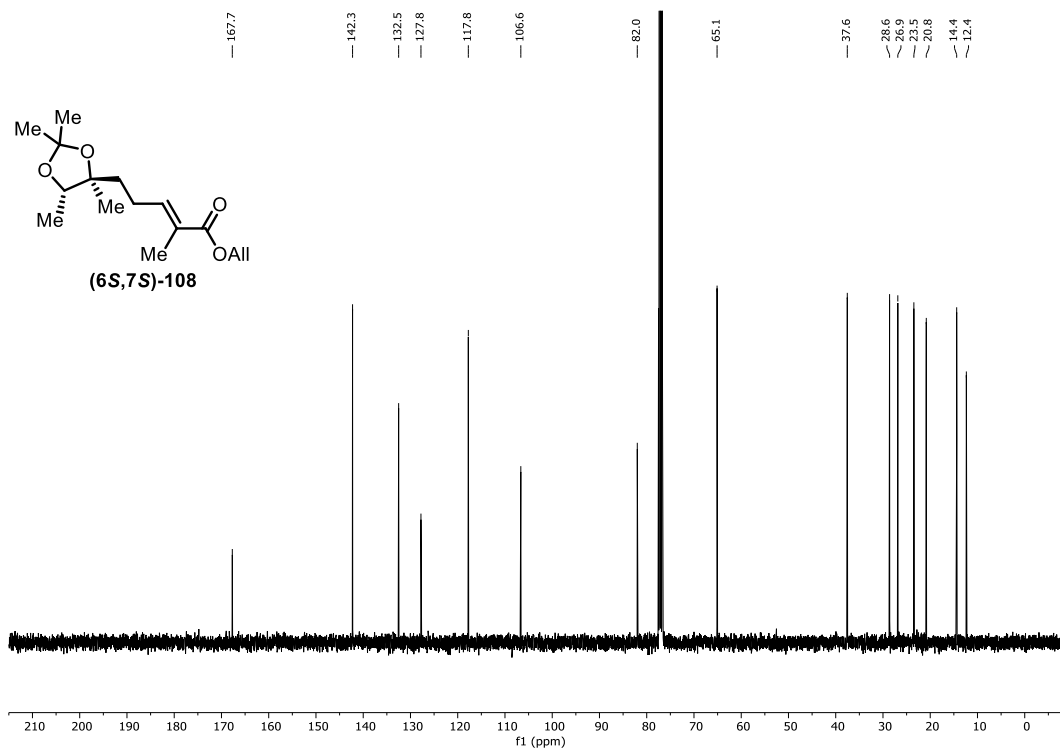


Abbildung 7.4: ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃) von Verbindung **(6S,7S)-108**.

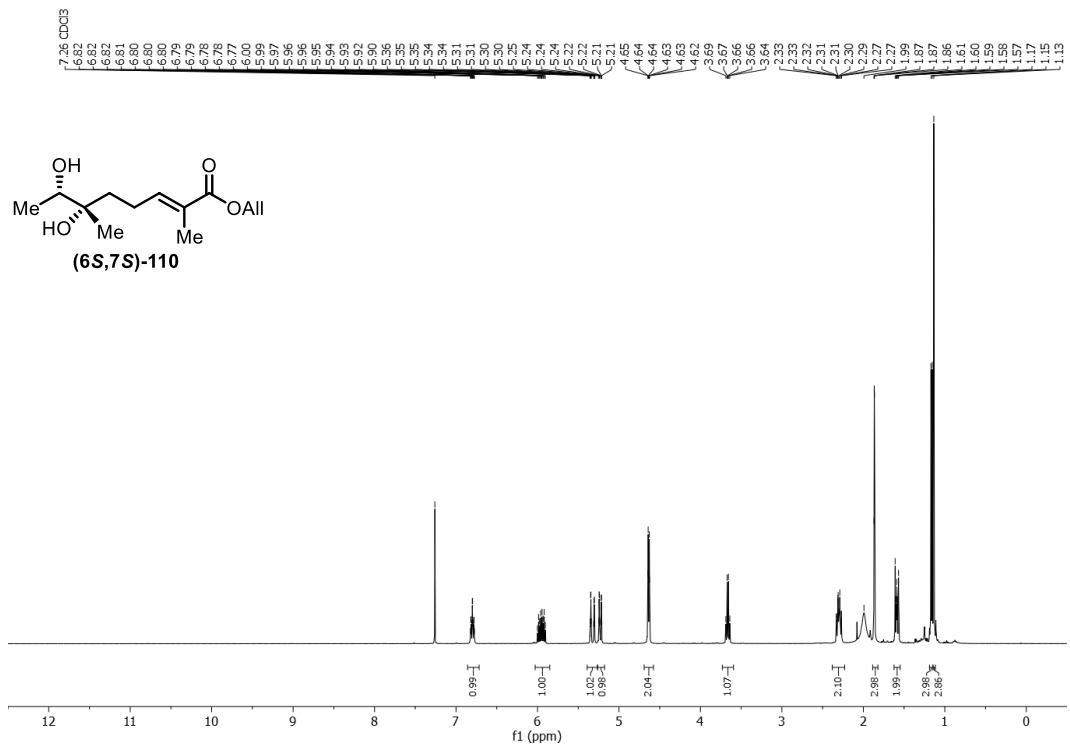


Abbildung 7.5: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von Verbindung (6S,7S)-110.

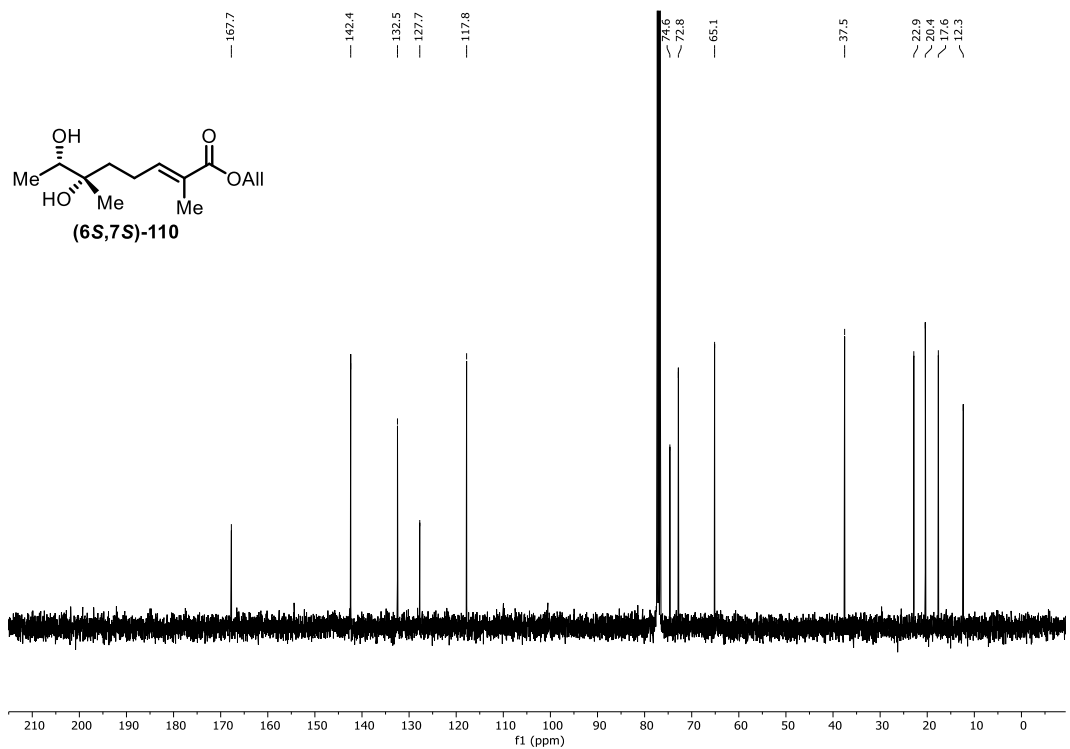


Abbildung 7.6: ^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3) von Verbindung (6S,7S)-110.

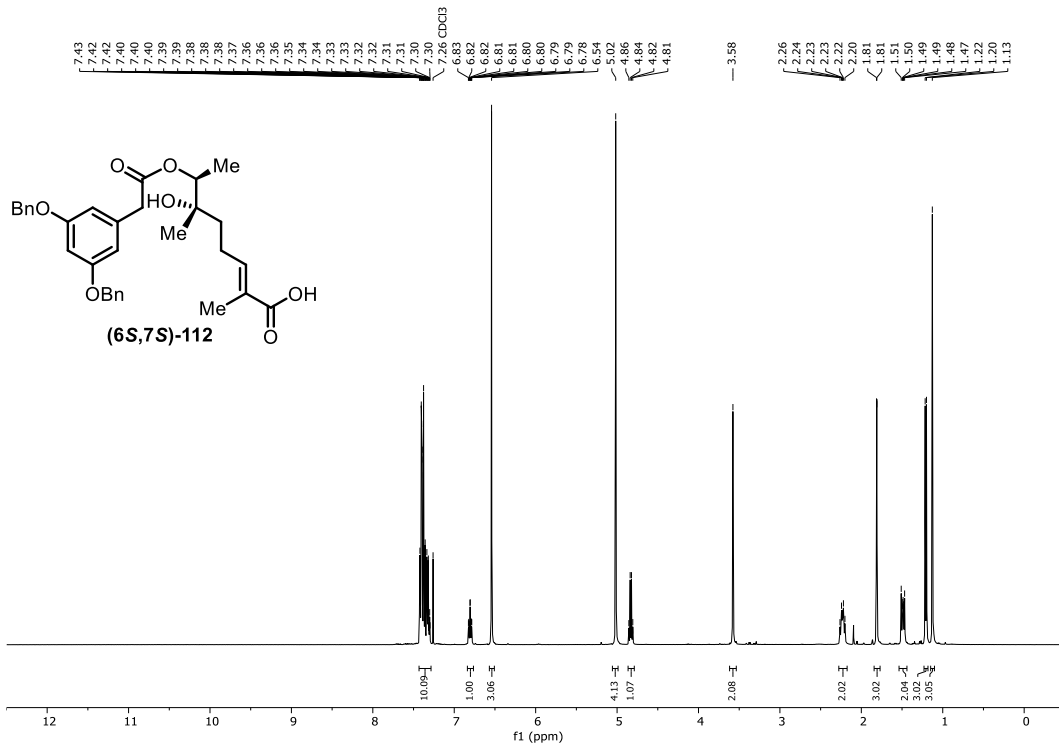


Abbildung 7.9: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von Verbindung (6S,7S)-112.

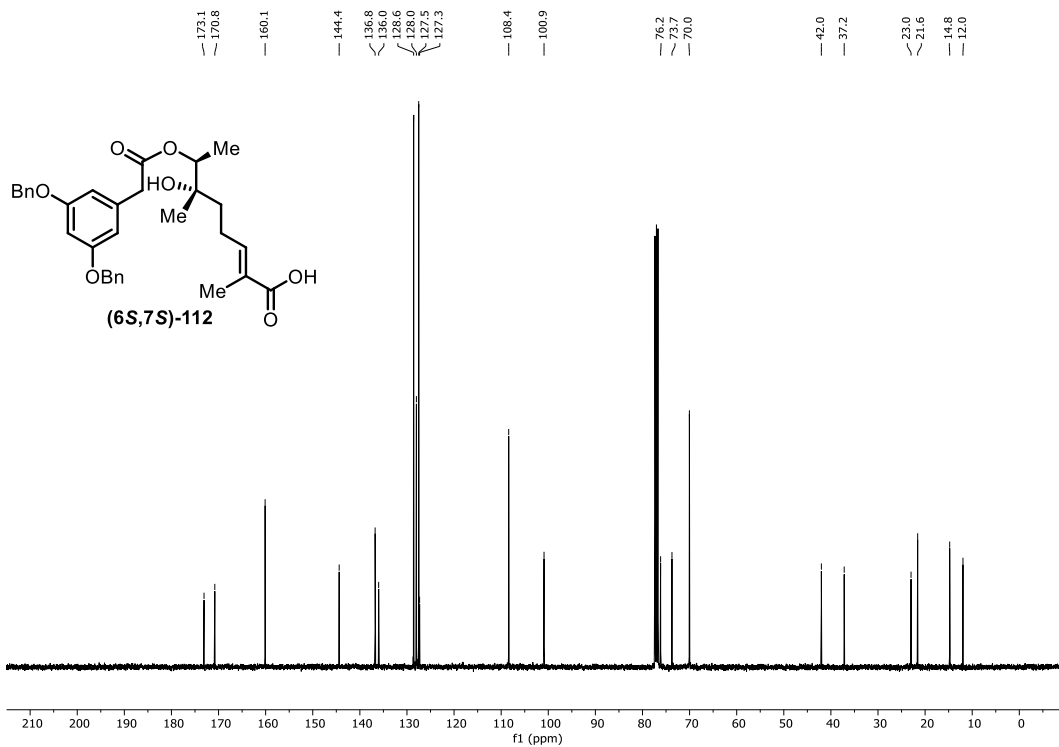


Abbildung 7.10: ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃) von Verbindung (6S,7S)-112.

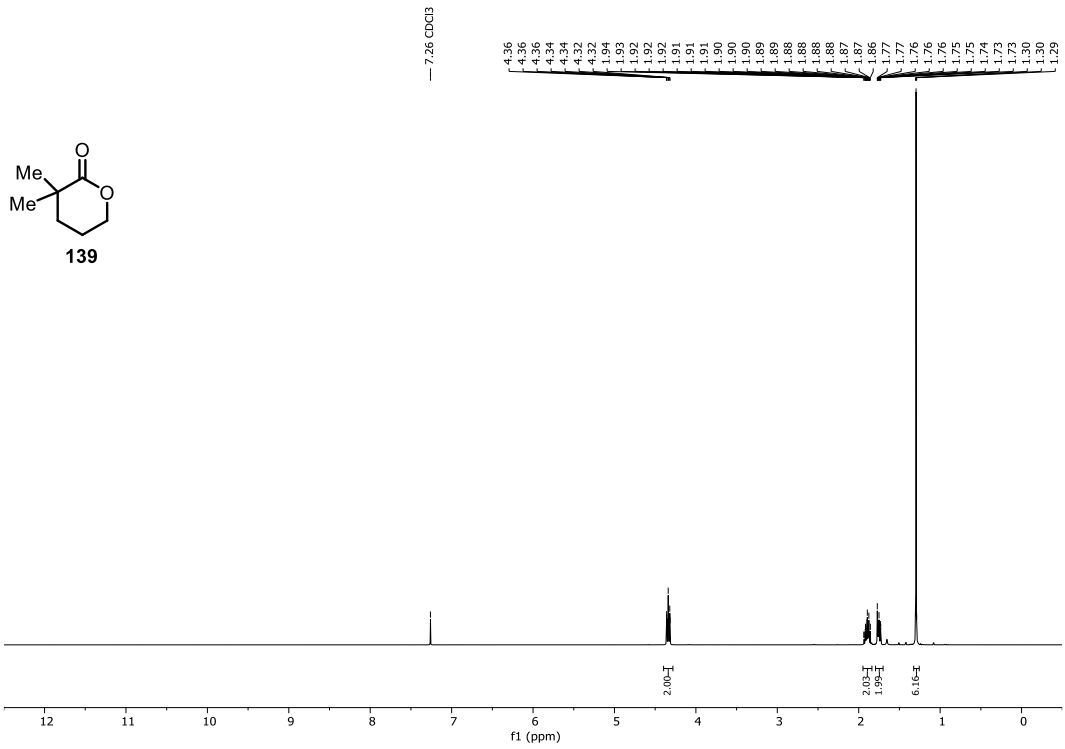


Abbildung 7.11: ¹H-NMR-Spektrum (300 Hz, CDCl₃) von Verbindung **139**.

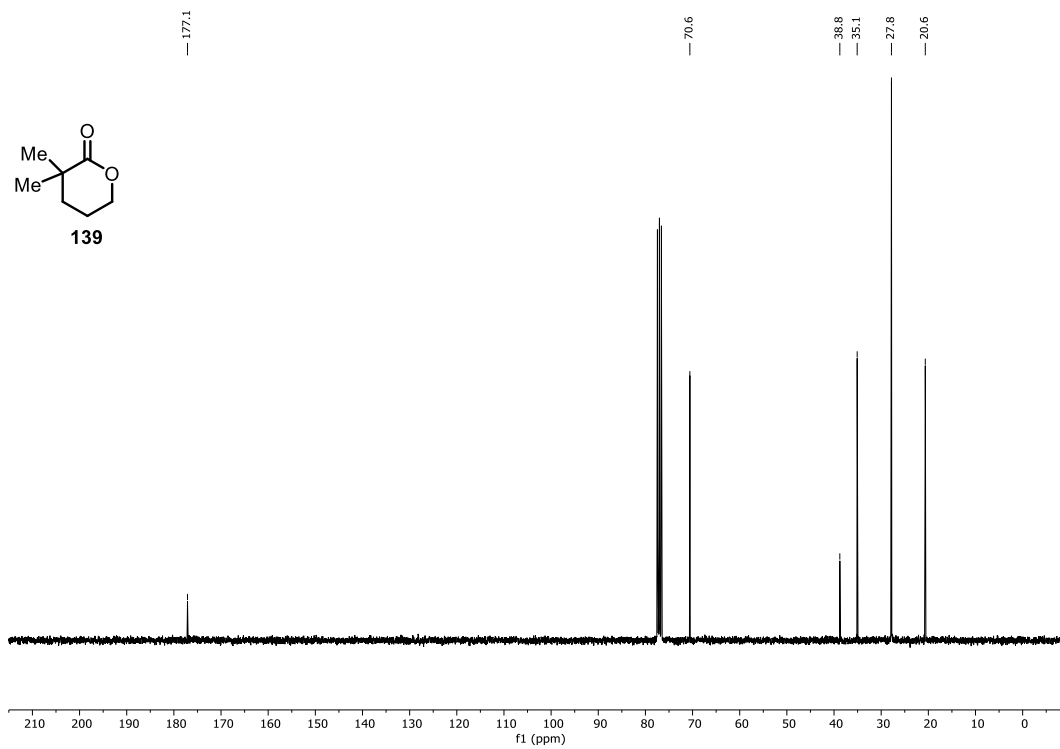


Abbildung 7.12: ¹³C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl₃) von Verbindung **139**.

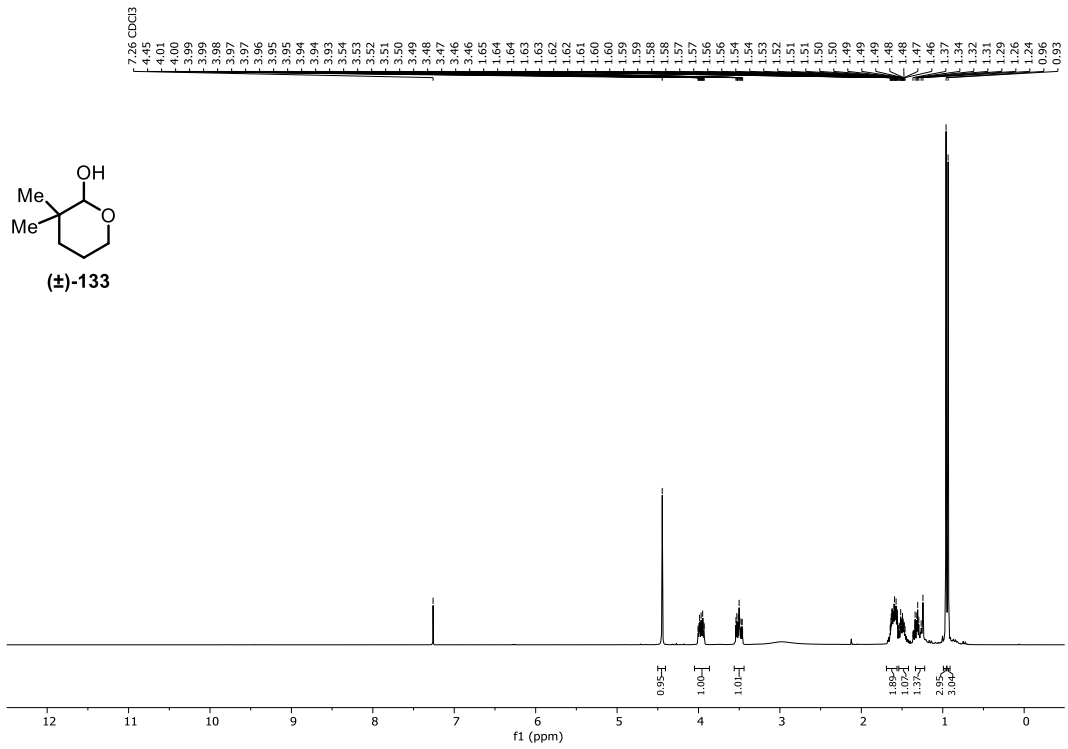


Abbildung 7.13: ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-133.

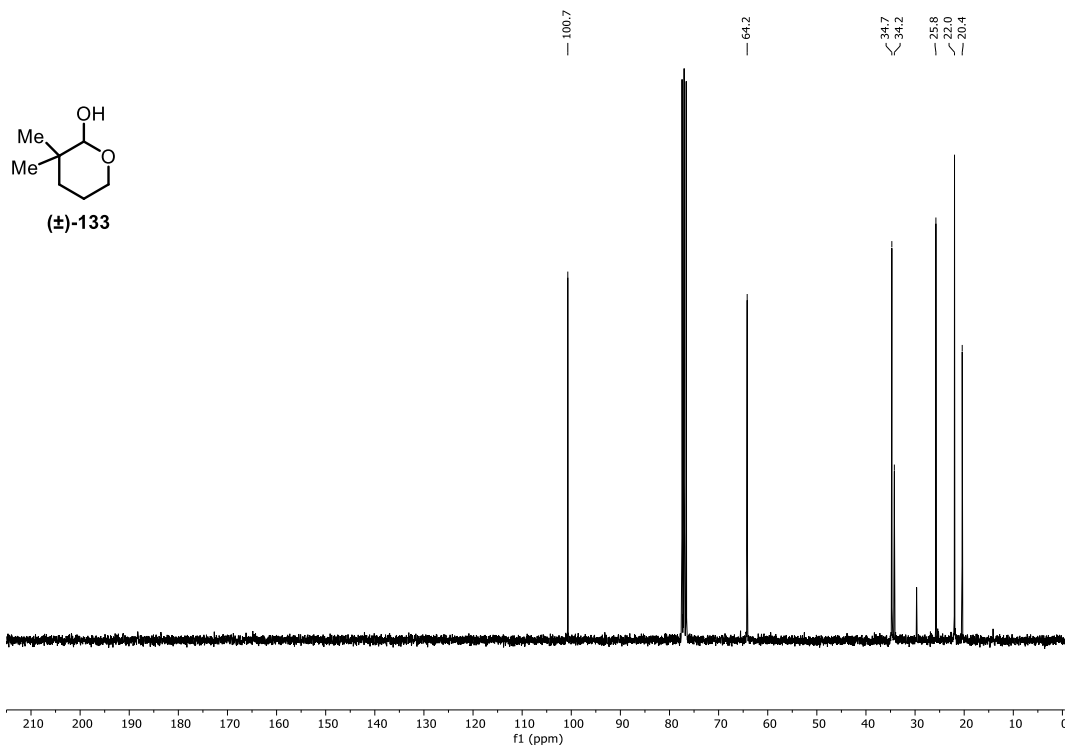


Abbildung 7.14: ¹³C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-133.

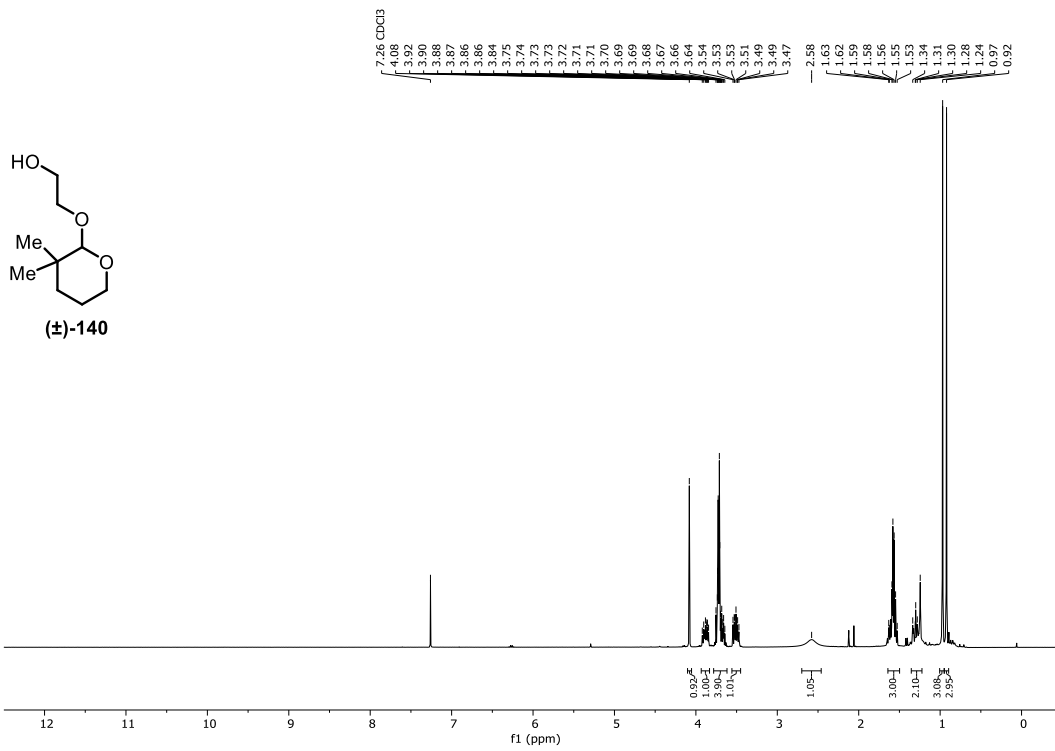


Abbildung 7.15: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-140.

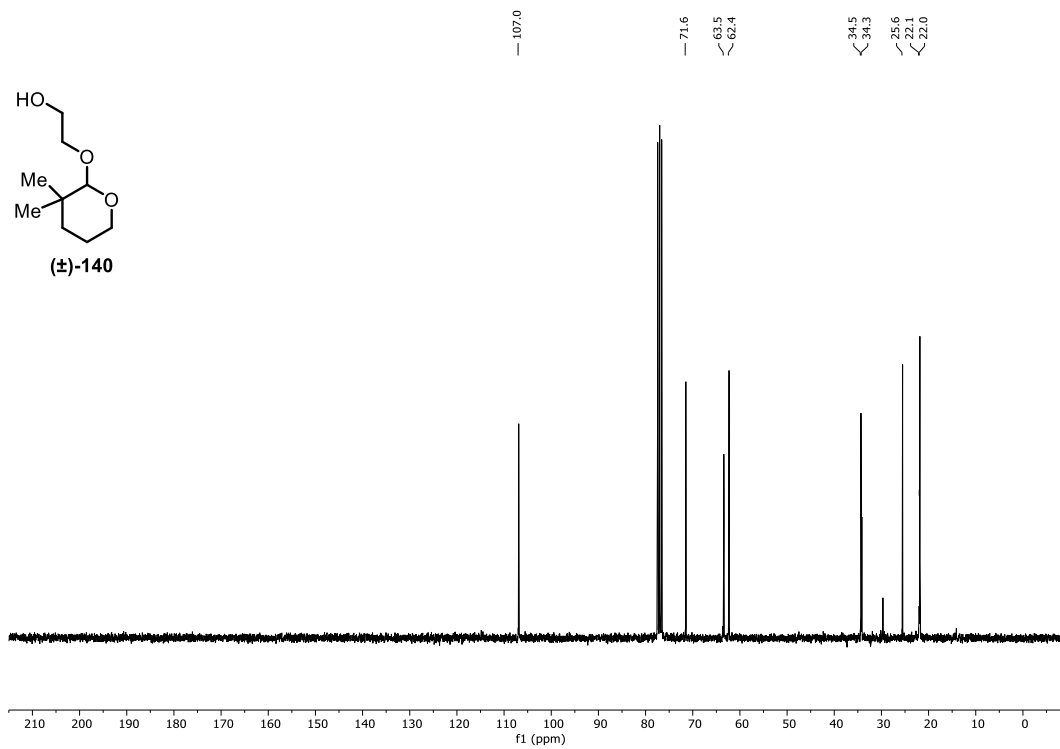


Abbildung 7.16: ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-140.

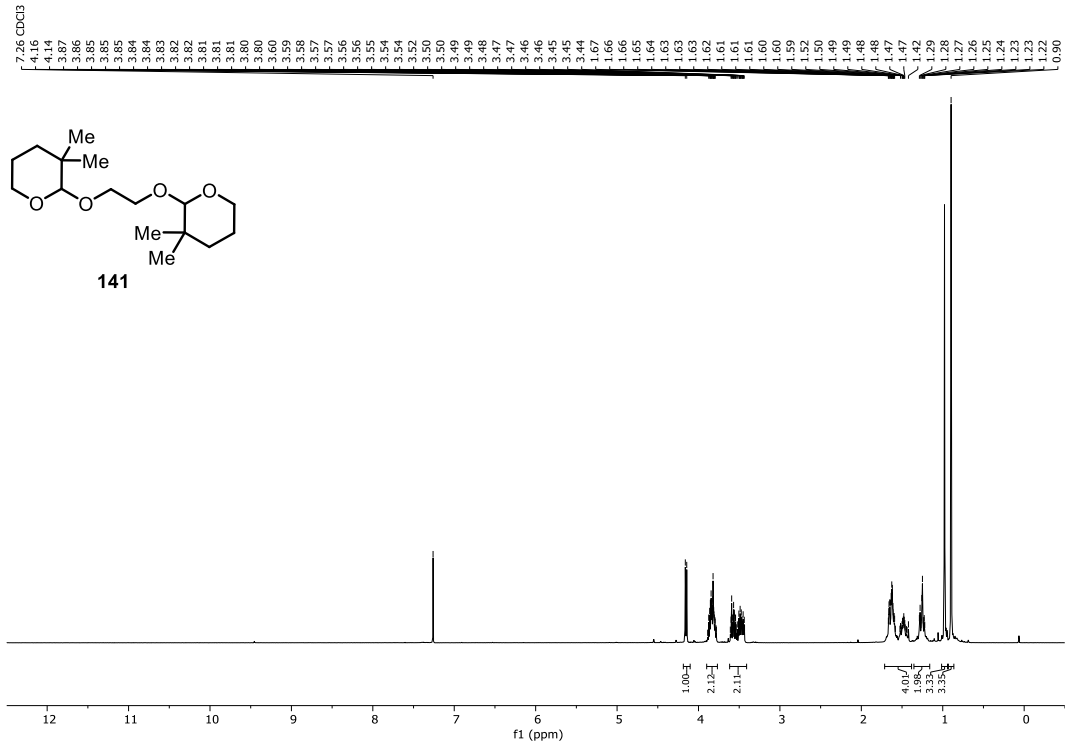


Abbildung 7.17: ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **141**.

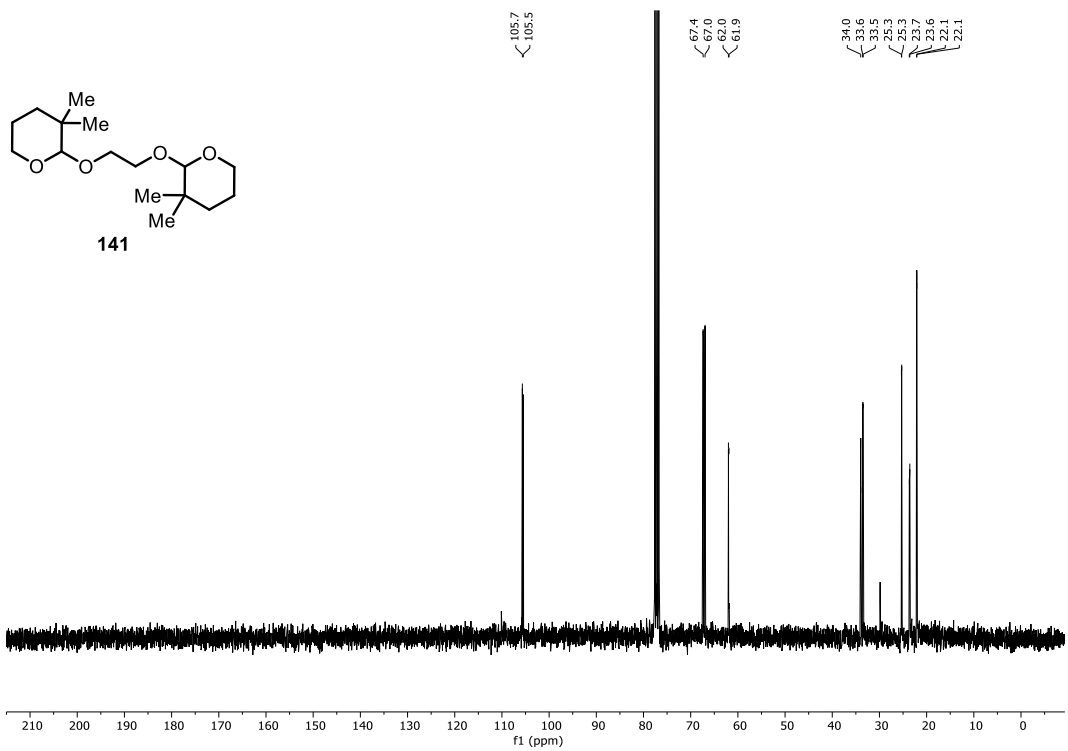


Abbildung 7.18: ^{13}C -NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl_3) von Verbindung **141**.

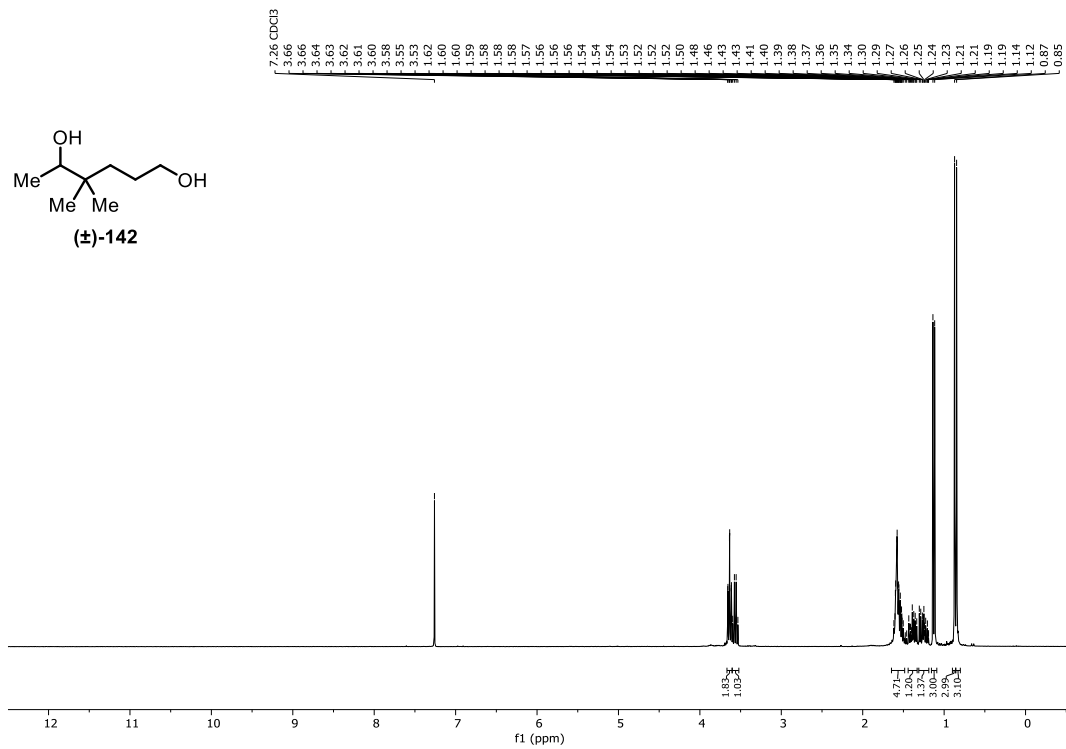


Abbildung 7.19: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung (±)-142.

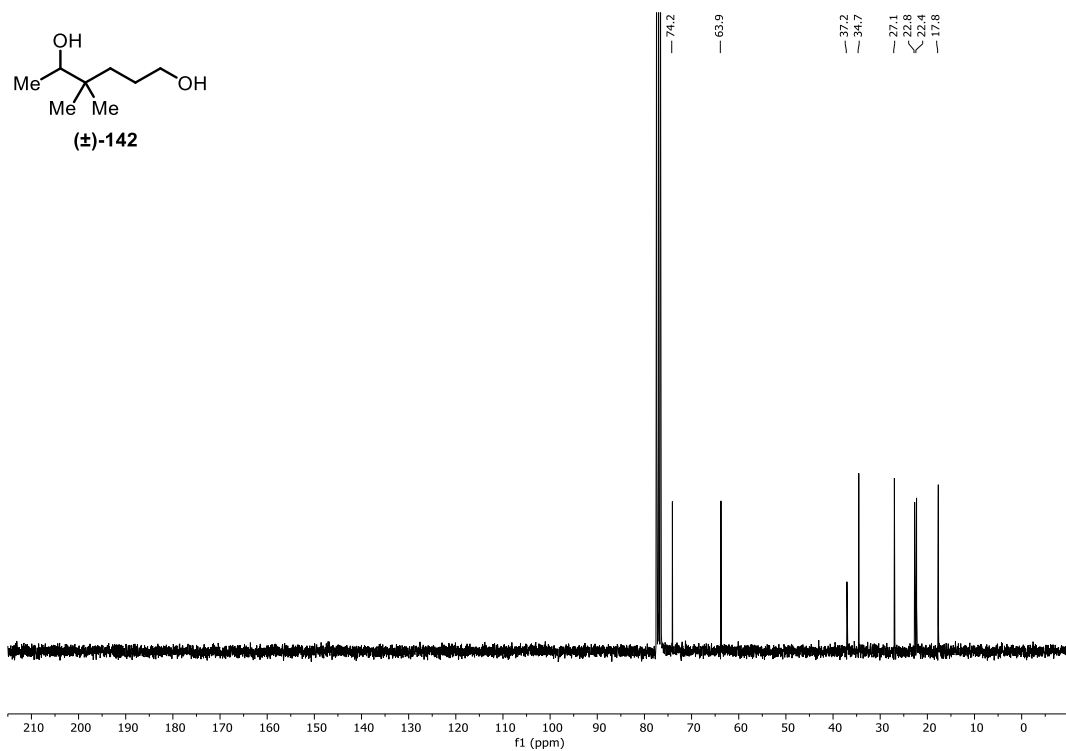


Abbildung 7.20: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (75.5 MHz, CDCl_3) von Verbindung (±)-142.

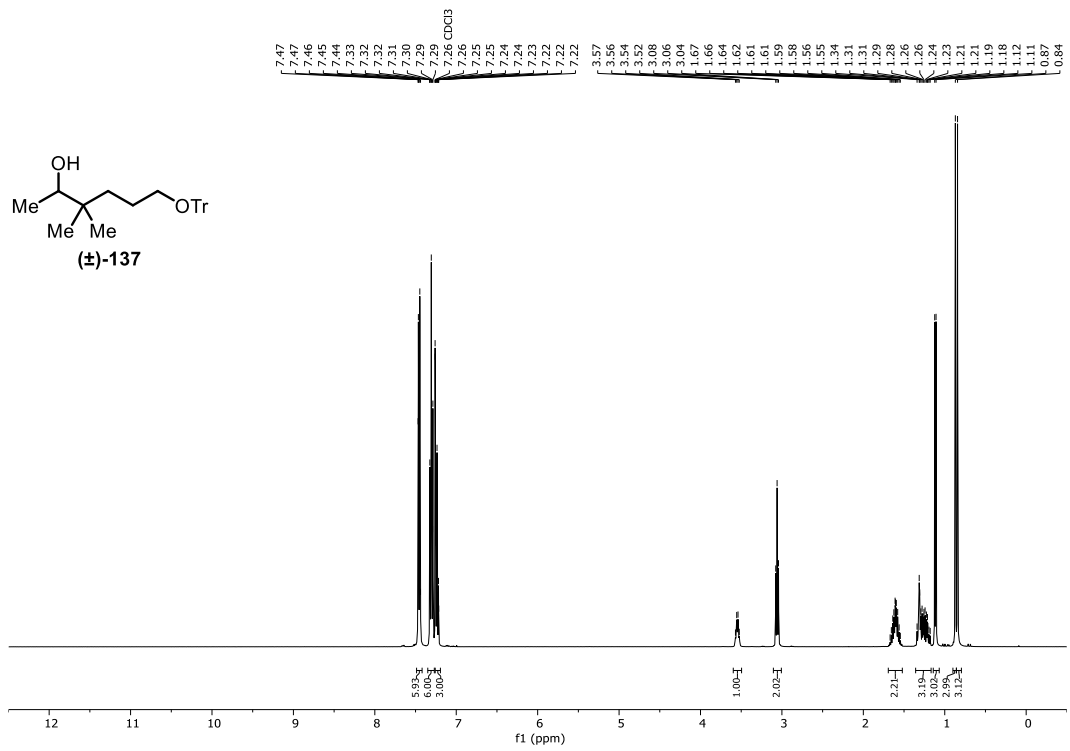


Abbildung 7.21: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3) von Verbindung (±)-137.

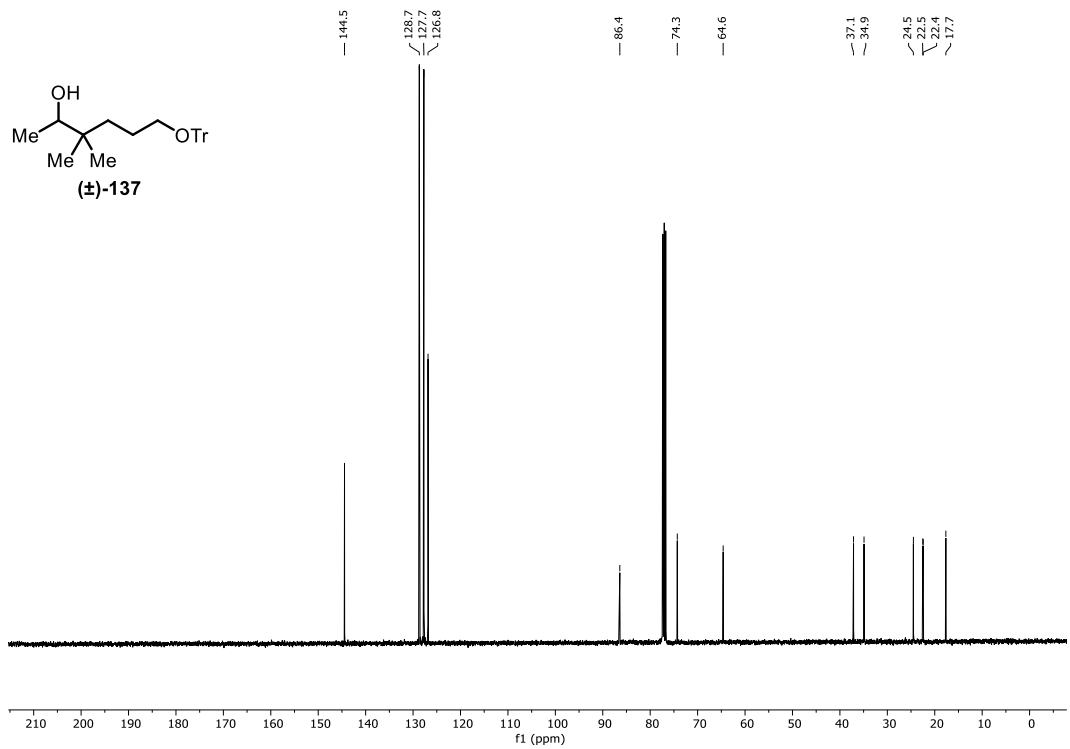


Abbildung 7.22: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz, CDCl_3) von Verbindung (±)-137.

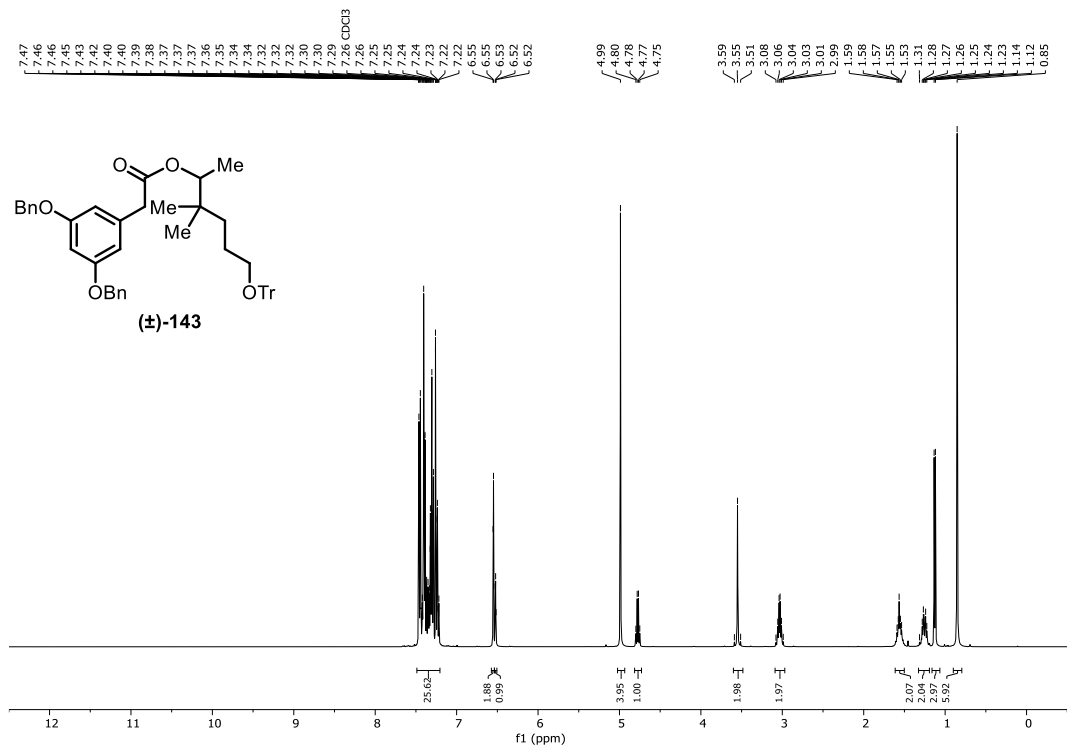


Abbildung 7.23: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-143.

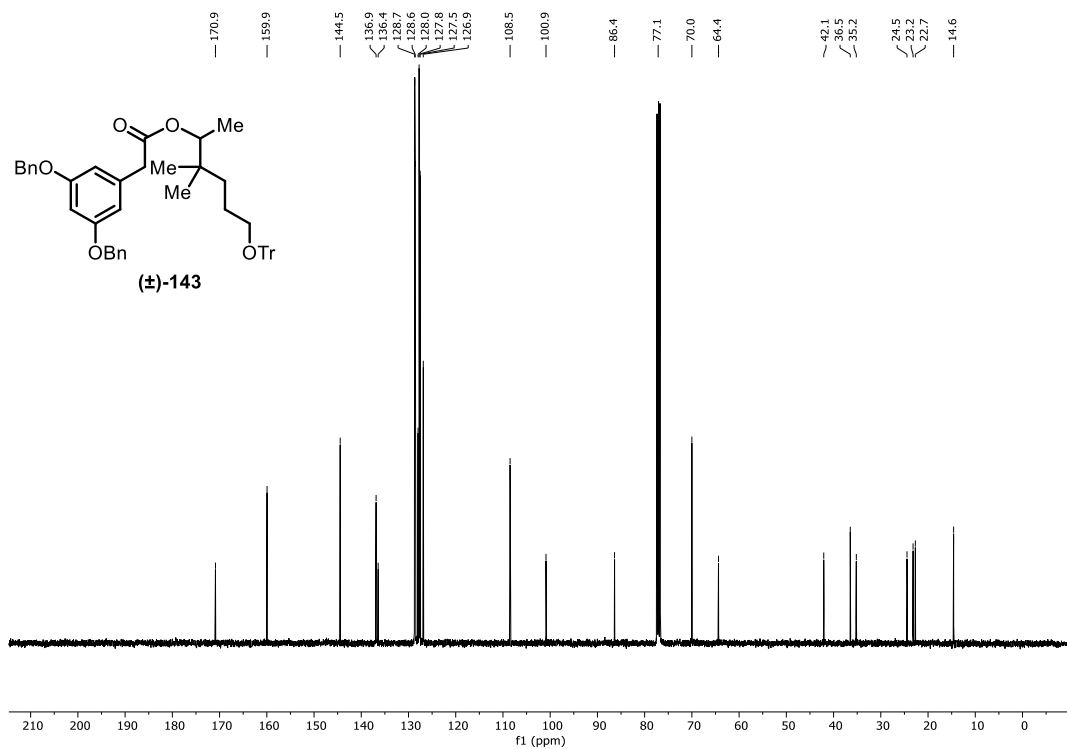


Abbildung 7.24: ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-143.

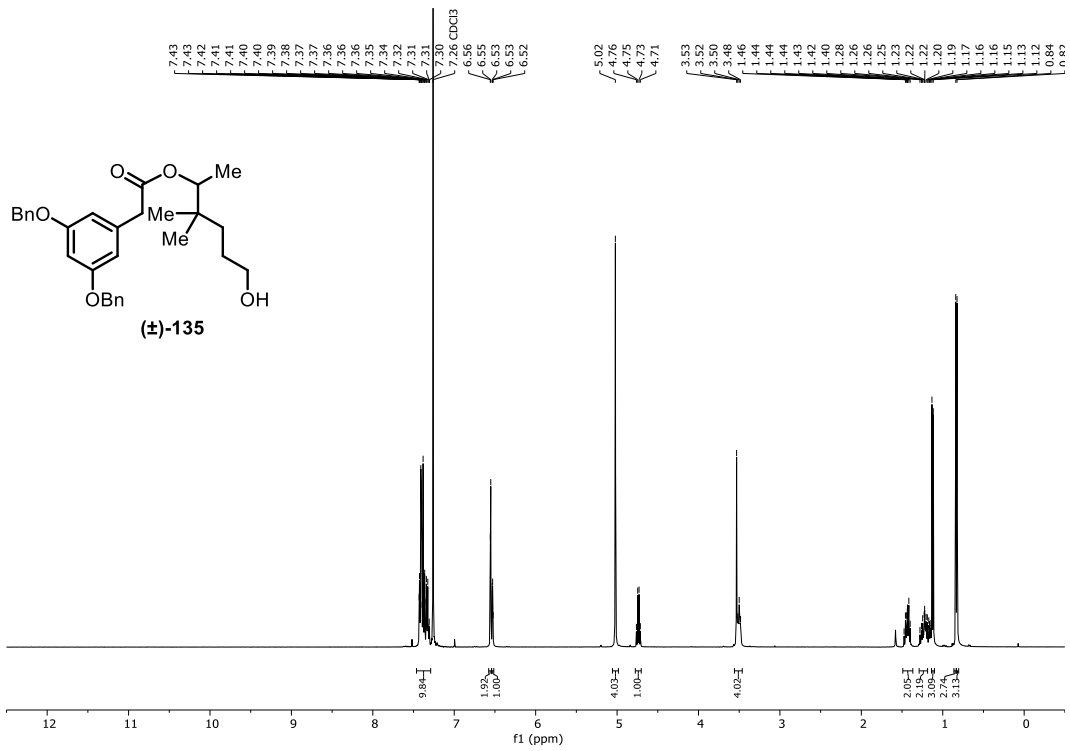


Abbildung 7.25: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-135.

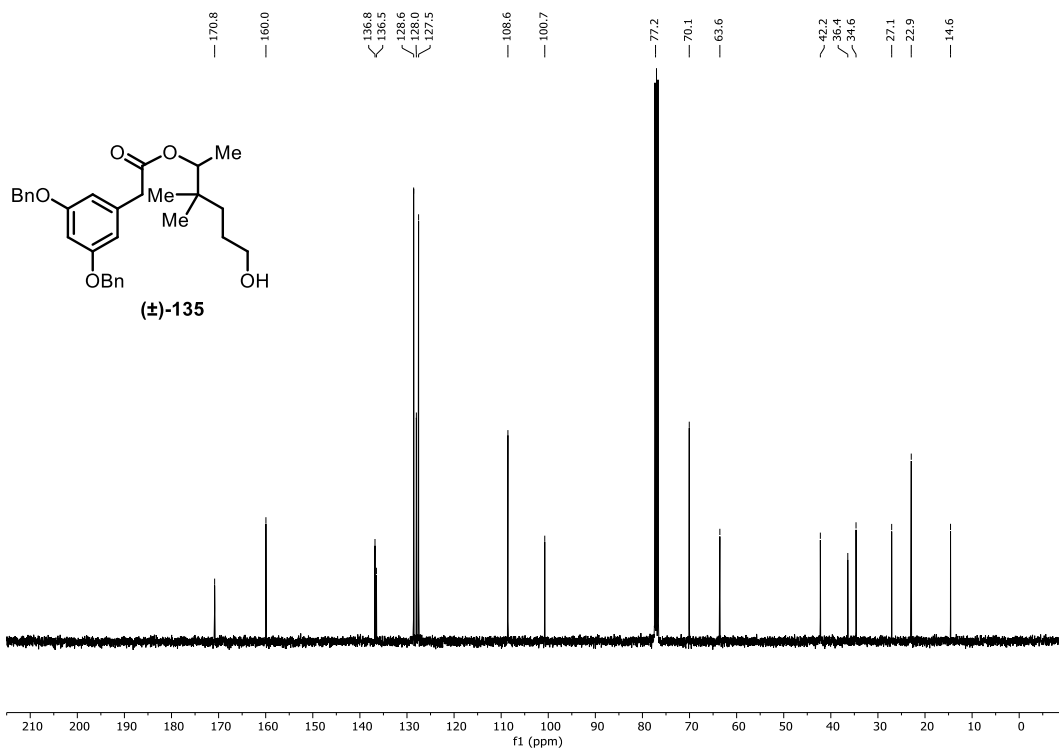


Abbildung 7.26: ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-135.

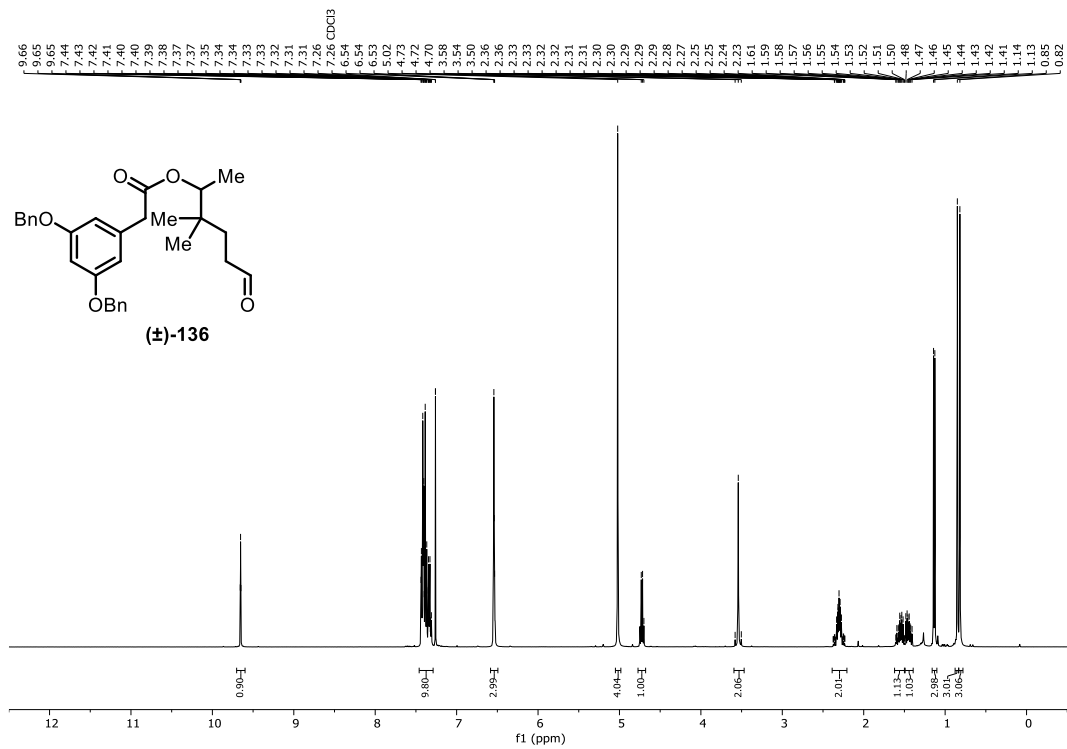


Abbildung 7.27: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-136.

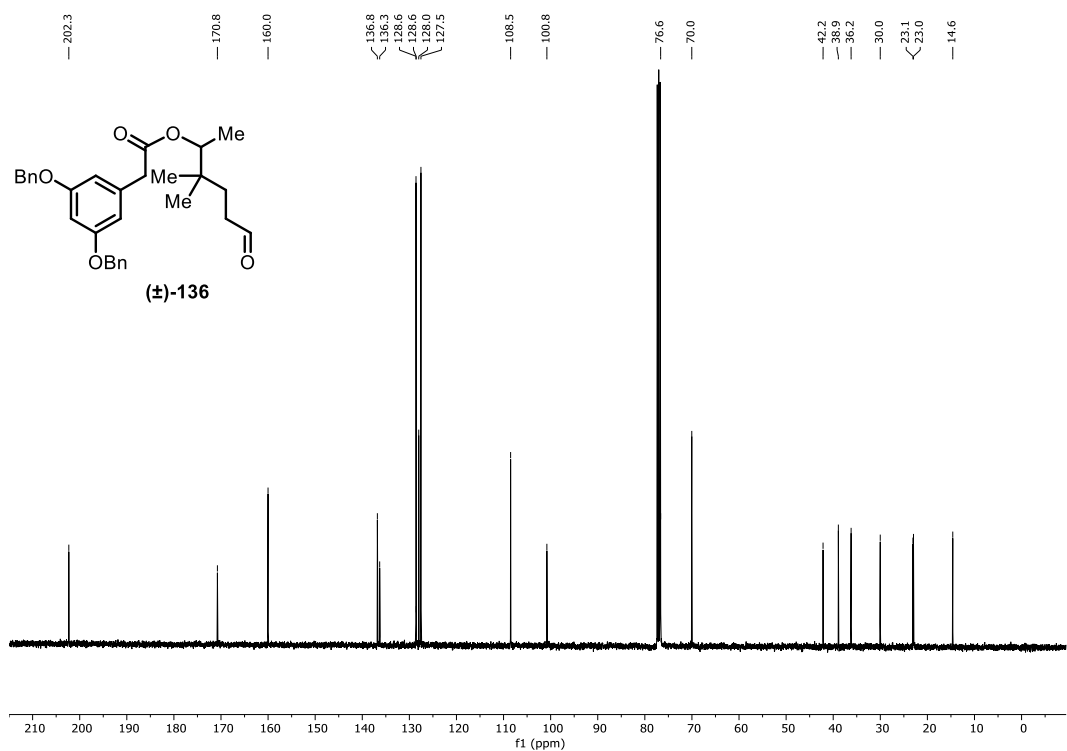


Abbildung 7.28: ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-136.

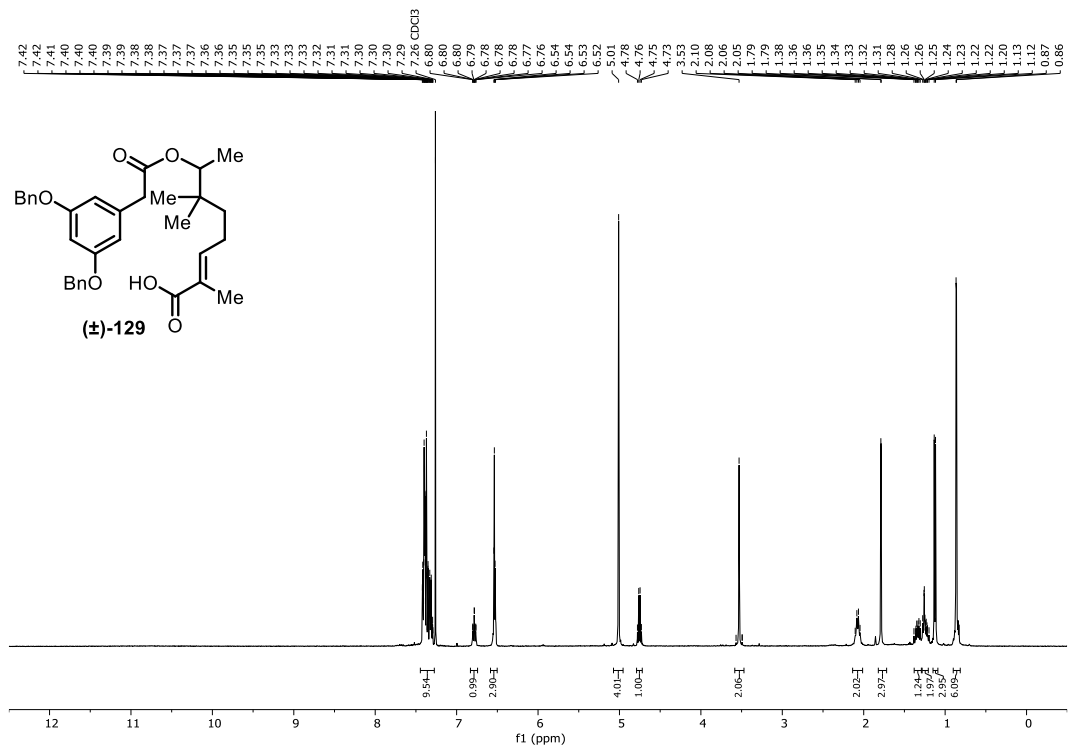


Abbildung 7.31: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-129

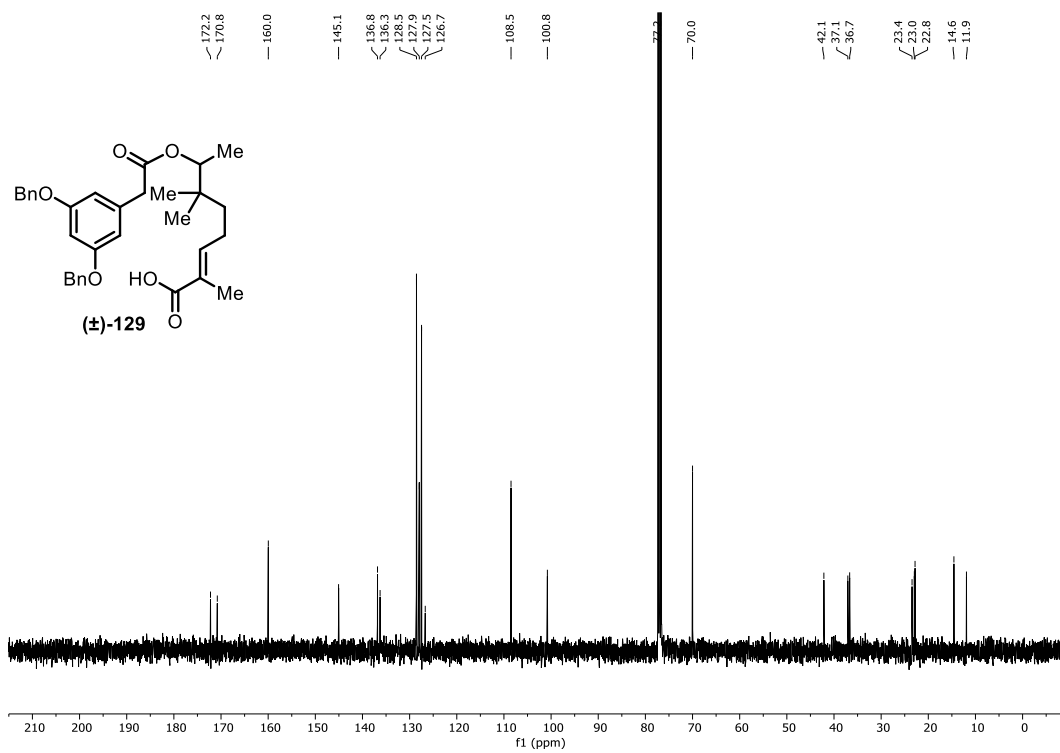


Abbildung 7.32: ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-129.

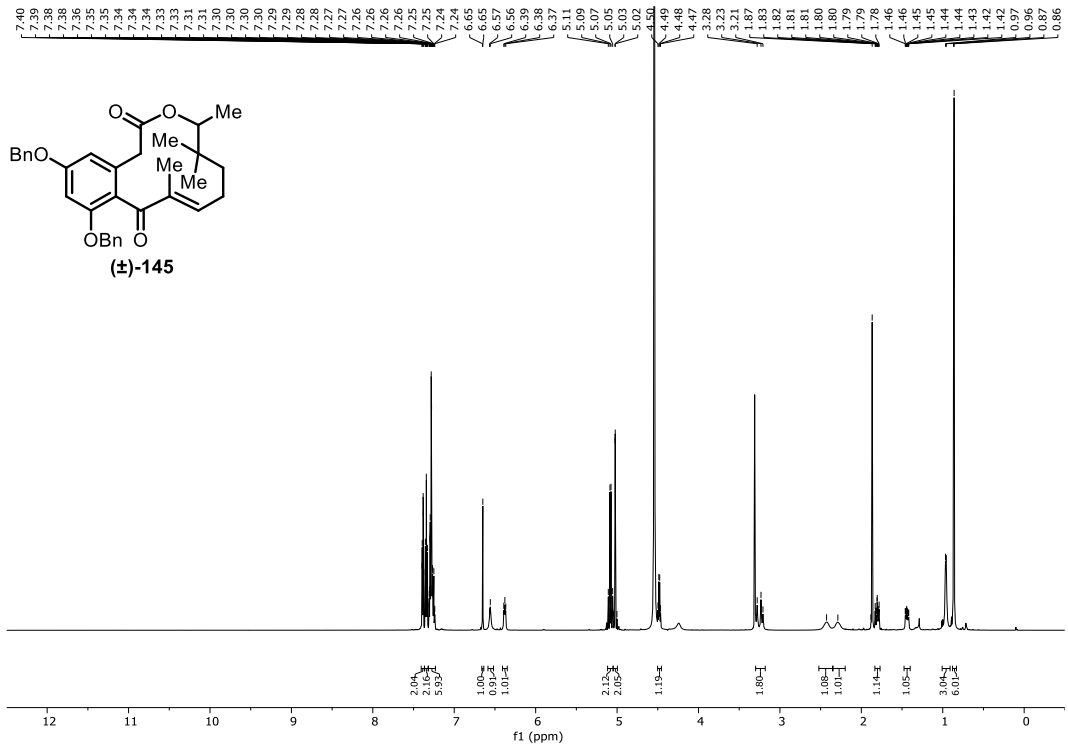


Abbildung 7.33: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz, CD_3OD) von Verbindung (±)-145.

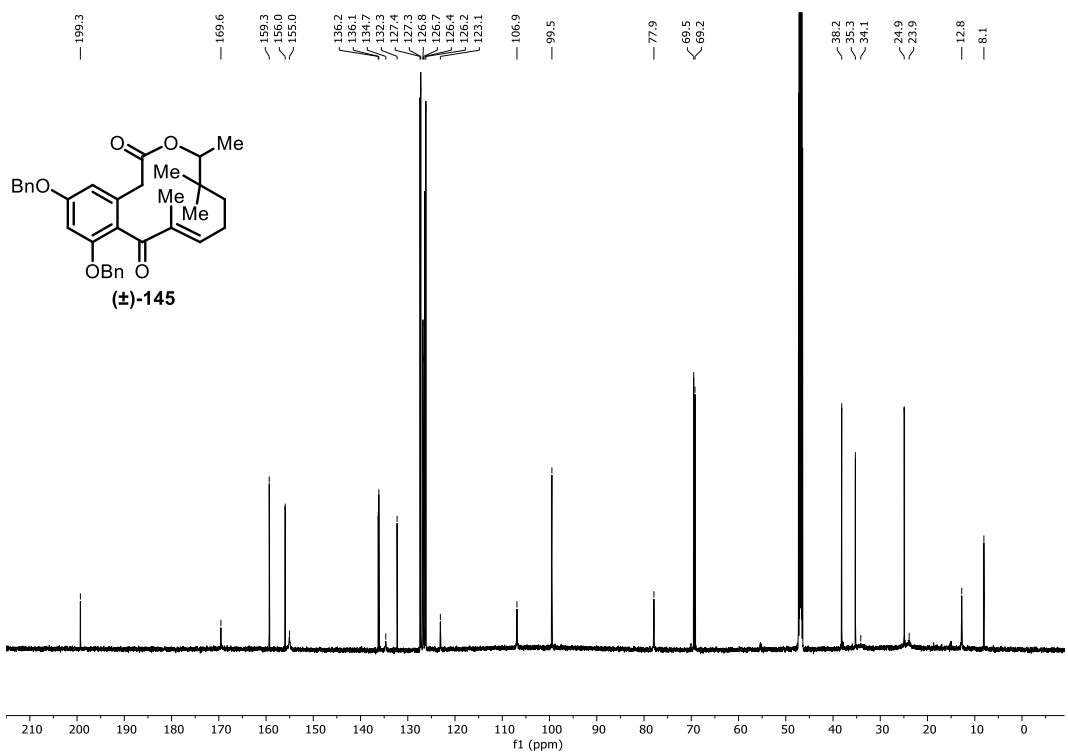


Abbildung 7.34: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (151 MHz, CD_3OD) von Verbindung (±)-145.

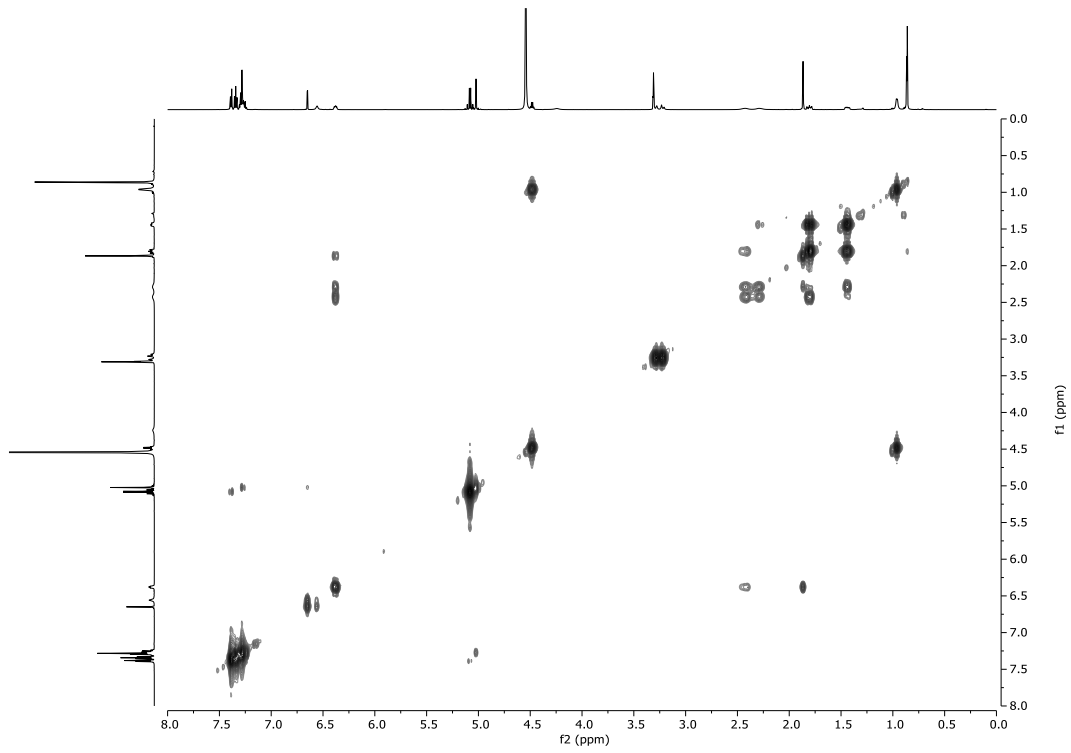


Abbildung 7.35: ^1H - ^1H -COSY-Spektrum (600 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-145.

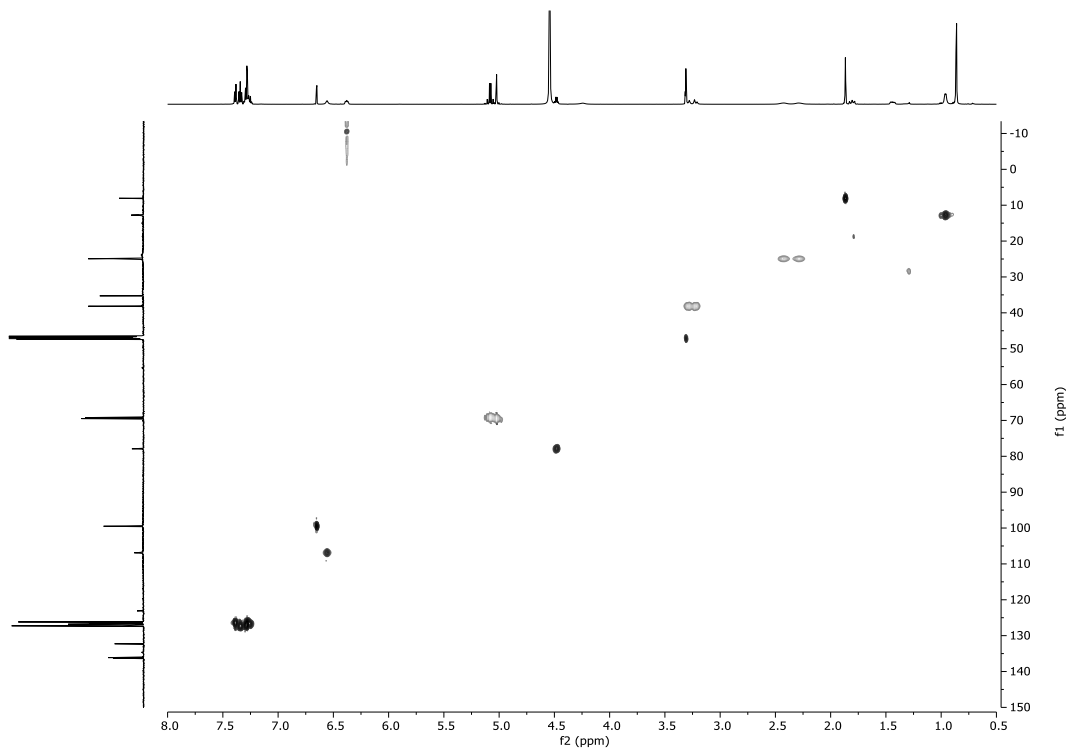


Abbildung 7.36: ^1H - ^{13}C -HSQC-Spektrum (600 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-145.

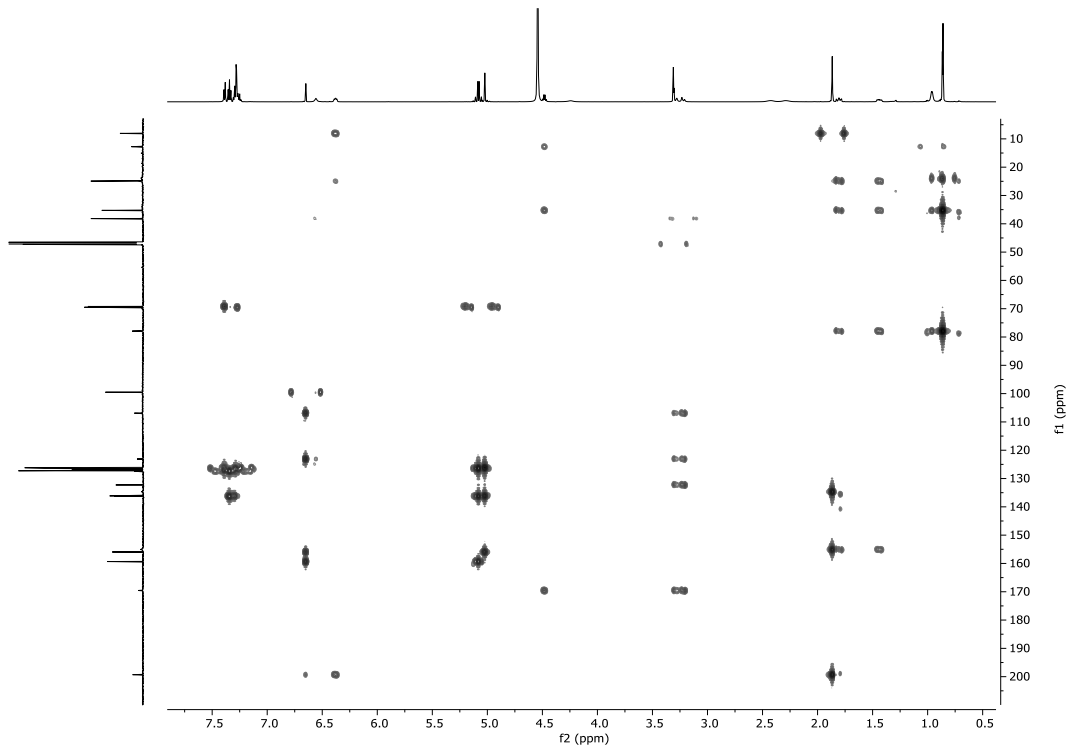


Abbildung 7.37: ^1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum (600 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-145.

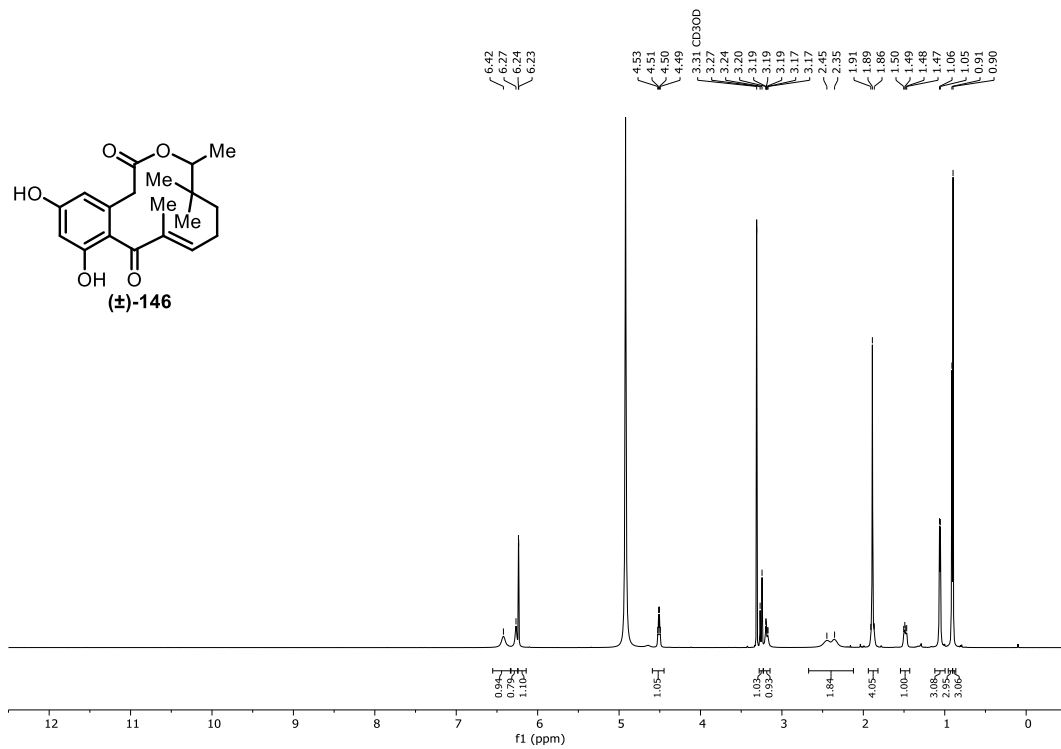


Abbildung 7.38: ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-146.

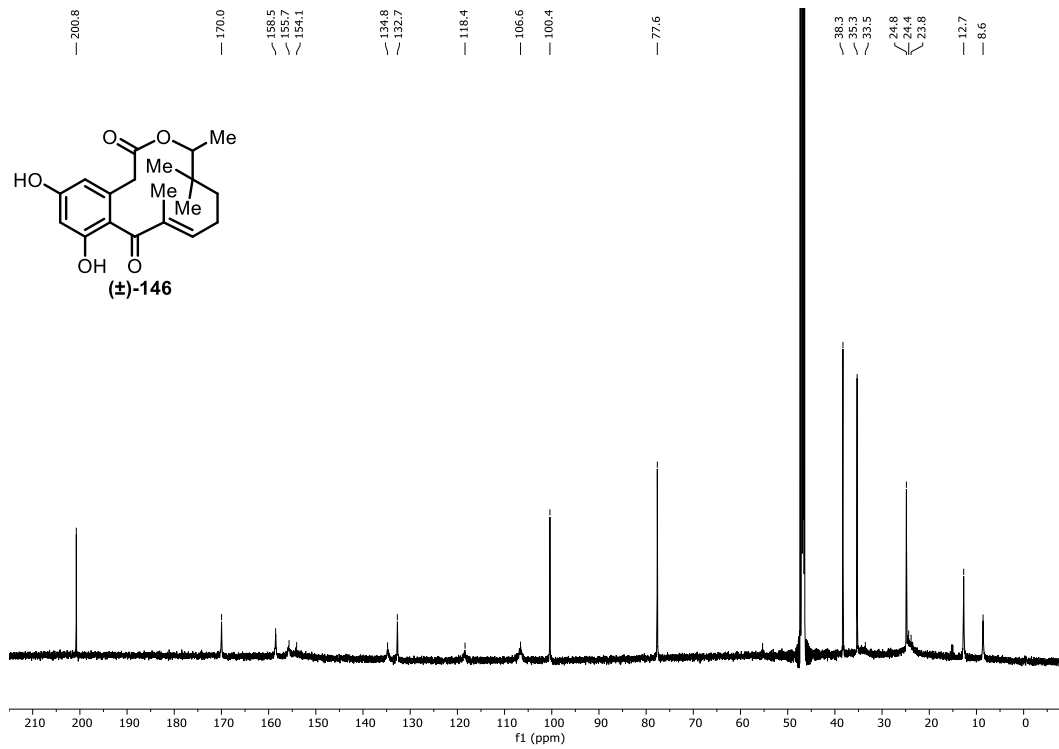


Abbildung 7.39: ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CD_3OD) von Verbindung (±)-146.

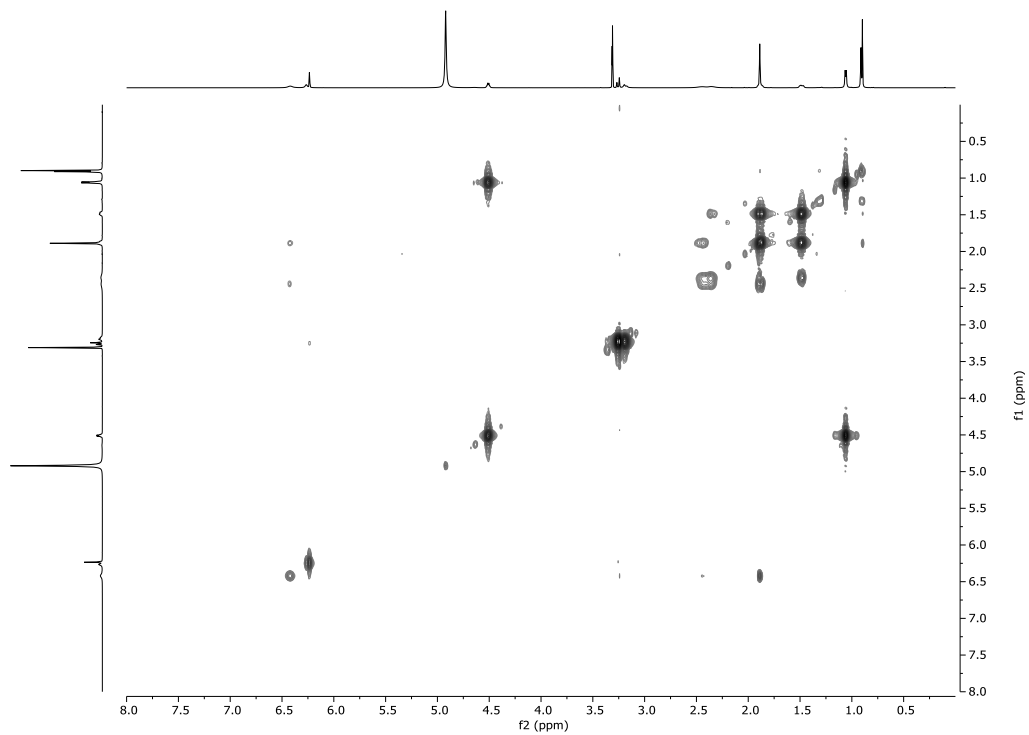


Abbildung 7.40: ^1H - ^1H -COSY-Spektrum (600 MHz, CD_3OD) von Verbindung (±)-146.

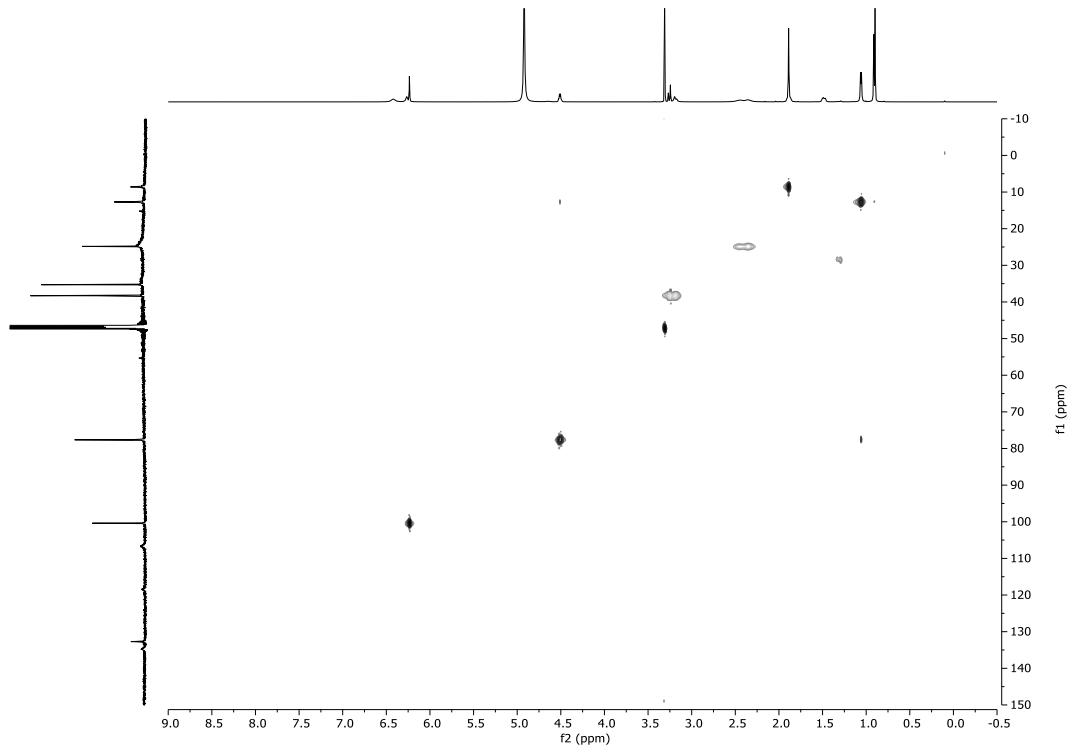


Abbildung 7.41: ^1H - ^{13}C -HSQC-Spektrum (600 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-146.

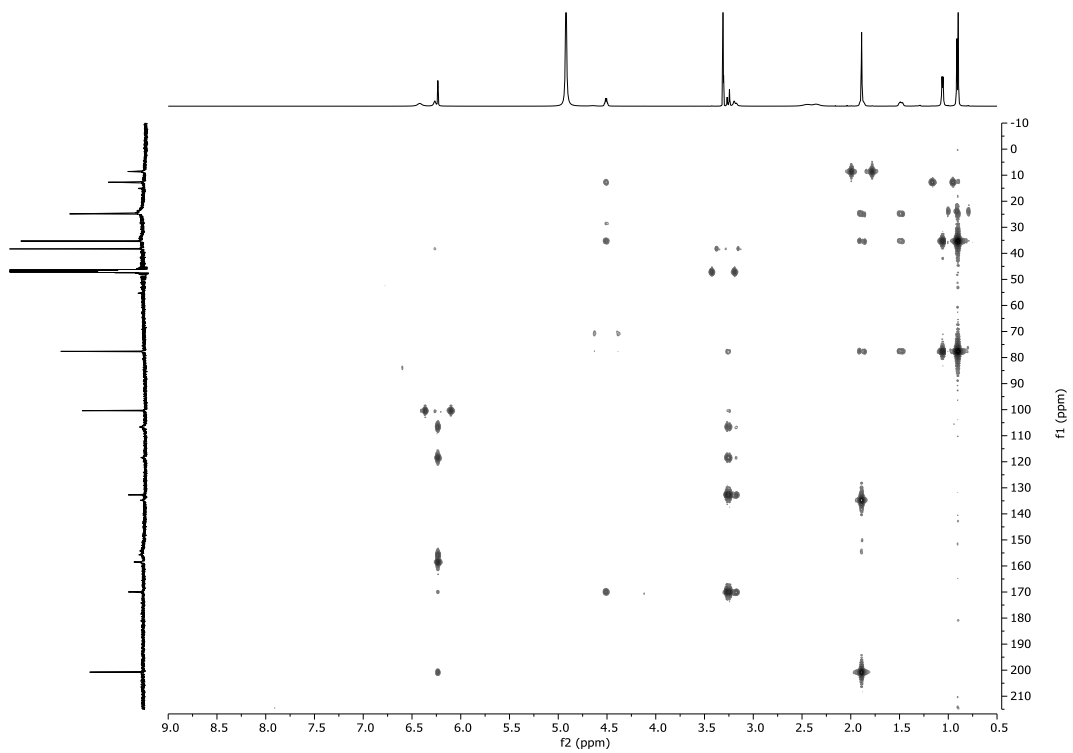


Abbildung 7.42: ^1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum (600 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-146.

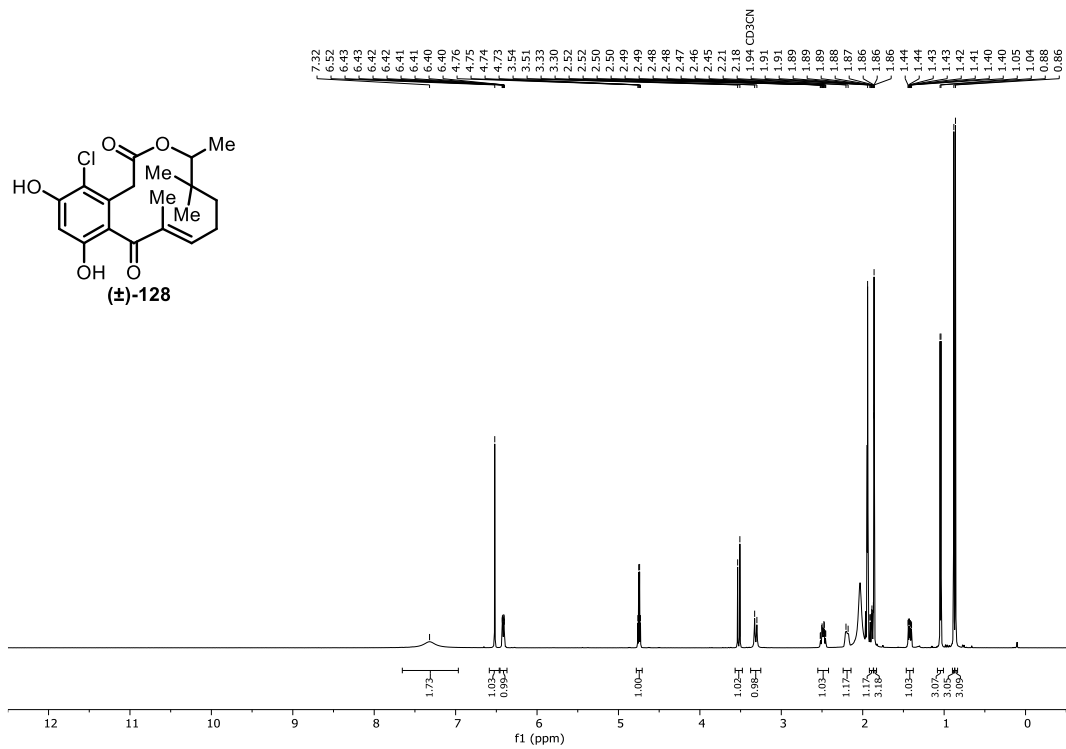


Abbildung 7.43: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz, CD_3CN , 343 K) von Verbindung (\pm)-128.

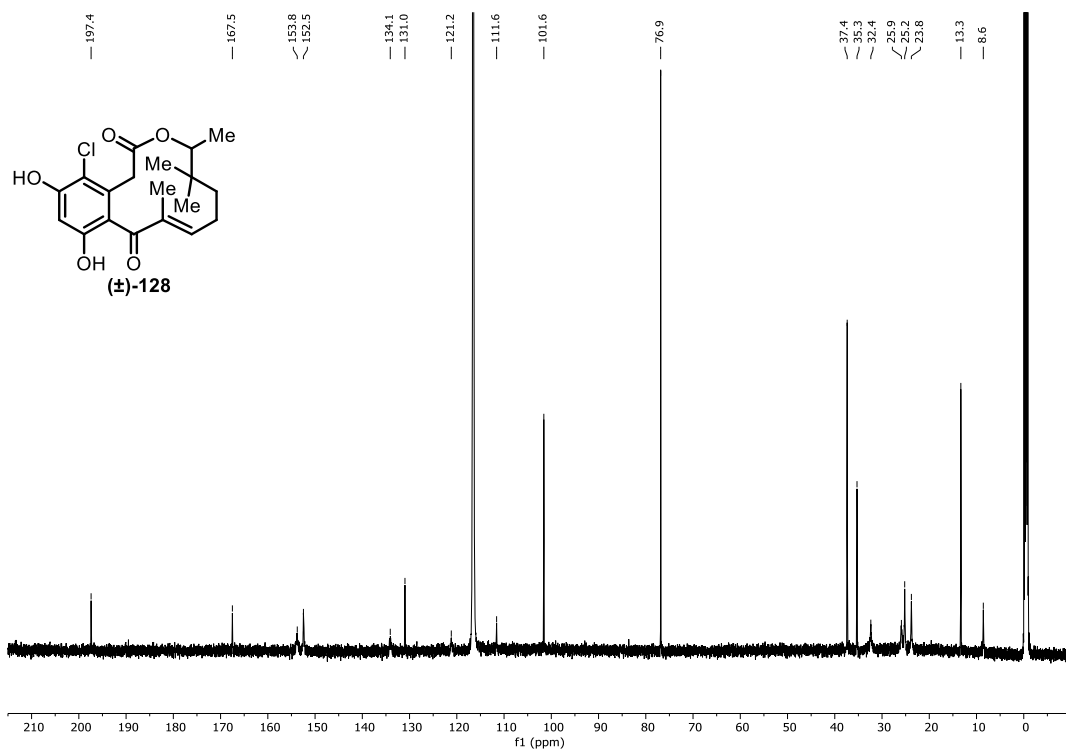


Abbildung 7.44: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (151 MHz, CD_3CN , 293 K) von Verbindung (\pm)-128.

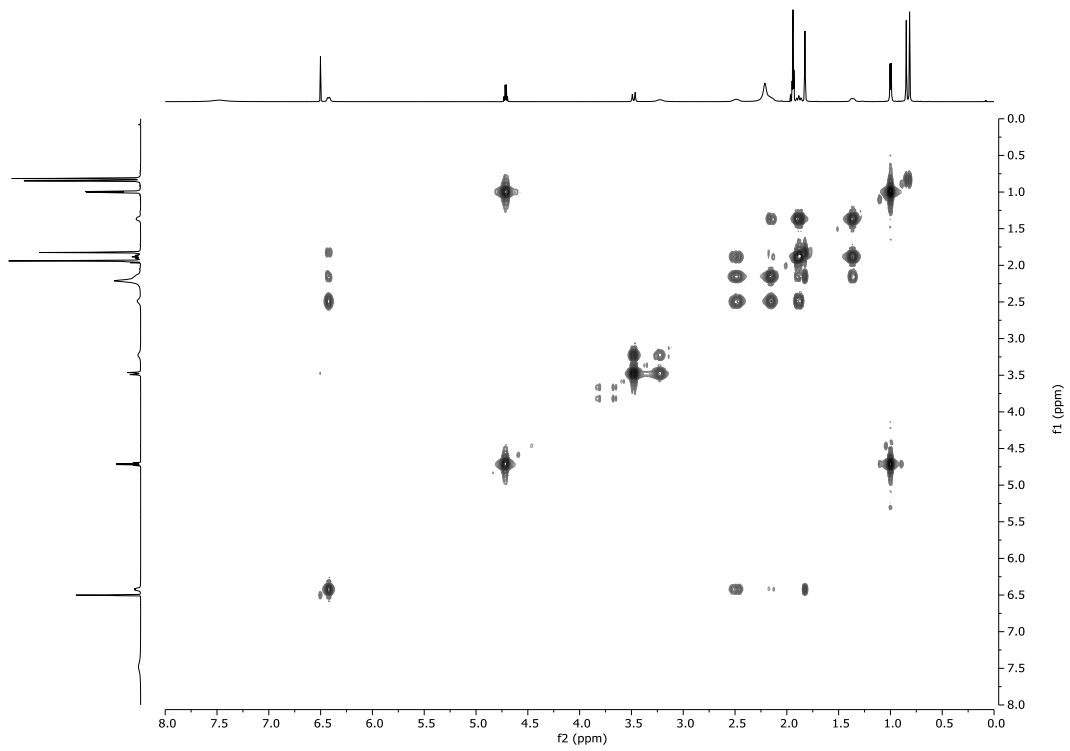


Abbildung 7.45: ^1H - ^1H -COSY-Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-128.

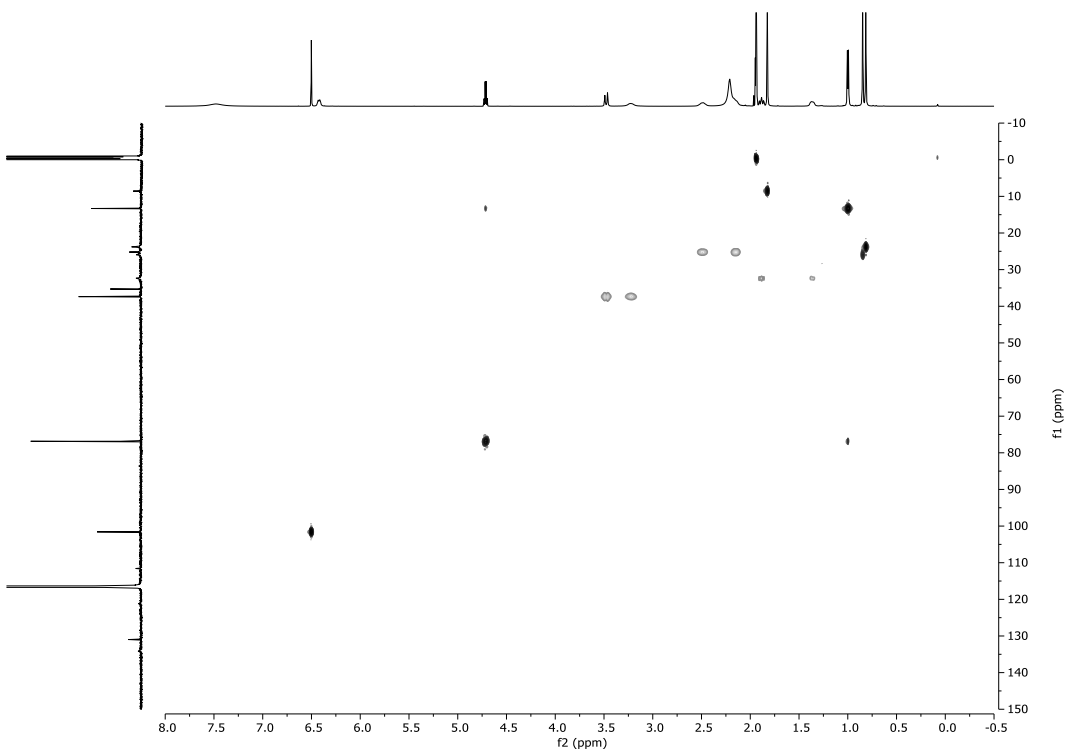


Abbildung 7.46: ^1H - ^{13}C -HSQC-Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-128.

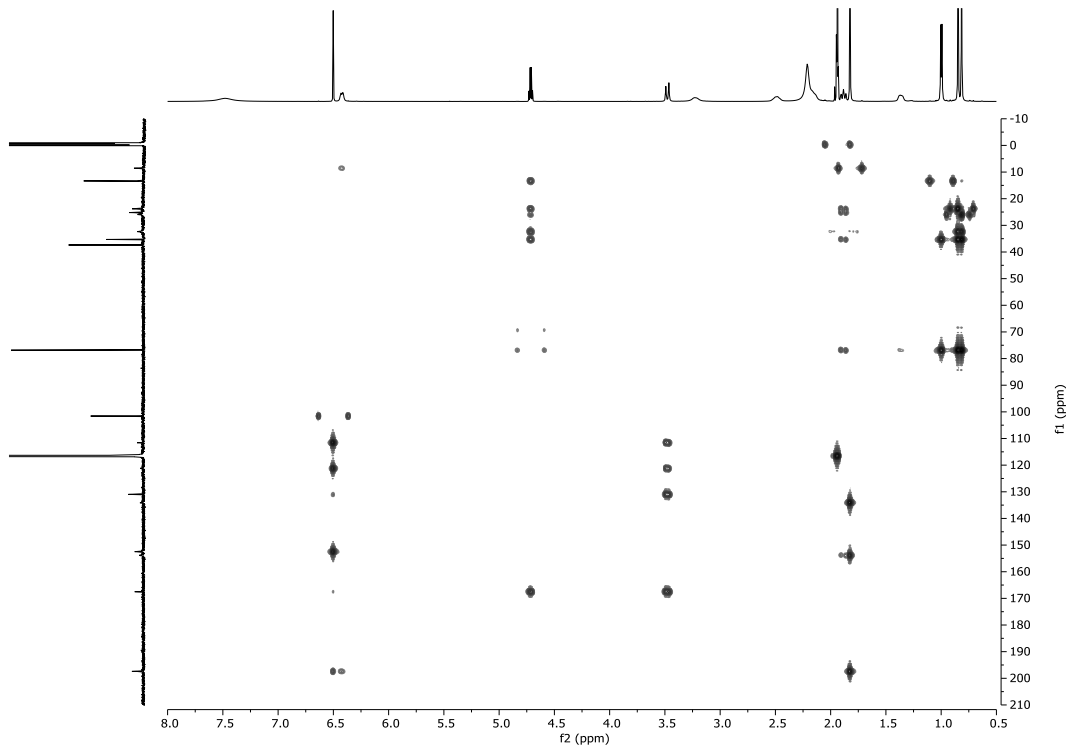


Abbildung 7.47: ^1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-128.

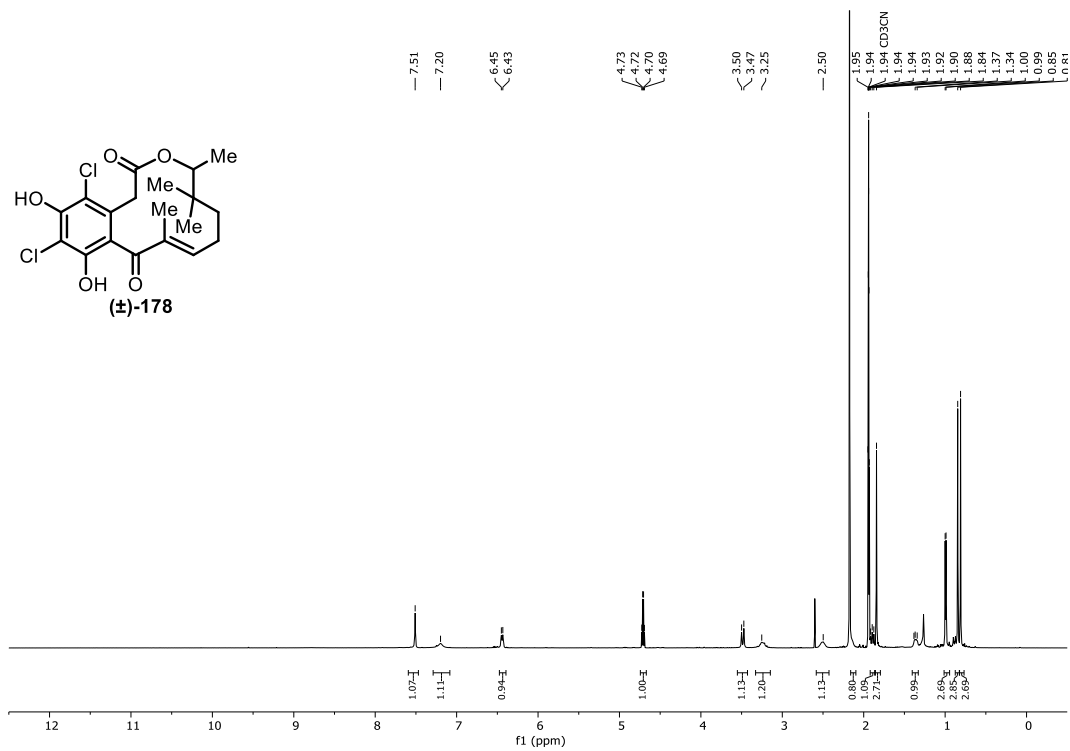


Abbildung 7.48: ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-178.

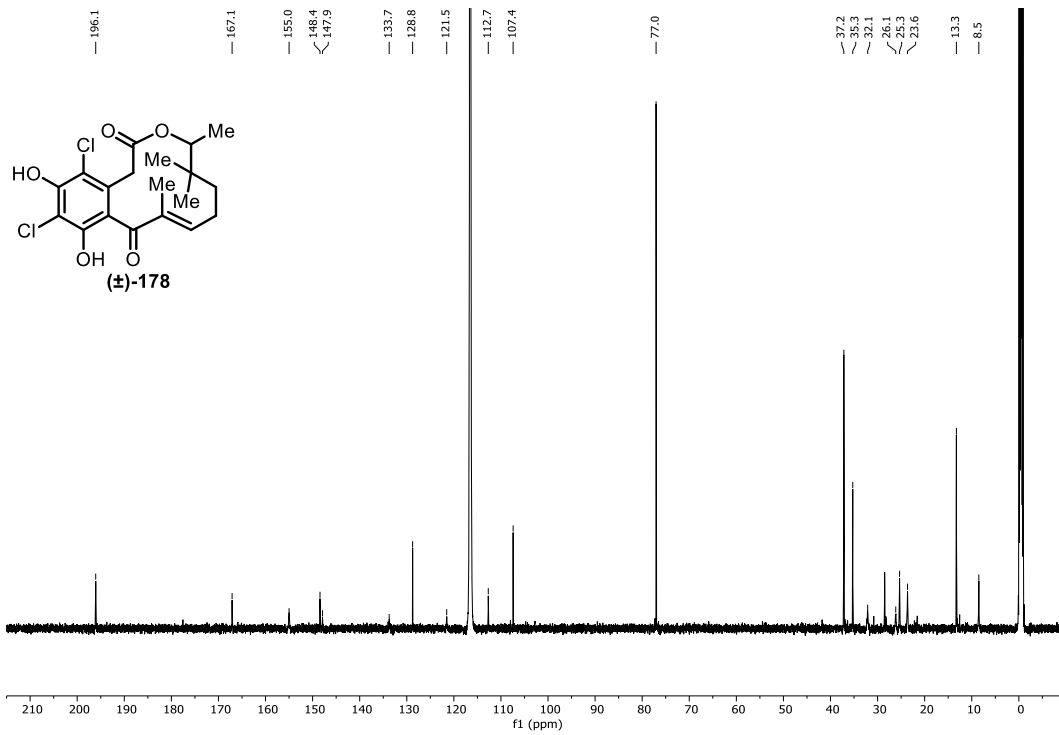


Abbildung 7.49: ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-178.

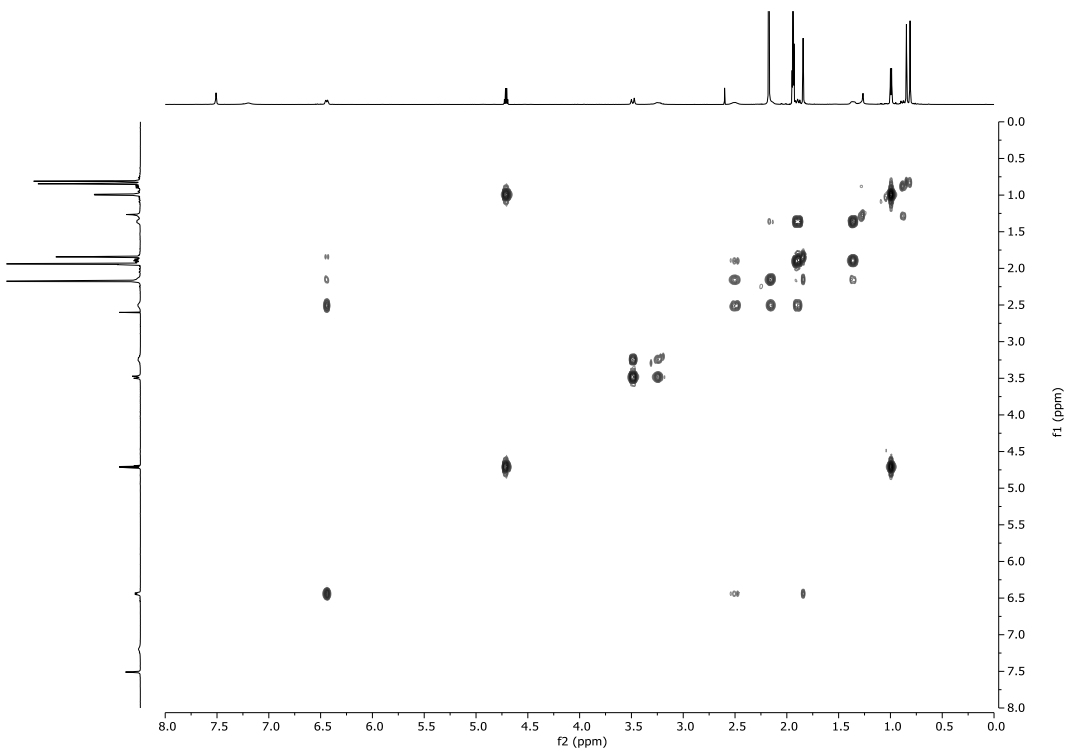


Abbildung 7.50: ^1H - ^1H -COSY-Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-178.

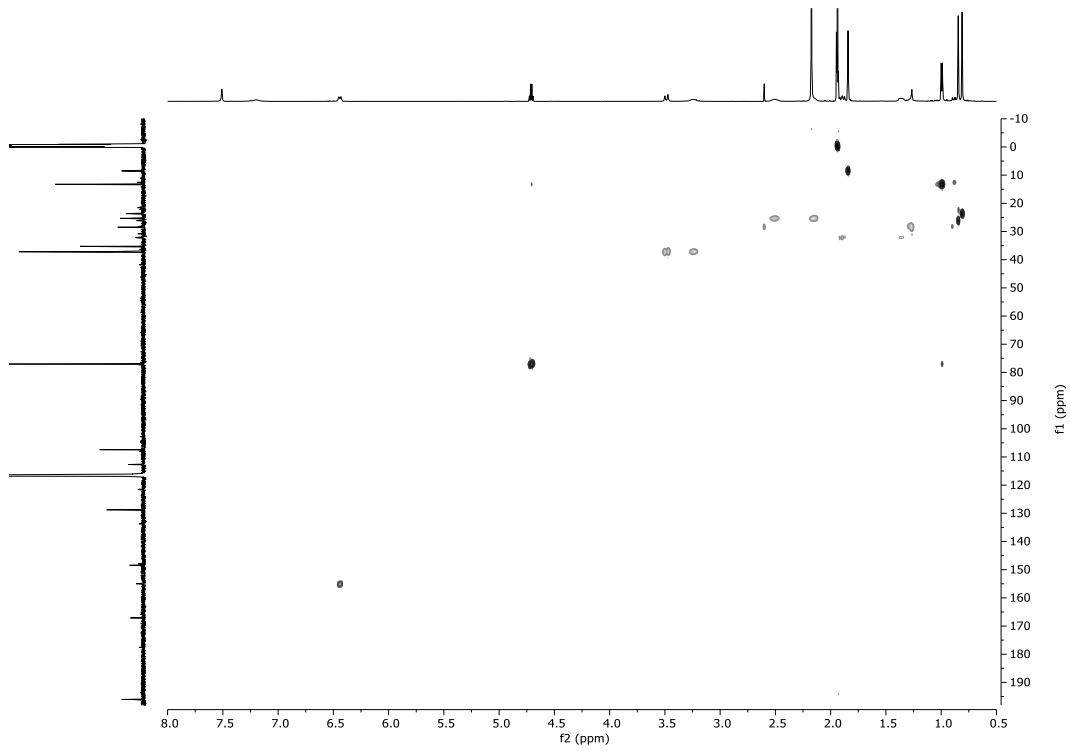


Abbildung 7.51: ^1H - ^{13}C -HSQC-Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-178.

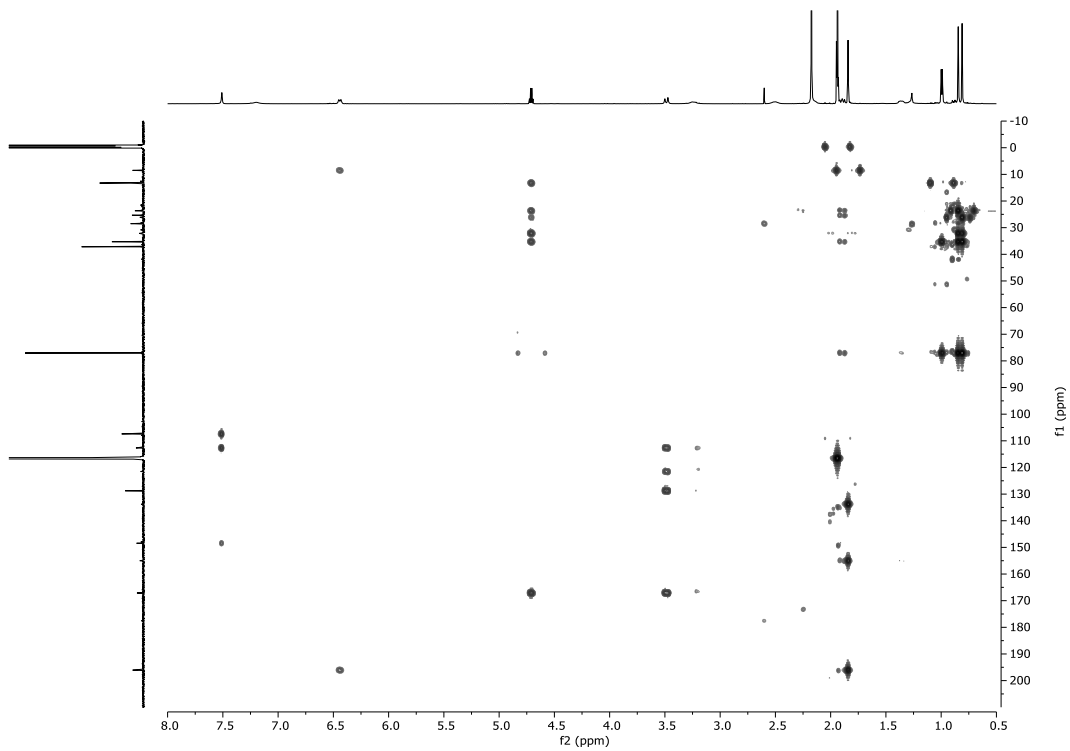


Abbildung 7.52: ^1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-178.

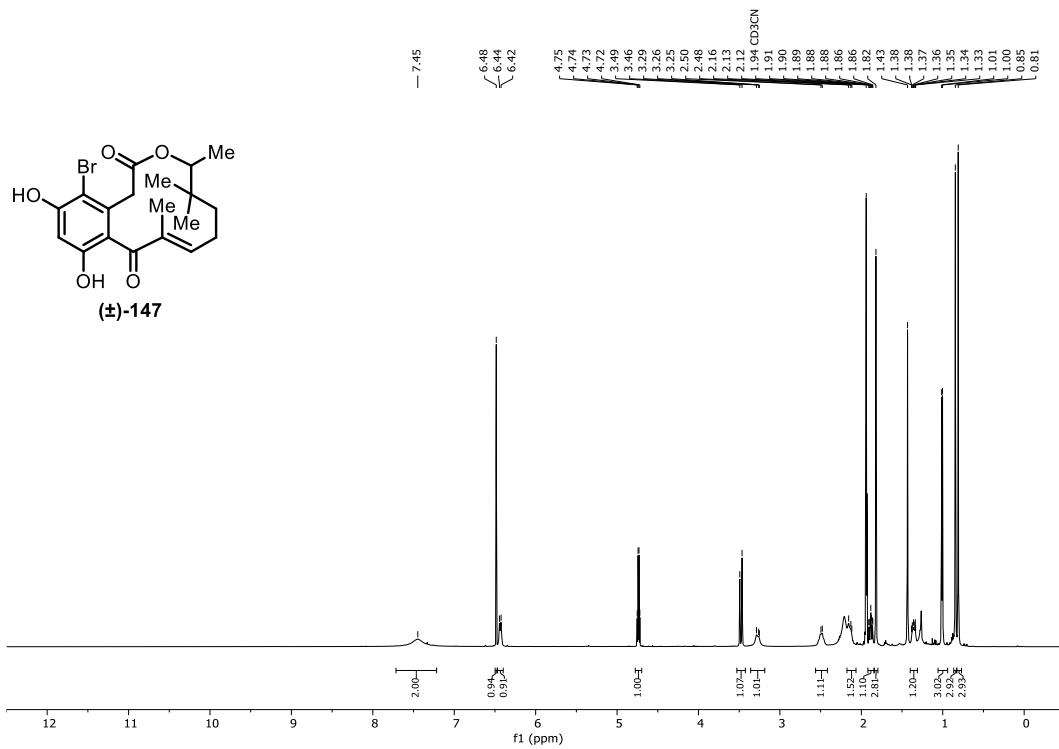


Abbildung 7.53: ¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CD₃CN) von Verbindung (±)-147.

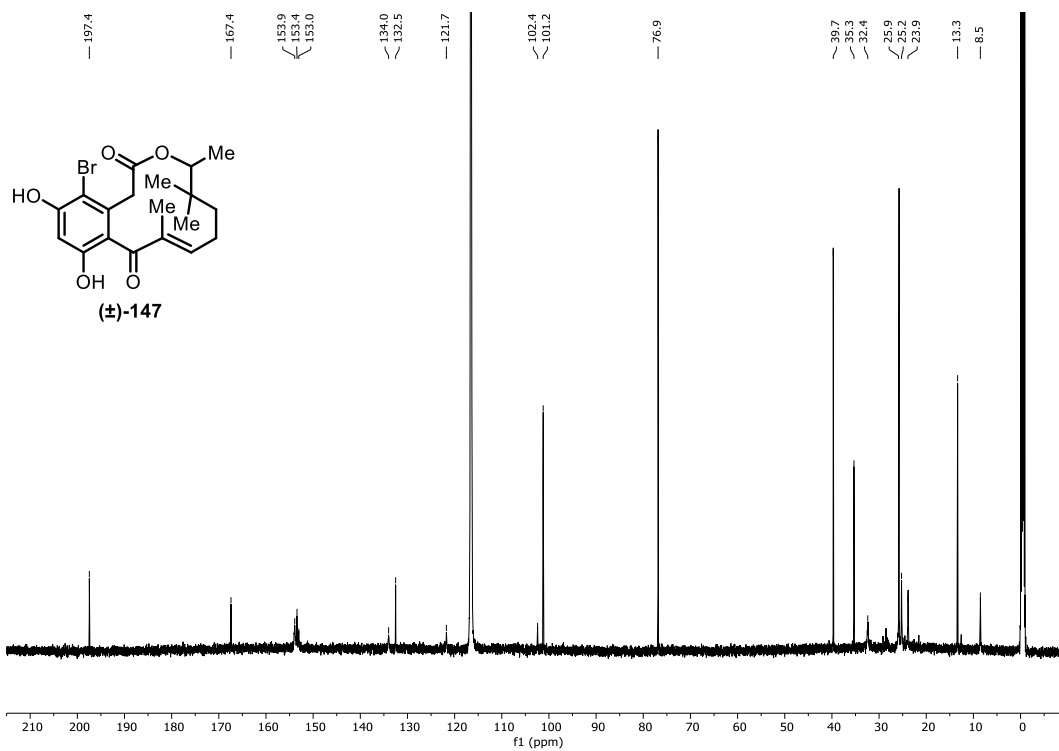


Abbildung 7.54: ¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CD₃CN) von Verbindung (±)-147.

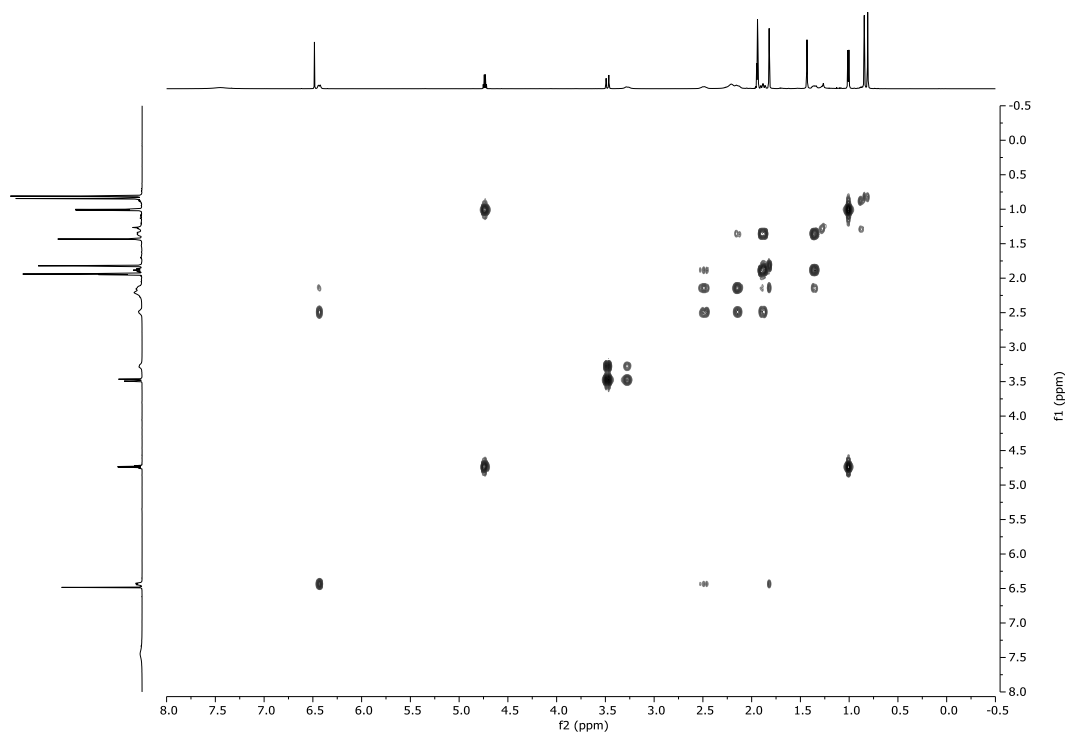


Abbildung 7.55: ^1H - ^1H -COSY-Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-147.

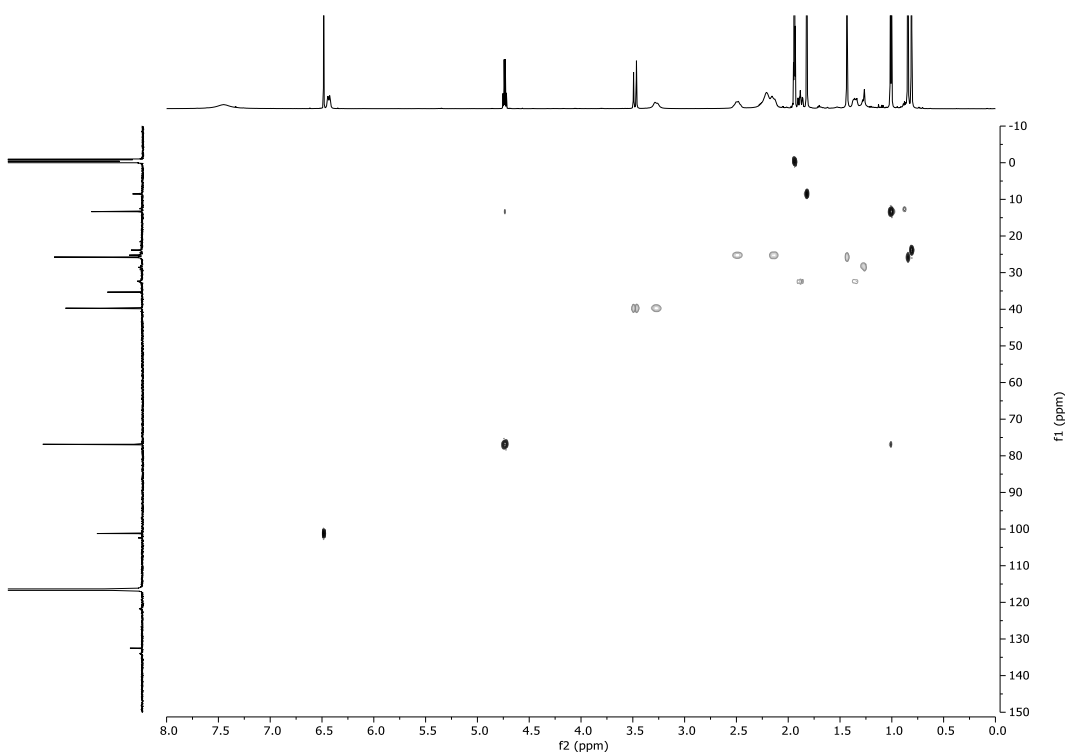


Abbildung 7.56: ^1H - ^{13}C -HSQC-Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-147.

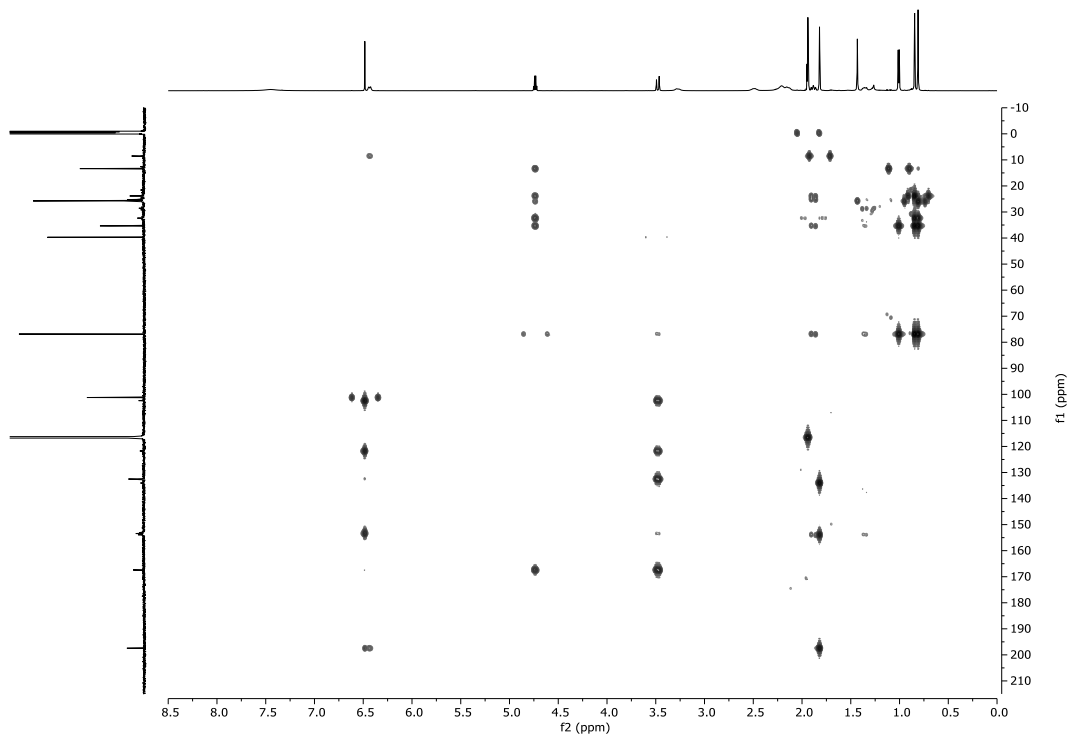


Abbildung 7.57: ^1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-147.

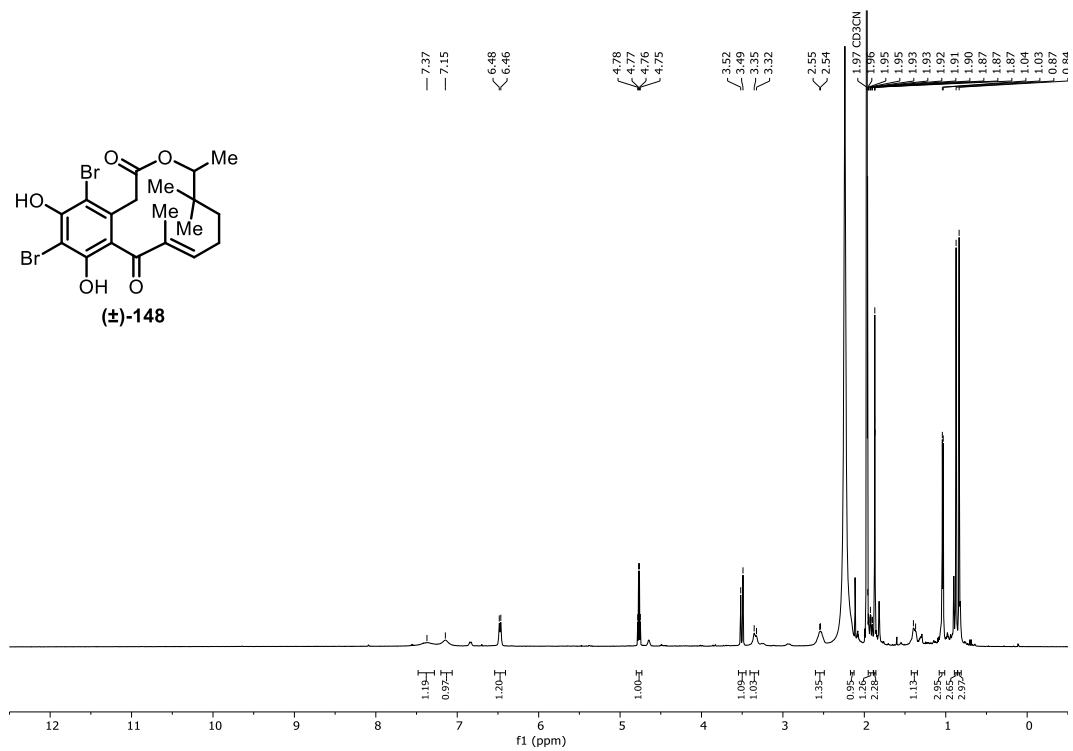


Abbildung 7.58: ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-148.

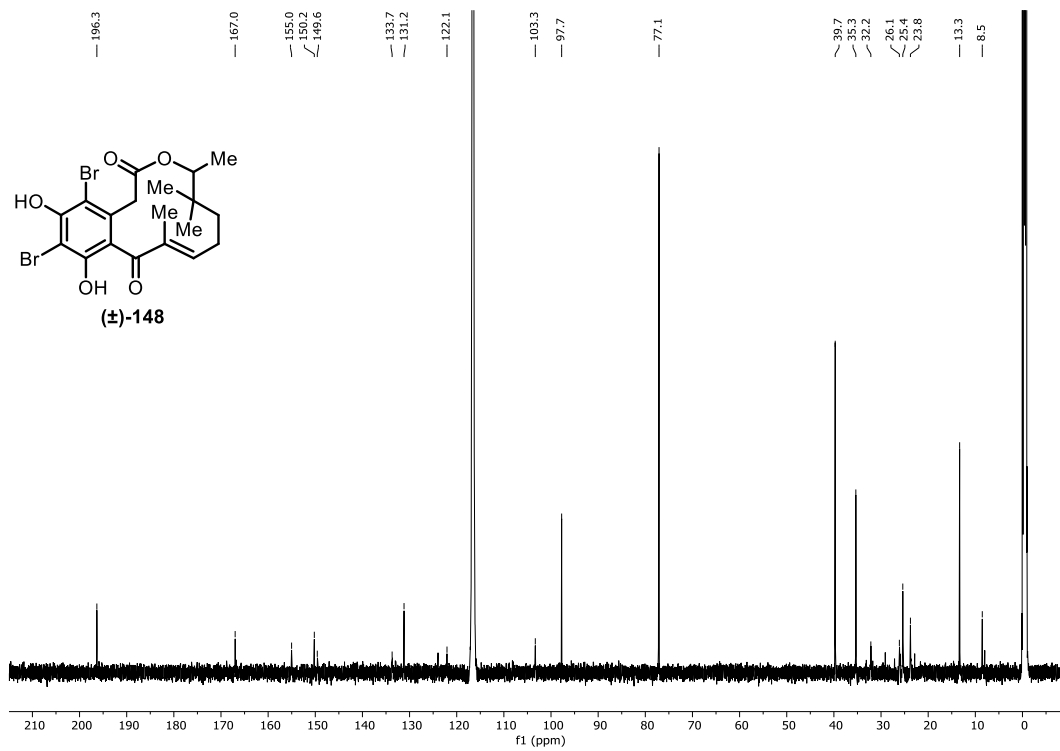


Abbildung 7.59: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (151 MHz, CD_3CN) von Verbindung (±)-148.

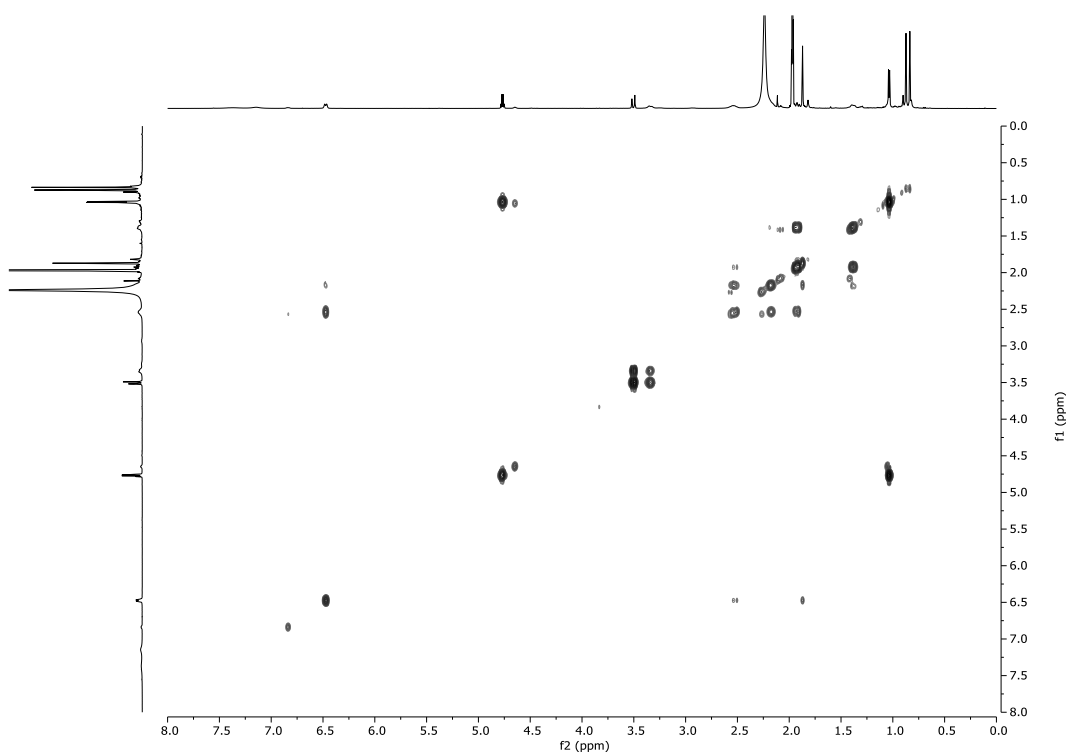


Abbildung 7.60: $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ -Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (±)-148.

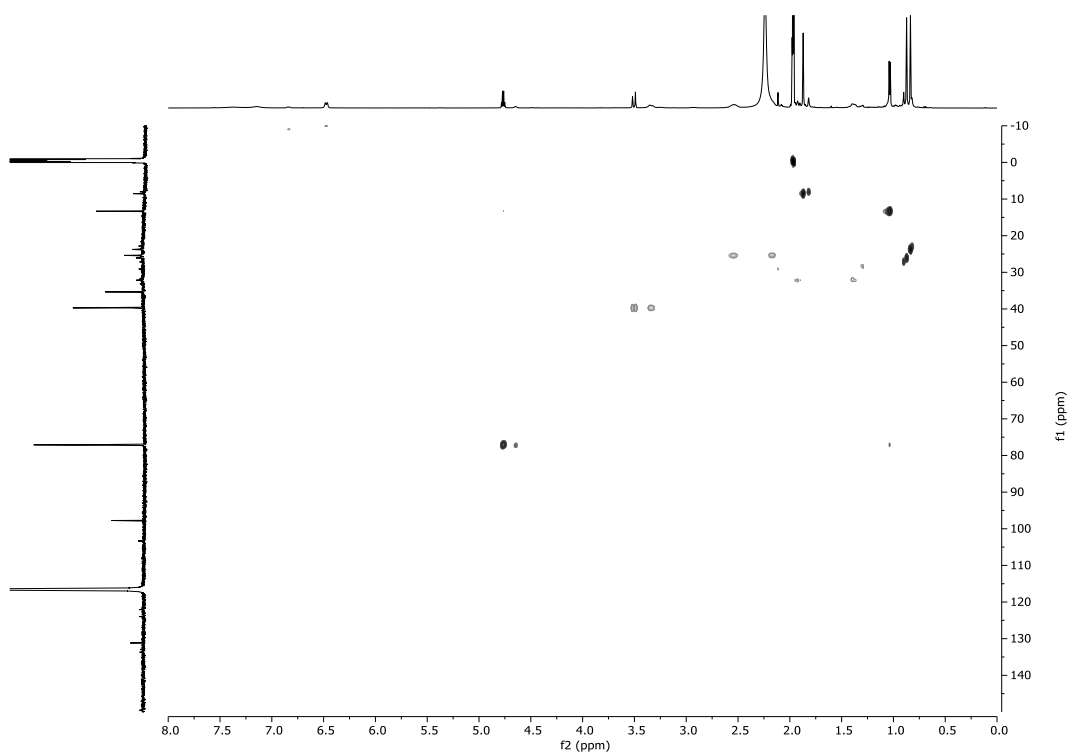


Abbildung 7.61: ^1H - ^{13}C -HSQC-Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-148.

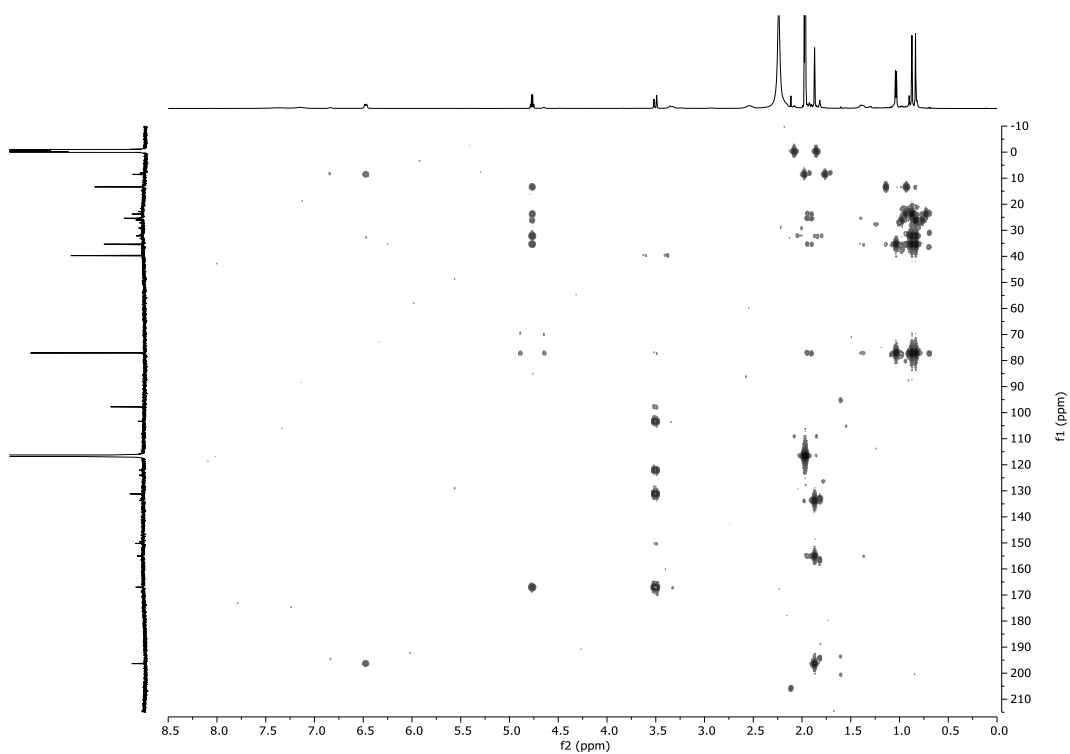


Abbildung 7.62: ^1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-148.

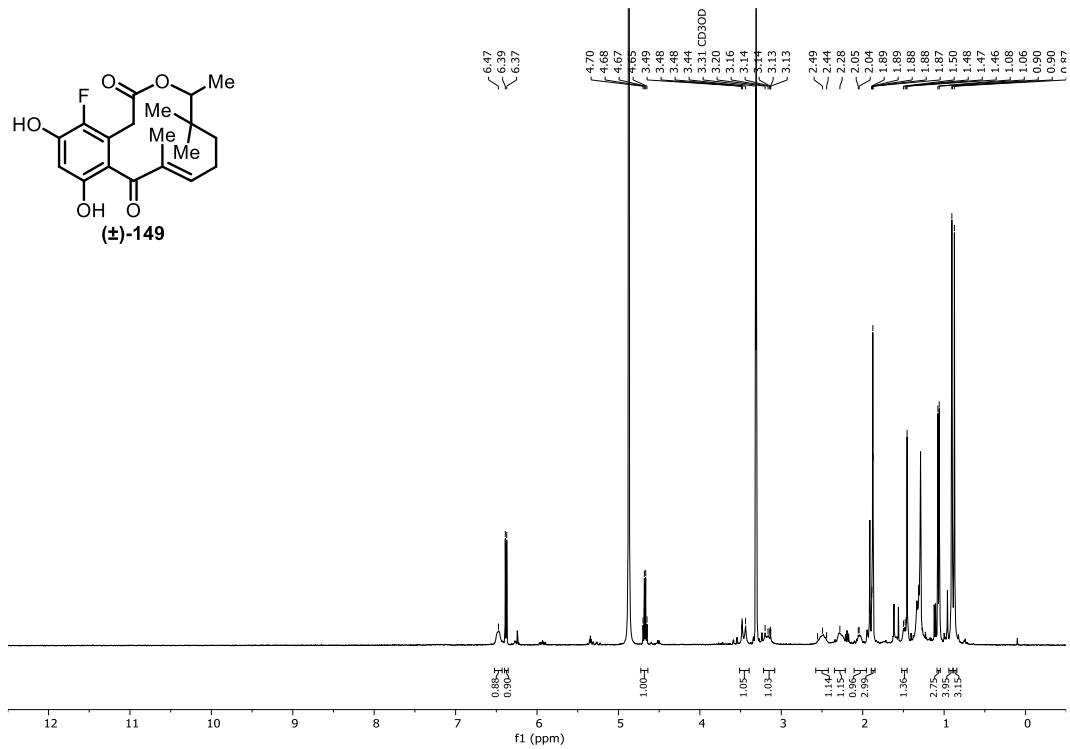


Abbildung 7.63: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CD₃OD) von Verbindung (±)-149.

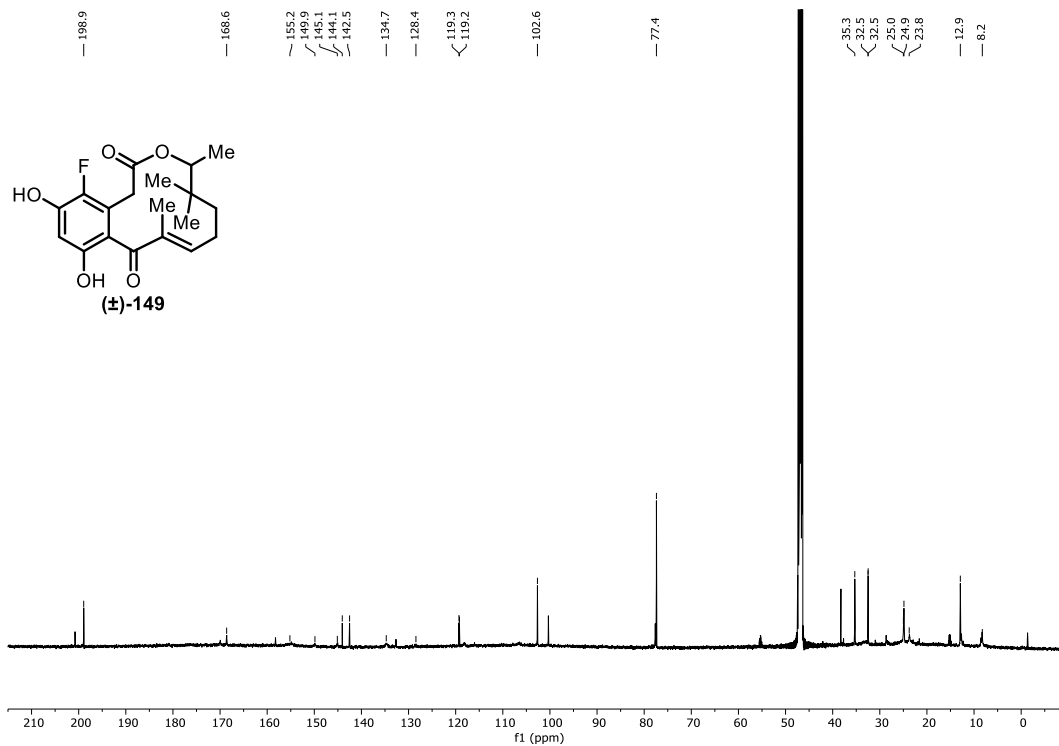


Abbildung 7.64: ¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CD₃OD) von Verbindung (±)-149.

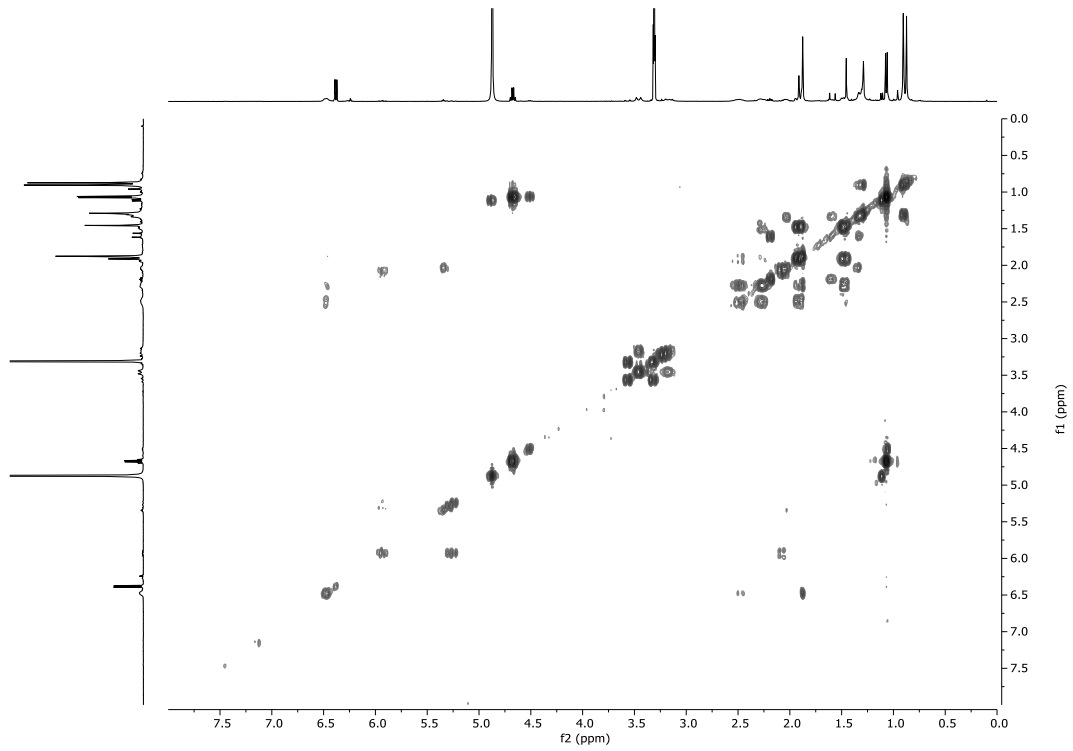


Abbildung 7.65: ^1H - ^1H -COSY-Spektrum (400 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-149.

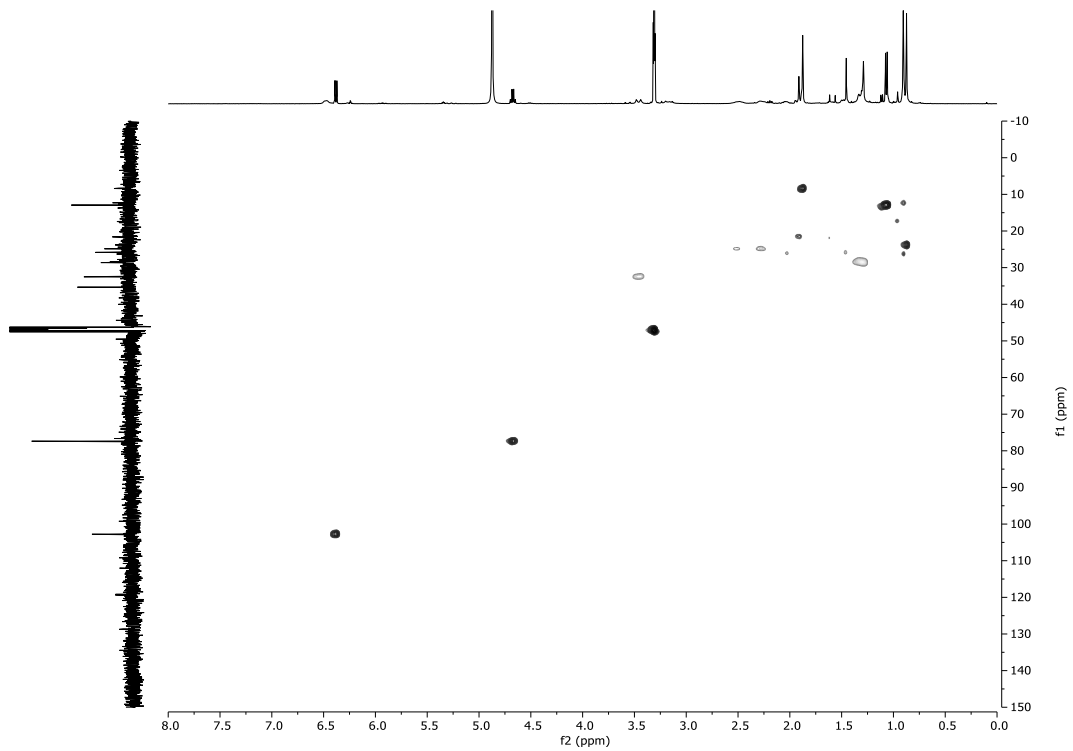


Abbildung 7.66: ^1H - ^{13}C -HSQC-Spektrum (400 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-149.

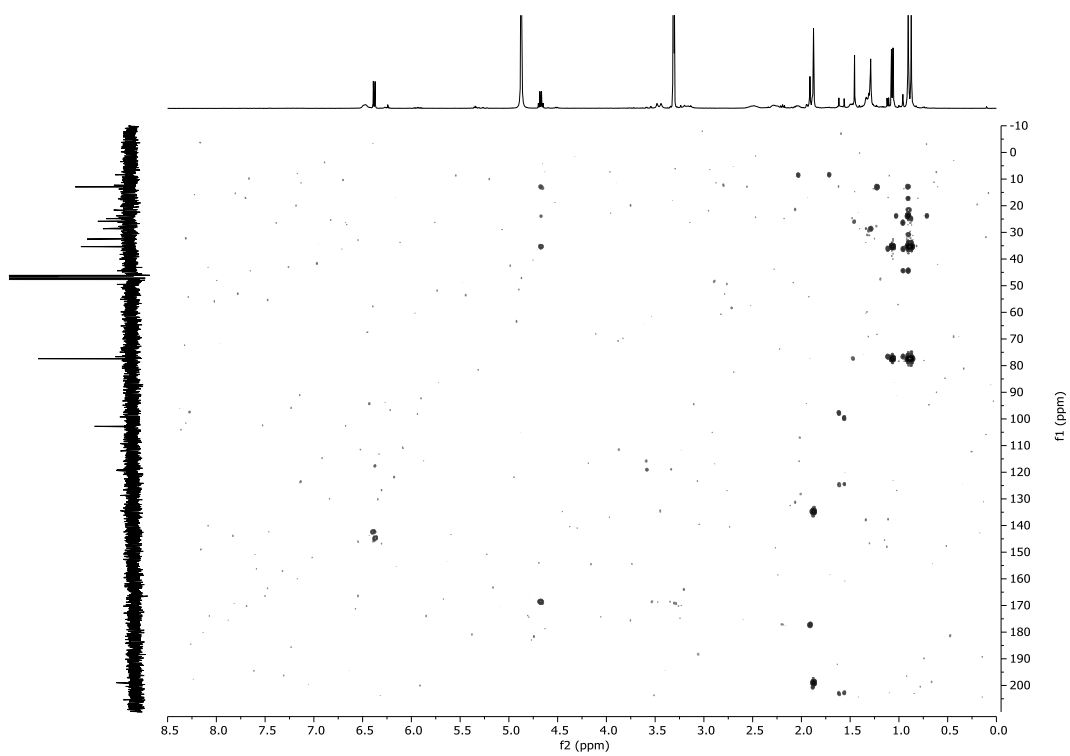


Abbildung 7.67: ^1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum (400 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-149.

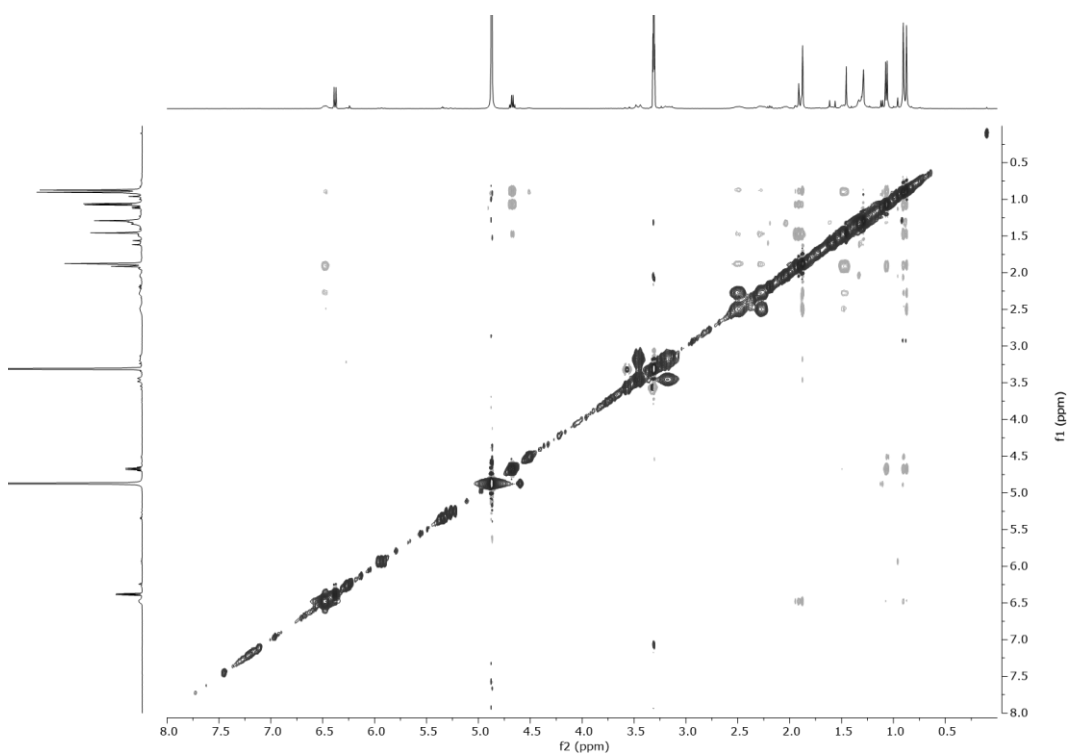


Abbildung 7.68: ^1H - ^1H -NOESY-Spektrum (400 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-149.

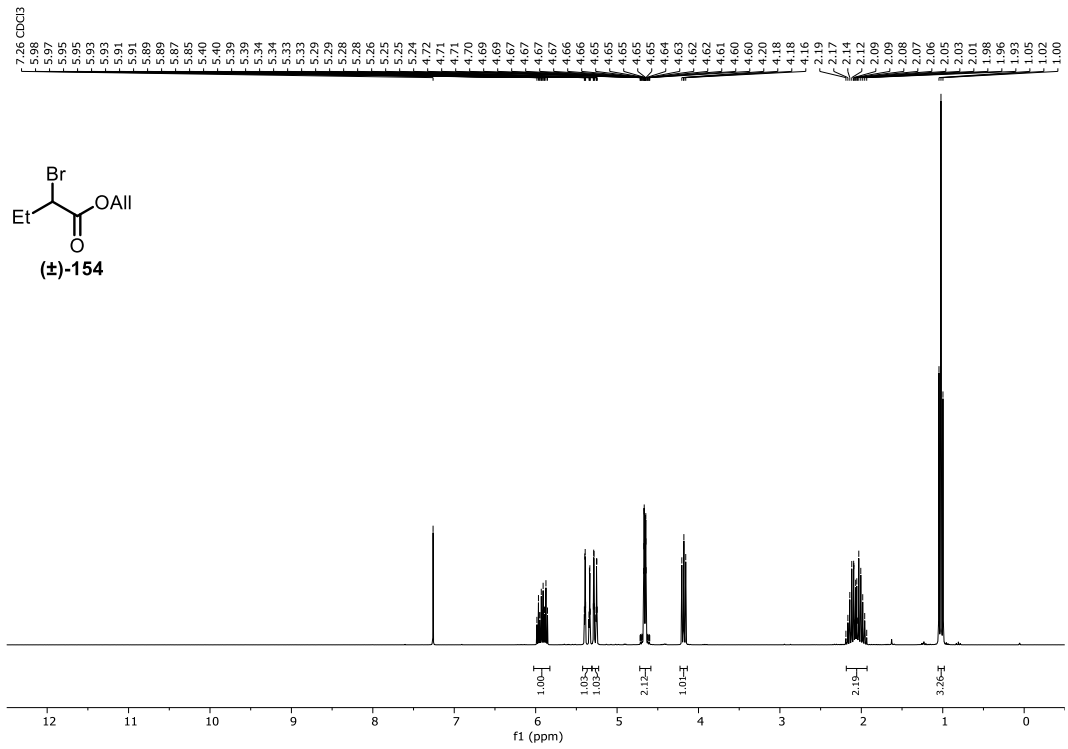


Abbildung 7.69: ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-154.

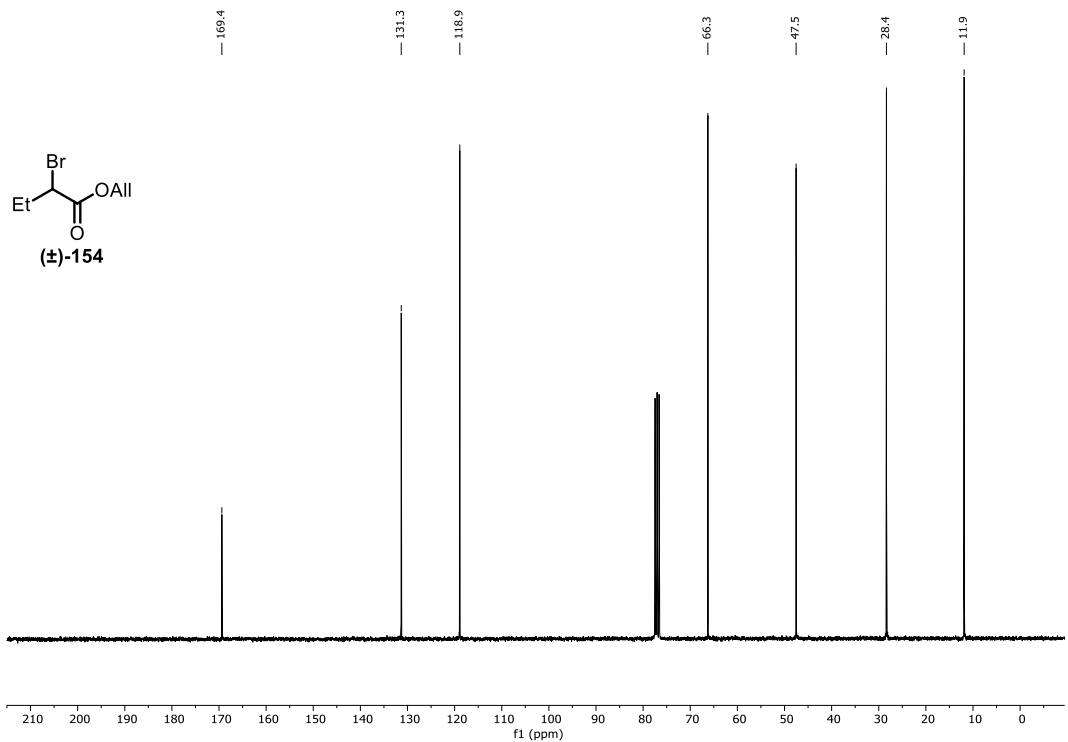


Abbildung 7.70: ¹³C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-154.

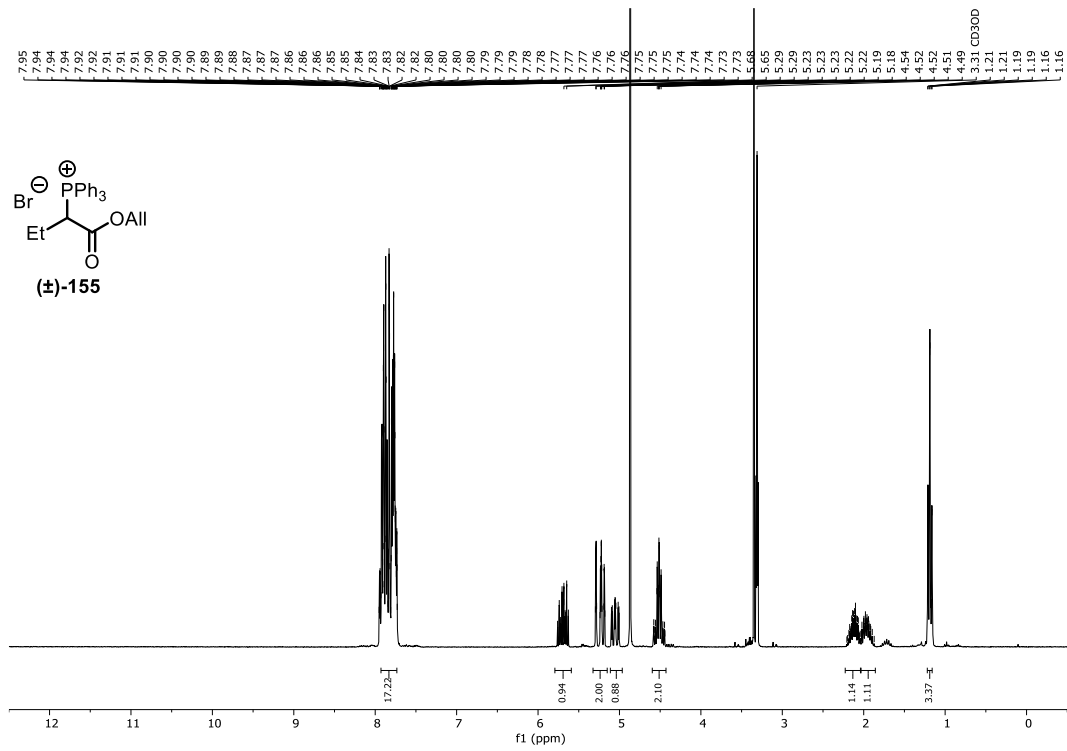


Abbildung 7.71: ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-155.

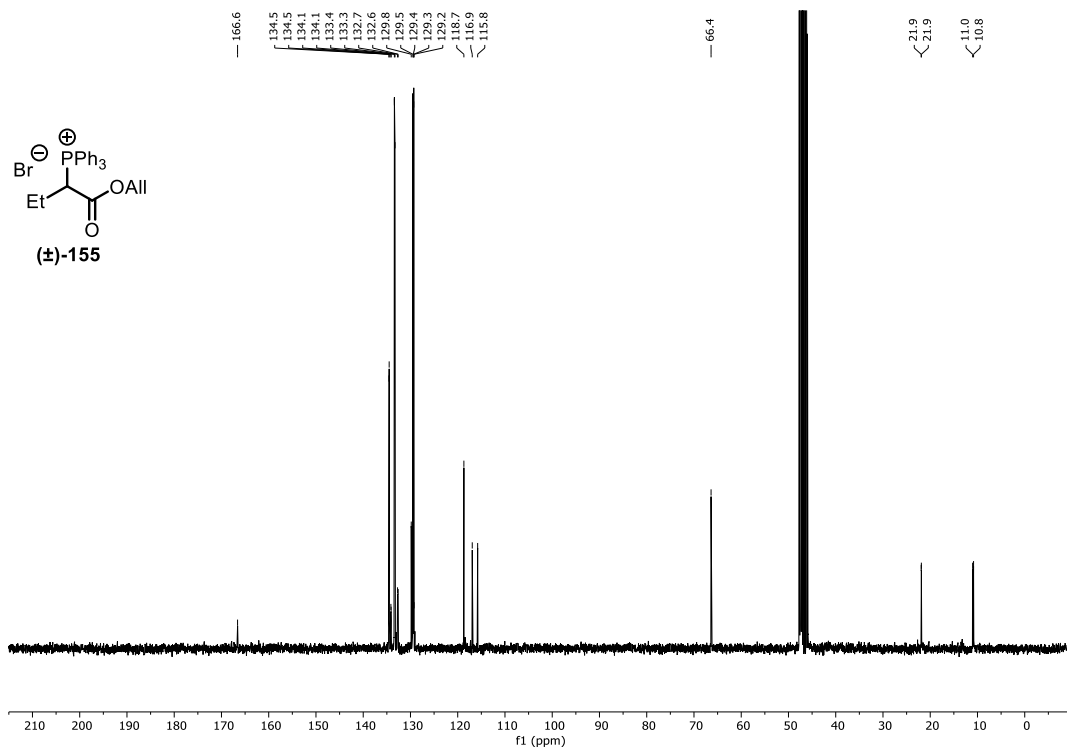


Abbildung 7.72: ^{13}C -NMR-Spektrum (75.5 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-155.

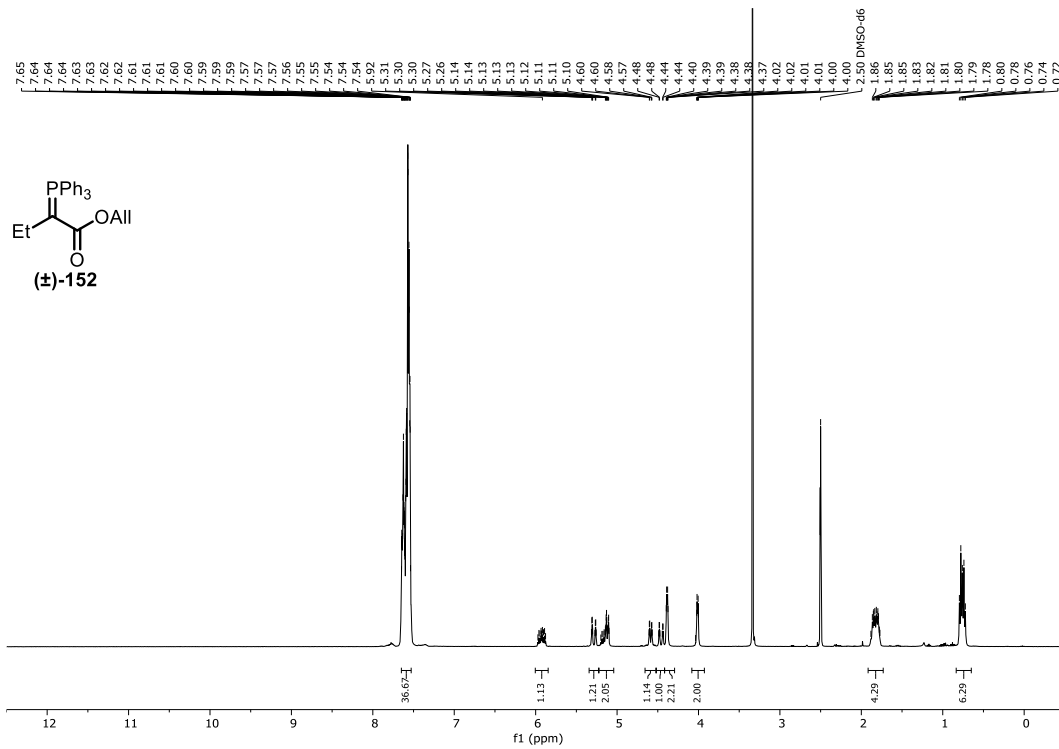


Abbildung 7.73: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*₆) von Verbindung 152.

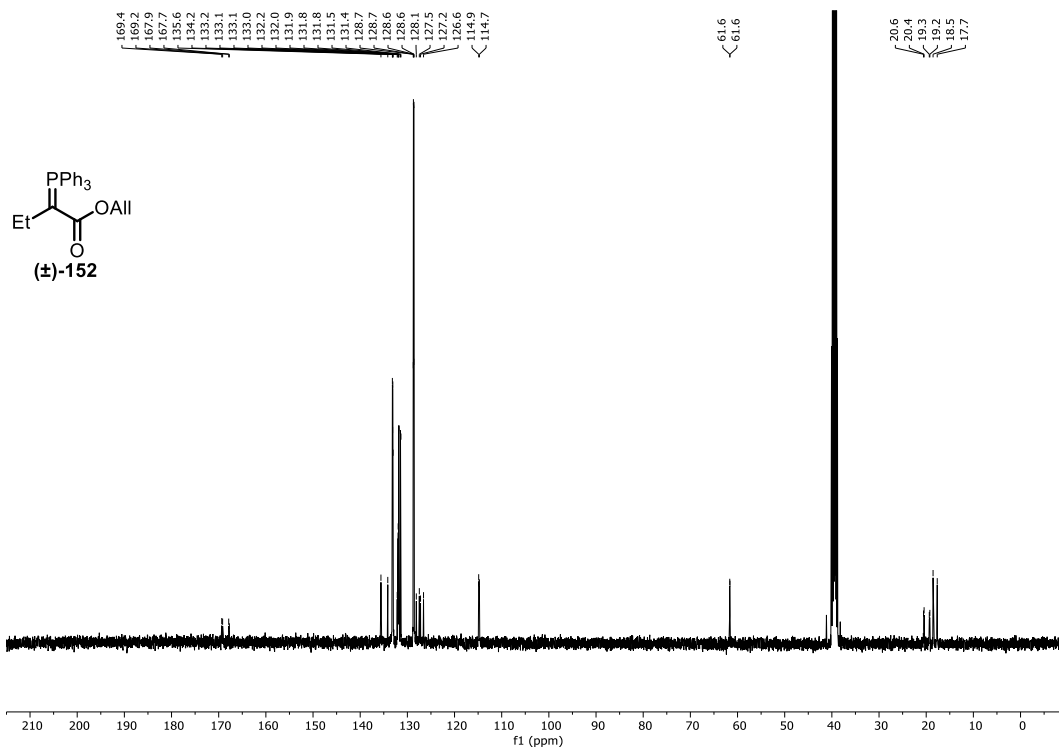


Abbildung 7.74: ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*₆) von Verbindung 152.

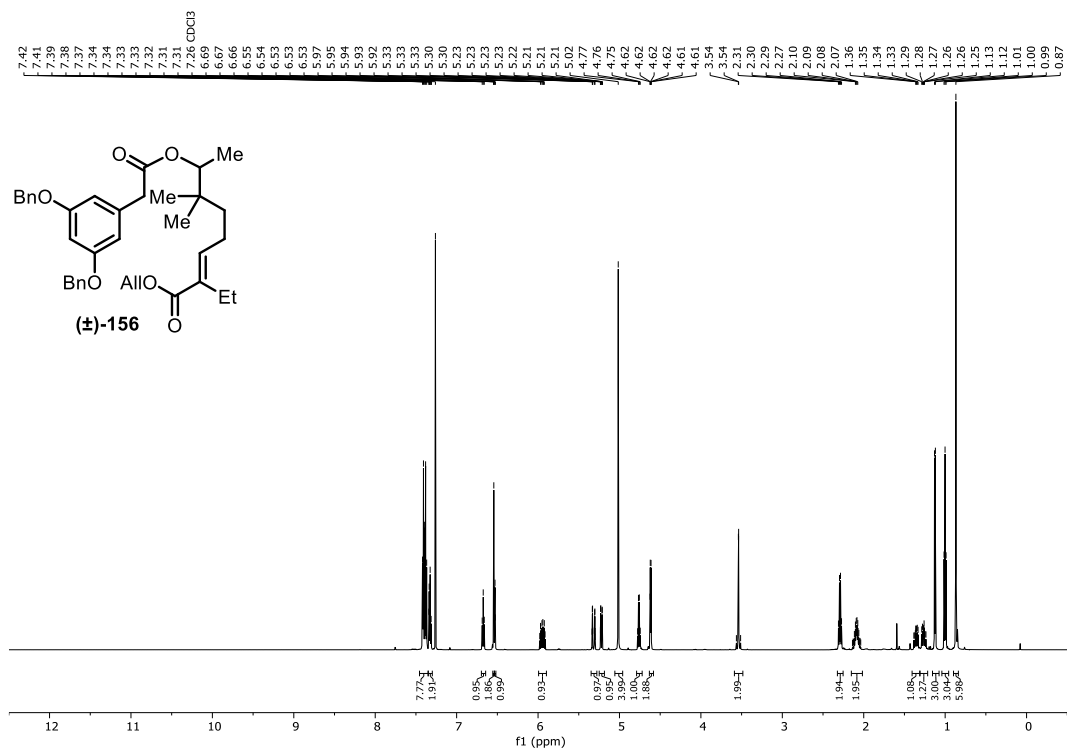


Abbildung 7.75: ¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-156.

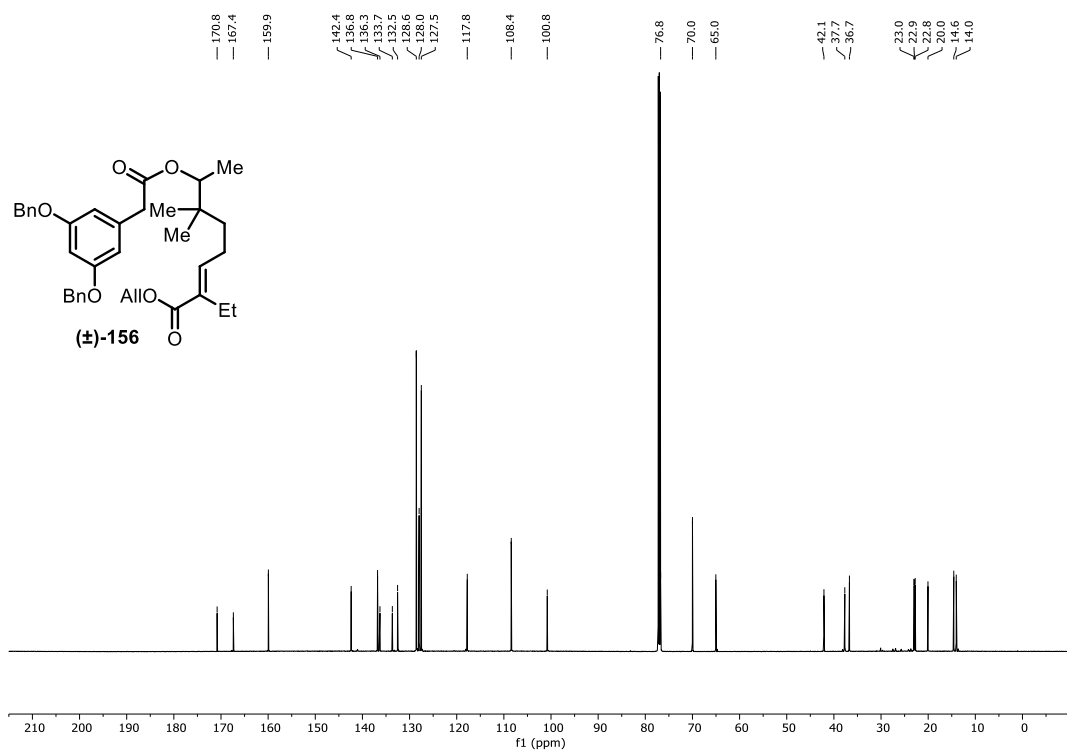


Abbildung 7.76: ¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-156.

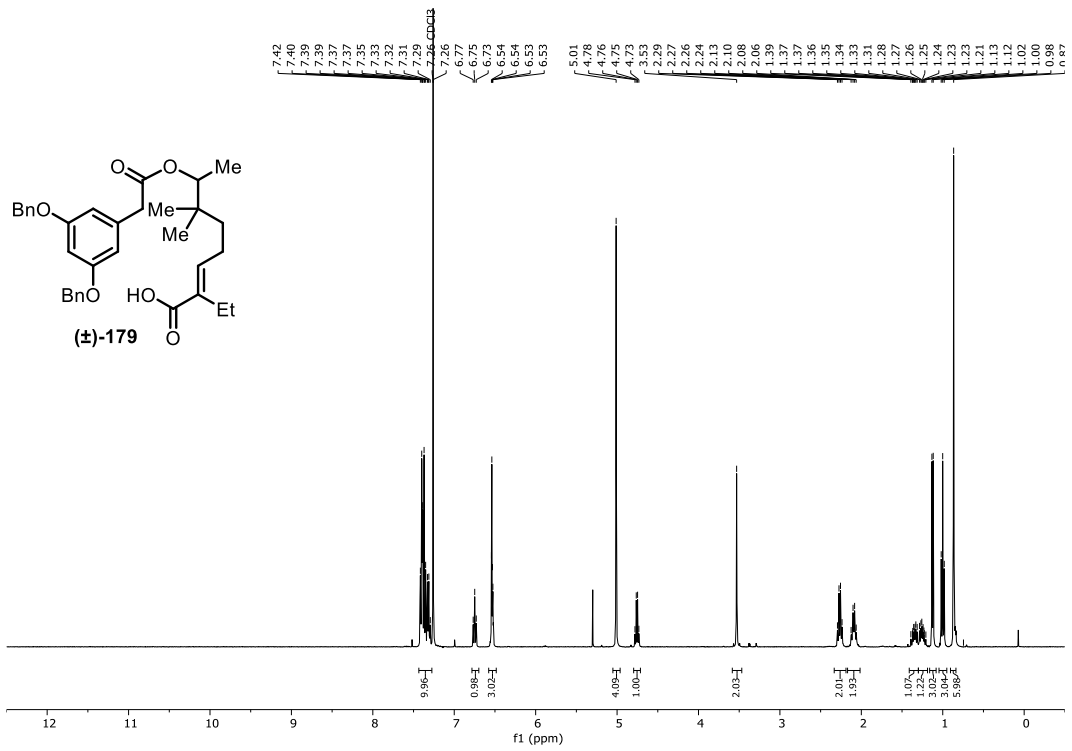


Abbildung 7.77: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-179.

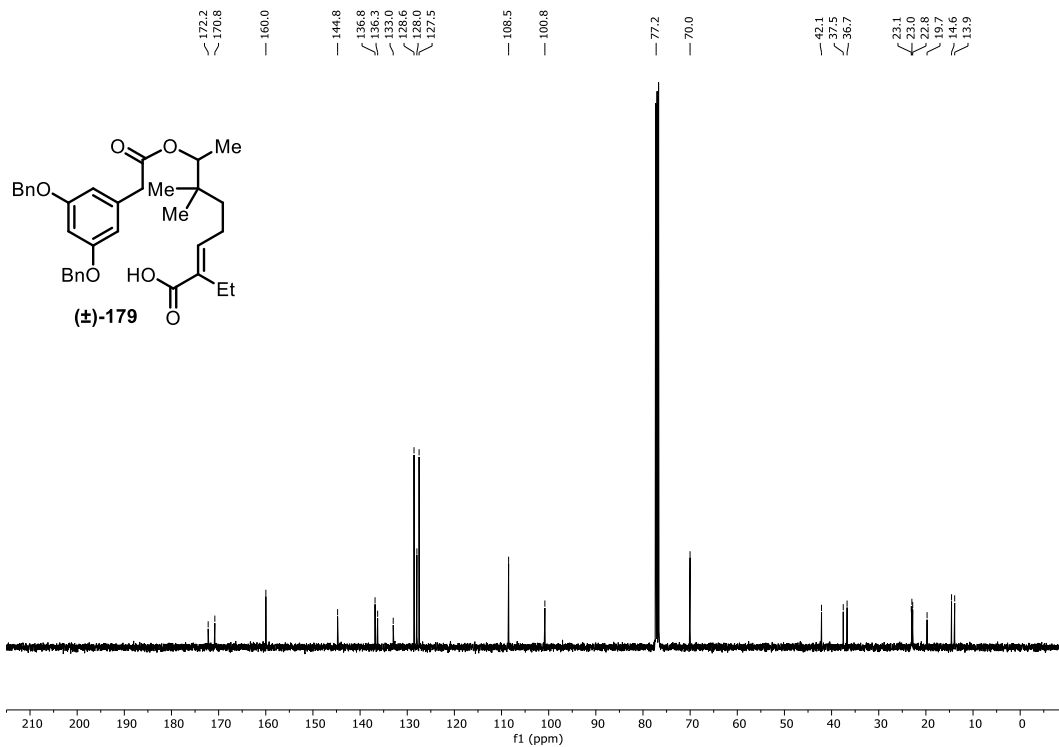


Abbildung 7.78: ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃) der Verbindung (±)-179.

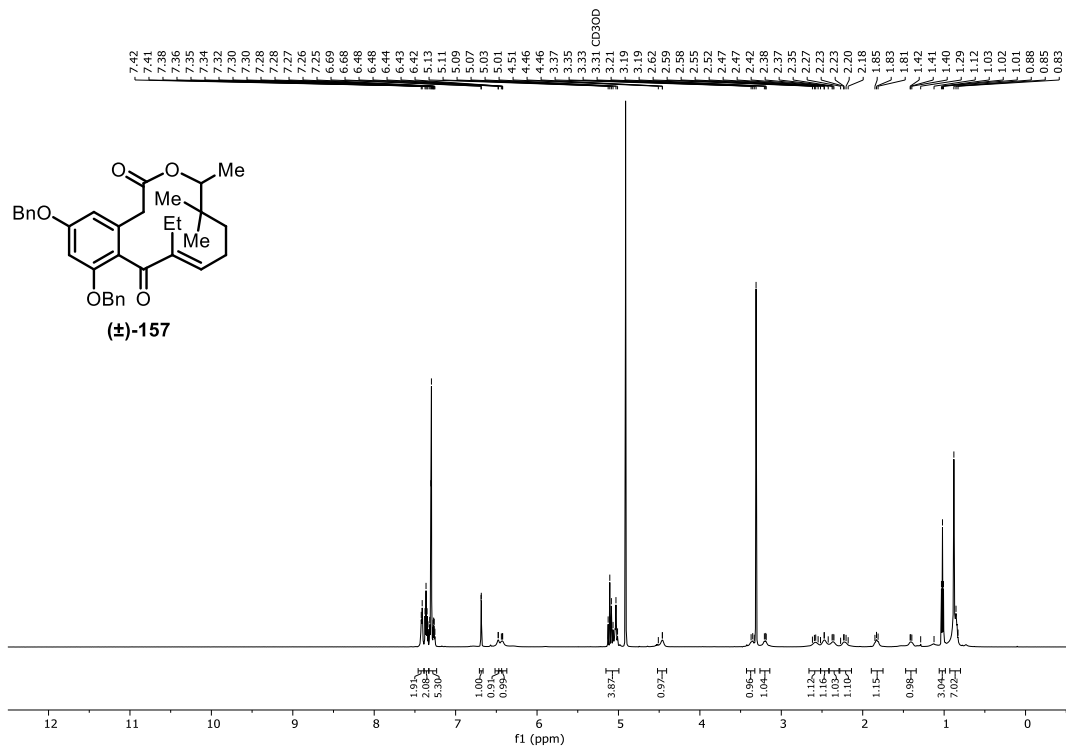


Abbildung 7.79: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz, CD_3OD) von Verbindung (±)-157.

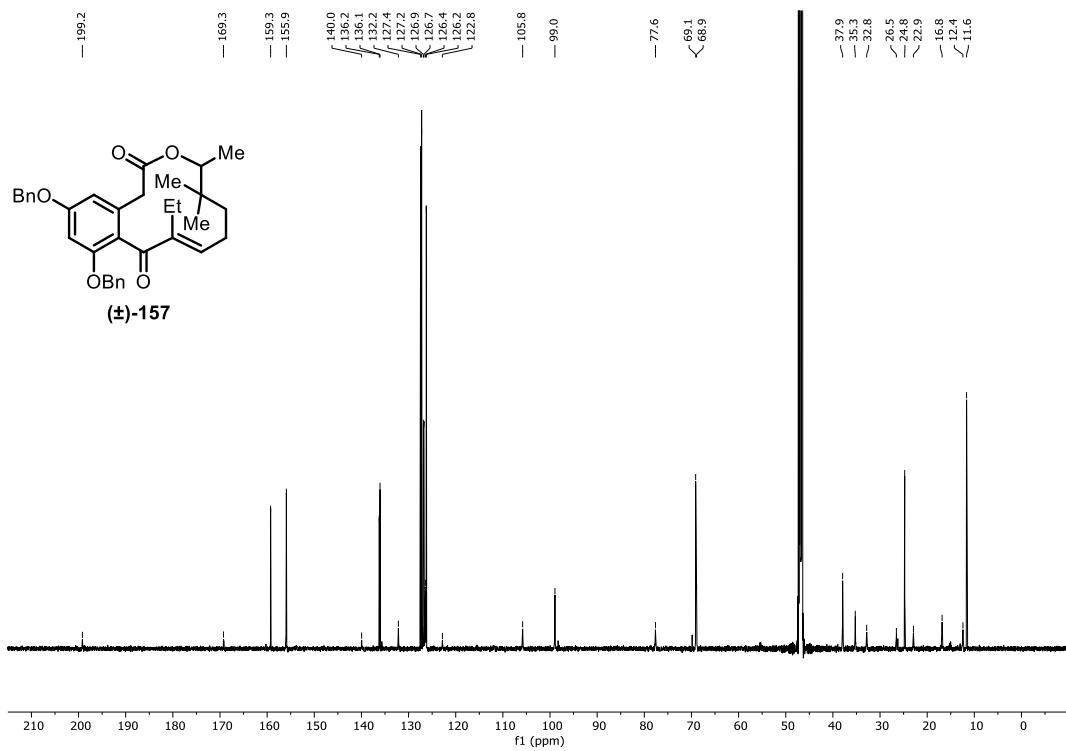


Abbildung 7.80: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (151 MHz, CD_3OD) von Verbindung (±)-157.

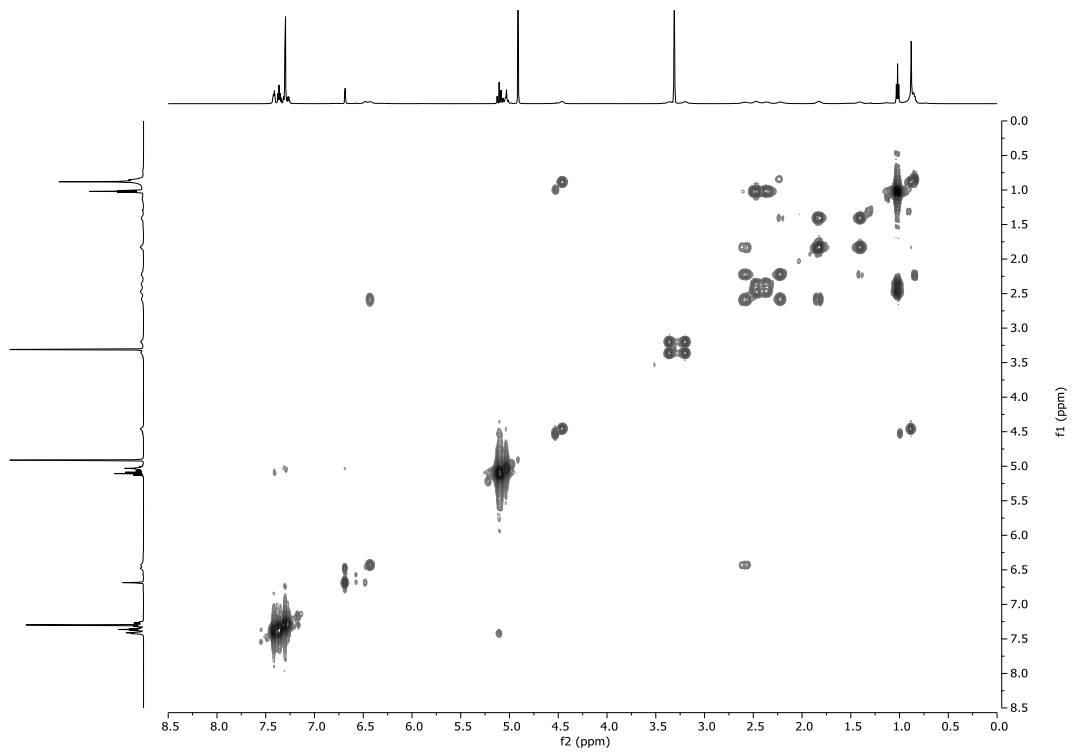


Abbildung 7.81: ^1H - ^1H -COSY-Spektrum (600 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-157.

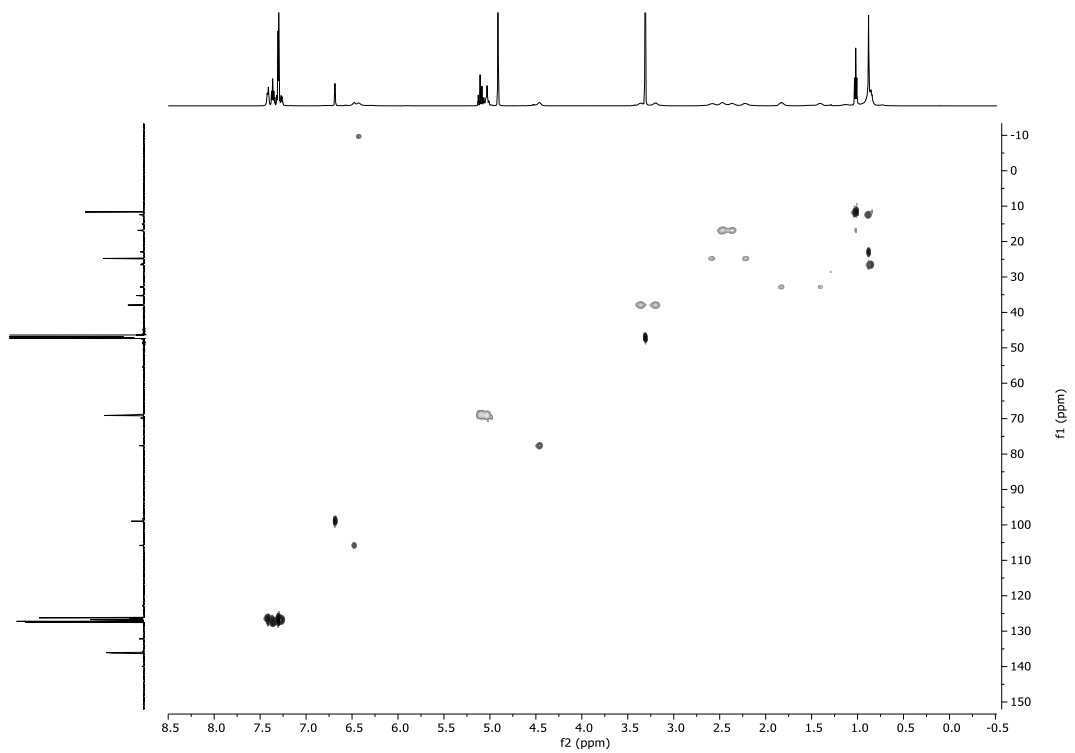


Abbildung 7.82: ^1H - ^{13}C -HSQC-Spektrum (600 MHz, CD_3OD) der Verbindung (\pm)-157.

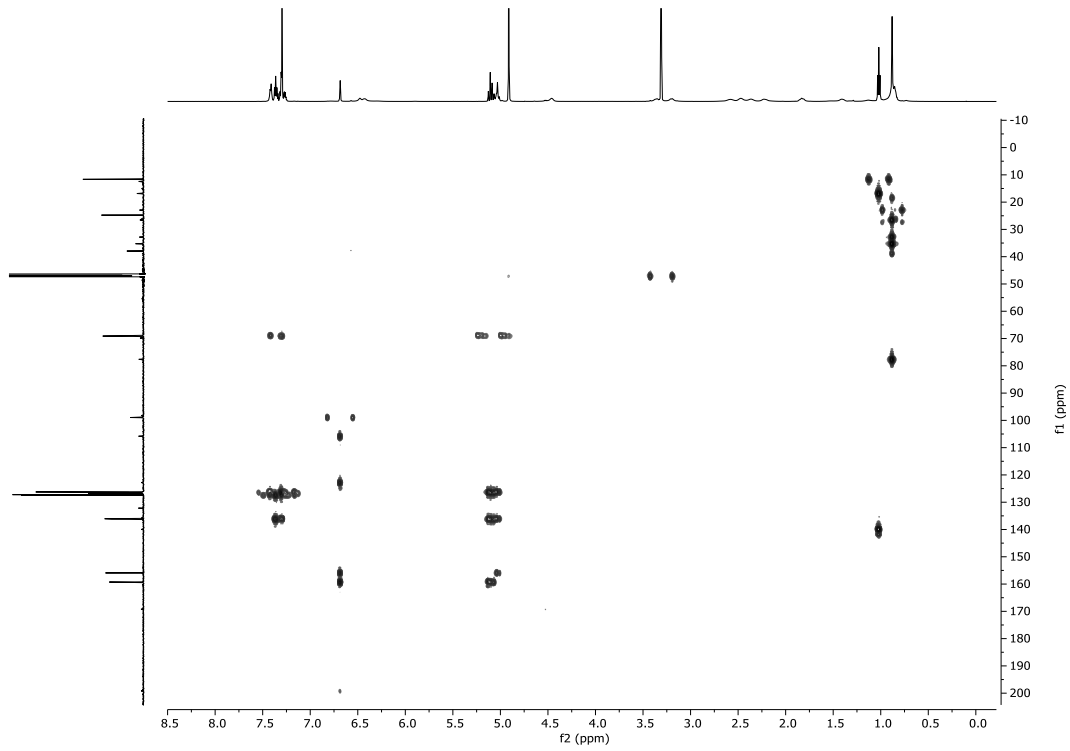


Abbildung 7.83: ^1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum (600 MHz, CD_3OD) der Verbindung (\pm)-157.

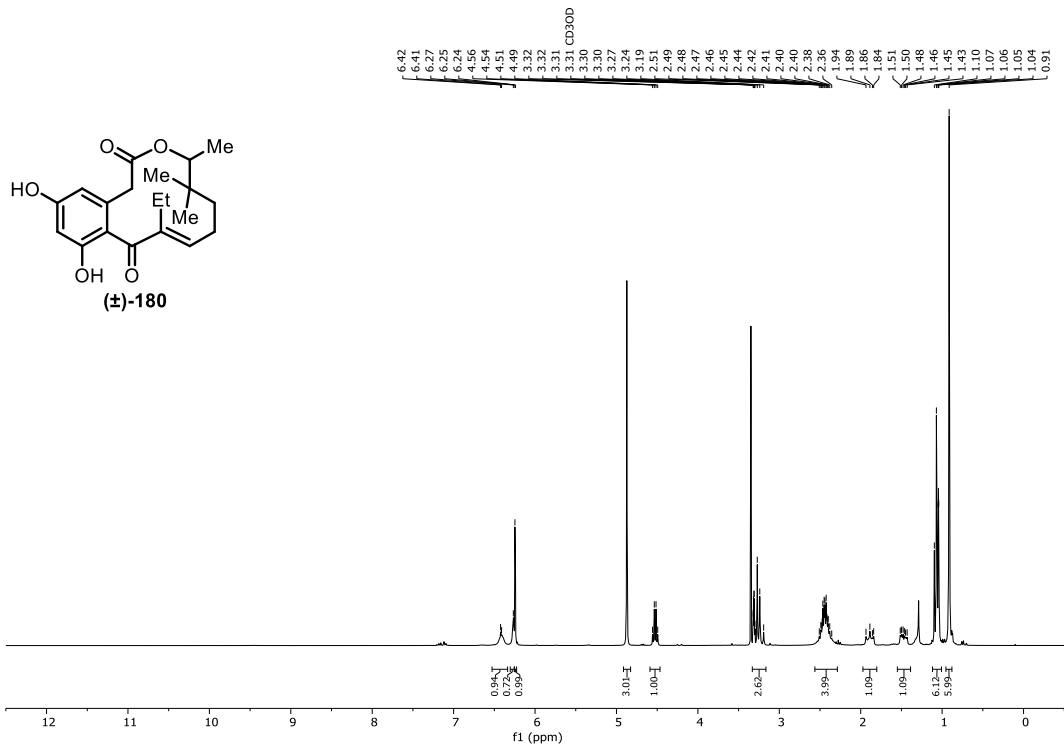


Abbildung 7.84: ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-180.

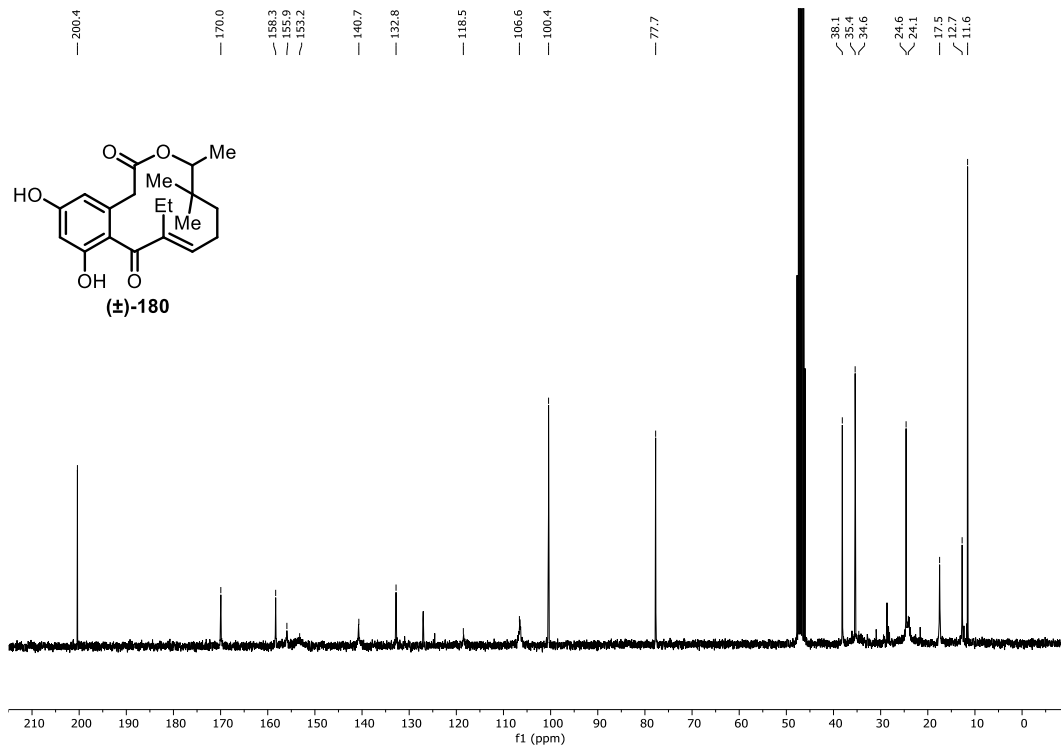


Abbildung 7.85: ^{13}C -NMR-Spektrum (75.5 MHz, CD_3OD) von Verbindung (±)-180.

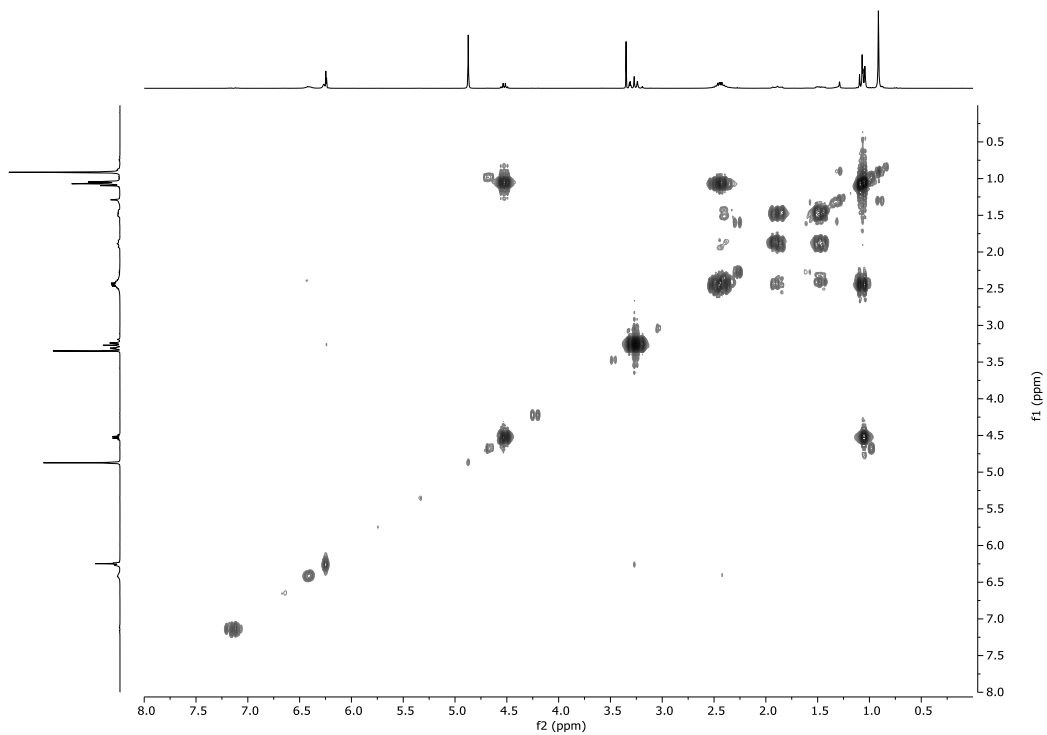


Abbildung 7.86: ^1H - ^1H -COSY-Spektrum (300 MHz, CD_3OD) von Verbindung (±)-180.

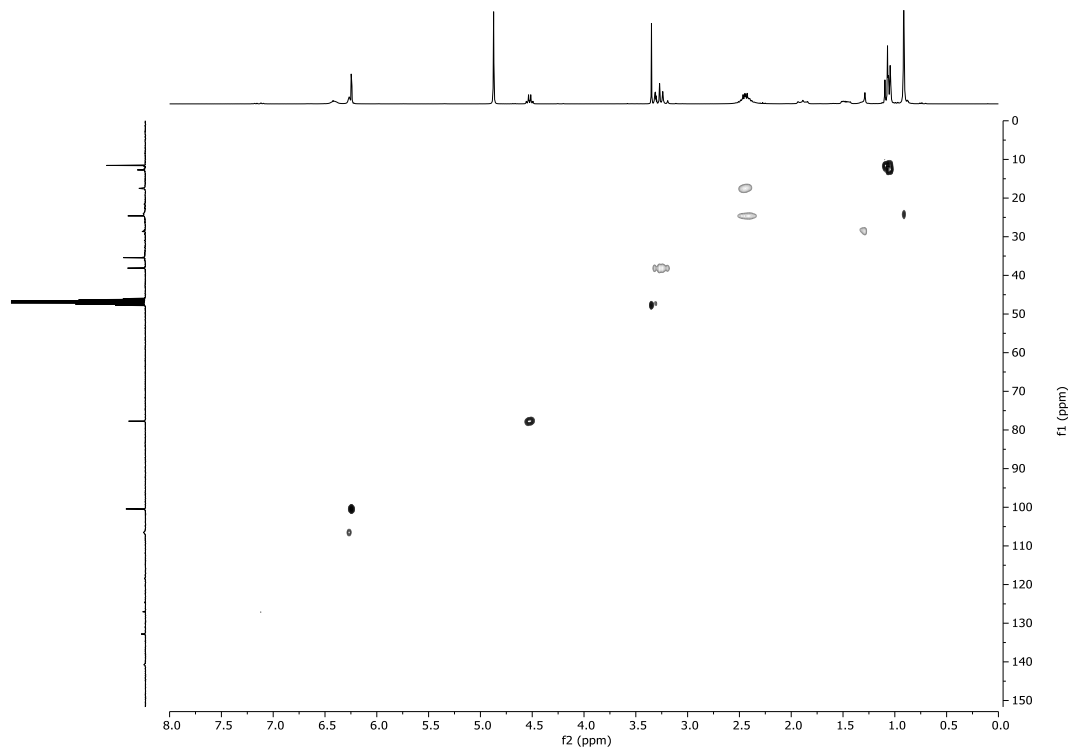


Abbildung 7.87: ^1H - ^{13}C -HSQC-Spektrum (300 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-180.

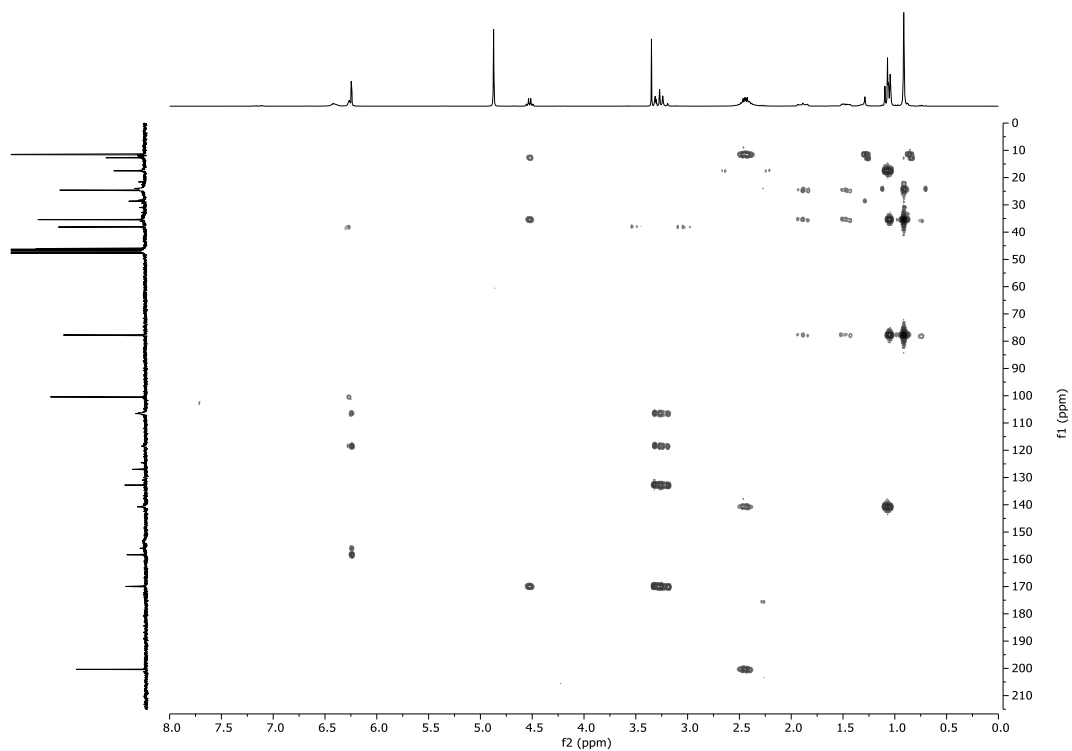


Abbildung 7.88: ^1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum (300 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-180.

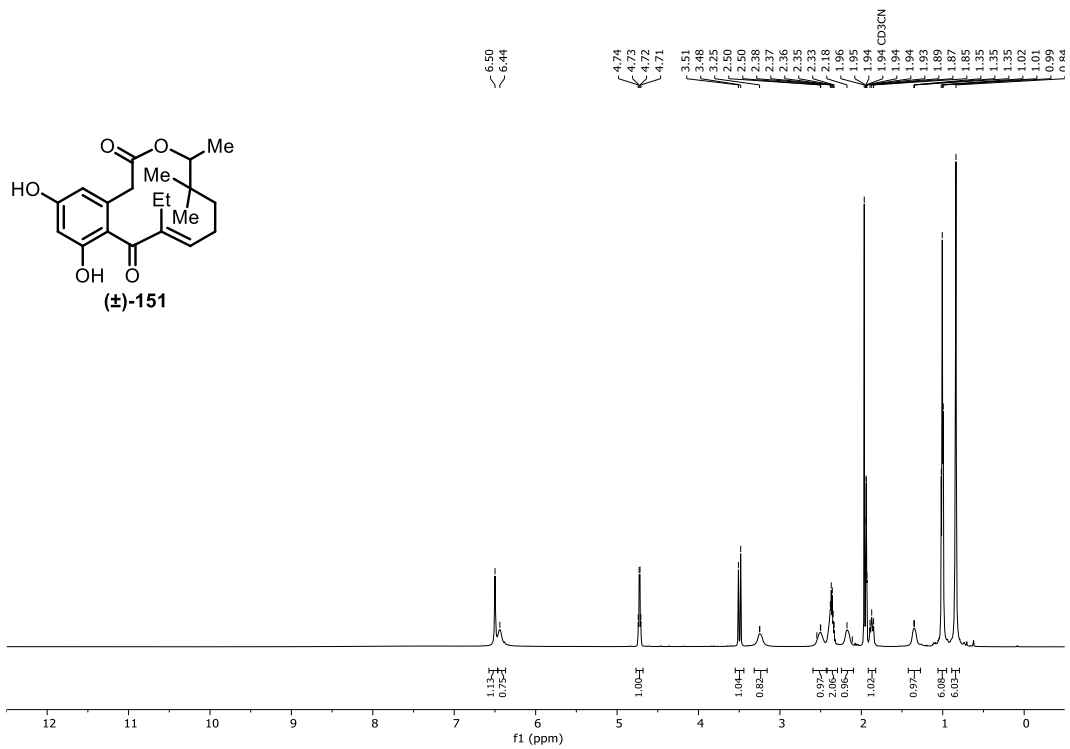


Abbildung 7.89: ¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CD₃CN) von Verbindung (±)-151.

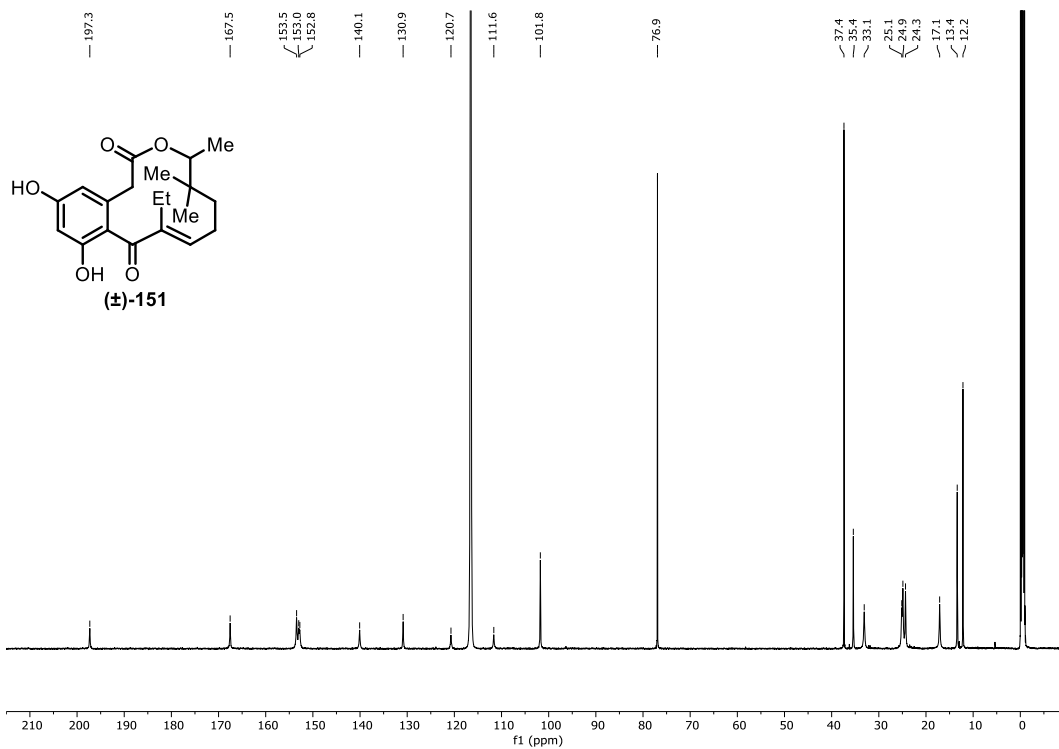


Abbildung 7.90: ¹³C-NMR-Spektrum (151 MHz, CD₃CN) von Verbindung (±)-151.

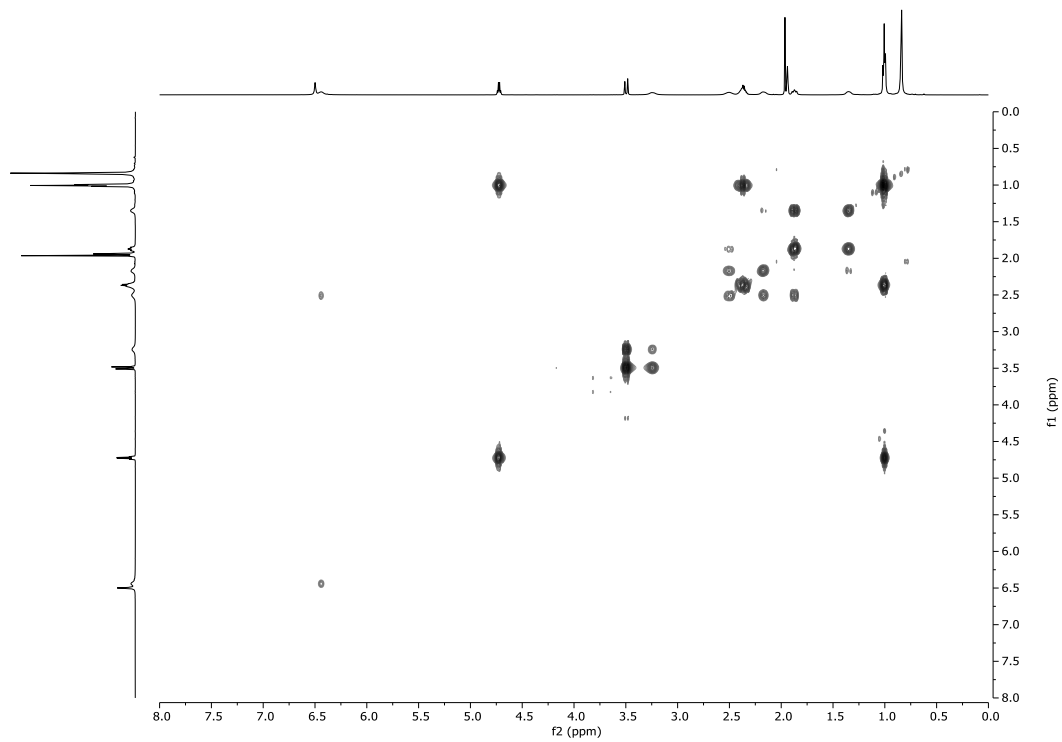


Abbildung 7.91: ^1H - ^{13}C -HSQC-Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-151.

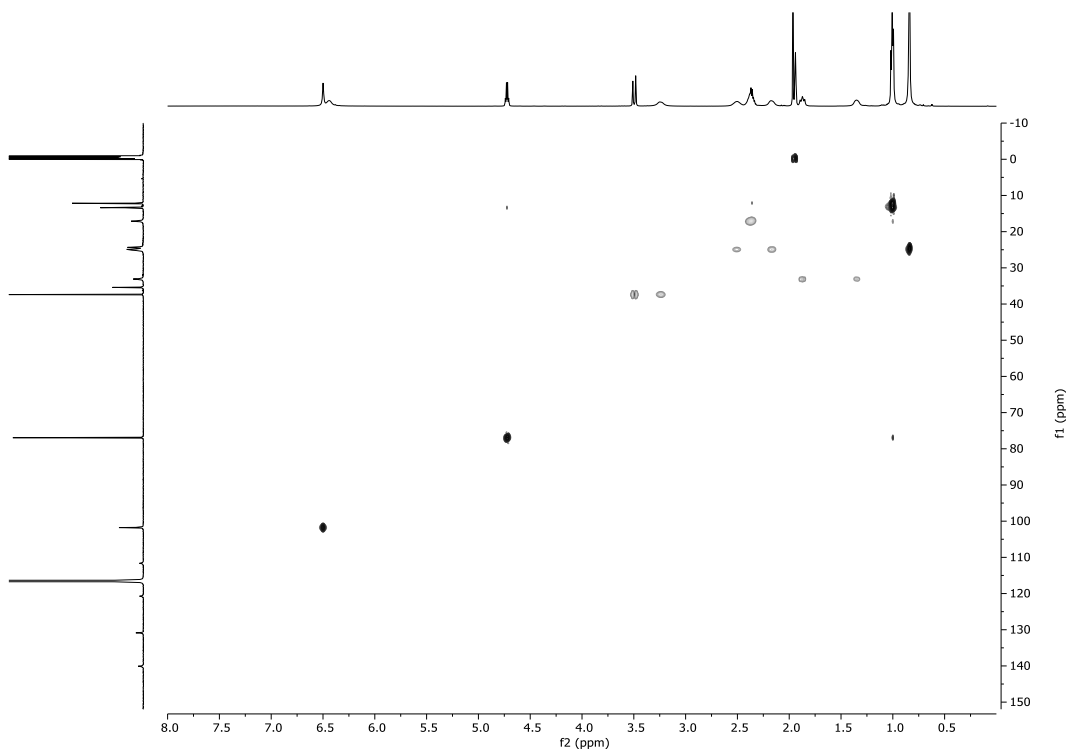


Abbildung 7.92: ^{13}C -NMR-Spektrum (151 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-151.

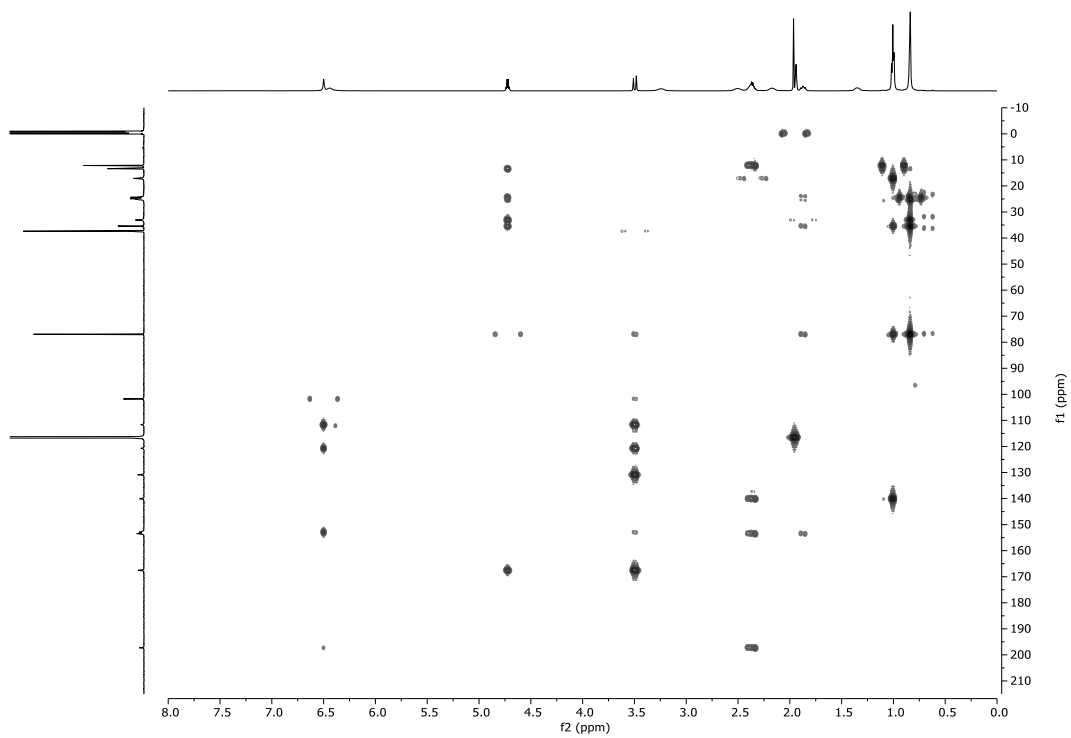


Abbildung 7.93: ^1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-151.

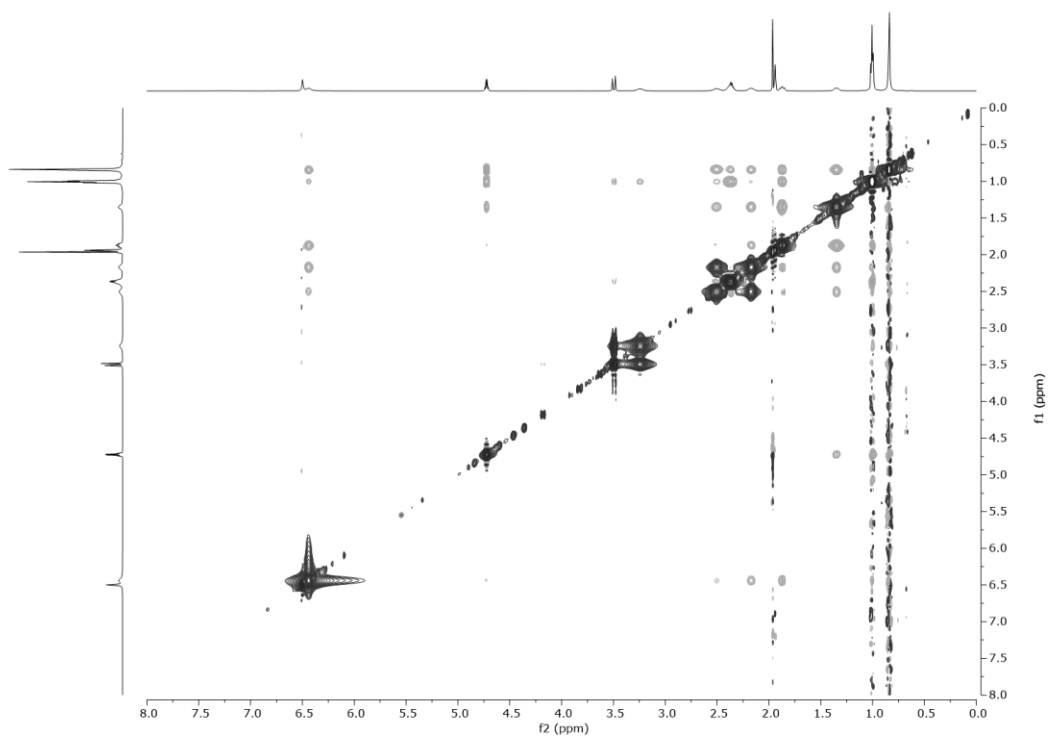


Abbildung 7.94: ^1H - ^1H -NOESY-Spektrum (600 MHz, CD_3CN) von Verbindung (\pm)-151.

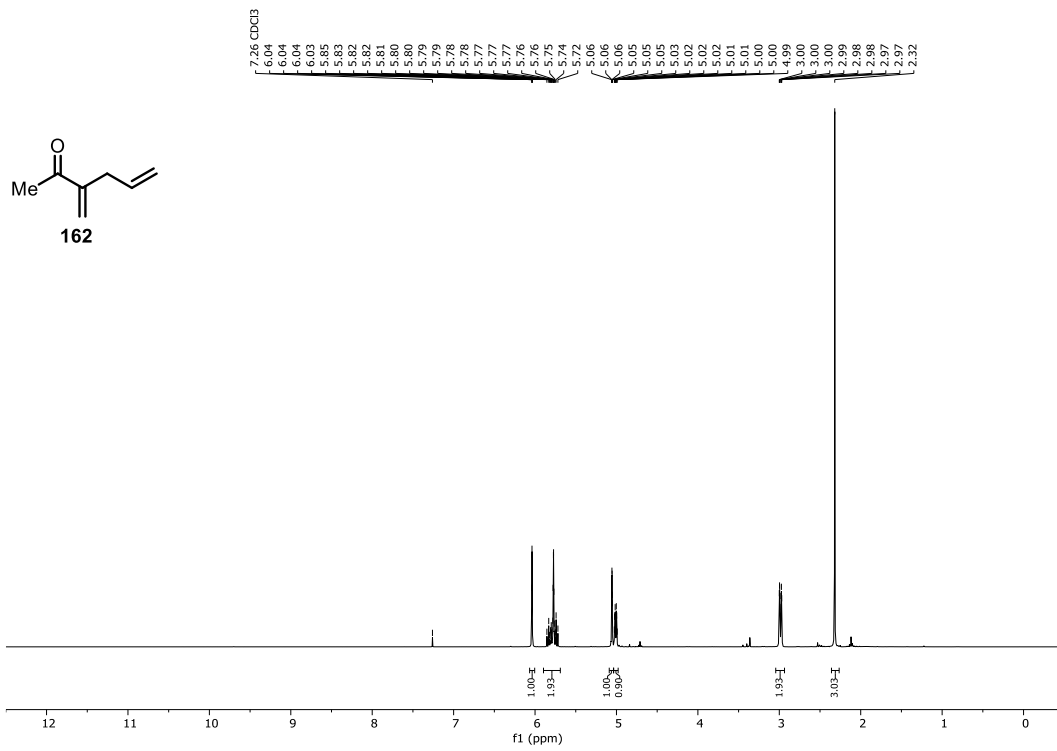


Abbildung 7.95: ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 162.

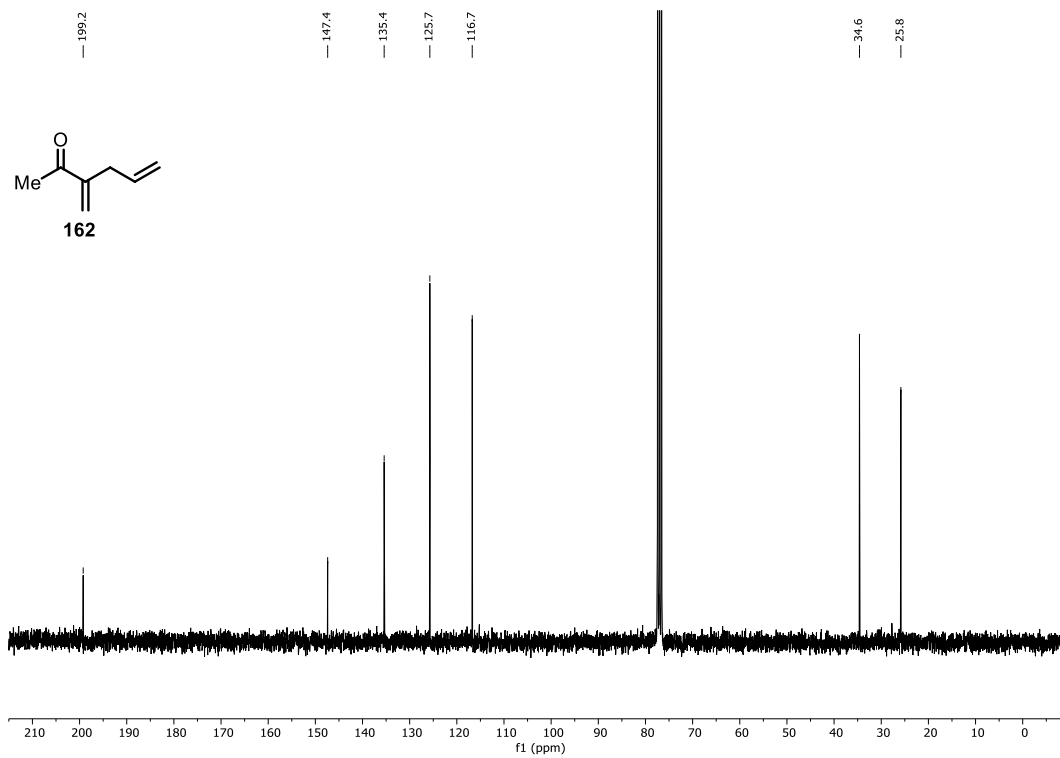


Abbildung 7.96: ¹³C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl₃) von Verbindung 162.

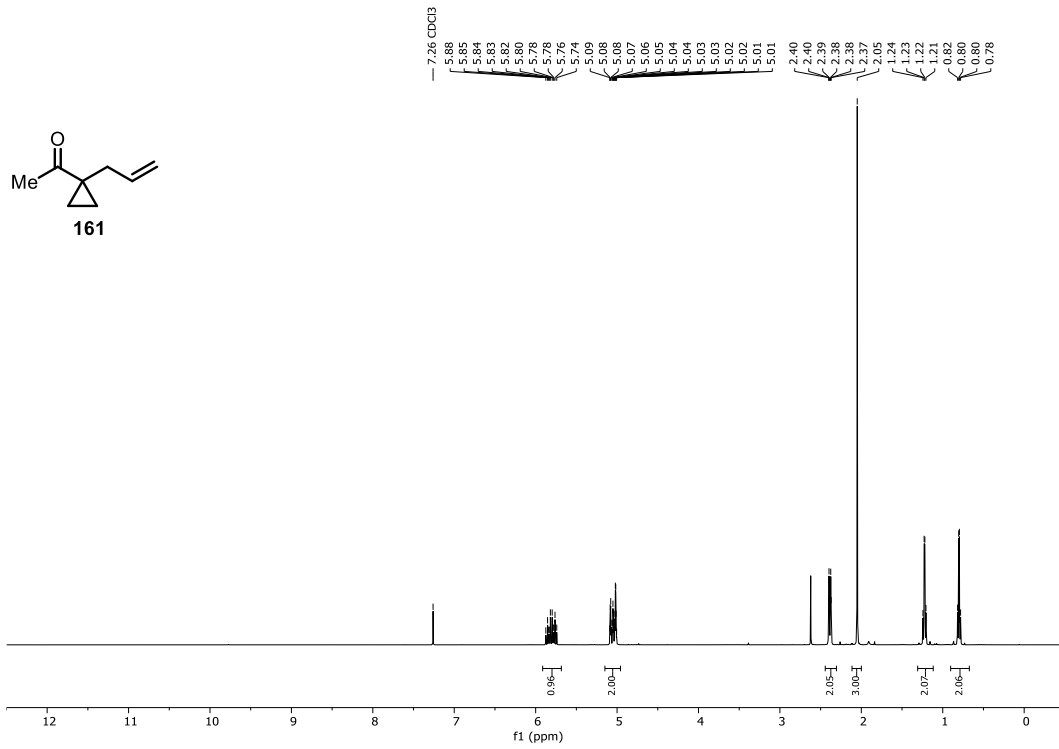


Abbildung 7.97: ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **161**.

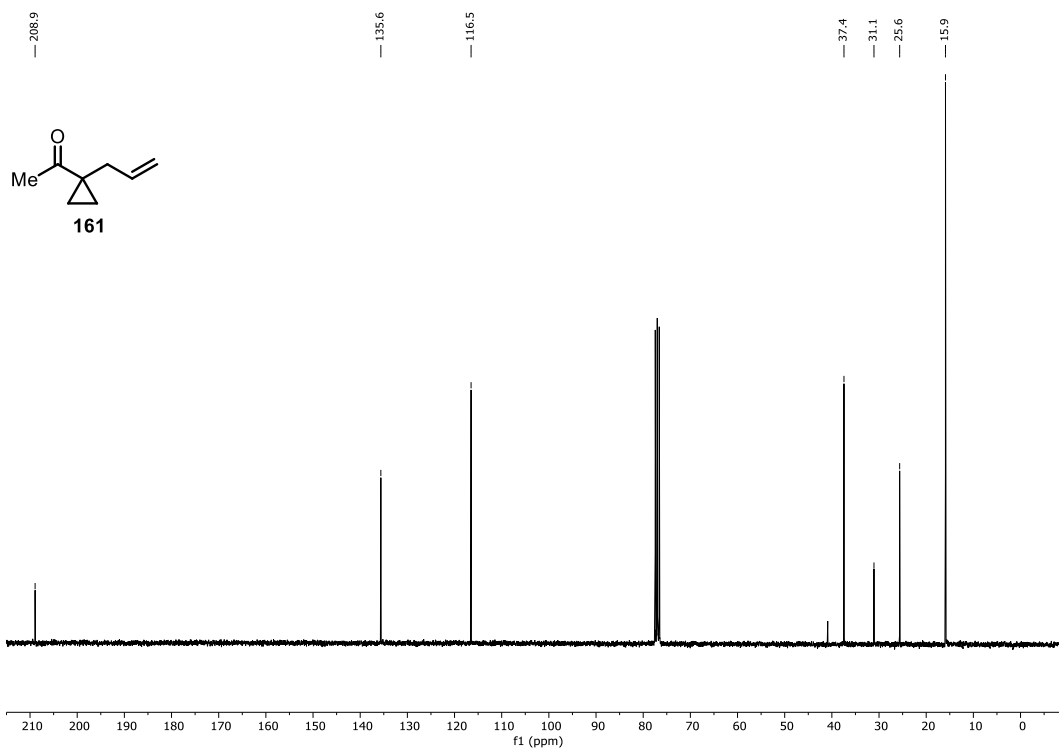


Abbildung 7.98: ¹³C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl₃) von Verbindung **161**.

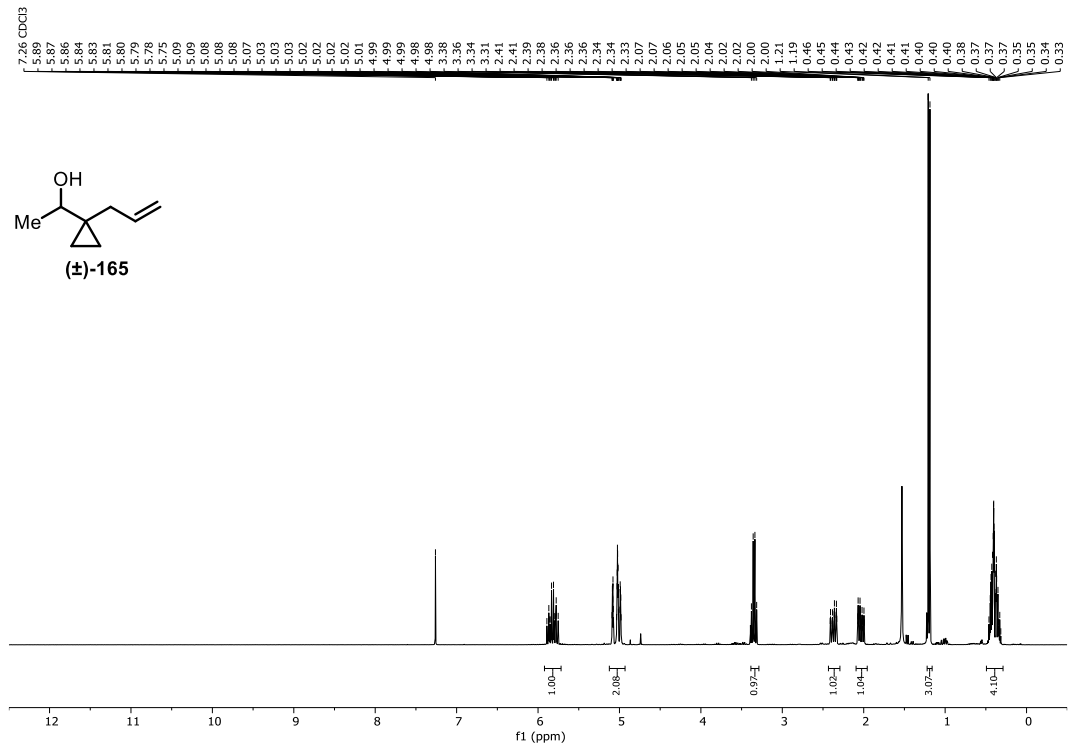


Abbildung 7.99: ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-165.

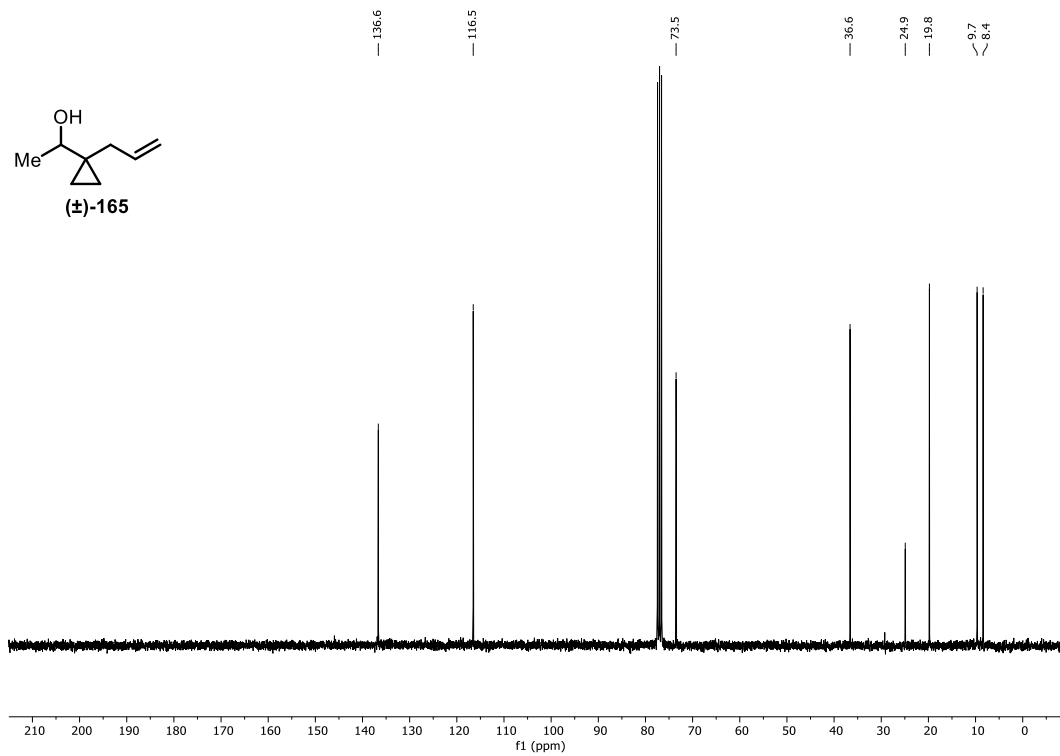


Abbildung 7.100: ¹³C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-165.

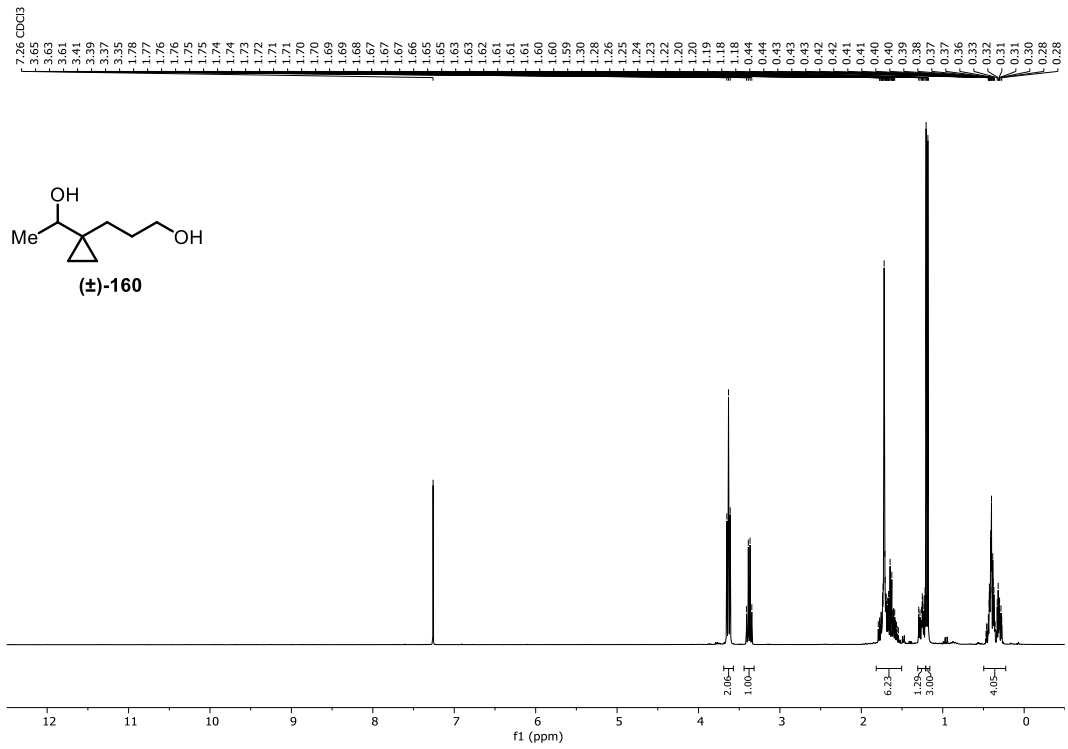


Abbildung 7.101: ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-160.

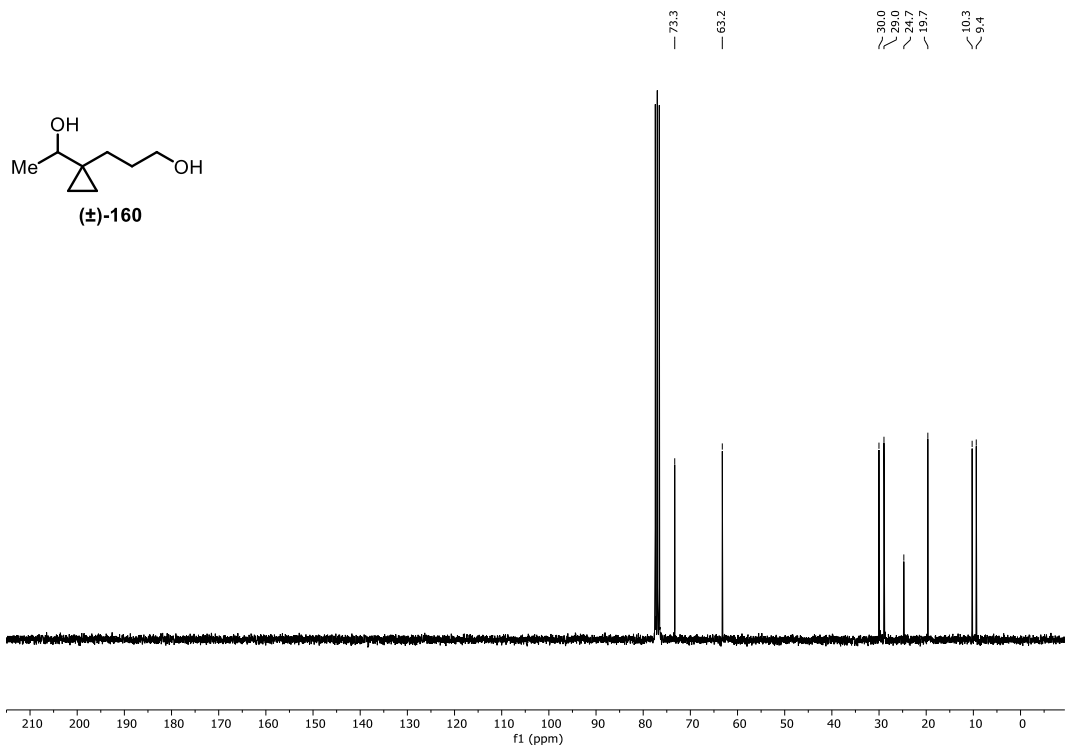


Abbildung 7.102: ¹³C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-160.

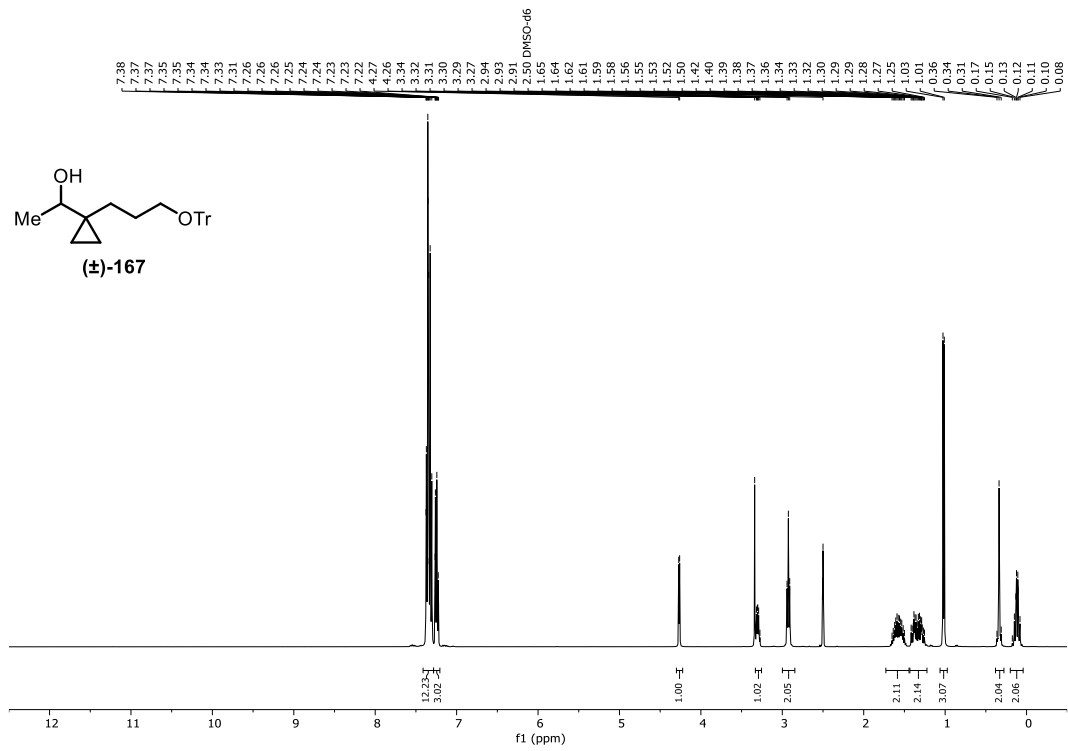


Abbildung 7.103: ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, DMSO-*d*₆) von Verbindung (±)-167.

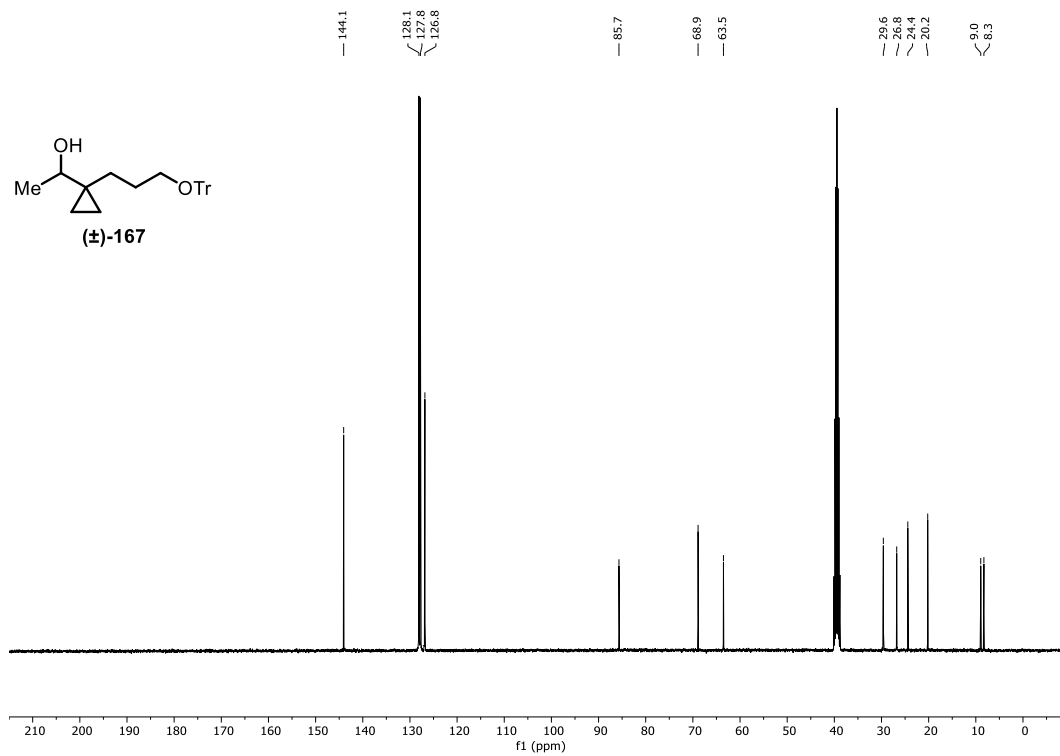


Abbildung 7.104: ¹³C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) von Verbindung (±)-167.

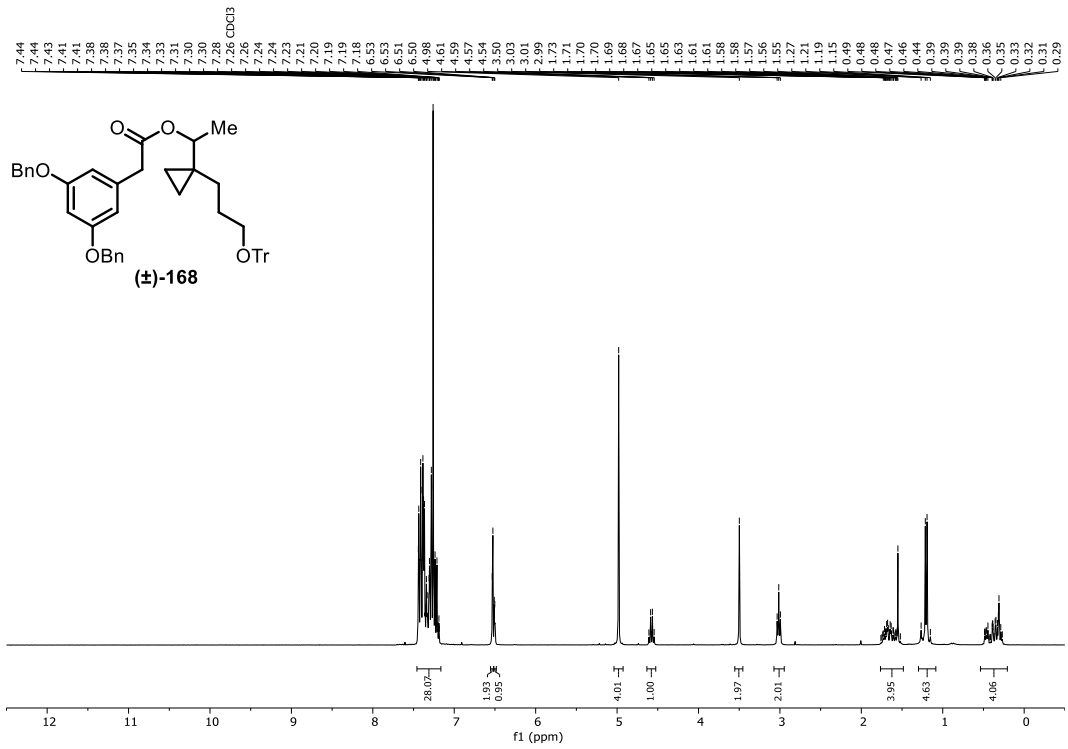


Abbildung 7.105: ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung (±)-168.

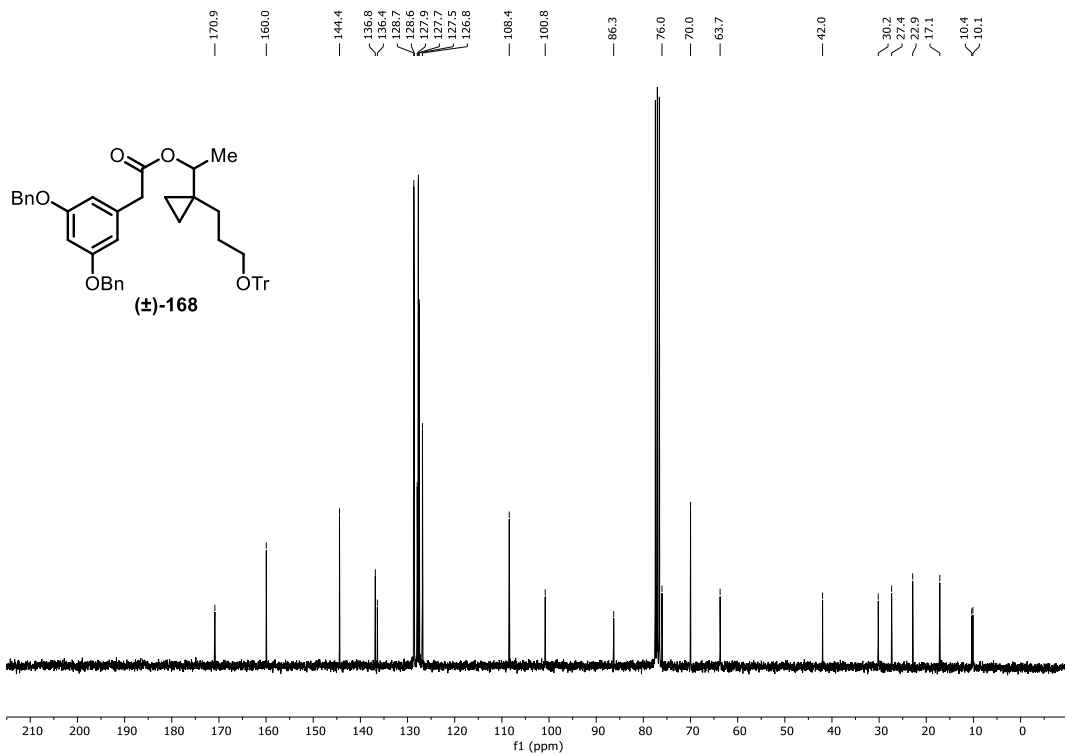


Abbildung 7.106: ^{13}C -NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl_3) von Verbindung (±)-168.

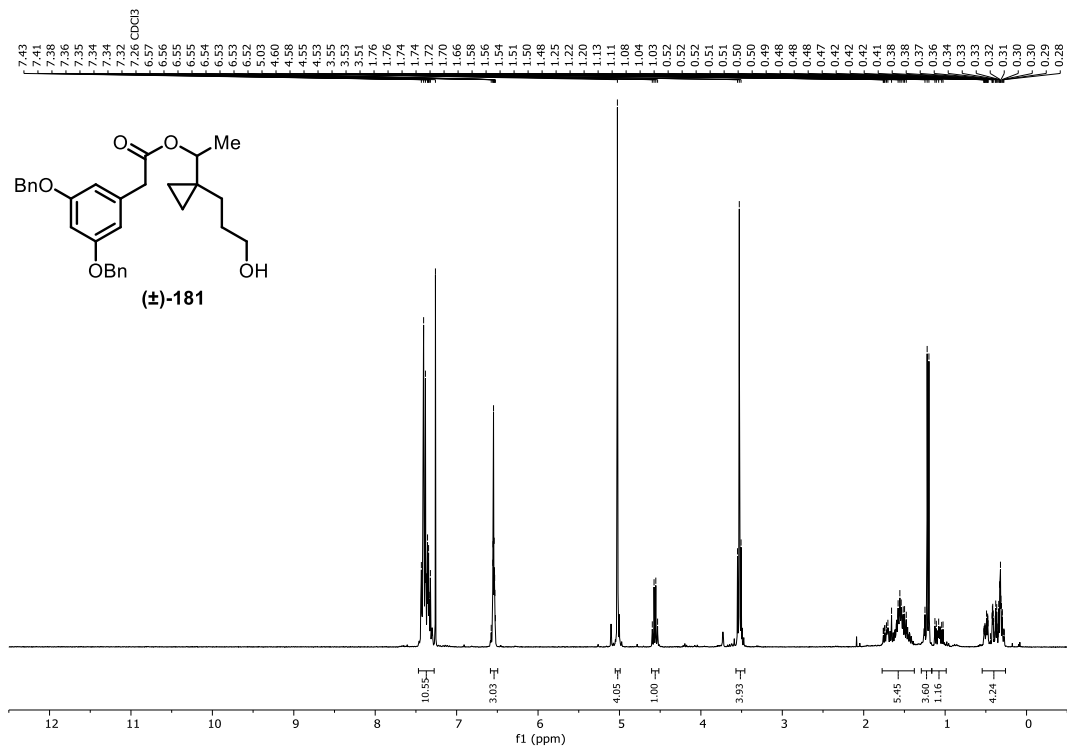


Abbildung 7.107: ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung (±)-181.

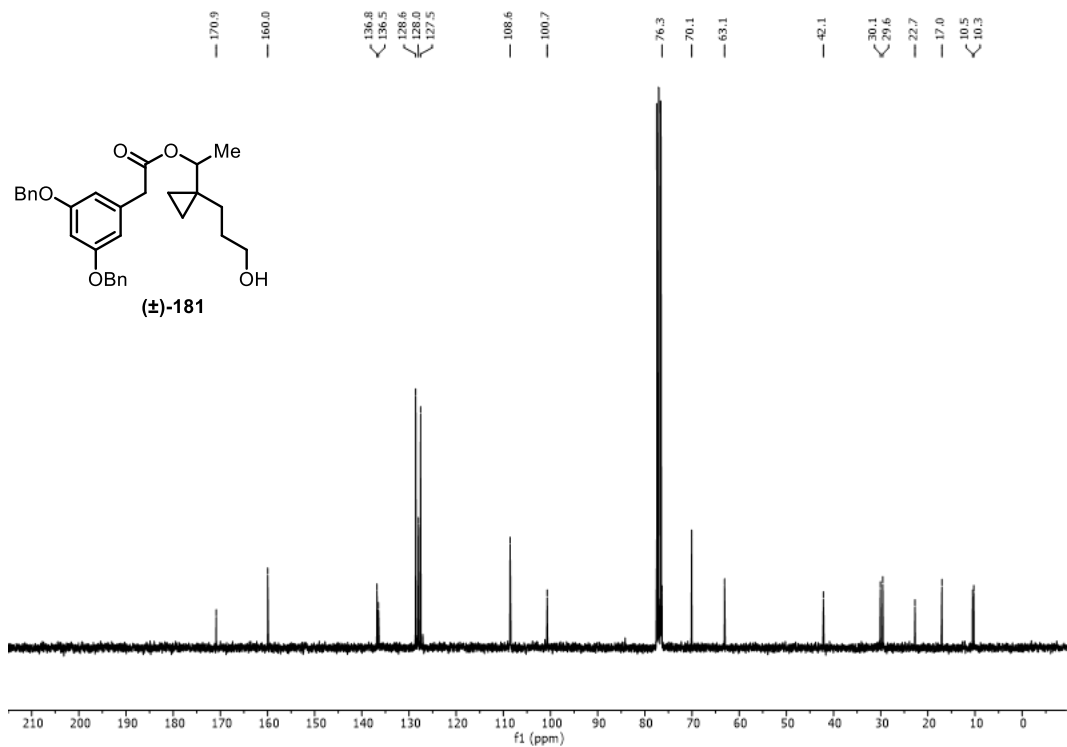


Abbildung 7.108: ^{13}C -NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl_3) von Verbindung (±)-181.

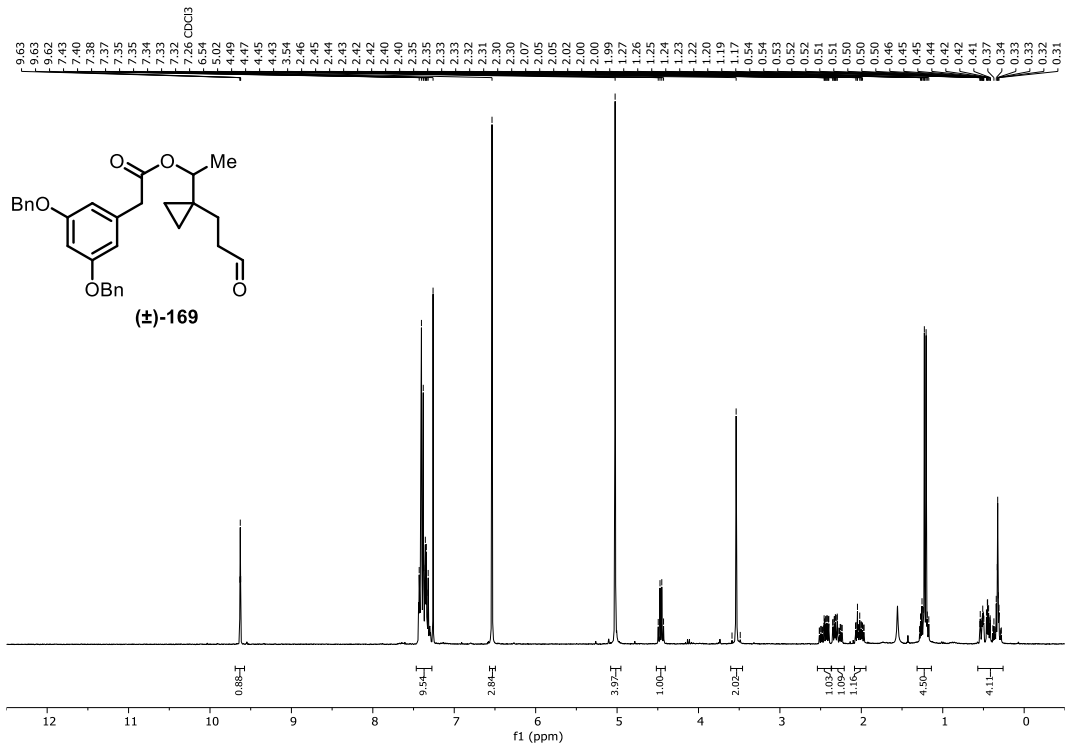


Abbildung 7.109: ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-169.

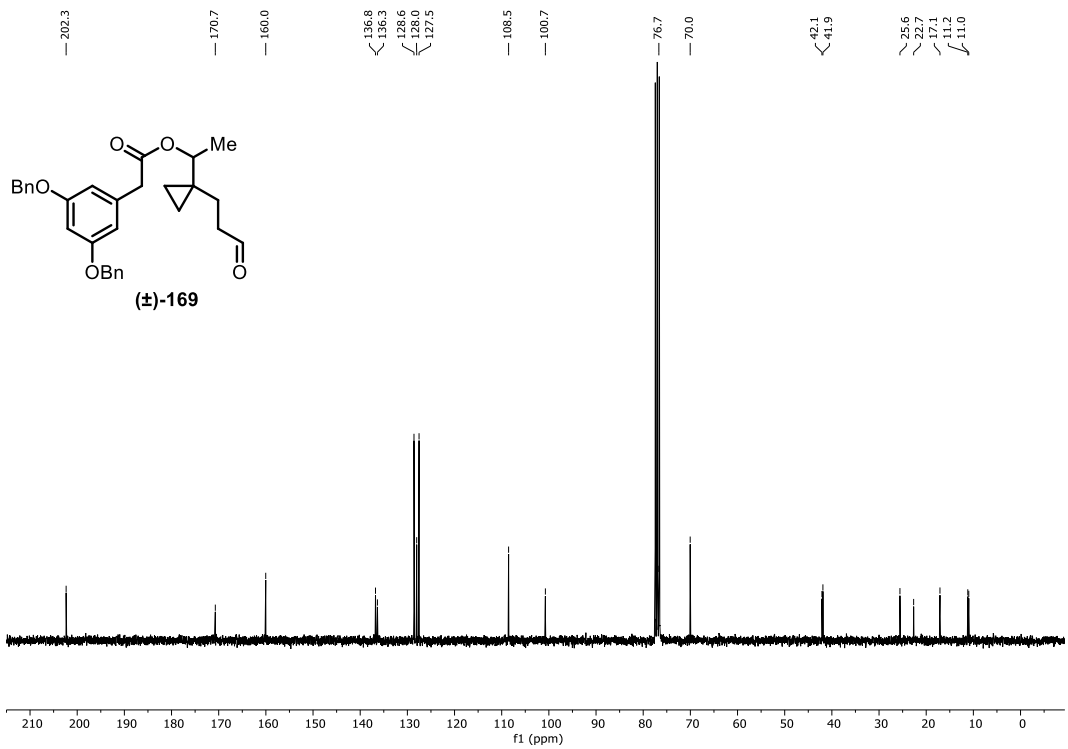


Abbildung 7.110: ¹³C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl₃) von Verbindung (±)-169.

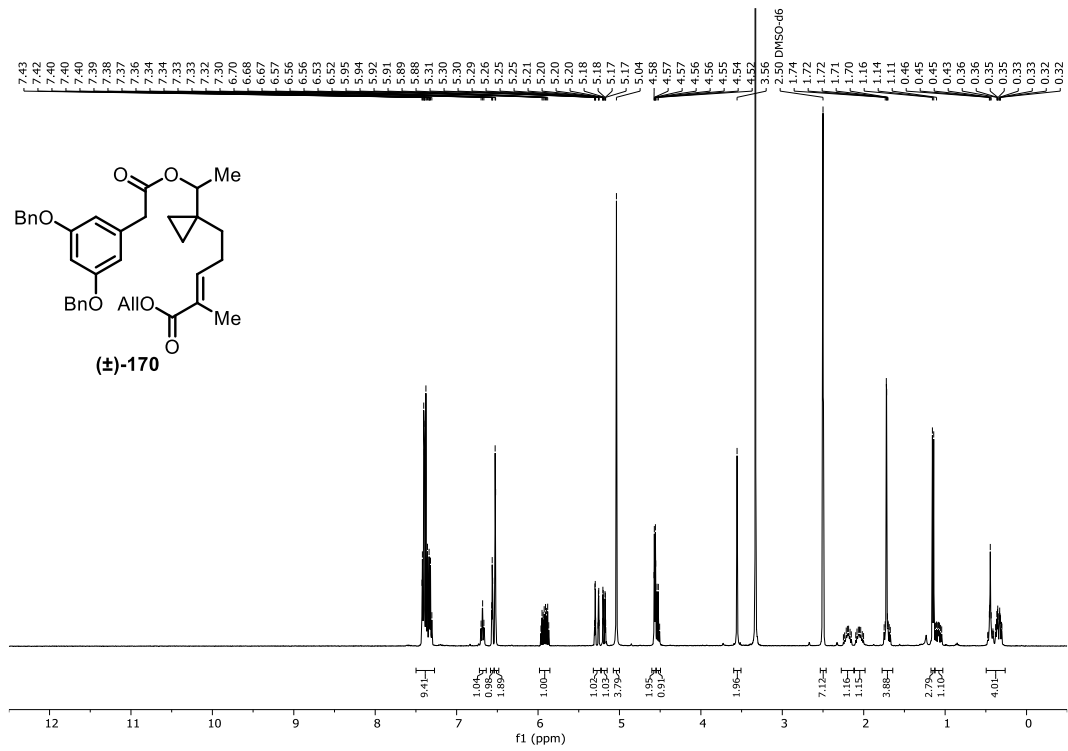


Abbildung 7.111: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) von Verbindung (±)-170.

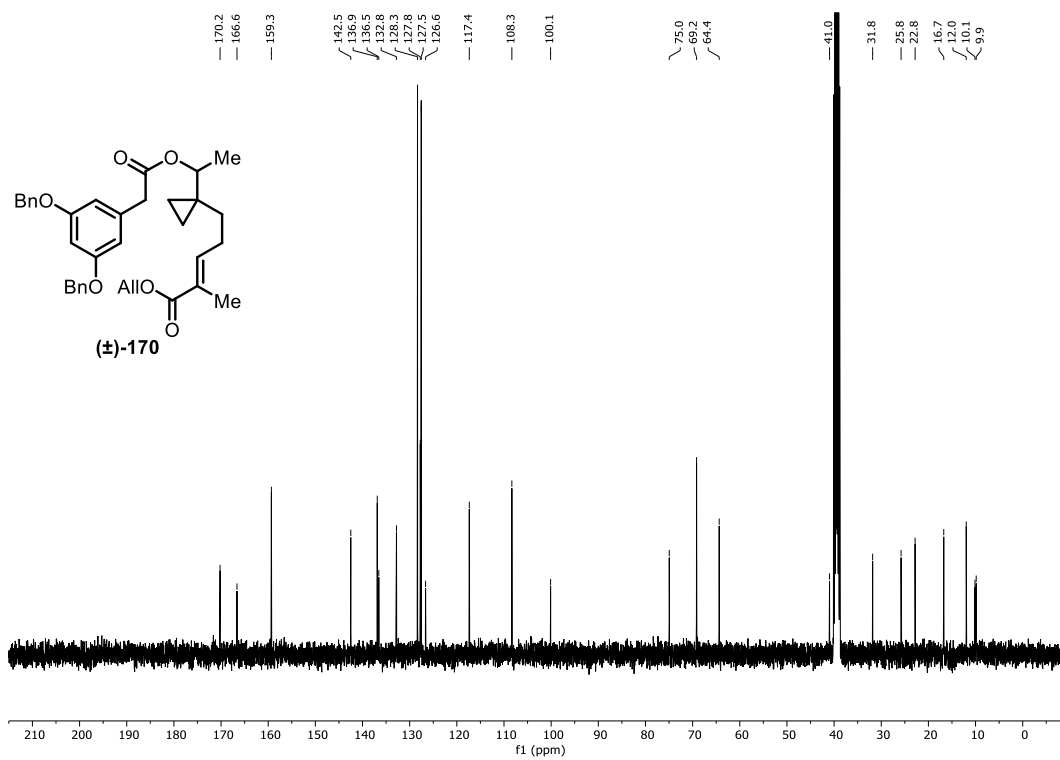


Abbildung 7.112: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) von Verbindung (±)-170.

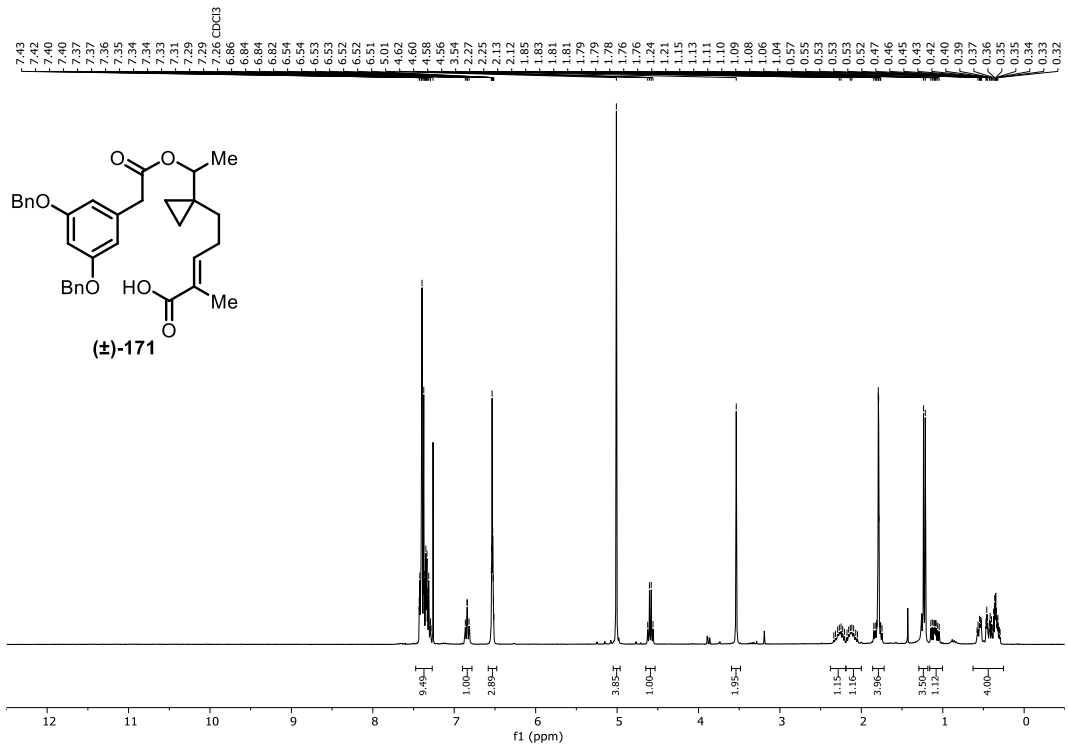


Abbildung 7.113: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung (±)-171.

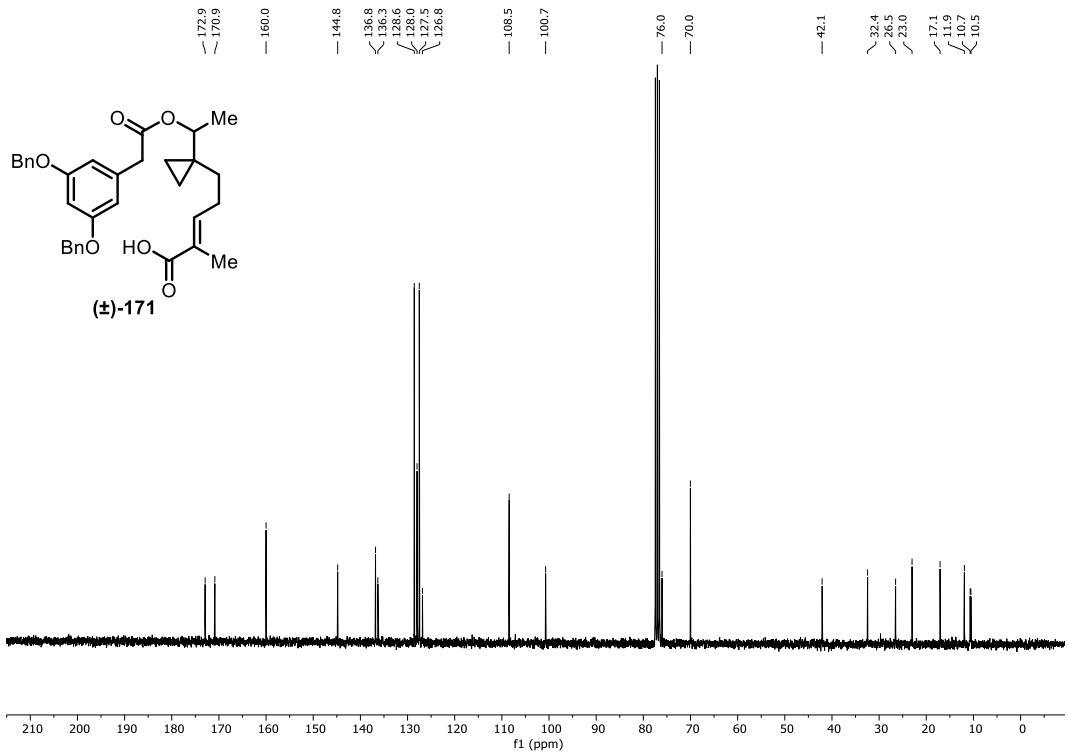


Abbildung 7.114: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (75.5 MHz, CDCl_3) von Verbindung (±)-171.

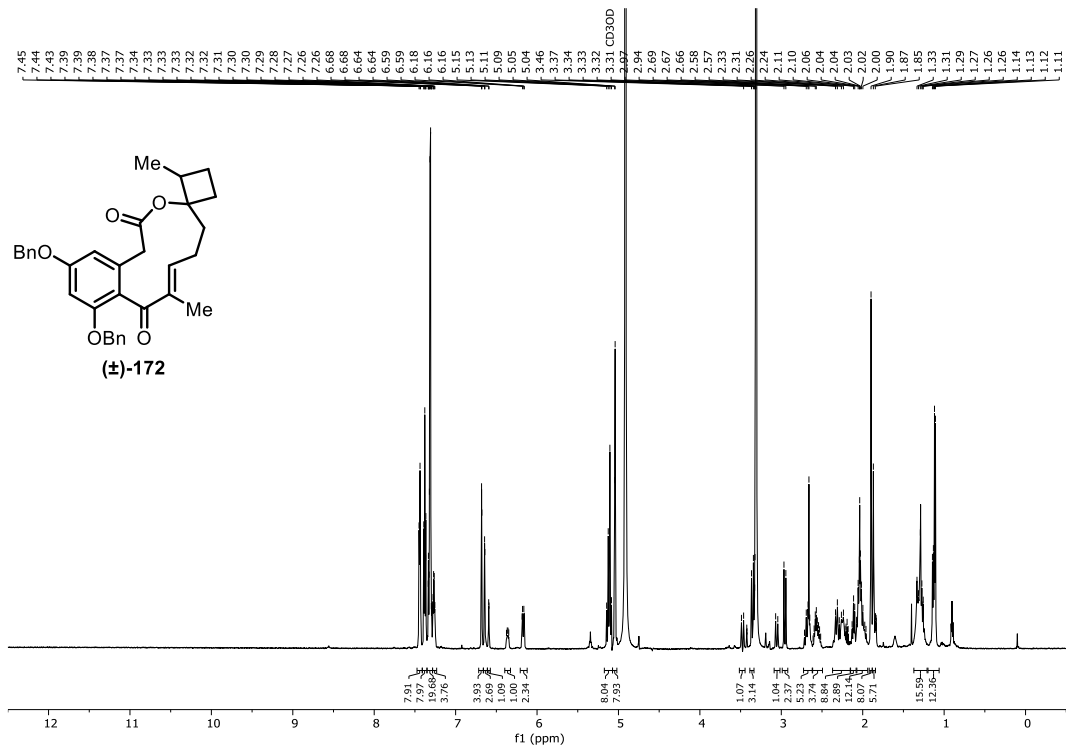


Abbildung 7.115: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz, CD_3OD) von Verbindung (±)-172.

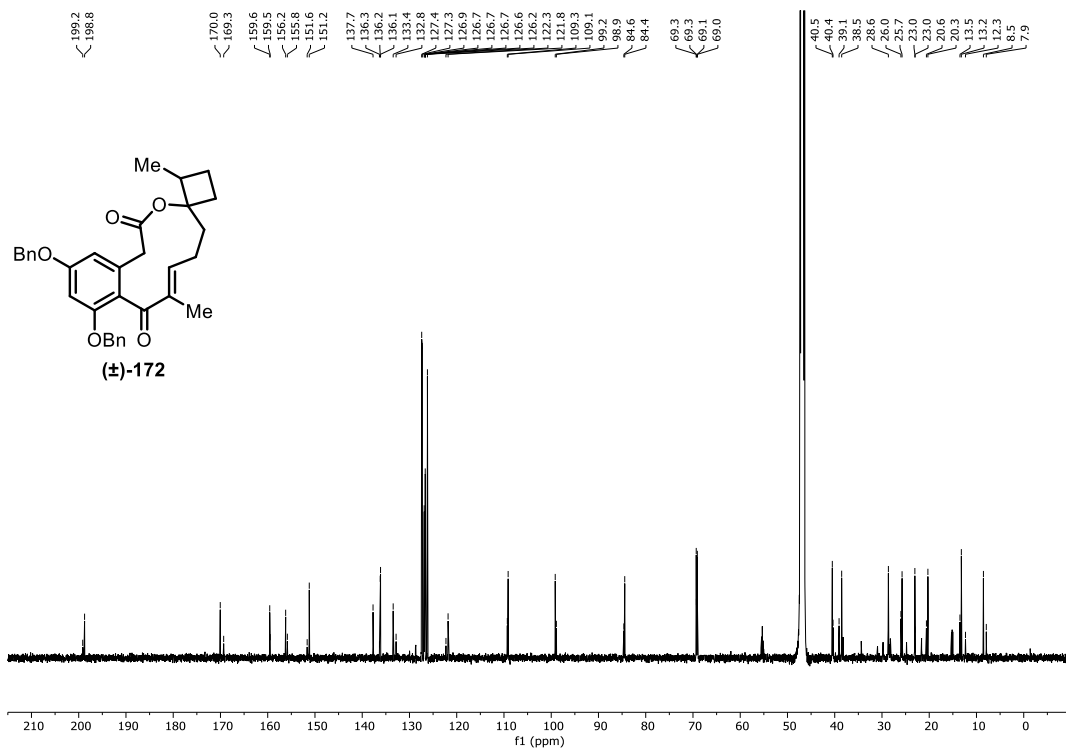


Abbildung 7.116: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (151 MHz, CD_3OD) von Verbindung (±)-172.

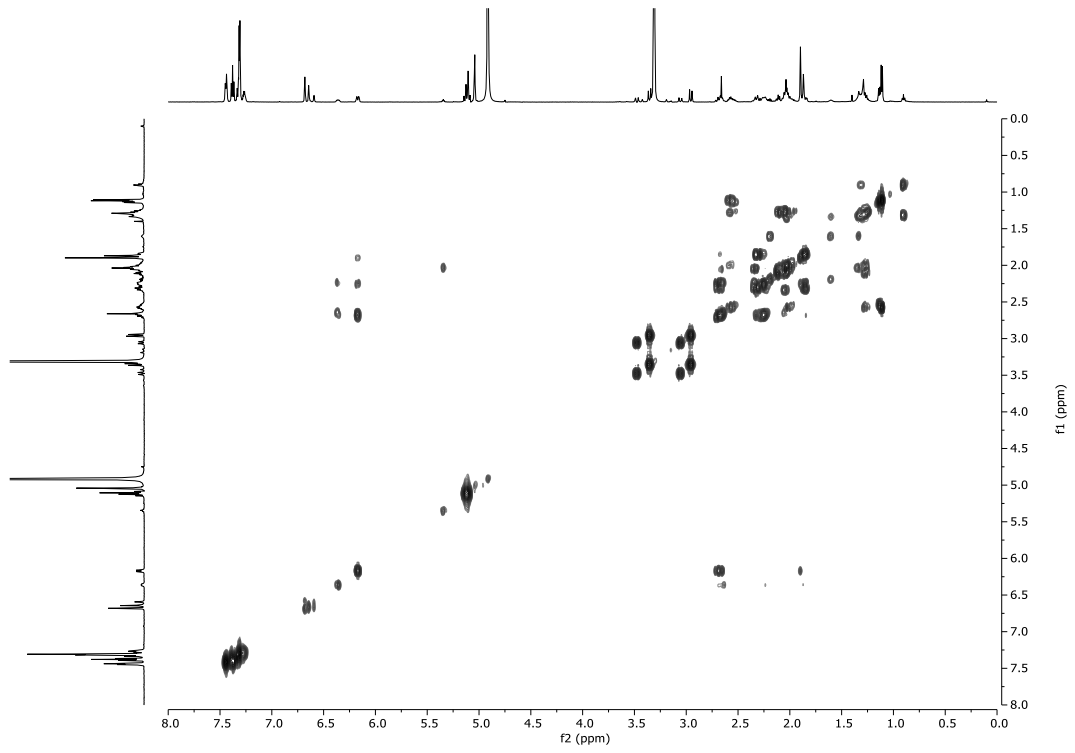


Abbildung 7.117: ^1H - ^1H -COSY-Spektrum (600 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-172.

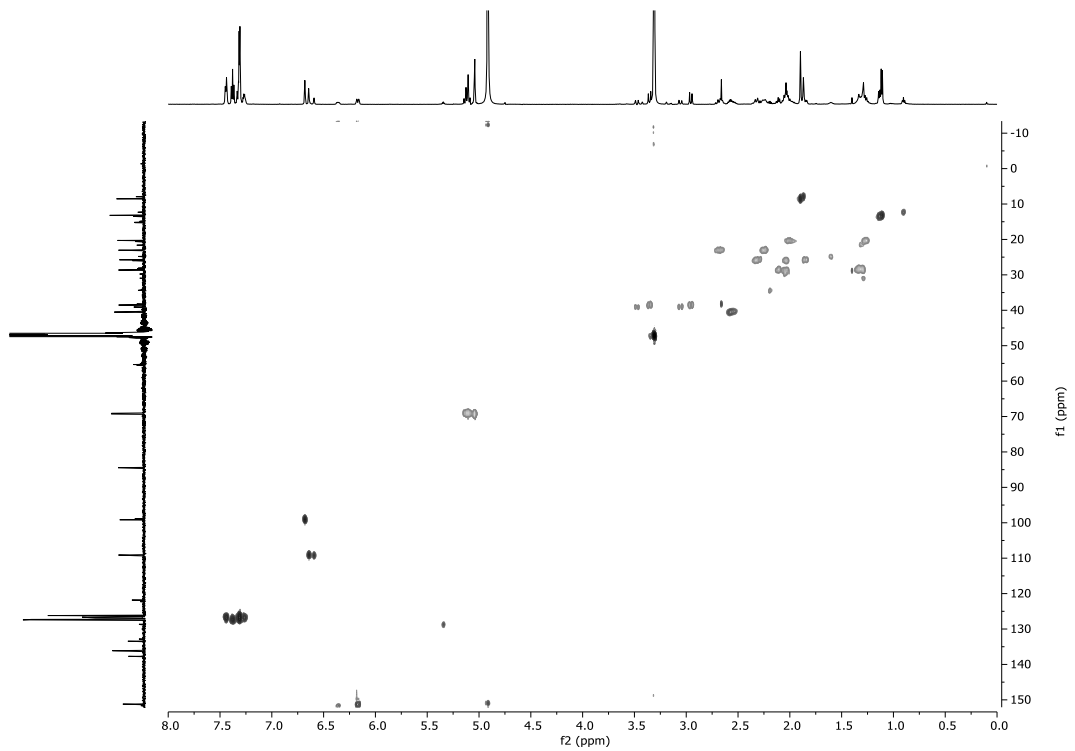


Abbildung 7.118: ^1H - ^{13}C -HSQC-Spektrum (600 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-172.

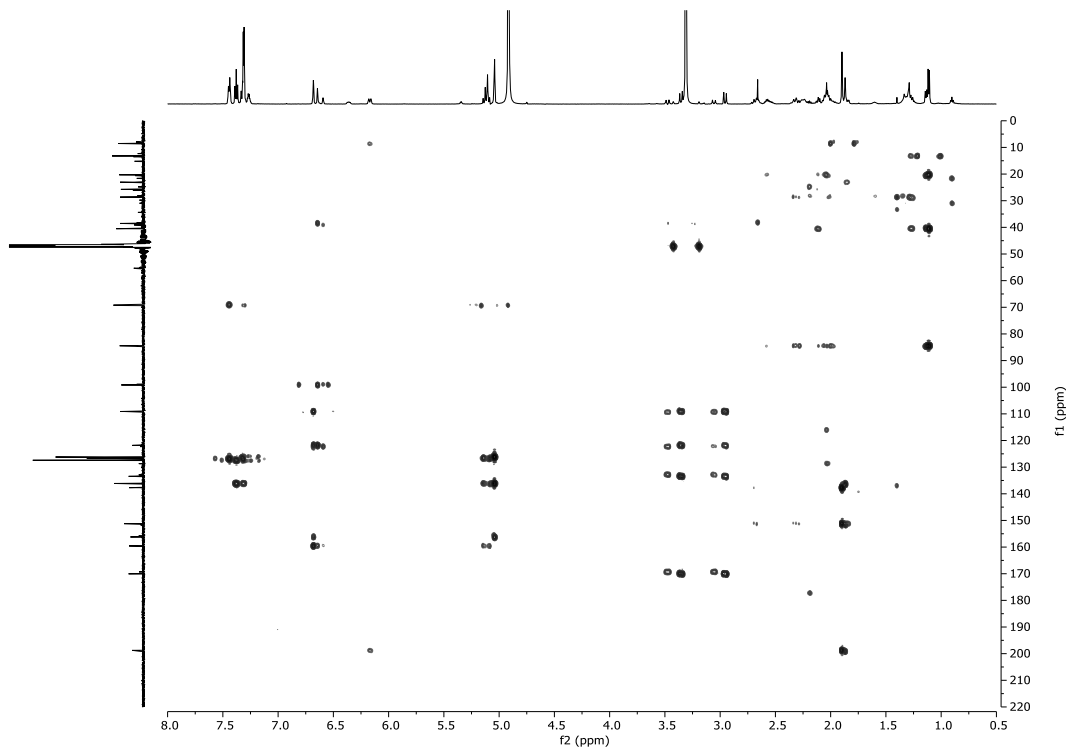


Abbildung 7.119: ^1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum (600 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-172.

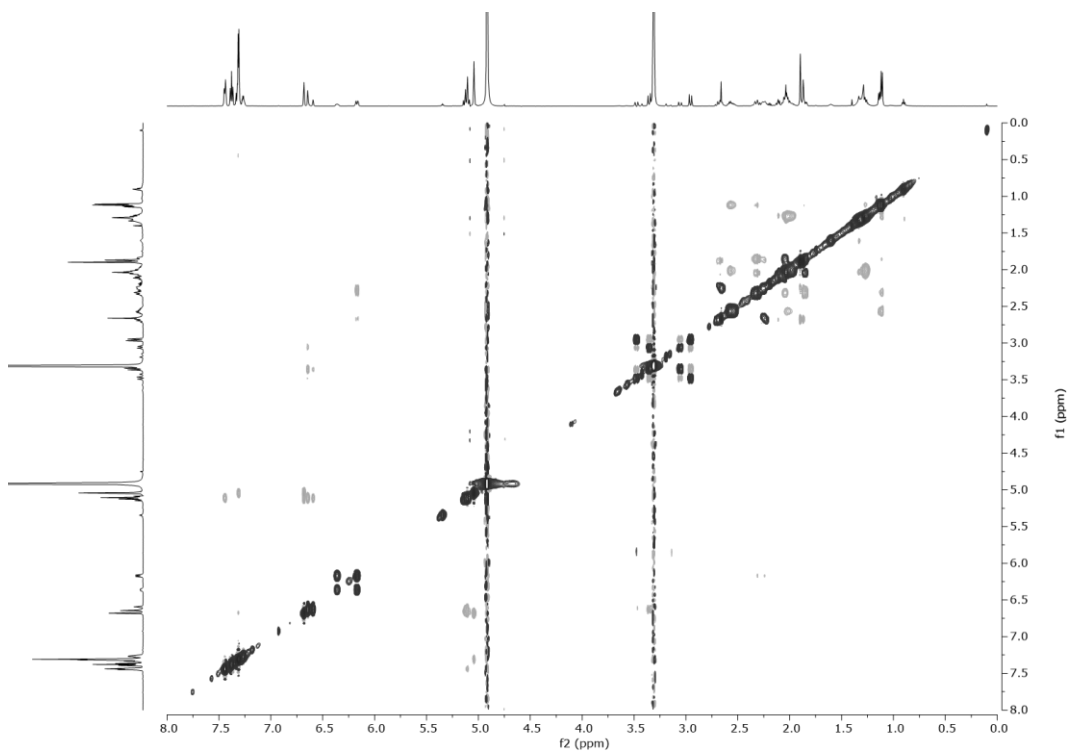


Abbildung 7.120: ^1H - ^1H -NOESY-Spektrum (600 MHz, CD_3OD) von Verbindung (\pm)-172.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Carina Weber
Geburtsdatum: 12.03.1990
Geburtsort: Hanau

Bildungsweg

Aus Datenschutzgründen entfernt

Berufliche Erfahrung

Aus Datenschutzgründen entfernt

Förderungen

Aus Datenschutzgründen entfernt

Kompetenzen

Aus Datenschutzgründen entfernt

Publikationen

Lipoic acid synergizes with antineoplastic drugs in colorectal cancer by targeting p53 for proteasomal degradation

C. Neitzel, N. Seiwert, A. Göder, E. Diehl, C. Weber, G. Nagel, S. Stroh, B. Rasenberger, M. Christmann, J. Fahrner, *Cells* **2019**, *accepted*.

Bisbenzylisoquinoline Alkaloids

C. Weber, T. Opatz, *The Alkaloids* **2019**, *81*, 1–114.

Polyethylene bio-degradation by caterpillars?

C. Weber^{*}, S. Pusch^{*}, T. Opatz, *Curr. Biol.* **2017**, *27*, R744–R745.

Characterization of the synthetic cannabinoid MDMB-CHMCZCA

C. Weber^{*}, S. Pusch^{*}, D. Schollmeyer, S. Münster-Müller, M. Pütz, T. Opatz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2808–2815.

Absolute configuration determination of 2,3-Dihydro-1*H*,5*H*-pyrazolo-[1,2-*a*]pyrazoles using chiroptical methods at different wavelengths

E. P. Kirar, U. Grošelj, A. Golobič, F. Požgan, S. Pusch, C. Weber, L. Andernach, B. Štefane, T. Opatz, J. Svete, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11802–11812.

A short synthesis of pyridines from deprotonated α -aminonitriles by an alkylation/RCM sequence

C. Weber, M. M. Nebe, L. P. V. Kaluza, T. Opatz, *Z. Naturforsch. B* **2016**, *71*, 633–641.

An efficient and practical synthesis of [2-(11*C*)]indole via superfast nucleophilic [(11*C*)]cyanation and RANEY[®] Nickel catalyzed reductive cyclization

S. J. Lee, J. S. Fowler, D. Alexoff, M. Schueller, D. Kim, A. Nauth, C. Weber, S. W. Kim, J. M. Hooker, L. Madand, W. Qu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11235–11243.

Konferenzteilnahmen

21. JCF-Frühjahrssymposium

(Bremen, HB), 19.–23.03.2019, Posterbeitrag

256th National Meeting and Exposition of the American Chemical Society

(Boston, MA, USA), 19.–23.08.2018, Vortrag

Im Rahmen des 18. NESACS-YCC/GDCh-JCF Studienaustauschs

Gordon Research Conference „Heterocyclic compounds“

(Newport, RI, USA), 17.–22.06.2018, Posterbeitrag

20. JCF-Frühjahrssymposium

(Konstanz, BW), 21.–24.03.2018, Vortrag

26th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress

(Regensburg, BY), 03.–08.09.2017, Posterbeitrag

18. JCF-Frühjahrssymposium

(Kiel, SH), 16.–19.03.2016, Posterbeitrag