

Synthese von 6,11-Methylen-Lipoxin B₄-Analoga

Entwicklung einer konvergenten Syntheseroute

Dissertation

zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie, Geographie und
Geowissenschaften der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Lukas Maximilian Trippe

geb. in Mainz

Mainz, September 2021

Dekan: [REDACTED]

1. Berichterstatter: [REDACTED]

2. Berichterstatter: [REDACTED]

Tag der mündlichen Prüfung: 03.12.2021

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Juni 2017 bis August 2021

unter der Betreuung von [REDACTED]

am Department Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden in den hier aufgelisteten Zeitschriftenartikeln publiziert:

1. A. Nava, L. Trippe, A. Frank, L. Andernach, T. Opatz, U. Nubbemeyer, *Synlett* **2021**, 32, 45 – 50.
2. L. Trippe, A. Nava, A. Frank, U. Nubbemeyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 1156 – 1167.
3. L. Trippe, A. Nava, A. Frank, D. Schollmeyer, U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2021**.

eFirst DOI: 10.1055/a-1512-1763

Kurzzusammenfassung

Lipoxine stellen Lipidmediatoren zur Regulierung von Entzündungsprozessen im Organismus dar. Ihre anti-inflammatorischen und Resolutions-fördernde Wirkungen machen sie als potenzielles Therapeutikum chronischer Entzündungskrankheiten interessant. Aufgrund ihrer chemischen und metabolischen Instabilität wurde das pharmazeutische Potential jedoch bei Weitem nicht ausgeschöpft. In dieser Arbeit wurde eine Syntheseroute für Lipoxin B₄-Analoga entwickelt, deren *E,Z,E,E*-konjugiertes Tetraen-System durch eine Methylenbrücke zwischen C6 und C11 stabilisiert wird und dadurch die *Z/E*-Isomerisierung der Δ^8 -Doppelbindung verhindert. C1-C12 Bausteine, welche sich von Cycloheptatrien (C6-C11+C21) ableiten, wurden mit C13-C20 Bausteinen in einer *Horner-Wadsworth-Emmons*-Olefinierung gekoppelt, um das vollständige Kohlenstoffgerüst aufzubauen. Die konvergente Synthesestrategie erlaubt einfache Variationen der C1-C5 sowie C14-C20 Kette, welche durch Kombination der einzelnen Synthesebausteine zu einer großen Vielfalt an 6,11-Methylen-LXB₄-Analoga führen können. In der vorliegenden Arbeit wurden vier Synthesebausteine, zwei C1-C12 und zwei C13-C10 Bausteine, dargestellt. Hiervon ausgehend wurden zwei 6,11-Methylen-LXB₄-Analoga vollständig aufgebaut und somit die Robustheit der entwickelten Syntheseroute bestätigt.

Abstract

Lipoxins are inflammation regulating lipid mediators. Their anti-inflammatory and pro-resolving properties make them interesting candidates for pharmaceutical use. However, chemical and metabolic instability hindered pharmacological pursue. In this work a synthetic route for lipoxin B₄ analogues with a stabilized *E,Z,E,E*-conjugated tetraene system has been developed. A methylene bridge between C6 and C11 stops the *Z/E* isomerization of the Δ^8 double bond. C1-C12 building blocks derived from cycloheptatriene (C6-C11+C21) were coupled with C13-C20 building blocks in a *Horner-Wadsworth-Emmons* olefination to form the complete carbon backbone. The convergent synthetic approach allows facile variation of the C1-C5 and C14-C20 segments. Therefore, a greater diversity in 6,11-methylene-LXB₄ analogues can be obtained through combination of different building blocks. In this work four building blocks have been synthesized, two of each, a C1-C12 block and a C13-C20 block. Starting from that two 6,11-methylene-lipoxin B₄ analogues were fully synthesized. Hence, the developed convergent synthetic route has been proven to be robust.

Danksagung

Mein größter Dank gilt [REDACTED] für die herzliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Stellung des interessanten Forschungsthemas sowie des Arbeitsplatzes und seiner hilfreichen Betreuung während der Anfertigung dieser Arbeit.

Ich danke [REDACTED], der zum einen durch zahlreiche Tipps und Tricks aus seiner Laborerfahrung eine große Hilfe bei praktischen Arbeiten war, aber zum anderen, was noch viel wichtiger ist, durch seine Scherze und Streiche den Laboralltag nie langweilig hat erscheinen lassen.

Ich danke [REDACTED] nicht nur für ihre Arbeit an der HPLC, sondern vor Allem für die Freundschaft, die wir im und außerhalb des Labors verwurstet haben.

Ich danke dem gesamten Arbeitskreis für die schöne Zeit während der Arbeit im Labor. Ich danke [REDACTED] [REDACTED], die sich immer Zeit für eine gemeinsame Kaffeepause nahm. Ich danke [REDACTED] und [REDACTED] für die Zusammenarbeit bei der Praktikumsorganisation. Ich bedanke mich bei [REDACTED] für seine Hilfsbereitschaft im und außerhalb des Labors, sowie fachliche und außerfachliche Diskussionen. Insbesondere danke ich ihm und [REDACTED] für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ich danke von ganzem Herzen meiner Familie, meiner Mutter [REDACTED] und meiner Schwester [REDACTED], die immer für mich da sind und mich unterstützen, soviel sie können.

Ich danke meinem Partner [REDACTED], der mich die letzten Jahre ertragen hat, sich geduldig mein Schimpfen und meine Frustrationen über misslungene Synthesen anhörte und mich anschließend wieder aufbaute, und sich mit mir über die kleinsten Erfolge freute, auch wenn er nicht verstanden hat, worüber ich in dem Moment gesprochen habe.

Ich danke meinem Vater [REDACTED], der alles dafür getan hat, dass ich mich unbeschwert auf mein Studium konzentrieren konnte und mir alle Möglichkeiten gab, mich frei zu entfalten. Ich hoffe, er wäre stolz.

Danke.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	III
1. Allgemeiner Teil	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Lipoxine	2
1.2.1 Struktur und Biosynthese	2
1.2.2 Wirkung	8
1.2.3 Metabolismus	11
1.3 Stand der Forschung	13
1.3.1 Totalsynthese der Lipoxine und Strukturaufklärung	13
1.3.2 Lipoxin-Analoga	17
1.3.3 Methylen-Lipoxine aus dem Arbeitskreis Nubbemeyer	20
2. Spezieller Teil	29
2.1 Motivation und Aufgabenstellung	29
2.2 Retrosynthese	29
2.3 Syntheseplan	31
2.4 Durchgeführte Synthesen	34
2.4.1 Aufbau des all-Carba-Aldehydbausteins	34
2.4.1.1 Synthese des Cycloheptatrien-Methylesters 74	34
2.4.1.2 Aufbau des C5-Stereozentrums	35
2.4.1.3 Reduktion des Methylesters zum Aldehyd	42
2.4.2 Synthese des 3-Oxa-Aldehydbausteins	47
2.4.2.1 Einführung der C1-C5-3-Oxa-Kette	47
2.4.2.2 Aufklärung des C5-Stereozentrums und Fertigstellung des Aldehydbausteins	56
2.4.3 Synthese des Alkyl-Phosphonats	59
2.4.3.1 Aufbau des C15-Stereozentrums	59
2.4.3.2 Abspaltung des Auxiliars und Derivatisierung zum β -Ketophosphonat	62
2.4.4 Synthese des ω -Aryl-Phosphonats	64
2.4.5 Synthese des 6,11-Methylen-LXB ₄ -Methylesters	67
2.4.5.1 Kupplung der Bausteine via <i>Horner</i> -Olefinierung	67
2.4.5.2 Einstellung des C14-Stereozentrums	72
2.4.6 Synthese des ω -Aryl-6,11-Methylen-LXB ₄ -Methylesters	86

2.5 Zusammenfassung und Ausblick	95
2.5.1 Zusammenfassung	95
2.5.2 Ausblick	101
3. Experimenteller Teil	107
3.1 Material und Methoden	107
3.1.1 Analytische Methoden	107
3.1.2 Chromatographische Verfahren	109
3.1.3 Präparative Methoden und Reagenzien	110
3.2 Synthesvorschriften	111
3.2.1 Synthesvorschriften des all-Carba-Aldehydbausteins	111
3.2.2 Synthesvorschriften des 3-Oxa-Aldehydbausteins	133
3.2.3 Synthesvorschriften des Alkyl-Phosphonatbausteins	149
3.2.4 Synthesvorschriften des ω -Aryl-Phosphonatbausteins	171
3.2.5 Synthesvorschriften zur Fertigstellung des C ₂₁ -Kohlenstoffgerüsts und dessen Umbau zum 6,11-Methylen-lipoxin B ₄ -methylester	188
3.2.6 Synthesvorschriften zur Fertigstellung des Kohlenstoffgerüsts und dessen Umbau zum ω -Aryl-6,11-Methylen-lipoxin B ₄ -Analogon	216
3.2.7 Synthesen von Reagenzien	239
4. Verzeichnisse	249
4.1 Literaturverzeichnis	249
4.2 Abbildungsverzeichnis	257
4.3 Schemataverzeichnis	258
4.4 Tabellenverzeichnis	262
5. Anhang	263
5.1 NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen	263
5.2 Kristallstruktur	299

Abkürzungen

18-K-6	18-Krone-6
Å	Angström
AA	Arachidonsäure
abs.	absolut
Ac	Acetyl-
ADH	Alkoholdehydrogenase
ALDH	Aldehyddehydrogenase
APCI	engl.: atmospheric pressure chemical ionization (chemische Ionisation bei Atmosphärendruck)
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalente
ATL	engl.: Aspirin-triggered Lipoxin (Aspirin induzierte Lipoxine)
atm.	atmosphärisch
Bn	Benzyl-
br	engl.: broad (breit) in IR-Spektroskopie
Brine	gesättigte wässrige Natriumchloridlösung
brsm	engl.: based on recovered starting material (bezogen auf wiedergewonnenes Edukt)
Bu	Butyl-
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
ca.	circa
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CD	Zirkulardichroismus
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
cm	Zentimeter
COSY	engl.: correlation spectroscopy
COX	Cyclooxygenase
cPLA ₂	cytosolische calciumabhängige Phospholipase A ₂
CYP	Cytochrom P ₄₅₀
d	engl.: day (Tag)
d	Dublett in NMR-Spektroskopie
DBTO	Dibutylzinnoxid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexycarbodiimid
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
dest.	destilliert
DET	Diethyltartrat
DHA	Dodecahexaensäure
DIAD	Di- <i>iso</i> -propylazodicarboxylat
DIBAH	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid
DiH(p)ETE	Dihydro(per)oxyeikosatetraensäure
dm	Dezimeter
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid

DMMP	Dimethylmethanphosphonat
DMP	<i>Dess-Martin-Periodinan</i>
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin
dr	engl.: diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)
ECD	engl.: electronic circular dichroism
EE	Essigester; Ethylacetat
ee	engl.: enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
ent	enantiomer
epi	epimer
ER	endoplasmatisches Retikulum
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
et al.	lat.: et alii (und andere)
EWG	engl.: electron-withdrawing group (elektronenziehende Gruppe)
FD	Felddesorption
FLAP	5-LOX aktivierendes Protein
FPR	Formyl-Peptid Rezeptor
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
geb.	geboren
ges.	gesättigt
GIT	Gastrointestinaltrakt
GPCR	G-Protein gekoppelter Rezeptor
h	engl.: hour (Stunde)
HMBC	engl.: heteronuclear multiple bond correlation
HMDS	Hexamethyldisilazid
HpETE	Hydroperoxyeikosatetraensäure
HPLC	engl.: high performance liquid chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
HRMS	engl.: high resolution mass spectrometry (hochauflösende Massenspektrometrie)
HSAB	engl.: hard and soft acids and bases (harte und weiche Säuren und Basen)
HSQC	engl.: heteronuclear single quantum coherence
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
IR	Infrarot
K	Kelvin
k	Retentionsfaktor
Kap.	Kapitel
konz.	konzentriert
KPG	Kerngezogenes Präzisionsglasgerät
L	Liter
LDA	Lithiumdi- <i>iso</i> -propylamid
LOX	Lipoxygenase
LT	Leukotrien
LTBA	Lithiumtri- <i>tert</i> -butoxyaluminiumhydrid
LTDH	Leukotriendehydrogenase
LUMO	engl.: lowest unoccupied molecular orbital (niedrigstes unbesetztes Molekülorbital)

LX	Lipoxin
M	molar
m	Multiplett in NMR-Spektroskopie
m	engl.: medium (mittel) in IR-Spektroskopie
Me	Methyl-
min	Minuten
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MS	Massenspektrometrie
MTPA	engl.: α -methoxy- α -trifluormethyl-phenylacetic acid
nJ	Kopplungskonstante über n Bindungen
nm	Nanometer
NMR	engl.: nuclear magnetic resonance (kernmagnetische Resonanz)
NO	Stickstoffmonoxid
NOE	engl.: nuclear Overhauser effect (Kern-Overhauser-Effekt)
NSAID	engl.: non-steroidal anti-inflammatory drug (nicht-steroidales anti-entzündliches Medikament)
p	Pentett in NMR-Spektroskopie
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether
PG	Prostaglandin
PG	engl.: protecting group (Schutzgruppe)
PGDH	Prostaglandindehydrogenase
PGR	Prostaglandinreduktase
Ph	Phenyl-
Piv	Pivaloyl-; Trimethylacetyl-
PPAR γ	engl.: peroxisome proliferator-activated receptor gamma
ppm	engl.: parts per million
Pr	Propyl-
PUFA	engl.: poly-unsaturated fatty acid (mehrfach ungesättigte Fettsäure)
q	Quartett in NMR-Spektroskopie
QC	Qualitätskontrolle
Q-TOF	Quadrupol-time of flight
quant.	quantitativ
<i>rac</i>	racemisch
R $_f$	Retentionsfaktor
RI	engl.: refractive index (Brechungsindex)
R n	organischer Rest
RT	Raumtemperatur
RT	Retentionzeit (HPLC)
Rv	Resolvin
s	engl.: strong (stark) in IR-Spektroskopie
s	Singulett in NMR-Spektroskopie
Sdp	Siedepunkt
Smp	Schmelzpunkt
SPM	engl.: specialized pro-resolving mediator
t	Triplett in NMR-Spektroskopie

Abkürzungen

T	Temperatur
t_0	Totzeit
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
Tf	Trifluormethylsulfonyl-
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
TMG	1,1,3,3-Tetramethylguanidin
Tr	Trityl-; Triphenylmethyl-
TriHpETE	Trihydroperoxyeikosatetraensäure
Ts	Tosyl-; <i>para</i> -Toluolsulfonyl-
UV	ultra-violett
VCD	engl.: vibrational circular dichroism
w	engl.: weak (schwach) in IR-Spektroskopie
z. B.	zum Beispiel

1. Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

Entzündungsreaktionen sind die erste Antwort des nativen Immunsystems auf eine Vielzahl von schädigenden Reizen.^[1] Diese Noxen können sowohl infektiöser (Mikroorganismen), mechanischer (Verletzungen), thermischer (Verbrennungen, Unterkühlungen) oder chemischer (Verätzungen, Intoxikationen) Natur sein als auch von (Auto-)Allergenen ausgelöst werden.^[2] Die Schäden werden von umliegenden Zellen sowie gewebsansässigen Immunzellen erkannt, woraufhin Botenstoffe ausgesendet werden. Neben Zytokinen und Chemokinen regulieren Fettsäurederivate wie Prostaglandine (PG) und Leukotriene (LT) die erste Phase (Initiation) der Entzündungsreaktion. Es treten die fünf Kardinalzeichen einer Entzündung auf.^[3] Eine Vasodilatation führt zur stärkeren Durchblutung des Gewebes, wodurch es sich erwärmt (*calor*) und errötet (*rubor*). Ebenso wird die Permeabilität der Gefäßwände erhöht, sodass Exsudat ins Gewebe eindringen kann und das Gewebe anschwellen lässt (*tumor*).^[4] Prostaglandine sensibilisieren Nozizeptoren im Gewebe, wodurch die Schmerzempfindlichkeit erhöht wird (*dolor*).^[3] All dies führt zum pathophysiologisch wichtigsten Zeichen: Dem Funktionsverlust des Gewebes (*functio laesa*).^[3,5] Neutrophile Granulozyten werden aus der Blutzirkulation rekrutiert und infiltrieren das entzündete Gewebe. Ihre Aufgabe ist es invasive Keime sowie nekrotische Zellen und Bruchstücke via Phagozytose zu eliminieren.^[6] Es ist wichtig, dass die Entzündung zeitlich begrenzt bleibt, da sich eine persistierende Entzündung ausbreiten und chronifizieren oder andere Krankheiten verursachen kann.^[6] In einer immer älter werdenden industrialisierten Gesellschaft, in der übertragbare Krankheiten leichter überwindbar sind, stehen chronische Erkrankungen im Fokus der Behandlung. Krankheiten wie Asthma, Atherosklerose, rheumatoide Arthritis, Übergewicht und Typ II Diabetes, neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer und manche Formen von Krebs haben gemeinsam, dass chronisch entzündliche Prozesse an der Entstehung und dem Verlauf der Krankheit beteiligt sind.^[5,7] Die zweite Phase der Entzündungsreaktion, die Auflösung oder Resolution, ist ein aktiver Prozess und nicht, wie lange gedacht, passiv.^[8] In der Resolution einer Entzündung, der Rückkehr zur Homöostase,^[3] wird die Einwanderung von weiteren Granulozyten gestoppt. Bei den sich im Gewebe befindlichen Granulozyten wird die Apoptose (programmierter Zelltod) ausgelöst.^[9] Monozyten werden rekrutiert, die dann zu Makrophagen reifen und die apoptotischen Zellen aufnehmen.^[10] Gleichzeitig wird die Abwanderung von Leukozyten aus dem Gewebe über das Lymphsystem stimuliert^[6] und das umliegende Gewebe zur Produktion von antimikrobiellen Molekülen angeregt.^[11] Auch die zweite Phase der Entzündungsreaktion wird von Lipidmediatoren kontrolliert, den *specialized pro-resolving mediators* (SPMs) (Abbildung 1).^[12] Hierzu zählen Oxidationsprodukte ω -3 mehrfach ungesättigter Fettsäuren (PUFAs), die Maresine (**2**), Protektine (**3**) und Resolvine (**4**), sowie Oxidationsprodukte der Arachidonsäure (ω -6 PUFA), die Lipoxine (**1**).^[13]

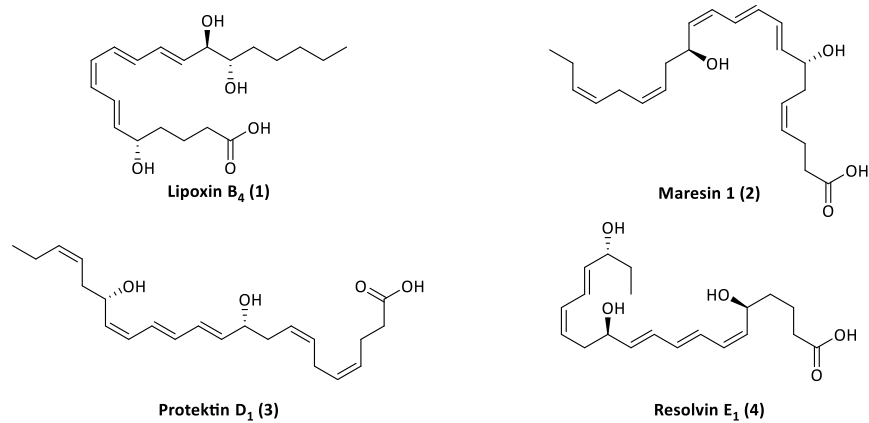


Abbildung 1: Auswahl an spezialisierten pro-resolvierenden Mediatoren (SPMs).

Die medikamentöse Behandlung von Entzündungen beschränkt sich oftmals nur auf die Hemmung von pro-inflammatorischen Signalen.^[12] Obwohl Lipoxine (LX) und ihre Wirkung als starke pro-resolvierende Botenstoffe seit fast 40 Jahren bekannt sind, ist ihr pharmakologisches Potential bei Weitem nicht ausgeschöpft. Grund hierfür ist vor Allem die chemische Instabilität und die kurze Halbwertszeit im Organismus. Dies stellt die Aufgabe an die medizinisch-synthetische Chemie, Lipoxin-Analoga zu entwickeln, welche einfacher in der Handhabung sowie metabolisch stabiler sind.^[14]

In dieser Arbeit wurde ein LXB₄-Analogon synthetisiert. Basierend auf Vorarbeiten wurde eine konvergente Syntheseroute entwickelt, welche es erlaubt, das Kohlenstoffgerüst und Seitenketten auf einfache Weise zu variieren. Somit soll Zugang zu weiteren Lipoxin-Analoga geschaffen werden. Die Robustheit der entwickelten Syntheseroute wurde durch die vollständige Synthese eines weiteren LXB₄-Analogons getestet und bestätigt.

1.2 Lipoxine

1.2.1 Struktur und Biosynthese

Lipoxine wurden erstmals 1984 von der Arbeitsgruppe um B. Samuelsson beschrieben.^[15] Es sind Stoffwechselprodukte der Arachidonsäure (AA) und zählen somit zu den *Eikosanoiden* (von griech. eikosa: zwanzig).^[16] Es handelt sich um C₂₀ Carbonsäuren, welche als charakteristisches Merkmal ein konjugiertes Tetraen-System sowie drei Hydroxylfunktionen aufweisen. Die beiden Hauptvertreter dieser Verbindungsklasse, Lipoxin A₄ (5)^[15] und Lipoxin B₄ (1),^[17] sind Positionsisomere zueinander (Abbildung 2).

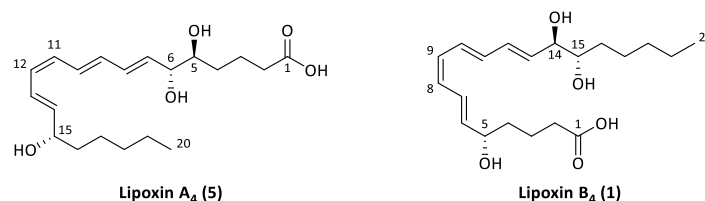


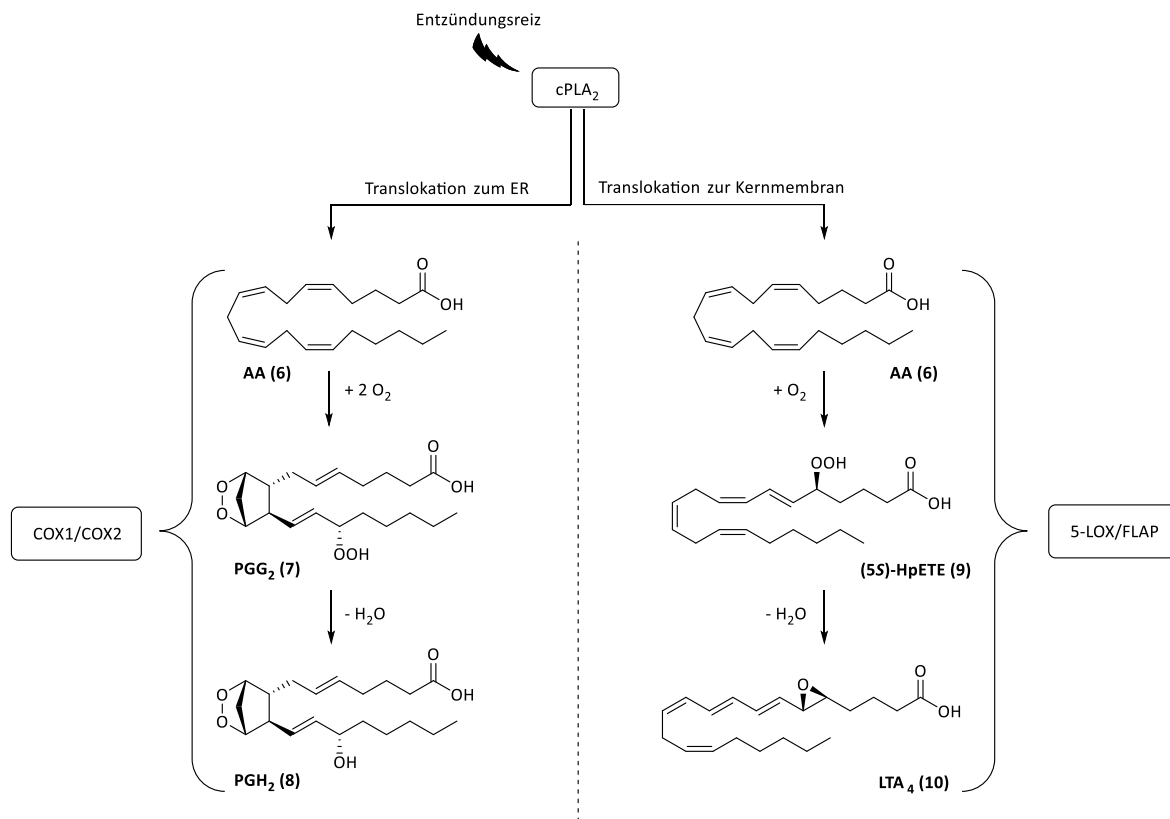
Abbildung 2: Hauptvertreter der Lipoxine LXA₄ und LXB₄.

Die Hydroxylierung an mehreren Positionen im Molekül rührt von der Reaktion des Substrats mit mehreren verschiedenen Lipoxygenase (LOX) Isoenzymen. Durch die Zusammenarbeit mehrerer Lipoxygenasen wurde der Name Lipoxin, abgeleitet vom Englischen „*Lipoxygenases Interaction Product*“, für die Verbindungsklasse vorgeschlagen.^[17] Lipoxygenasen sind Häm- und Schwefel-freie, eisenhaltige Dioxygenasen, die die regio- und stereospezifische Reaktion von ungesättigten Fettsäuren mit molekularem Sauerstoff katalysieren. Hierbei werden aus 1,4-(Z,Z)-Pentadieneinheiten unter Isomerisierung der Doppelbindung Hydroperoxide gebildet,^[18] die in weiteren Reaktionen zu Alkoholen oder Epoxiden reduziert werden können. In tierischem Gewebe treten vier Isoformen auf: 5-, 8-, 12- und 15-LOX, wobei die vorangestellte Zahl das Kohlenstoffatom der Fettsäurekette angibt, an dem der Sauerstoff eingeführt wird.^[19] In den folgenden Betrachtungen zur Lipoxin-Biosynthese wird auf 8-LOX nicht weiter eingegangen.

Die Oxidation der Arachidonsäure kann nicht nur über LOX-Enzyme erfolgen. Zwei weitere wichtige Stoffwechselwege sind zum Einen der Monooxygenase- und zum Anderen der Cyclooxygenase (COX)-Weg.^[20] Es existieren zwei Isoformen der COX-Enzyme. COX1 wird konstitutiv in allen Geweben gebildet, COX2 nur in ausgewählten Organen oder als Folge eines entzündungsfördernden Reizes.^[21]

Der Biosynthese aller Eikosanoide geht die Zugänglichkeit freier Arachidonsäure als Substrat voraus. Arachidonsäure liegt verestert als Phospholipid in Zellmembranen vor. Phospholipase A₂ (PLA₂) katalysiert die Hydrolyse und kann so Arachidonsäure freisetzen. Es existieren verschiedene Isoformen der PLA₂. Im Falle einer Infektion oder Entzündung wird die cytosolische calciumabhängige PLA₂ (cPLA₂) aktiviert und an die Kernmembran sowie das endoplasmatische Retikulum (ER) transloziert, wodurch die Produktion von Lipid-Entzündungsmediatoren in Gang gesetzt wird.^[22]

Durch die Translokation der cPLA₂ findet die Freisetzung von Arachidonsäure (**6**) in räumliche Nähe zu Enzymen, welche die Synthese proinflammatorischer Mediatoren katalysieren, statt (Schema 1). So befinden sich am ER COX1- und COX2-Enzymkomplexe, welche aus Arachidonsäure zunächst Prostaglandin (PG) G₂ und H₂ (**7** und **8**) erzeugen. Diese dienen dann als Ausgangsstoffe für weitere Prostaglandine und Thromboxane. Auch über den LOX-Stoffwechselweg werden in der Initiationsphase einer Entzündung proinflammatorische Hormone gebildet. Der 5-LOX/FLAP-Komplex (FLAP: 5-LOX aktivierendes Protein) in der Nähe der Kernmembran setzt Arachidonsäure über (5S)-Hydroperoxy-eikosatetraensäure ((5S)-HpETE **9**) zu Leukotrien A₄ (LTA₄ **10**), dem Vorläufermolekül weiterer Leukotriene, insbesondere dem Leukotrien B₄ (LTB₄), um.^[22] LTB₄ spielt eine wichtige Rolle in der Rekrutierung und Beweglichkeit von Immunzellen an den und im Entzündungsherd.^[23]



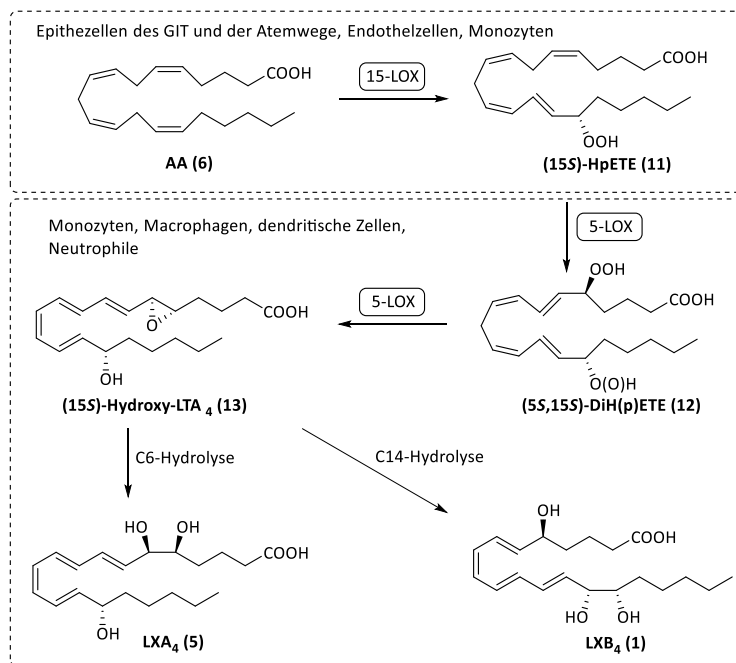
Schema 1: Biosynthese früher proinflammatorischer Eikanoide.^[22]

Um von der Initiations- in die Resolutionsphase der Entzündungsreaktion zu gelangen, müssen die Zellen im Entzündungsherd aufhören proinflammatorische Signale zu produzieren. Man beobachtet einen Eikosanoid-Klassenwechsel. Macrophagen, die im entzündeten Gewebe apoptotische Zellen über Phagozytose aufgenommen haben, produzieren vermehrt Prostaglandin E₂ (PGE₂) und geben es in die Umgebung ab. PGE₂ führt zu erhöhten cyclischen Adenosinmonophosphat (cAMP)-Konzentrationen, wodurch Arachidonsäure vermehrt durch 15-LOX und nicht mehr 5-LOX verstoffwechselt wird.^[24] Zusätzlich wird die Aktivität der LOX-Enzyme auf transkriptioneller Ebene erhöht.^[25]

Verschiedene Zelltypen exprimieren meist nur ein oder zwei Eikosanoid-produzierende Enzyme. An der Synthese von Lipoxinen sind stets zwei LOX-Isoenzyme beteiligt, sodass es sich bei der Biosynthese um transzelluläre Reaktionen handelt.^[22] Da Lipoxin-Strukturen nicht nur in Säugetieren, sondern auch in Fischen gefunden wurden, geht man davon aus, dass die Biosynthesewege evolutionär hoch konserviert sind.^[26] Sie sind jedoch bis heute auf molekularer Ebene nicht vollständig verstanden.^[18]

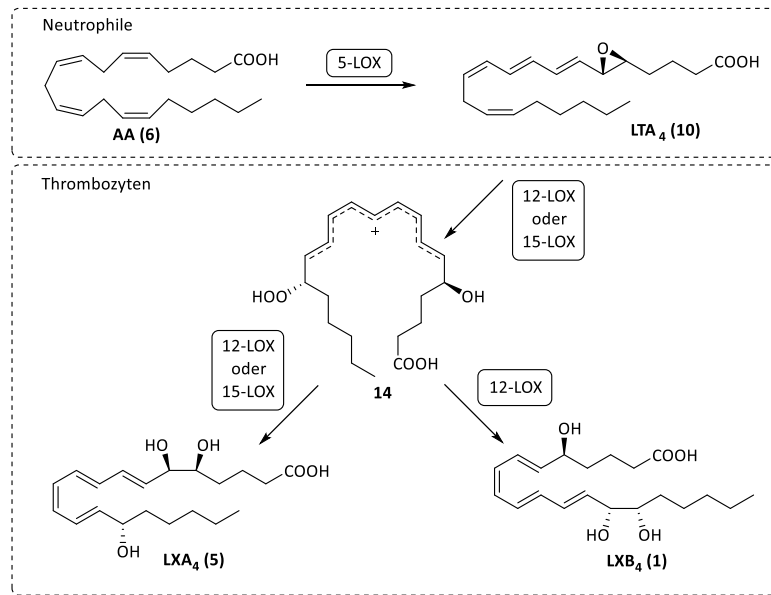
In Epithelzellen des Gastrointestinaltrakts und der Lunge, in Endothelzellen und in Monozyten reagiert Arachidonsäure vorwiegend mit 15-LOX zu (15S)-Hydroperoxy-eicosatetraensäure ((15S)-HpETE **11**). Die Peroxidfunktion kann dann zum Alkohol reduziert werden oder das Fettsäurederivat wird von einem anderen LOX-Enzym weiter umgesetzt. Epithel- und Endothelzellen geben (15S)-H(p)ETE (**11**) in das umliegende Gewebe ab, wo es von Neutrophilen aufgenommen wird und mit 5-LOX reagieren kann. Monozyten, wie Macrophagen und dendritische Zellen, exprimieren die beiden notwendigen LOX-Isoformen und können (15S)-H(p)ETE (**11**) selbst verstoffwechseln. Durch Reaktion mit 5-LOX entsteht

(5*S*,15*S*)-Dihydro(per)oxy-eicosatetraensäure ((5*S*,15*S*)-DiH(p)ETE **12**), welche, vergleichlich zur LTA₄-Synthese, in das 5,6-Epoxid ((15*S*)-Hydroxy-LTA₄ **13**) überführt wird.^[27,28] Das Epoxid **13** kann dann enzymatisch hydrolysiert werden. Durch die Anlagerung von Wasser in der 6-Position entsteht LXA₄ (**5**). Greift Wasser konjugiert an C14 an, wird LXB₄ (**1**) gebildet (Schema 2).^[25]



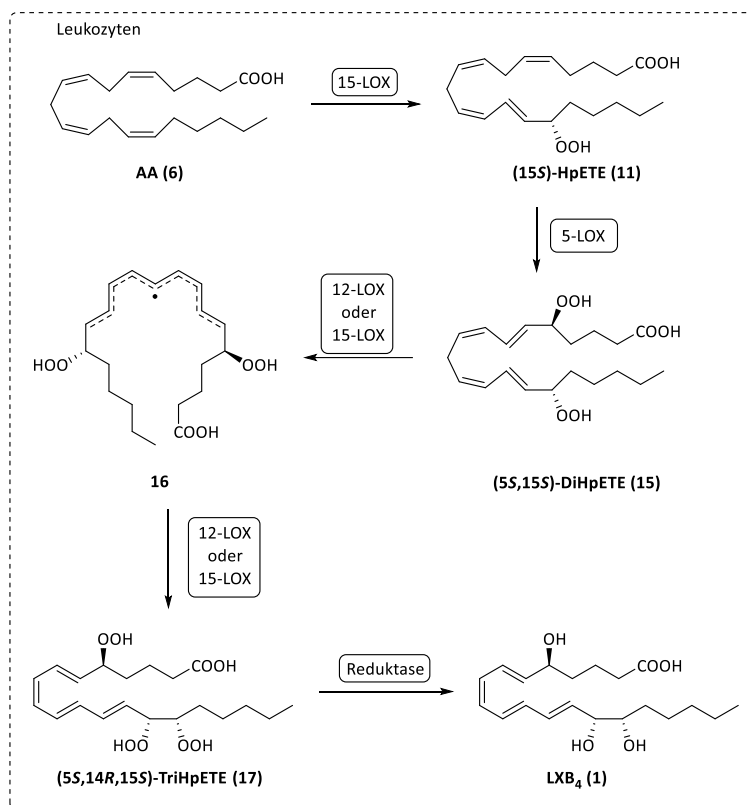
Schema 2: Biosynthese der Lipoxine durch Hydrolyse des 5,6-Epoxids **13**.^[25,27,28]

Ein zweiter Weg Lipoxine zu synthetisieren, läuft über die Interaktion von Neutrophilen und Thrombozyten ab. Im Verlauf einer Entzündungsreaktion bilden sich Aggregate aus Neutrophilen und Blutplättchen, wodurch der Austausch von Botenstoffen zwischen den Zellen besonders leicht ist.^[29] Neutrophile geben etwa 50% des von ihnen produzierten LTA₄ (**10**) in den Extrazellularraum ab, welches dann von Thrombozyten aufgenommen werden kann. Thrombozyten exprimieren neben 15-LOX vorwiegend 12-LOX. 12-LOX abstrahiert bevorzugt ein Wasserstoffatom an C10 und insertiert Sauerstoff an C12. Liegt jedoch LTA₄ als Substrat vor zeigt 12-LOX eine (ω -6)-Oxidaseaktivität.^[30] Dabei wird an C13 ein Hydrid-Ion abstrahiert und an C15 ein Sauerstoffmolekül eingeführt, sodass ein über neun Zentren delokalisiertes Kation **14** entsteht. Dieses Kation kann dann von Wasser in der 6- bzw. 14-Position angegriffen werden. LXA₄ (**5**) und LXB₄ (**1**) werden auf diesem Weg in einem 1:1 Verhältnis gebildet.^[25,31] Da Blutplättchen ebenfalls eine 15-LOX Aktivität aufweisen, kann die gleiche Reaktion auch von 15-LOX katalysiert werden. Hierbei kommt es jedoch fast ausschließlich zur Bildung von LXA₄ (Schema 3).^[25]



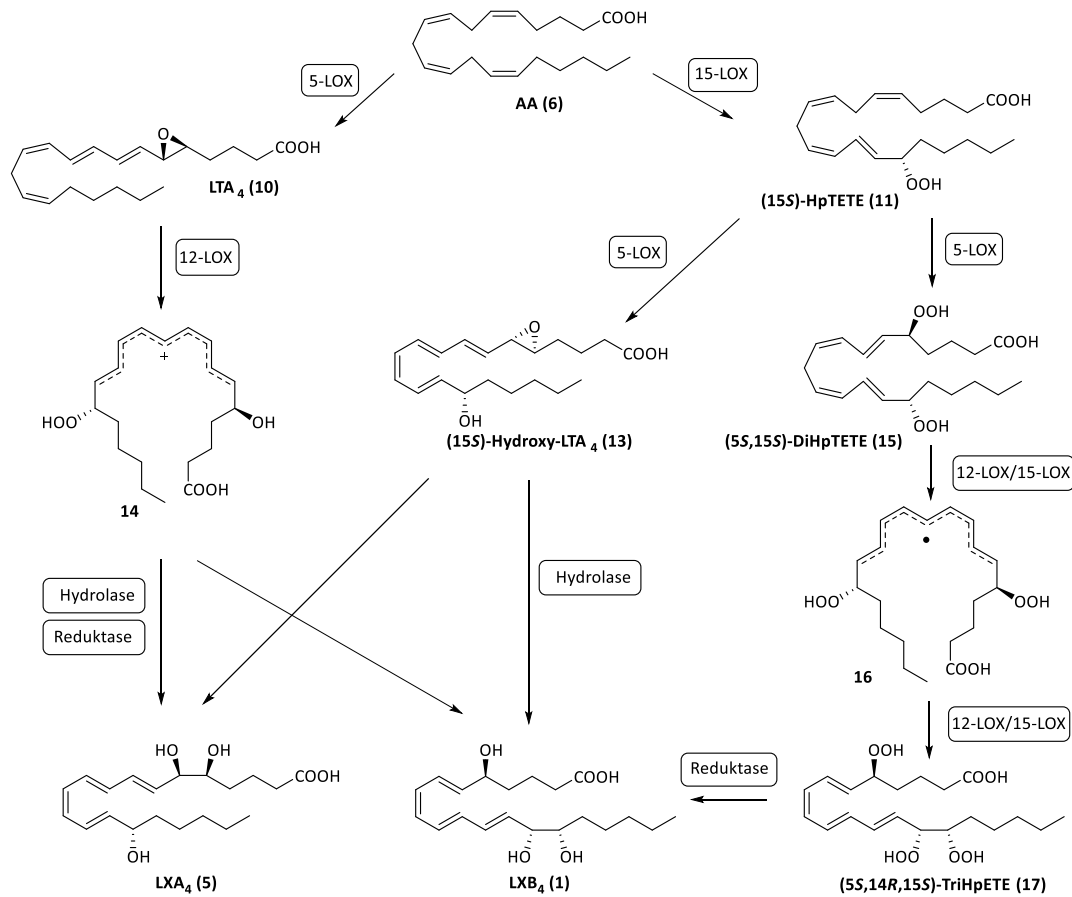
Schema 3: Biosynthese Lipoxine durch Neutrophil-Thrombozyten-Interaktion.^[25,29,31]

In den letzten Jahren wurde eine aktive Zwischenstufe entdeckt, aus der ausschließlich LXB₄ synthetisiert werden kann.^[18,32] (5*S*,15*S*)-Dihydroperoxy-eikosatetraensäure ((5*S*,15*S*)-DiHpETE **15**) kann von Zellen gebildet werden, die sowohl 5- als auch 12- oder 15-LOX-Aktivität aufweisen. Arachidonsäure (**6**) wird sukzessive zunächst in 15-, dann in 5-Position oxygeniert. Wenn das Dihydroperoxid **15** dann nicht von 5-LOX zum Epoxid **13** reduziert, sondern aus dem aktiven Zentrum freigesetzt wird, kann es von 12- oder 15-LOX zu (5*S*,14*R*,15*S*)-Trihydroperoxy-eikosatetraensäure ((5*S*,14*R*,15*S*)-TriHpETE **17**) umgesetzt werden.^[33] Hierbei wird ein Wasserstoff-Atom von C10 abstrahiert. Die Bildung des Radikals **16** ist begünstigt, da es über neun Zentren delokalisiert werden kann. Untersuchungen der Substratbindetasche der 12- und 15-LOX zeigen, dass sich der Tunnel, durch den ein Sauerstoff-Molekül angelagert werden kann, in der Nähe der C14-Position befindet.^[32] Die Oxygenierung in C6-Position wird durch sterisch anspruchsvolle Aminosäureseitenketten blockiert.^[18] Computerberechnungen zeigen, dass die Bildung eines 14,15-Epoxids ungünstig ist, sodass es zur Oxygenierung in C14-Position kommt. Das Trihydroperoxid **17** wird anschließend von Reduktasen zu LXB₄ (**1**) reduziert (Schema 4).



Schema 4: Biosynthese LXB₄ aus aktivem Intermediat 5S,15S-DiHPETE.^[18,32]

An dieser Stelle soll eine weitere Form der Lipoxine, die sogenannten *Aspirin-triggered Lipoxins* (ATLs), erwähnt werden. ATLs unterscheiden sich von nativen Lipoxinen in der Stereochemie der C15-Alkoholfunktion.^[34] Aspirin ist ein häufig und schon lange verwendetes Schmerzmittel der Gruppe der nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Medikamente (NSAID). Es überträgt eine Acetylgruppe auf eine Aminosäureseitenkette im aktiven Zentrum der COX-Enzyme und hemmt dadurch irreversibel die Produktion von Prostaglandinen.^[35] Arachidonsäure kann jedoch immer noch an das aktive Zentrum der COX2 binden. Über einen L-förmigen Bindezustand wird die C15-Position der Arachidonsäure, ähnlich der Reaktion mit 15-LOX, oxygeniert.^[25] Die so entstandene (15R)-HpETE kann von 5-LOX weiter zum 5,6-Epoxid und schließlich zu den C15-epimeren Lipoxinen umgesetzt werden. ATLs entstehen insbesondere durch Interaktion von Endothelzellen mit Neutrophilen, da COX2 in Endothelzellen konstitutiv exprimiert wird. Da ATLs jedoch nicht nativ vom Organismus gebildet werden, handelt es sich hierbei nicht um einen parallelen Biosyntheseweg, sondern um eine zusätzliche pharmakologische Wirkung des Aspirins.^[25] In Schema 5 sind die Biosynthesewege der Lipoxine zusammengefasst.



Schema 5: Übersicht der Lipoxin Biosynthesewege.^[25,31,32]

1.2.2 Wirkung

Lipoxine sind Gewebshormone und zeigen daher autokrine und parakrine Wirkung.^[36] Das bedeutet, sie wirken auf die Zelle, in der sie produziert wurden (autokrin) und die benachbarten Zellen (parakrin) ein. Die Wirkung der Lipoxine ist zelltyp-, spezies- und organabhängig.^[37] Lipoxine sind vasoaktive Substanzen. An Endothelzellen bewirken sie durch Stimulation der Stickstoffmonoxid (NO)-Produktion eine Vasodilatation.^[37] Eine weitere wichtige Aufgabe der Lipoxine ist die Modulation des Immunsystems (Abbildung 3).^[6]

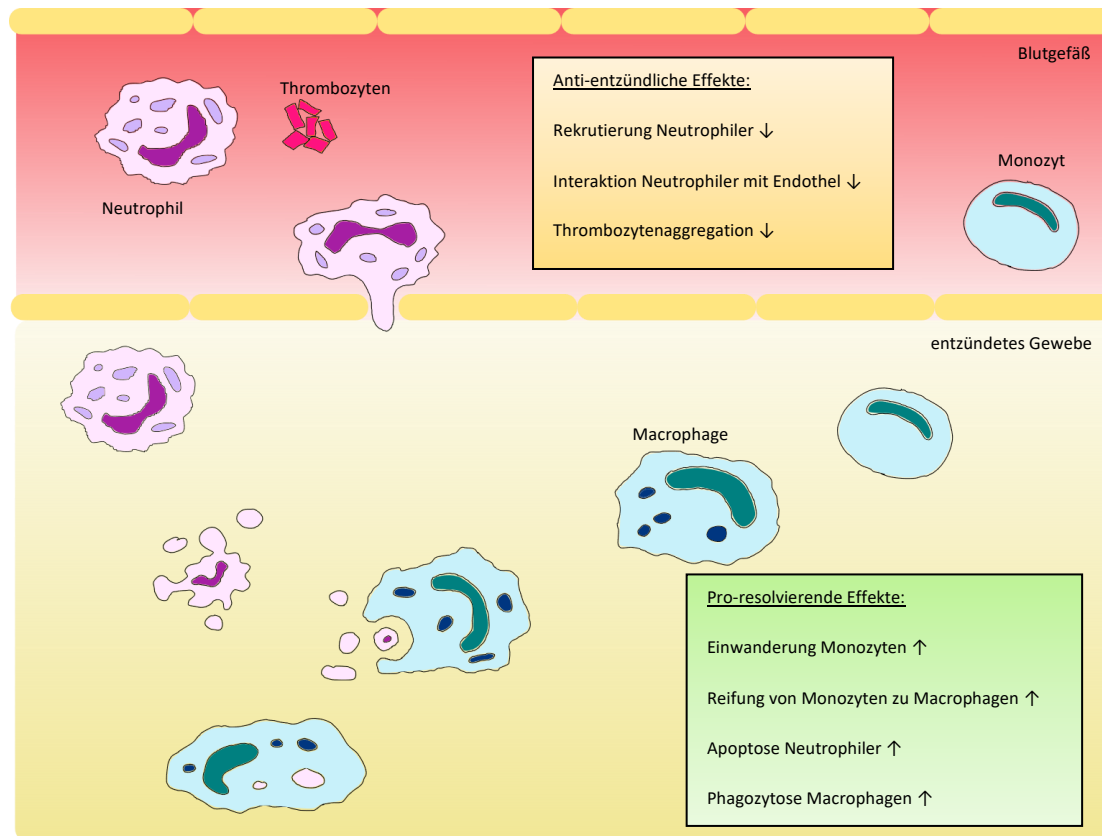


Abbildung 3: Immunmodulierende Wirkung der Lipoxine. Eigene Darstellung nach D. B. Levy und C. N. Serhan.^[38]

Bei der Wirkung der Lipoxine sind anti-inflammatorische und pro-resolvierende Mechanismen zu unterscheiden.^[38] Anti-entzündliche Wirkungen der Lipoxine sind antagonistisch zu pro-inflammatorischen Lipidmediatoren wie Prostaglandinen. Lipoxine stoppen die Rekrutierung von Neutrophilen an den Entzündungsherd.^[39] Sie inhibieren die Chemotaxis von Neutrophilen und verhindern deren Anhaftung an Endothel und Epithelzellen, wodurch die Transmission aus der Blutbahn in umliegendes Gewebe blockiert wird. Gleichzeitig wird die Aggregation von Blutplättchen gestoppt und die Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies inhibiert.^[37] Anti-inflammatorische Wirkungen können als immunsuppressive Reaktionen aufgefasst werden, welche jedoch die Anfälligkeit des Organismus für Infektionen erhöhen. Pro-resolvierende Wirkweisen hingegen führen zur Gewebshomöostase und erhöhen damit die Abwehrkraft des Organismus gegen Infektionen.^[38] Zu den pro-resolvierenden Eigenschaften der Lipoxine zählt die Rekrutierung von Monozyten. LXB₄ stimuliert die Proliferation und Differenzierung von Monozyten zu Macrophagen und fördert die phagozytotische Aufnahme von apoptotischen Neutrophilen, nekrotischen Zellbruchstücken und Mikroben.^[37] Zudem wird die Abwanderung der Immunzellen aus dem Entzündungsherd über das Lymphsystem vorangetrieben.^[38] Neben Eigenschaften, die LXB₄ und LXA₄ teilen, wurden auch LXB₄-spezifische Wirkungen gefunden. So stimuliert LXB₄ die Bildung und Differenzierung von Granulozyten-Monozyten-Kolonien,^[40] ist Teil der Regulation des Zellzyklus von Friend Erythroleukämie Zellen^[41] und kann Schlaf induzieren.^[42]

Obwohl LXA₄ und LXB₄ teilweise die gleiche Wirkung in unterschiedlicher Ausprägung zeigen, kann der Wirkmechanismus sich vollständig unterscheiden. Beide Lipoxinderivate stimulieren die Anheftung von Monozyten an Laminin in der Basallamina von Endothelen. Während LXA₄ in aktivierten Monozyten die intrazelluläre Calciumionen-Konzentration durch Mobilisierung von intrazellulären Speichern und dem Influx aus der extrazellulären Matrix stark erhöht, nimmt LXB₄ keinen Einfluss auf den Calciumspiegel.^[43] Die unterschiedlichen Effekte lassen sich auf unterschiedliche Mechanismen zurückführen. Einerseits können Lipoxine an eigene Rezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Für LXA₄ wurde ein G-Protein gekoppelter Rezeptor (GPCR), der ALX/FPRL1 Rezeptor, gefunden. Dieser Rezeptor bindet sehr selektiv LXA₄ und nicht LXB₄.^[44] Des Weiteren wurde entdeckt, dass LXA₄ mit Subklassen von Peptido-Leukotrien-Rezeptoren interagieren kann.^[45] Andererseits ist es möglich, dass Lipoxine nach passiver Diffusion über die Zellmembran oder aktiver Aufnahme über einen Transporter mit intrazellulären Zielstrukturen wechselwirken.^[46] Für LXB₄ wurde jedoch bis heute kein Rezeptor gefunden.^[47] Auch wenn der Wirkmechanismus für LXB₄ noch ungeklärt ist, wurden LXB₄ und seine Effekte mit Krankheitsverläufen in Verbindung gebracht, die sich von LXA₄ abgrenzen. Darauf soll an dieser Stelle kurz eingegangen werden.

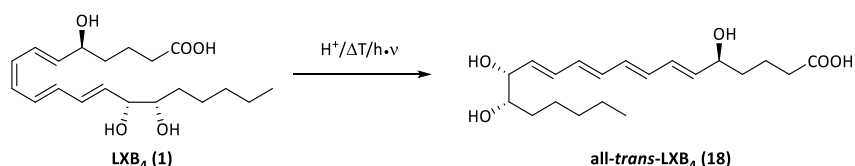
Es wurde gezeigt, dass LXB₄ im Mausmodell die Resolution allergischer Entzündungsreaktionen der oberen und unteren Atemwege vorantreibt.^[48] Durch Reizung mit Ovalbumin als Allergen wurden Entzündungsreaktionen ausgelöst. Es wurde beobachtet, dass LXB₄ in den oberen Atemwegen die Einwanderung von weiteren Immunzellen hemmt sowie die Degranulierung von Mastzellen und Eosinophilen verhindert. Zusätzlich wurde festgestellt, dass LXB₄ zu einer erhöhten Konzentration an Keratinozyten-Chemokin (KC) und Interleukin-13 führt. KC ist unter anderem ein Modulator der Zilienbewegung in sinonasalen Epithelzellen. Über diesen Weg könnte LXB₄ zur Befreiung der oberen Atemwege von mukösem Schleim beitragen.^[48] Pioglitazon, ein Thiazolidindion, ist ein Medikament, welches bei Typ-II Diabetes Mellitus eingesetzt wird. Indem es den Transkriptionsfaktor PPAR γ aktiviert, wird die Insulin-Sensitivität von Leber-, Muskel- und Fettzellen erhöht. Gleichzeitig regt es die Bildung und Differenzierung von Adipozyten an und wirkt apoptotisch auf hypertrophe Fettzellen. Es wurde festgestellt, dass die Konzentration von LXB₄ in Fettgewebe durch die Behandlung mit Pioglitazon um bis zu 92% ansteigt. Die Genexpression der Lipoxygenasen bleibt von Pioglitazon jedoch unverändert. Es wird davon ausgegangen, dass die Wirkungen von Pioglitazon auf adipöses Gewebe den erhöhten Konzentrationen an LXB₄ zuzuschreiben sind.^[49] Als letztes Beispiel der Effekte von LXB₄ sei die Wirkung auf B-Gedächtniszellen erwähnt. B-Zellen machen, zusammen mit T-Zellen, den Großteil der adaptiven Immunantwort aus, wobei sie die Aufgabe haben, Antikörper zu bilden. Wird gegen ein Antigen ein Antikörper gebildet, bilden sich B-Gedächtniszellen, die bei erneutem Kontakt mit dem Antigen die Antikörperproduktion schnell einleiten können. Die B-Gedächtniszellen differenzieren hierfür zu Plasmazellen. Es wurde gezeigt, dass LXB₄ die Differenzierung von aktivierten B-Zellen und die Produktion von IgG-Antikörpern verdoppeln kann. LXB₄ stimuliert die COX2 Expression in B-Zellen, wodurch die Synthese von Transkriptionsfaktoren, die zur Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen führen, erhöht wird. Zusätzlich wurde festgestellt, dass die Effizienz der Differenzierung von dem zeitlichen Abstand zwischen Behandlung der B-Zellen mit LXB₄ und

der Antigenexposition abhängig ist. Da so möglicherweise eine effizientere Immunisierung erreicht werden kann, stellt LXB₄ einen interessanten Kandidaten für den Einsatz als Adjuvans von Impfstoffen dar.^[50]

1.2.3 Metabolismus

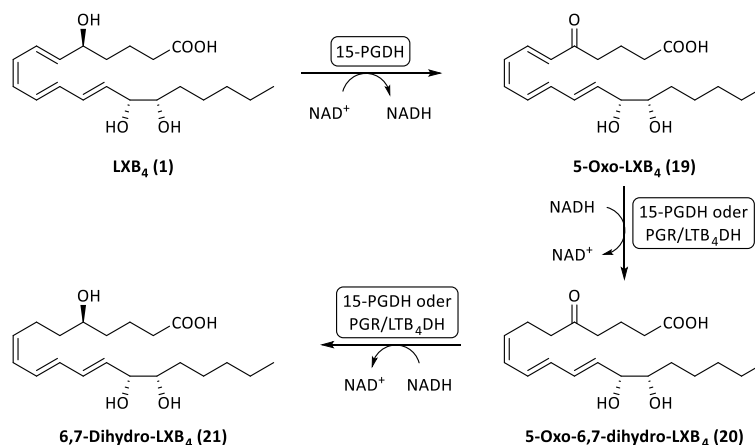
Die pharmakologische Anwendung von LXB₄ zeigt ein breites Spektrum an therapeutischem Potential, jedoch stellt die biologische und chemische Instabilität Schwierigkeiten hierfür dar.^[36,38] Wie alle Gewebshormone sollen Lipoxine lokal begrenzt und nicht systemisch wirken. Die Inaktivierung und Verstoffwechslung erfolgt rasch und ist zelltypabhängig.^[51]

Ein wichtiges Strukturmerkmal für die biologische Aktivität ist die Geometrie des Tetraengerüsts der Lipoxine. Die Isomerisierung der Δ^8 -*cis*-Doppelbindung zum *all-trans*-LXB₄ (**18**) hat einen fast vollständigen Verlust der biologischen Aktivität zur Folge.^[52] Es wird davon ausgegangen, dass die Isomerisierung nicht enzymatisch katalysiert wird, sondern von verschiedenen Faktoren wie pH-Wert, Temperatur oder Lichteinwirkung beeinflusst werden kann (Schema 6).^[53] Im entzündeten Gewebe liegt ein saures Milieu vor,^[54] was die Isomerisierung begünstigt.



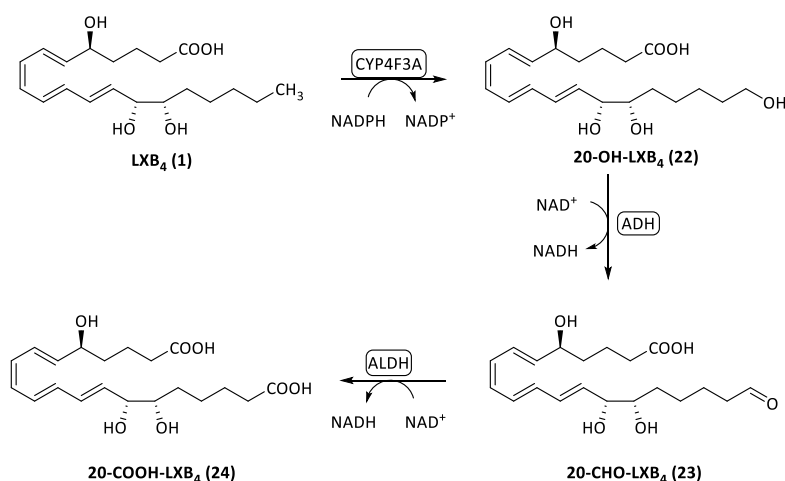
Schema 6: Isomerisierung der *cis*-Doppelbindung.

In Monozyten werden Lipoxine inaktiviert, indem das Tetraensystem durch Oxidoreduktasen umgebaut wird (Schema 7).^[51] Für den Abbau des LXA₄ wurden die beteiligten Enzyme genauer untersucht.^[55] Analoge Reaktionsprodukte wurden aber auch für LXB₄ gefunden. Der erste Schritt der Inaktivierung ist die Oxidation der C5-Position bei LXB₄ bzw. der C15-Position bei LXA₄. Die Reaktion wird durch die 15-Prodstaglandindehydrogenase (15-PGDH) katalysiert. Bei LXB₄ wurde ein 4:1 Verhältnis für die Oxidation der C5- zu C15-Position gefunden.^[56] Anschließend wird die 6,7- bzw. 13,14-Doppelbindung reduziert. Bei LXA₄ wurde als katalysierendes Enzym die 15-Oxoprostaglanin-13-reduktase/Leukotrien B₄ 12-Hydroxydehydrogenase (PGR/LTB₄DH) charakterisiert.^[55] Es ist unklar, ob dieses Enzym auch die Reduktion der 6,7-Doppelbindung des 5-Oxo-LXB₄ (**19**) katalysiert. Eine solche Reduktasefunktion wurde auch bei 15-PGDH gefunden, wodurch auch dieses Enzym in Betracht gezogen werden kann.



Wie rasch und über welchen Weg Lipoxine abgebaut werden ist nicht nur Zelltyp-abhängig, sondern wird auch von der Struktur der Fettsäurederivate beeinflusst. All-*trans*-Isomere der Lipoxine, die bereits durch die Isomerisierung der Doppelbindung an biologischer Aktivität verloren haben, werden bevorzugt durch Oxidation der C5- bzw. C-15-Position vollständig inaktiviert.^[57]

Lipoxine können analog zu den Leukotrienen auch über ω -Oxidation metabolisiert werden (Schema 8). Die ω -Oxidation findet hauptsächlich in den Mikrosomen von polymorphnuklearen Zellen (PMN) wie Neutrophilen statt.^[51] Die Reaktion wird von Cytochrom P₄₅₀ (CYP) Enzymen katalysiert. Dabei handelt es sich um Häm-haltige Monooxidasen, welche NADPH abhängig aus molekularem Sauerstoff ein Sauerstoffatom auf das Substrat übertragen. Für LXB₄ wurde CYP4F3A als verstoffwechselndes Enzym identifiziert.^[21] Das gebildete 20-OH-LXB₄ (**22**) unterliegt dann weiterer Oxidationen. Der terminale Alkohol kann von cytosolischen Alkohol- (ADH) und Aldehyd-Dehydrogenasen (ALDH) NAD⁺-abhängig über den Aldehyd (**23**) zur Carbonsäure (**24**) oxidiert werden.^[58]



20-OH-LXB₄ (**22**) und 20-COOH-LXB₄ (**24**) zeigen eine ähnliche biologische Aktivität wie LXB₄ (**1**).^[51] Zusätzlich scheint die Oxidation am C20-Terminus die Δ^8 -*cis*-Doppelbindung zu stabilisieren, da keine Isomerisierungsprodukte der ω -Oxidationsderivate gefunden wurden.^[58] Die Oxidation der C20-Position

dient vermutlich dem anschließenden peroxysomalen Abbau über β -Oxidation,^[59] analog dem Metabolismus von Leukotrienen.^[60] Der Abbau der Leukotriene über den ω -Terminus wird der Interaktion der C1-COOH-Gruppe mit der Alkoholfunktion in C5-Position zugeschrieben, welche einen effektiven Abbau am C1-Ende verhindert. Da sich das selbe Strukturmerkmal in Lipoxinen wiederfindet, geht man davon aus, dass auch hier der peroxysomale Abbau am ω -Terminus beginnt.^[58] Bei gegen ω -Oxidation geschützten LXA₄-Derivaten wurden jedoch auch Abbau-Produkte gefunden, die auf einen β -oxidativen Abbau am C1-Ende zurückzuführen sind.^[61] Alle genannten Inaktivierungs- und Metabolisierungswege bieten Ausgangspunkte für die Entwicklung chemisch und biologisch beständiger LXB₄-Analoga für den Einsatz in der pharmakologischen Forschung.

1.3 Stand der Forschung

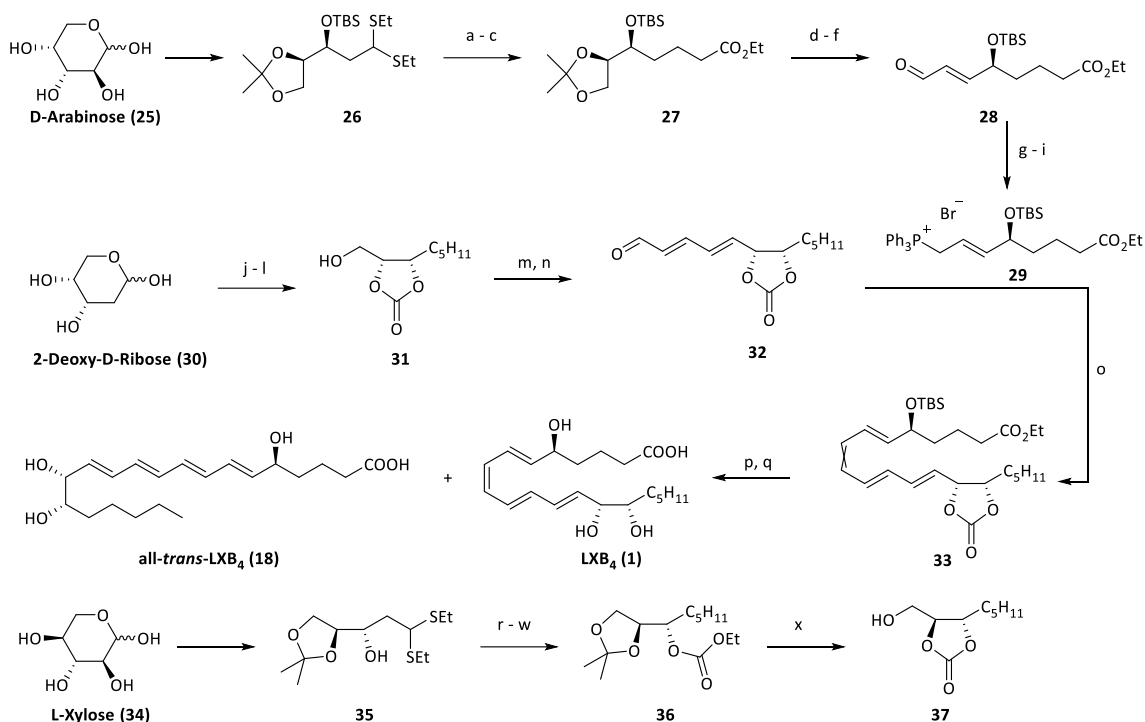
1.3.1 Totalsynthese der Lipoxine und Strukturaufklärung

Nach der erstmaligen Isolierung der Lipoxine durch die Arbeitsgruppe um B. Samuelsson wurden sie als Trihydroxyeikosatetraensäuren, mit Alkoholfunktionen in 5-, 6- und 15-Position bei LXA₄ und 5-, 14- und 15-Position bei LXB₄, beschrieben.^[15,17] Die Stereochemie der Hydroxylgruppen sowie die Geometrie des Tetraensystems waren jedoch noch unklar. Als Oxidationsprodukte der Lipoxygenasen wurden die Hydroxylgruppen in 5- und 15-Position als (*S*)-konfiguriert erachtet.^[62] Demnach blieb für LXB₄ noch die Stereochemie der C14-Position sowie die Geometrie der Δ^8 -Doppelbindung aufzuklären. Zur vollständigen Strukturaufklärung sollten LXB₄-Synthesen entwickelt und die so dargestellten Isomere mit nativem LXB₄ verglichen werden. Als erste Arbeitsgruppe gelang es Y. Leblanc und J. Rokach eine Totalsynthese aufzustellen.^[62] Sie nutzten eine *ex-chiral-pool* Strategie und brachten die Stereoinformationen aus Kohlenhydrat-Bausteinen von Beginn an mit. Die Totalsynthese ist in Schema 9 zusammengefasst.

Ausgehend von D-Arabinose (**25**) wurde das Phosphoniumsalz **29** in über zehn Stufen (37% Ausbeute) synthetisiert. Hierzu wurde aus dem Zucker **25** das Thioacetal **26** gewonnen. Dieses wurde sukzessive zum Ethylester **27** und anschließend zum α,β -ungesättigten Aldehyd **28** kettenverlängert. Der Aldehyd **28** wurde über Reduktion und Substitution zum Phosphoniumsalz **29** umgesetzt, welches die (*S*)-konfigurierte Hydroxylgruppe der späteren C5-Position im LXB₄ trägt. Dieses Phosphoniumsalz **29** wurde in einer Wittig-Reaktion mit Aldehyd **32** gekoppelt. Aldehyd **32** leitet sich in fünf Stufen (22% Ausbeute) von 2-Deoxy-D-Ribose (**30**) ab. Über drei Stufen wird hieraus Carbonat **31** erhalten, welches die vicinalen Hydroxylgruppen der späteren C14- und C15-Position in der (14*R*,15*S*)-Konfiguration trägt. Anschließend Oxidation und Kettenverlängerung liefern Aldehyd **32**. Die Wittig-Reaktion zwischen Phosphoniumsalz **29** und Aldehyd **32** liefert Tetraen **33** (92% Ausbeute) in einem 1:1 Gemisch aus Δ^8 -*cis*- und Δ^8 -*trans*-Form. Zur Synthese der epimeren (14*S*)-Formen wurde Synthesebaustein **37** abgeleitet von L-Xylose (**34**) in über sieben Stufen dargestellt. Analog zum Synthesebaustein **26** wurde aus dem Zucker **34** Thioacetal **35** gewonnen. Anschließend wurde durch Schutzgruppenoperationen und Kettenverlängerung Acetonid **36**

1. Allgemeiner Teil

aufgebaut, welches sauerkatalysiert zum Carbonat **37** umgeschützt wurde. Als C2-Epimer von Baustein **31** kann Alkohol **37** ab diesem Punkt analog in der Syntheseroute eingesetzt werden und liefert (14*S*)-LXB₄ und (14*S*)-all-*trans*-LXB₄. Ausgehend von Tetraen **33** gelang schließlich der Abschluss der Totalsynthese zu den LXB₄-Isomeren über zwei Stufen (83% Ausbeute).

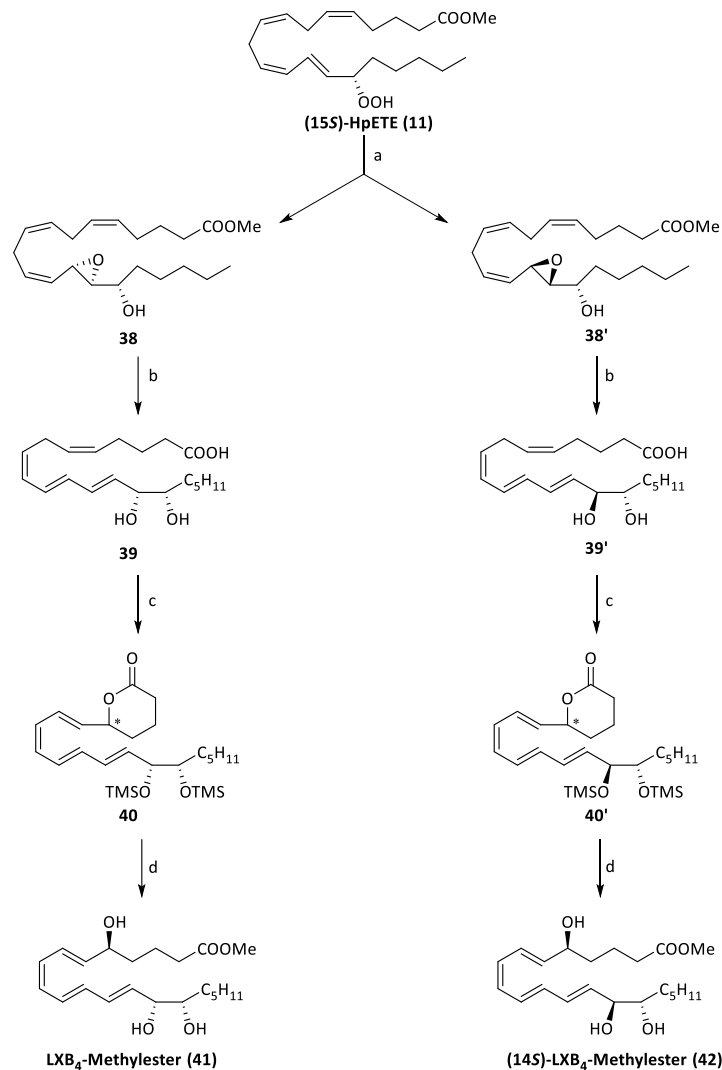


Schema 9: Synthese von LXB₄-Isomeren nach Leblanc und Rokach.^[62] a) NCS, AgNO₃; b) Ph₃PCHCOOEt; c) H₂, 5% Pd/C, 71% (3 Stufen); d) TFA; e) Pb(OAc)₄; f) Ph₃PCHCHO, 61% (3 Stufen); g) NaBH₄, CeCl₃; h) DIPHOS, CBr₄; i) PPh₃, 86% (3 Stufen); j) TBSCl, NEt₃, 81%; k) Ph₃PCHCH₂CH₃, dann H₂, 5% Pd/C, 76%; l) 1,1'-CDI, dann TBAF, 75%; m) Oxidation; n) Ph₃PCHCHCHO, 47% (2 Stufen); o) LiHMDS, HMPA, 92%; p) TBAF; q) K₂CO₃, MeOH, 83% (2 Stufen); r) TBSCl, DMAP, NEt₃; s) NCS, AgNO₃; t) Ph₃PCHCH₂CH₃; u) H₂, 5% Pd/C; v) TBAF; w) ClCO₂Et, 67% (6 Stufen); x) TFA.

Die vier Lipoxin-Isomere wurden via Umkehrphasen-HPLC mit nativem LXB₄, welches aus humanen Leukozyten isoliert wurde, verglichen. Die Arbeitsgruppe kam zum Schluss, dass es sich bei LXB₄ um eine Mischung aus den (14*S*)- und (14*R*)-all-*trans*-Isomeren handle.^[62] Noch im selben Jahr publizierte die Arbeitsgruppe ihre Ergebnisse zu enzymatisch dargestellten Lipoxinen. Arachidonsäure wurde in vitro mit gereinigten LOX-Enzymen aus der Sojabohne inkubiert. Neben LXA₄ wurde das (14*R*)-Δ⁸-*cis*-Isomer des LXB₄ gefunden. Die vorherigen Ergebnisse wurden überarbeitet und die synthetischen LXB₄-Isomere ein weiteres Mal mit nativem LXB₄ aus humanen Leukozyten verglichen. Es wurden Umkehrphasen-HPLC-Daten und UV-Spektren zur Auswertung herangezogen. Die Ergebnisse deuteten stets darauf hin, dass es sich bei nativem LXB₄ um ein Gemisch der all-*trans*-Isomere handle. Die (14*R*)-Δ⁸-*cis*-Konfiguration wurde als Produkt einer Dreifachoxygenierung betrachtet, welches in nativem LXB₄ nicht aufträte.^[63]

Die Arbeitsgruppe um E. J. Corey synthetisierte die C14-epimeren LXB₄-Isomere ausgehend von (15*S*)-HpETE (**11**), welches ein Substrat in der Biosynthese der Lipoxine darstellt (Schema 10).^[64] Das Allyl-Hydroperoxid **11** wurde zu den diastereomeren Epoxiden **38** und **38'** und anschließend zu den C14-epimeren Diolen **39** und **39'** umgesetzt. Schutzgruppenoperationen und Iodlactonisierung mit

anschließender Eliminierung bauten das konjugierte Tetraen **40** bzw. **40'** auf. Die δ -Lactonstruktur wurde in die Methylester **41** und **42** überführt. Die C5-epimeren Diastereomere wurden über HPLC abgetrennt. Umkehrphasen-HPLC-Daten und UV-Spektren der synthetisierten LXB₄ Methylester **41** und **42** wurden mit nativem LXB₄, welches zuvor in den Methylester überführt wurde, verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass es sich bei nativem LXB₄ um das (14*S*)-Epimer handle, welches mit geringen Mengen (14*R*)-konfigurierten Alkohol verunreinigt sei.^[64] Ein Vergleich mit den all-*trans*-Isomeren blieb jedoch aus.

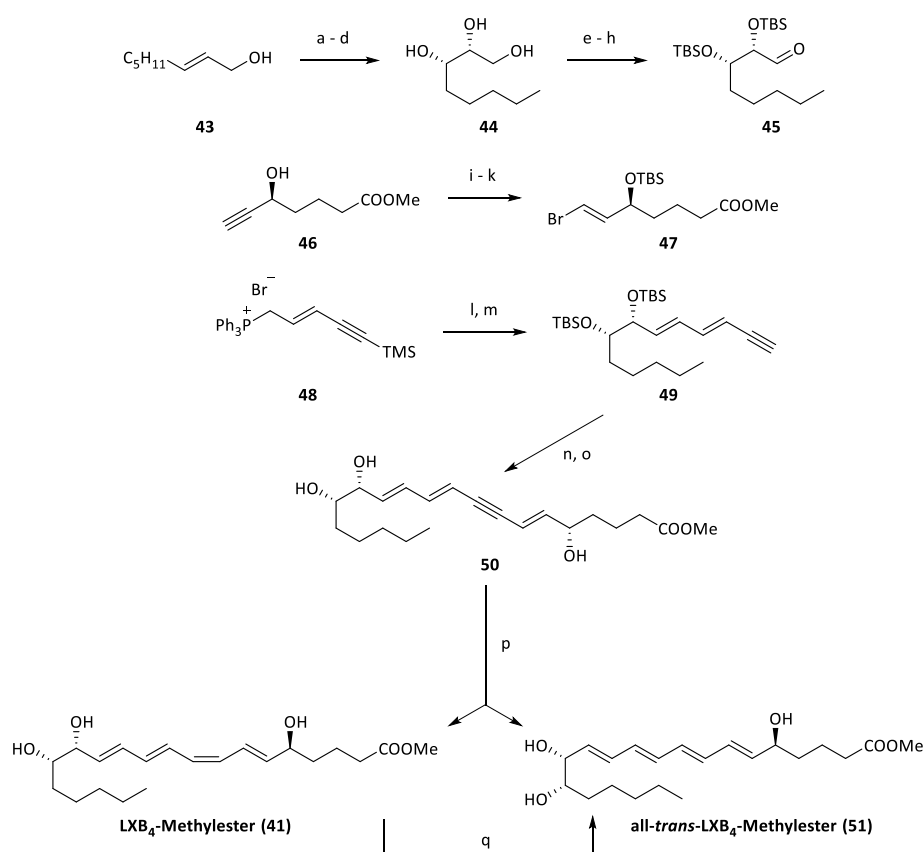


Schema 10: Synthese der LXB₄-Isomere nach Corey.^[64] a) Ti(*i*-PrO)₄, HPLC-Trennung, 84%; b) LiOH, dann LDA, dann H⁺, 55% (2 Stufen); c) TMSOTf, 2,6-Lutidin, dann I₂, KHCO₃, dann DBU; d) MeOH, NEt₃, HPLC-Trennung, 71% (4 Stufen).

K. C. Nicolaou und S. E. Webber beschrieben 1985 eine stereoselektive Synthesestrategie, um eine Vielzahl an Lipoxin-Isomeren darzustellen.^[65] Dieser Strategie folgend wurden 1986 sechs verschiedene LXB₄-Isomere synthetisiert (Schema 11).^[66]

Die Stereochemie der C14- und C15-Position kann durch den Einsatz des *cis*- bzw. *trans*-Allylalkohols **43** und die Verwendung von (-)- oder (+)-Diethyltartrats (DET) in der Sharpless-Epoxidierung (Schritt a) gesteuert

werden. Es wurden die (1*R*,15*S*)-, (14*S*,15*S*)- und (14*S*,15*R*)- Isomere mit Δ^8 -*cis*- und *trans*-Doppelbindung synthetisiert. Schema 11 zeigt die Syntheseroute am Beispiel der (14*R*,15*S*)-LXB₄ Methylester **41** und **51**. Ausgehend von *trans*-Allylalkohol **43** kann über das Triol **44** in insgesamt acht Stufen mit 44% Ausbeute der silylgeschützte Aldehyd **45** erhalten werden. Parallel wurde ein zweiter Synthesebaustein **47** aus Propargylalkohol **46** in drei Stufen (88% Ausbeute) aufgebaut. Zur Kontruktion des vollständigen Kohlenstoffgerüsts wurde Aldehyd **45** mit Phosphoniumsalz **48** in einer Wittig-Reaktion umgesetzt und anschließend das Alkin **49** freigesetzt. In einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung mit Bromid **47** wurde die C20-Kette aufgebaut und im Anschluss die Schutzgruppen entfernt (4 Stufen 50% Ausbeute). Mit Hilfe des Lindlar-Katalysators wurde das Alkin **50** zur *cis*- und *trans*-Doppelbindung **41** bzw. **51** hydriert. Über 16 Stufen konnte mit einer Gesamtausbeute von 15% LXB₄ Methylester **41** dargestellt werden. Eine nachträgliche Isomerisierung der *cis*-Doppelbindung zum all-*trans*-LXB₄ Derivat **51** konnte durch die Behandlung mit I₂ erreicht werden.



Schema 11: Synthese der LXB₄-Isomere nach Nicolaou und Webber.^[65,66] a) Ti(*i*-PrO)₄, (–)-DET, TBHP, 78%; b) Ph-NCO, Pyridin, 90%; c) BF₃·OEt₂, dann 1 N H₂SO₄, 91%; d) NaOMe, dann Amberlyst 15, 90%; e) PivCl, Pyridin, 90%; f) TBSCl, Imidazol, 95%; g) DIBAH, 95%; h) PCC, 94%; i) TBSOTf, 2,6-Lutidin, 95%; j) Bu₃SnH, AIBN; k) Br₂, 93% (2 Stufen); l) *n*-BuLi, dann **45**, 83%; m) AgNO₃/KCN, 97%; n) **47**, Pd(PPh₃)₄, *n*-PrNH₂, CuI, 88%; o) HF·Pyridin, dann NaHCO₃ (aq), 70%; p) H₂, Lindlar-Kat., 80%; q) I₂, 98%.

Zusammen mit der Arbeitsgruppe um B. Samuelsson wurden die auf diesem Weg synthetisierten LXB₄-Isomere mit LXB₄ aus Leukozyten verglichen.^[28] Es wurden HPLC-, GC- und GC/MS-Daten sowie UV-Spektren zum Vergleich herangezogen. Im Gegensatz zu den bisher postulierten Strukturen wurde LXB₄ als ein Gemisch aus drei Isomeren beschrieben. Die Hauptkomponente stellt hier das (14*R*)- Δ^8 -*cis*-Isomer dar.

Ebenfalls wurden das (14*R*)- sowie (14*S*)-all-*trans*-Isomer als Komponenten des Gemischs identifiziert. Das Auftreten der all-*trans*-Isomere wird mit einer nichtenzymatischen Hydrolyse des (15*S*)-Hydroxy-LTA₄ (**13**) in der Biosynthese (Schema 5) der Lipoxine erklärt. Auf diesem Weg sollte das Verhältnis der (14*R*)- und (14*S*)-Form gleich sein, jedoch tritt die (14*R*)-all-*trans*-Form vermehrt auf. Es wird davon ausgegangen, dass ein Teil des (14*R*)- Δ^8 -*cis*-Isomers unter den Bedingungen der Isolierung aus Leukozyten in die (14*R*)-all-*trans*-Form isomerisiert. Diese Ergebnisse werden von den Untersuchungen von J. Morris und D. G. Wishka unterstützt.^[67]

1.3.2 Lipoxin-Analoga

Ausgehend von der vollständig aufgeklärten Struktur sowie den Inaktivierungsmechanismen des LXB₄ stellt sich die Aufgabe Lipoxin-Analoga zu synthetisieren, welche eine höhere metabolische Stabilität und damit eine längere Halbwertszeit im Organismus aufweisen, ohne ihre biologische Aktivität zu verlieren. Die Struktur des LXB₄ wurde in vier Abschnitte unterteilt, an denen Modifikationen stattfinden können (Abbildung 4).^[68–70]

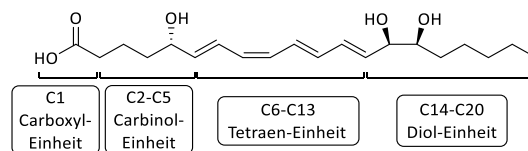


Abbildung 4: Einteilung des LXB₄-Gerüsts in strukturelle Einheiten für Variationen.^[68–70]

Für den Erhalt der biologischen Aktivität scheinen insbesondere die Konfiguration des C14-Alkohols sowie die *cis*-Geometrie der Δ^8 -Doppelbindung notwendig zu sein. Des Weiteren sollten die C5- und C15-Position gegen Oxidation und die Δ^6 -Doppelbindung gegen Reduktion geschützt werden. Ebenfalls bietet sich eine Variation der Struktur, welche vor ω - und β -Oxidation schützt, an.^[71]

Eine Variation der C1-Carboxyleinheit sind vor allem der Carbonsäureester (**41**). Ester sind oftmals einfacher in der Handhabung als die freie Carbonsäure und stellen ein Prodrug der Carbonsäure dar. Im Organismus werden Ester von ubiquitär vorkommenden Esterasen gespalten und setzen so die pharmakologisch wirksame Carbonsäure frei. Es wurde ebenfalls das Säureamid **52** synthetisiert, was eine noch höhere Stabilität als der Ester aufweist (Abbildung 5).^[68]

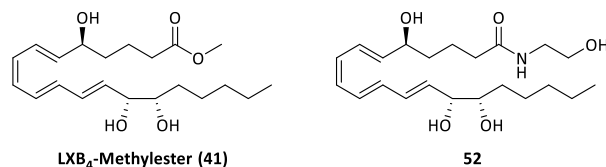


Abbildung 5: Variationen der C1-Carboxyl-Einheit.^[68]

Als erste Lipoxin-Analoga wurden Kombinationen verschiedener Isomerenmuster der Alkohol-Funktionen und der Doppelbindungen synthetisiert. Diese wurden durch flexible Syntheserouten zur Darstellung der nativen Lipoxine zugänglich gemacht (Abbildung 6).^[67] (5*R*)-LXB₄ (**53**) wurde synthetisiert, welches durch die Inversion des C5-Zentrums langsamer zu 5-Oxo-LXB₄ metabolisiert werden soll.^[72] Der analoge Effekt

wurde einige Jahre später bei den Aspirin-induzierten Lipoxinen (ATLs) entdeckt. Durch das Einwirken von Aspirin kommt es zur Synthese von (15*R*)-konfigurierten Lipoxinen.^[34] Insbesondere (15*R*)-LXA₄ stellt ein schlechteres Substrat der 15-PGDH dar und ist somit metabolisch stabiler gegenüber der C15-Oxidation. Für LXB₄ wurde eine Reihe an Epimerenmustern der drei Alkoholfunktionen (**53** – **55**) dargestellt.^[30] Ebenso soll durch die Inversion der Δ⁶-Doppelbindung zum (*Z,Z,E,E*)-Tetraen **56** die Reduktion, welche sich der C5-Oxidation anschließt, gehemmt werden.

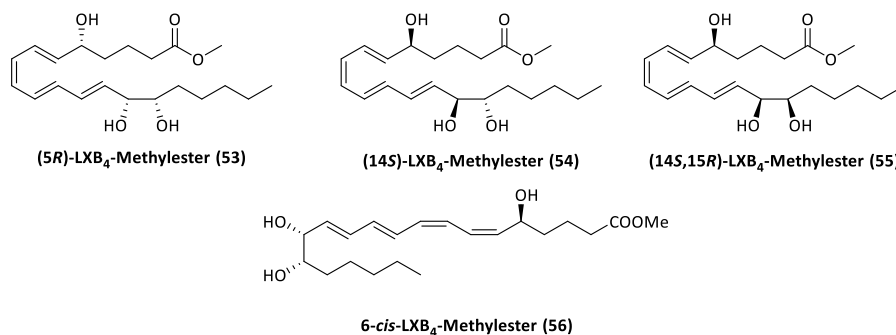


Abbildung 6: Erste LXB₄-Analoge durch Isomerisierung an der Grundstruktur.

Weitere LXB₄-Analoge, welche gegen C5-Oxidation stabilisiert wurden, weisen unterschiedliche Methylierungsmuster auf (Abbildung 7). Durch zweifache Methylierung der C4-Position (**57**) soll der Nachbarkohlenstoff sterisch abgeschirmt werden, was eine enzymatische Oxidation erschwert.^[71] Des Weiteren wurden beide Epimere des C5-methylierten LXB₄ (**58** und **59**) synthetisiert. Der tertiäre Alkohol kann durch Oxidation nicht metabolisiert werden. Enzymassays und in-vitro-Test zur Monozytenadhäsion und dem Migrationsverhalten von Neutrophilen zeigen, dass die 5-Methyl-Lipoxine eine längere biologische Halbwertszeit sowie eine dem natürlichen LXB₄ ähnliche Aktivität aufweisen.^[56]

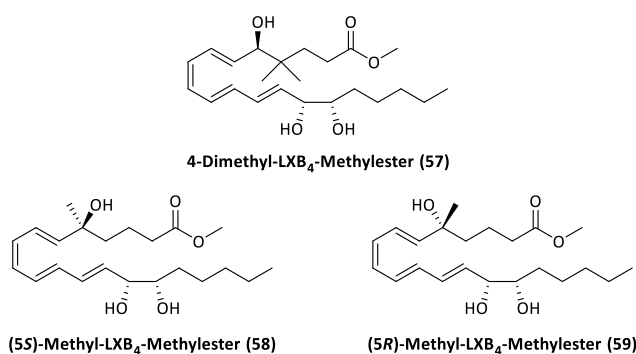


Abbildung 7: LXB₄-Analoge zur Stabilisierung des C5-Carbonols.

Die Variationen des Tetraen-Systems stellen sich vielfältiger dar (Abbildung 8). Es hat sich bewährt, die Δ⁸-*cis*-Doppelbindung durch eine Dreifachbindung zu ersetzen (**60**). Obwohl die Molekülgeometrie durch die Alkinfunktion verändert wird, scheint die biologische Aktivität nicht beeinflusst zu werden. Eine Inaktivierung durch *cis/trans*-Isomerisierung ist bei diesen Derivaten nicht mehr gegeben.^[56] In Patentliteratur wird beschrieben, dass durch höher substituierte Doppelbindungen das Tetraen-System zu stabilisieren sei. Das in Abbildung 8 gezeigte Ring-substituierte LXB₄-Analogon **61** ist nur ein Beispiel für eine Vielzahl an Substitutionsmustern. Es wurden auch Methyl- und Phenylgruppen als Substituenten in das

Tetraen-System eingebaut. Durch die Anellierung eines Benzolrings (**62**) an die *cis*-Doppelbindung kann deren Isomerisierung ebenfalls unterbunden werden.^[69,70]

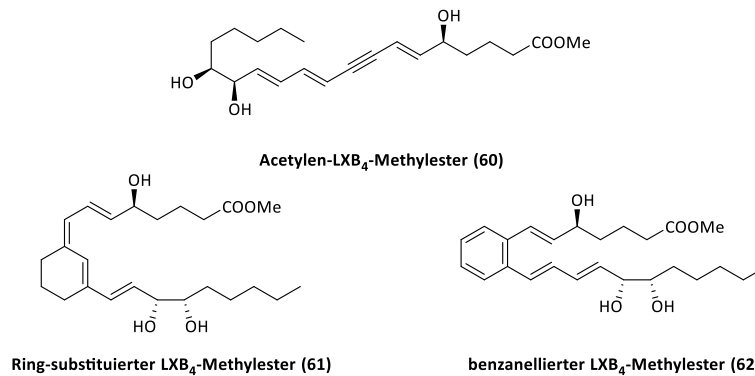


Abbildung 8: LXB₄-Analoge mit Variationen des Tetraen-Systems.

Eine weitere Variation des Tetraen-Systems stellen die aromatischen Lipoxine dar (Abbildung 9). Basierend auf Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen konnten in der Arbeitsgruppe um S. Kurozumi eine Reihe von aromatischen Lipoxinen mit variierendem Substitutionsmuster des Divinylbenzolrings (**63**) dargestellt werden. Der Benzolring ersetzt hier eine *trans*- und die *cis*-Doppelbindung des Lipoxingerüsts.^[73] Bei den aromatischen Lipoxin-Analoga nach P. Giury (**64**) ersetzt der Benzolring sowohl die *cis*-, als auch zwei *trans*-Doppelbindungen. Die Styrolstruktur erhöht die metabolische Stabilität und scheint in Zelltests die biologische Aktivität nicht zu verlieren.^[74]

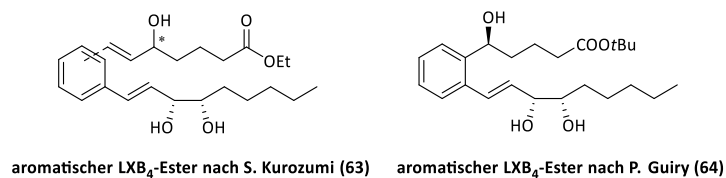
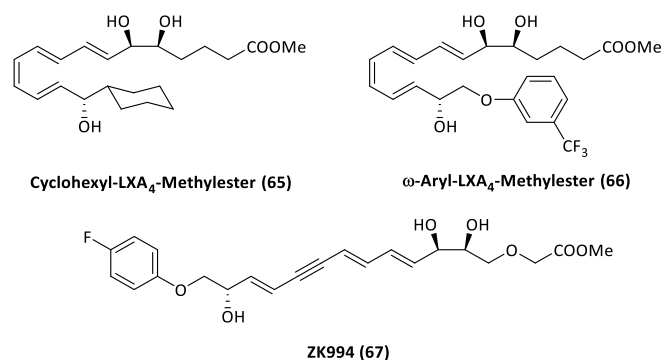


Abbildung 9: Aromatische LXB₄-Analoge.

Am LXA₄ wurden Strukturvariationen, welche ω -Oxidation unterdrücken sollen, intensiver erforscht als am LXB₄. Cycloalkylsubstituenten wie im Cyclohexyl-LXA₄ (**65**) stellen ein schlechteres Substrat für CYP-Enzyme dar, da sekundäre Kohlenstoffatome sterisch schlechter zugänglich sind als eine endständige Methylgruppe. Auch substituierte Phenylether (**66**) lassen sich nur langsam durch Monooxidasen angreifen und metabolisieren (Abbildung 10).^[75]

Abbildung 10: LXA₄-Analoge gegen oxidativen Abbau.

Das LXA₄-Analogon **ZK994 (67)** der Arbeitsgruppe W. Guilford weist eine Kombination aus mehreren Strukturvariationen auf. Die *cis/trans*-Isomerisierung wurde durch Substitution der *cis*-Doppelbindung durch eine Acetylen-Einheit verhindert und die ω-Oxidation wird durch den *para*-Fluorphenylether unterdrückt. Zusätzlich ersetzt ein Sauerstoffatom die Methylengruppe in 3-Position. Die 3-Oxa-Lipoxine sind so gegen β-Oxidation geschützt. Neben einer erhöhten chemischen und biologischen Stabilität, zeigt **ZK994** anti-entzündliche Eigenschaften, die mit nativem LXA₄ vergleichbar sind. Aufgrund dieser Ergebnisse weist **ZK994** pharmakologisches Potential für klinische Studien auf.^[61]

1.3.3 Methylen-Lipoxine aus dem Arbeitskreis Nubbemeyer

Im Arbeitskreis U. Nubbemeyer wurden die Methylen-Lipoxine (**68** und **69**) entwickelt (Abbildung 11). Die *cis*-Doppelbindung soll durch die Einführung einer Methylengruppe stabilisiert und somit die Isomerisierung verhindert werden.

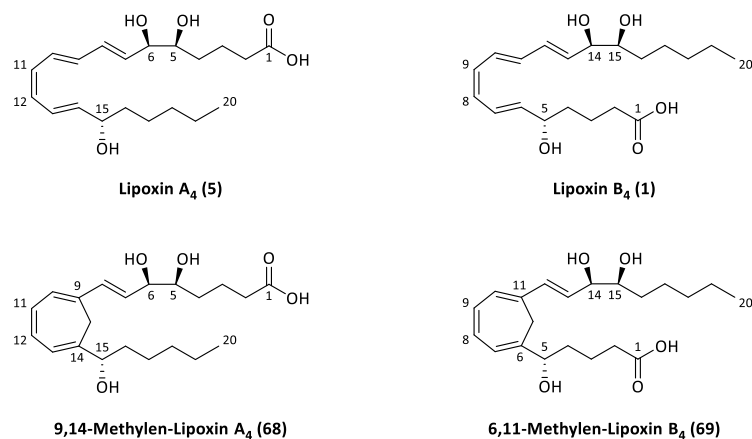
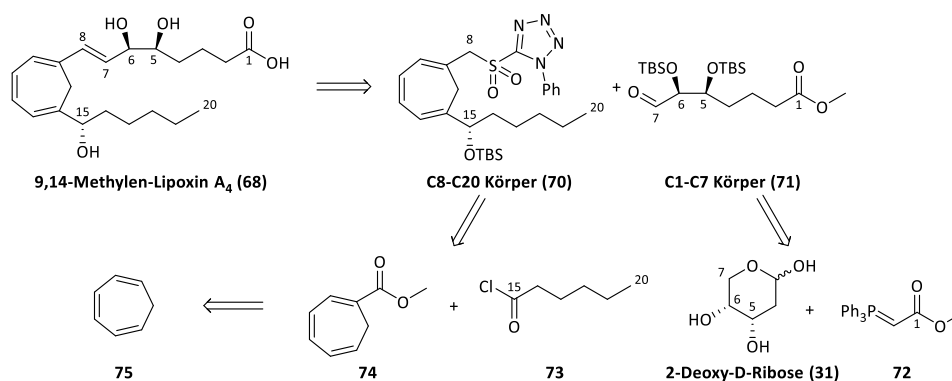


Abbildung 11: Methylen-Lipoxine aus dem Arbeitskreis Nubbemeyer.

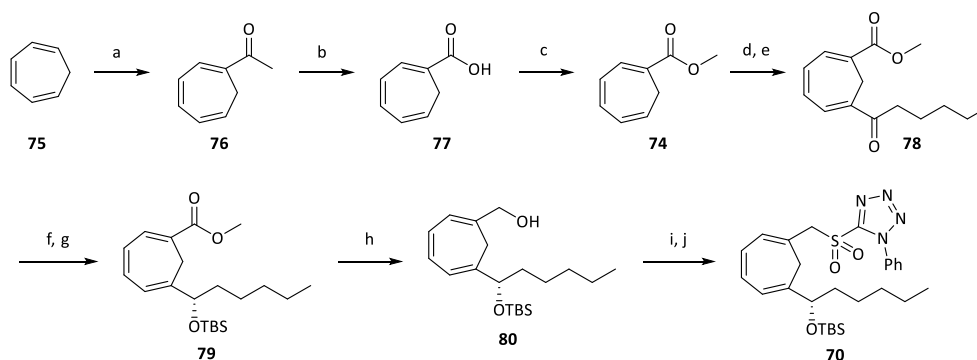
Im Vergleich zu den aromatischen Lipoxin-Analoga wird die elektronische Struktur des Tetraen-Systems nicht verändert, was die biologische Aktivität nicht beeinflussen sollte. Als erstes Methylen-Lipoxin-Analogon wurde 9,14-Methylen-LXA₄ (**68**) dargestellt.^[76] Zusammen mit den Forschungsergebnissen der Examensarbeit von C. Bühle^[77] gelang A. Duymaz^[78] im Rahmen ihrer Dissertation die Synthese des LXA₄-Analogons. Schema 12 zeigt die retrosynthetische Zerlegung des 9,14-Methylen-LXA₄ **68**.



Schema 12: Retrosynthese des 9,14-Methylen-LXA₄.

Ziel war es, eine Syntheseroute zu entwickeln, die durch Variation einzelner Bausteine eine Vielzahl an Methylen-Lipoxin-Analoga zugänglich macht. Für diese konvergente Synthese wurde der retrosynthetische Schnitt zwischen C7 und C8 gesetzt. Die Δ^7 -*trans*-Doppelbindung sollte aus Sulfon **70** und Aldehyd **71** in einer *Julia-Kocienski-Olefinierung* aufgebaut werden.^[79] Analog zu den LXA₄-Synthesen nach J. Rokach^[80] lässt sich der Aldehydbaustein **71** von 2-Deoxy-D-Ribose (**31**) und Essigsäurederivat **72** ableiten. Das Sulfon **70** stellt ein 1,6-disubstituiertes Cycloheptatrien dar. Durch *Friedel-Crafts*-ähnliche Acylierungsreaktionen nach E. Vogel^[81] mit Hexanoylchlorid (**73**) am Methylester **74** lässt sich die C15-C20-Kette einführen. Der Methylester **74** leitet sich von Cycloheptatrien (**75**) ab, welches ebenfalls durch eine *Friedel-Crafts*-ähnliche Acylierung in 1-Position substituiert wurde.

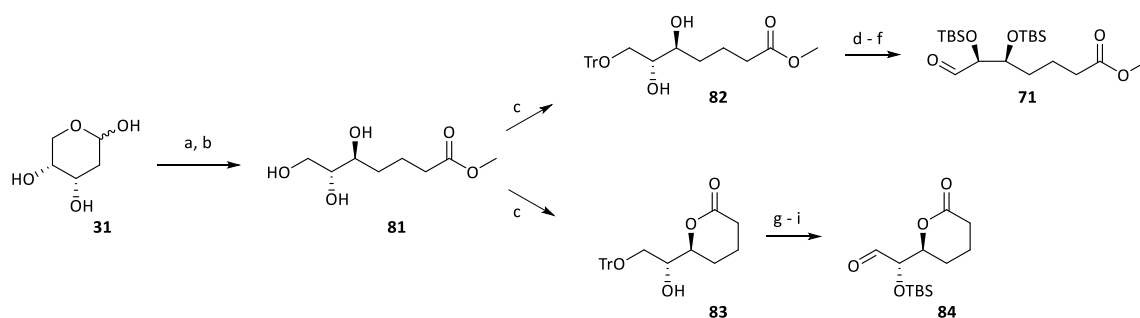
Ausgehend von Cycloheptatrien (**75**) wurde die C1-Position acetyliert. Der oxidative Abbau der Acetylgruppe in **76** durch Haloform-Reaktion und anschließender Veresterung der Säure **77** lieferte Methylester **74** in 41% Ausbeute (Schema 13).



Schema 13: Synthese des Sulfons **70**. a) ZnCl₂, AcCl, AcOH/DCM, -50 bis -30 °C, 40 – 45%; b) Br₂, NaOH, H₂O/Dioxan, 0 °C, 95%; c) MeOH, AcCl, Reflux, 96%; d) Hexanoylchlorid, AlCl₃, DCM, 38 – 39 °C, 89%; e) NaOMe, MeOH, RT, 91%; f) (1*R*)-CBS-BH₃, BH₃, THF, -78 °C, 76%, 95% ee; g) TBSCl, NEt₃, DCM, Reflux, 79%; h) DIBAL, Toluol, 0 °C, 94%; i) DIAD, PPh₃, 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol, Toluol, RT, 96%; j) [(NH₄)₆Mo₇O₂₄]•4H₂O, H₂O₂, EtOH, 83%

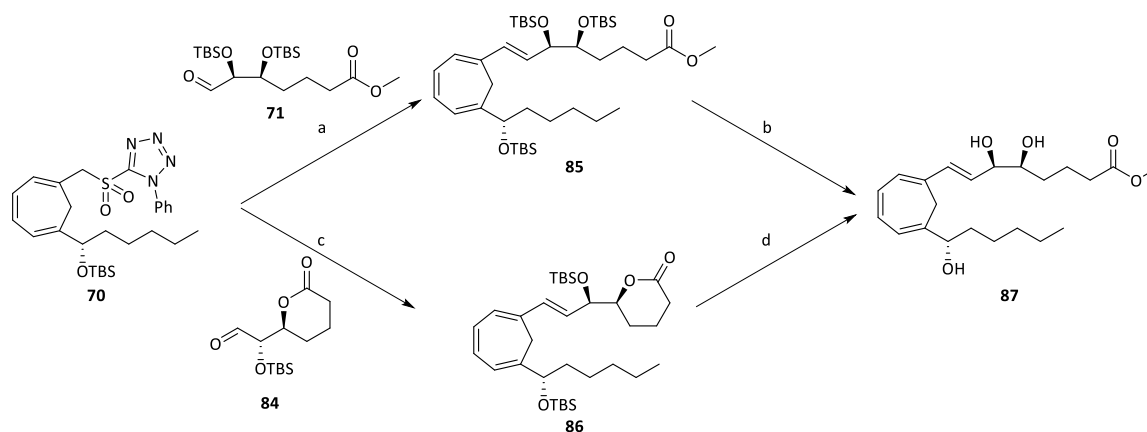
Durch Addition von Hexanoylchlorid an die endständige Doppelbindung und Eliminierung von Chlorwasserstoff wurde Ketoester **78** erhalten. Die anschließende stereoselektive Reduktion zur Einstellung der späteren C15-Hydroxylgruppe zeigte unter *Corey-Bakshi-Shibata* (CBS)-Bedingungen^[82] die höchsten Ausbeuten bei hohem Enantiomerenüberschuss. Das Carbinol wurde als Silylether **79** geschützt und der

Methylester zum Alkohol **80** reduziert. In einer *Mitsunobu*-Reaktion^[83] wurde der Alkohol in ein Sulfid überführt, welches zu Sulfon **70** oxidiert wurde. Über sieben Stufen konnte eine Ausbeute von 44% erzielt werden.



Schema 14: Synthese des Aldehyds **71**. a) $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$, THF; b) H_2 , Pd/C, MeOH, **82%** (2 Stufen); c) TrCl, Pyridin, DMP, DCM, **84%** Verhältnis **82/83** 1:2; d) TBSCl, Imidazol, DCM, **55%**; e) BCl_3 , DCM, -30°C ; f) $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , DCM, -78°C – RT, **76%** (2 Stufen); g) TBSCl, Imidazol, DCM, **78%**; h) ZnBr_2 , DCM, aq. Na_2HPO_4 , RT; i) $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , DCM, -78°C – RT, **62%** (2 Stufen).

Ausgehend von 2-Deoxy-D-Ribose (**31**) konnten zwei C1-C7-Bausteine synthetisiert werden (Schema 14). Nach *Wittig*-Reaktion und anschließender Hydrierung wurde Triol **81** in **82%** Ausbeute erhalten. Der primäre Alkohol wurde anschließend mit einer Tritylgruppe geschützt. Unter den Reaktionsbedingungen wurde eine 1:2 Mischung aus Diol **82** und δ -Lacton **83** erhalten. Beide Produkte wurden parallel weiter umgesetzt. Die übrigen freien Hydroxylfunktionen wurden als Silylether geschützt, die Tritylschutzgruppe unter Lewis-Säure Katalyse abgespalten und der primäre Alkohol unter *Swern*-Bedingungen^[84] zum Aldehyd **71** (**42%** Ausbeute) bzw. **84** (**48%** Ausbeute) oxidiert.

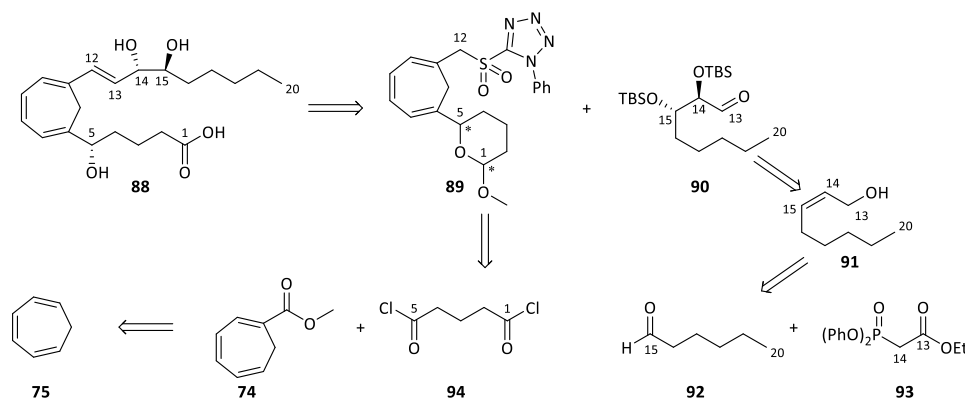


Schema 15: Kupplung der Synthesebausteine und Fertigstellung des 9,14-Methylen-LXA₄. a) LiHMDS, DMF, -78°C dann **71**, **32%**; b) TBAF, THF, RT, **71%**; c) LiHMDS, DMF, -78°C dann **84**, **26%**; d) TBAF, THF, RT, dann NaOMe, MeOH, **74%**.

Sulfon **70** wurde mit den Aldehyden **71** und **84** in einer *Julia-Kocienski*-Olefinierung zum vollständigen Kohlenstoffgerüst des 9,14-Methylen-LXA₄ umgesetzt (Schema 15). Über Kupplungsprodukt **85** konnte nach Abspaltung der Silylschutzgruppen der 9,14-LXA₄-Methylester (**87**) in **23%** Ausbeute erhalten werden. Wurde Aldehyd **84** in der Olefinierungsreaktion eingesetzt, mussten die Silylether im Produkt **86** gespalten sowie das Laktone in den Methylester überführt werden. Das Analogon **87** wurde in **19%** Ausbeute erhalten.

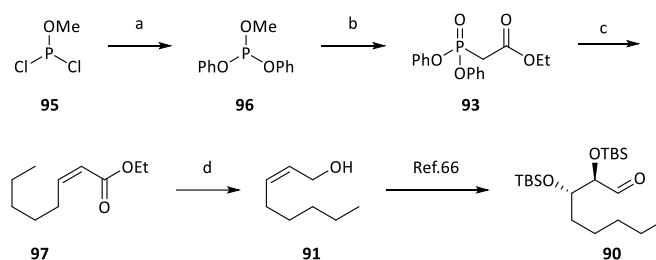
Die Verseifung des Methylester **87** mit Lithiumhydroxid lieferte 9,14-Methylen-LXA₄ (**68**) in 25% Rohausbeute. Es wurde eine rasche Zersetzung des Produkts beobachtet, weswegen der Methylester **87** als lagerstabiles Zielmolekül der Synthese gewählt wurde.

Basierend auf der Syntheseroute des 9,14-Methylen-LXA₄ nach A. Duymaz, entwickelte A. Nava in ihrer Dissertation eine Synthese des 14*epi*-6,11-Methylen-LXB₄ (**88**) (Schema 16).^[85]



Schema 16: Retrosynthese des 14*epi*-6,11-Methylen-LXB₄ analog zum 9,14-Methylen-LXA₄.

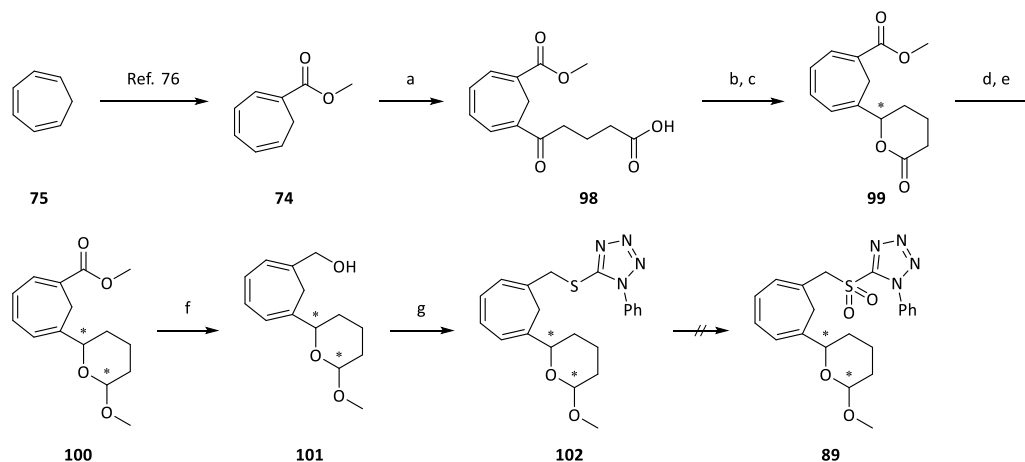
Analog zum Syntheseweg von A. Duymaz wurde der retrosynthetische Schnitt an der Δ^{12} -*trans*-Doppelbindung gesetzt, welche ebenfalls in einer *Julia-Kocienski*-Olefinierung aufgebaut werden sollte. Das Kohlenstoffgerüst zerlegt sich somit in Sulfon **89** und Aldehyd **90**. Die Synthese des Aldehyds **90** ist aus der LXB₄ Totalsynthese nach K. C. Nicolaou bekannt,^[66] weswegen er als Ausgangsmaterial für eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung dienen sollte, auch wenn dessen Einsatz zum C14-epimeren LXB₄-Analogon führt. Der Aldehyd **90** leitet sich von Allylkohol **91** ab, welcher durch Olefinierung von Hexanal (**92**) mit *Ando-Horner*-Reagenz **93** erhalten werden kann. Das Sulfon **89** lässt sich auf den Cycloheptatriencarbonester **74** zurückführen, welcher mit Glutaryldichlorid (**94**) in 6-Position acyliert wurde. Der Methylester **74** ist bereits aus der Syntheseroute von A. Duymaz bekannt und kann aus Cycloheptatrien (**75**) erhalten werden.



Schema 17: Synthese des Aldehyds **90**. a) Phenol, NEt₃, Toluol, -10 °C; b) Bromessigsäureethylester, Reflux, 50% (2 Stufen); c) NaI, TMG, Hexanal (**92**), -78 °C, 85%; d) DIBAH, Toluol, 0 °C, 91%.

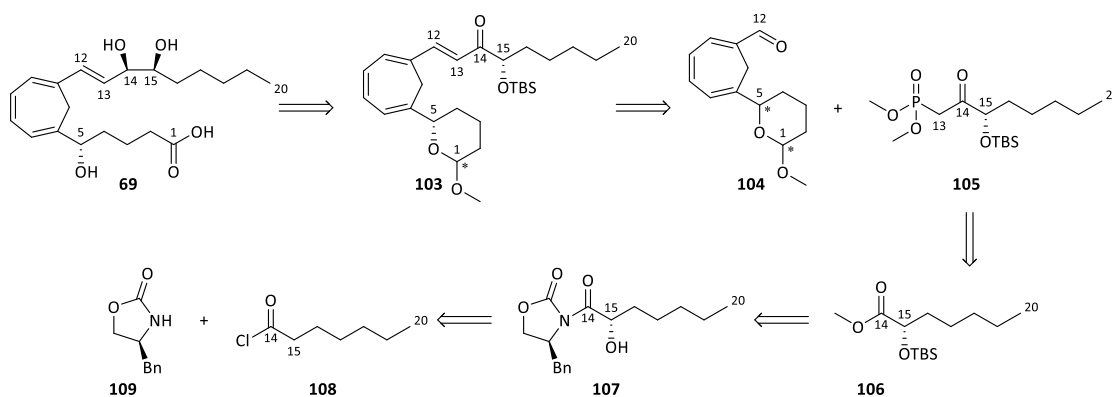
Das Phosphorsäuredichlorid **95** wurde mit Phenol in Diphenylmethylphosphit (**96**) überführt, das in einer *Michaelis-Arbuzov*-Reaktion^[86] zum Phosphonat **93** umgesetzt wurde. In einer *Ando-Horner*-Reaktion^[87] wurde selektiv das *cis*-Alken **97** aufgebaut. Durch DIBAH-Reduktion des Esters **97** wurde über vier Stufen

(39% Ausbeute) Allylkohol **91** erhalten, welcher dann nach Vorschrift von K. C. Nicolaou^[66] zum Aldehyd **90** umgesetzt wurde (Schema 17).



Schema 18: Synthese des Sulfons 89. a) AlCl_3 , DCM, Glutaryldichlorid (**94**), 35 – 73%; b) NaBH_4 , MeOH, 0 °C; c) Toluol, Reflux, 96%, chirale HPLC; d) DIBAH, THF, –60 °C, 98%; e) $p\text{TsOH}$, MeOH, RT, 74%; f) DIBAH, THF, –10 °C, 88%; g) DIAD, PPh_3 , 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol, THF, 0 °C – RT, 82%.

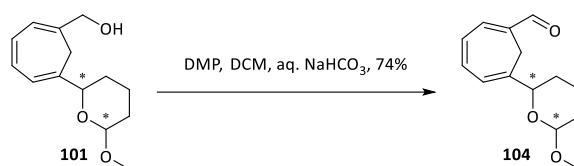
Die Synthese des Methylesters **74** ausgehend von Cycloheptatrien (**75**) wurde identisch zur Syntheseroute des 9,14-Methylen-LXA₄ durchgeführt (Schema 18).^[76] Die C1-C5-Kette wurde durch *Friedel-Crafts*-ähnliche Acylierung^[81] mit Glutarsäuredichlorid (**94**) eingeführt. Die Reduktion der C5-Position wurde stereoselektiv unter *Brown*-^[88] und *CBS*-Bedingungen^[82] getestet. Als effizienteste Methode stellte sich die racemische Reduktion mit Natriumborhydrid mit anschließender Trennung der enantiomeren Lactone **99** über chirale HPLC heraus. Im Anschluss wurde das Lacton **99** zum Lactol reduziert und in das Methylacetal **100** überführt. Erneute DIBAH-Reduktion lieferte Allylkohol **101**, der unter *Mitsunobu*-Bedingungen zum Thioether **102** umgesetzt wurde. Die darauffolgende Oxidation des Sulfids zum Sulfon **89** konnte unter keinen getesteten Reaktionsbedingungen erreicht werden. Die Δ^{12} -*trans*-Doppelbindung konnte somit nicht über eine *Julia-Kocienski*-Reaktion aufgebaut werden, weswegen die Syntheseroute hinsichtlich des Aufbaus der Doppelbindung auf eine *Horner-Olefinierung*^[89,90] umgestellt wurde (Schema 19).



Schema 19: Retrosynthese des 6,11-Methylen-LXB₄ zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts via Horner-Reaktion. Durch den Aufbau des 6,11-Methylen-LXB₄ Kohlenstoffgerüsts via *Horner-Olefinierung* muss das Stereozentrum an C14 erst nach Kupplung der Bausteine durch Reduktion des α,β -ungesättigten Ketons **103**

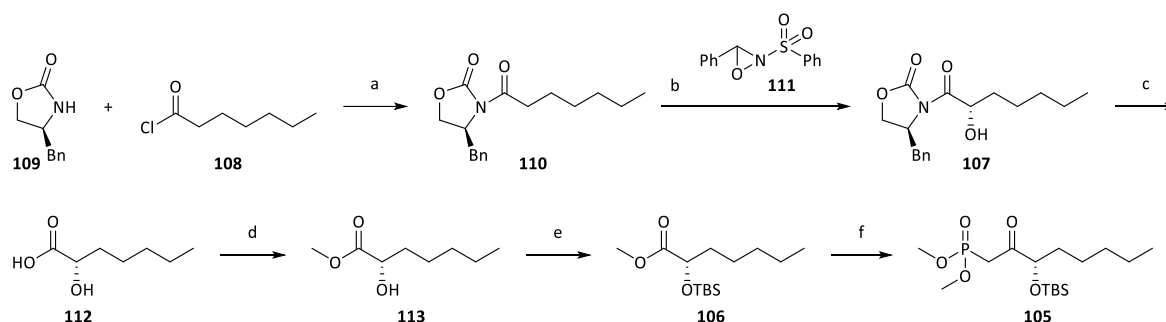
eingestellt werden. Das Keton **103** wird in einer *Horner*-Reaktion aus Aldehyd **104** und β -Ketophosphonat **105** aufgebaut. Das Phosphonat **105** kann aus Methylester **106** erhalten werden, welcher sich vom α -hydroxylierten *N*-Acyl-Oxazolidinon **107** ableitet. Das Oxazolidinon **107** baut sich aus Heptanoylchlorid (**108**) und dem *Evans*-Auxiliar **109** auf.

Für die Synthese des Aldehyds **104** musste an der bestehenden Syntheseroute nur die letzte Stufe geändert werden (Schema 20). Die Oxidation des Allylalkohols **101** wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet. Die höchsten Ausbeuten (74%) an Aldehyd **104** wurden mit *Dess-Martin*-Periodinan^[91] erhalten.



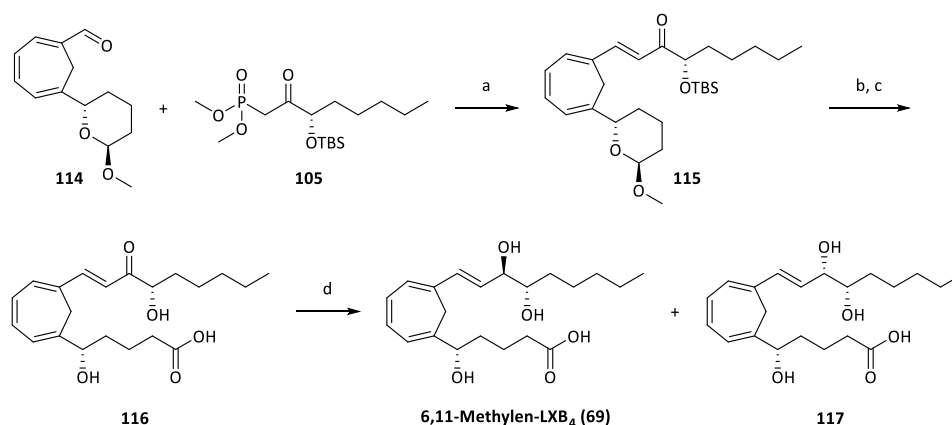
Schema 20: Synthese des Aldehydbausteins **104** für die *Horner*-Olefinierung.

Für die Synthese des Phosphonats **105** (Schema 21) wurde das *Evans*-Auxiliar **109** mit Heptanoylchlorid (**108**) acyliert und anschließend mit Hilfe des *Davis*-Reagenz **111** asymmetrisch hydroxyliert.^[92,93] Durch saure Hydrolyse konnte das Oxazolidinon abgespalten werden. Veresterung der Carbonsäure **112** und Silylierung des Alkohols **113** lieferten Methylester **106**. In einer Esterkondensation mit Dimethylmethanphosphonat (DMMP) nach *Corey-Kwiatkowski*^[94] wurde β -Ketophosphonat **105** in sechs Stufen mit 27% Ausbeute synthetisiert.



Schema 21: Synthese des β -Ketophosphonats **105**. a) *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 93%; b) NaHMDS, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, **111**, 69%; c) 3 M Salzsäure, Reflux, 79%; d) SOCl_2 , MeOH, RT, 87%; e) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 80%; f) DMMP, *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 76%.

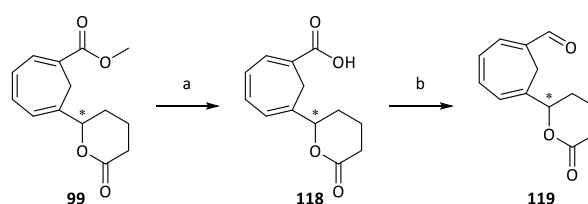
Für die anschließende *Horner*-Olefinierung wurden verschiedene Reaktionsführungen getestet. Reaktionsbedingungen nach I. Paterson^[95,96] zeigten die höchsten Ausbeuten (93%) an Tetraenon **115** (Schema 22).



Schema 22: Horner-Olefinierung und Fertigstellung des 6,11-Methylen-LXB₄. a) Ba(OH)₂, THF/H₂O (40:1), 0 °C – RT, 93%; b) 0.5 M Perchlorsäure, THF; c) NaClO₂, KH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *tert*-BuOH/H₂O, 47%; d) NaBH₄, CeCl₃·7 H₂O, MeOH, 0 °C, 98%.

Das vollständig aufgebaute Kohlenstoffgerüst musste in den letzten Reaktionsschritten zum 6,11-Methylen-LXB₄ (69) umgebaut werden. Die Vollacetalstruktur in 115 wurde mit 0.5 M Perchlorsäure zum Lactol gespalten, welches anschließend in einer *Pinnick*-Reaktion^[97] zur Carbonsäure 116 oxidiert wurde. Hierbei wurde ebenfalls die Silyletherschutzgruppe an der C15-Hydroxyfunktion abgespalten. Im letzten Schritt wurde das α,β -ungesättigte Keton 116 unter *Luche*-Bedingungen^[98] reduziert. Dabei entstand eine 1:1 Mischung aus 6,11-Methylen-LXB₄ (69) und dem C14-Epimer 117. Bei dem Versuch die Diastereomere via HPLC zu trennen, kam es jedoch zur Zersetzung der Produkte. Als mögliche Ursache für die Zersetzung wurde die freie Carbonsäuregruppe genannt. Diese könnte das Bisallylalkohol-System an der C5- oder C14-Hydroxylgruppe protonieren. Durch anschließende Eliminierung von Wasser kann ein mesomerstabilisiertes Kation entstehen. 6,11-Methylen-LXB₄ (69) konnte auf diesem Weg nicht isomerenrein synthetisiert werden.

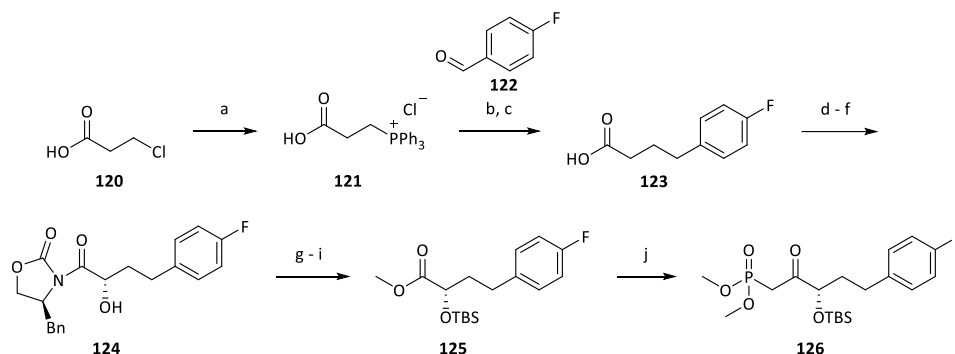
Im Rahmen der eigenen Masterarbeit^[99] wurde Aldehyd 119 synthetisiert, welcher analog zur Syntheseroute von A. Nava in der *Horner*-Reaktion eingesetzt werden sollte (Schema 23). Ausgehend von Methyl ester 99 wurde Carbonsäure 118 durch Verseifung und anschließender Relactonisierung erhalten. Die freie Carbonsäuregruppe konnte neben dem Lacton durch intermediäre Aktivierung als Säurechlorid und Reduktion mittels Lithiumtri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid (LTBA) zum Aldehyd 119 (45% Ausbeute über zwei Stufen) umgesetzt werden.



Schema 23: Synthese des alternativen Aldehyds 119 für Horner-Olefinierung. a) LiOH, MeOH/H₂O (3:1), 0 °C – r.t., 83%; b) Cyanurchlorid, DMAP, DCM, r.t., dann LTBA, THF, –78 °C – r.t., 54%.

Aufgrund der Lactonstruktur in Aldehyd **119** kann nach Kupplung der Bausteine auf den oxidativen Umbau des Kohlenstoffgerüsts verzichtet werden. Dadurch sollte es nicht zu einem Verlust der Schutzgruppen kommen und es ermöglichen, die Diastereomere nach Reduktion der C14-Position zu trennen.

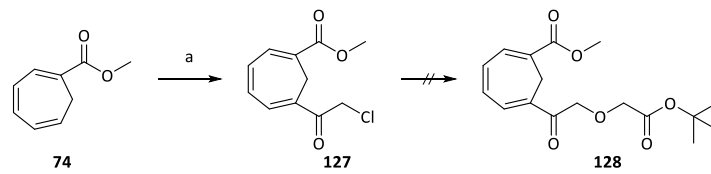
Es wurde zusätzlich zur Synthese des 6,11-Methylen-LXB₄ (**69**) damit begonnen, Syntheserouten für weitere 6,11-Methylen-LXB₄-Analoge zu entwickeln. A. Nava synthetisierte während ihrer Promotionsarbeit Phosphonat **126** (Schema 24). Durch den ω -*para*-Fluorphenyl-Substituenten soll das daraus synthetisierte LXB₄-Analogon gegen ω -Oxidation geschützt werden.



Schema 24: Synthese des ω -Aryl-Phosphonats **126** nach A. Nava. a) PPh₃, Toluol, Reflux, 94%; b) *para*-Fluorbenzaldehyd (**122**), KO^{tert}-Bu, THF, 0 °C, 28%; c) H₂ (4 bar), Pd/C, EtOH, quant.; d) SOCl₂, Reflux, 37%; e) Evans-Auxiliar **109**, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 47%; f) Davis-Reagenz **111**, NaHMDS, THF, -78 °C, 39%; g) 3 M Salzsäure, Reflux, 75%; h) SOCl₂, MeOH, 0 °C – RT, 76%; i) TBSCl, Imidazol, DMF, 0 °C – RT, 73%; j) DMMP, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 63%.

3-Chlorpropionsäure (**120**) wurde mit Triphenylphosphin in das *Wittig*-Salz **121** überführt. In einer *Wittig*-Reaktion^[100,101] mit *para*-Fluorbenzaldehyd (**122**) und anschließender Hydrierung der Doppelbindung wurde Carbonsäure **123** erhalten. Aus Carbonsäure **123** wurde mittels Thionylchlorid das Säurechlorid dargestellt, welches in analoger Weise zur Synthese des Phosphonats **105** weiter umgesetzt wurde. Aus dem α -hydroxylierten *N*-Acyl-Oxazolidinon **124** wurde über drei Stufen der silylgeschützte Methyl ester **125** erhalten. Nach anschließender *Corey-Kwiatkowski*-Reaktion wurde Phosphonat **126** über zehn Stufen mit einer Gesamtausbeute von 0.5% synthetisiert.

In der eigenen Masterarbeit wurde zusätzlich die Entwicklung einer Syntheseroute für 3-Oxa-6,11-Methylen-LXB₄ begonnen (Schema 25). Das Sauerstoffatom in 3-Position soll vor β -oxidativen Abbau des Lipoxinderivats im Organismus schützen. Hierfür wurde ausgehend vom Cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**74**) das Chlormethylketon **127** dargestellt. Die Adressierung der 6-Position erfolgte wieder in einer *Friedel-Crafts*-ähnlichen Acylierung unter Verwendung von Chloracetylchlorid. Die anschließenden Versuche einer *Williamson*-Ethersynthese^[102] zum Derivat **128** scheiterten. Vermutlich lag dies an der erhöhten Azidität der Protonen an der Chlormethylgruppe, sodass es schneller zu einer Säure-Base-Reaktion als zu einer Substitution kam.



Schema 25: Erste Syntheseschritte zur Darstellung eines 3-Oxa-6,11-Methylen-LXB₄ Analogon. a) AlCl₃, ClCH₂COCl, DCM, Reflux, 40%.

Die Synthese eines isomerenreinen 6,11-Methylen-LXB₄-Analogon steht noch aus. Es wurden bereits Ansätze geliefert, mit denen die Syntheseroute von A. Nava variiert und dieses Ziel erreicht werden könnte. Zusätzlich wurde begonnen, weitere Synthesebausteine darzustellen und damit die strukturelle Vielfalt der 6,11-Methylen-LXB₄-Analoga zu vergrößern.

2. Spezieller Teil

2.1 Motivation und Aufgabenstellung

Seit der erstmaligen Isolierung und Charakterisierung vor rund 40 Jahren wurde das Wirkprofil von LXB₄ immer weiter untersucht. Jedoch ist es bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt. Damit stellt die Identifizierung von physiologischen Effekten und die Charakterisierung der Wirkmechanismen ein wichtiges und interessantes Ziel der medizinischen Forschung dar. Besonders der chemischen Instabilität der Lipoxine ist es geschuldet, dass das pharmazeutische Potential dieser Verbindungsklasse noch nicht ausgeschöpft wurde. Es stellt sich also die Aufgabe an die synthetische Chemie, stabile und besser handhabbare Analoga zu entwickeln. Diese Analoga sollten sowohl chemisch als auch metabolisch stabilisiert sein, ihre biologische Aktivität jedoch nicht verlieren.

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer konvergenten Syntheseroute für 6,11-Methylen-LXB₄-Analoga nach dem Baukastenprinzip. Durch die Kombination verschiedener Bausteine soll auf diesem Weg möglichst schnell und einfach eine große Vielzahl an LXB₄-Analoga generiert werden können. Im Rahmen dieser Arbeit soll die isomerenreine Synthese des 6,11-Methylen-LXB₄ **129** vollendet und optimiert werden. Gleichzeitig soll durch die Synthese weiterer 6,11-Methylen-LXB₄-Analoga die Robustheit der Syntheseroute überprüft werden. Hierzu soll ein ω -Aryl- sowie ein 3-Oxa-Analogon (**130** bzw. **131**) synthetisiert werden. Als Zielstrukturen wurden stets die Methylester der LXB₄-Derivate gewählt (Abbildung 12). Wie A. Duymaz^[78] in ihrer Synthese des 9,14-Methylen-LXA₄ zeigte, stellt der Methylester im Gegensatz zur freien Carbonsäure eine lagerstabile Verbindung dar.

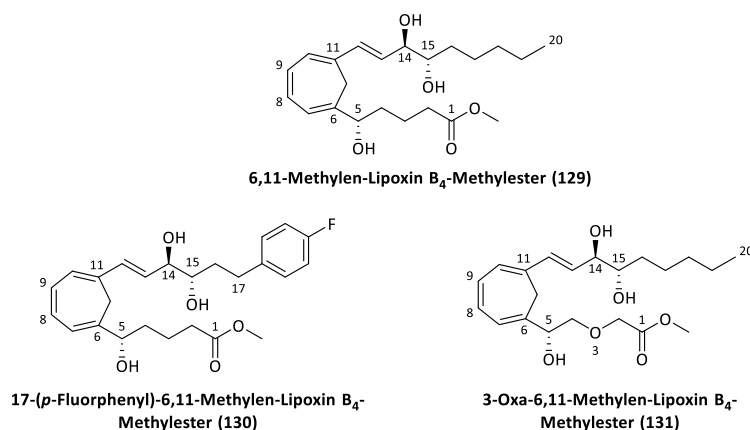


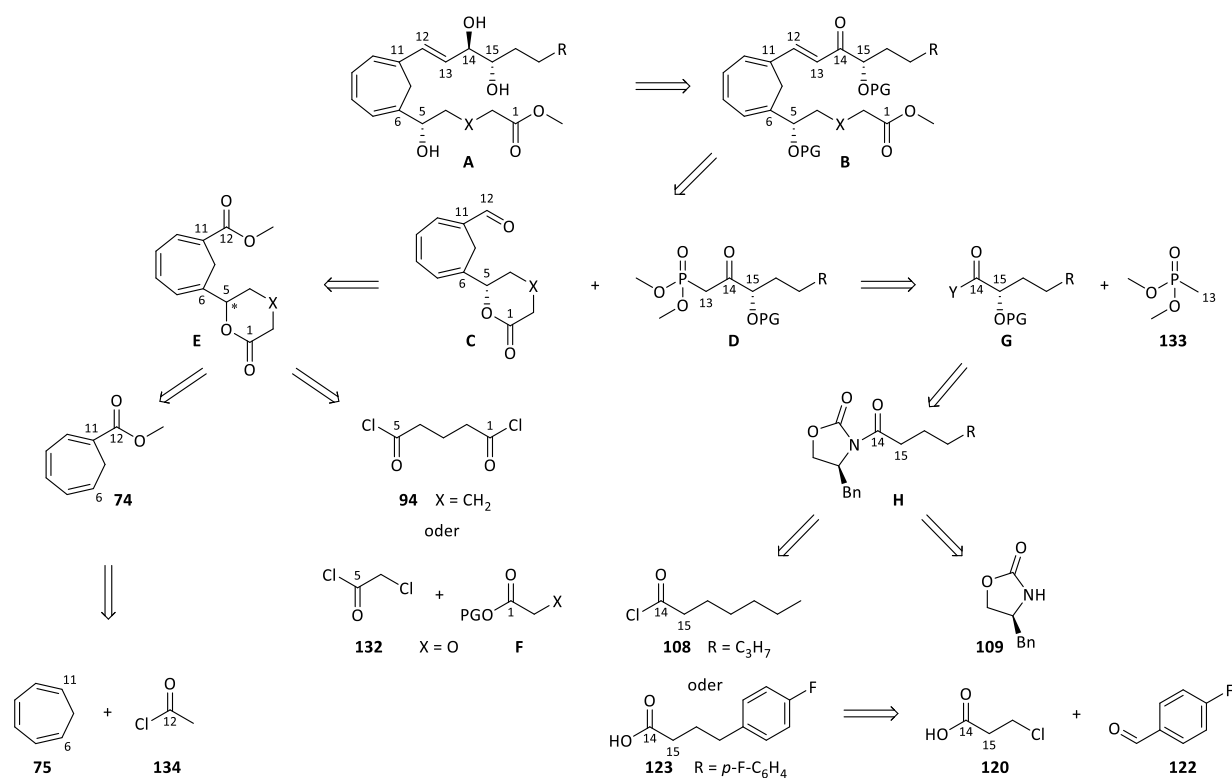
Abbildung 12: Zielstrukturen.

2.2 Retrosynthese

Die konvergente Syntheseroute für die 6,11-Methylen-LXB₄-Analoga orientiert sich an der Synthesestrategie von A. Nava.^[85] Der retrosynthetische Schnitt für die Zerlegung des Kohlenstoffgerüsts in

zwei Bausteine erfolgt zwischen C12 und C13 (Schema 26). Die Δ^{12} -*trans*-Doppelbindung soll über eine *Horner-Olefinierung* aufgebaut werden. Dadurch muss das Stereozentrum an C14 in der allgemeinen Zielstruktur **A** erst nach Kupplung der Bausteine aus dem α,β -ungesättigtem Keton **B** aufgebaut werden. Die ungesättigte Keton-Struktur soll durch *Horner-Olefinierung* aus Aldehyd **C** und Phosphonat **D** aufgebaut werden. Aldehydbaustein **C** kann aus Methyl ester **E** gewonnen werden. Die chirale Lactonstruktur in **E** ist Produkt einer racemischen Reduktion der C5-Position und anschließender Lactonisierung des Substituenten in 6-Position des Cycloheptatrien-Systems. Das racemische Lacton soll auf Stufe des Methyl esters **E** via chiraler HPLC in seine Enantiomere getrennt werden. Die C1-C5-Kette kann durch *Friedel-Crafts*-ähnliche Acylierung der 6-Position von Methyl ester **74** eingeführt werden. Im Falle der all-Carba-Variante dient Glutaryldichlorid (**94**) als Acylierungsmittel. Für die 3-Oxa-Form soll mit Chloracetylchlorid (**132**) acyliert und das Chlorid durch ein Glykolsäurederivat **F** substituiert werden. Der Methyl ester **74** leitet sich von Cycloheptatrien (**75**), das mit Acetylchlorid (**134**) acyliert wurde, ab.

Die β -Ketophosphonat-Struktur **D** ist das Produkt einer Esterkondensation des geschützten α -Hydroxycarbonsäurederivats **G** mit Dimethylmethanphosphonat (**133**). Die Hydroxylgruppe kann durch eine asymmetrische Hydroxylierung des Carbonsäureimids **H** eingeführt werden. Die *N*-Acyloxazolidinone **H** lassen sich durch Acylierung des *Evans*-Auxiliar **109** mit verschiedenen aktivierten Carbonsäuren herstellen. Für das Alkyl-Kohlenstoffgerüst soll Heptanoylchlorid (**108**) verwendet werden. Für das ω -Aryl-Analogon wird von Carbonsäure **123** ausgegangen, welche sich auf 3-Chlorpropionsäure (**120**) und *para*-Fluorbenzaldehyd (**122**) zurückführen lässt.

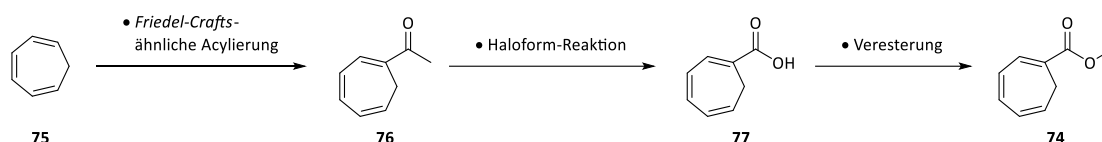


Schema 26: Retrosynthese der 6,11-Methylen-LXB₄ Struktur.

2.3 Synthesepan

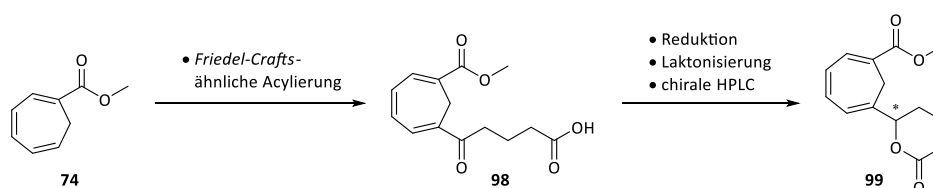
Der Synthesepan teilt sich in den Aufbau der einzelnen Bauteile sowie die Zusammensetzung und Fertigstellung der Zielstrukturen auf.

Die Synthese des Aldehydbausteins **C** soll von Cycloheptatrien (**75**) starten (Schema 27). Analog der von A. Duymaz^[78] durchgeführten Synthesesequenz soll in einer *Friedel-Crafts*-ähnlichen Acylierung nach E. Vogel^[81] Cycloheptatrien (**75**) acetyliert werden. Die Acetylgruppe in **76** wird in einer Haloform-Reaktion oxidativ abgebaut. Anschließend wird die Carbonsäure **77** zum Methylester **74** umgesetzt.



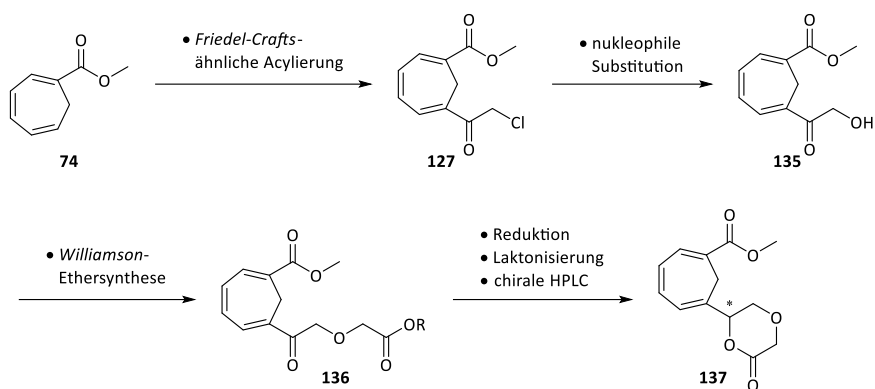
Schema 27: Start der Synthesesequenz. Aufbau des Methylesters **74**.

Die 6-Position im Cycloheptatrien-System **74** soll ebenfalls in einer *Friedel-Crafts*-ähnlichen Acylierung nach E. Vogel^[81] erfolgen. Für die all-Carba-Form des Kohlenstoffgerüsts soll wie bei A. Nava Glutaryldichlorid als Acylierungsreagenz eingesetzt werden. Die C5-Position der erhaltene Ketocarbonsäure **98** wird anschließend racemisch reduziert, wodurch das δ -Lacton **99** gebildet werden kann. Die Enantiomere des Lactons **99** werden über chirale HPLC voneinander getrennt (Schema 28).



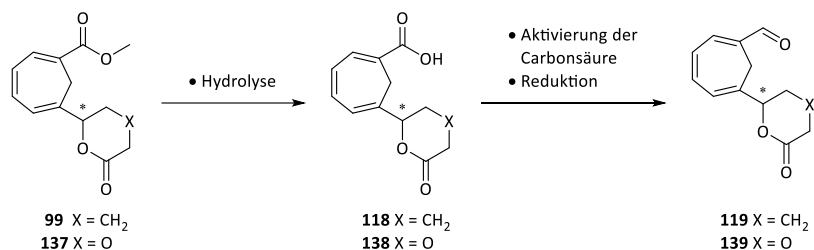
Schema 28: Einführung der C1-C5-Kette des all-Carba-Bausteins **E** (**99**).

Für die Synthese der 3-Oxa-Variante soll die 6-Position zunächst in einer *Friedel-Crafts*-ähnlichen Acylierung mit Chloracetylchlorid adressiert werden. Das Chlormethylketon **127** soll im Anschluss durch nukleophile Substitution in den Alkohol **135** überführt werden, der in einer *Williamson*-Ethersynthese^[102] zu Derivat **136** umgesetzt wird. Anschließend wird die C5-Position racemisch reduziert und der Ring zum Dioxanon **137** geschlossen. Die Enantiomere des Dioxanons **137** sollen ebenfalls über chirale HPLC voneinander getrennt werden (Schema 29).



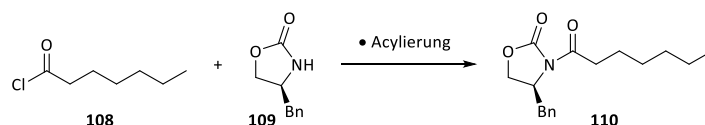
Schema 29: Einführung der C1-C5-Kette des 3-Oxa-Bausteins E (137).

Zur Vorbereitung der Kupplung des Bausteins in einer *Horner*-Reaktion muss die Methylesterstruktur in 1-Position des Cycloheptatrien-Systems in einen Aldehyd überführt werden. Hierzu wird der Methylester **99** bzw. **137** zur freien Carbonsäure verseift. Die Carbonsäuren **118** und **138** sollen dann intermediär aktiviert und zum entsprechenden Aldehyd **119** bzw. **139** reduziert werden (Schema 30).



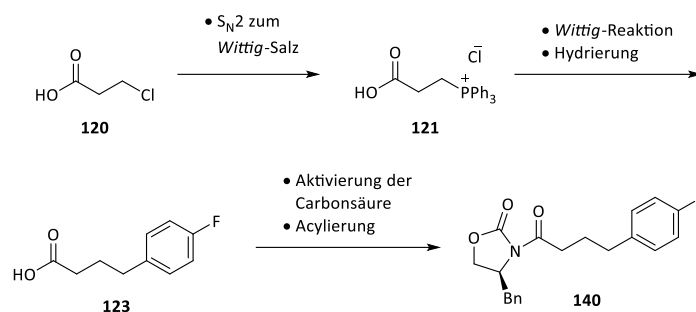
Schema 30: Reduktion der C12-Position zum Aldehydbaustein C (119/139).

Für die Synthese des β -Ketophosphonatbausteins **D** müssen zunächst *N*-Acyloxazolidinone mit den entsprechenden *N*-Acyl-Substituenten dargestellt werden. Für die Alkyl-Form kann das *N*-Acyloxazolidinon **110** in einem Schritt aus Heptanoylchlorid (**108**) und dem *Evans*-Auxiliar **109** synthetisiert werden (Schema 31).



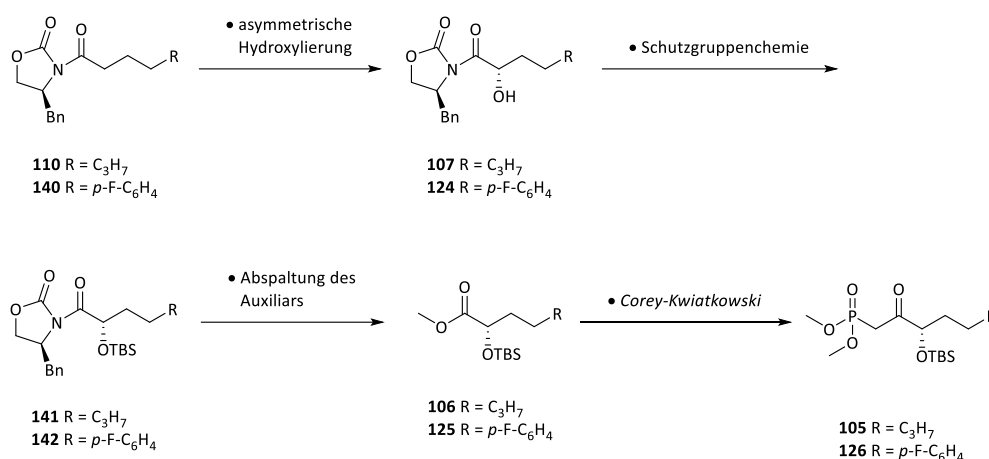
Schema 31: Darstellung des Alkyl-Bausteins H (110).

Zur Synthese der ω -Aryl-Variante wird von 3-Chlorpropionsäure (**120**) ausgegangen, welche in das *Wittig*-Salz **121** überführt werden soll. In einer *Wittig*-Reaktion^[100,101] mit *para*-Fluorbenzaldehyd (**122**) und anschließender Hydrierung der Doppelbindung kann Carbonsäure **123** gewonnen werden. Die Carboxylfunktion muss anschließend aktiviert und dann mit dem *Evans*-Auxiliar **109** zum *N*-Acyloxazolidinon **140** gekuppelt werden (Schema 32).



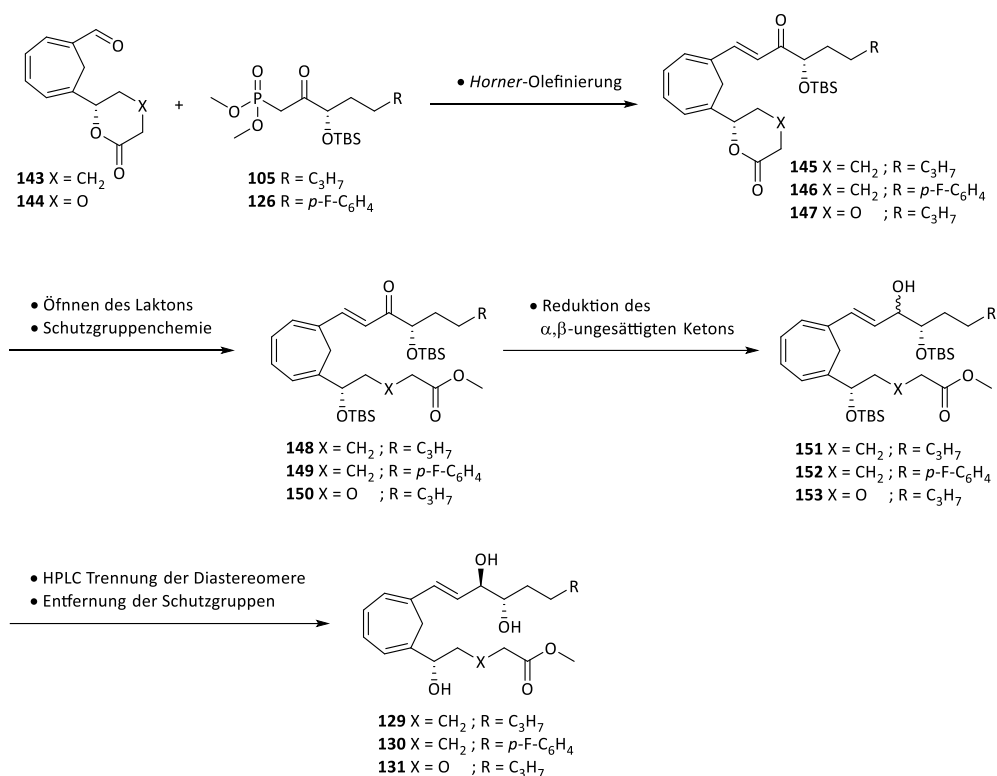
Schema 32: Aufbau des ω -Aryl-Bausteins H (140).

Zum Aufbau des Stereozentrums an der späteren C15-Position soll eine *Evans-Davis*-asymmetrische Hydroxylierung^[92,93] genutzt werden. Die nächsten Reaktionsschritte sollen im Vergleich zu A. Nava durch Verkürzung des Synthesewegs optimiert werden. Die eingeführte Hydroxylgruppe in **107** bzw. **124** soll als Silylether **141/142** geschützt werden. Die Abspaltung des *Evans*-Auxiliars soll direkt zu den Methylestern **106** und **125** führen, welche dann in einer *Corey-Kwiatkowski*-Reaktion^[94] zu den entsprechenden β -Ketophosphonatbausteinen **105** und **126** umgesetzt werden (Schema 33).



Schema 33: Syntheseweg der β -Ketophosphonatbausteine D (105/126).

Zum Aufbau der Δ^{12} -*trans*-Doppelbindung und des vollständigen Kohlenstoffgerüsts können die Aldehydbausteine **143** bzw. **144** mit den β -Ketophosphonatbausteinen **105** bzw. **126** in einer *Horner-Olefinierung*^[89,90] umgesetzt werden. Als nächstes soll die δ -Lactonstruktur der *Horner*-Produkte **145** – **147** geöffnet und in den Methylester überführt werden. Die Hydroxylgruppe in 5-Position wird anschließend wie die C15-Position als Silylether **148** – **150** geschützt. Die Reduktion des α,β -ungesättigten Ketons führt voraussichtlich zu den Epimerengemischen **151** – **153**. Eine diastereoselektive Reduktion der definiert konfigurierten α -Silyloxyketone **148** – **150** soll aber über ein *Felkin-Anh*- oder *Cram*-Chelat-Modell angestrebt werden. Da in diesen Strukturen die Carbonsäurefunktion sowie die Hydroxylgruppen an C5 und C15 geschützt vorliegen, sollte es möglich sein, die Diastereomere via HPLC voneinander zu trennen. In einem globalen Entschützungs-schritt sollen zuletzt die Silylschutzgruppen entfernt werden, sodass die 6,11-Methylen-LXB₄ Analoga **129** – **131** in isomerenreiner Form erhalten werden (Schema 34).



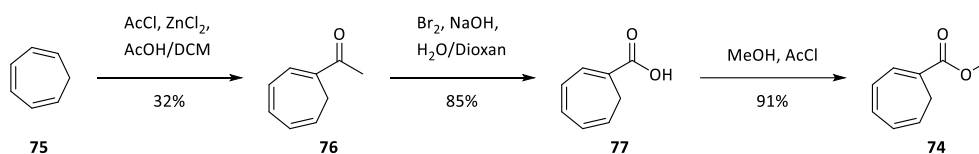
Schema 34: Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts und Fertigstellung der 6,11-Methylen-LXB₄ Analoga.

2.4 Durchgeführte Synthesen

2.4.1 Aufbau des all-Carba-Aldehydbausteins

2.4.1.1 Synthese des Cycloheptatrien-Methylesters **74**

Der Cycloheptatrien-Methylester **74** wurde ausgehend von Cycloheptatrien (**75**) in der von A. Duymaz entwickelten und ebenfalls von A. Nava durchgeführten Synthesesequenz dargestellt (Schema 35).



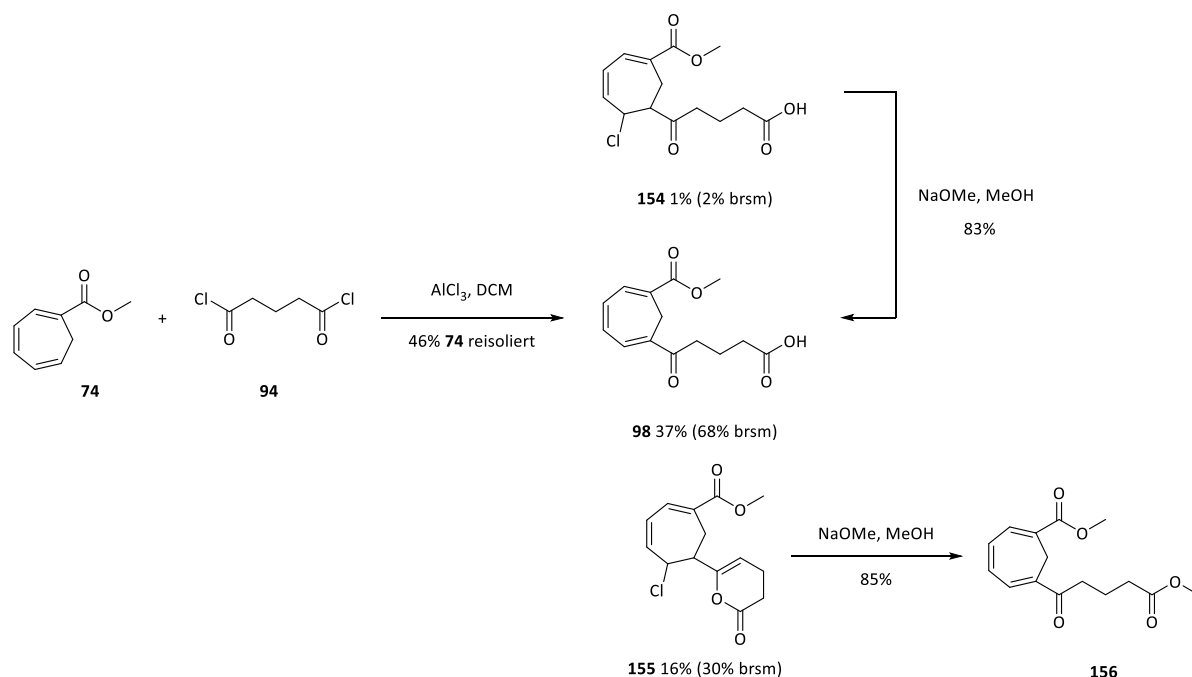
Schema 35: Synthese des Cycloheptatrien-Methylesters **74**.

Die Synthese startete mit der *Friedel-Crafts*-ähnlichen Acylierung von Cycloheptatrien (**75**). A. Friedel und J. Crafts beschrieben die Bildung von Benzoesäure aus Phosgen und Benzol sowie die Bildung von Benzophenon aus Benzoylchlorid und Benzol unter Einwirkung von Aluminium(III)-chlorid.^[103] In einer *Friedel-Crafts*-Acylierung werden aktivierte Carbonsäurederivate, wie Säurechloride, durch eine Lewisäure polarisiert, sodass sie in einer elektrophilen aromatischen Substitution von Aromaten angegriffen werden können. E. Vogel konnte in seiner Arbeit auf ähnliche Weise Cycloheptatrien (**75**) funktionalisieren.^[81] Als Lewisäure wurde Zink(II)-chlorid verwendet, welches Acetylchlorid für den elektrophilen Angriff am Trien-System aktivierte. Die Substitution erfolgt gezielt in 1-Position, da hier bei der intermediären Addition des

Säurechlorids ein Allylkation entsteht, welches über fünf Zentren mesomeriestabilisiert ist. Die Ausbeute von 32% ist rund 10%-Punkte niedriger als in der Literatur angegeben.^[76,81,85] Aber auch hier sind die Ausbeuten zwischen 40% und 50% sehr schwankend, was zeigt, dass die Reaktion sehr empfindlich gegenüber kleinsten Änderungen der Reaktionsbedingungen ist. Das Methylketon wurde im nächsten Schritt oxidativ in einer Haloform-Reaktion abgebaut. Als Oxidationsmittel wird Hypobromit verwendet, welches durch Disproportionierung von Brom im alkalischen Medium erzeugt wird. Die Methylgruppe wird sukzessive dreifach bromiert und anschließend durch ein Hydroxidion substituiert. Carbonsäure **77** wurde mit 85% Ausbeute erhalten und anschließend in Methanol mit katalytischen Mengen Acetylchlorid zum Methylester **74** umgesetzt. Mit 77% Ausbeute über zwei Stufen konnten vergleichbare Ausbeuten zu A. Duymaz und A. Nava erzielt werden.

2.4.1.2 Aufbau des C5-Stereozentrums

Die 6-Position des Cycloheptatrien-Systems wurde ebenfalls in einer *Friedel-Crafts*-ähnlichen Acylierungsreaktion adressiert. Hierfür wurde, wie von E. Vogel beschrieben, Aluminium(III)-chlorid als Lewisäure verwendet. Durch den -M-Substituent ist die Elektronendichte im Trien-System des Methylesters **74** verringert, weswegen die stärkere Lewisäure für die Aktivierung des Säurechlorids benötigt wurde. Zusätzlich sieht die Reaktionsvorschrift vor, dass in siedendem Dichlormethan (40 °C) anstelle eines DCM/Essigsäure-Gemischs unterhalb von 0 °C gearbeitet wird.^[81] Wie bei A. Nava wurde Glutaryldichlorid (**94**) als Acylierungsreagenz verwendet, da es die Gesamtzahl an Kohlenstoffatomen sowie das korrekte Substitutionsmuster für die C1-C5-Kette mitbringt.



Schema 36: Einführung der C1-C5-Kette via *Friedel-Crafts*-Acylierung mit Glutaryldichlorid (**94**).

Wie schon in der eigenen Masterarbeit^[99] beschrieben, wurden neben dem gewünschten Acylierungsprodukt **98** auch Additionsprodukte des Säurechlorids an die endständige Doppelbindung gefunden (Schema 36). Enolacton **155** ist bereits aus der Masterarbeit bekannt. Die offenkettige Form **154** wurde hier erstmals isoliert. Die Additionsprodukte weisen darauf hin, dass der Mechanismus der Acylierung über einen Additions-Eliminierungs-Prozess verläuft, was für die Adressierung der 6-Position von Vorteil ist. Durch die Addition der Acylkomponente in 6-Position entsteht ein Kation, welches über fünf Zentren mesomeriestabilisiert ist. Die Additionsprodukte können durch anschließende Eliminierung von Chlorwasserstoff in die Ketocarbonsäure **98** bzw. den entsprechenden Methylester **156** überführt werden, wodurch eine Gesamtausbeute von 51% an *Friedel-Crafts*-Acylierungsprodukten erhalten wird. Ketocarbonsäure **98** und Methylester **156** können parallel weiter umgesetzt und zu einem späteren Zeitpunkt in der Syntheseroute wieder vereinigt werden. Ebenfalls konnte ein Anteil des eingesetzten Methylesters **74** (46%) reisoliert werden, welcher dann erneut in einer Acylierungsreaktion eingesetzt werden kann. Bezogen auf das wiedergewonnene Ausgangsmaterial konnte eine Ausbeute von 94% (brsm) erreicht werden.

Die Ausbeute und der Umsatz der zweiten *Friedel-Crafts*-ähnlichen Acylierung schwanken stark und die Verteilung der Produktverhältnisse ist ebenfalls nach jedem Ansatz verschieden. Deswegen wurden verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht, die den Verlauf der Reaktion beeinflussen können. A. Nava untersuchte in ihrer Dissertation den Einsatz anderer Lewisäuren wie Eisen(III)-chlorid und Bor(III)-fluorid. Es zeigt sich aber, dass Aluminium(III)-chlorid die effektivste Lewisäure in dieser Reaktion darstellt.^[85] In dieser Arbeit wurde Aluminium(III)-chlorid von unterschiedlicher Beschaffenheit eingesetzt, um zu untersuchen, wie sich diese auf das Ergebnis der Reaktion auswirkt. Aluminium(III)-chlorid ist stark hygroskopisch. Da in der *Friedel-Crafts*-Reaktion wasserfrei gearbeitet werden muss, kann der Wassergehalt des Aluminium(III)-chlorids Einfluss auf den Verlauf der Reaktion nehmen. Eine weitere Variable stellt die Reaktionstemperatur dar. J. K. Groves hat gezeigt, dass es bei der Acylierung von Cycloheptatrien bei Temperaturen über 0 °C zu Umlagerungs- und Zersetzungsprodukten kommt.^[104] Im Arbeitskreis konnten solche Umlagerungsprodukte bereits beobachtet werden (Abbildung 13). In der eigenen Masterarbeit wurde das Doppelbindungsisomer **157** isoliert.^[99] A. Duymaz konnte als Produkt ihrer Acylierung mit Hexanoylchlorid die Benzoesäurederivate **158** und **159** erhalten.^[78] Die Entstehung dieser Isomerisierungsmuster wird vermutlich durch die in der Reaktion freierwerdenden Chlorid-Ionen katalysiert.

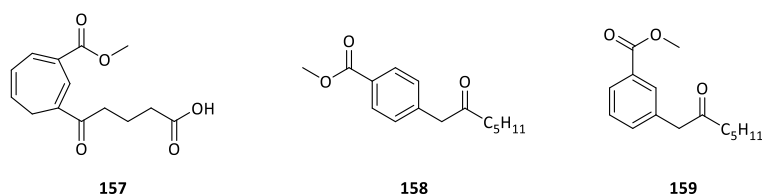


Abbildung 13: Im Arbeitskreis beobachtete Umlagerungsprodukte der *Friedel-Crafts*-ähnlichen Acylierung.

Um das desaktivierte Cycloheptatrien **74** ein zweites Mal zu acylieren, wurde getestet, ob auch niedrigere Reaktionstemperaturen als 40 °C angewendet werden können. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1

zusammengefasst. Aluminium(III)-chlorid wurde zunächst bei 0 °C mit dem Säurechlorid **94** versetzt. Anschließend wurde der Methylester **74** bei angegebener Temperatur hinzutropft.

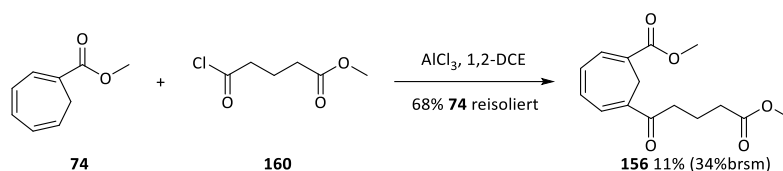
Tabelle 1: Variationen der Reaktionsbedingungen der zweiten *Friedel-Crafts*-ähnlichen Acylierung

Eintrag	AlCl ₃	Temperatur / °C	Zeit / h	Ausbeute % (brsm%)			Reisoliertes Edukt 74 %
				98	154	155	
1	Granulat	40	4	37 (68)	1 (2)	16 (30)	46
2	Sublimiert	40	4	0	0	0	99
3	Pulver	40	2	20 (42)	0	28 (58)	52
4	Granulat (gemörsert)	40	4	0	19 (35)	25 (46)	46
5	Granulat	35	24	8 (16)	0	4 (8)	51
6	Granulat	30	24	6 (17)	0	4 (11)	64

Um den Wassergehalt des bereit vorhandenen Aluminium(III)-chlorids zu verringern, wurde es zur Aufreinigung bei 180 °C sublimiert und im Anschluss direkt verwendet. In diesem Ansatz wurde kein Produkt erhalten, das Edukt konnte fast vollständig wiedergewonnen werden. Es ist möglich, dass sich das Aluminium(III)-chlorid unter den Sublimationsbedingungen durch das vorhandene Wasser besonders rasch zu Aluminiumoxid zersetzt und damit seine katalytische Wirkung verloren hat. Um die Löslichkeit des Aluminiumchlorids in Dichlormethan und die Bildung des Lewisäure-Acyl-Komplexes zu verbessern, sollte die Oberfläche des Aluminium(III)-chlorids vergrößert werden. Hierfür wurde zum einen das vorhandene granuliertes Aluminiumchlorid vor Einsatz gemörsert und zum anderen ein neues Gebinde fein gepulvertes Aluminium(III)-chlorid erworben. Die Gesamtausbeute im Ansatz des fein gepulverten Aluminiumchlorids ist ähnlich der Ausbeute mit granuliertem Aluminiumchlorid, die Reaktion verlief jedoch weitaus schneller in nur der Hälfte der üblichen Reaktionszeit. Die Ausbeute des Ansatzes mit gemörsertem Aluminiumchlorid fiel niedriger aus. Dies kann daran liegen, dass Luftfeuchtigkeit beim Mörsern in das Aluminiumchlorid einkondensierte. Es wurde versucht unter Schutzgas zu arbeiten, jedoch zeigte die sich intensivierende Gelbfärbung des Aluminiumchlorids die Bildung des Triaquatrchlor-Komplexes an. Die Verwendung von fein gepulvertem Aluminiumchlorid hat den Vorteil, dass sich die Reaktionszeit halbiert, sodass auch der Zeitraum, in dem sich Umlagerungs- und Zersetzungsprodukte bilden können, verkürzt ist. Die Handhabung und Lagerung des fein gepulverten Aluminiumchlorids erforderten jedoch einen größeren Aufwand. In einem zweiten Ansatz, in dem das gepulverte Aluminiumchlorid zum Einsatz gekommen ist, sind die Ausbeuten eingebrochen, da das Pulver, trotz Lagerung unter Schutzgas, Wasser zog. Da die Oberfläche von granuliertem Aluminium(III)-chlorid kleiner ist, zieht es weniger Wasser aus der Luft, ist lagerstabiler und einfacher beim Einsatz in der *Friedel-Crafts*-Acylierung handzuhaben. Als nächstes wurden Reaktionstemperaturen von 30 und 35 °C getestet. Nach den üblichen vier Stunden Reaktionszeit konnte via Dünnschichtchromatographie kein Umsatz detektiert werden, weswegen die Reaktionsmischung für 24 Stunden erwärmt wurde. Auch nach einem Tag Reaktionszeit sind die Ausbeuten an Acylierungsprodukten niedrig. Es konnte jedoch nur etwa die Hälfte an eingesetztem Edukt reisoliert werden. Die längeren

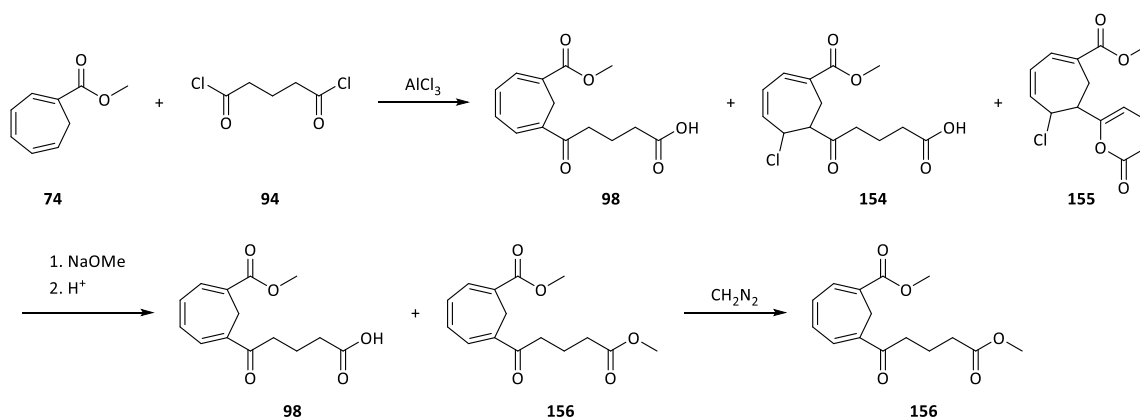
Reaktionszeiten führten zur Zersetzung des Methylesters **74**. Die Reaktion scheint durch eine geringe Temperaturspanne zwischen Reaktionsstart und Zersetzungsreaktionen charakterisiert zu sein. In der eigenen Masterarbeit wurde gezeigt, dass Reaktionszeiten länger als vier Stunden bei 40 °C Reaktionstemperatur ebenfalls zu einem größeren Anteil an Zersetzung des Edukts und nicht zu höheren Ausbeuten an Acylierungsprodukten führen.^[99] Die Verwendung von granuliertem Aluminiumchlorid in siedendem Dichlormethan bei vier Stunden Reaktionszeit stellt einen Kompromiss aus ausreichend guter Aktivierung des Säurechlorids und wenig Zersetzung des Cycloheptatrien-Systems dar. Hierbei kann etwa die Hälfte an Edukt zurückgewonnen und erneut eingesetzt werden.

Da die Aufreinigung und Isolierung der Produkte aufgrund der freien Carbonsäurefunktion in **98** und der Menge an Glutarsäure aufwändig sind, wurde versucht die C1-C5-Kette über weitere Wege einzuführen. Es wurde Glutarsäurechloridmonomethylester (**160**) als Acylierungsreagenz eingesetzt (Schema 37). Die Esterfunktion ist weniger aktiv als das Säurechlorid, weswegen erhofft wurde, dass es zu weniger Nebenprodukten, wie dem Enollacton **155**, kommt. Zusätzlich sollte es durch eine Säure-Base-Trennung möglich sein, die entstandene Glutarsäure abzutrennen, was eine chromatographische Reinigung vereinfacht. Aufgrund der geringeren Aktivität des Acylierungsmittels trat unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen keine Reaktion ein. Das Lösemittel wurde durch das höher siedende 1,2-Dichlorethan ausgetauscht. Nach drei Stunden Reaktionszeit konnte Ketoester **156** in 11% Ausbeute erhalten werden. Die Reaktion wurde abgebrochen, da es durch die höheren Reaktionstemperaturen zu Zersetzungsprodukten kam und deswegen keine höhere Ausbeute erwartet werden konnte.



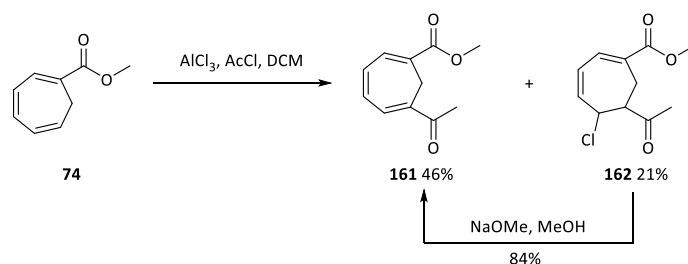
Schema 37: Verwendung von Glutarsäurechloridmonomethylester als Acylierungsreagenz.

Es könnte versucht werden, nach Durchführung der *Friedel-Crafts*-ähnlichen Acylierung die Rohprodukte weiter umzusetzen, um ein einheitliches, einfach zu isolierendes Produkt zu erhalten (Schema 38). Hierzu könnte das Produktgemisch der *Friedel-Crafts*-Reaktion zunächst mit Natriummethanolat behandelt werden, wodurch die Chloride **154** und **155** in die die Ketocarbonsäure **98** bzw. den Methylester **156** überführt werden. Nach Ansäuern dieser Mischung und Umsatz mit Diazomethan, sollte als einheitliches Produkt der Methylester **156** erhalten werden. Hierdurch bliebe die mühsame parallele Reaktionsführung der Ketocarbonsäure **98** und des Methylesters **156** aus. Ob eine solche Reaktionsreihenfolge erfolgreich ist, bleibt jedoch noch zu testen.



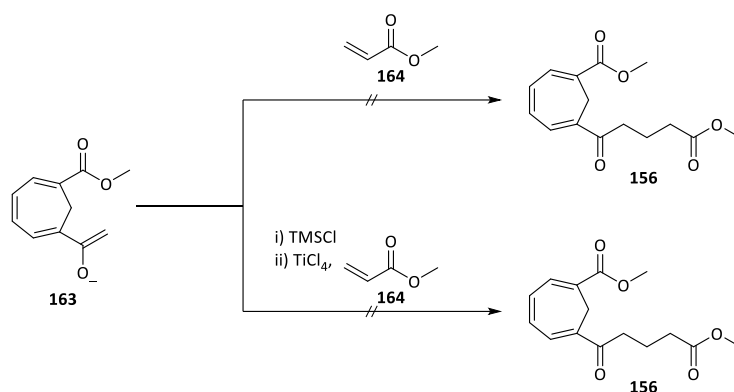
Schema 38: Theoretische Reaktionsreihenfolge zum Erhalt eines einheitlichen Produkts nach der *Friedel-Crafts*-ähnlichen Acylierung.

Alternativ wurde versucht, die C1-C5-Kette stufenweise aufzubauen. Hierfür wurde zunächst die 6-Position des Cycloheptatriens **74** acetyliert. Im Gegensatz zur Beschreibung von E. Vogel^[81] konnte die Zweitacylierung mit Acetylchlorid bei niedrigen Temperaturen zwischen -5 und 0 °C durchgeführt werden. Aufgrund der niedrigen Reaktionstemperatur kam es in geringerem Ausmaß zu Zersetzungsprodukten. Nach einer Reaktionszeit von sieben Tagen konnten das Methylketon **161** und das Addukt **162**, welches über Eliminierung von Chlorwasserstoff in **161** überführbar ist, gewonnen werden (Schema 39).



Schema 39: Einführung einer Acetylgruppe in 6-Position des Cycloheptatrien-Systems.

Ziel der Einführung einer Acetylgruppe war es, die C1-C5-Kette über eine *Michael*-Addition^[105] fertigzustellen. Das Methylketon **161** wurde mit verschiedenen Basen deprotoniert und mit Methylacrylat (**164**) versetzt (Schema 40). Das unter den basischen Bedingungen gebildete Anion **163** ist aufgrund der Konjugation zum Akzeptor-substituierten Trien-Systems reaktionsträge. Anstelle des Additionsprodukts **156** wurde stets das Methylketon **161** zurückgewonnen. Ein Variante der *Michael*-Addition stellt die *Mukaiyama-Michael*-Reaktion dar.^[106] Hierbei wird das Enolat zunächst als Silylenolether abgefangen und im Anschluss unter Lewisäure-Katalyse mit Titan(IV)-chlorid mit einem α,β -ungesättigten Carbonylsystem umgesetzt. Durch die starke Lewisäure wird das *Michael*-System aktiviert und besser zugänglich für einen nukleophilen Angriff gemacht.^[107] Es konnte jedoch auch unter *Mukaiyama-Michael*-Bedingungen kein Produkt erhalten werden.



Schema 40: *Michael*-Addition des Methylketons **161** an Methylacrylat (**164**).

Da die Akzeptor-Qualität des Methylacrylats (**164**) für die Reaktion mit **163** nicht ausreichend sein könnte, wurde nach alternativen *Michael*-Akzeptoren gesucht. Hierfür bieten sich Methylene malonsäurederivate (Abbildung 14), wie der Dimethylester **165** oder die Meldrumsäure **166**, an.^[108] Durch den zusätzlichen Carboxylsubstituent im Vergleich zum Methylacrylat wird die Elektronendichte des *Michael*-Systems verringert, wodurch der nukleophile Angriff erleichtert wird. Die zusätzliche Carboxylfunktion kann nach erfolgter *Michael*-Addition und Freisetzung zur Carbonsäure durch thermische Decarboxylierung entfernt werden.

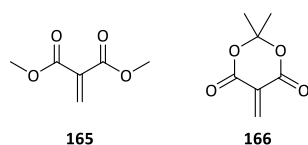
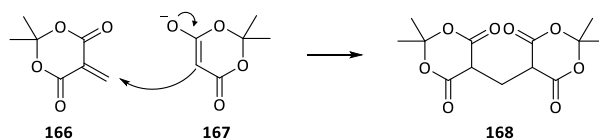


Abbildung 14: Methylene malonsäurederivate für *Michael*-Addition.

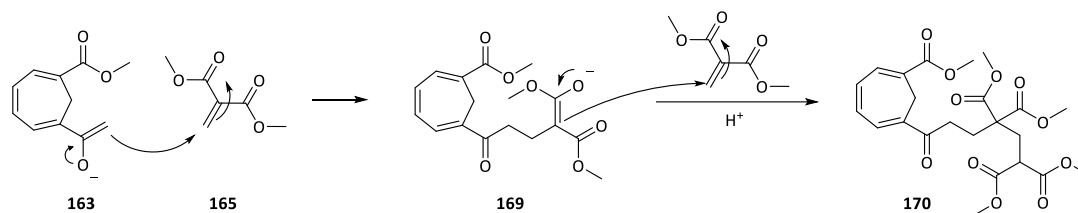
Die Darstellung der Methylene meldrumsäure (**161**) erfolgte *in situ* aus Meldrumsäure (**167**) und Formalin in basischem Methanol. Die anschließende Umsetzung mit Anion **163** führte jedoch ebenfalls zu keinem Additionsprodukt, das Methylketon **161** konnte isoliert werden. Es ist möglich, dass die während der Reaktion gebildete Methylene meldrumsäure nukleophil von noch nicht umgesetzter Meldrumsäure angegriffen wird und das Addukt **168** bildet,^[109] wodurch kein *Michael*-Akzeptor für die geplante Reaktion mehr zur Verfügung stand (Schema 41).



Schema 41: Inaktivierung der *in situ* gebildeten Methylene meldrumsäure (**166**).

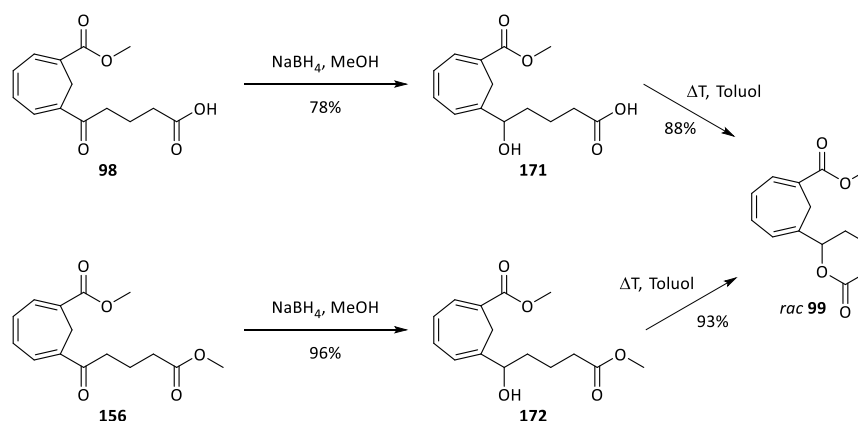
Methylene malonester **165** wurde mit Methylketon **161** und Lithiumdi-*iso*-propylamid umgesetzt. Als Produkt der Reaktion wurde das Doppeladditionsprodukt **170** in 7% Ausbeute erhalten. Nach Addition des Methylketons **161** an Dimethylmethylene malonat (**165**) entsteht das mesomeriestabilisierte Anion **169**, welches ein zweites Molekül des *Michael*-Akzeptors angreifen kann (Schema 42). Aufgrund dieser

Ergebnisse wurden keine weiteren Versuche unternommen, die C1-C5-Kette via *Michael*-Addition aufzubauen.



Schema 42: Doppelte *Michael*-Addition an Dimethylmethylene malonat (165).

Die Ergebnisse zeigen, dass die *Friedel-Crafts*-ähnliche Acylierung mit Glutaryldichlorid bislang die effizienteste Methode zur Einführung der C1-C5-Kette darstellt. Die erhaltenen Nebenprodukte können zur Ketocarbonsäure **98** und dem Methylester **156** weiter umgesetzt werden. Beide Verbindungen können im Anschluss beim Aufbau des C5-Stereozentrum eingesetzt werden. Dies sollte in gleicher Weise wie in der Dissertation von A. Nava ablaufen.^[85] Die Ketofunktion in **98** und **156** wurde mit Natriumborhydrid racemisch zu den Carbionolen **171** und **172** reduziert und durch anschließendes Refluxieren in Toluol zum δ -Lacton **99** cyclisiert (Schema 43).



Schema 43: Racemische Reduktion der C5-Position und Bildung des δ -Lactons 99.

Das Lacton **99** kann via chiraler HPLC in die beiden Enantiomere **173** und **174** getrennt werden. A. Nava entwickelte in ihrer Dissertation eine Trennmethode mittels Whelk-O1 Phase. Als Säulenmaterial dient ein 4-(3,5-Dinitrobenzoyl)-amino-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren, welches kovalent an Kieselgel gebunden wurde. Auf der zur Verfügung stehenden (*S,S*)-Whelk-O1 Säule konnte jedoch keine Grundlinientrennung erreicht werden (Abbildung 15). Über VCD-Spektroskopie konnte eine Zuordnung der eluierten Substanzen zu den jeweiligen Enantiomeren erfolgen. Dabei kam heraus, dass auf der (*S,S*)-Whelk-O1 Säule das (*R*)-Enantiomer **174** zuerst eluiert. Da die Enantiomere auf diesem System nicht vollständig voneinander zu trennen sind, konnte das (*S*)-Enantiomer **173** nur mit einem Enantiomerenüberschuss von 86% gewonnen werden.

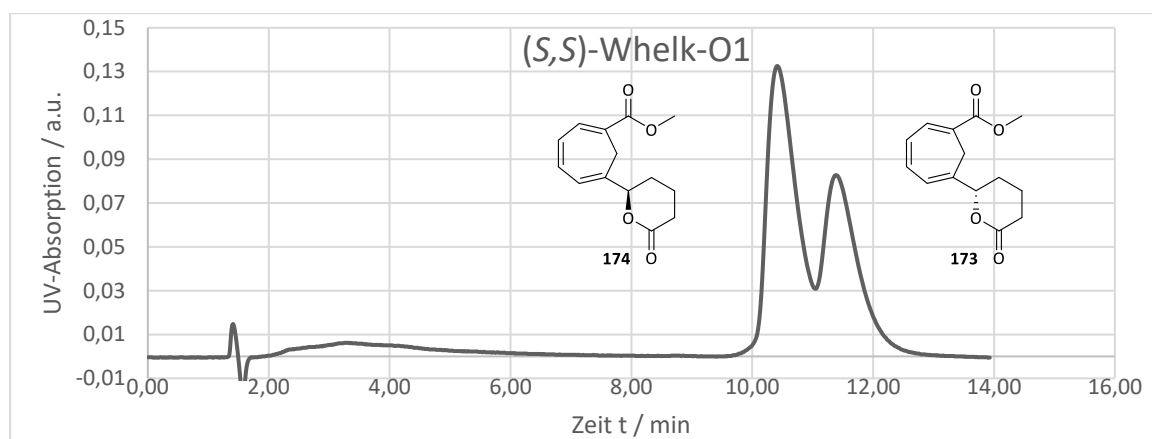


Abbildung 15: Chromatogramm der chiralen Trennung des δ -Lactons 99. (S,S)-Whelk-O1: 15% Ethylacetat/Hexan, 2 mL/min, 26 bar.

In dieser Arbeit wurde eine weitere Methode, die Enantiomere voneinander zu trennen, etabliert. Hierfür wurde eine chirale HPLC-Säule des Reprisil-Typs verwendet. Als stationäre Phase dient ebenfalls ein 3,5-Dinitrobenzamid, welches über einen chiralen Linker kovalent an Kieselgel gebunden wurde. Der chirale Linker ist jedoch nicht bekannt. Mit Hilfe der Reprisil-NR-R Säule konnte die Signalbreite der Enantiomere deutlich verkleinert werden, wodurch eine höhere Trennleistung erzielt wurde (Abbildung 16). Jedoch kam es auch hier nicht zu einer Grundlinientrennung. Über Vergleich der Drehwerte der erhaltenen Fraktionen mit den Fraktionen der (S,S)-Whelk-O1 Säule wurde festgestellt, dass sich die Elutionsreihenfolge auf der Reprisil-NR-R Säule umkehrt. Hierdurch ist es möglich das (S)-Enantiomer **173** in enantiomerenreiner Form zu erhalten.

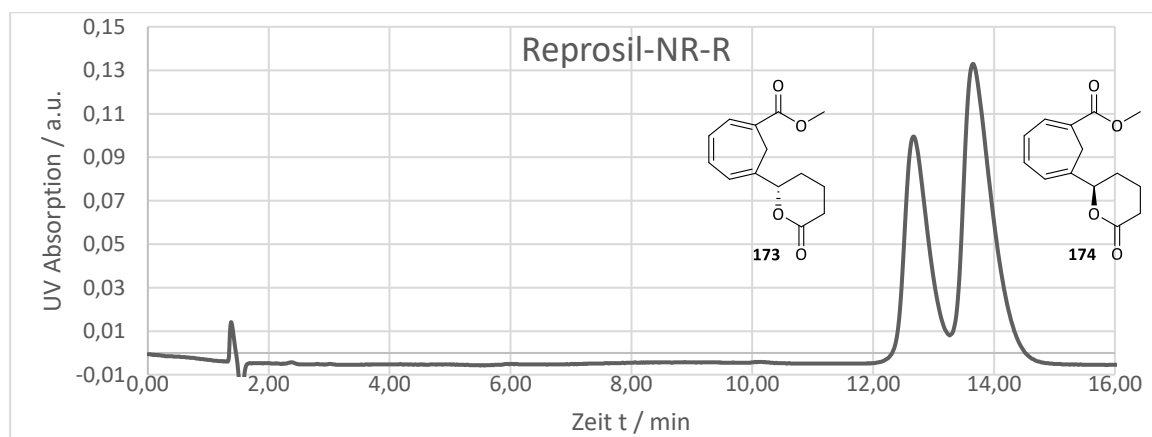
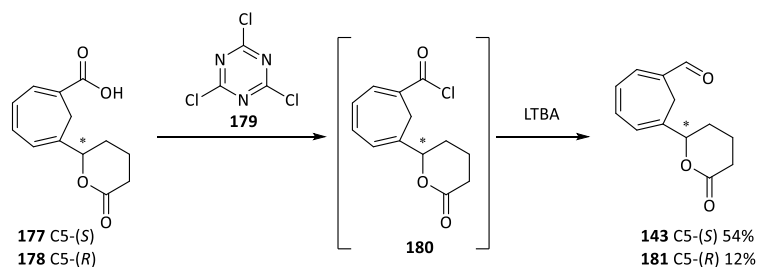


Abbildung 16: Chromatogramm der chiralen Trennung des δ -Lactons 99. Reprisil-NR-R: 15% Ethylacetat/Hexan, 2 mL/min, 14 bar.

2.4.1.3 Reduktion des Methylesters zum Aldehyd

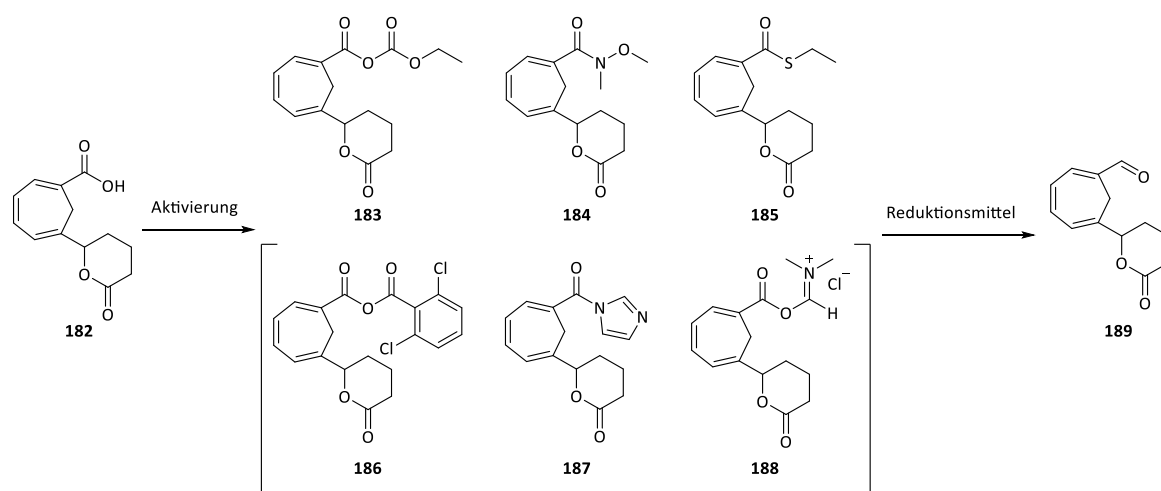
In Vorbereitung auf die *Horner*-Reaktion muss die Methylester-Struktur in C12-Position der enantiomeren δ -Lactone **173** und **174** zum Aldehyd reduziert werden. Die Schwierigkeit besteht in der Differenzierung des Methylesters und des Lactons. A. Nava zeigte in ihrer Arbeit, dass die Lactonstruktur eine höhere



Schema 46: Aktivierung der Carbonsäure als Säurechlorid und Reduktion zum Aldehyd mittels LTBA.

Zur Darstellung des Säurechlorids **180** wurde Cyanurchlorid **179** verwendet. Das Hauptproblem dieser Reaktion ist die entstehende Cyanursäure, welche vom Säurechlorid **180** vor Zugabe des Reduktionsmittels abgetrennt werden muss. Das Ausschütteln des Säurechlorids **180** in eine Heptan-Phase im Heptan/Acetonitril-System funktionierte nicht.^[112] Die Abtrennung der Cyanursäure erfolgte ähnliche Bedingungen wie die Darstellung von Säurefluoriden von N. Friedemann.^[113] Durch Zugabe von Toluol wurde die entstandene Cyanursäure gefällt und über eine Umkehrfritte vom Säurechlorid **180** abfiltriert. Die Ausbeuten der Reaktion konnten auf diese Weise erhöht werden, jedoch war die Fällung nie vollständig, weswegen nach Alternativen zur Aktivierung der Carbonsäurefunktion gesucht wurde.

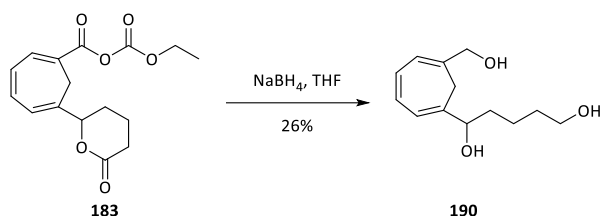
Zunächst wurde versucht, Säurechlorid **180** über einen anderen Weg zu synthetisieren. Die Eintopf-Reaktionen mit Oxalylchlorid oder dem *Ghosez*-Reagenz^[114] und anschließender Reduktion mit LTBA zeigte im Roh-NMR-Spektrum zwar Signale eines Aldehyds, jedoch ließen sich die Produkte säulenchromatographisch nicht trennen, da sich die Rohprodukte zersetzten. Anstelle eines Säurechlorids wurden anschließend andere aktivierte Carbonsäurederivate synthetisiert (Schema 47). In den Testansätzen wurde mit dem Racemat **182** und nicht den vorher getrennten Enantiomeren gearbeitet.



Schema 47: Aktivierung der Carbonsäure zur Reduktion der C12-Position.

Das Carbonsäureanhydrid **186** sowie das Imidazolid **187**^[115] wurden *in situ* erzeugt und ohne vorige Isolierung mit LTBA versucht zu reduzieren. Anstelle des Aldehyds wurde jedoch die Carbonsäure zurückgewonnen. Es kann keine Aussage getroffen werden, ob die aktivierten Carbonsäurederivate nicht mit LTBA reagierten, oder ob sie sich erst gar nicht gebildet haben. Daraufhin wurden Carbonsäurederivate

synthetisiert, die isoliert und dann gezielt mit verschiedenen Reduktionsmitteln umgesetzt werden konnten. Kohlendioxid **183** konnte leicht durch Umsetzung der Carbonsäure **182** mit Ethylchloroformiat gewonnen werden.^[116] Neben LTBA, was zu keinem isolier- und charakterisierbaren Produkt führte, wurde zunächst DIBAH als Reduktionsmittel verwendet. Bei der Reduktion mit DIBAH wurde die Carbonsäure **182** quantitativ zurückgewonnen. Das Aluminium-Ion in DIBAH besitzt eine freie Koordinationsstelle, mit welcher es vermutlich an die elektronenreichste Position im Molekül, die Carbonatstruktur, bindet. Das Hydrid wird dann nicht auf die C12-Position, sondern auf den Carbonatkohlenstoff übertragen. Um dem entgegenzuwirken, wurde ein *at*-Komplex aus DIBAH und *n*-Butyllithium zur Reduktion verwendet.^[117] In *at*-Komplexen wird eine Lewisäure (hier DIBAH) mit einer Lewisbase (hier *n*-Butyllithium) umgesetzt. Die *n*-Butylgruppe besetzt die noch freie Koordinationsstelle am Aluminiumzentralatom des DIBAHs, wodurch es nicht mehr an die Carbonatstruktur binden soll.^[118] Es wurde jedoch auch bei Verwendung des *at*-Komplexes Carbonsäure **182** als Produkt wiedergewonnen. Der Einsatz von Natriumborhydrid führte durch unselektive Reduktion zum Triol **190** (Schema 48).



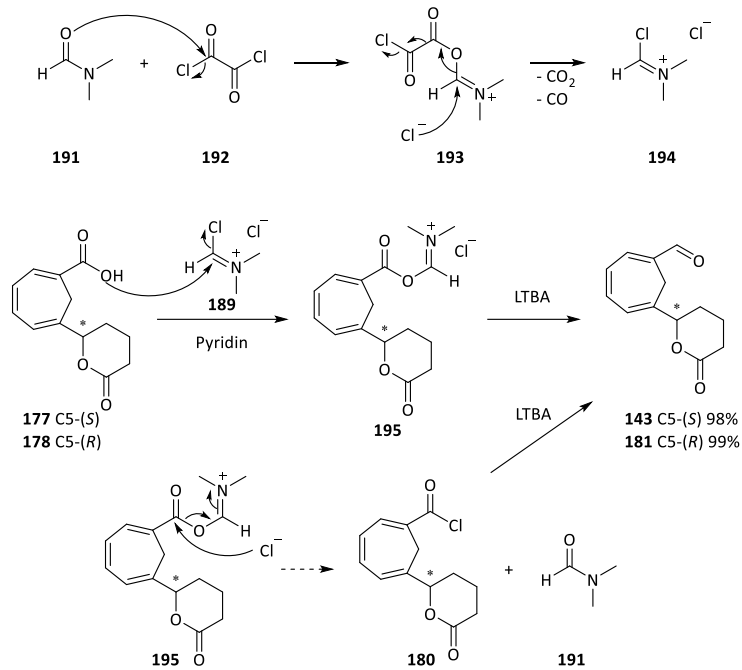
Schema 48: Unselektive Reduktion des Kohlendioxid mit Natriumborhydrid.

Als nächstes wurde *Weinreb*-Amid **184** dargestellt.^[119] *Weinreb*-Amide lassen sich gezielt mit DIBAH zu Aldehyden reduzieren, da sie nach Addition des Hydrid-Ions an den Carbonylkohlenstoff ein Intermediat bilden, in dem das Aluminium-Ion von Carbonylsauerstoff und dem Sauerstoff der *O*-Methylgruppe koordiniert wird. Dieses Intermediat zerfällt erst bei wässriger Aufarbeitung, wodurch es zu keiner Überreduktion bis zum Alkohol kommt.^[120] In der Reaktion des *Weinreb*-Amids **184** mit DIBAH konnte jedoch kein Aldehyd **189** isoliert werden. Vermutlich wurde analog zur Reduktion des Methylresters **99** von A. Nava die Lactonstruktur zum Lactol reduziert. T. Fukuyama *et al.* beschreiben eine Methode zur milden Reduktion von Carbonsäuren zum Aldehyd über den Ethanthiolester **185**.^[121] Der Ethanthiolester **185** wurde mit Triethylsilan in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle umgesetzt. Es konnte jedoch kein Produkt **189** detektiert werden. Vermutlich kam es zur teilweisen Reduktion des olefinischen Systems. Die getesteten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Getestete Reaktionsbedingungen für die Reduktion der C12-Position zum Aldehyd

Eintrag	Ausgehend von	Aktiviert mit	Reduktionsmittel	Produkt (Ausbeute%)
1	Carbonsäure 182	Oxalylchlorid	LTBA	Zersetzung
2	Carbonsäure 182	<i>Ghosez</i> -Reagenz	LTBA	Zersetzung
3	Carbonsäure 182	2,6-Dichlobenzoylchlorid	LTBA	Carbonsäure 182
4	Carbonsäure 182	1,1'-Carbonyldiimidazol	LTBA	Carbonsäure 182
5	Kohlensäureanhydrid 183	-	LTBA	Zersetzung
6	Kohlensäureanhydrid 183	-	DIBAH	Carbonsäure 182
7	Kohlensäureanhydrid 183	-	<i>Ate</i> -Komplex	Carbonsäure 182
8	Kohlensäureanhydrid 183	-	NaBH ₄	Triol 190 (26%)
9	<i>Weinreb</i> -Amid 184	-	DIBAH	Zersetzung
10	Thioester 185	-	Et ₃ SiH, Pd/C	Zersetzung
11	Carbonsäure 182	<i>Vilsmeier</i> -Reagenz	LTBA	Aldehyd 189 (92%)

Zuletzt wurde versucht die Carbonsäure mithilfe des *Vilsmeier*-Reagenzes (**194**) zu aktivieren und direkt mit LTBA zu reduzieren.^[122] Mit einer Ausbeute des Aldehyds **189** von 92% stellt sich diese Methode als deutlich überlegen gegenüber der Aktivierung mit Cyanurchlorid (**179**) dar. Die Ausbeuten der enantiomerenreinen Aldehyde **143** und **181** konnten durch Arbeiten unter Wasserausschluss sowie Verwendung von frisch getrocknetem Pyridin auf 98% bzw. 99% gesteigert werden (Schema 49). Das Chloriminiumion **194** wurde aus *N,N*-Dimethylformamid (**191**) und Oxalylchlorid (**192**) in Dichlormethan hergestellt. Um unter Wasserausschluss weiterarbeiten zu können, muss bei der Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer darauf geachtet werden, dass dieser mit Inertgas geflutet wird. Das *Vilsmeier*-Reagenz **194** wurde dann mit einer Lösung des Pyridiniumsalzes der Carbonsäure **177** bzw. **178** im Acetonitril/THF 2:3-Gemisch umgesetzt. Es wird beschrieben, dass sich hierbei ein Carboxymethyleniminiumchlorid **195** bildet, welches sich besonders gut mit LTBA zum entsprechenden Aldehyd **143** bzw. **181** reduzieren lässt.^[123] Es ist jedoch auch denkbar, dass sich aus Carboxymethyleniminiumchlorid **195** durch Angriff des Chlorid-Ions das Carbonsäurechlorid **180**, analog zur Säurechlorid-Synthese mittels *Ghosez*-Reagenz, bildet.

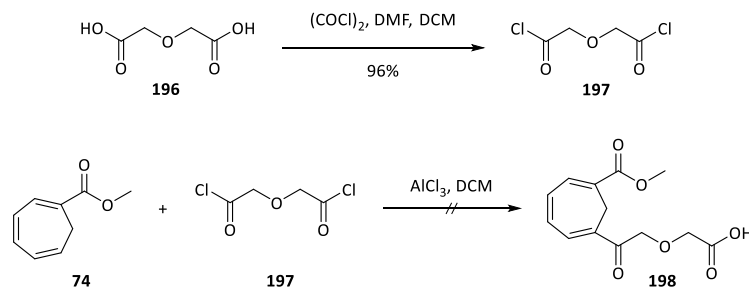


Schema 49: Aktivierung der Carbonsäurefunktion mittels *Vilsmeier*-Reagenzes und Reduktion zum Aldehyd **143/181**.

2.4.2 Synthese des 3-Oxa-Aldehydbaustein

2.4.2.1 Einführung der C1-C5-3-Oxa-Kette

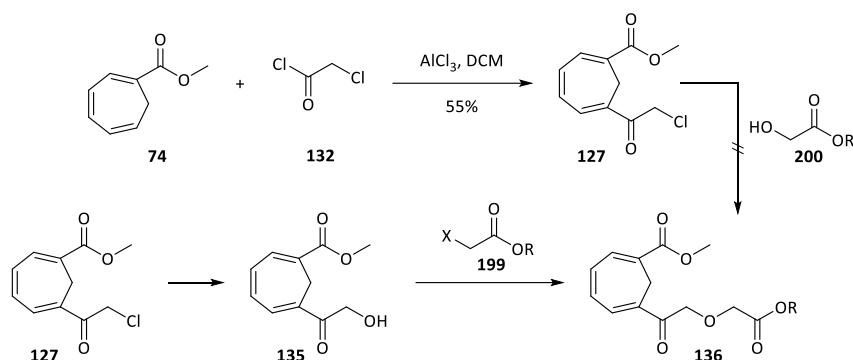
Die Synthese des 3-Oxa-Aldehydbausteins **144** startete ausgehend von Methyl ester **74**. Die 6-Position des Cycloheptatrien-Systems wurde wieder in einer *Friedel-Crafts*-ähnlichen Acylierungsreaktion adressiert. Analog zur Einführung des Glutarsäuresubstituent in der Synthese des all-Carba-Aldehydbausteins **143** wurde versucht Diglykolsäuredichlorid (**197**) als Acylierungsmittel einzusetzen. Diglykolsäuredichlorid (**197**) wurde zuvor aus Diglykolsäure (**196**) und Oxalylchlorid dargestellt. Die *Friedel-Crafts*-ähnliche Acylierung lieferte jedoch kein Acylierungsprodukt **198**. Das Edukt konnte zum Großteil wiedergewonnen werden (Schema 50).



Schema 50: *Friedel-Crafts*-ähnliche Acylierung mit Diglykolsäuredichlorid (**197**).

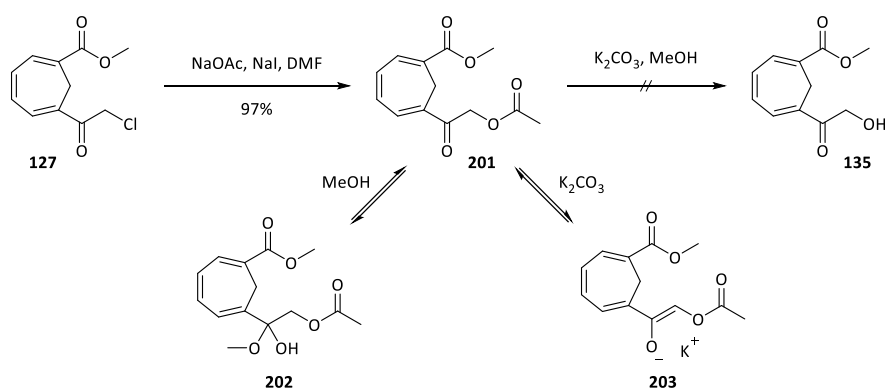
Alternativ kann die C1-C5-Kette stufenweise aufgebaut werden. Wie in der eigenen Masterarbeit sollte Chloracetylchlorid als Acylierungsmittel dienen. Da die direkte *Williamson*-Ethersynthese^[102] am Chlormethylketon **127** nicht funktionierte,^[99] wurde versucht, die Funktionalitäten zu tauschen. Das

Hydroxymethylketon **135** sollte synthetisiert werden, welches dann mit einem Essigsäurederivat **199** als C2-Baustein zu verethern war (Schema 51).



Schema 51: Synthese des Chlormethylketon **127 und Plan zum Aufbau des Ethers **136**.**

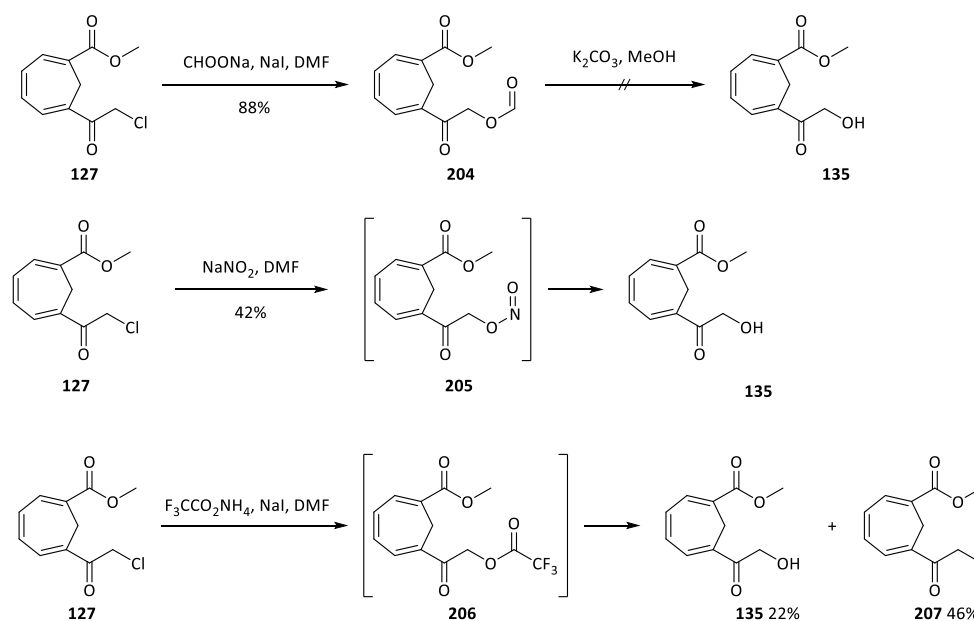
Die direkte Ethersynthese aus dem Chlormethylketon **127** und einem Glykolsäurederivat **200** funktionierte vermutlich nicht, da die Acidität der Protonen an der Chlormethylgruppe zu groß ist. Zur Überführung des Chlorids in eine Hydroxylgruppe sollten folglich möglichst milde Bedingungen mit schwach basischen Nucleophilen gefunden werden. Hierfür bieten sich Carbonsäuresalze an. Das Carboxylat-Anion ist aufgrund der Mesomerie-Stabilisierung nur schwach basisch, weist aber eine hohe Nucleophilie auf. Das Acetat **201** wurde durch Umsetzung des Chlorids **127** mit Natriumacetat in DMF in hoher Ausbeute gewonnen. Das zugesetzte Natriumiodid sorgte für eine Aktivierung des Chlormethylketons **127**. In einem *Finkelstein*-Austausch^[124] wurde das Chlorid zunächst durch Iodid substituiert. Das Iodid stellt eine bessere Fluchtgruppe dar und kann dann von Acetat substituiert werden. Die anschließende Umesterung unter *Zemplén*-Bedingungen^[125] zur Freisetzung der Hydroxylgruppe funktionierte jedoch nicht (Schema 52).



Schema 52: Substitution des Chlorids gegen Acetat und Versuch der Hydrolyse zum freien Alkohol **135.**

Unter *Zemplén*-Bedingungen werden Carbonsäureester in Methanol mit katalytischen Mengen wasserfreien Kaliumcarbonats umgesetzt. Dabei entsteht im Gleichgewicht eine geringe Menge Methanolat-Ionen, welche Esterfunktionen im Molekül mit der Zeit in den Methyl ester überführen. Über diese Methode können Acylgruppen von Alkoholfunktionen auf milde Art abgespalten werden, während bereits vorhandene Methyl ester im Molekül unberührt bleiben. Es könnte sein, dass die Reaktion zu langsam abläuft, da die Methanolat-Ionen stets nur in katalytischen Mengen gebildet werden, und die

Reaktion nach zwei Tagen abgebrochen wurde, ohne dass detektierbare Mengen an Produkt entstanden sind. Ebenfalls denkbar wäre die Addition von Methanol an die Ketonfunktion unter Bildung des Halbketals **202**. Die Ketogruppe steht vinylog über das Trien-System in α -Position zum Methylester. Der $-M$ -Effekt erhöht die Carbonylaktivität des Ketons, wodurch es im Gleichgewicht vermehrt zur Halbketalbildung kommen kann. Eine dritte Möglichkeit besteht darin, dass die C-H-Acidität des Acetoxymethylketons **201** so hoch ist, dass es unter den Reaktionsbedingungen zum Teil als Enolat **203** vorliegt und nicht weiter reagiert. Es wurde daraufhin versucht, die Acetylgruppe mit überstöchiometrischen Mengen Natriummethanolat in Methanol abzuspalten. Das Hydroxymethylketon **135** wurde so mit 37% Ausbeute erhalten, jedoch zersetzt sich das restliche Edukt während der Reaktion. Es wurde nach alternativen Esterfunktionen gesucht, die anstelle des Acetats eingeführt werden konnten und sich anschließend einfacher verseifen lassen sollten (Schema 53). Das Formiat **204** wurde in einer analogen Reaktion zum Acetat aus dem Chlormethylketon **127** und Natriumformiat in 88% Ausbeute erhalten. Durch den sehr viel kleineren Wasserstoff, anstelle der sterisch anspruchsvolleren Methylgruppe im Acetat sollte das Formiat besser zugänglich sein und schneller unter *Zemplén*-Bedingungen reagieren. Nach zwei Tagen Reaktionszeit konnte jedoch auch hier kein Hydroxymethylketon **135** detektiert werden. Unter den stärker basischen Bedingungen mit Natriummethanolat kam es zur vollständigen Zersetzung des Edukts.



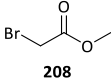
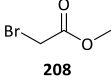
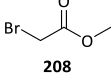
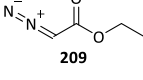
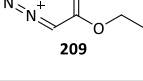
Schema 53: Alternative Esterzwischenstufen zur Synthese des Hydroxymethylketons.

Eine weitere Möglichkeit die Hydroxylgruppe aus einer Esterfunktion freizusetzen, besteht in der Erhöhung der Hydrolyseempfindlichkeit des Esters. Durch Einsatz von Natriumnitrit wurde intermediär der Salpetrigsäureester **205** gebildet, der bei wässriger Aufarbeitung zerfällt. Das Hydroxymethylketon **135** wurde in moderater Ausbeute von 42% erhalten. Bei dieser Substitution wurde auf den Einsatz von Natriumiodid verzichtet. Beim Nitrit-Anion handelt es sich um ein ambidenten Nukleophil, welches über den Sauerstoff oder den Stickstoff angreifen kann. Das Sauerstoffzentrum ist aufgrund der höheren

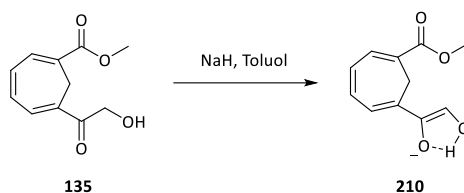
Elektronegativität nach dem *Pearson*-Konzept ein eher hartes Zentrum, welches besser mit anderen harten Zentren reagiert. Iodide sind aufgrund der Atomgröße weiche Reaktionszentren. Ein *Finkelstein*-Austausch des Chlorids gegen ein Iodid würde die Substitution mit dem weichen Stickstoff-Zentrum des Nitrit-Ions begünstigen. In der durchgeführten Reaktion wurde keine Nitro-Verbindung als weich-weich Substitutionsprodukt gefunden. Ähnlich dem Salpetersäureester **205** sollte der Trifluoressigsäureester **206** synthetisiert werden. Durch den erhöhten Elektronenzug am Carbonylkohlenstoff aufgrund der drei Fluoratome in α -Position hydrolysierte das Trifluoracetat bereits bei wässriger Aufarbeitung. Die Ausbeute des Hydroxymethylketons **135** fiel mit 22% eher gering aus. Mit 46% Ausbeute wurde das Iodid **207** isoliert. Durch die Trifluormethylgruppe wird die Elektronendichte vom Carboxylat im Trifluoracetat-Anion abgezogen, weswegen die Nucleophilie verringert wird und es das durch *Finkelstein*-Austausch gebildete Iodid **207** nicht substituierte.

Mit dem dargestellten Hydroxymethylketon **135** wurden verschiedene Versuche unternommen, die Etherstruktur **136** aufzubauen. Die getesteten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Getestete Reaktionsbedingungen zur Synthese der Etherstruktur **136**

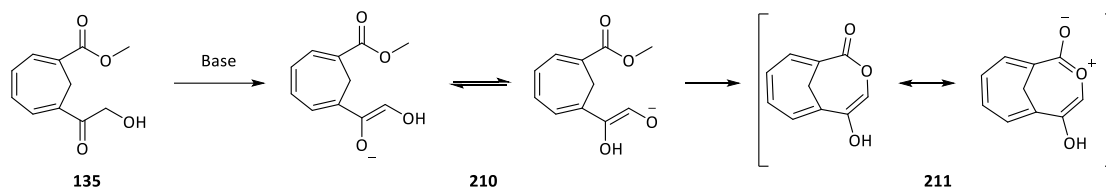
Eintrag	C2-Baustein	Base	Katalysator	Lösemittel	Temperatur	Zeit	Produkt
1		NaH	-	Toluol	0 °C – Reflux	20 h	Edukt
2		NaH	NaI	THF	0 °C – RT	18 h	Zersetzung
3		K ₂ CO ₃	NaI	Aceton	RT – Reflux	2 d	Edukt
4		-	BF ₃ ·OEt ₂	DCM	0 °C	1 h	Zersetzung
5		-	InCl ₃	DCM	RT	14 d	Edukt

Für die *Williamson*-Ethersynthese sollte der Alkohol des Hydroxymethylketons **135** zunächst mit Natriumhydrid deprotoniert werden.^[126] Das Alkoholat kann im Anschluss das Bromid des Bromessigsäuremethylesters (**208**) substituieren. In Toluol konnte kein Umsatz festgestellt werden. Auch hier könnte die erhöhte C-H-Acidität des Hydroxymethylketons **135** die Reaktion verhindern. Durch Deprotonierung der α -Position wird Enolat **210** erhalten. Im unpolaren Lösemittel kann die Ladung intramolekular über eine Wasserstoffbrücke zur Hydroxylgruppe stabilisiert werden (Schema 54).



Schema 54: Deprotonierung des Hydroxymethylketons **135** in α -Position.

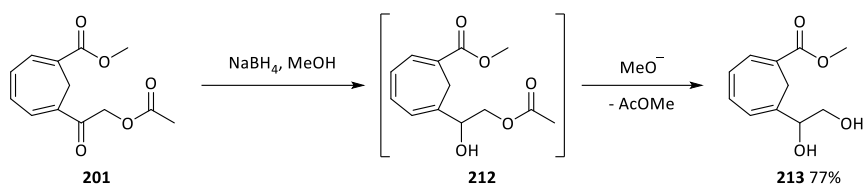
Das Enolat **210** kann in einer *Williamson*-Ethersynthese nicht mehr reagieren und reagiert bei der Aufarbeitung zurück zum Hydroxymethylketon **135**. Wurde THF als polares Lösemittel genutzt kam es zu Zersetzungsprodukten. Eine mögliche Nebenreaktion wäre die Lactonisierung des Enolats mit der Methylestergruppierung (Schema 55). Durch Umprotonierung könnte die primäre Hydroxylgruppe intramolekular den Carboxylkohlenstoff angreifen. Der dabei entstehende Bicyclus **211** ähnelt der Struktur des *Vogel*-Aromaten.^[81] Dies ist jedoch nur Spekulation, es konnten keine charakterisierbaren Strukturen isoliert werden.



Schema 55: Mögliche intramolekulare Nebenreaktion des Enolats **210** mit der Methylesterfunktion.

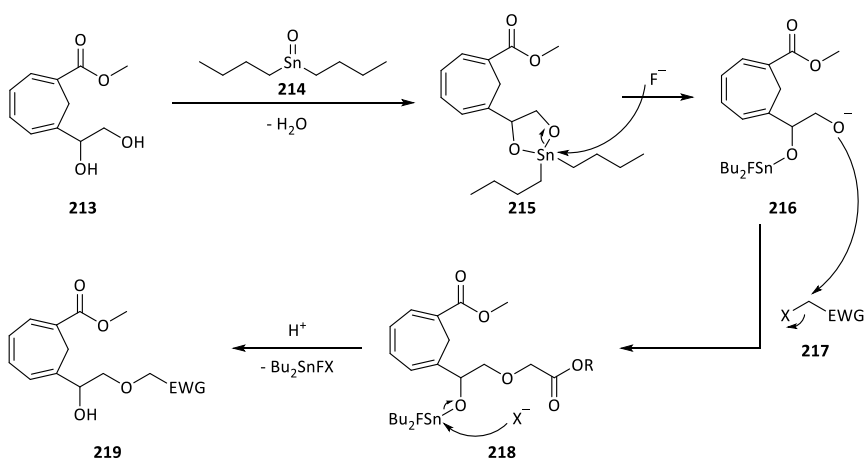
Als letzter Versuch der *Williamson*-Ethersynthese sollte das Hydroxy-methylketon **135** mit Methylbromacetat (**208**) in Aceton mit katalytischen Mengen Natriumiodid und Kaliumcarbonat als Base zur Reaktion gebracht werden.^[127] Ähnlich den *Zemplén*-Bedingungen soll hier stets nur ein kleiner Teil des Alkohols deprotoniert vorliegen. Zusätzlich wird ausgenutzt, dass Natriumbromid in Aceton nicht löslich ist. Wird in einem *Finkelstein*-Austausch Bromid gegen Iodid ersetzt, fällt das gebildete Natriumbromid aus und wird der Reaktion entzogen. Der Iodessigsäureester sollte dann, dank besserer Fluchtgruppeneigenschaften, schneller in der Ethersynthese reagieren. Es konnten jedoch auch in diesem Ansatz nur die Edukte reisoliert werden. Anstelle einer basischen Ethersynthese wurde zusätzlich versucht, die Etherstruktur **136** Lewisäure-katalysiert darzustellen. Aus Diazoessigsäureethylester (**209**) kann unter Einfluss von Lewisäuren Stickstoff abgespalten werden. Das dabei gebildete Carben kann dann in die O-H-Bindung des Alkohols **135** insertieren.^[128] Wurde Bortrifluorid Etherat verwendet,^[129] kam es zu einem Aufschäumen der Reaktionslösung und es konnte nach kurzer Zeit kein Edukt per Dünnschichtchromatographie mehr nachgewiesen werden. Es konnte jedoch kein definierbares Produkt isoliert werden. Es ist möglich, dass das gebildete Carben auch an das Trien-System des Cycloheptatriens addieren kann. P. R. Krishna *et al.* beschreiben, dass Indium(III)-chlorid die Insertion von Carbenen in O-H-Bindungen besonders effizient katalysiert. In diesem Ansatz konnte jedoch auch nach zwei Wochen Reaktionszeit nur das Hydroxymethylketon **135** reisoliert werden.

Da die Ethersynthese ausgehend vom α -Hydroxy-Keton **135** nicht funktionierte, musste die Synthesestrategie geändert werden. Die Reduktion der C5-Position wurde dem vollständigen Aufbau der Seitenkette vorgezogen. Hierfür wurde das α -Acetoxy-Keton **201** mit Natriumborhydrid in Methanol umgesetzt. Dabei wurde nicht nur die Ketogruppe zum sekundären Alkohol **212** reduziert, sondern auch die Acetylgruppe vom primären Alkohol entfernt. Da Natriumborhydrid im Überschuss eingesetzt wird, wodurch auch Methanolat-Ionen im Überschuss vorliegen, wurde die Acetylgruppe eher durch Umesterung entfernt und nicht reaktiv abgebaut (Schema 56).



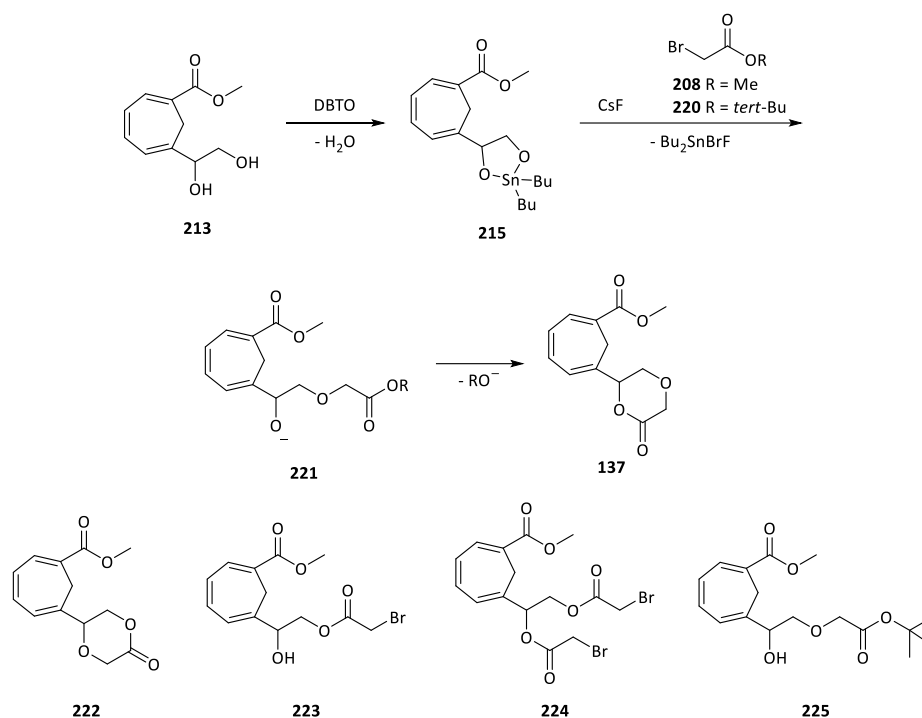
Schema 56: Änderung der Reaktionsreihenfolge. Synthese des Diols **213**.

Zur Differenzierung der beiden Hydroxylgruppen des Diols **213** wurde Dibutylzinnoxid **214** (DBTO) eingesetzt.^[130] DBTO bildet mit 1,2- und 1,3-Diolen in hochsiedenden Lösemitteln durch Abspaltung von Wasser cyclische Organo-Zinn-Komplexe, die vor allem in der Kohlenhydratchemie zur selektiven Monofunktionalisierung zum Einsatz kommen.^[131] Im Zinn-Alkoholat **215** ist der sekundäre Alkohol durch die beiden *n*-Butylgruppen sterisch stärker abgeschirmt als der primäre Alkohol, weswegen die primäre Hydroxylgruppe bei Zugabe eines Äquivalents Elektrophil **217** vollständig reagieren sollte. Die Reaktion wird durch Zugabe von Cäsiumfluorid beschleunigt, da das Fluorid-Ion am Zinn(II)-Ion angreift und das primäre Alkoholat **216** freisetzt (Schema 57).



Schema 57: Mechanismus zur Differenzierung der Hydroxylfunktionen mittels DBTO.

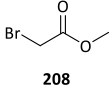
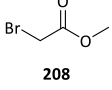
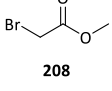
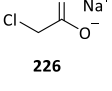
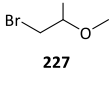
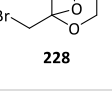
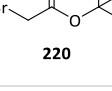
Nach der Substitution wird der Zinn-Komplex **218** durch wässrige Aufarbeitung zum primären Ether **219** hydrolysiert. Für den Aufbau der Dioxanon-Struktur wurden Halogen-Essigsäurederivate als Elektrophile eingesetzt. Hierbei sollte der primäre Alkohol zunächst das Halogenid am α -Kohlenstoff substituieren. Beim Einsatz von Bromessigsäureestern sollte nach Abspaltung des Zinnreagenzes der sekundäre Alkohol **221** intramolekular zum gewünschten Dioxanon **137** umestern (Schema 58).



Schema 58: Reaktion des 1,2-Diols **213 mit Bromessigsäureestern.**

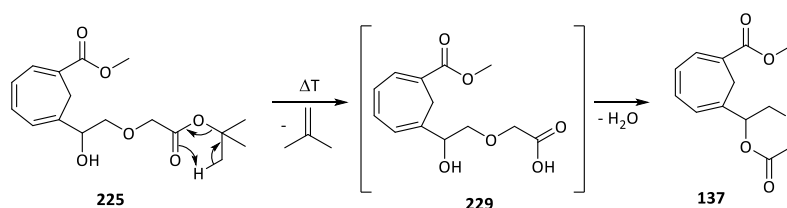
Zunächst wurde mit Bromessigsäuremethylester (**208**) als Elektrophil eingesetzt und neben dem gewünschten 3-Oxa-Lacton **137** das regioisomere Dioxanon **222** sowie die Bromessigsäureester **223** und **224** gefunden. Da der Energieaufwand, eine π -Bindung aufzulösen, weitaus geringer ist, als eine σ -Bindung zu brechen, kommt es vermutlich beim Angriff des primären Alkohols auf Bromessigsäuremethylester **208** vorwiegend zur Umesterung und nicht zur Substitution des Bromids. Im zweiten Reaktionsschritt kann der sekundäre Alkohol dann intramolekular das Bromid substituieren, was zu Dioxanon **222** führt, oder mit einem zweiten Molekül **208** den Triester **224** bilden. Bromacetat **223** stellt das Hydrolyseprodukt nach wässriger Aufarbeitung ohne Zweitsubstitution dar. Um die Reaktion zum Dioxanon **137** zu begünstigen, wurden verschiedene Lösemittel und der Einsatz anderer Elektrophile untersucht. Die getesteten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Das Diol **213** wurde mit DBTO in Toluol über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel mit dem entstanden Reaktionswasser wurde am Rotationsverdampfer entfernt und die Zinnverbindung **215** in dem jeweiligen Lösemittel aufgenommen. Anschließend wurden Cäsiumfluorid und das entsprechende Elektrophil zugegeben und erneut über Nacht unter Rückfluss erhitzt.

Tabelle 4: Getestete Elektrophile zur Synthese des Dioxanons **137** aus dem 1,2-Diol **213**

Eintrag	Elektrophil	Lösemittel	Produkte					Reisoliertes Edukt 202
			137	222	223	224	225	
1	 208	Toluol	9%	9%	6%	2%	-	56%
2	 208	DMF	23%	5%	-	-	-	27%
3	 208	DMSO	-	-	-	-	-	-
4	 226	DMF	-	-	-	-	-	99%
5	 227	DMF	-	-	-	-	-	99%
6	 228	DMF	-	-	-	-	-	99%
7	 220	DMF	32%	8%	-	-	14%	-

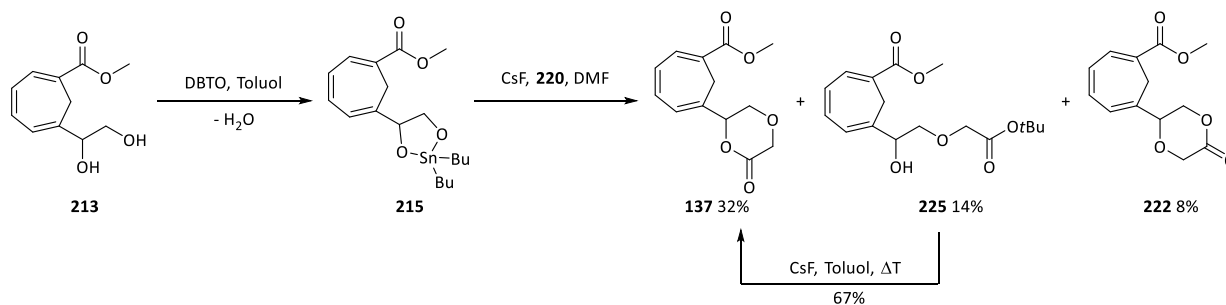
Zunächst wurde der Einfluss des Lösemittels auf die nukleophile Substitution, den zweiten Teil der Reaktion, untersucht. Die Zinn-Verbindung **215** wurde durch Erhitzen des Glykols **213** mit DBTO in Toluol dargestellt. Wurde der zweite Reaktionsteil ebenfalls in Toluol durchgeführt, kam es zum oben beschriebenen Produktgemisch. Ein Wechsel des Lösemittels auf *N,N*-Dimethylformamid (DMF) verbesserte das Produktverhältnis der Dioxanone **137** und **222**. Bromessigsäureester **223** und **224** wurden nicht mehr detektiert. Dies könnte daran liegen, dass das Zinnorganyl **215** schlechter in DMF löslich ist als in Toluol. Kommt es zu einer Reaktion des primären Alkoholats mit Bromessigsäureester **208** wird eine intramolekulare Reaktion zum Ringschluss bevorzugt stattfinden, bevor sich ein zweites Molekül in Suspension findet. Ebenfalls scheint die nukleophile Substitution der Umesterungsreaktion in DMF bevorzugt zu sein. Dies könnte daran liegen, dass ionische Verbindungen in DMF besser stabilisiert werden und dadurch das Bromid-Ion leichter abgespalten werden kann. Beim Wechsel auf das noch polarere Lösemittel DMSO konnte jedoch kein Produkt mehr isoliert werden. Es wurde die Zersetzung des Edukts detektiert. Um die Umesterungsreaktion und dadurch die Bildung des Dioxanons **222** zu unterdrücken, sollte die Carboxylfunktion im Elektrophil blockiert werden. Im Natriumsalz der Chloressigsäure (**226**) ist der Carbonylkohlenstoff durch die negative Ladung des Carboxylats vor nukleophilem Angriff abgeschirmt. In diesem Ansatz konnte jedoch kein Produkt gewonnen werden, was zum einen an der schlechteren Fluchtgruppe Chlorid oder zum anderen an der schlechten Löslichkeit aller beteiligter Reagenzien lag. In

den Elektrophilen **227** und **228**^[132,133] wurde der Carbonylkohlenstoff als Vollacetal bzw. Orthoester geschützt. In beiden Ansätzen konnte das Edukt **213** isoliert werden. Es könnte sein, dass die nukleophile Substitution des Bromids durch das Zinnorganyl **215** ein planares sp^2 -Zentrum in Nachbarschaft zum Reaktionszentrum benötigt. Die sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffe könnten sterisch zu anspruchsvoll sein, sodass sich die Reagenzien nicht ausreichend gut aneinander annähern können. Daraufhin wurde Bromessigsäure-*tert*-butylester (**220**) synthetisiert.^[134] Elektrophil **220** besitzt ein planares sp^2 -Zentrum in Nachbarschaft zum Bromid-Substituenten. Der *tert*-Butylester soll sterisch so anspruchsvoll sein, dass der Carboxylkohlenstoff vor Umesterung abgeschirmt wird. Die beiden Dioxanone **137** und **222** konnten mit einer Gesamtausbeute von 40% und einem Verhältnis von 4:1 erhalten werden. Ein ähnliches Ergebnis wurde beim Einsatz des Methylesters **208** erhalten (ca. 4:1 bei 38% brsm Ausbeute). Es wurde jedoch ein weiteres Nebenprodukt **225** mit 14% Ausbeute isoliert. Ether **225** stellt das Zwischenprodukt der Reaktion von Zinnorganyl **215** mit Bromessigsäurederivat **220** auf dem Weg zum 3-Oxa-Lacton **137** dar. Die Ringschlussreaktion läuft bei diesem Derivat langsamer ab, als bei der Umsetzung mit dem Methyl ester **208**, da der *tert*-Butylester wegen der sterischen Abschirmung der Carboxylgruppe schwieriger nukleophil zu adressieren ist oder erst thermisch zur Carbonsäure **229** abgebaut werden muss, bevor die Carbonylgruppe nukleophil angegriffen werden kann (Schema 59).



Schema 59: Thermische Spaltung des *tert*-Butylesters und Cyclisierung zum Dioxanon **137**.

Der *tert*-Butylester **225** konnte anschließend mit katalytischen Mengen Cäsiumfluorid in siedendem Toluol in das Dioxanon **137** mit einer Ausbeute von 67% überführt werden.^[135,136] Es lässt sich zusammenfassen, dass der Umsatz des Diols **213** mit DBTO und *tert*-Butylester **220** die höchsten Ausbeuten an Dioxanon **137** liefert, da das entstandene Nebenprodukt **225** nachträglich zum 3-Oxa-Lacton **137** cyclisiert werden kann (Schema 60).



Schema 60: Aufbau des Dioxanons **137** aus Diol **213** und *tert*-Butylester **220**.

2.4.2.2 Aufklärung des C5-Stereozentrums und Fertigstellung des Aldehydbausteins

Das racemische Dioxanon **137** sollte nun, wie das δ -Lacton **99**, via chiraler HPLC in seine Enantiomere getrennt werden. Die chirale Trennung erfolgte auf der (*S,S*)-Whelk-O1 Säule (Abbildung 17). Die Trennleistung der Reprisil-NR-R-Säule, welche sich beim δ -Lacton **99** als überlegen darstellte, war bei Dioxanon **137** ungünstiger als die der Whelk-Säule.

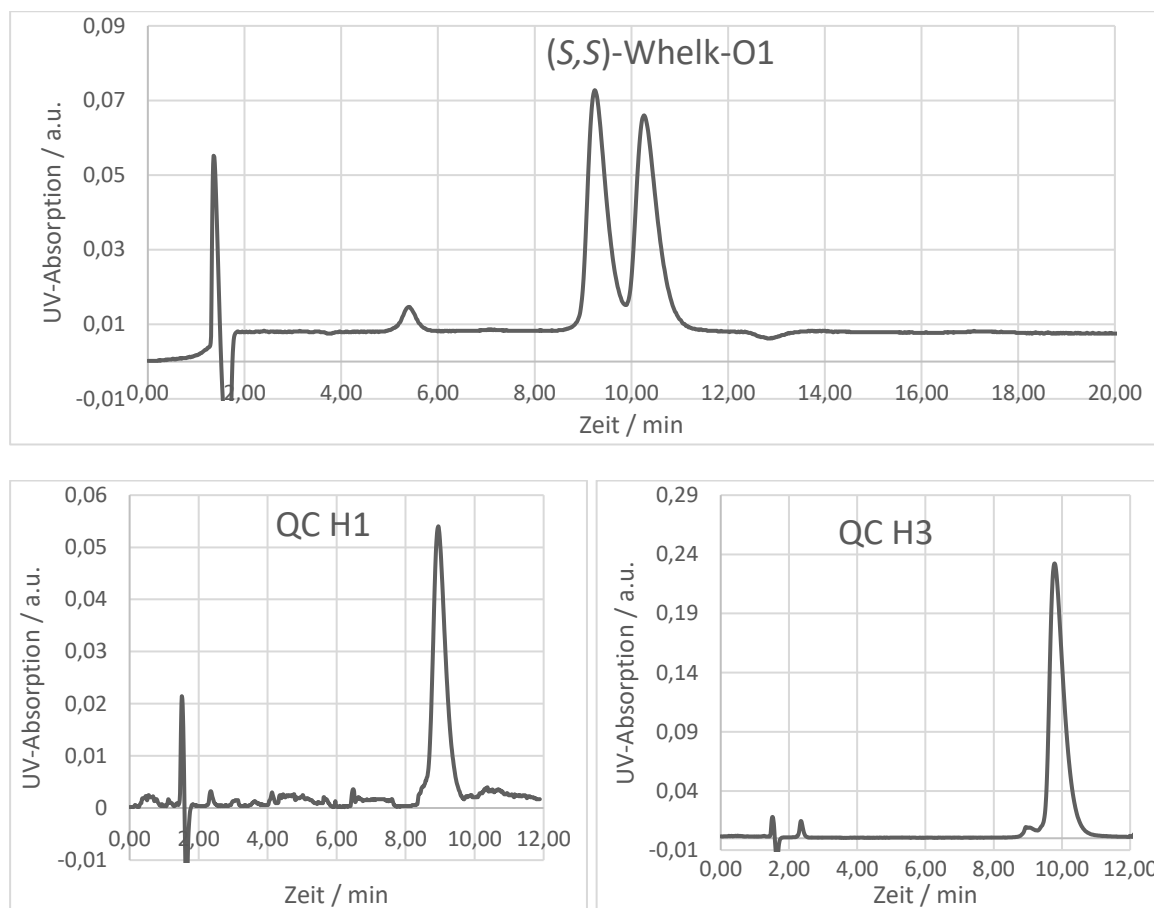


Abbildung 17: a) Chromatogramm der chiralen Trennung des 3-Oxa-Lactons **136**. (*S,S*)-Whelk-O1: 10% Ethylacetat/Hexan, 2 mL/min, 34 bar; b) Qualitätskontrolle (QC) der chiralen Trennung des früher eluierenden Enantiomers H1; c) QC der chiralen Trennung des später eluierenden Enantiomers H3.

Da es sich um keine Grundlinientrennung handelt, wurde bei der Trennung eine Mischfraktion (H2) beider Enantiomere gesammelt. Durch wiederholtes Trennen der Mischfraktion sollte eine möglichst hohe Reinheit des später eluierenden Enantiomers in Fraktion H3 erzielt werden. In der Qualitätskontrolle dieser Fraktion ist jedoch noch eine Verunreinigung durch das andere Enantiomer zu erkennen. Zur Bestimmung der Reinheit der Fraktion wurde das Enantiomerenverhältnis anhand der Fläche unter der Signalkurve berechnet (Abbildung 18 und Tabelle 5).

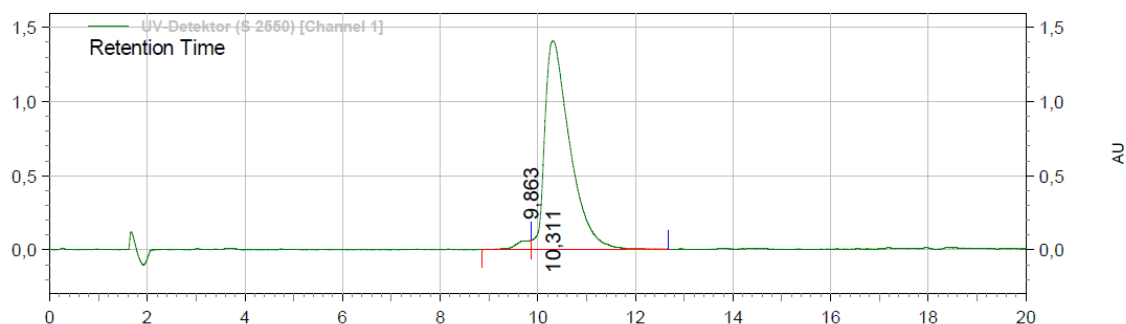


Abbildung 18: Chromatogramm der später eluierenden Fraktion H3 des Dioxanons 137 zur Bestimmung der Reinheit und des Enantiomerenverhältnisses. Der rot markierte Bereich auf der x-Achse gibt an, in welchem Bereich die Fläche unter der Kurve berechnet wurde. Die Gesamtfläche wurde in die Teilflächen der Peaks bei einem jeweiligen Maximum von 9.863 Minuten und 10.311 Minuten unterteilt.

Tabelle 5: Berechneten Flächen unter der Kurve der Qualitätskontrolle des später eluierenden Enantiomers des Dioxanons 137

Retentionszeit / min	Fläche / a.u.	Fläche / %
9.863	1227682	2.39
10.311	50228271	97.61

Aus den Flächen unter der Kurve ergibt sich, dass in Fraktion H3 der chiralen Trennung beide Enantiomere in einem Verhältnis von etwa 2.4:97.6 vorliegen. Daraus lässt sich berechnen, dass das später eluierende 3-Oxa-Lacton mit einem Enantiomerenüberschuss über 95% gewonnen werden kann. Als nächstes musste die Stereochemie der getrennten Enantiomere aufgeklärt werden. Da die getrennten 3-Oxa-Lactone nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten, sollte die absolute Konfiguration wie bei A. Nava über VCD (engl.: vibrational circular dichroism)-Spektroskopie aufgeklärt werden. Als Zirkulardichroismus (CD) wird die Eigenschaft chiraler Moleküle beschrieben, links- und recht-zirkular polarisierte Strahlung unterschiedlich stark zu absorbieren.^[137] In der VCD-Spektroskopie wird Strahlung aus dem Infrarot-Spektrum genutzt, um Molekülschwingungen (engl.: vibrations) anzuregen. Die Differenz der Absorption des links- und recht-zirkular polarisierten Lichts wird gegen die Wellenzahl der eingesetzten Strahlung aufgetragen und liefert das VCD-Spektrum. Sind Moleküle achiral oder liegt ein racemisches Gemisch vor, ist die Differenz der Absorptionen gleich Null, es liegt kein Zirkulardichroismus vor. Aus diesem Grund kann VCD-Spektroskopie zur Bestimmung der Reinheit von Enantiomeren eingesetzt werden. Für die Bestimmung der absoluten Konfiguration werden die gemessenen Spektren mit vorher berechneten verglichen. In diesem Punkt ist die VCD-Spektroskopie der schon länger bekannten ECD (engl.: electronic circular dichroism)-Spektroskopie überlegen. In der ECD-Spektroskopie wird ultraviolette Strahlung genutzt, um Elektronenübergänge im Molekül anzuregen. Der Nachteil von ECD-Spektren ist, dass sie oft breite Banden liefern, die sich gegenseitig überlagern können. Das Bandenmuster von VCD-Spektren ist vielfältiger und bietet dadurch mehr Anhaltspunkte die Konfiguration eines Moleküls zu sichern. Außerdem ist die Berechnung von IR-Absorptionen und VCD-Spektren einfacher als die Berechnung von UV-Absorptionen und ECD-Spektren.^[138] Die Aufklärung der absoluten Konfiguration der beiden

enantiomeren 3-Oxa-Lactone in den HPLC-Fractionen H1 und H3 wurde in Kooperation mit J. Groß und seinem Forschungspraktikanten M. Schmitz aus dem Arbeitskreis um Prof. Dr. T. Opatz durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 19 dargestellt. Der obere Graph zeigt die gemessenen VCD-Spektren der HPLC-Fractionen H1 (rot) und H3 (schwarz). Der untere Graph stellt die computergestützt berechneten VCD-Spektren für das (*S*)-Enantiomer **230** (rot) und das (*R*)-Enantiomer **231** (schwarz) dar.

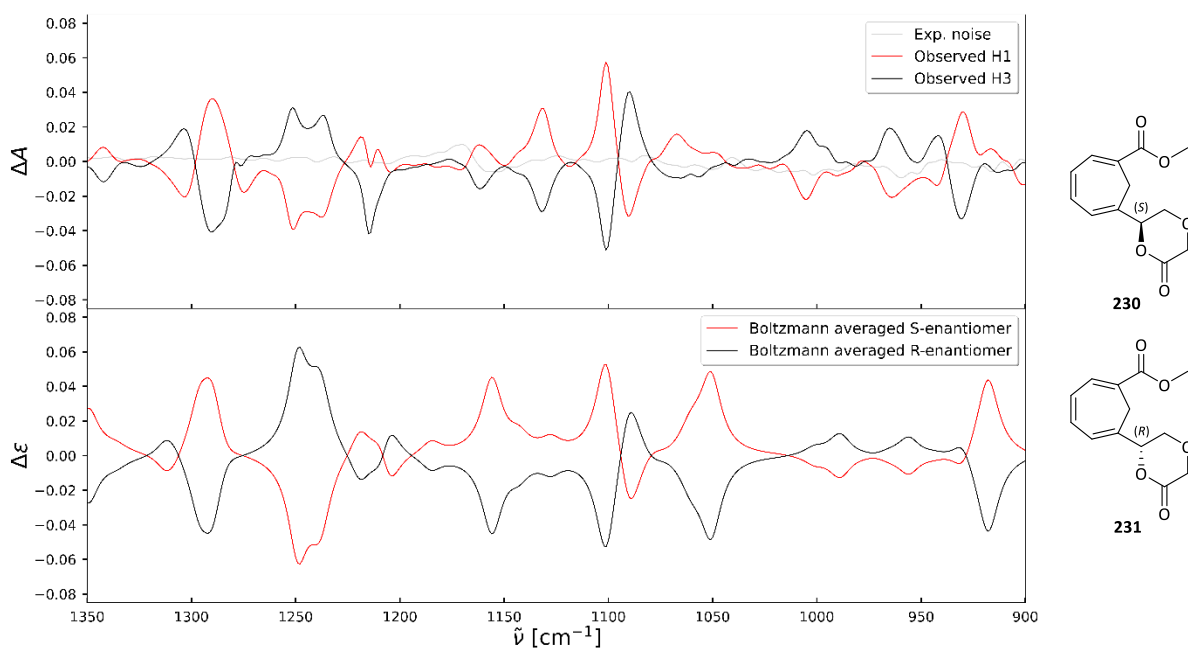


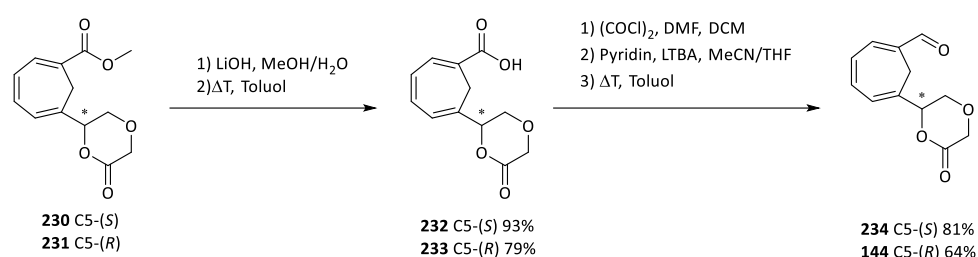
Abbildung 19: VCD-spektroskopische Aufklärung des C5-Stereozentrums des 3-Oxa-Lactons **137**. Oben: gemessene VCD-Spektren der HPLC-Fraktion H1 (rot) und H3 (schwarz). Unten: berechnete VCD-Spektren des (*S*)-Enantiomers **230** (rot) und (*R*)-Enantiomers **231** (schwarz).

Die Ähnlichkeitsfaktoren [S] zwischen den gemessenen und berechneten Spektren wurden bestimmt und miteinander verglichen (Tabelle 6). Das VCD-Spektrum der Fraktion H1 ähnelt dem berechneten Spektrum des (*S*)-Enantiomers **230** zu 75.54%, dem des (*R*)-Enantiomers **231** nur zu 1.48%. Andersherum gleichen sich das Spektrum der Fraktion H3 und die Berechnung für das (*S*)-Enantiomer **230** nur zu 0.70%, aber es deckt sich zu 73.62% mit dem berechneten Spektrum des (*R*)-Enantiomers. Aus dem Betrag der Δ -Werte kann geschlossen werden, dass es sich bei Fraktion H1 mit 74.06% Wahrscheinlichkeit um das (*S*)-Enantiomer **230** und bei Fraktion H3 mit 72.92% um (*R*)-Enantiomer **231** handelt. Es ist darauf zu achten, dass sich zur Bestimmung der Stereodeskriptoren die Prioritäten der C5-Substituenten durch die Einführung des Sauerstoffatoms ändern. Im Falle der 3-Oxa-Analoga entspricht das C5-(*R*)-konfigurierte Isomer der nativen Lipoxin-Stereochemie.

Tabelle 6: Berechnete Ähnlichkeiten [S] in % der gemessenen VCD-Spektren H1 und H3 mit den berechneten VCD-Spektren der Enantiomere **230** und **231**

	Fraktion H1	Fraktion H3	ΔS
(S)-Enantiomer 230	75.54%	1.48%	74.06%
(R)-Enantiomer 231	0.70%	73.62%	72.92%

Mit den Enantiomeren **230** und **231** konnte nun auf dem gleichen Weg wie beim all-Carba-Aldehydbaustein die Methylesterfunktion zum Aldehyd umgebaut werden. Zunächst wurden Methylester und Dioxanon mit Lithiumhydroxyd verseift und anschließend die 3-Oxa-Lactone zu den Säuren **232** bzw. **233** geschlossen. Die Reduktion der Carbonsäurefunktion mittels LTBA nach Aktivierung mit dem *Vilsmeier*-Reagenz lieferte die 3-Oxa-Aldehydbausteine **234** und **144** (Schema 61).

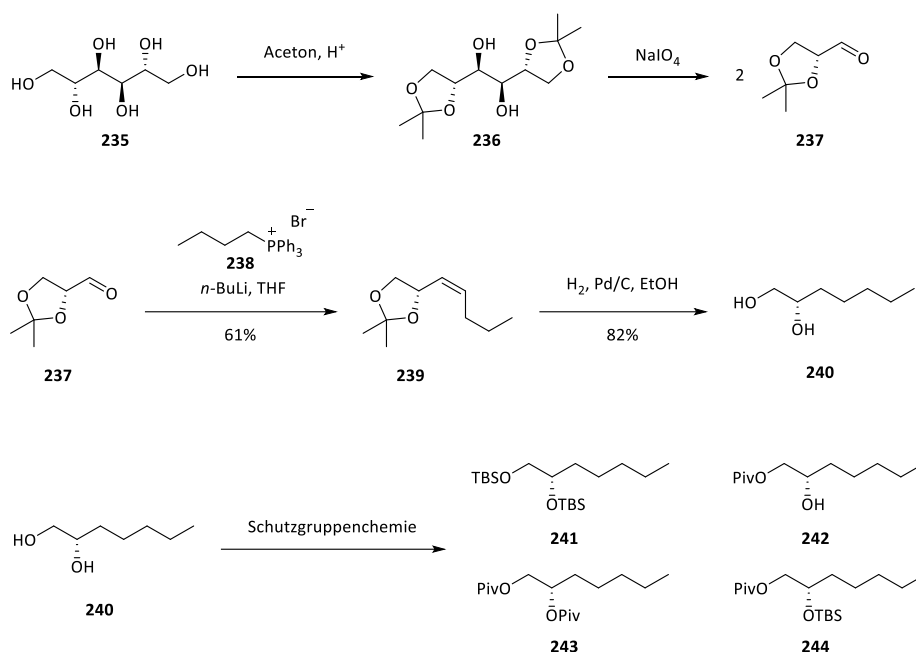


Schema 61: Reduktion des Methylesters zum Aufbau des 3-Oxa-Aldehydbausteins.

2.4.3 Synthese des Alkyl-Phosphonats

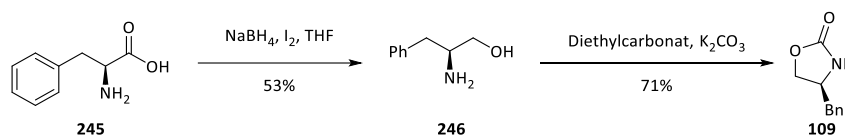
2.4.3.1 Aufbau des C15-Stereozentrums

Ein Ansatz zum Aufbau des C15-Stereozentrums bediente sich einer *ex-chiral-pool* Synthese ausgehend von einem chiralen Edukt, welches das Stereozentrum bereits enthält. Aus D-Mannitol (**235**) kann der geschützte Glycerinaldehyd **237**, welcher den sekundären Alkohol bereits in gewünschter Konfiguration enthält, in zwei Stufen über das Diol **236** dargestellt werden.^[139] Glycerinaldehyd **237** war im Arbeitskreis noch vorrätig. In einer *Wittig*-Reaktion mit *n*-Butyltriphenylphosphoniumbromid (**238**)^[140] und anschließender Hydrierung des *cis*-Olefinen **239**, bei der das Acetonid abgespalten wurde, konnte 1,2-Diol **240** synthetisiert werden. Der selektive Schutz der sekundären Hydroxylgruppe, um danach die primäre Position zur Carbonsäure zu oxidieren,^[141] gestaltete sich schwierig, da sich die Hydroxylgruppen schlecht differenzieren ließen und die zum Einsatz gekommenen Schutzgruppen zum Teil gewandert sind (**241** – **244** Schema 62). Aus diesem Grund wurde sich dagegen entschieden, diese Syntheseroute weiter zu verfolgen.



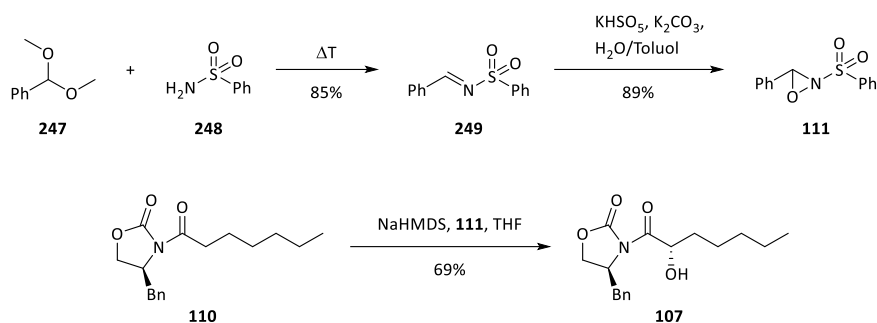
Schema 62: Syntheseversuche des Alkyl-Phosponats 105 ausgehend von D-Mannitol (235).

Daraufhin wurde die Synthese des Alkyl-Phosponats **105** auf dem gleichen Weg wie bei A. Nava durchgeführt.^[85] Hierbei wird das Stereozentrum an der späteren C15-Position auxiliarkontrolliert aufgebaut.^[142] Das von D. A. Evans entwickelte Oxazolidin-2-on **109** wurde verwendet, welches sich ausgehen von L-Phenylalanin (**245**) durch Reduktion der Carbonsäuregruppe und anschließender Cyclisierung des Aminoalkohols **246** darstellen lässt (Schema 63).^[143]



Schema 63: Darstellung des Evans-Auxiliars 109 ausgehend von L-Phenylalanin (245).

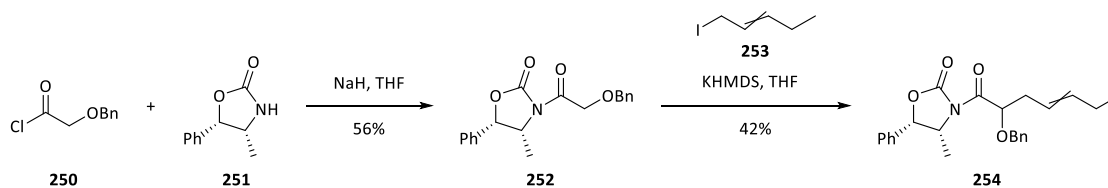
Über den Stickstoff können Acylsubstituenten an das Auxiliar **109** angefügt werden. Die so gebildeten Säureimide können in α -Position deprotoniert werden. Durch den Substituenten in 4-Position des Oxazolidinons können sich Elektrophile nur von der gegenüberliegenden Seite annähern und vom Enolat angegriffen werden.^[144] Für die Synthese des Alkyl-Phosponats **105** wurde das Auxiliar **109** mit Heptanoylchlorid (**108**) acyliert. *N*-Acyloxazolidinon **110** wurde in 95% Ausbeute erhalten. Bei der Deprotonierung des Auxiliars **109** mit *n*-Butyllithium oder Natriumhydrid ist darauf zu achten, dass das Alkalisalz schlecht in THF löslich ist und ausfällt. Es kann jedoch in Suspension weitergearbeitet werden, sofern eine Rührbarkeit des Reaktionsgemisches gegeben ist.^[145,146] Zur Einführung der Hydroxylgruppe am α -Kohlenstoffatom wurde das Davis-Reagenz (**111**) verwendet.^[147] F. A. Davis entwickelte eine Reihe an *N*-Sulfonyloxaziridinen.^[148] Durch den -M-Substituenten am Stickstoff trägt das Sauerstoffatom eine positive Partialladung und kann von Nucleophilen angegriffen werden. In Kombination mit einem chiralen Enolat, wie es durch Deprotonierung des *N*-Acyloxazolidinons **110** erhalten wird, kann in einer asymmetrischen *Evans-Davis*-Hydroxylierung das Stereozentrum aufgebaut werden (Schema 64).^[93]



Schema 64: Darstellung des *Davis*-Reagenzes und asymmetrische *Evans-Davis*-Hydroxylierung.

Das Oxaziridin **111** wurde durch Kondensation von Benzaldehyddimethylacetal (**247**) und Benzolsulfonamide (**248**) zum Sulfonimin **249** und anschließender Oxidation erhalten. Die Oxidation des Imins **249** zum Oxaziridin **111** wurde im Zwei-Phasensystem Wasser/Toluol mit Kaliumperoxomonosulfat als Oxidationsmittel durchgeführt. Die eingesetzten Reagenzien sind in dieser Methode alle wasserlöslich. Das Produkt kann durch einfaches Ausschütteln isoliert werden. Das zusätzlich verwendete Kaliumcarbonat puffert die entstehende Schwefelsäure ab, da die Oxidation des Imins **249** ein pH-Optimum von etwa 9 benötigt.^[149] Es ist von großer Wichtigkeit, dass Oxaziridin **111** vor Einsatz in der Hydroxylierungsreaktion ausgiebig getrocknet wird. Dies wurde zum einen durch Umfällen der Kristalle aus DCM/Pentan zum anderen durch Evakuierung des Oxaziridins im Ölpumpenvakuum erreicht. Auf ein Trocknen der Kristalle bei erhöhter Temperatur wurde verzichtet, da sich das Produkt thermisch zersetzen kann. Zusätzlich wurde dem Ansatz der Hydroxylierung frisch ausgeheiztes Molsieb (4 Å) zugegeben, um restliches Wasser zu binden.

Aufgrund der hohen Wasserempfindlichkeit der Reaktion und der anschließenden aufwändigen Isolierung des Produkts **107** via Säulenchromatographie und HPLC wurde alternativ versucht, das Stereozentrum über Alkylierung aufzubauen.^[150] Hierfür wurde das Glykolsäurederivat **250** mit dem Auxiliar **251** gekuppelt. Das Imid **252** wurde anschließend im Basischen mit Allyliodid **253** alkyliert (Schema 65).^[151]

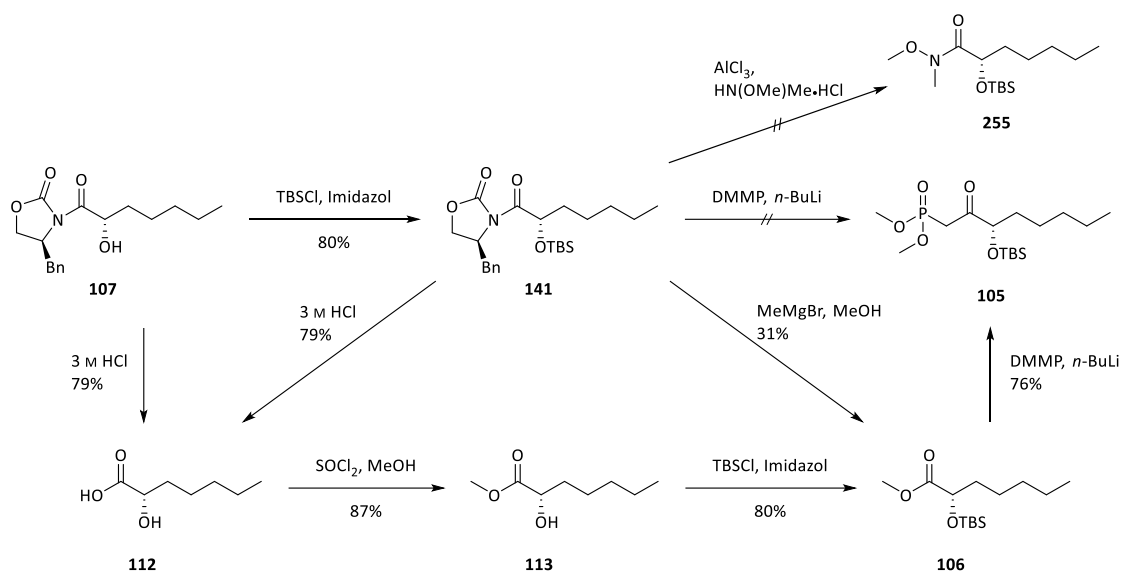


Schema 65: Alternativer Weg zum Aufbau des C15-Stereozentrums über asymmetrische Alkylierung.

Die asymmetrische Alkylierung lieferte das Produktgemisch **254** aus vier Diastereomeren. Es wurden beide Epimere der späteren C15-Position gefunden. Zusätzlich trat je ein *cis*- und *trans*-Isomer bezüglich der Doppelbindung des Allyliodids **231** auf. Die vier Diastereomere konnten via HPLC voneinander getrennt werden und lagen in einem Verhältnis von 9:5:19:9 vor. Keines der Diastereomere konnte jedoch zur Kristallisation gebracht werden, um die absolute Konfiguration zu bestimmen. Aufgrund der nur moderaten Ausbeute und des Isomeregemischs wurde dieser Reaktionsweg nicht weiterverfolgt und das C15-Stereozentrum weiterhin über eine asymmetrische *Evans-Davis*-Hydroxylierung aufgebaut.

2.4.3.2 Abspaltung des Auxiliars und Derivatisierung zum β -Ketophosphonat

Zur Fertigstellung des β -Ketophosphonats **105** muss ausgehend vom hydroxylierten *N*-Acyloxazolidinon **107** die Hydroxylgruppe geschützt und das *Evans*-Auxiliar gegen ein Methanphosphonsäurederivat ausgetauscht werden. A. Nava zeigte in ihrer Arbeit, dass die Substitution des Oxazolidinons mit Dimethylmethanphosphonat (DMMP) oder die Synthese des *Weinreb*-Amids **255** aus dem geschützten Derivat **141** vermutlich aufgrund von sterischer Hinderung durch die große Silyletherschutzgruppe nicht gelingt. Die Synthese des Methylesters **106** unter basischen Bedingungen zeigte nur moderate Ausbeuten, weswegen der Umweg über die freie Carbonsäure gegangen wurde (Schema 66).^[85]

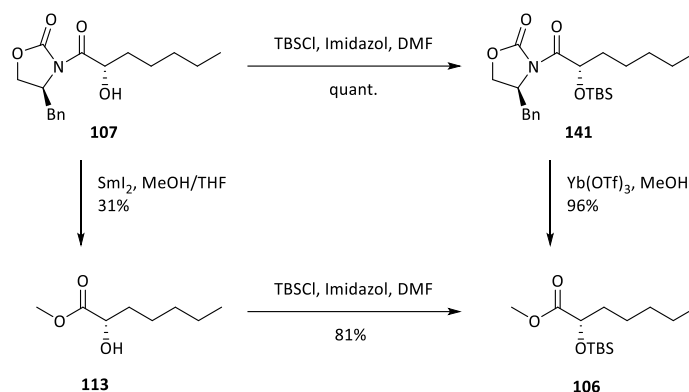


Schema 66: Synthesewege von A. Nava zur Darstellung des Phosphonats **105**.

Hydroxycarbonsäure **112** wurde durch saure Hydrolyse mit wässriger Salzsäure erhalten. Da die TBS-Schutzgruppe unter diesen Reaktionsbedingungen ebenfalls abgespalten wurde, wurde hierfür vom Hydroxyimid **107** ausgegangen. Nach saurer Veresterung wurde Methylester **113** als Silylether **106** geschützt. Die abschließende Esterkondensation mit DMMP lieferte β -Ketophosphonat **105** mit 42% Ausbeute über vier Stufen.

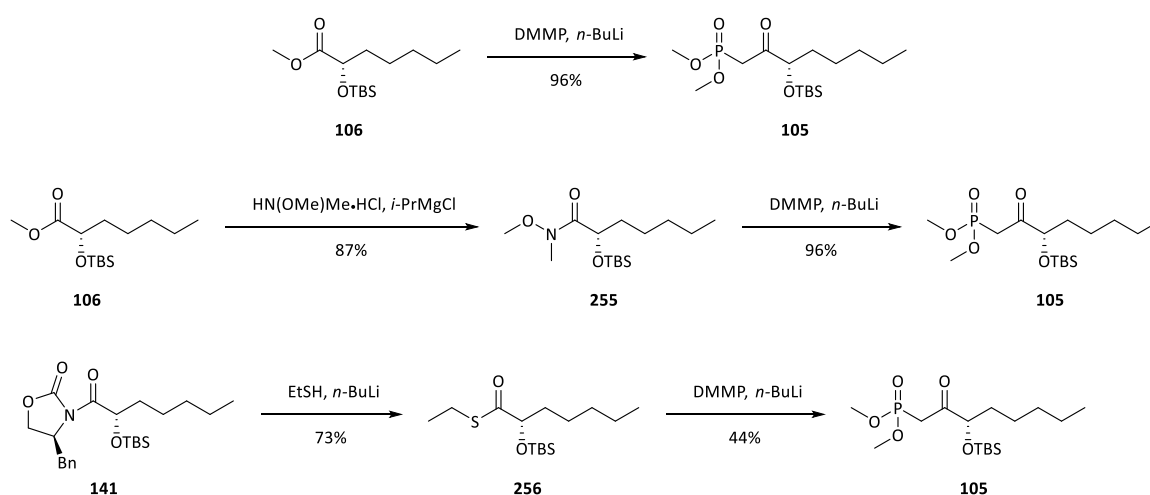
Um Syntheseschritte einzusparen, wurde in dieser Arbeit die Synthese des Methylesters **106** unter Lewis-sauren Bedingungen getestet. J. Collin *et al.* zeigten, dass *N*-Acyloxazolidinone mit Samarium(II)-iodid in die korrespondierenden Ester überführt werden können. Unter den milden Reaktionsbedingungen wurden säurelabile Substituenten und Schutzgruppen toleriert.^[152] *N*-Acyloxazolidinon **107** wurde mit einer frisch hergestellten Samarium(II)-iodid Lösung aus elementarem Samarium und Diiodethan^[153,154] in THF/Methanol umgesetzt. Der Methylester **113** wurde in 31% Ausbeute erhalten. J. M. Stevens und D. E. Frantz zeigten, dass Lewis-Säuren der Lanthanoiden-Reihe besonders gut zur Abspaltung von Oxazolidinon-Substituenten geeignet sind. Die Effizienz der Bildung der Methylester steigt mit sinkendem Ionen-Radius der dreiwertigen Kationen. Sie entwickelten eine generelle Methode basierend auf Ytterbium(III)-triflat um *N*-Acyloxazolidinone in korrespondierende Ester und Amide zu überführen.^[155] Der Silylether **141** wurde mit 2 mol% Ytterbium(III)-triflat in Methanol umgesetzt. Der Methylester **106** konnte

in 96% Ausbeute erhalten werden (Schema 67). Dadurch stellt sich die Reaktionsreihenfolge von Silylierung des Hydroxyimids **107** und anschließender Methanolyse mit einer Ausbeute von 96% über zwei Stufen gegenüber Methanolyse und anschließendem Silylschutz (25% über zwei Stufen) als die günstigere heraus.



Schema 67: Lewis-saure Methanolyse des *Evans*-Auxiliars.

Aus Methylester **106** kann in einer *Corey-Kwiatkowski*-Esterkondensation^[94] mit Dimethylmethanphosphonat β -Ketophosphonat **105** in 98% Ausbeute gewonnen werden. Da der gemessene Drehwert des Phosphonats **105** von $[\alpha]_D = +2.2^\circ$ ($c = 1.0$, 25°C , DCM) sehr klein war und mit etwa 80% stark vom Referenzwert von A. Nava ($[\alpha]_D = +10.4^\circ$ ($c = 2.3$, 20°C , DCM)) abwich, wurden zwei weitere Derivate synthetisiert, die als Ausgangsstoff in der *Corey-Kwiatkowski*-Reaktion eingesetzt wurden. Es wurde vermutet, dass unter den basischen Reaktionsbedingungen das Stereozentrum racemisieren könnte. Es wurden *Weinreb*-Amid **255**^[156,157] aus Methylester **106** und Thioester **256**^[158] aus Oxazolidinon **141** dargestellt. Beide Derivate weisen eine höhere Carbonylaktivität als der Methylester auf. Dadurch soll gewährleistet werden, dass der deprotonierte Phosphonester mit der Carbonylposition reagiert und nicht in α -Position deprotoniert (Schema 68).



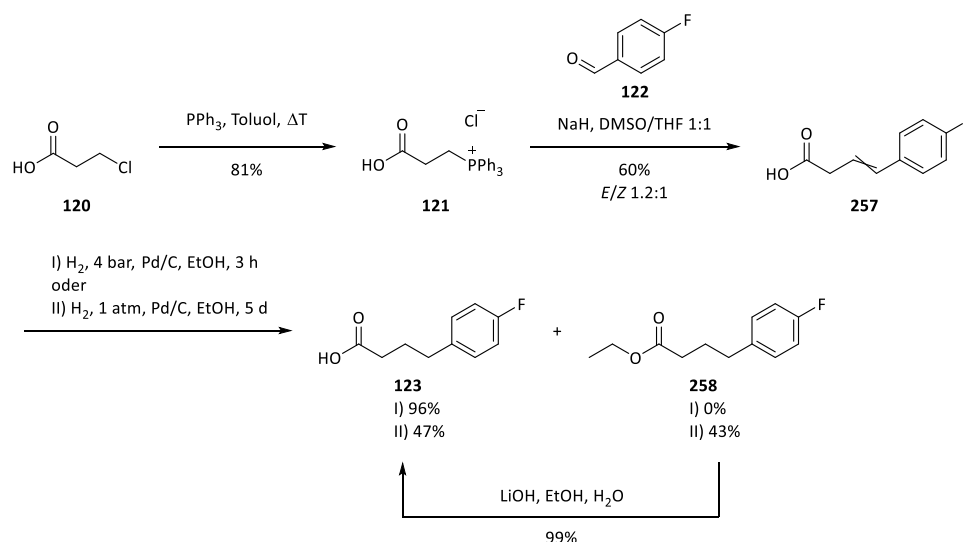
Schema 68: Synthese des β -Ketophosphonats **105** via *Corey-Kwiatkowski*-Esterkondensation.

Die Drehwerte aller Phosphonate lagen bei etwa $+2^\circ$. Des Weiteren wurden im späteren Verlauf der Syntheseroute keine Diastereomere detektiert, die auf eine Epimerisierung des Stereozentrums der späteren C15-Position hinweisen. Daraus wurde geschlossen, dass der eigentliche Drehwert des

Phosphonats **105** sehr klein ist, und es bei A. Nava zu einem Fehler in der Berechnung oder beim Notieren des Werts gekommen sein könnte. Es lässt sich zusammenfassen, dass die Synthese des β -Ketophosphonats **105** ausgehend von Heptanoylchlorid (**108**) über fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 62% synthetisiert wurde. Hierbei konnte durch Lewisäure katalysierte Methanolyse des Oxazolidinons **141** eine Stufe im Vergleich zur Reaktionsführung von A. Nava eingespart werden.

2.4.4 Synthese des ω -Aryl-Phosphonats

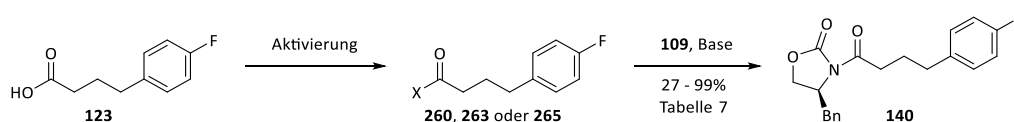
Für die Synthese des ω -Aryl-Phosphonats **125** musste zunächst *para*-Fluorphenylbutansäure **123** dargestellt werden. Die Synthese wurde analog zur Syntheseroute von A. Nava durchgeführt. 3-Chlorpropionsäure (**120**) wurde mit Triphenylphosphin zum *Wittig*-Salz **121** umgesetzt. Die anschließende *Wittig*-Reaktion mit *para*-Fluorbenzaldehyd (**122**) wurde optimiert, indem ein 1:1 Gemisch aus DMSO und THF als Lösemittel verwendet wurde, wodurch die Löslichkeit des *Wittig*-Salzes verbessert wurde. Es musste jedoch darauf geachtet werden, dass bei Zugabe des Natriumhydrids zur Deprotonierung von **121** die Lösung noch rührbar blieb. DMSO gefriert unterhalb von 8 °C, was die Viskosität der Lösung des *Wittig*-Salzes **121** bei Zugabe der Base unter Eiskühlung stark erhöhte. Die Ausbeute an Aryl-Butensäure **257** konnte auf diese Weise auf 60% gesteigert werden. Das Isomerenverhältnis der (*E*)- und (*Z*)-Doppelbindung lag bei 1.2:1. Die anschließende Palladium-katalysierte Hydrierung der Doppelbindung erfolgte im Autoklav bei 4 bar Wasserstoffdruck in Ethanol. Wird die Reaktion nicht im Autoklav, sondern nur bei Atmosphärendruck durchgeführt, verlängert sich die Reaktionszeit von 3 Stunden auf 5 Tage. Hierbei werden ebenfalls große Mengen an 4-(*para*-Fluorphenyl)-butansäureethylester (**258**) erhalten. Dieser kann in einem zusätzlichen Reaktionsschritt wieder zur freien Säure **123** verseift werden (Schema 69).



Schema 69: Synthese von 4-(*para*-Fluorphenyl)-butansäure **123**.

Für die Kupplung an das *Evans*-Auxiliar **109** musste Carbonsäure **123** aktiviert werden (Schema 70). Die Aktivierung erfolgte entweder als gemischtes Säureanhydrid **260** bzw. **263** oder Säurechlorid **265**, welche *in situ* gebildet wurden (Tabelle 7). Bei Verwendung der gemischten Anhydride als Acylierungsmittel

wurden ebenfalls *N*-Acylloxazolidinone der korrespondierenden Säure gefunden. Die Acylierungsprodukte **261** und **264** stammen jedoch nicht vom Angriff des deprotonierten *Evans*-Auxiliars auf das gemischte Anhydrid **260** bzw. **263**. Offenbar reagiert Oxazolidinon **109** auch mit dem überschüssigen Säurechlorid **259** bzw. **262**, welches zur Bildung des gemischten Anhydrids eingesetzt wurde.



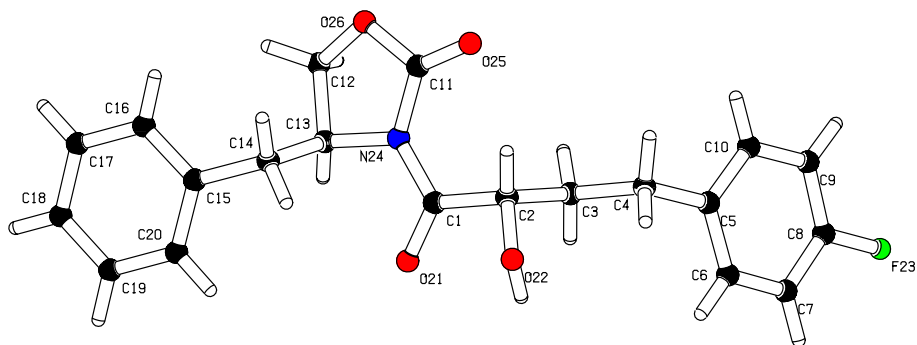
Schema 70: Aktivierung der Carbonsäure **123** und Kupplung ans *Evans*-Auxiliar.

Die Aktivierung zum Säurechlorid **265** wurde mit Oxalylchlorid und Thionylchlorid getestet. In beiden Ansätzen kam es zu keinen Nebenprodukten, jedoch war die Ausbeute an Acylierungsprodukt deutlich niedriger. Die Verwendung der gemischten Anhydride als Acylierungsmittel ist trotz Bildung der Nebenprodukte **261** und **264**, die chromatographisch abgetrennt werden müssen, der Aktivierung als Säurechlorid vorzuziehen.

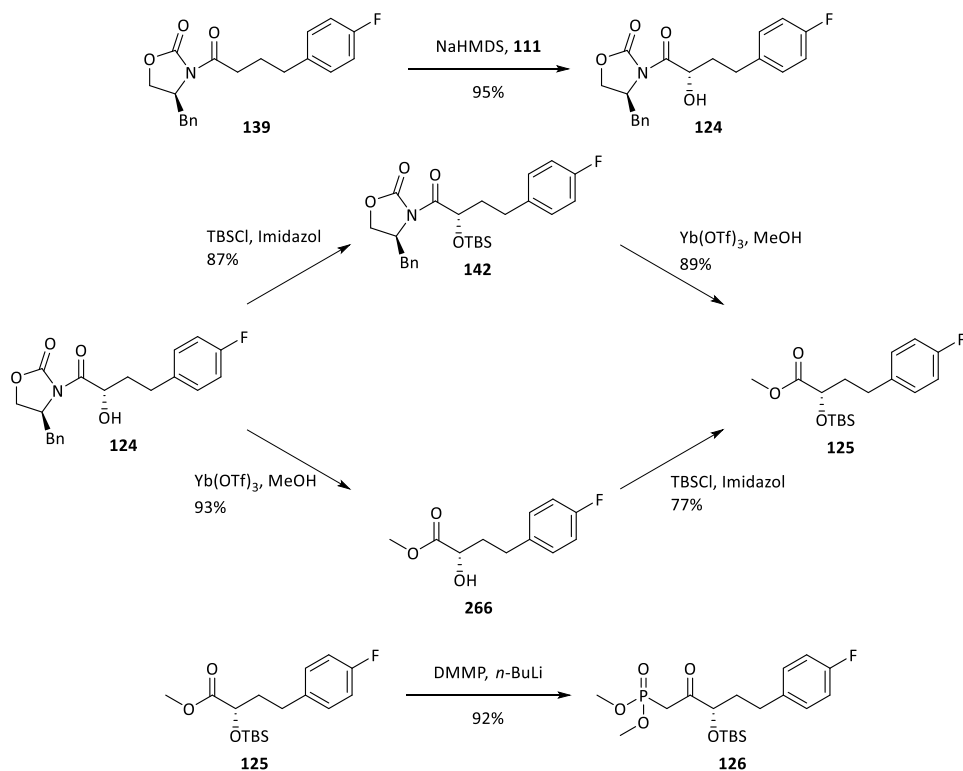
Tabelle 7: Aktivierung der Carbonsäure **123** und Kupplung an das *Evans*-Auxiliar **109**

Eintrag	Aktivierungsreagenz	Aktivierte Spezies	Ausbeute 140	Nebenprodukt
1	 NEt ₃ , 259		91%	
2	 NEt ₃ , 262		99%	
3	(COCl) ₂ , DMF		27%	-
4	SOCl ₂		36%	-

Die nächsten Schritte konnten direkt aus der Synthese des Alkyl-Phosphonats **105** übernommen werden (Schema 71). In einer asymmetrischen *Evans*-*Davis*-Hydroxylierung wurde das Stereozentrum der späteren C15-Position generiert. Das Hydroxylierungsprodukt **124** kristallisierte nach HPLC-Trennung aus. Die Röntgenstrukturanalyse zeigt, dass die Hydroxylgruppe stereoselektiv in (*S*)-Konfiguration eingebaut wurde (Abbildung 20).

Abbildung 20: Kristallstruktur des asymmetrischen Hydroxylierungsprodukts **124**.

Für die Synthese des Methylesters **125** wurde die Reihenfolge der Syntheseschritte Methanolyse des Oxazolidinons und Schützen der Hydroxylfunktion variiert. Mit 77% Ausbeute über zwei Stufen zeigte sich die Bildung des Silylethers **142** vor Abspaltung des Auxiliars zum Methylester **125** als geringfügig bessere Syntheseroute gegenüber dem Weg über den Ester **266** (72% über zwei Stufen). Abschließend wurde in einer *Corey-Kwiatkowski*-Esterkondensation das ω -Aryl-Phosphonat **126** mit 92% Ausbeute dargestellt.

Schema 71: Asymmetrische Hydroxylierung und Syntheseweg zum ω -Aryl-Phosphonat **126**.

2.4.5 Synthese des 6,11-Methylen-LXB₄-Methylesters

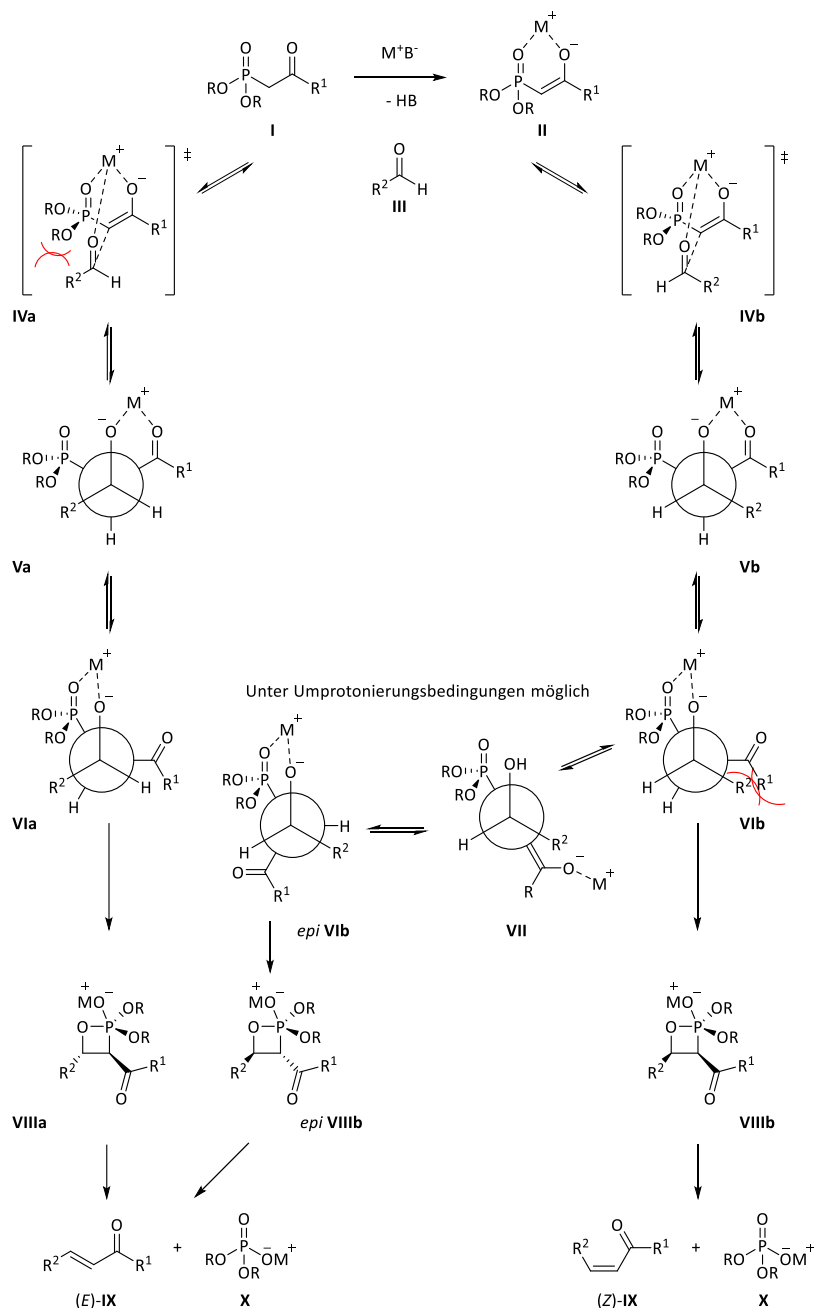
Für die Synthese des 6,11-Methylen-LXB₄-Methylesters müssen Aldehyd **143** und Phosphonat **105** in einer *Horner*-Reaktion gekuppelt werden. Anschließend muss das Stereozentrum in C14-Position aufgebaut werden. Für die Untersuchung der folgenden Reaktionsschritte wurde zunächst der (*R*)-konfigurierte Aldehyd **181** verwendet. Auf diese Weise wurde in Testansätzen kein (*S*)-konfigurierter Aldehyd **143** verloren.

2.4.5.1 Kupplung der Bausteine via *Horner*-Olefinierung

Die Olefinierungsreaktion zwischen Organo-Phosphor- und Carbonylverbindungen wurde erstmals von L. Horner^[89] beschrieben und von W. S. Wadsworth und W. D. Emmons^[90] weiterentwickelt. In der nach ihnen benannten *Horner-Wadsworth-Emmons*-(*HWE*)-Olefinierung werden β -Carbonyl-Phosphonsäureester mit Aldehyden oder Ketonen zu α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen umgesetzt. Ein allgemeiner Mechanismus ist in Schema 72 dargestellt.

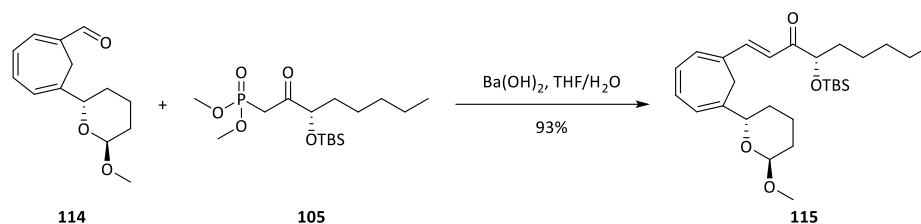
Die Deprotonierung des Phosphonats **I** erfolgt in der Regel mit starken Alkalimetallbasen wie Lithiumdi-*iso*-propylamid (LDA), Natriumhydrid oder Kalium-Hexamethyldisilazid (KHMDs).^[159] Das deprotonierte Phosphonat **II** und der Aldehyd **III** müssen sich im nächsten Schritt einander annähern. Das Gegenion M^+ kann die Carbonylsauerstoffe kronenartig koordinieren, wodurch es zu den Annäherungen der Reaktionspartner **IV** kommt. Die Annäherung des Aldehyds **III** und des Phosphonats **II** kann von beiden Seiten aus geschehen, wodurch die Intermediate des Reaktionsmechanismus stets racemisch vorliegen. In Schema 72 wurde zur besseren Übersicht nur die Annäherung von einer Seite dargestellt. Der große Substituent der Aldehydkomponente **III** weicht den sterischen Hinderungen des Phosphonsäureesters (**IVa**) aus. Die Addition des Phosphonats führt zunächst über die Annäherung **IVb** zum kinetischen Produkt **Vb**.^[160] Damit das Alkoholat-Ion mit dem Phosphonester reagieren kann, müssen sich die Substituenten in ekliptische Stellung (**Vib**) drehen. Hierbei kommt es jedoch zu repulsiven Wechselwirkungen der Substituenten von Aldehyd- und β -Carbonyl-Komponente. Abhängig davon, wie schnell die Reaktionen sind, könnte sich durch Rückreaktion das energetisch günstigere Alkoholat **Via** bilden, da alle Reaktionsschritte potentiell Gleichgewichtsreaktionen sind. Das β -Alkoxyphosphonat **Vib** ist aber auch eine starke Base und kann das Methinproton in α -Position zum Phosphonester abstrahieren. Durch Reprotonieren von **VII** erhält man das epimere Zwischenprodukt *epi* **Vib**, in dem die sterische Hinderung minimiert wird. Aus den β -Alkoxyphosphonaten **VI** bilden sich die Phosphaoxetane **VIII**. Die anschließende [2+2]-Cycloreversion ist irreversibel und führt zu den (*E*)- bzw. (*Z*)-konfigurierten Olefinen **IX** und dem Phosphorsäureestersalz **X**. Das (*Z*)-Olefin stellt das kinetische Produkt der Reaktion dar, (*E*)-**IX** ist das thermodynamische Produkt. Die Bildung des kinetischen Produkts hängt davon ab, ob der Ringschluss von **Vib** zu **VIIIb** schneller als die Umprotonierung oder Rückreaktion verläuft.^[161] Begünstigt wird ein schneller Ringschluss durch einen reaktiven, elektronenarmen Phosphor.^[162] Tiefe Reaktionstemperaturen und der Einsatz von Kalium-Basen begünstigen ebenfalls einen schnellen Ringschluss zum Oxaphosphetan **VIIIb**. Werden dagegen weniger reaktive Phosphorspezies eingesetzt, können durch Rückreaktion bzw.

Umprotonierung *trans*-ständige Oxaphosphetane gebildet werden, die zu (*E*)-Olefinen abreagieren. Höhere Reaktionstemperaturen und längere Reaktionszeiten begünstigen ebenfalls die Bildung von (*E*)-Doppelbindungen.^[159,160]



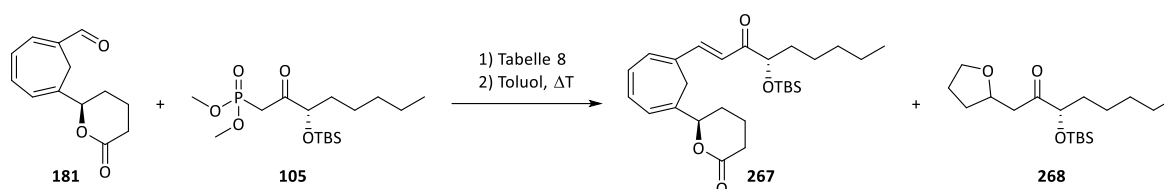
Schema 72: Mechanismus der HWE-Olefinierung mit koordinierendem Kation.

A. Nava gelang die Kupplung des Phosphonats **105** mit ihrem Aldehydbaustein **114** unter den Reaktionsbedingungen nach I. Paterson.^[85,96] Als Base wurde Bariumhydroxid in wässrigem THF (THF/Wasser 40:1) eingesetzt,^[95] was *Horner*-Produkt **115** in Ausbeuten von bis zu 93% lieferte (Schema 73).



Schema 73: Durchgeführte *Horner*-Reaktion unter *Paterson*-Bedingungen von a. Nava.

Für die *HWE*-Reaktion zwischen β -Ketophosphonat **105** und Aldehyd **181** (Schema 74) wurden eine Reihe an unterschiedlichen Reaktionsbedingungen getestet. *Paterson*-Bedingungen führten bei der Reaktion von Phosphonat **105** mit δ -Lacton-Aldehyd **181** zu keinem Erfolg (Tabelle 8, Eintrag 1). Die Lactonstruktur ist hydrolyseempfindlich, weswegen bereits geringe Mengen Wasser zu einer Verseifung des Lactons und einem Abbruch der Reaktion führen. Die getesteten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 8 aufgelistet. Das Phosphonat **105** wurde zunächst mit der entsprechenden Base deprotoniert und gegebenenfalls mit einem Additiv versetzt. Anschließend wurde der Aldehyd **181** zugetropft. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC überprüft und nach spätestens einer Woche abgebrochen.



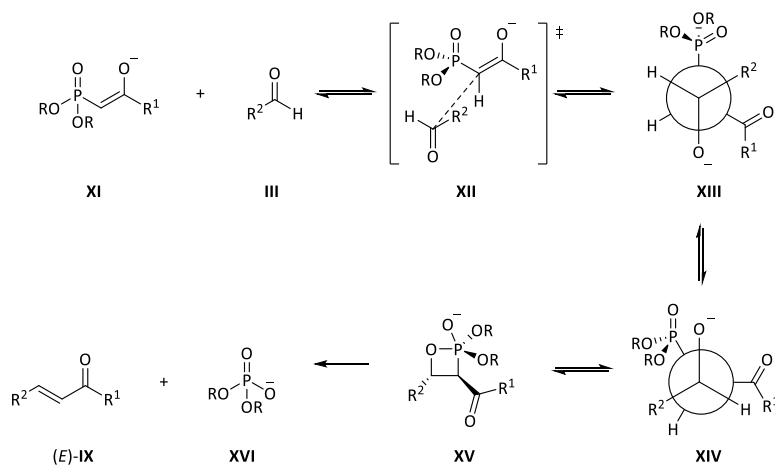
Schema 74: Testung der *HWE*-Olefinierung zum Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts der 6,11-Methylen-LXB₄-Analoga.

Bei Verwendung von klassischen Alkalimetallbasen^[163,164] konnte kein *Horner*-Produkt **267** dargestellt werden (Tabelle 8, Eintrag 2/3/5). Der Aldehyd **181** und das Phosphonat **105** wurden stets zum Großteil reisoliert. Wurde dem Reaktionsgemisch jedoch ein Chelatbildner zugesetzt, der das Gegenion komplexierte, konnte das *trans*-Olefin **267** gefunden werden (Tabelle 8, Eintrag 4/6). Unter den milden Reaktionsbedingungen nach S. Masamune und W. R. Roush^[165] und P. Helquist^[166] wurde ebenfalls kein *Horner*-Produkt gebildet (Tabelle 8, Eintrag 7/8). Da bei A. Nava Bariumhydroxid zu erfolgreicher Reaktion führte, wurde Methylmagnesiumbromid als Base mit zweiwertigem Kation verwendet.^[167] Es konnten hier jedoch nur die Edukte wiedergewonnen werden (Tabelle 8, Eintrag 9). 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (TMG) ist eine starke organische Base, deren korrespondierende Säure ein nicht koordinierendes Kation darstellt.^[168] Bei Einsatz von TMG in der *HWE*-Reaktion konnte das gewünschte Produkt in 29% Ausbeute gefunden werden (Tabelle 8, Eintrag 10).^[169]

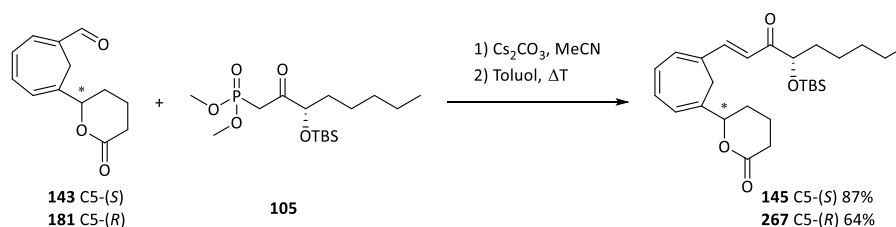
Tabelle 8: Getestete Reaktionsbedingungen der *HWE*-Olefinierung zum Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts der 6,11-Methylem-LXB₄-Analoge

Eintrag	Base	Additiv	Lösemittel	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute 267
1	Ba(OH) ₂	-	THF/H ₂ O 40:1	RT	4 Tage	-
2	NaH	-	THF	0 °C – RT	1 Tag	-
3	LDA	-	THF	-78 °C – RT	3 Tage	-
4	LDA	TMEDA	THF	-78 °C – RT	3 Tage	16%
5	KHMDS	-	THF	-78 °C – RT	2 Tage	-
6	KHMDS	18-Krone-6	THF	-78 °C – RT	3 Tage	29%
7	DBU	LiCl	MeCN	RT	7 Tage	-
8	DBU	Zn(OTf) ₂ /TMEDA	THF	RT	7 Tage	-
9	MeMgBr	-	THF	0 °C – RT	7 Tage	-
10	TMG	-	THF	-78 °C – RT	7 Tage	29%
11	Cs ₂ CO ₃	-	THF/MeCN	0 °C – RT	7 Tage	43%
12	Cs ₂ CO ₃	-	MeCN	0 °C – RT	7 Tage	64%

Für ein Gelingen der Reaktion scheint es wichtig zu sein, dass kein koordinierendes Gegenion zum deprotonierten Phosphonat **105** vorliegt, bzw. dass es durch Chelatbildner wie Tetramethylethylendiamin (TMEDA) oder 18-Krone-6 wegkomplexiert wird. Ohne koordinierendes Kation verläuft die Annäherung eines Aldehyds **III** an ein deprotoniertes Phosphonat **XI** über einen offenen Übergangszustand (Schema 75). Der große Substituent an Aldehyd **III** und die Alkoholsubstituenten der Phosphonestergruppierung sollten sich ausweichen und mit maximalem Abstand angeordnet sein (Annäherung **XII**). Die zum Ringschluss notwendige ekliptische Konformation **XIV** von Alkoholat und Phosphor wird durch Rotation um die zentrale Bindung eingestellt. Die Substituenten R¹ und R² können sich wie bei Intermediat **Via** (Schema 72) aus dem Weg gehen. Addition des Sauerstoffs an den Phosphor liefert Phosphaoxetan **XV**, das durch Cycloreversion zum (*E*)-Olefin **IX** und Phosphat **XVI** reagiert.

Schema 75: Mechanismus der *HWE*-Reaktion ohne koordinierendes Kation.

Daraufhin wurde Cäsiumcarbonat als Base eingesetzt (Tabelle 8, Eintrag 11/12). Das Cäsium-Kation kann aufgrund seiner Größe die Sauerstoffliganden nur schlecht koordinieren. Des Weiteren ist das Cäsiumsalz in aprotischen Lösemitteln besser löslich als Kalium- oder Natriumcarbonat.^[170] Obwohl es das basischste Carbonat der Alkalimetallcarbonate ist, wurde es bereits erfolgreich in *HWE*-Olefinierungen mit basen- und hydrolyseempfindlichen Aldehydkomponenten eingesetzt.^[171] Der Verzicht auf THF als Lösemittel ermöglichte die Steigerung der Ausbeute von 43% auf 64%. Erst spät wurde herausgefunden, dass ein Teil des Phosphonats bei den langen Reaktionszeiten zum Tetrahydrofuran-derivat **268** abreagierte (Schema 74). In reinem Acetonitril wurden derartige Substitutionsreaktionen am Phosphonat **105** nicht detektiert. Die Ausbeute an *Horner*-Produkt **267** bzw. **145** ist ebenfalls stark von der Beschaffenheit und dem Wassergehalt des Cäsiumcarbonats abhängig. Vor Verwendung wurde es stets im Ölpumpenvakuum getrocknet. Spuren von Wasser führen zu einer Öffnung der Lactonstruktur im Produkt. Um ein einheitliches Produkt nach der *Horner*-Reaktion zu erhalten, muss der offenkettige Anteil des Produkts recyclosiert werden. Die Kondensationsreaktion kann durch Erhitzen in trockenem Toluol erreicht werden. Zusätzlich wurde der Reaktionskolben im Verlauf der siebentägigen Reaktionszeit in regelmäßigen Abständen im Ultraschallbad behandelt, sodass sich Feststoffablagerungen von der Kolbenwand lösten und die Oberfläche des Cäsiumcarbonat vergrößert wurde. Für die Reaktion des Phosphonats **105** mit dem (*S*)-konfigurierten Aldehyd **143** konnte so die Ausbeute an Tetraenon **145** auf 87% gesteigert werden (Schema 76).



Schema 76: Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts des all-Carba-6,11-Methylen-LXB₄-Analogons.

Bevor die chirale Reprosil-NR-R HPLC-Säule zur Trennung der enantiomeren Lactone **99** zur Verfügung stand, konnte das (*S*)-Enantiomer über die (*S,S*)-Whelk-O1 Säule nur angereichert werden. Nach erfolgreicher *HWE*-Reaktion konnten die entstandenen Diastereomere **145** und **267** problemlos über Normalphasen-HPLC voneinander getrennt werden (Abbildung 21).

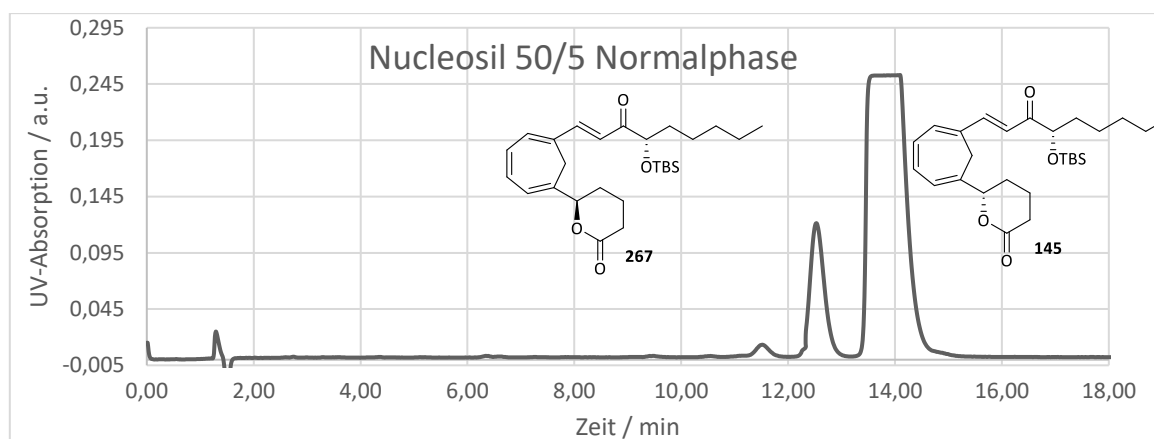
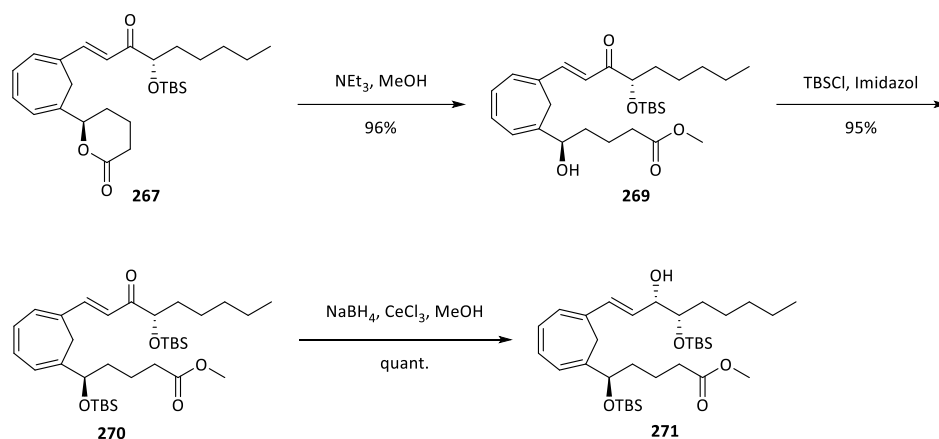


Abbildung 21: Trennung der Diastereomere **145** und **267** durch Normalphasen-HPLC. Nucleosil 50/5: 10% Ethylacetat/Hexan, 2 mL/min, 98 bar.

2.4.5.2 Einstellung des C14-Stereozentrums

Reaktionen der 5-*epi*-Serie

Zur Fertigstellung des 6,11-Methylen-LXB₄-Methylesters musste als nächstes die C14-Position reduziert werden. Hierfür wurde zunächst die δ -Lactonstruktur des (5*R*)-Diastereomers **267** unter *Zemplén*-Bedingungen in den Methylester **269** überführt. Anschließend wurde die C5-Hydroxylgruppe als Silylether **270** geschützt.^[172] Damit am Ende der Syntheseroute alle Schutzgruppen in einem Reaktionsschritt entfernt werden können, wurde die gleiche Schutzgruppe für die C5- und C15-Position gewählt. Die Reduktion des α,β -ungesättigten Ketons **270** wurde unter *Luche*-Bedingungen durchgeführt (Schema 77).^[98] Hierbei wird Natriumborhydrid in Verbindung mit Cer(III)-chlorid in Methanol eingesetzt. Dadurch wird eine 1,2-Reduktion zum Allylalkohol erzielt und die 1,4-Reduktion zum gesättigten Keton verhindert. Das Cer(III)-Salz katalysiert die Bildung von Methoxyborhydriden, welche nach dem *HSAB*-Konzept härtere Reduktionsmittel als Natriumborhydrid darstellen und somit das Hydrid-Ion auf das härtere Zentrum, den Carbonylkohlenstoff, übertragen. Zusätzlich erleichtert das Cer(III)-Ion die Bildung von Wasserstoffbrücken vom Carbonylsauerstoff zu Methanol, was den Carbonylkohlenstoff noch stärker positiv polarisiert.



Schema 77: Reduktion der C14-Position unter *Luche*-Bedingungen.

Die Reduktion verlief quantitativ und lieferte überraschenderweise nur ein Diastereomer. Zur Aufklärung der Stereochemie wurde eine *Mosher*-Analyse durchgeführt. Bei der von H. S. Mosher, J. A. Dale und D. L. Dull entwickelten Methode werden sekundäre Alkohole mit beiden Enantiomeren der α -Methoxy- α -trifluormethyl-phenyllessigsäure (MTPA) verestert.^[173] Die beiden erhaltenen Diastereomere werden NMR-spektroskopisch untersucht und miteinander verglichen. Früher wurden vor allem ^{19}F -Spektren verwendet, heute ist es gebräuchlicher ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren zur Auswertung heranzuziehen. Im Fall der Auswertung mittels ^1H -NMR-Spektroskopie wird der Anisotropieeffekt des Phenylsubstituenten des MTPA-Esters auf die beiden Substituenten des sekundären Alkohols ausgenutzt. Hierfür wird die Annahme getroffen, dass das Proton am Stereozentrum des sekundären Alkohols, die Carbonylgruppe des MTPA-Esters und die Trifluormethylgruppe in einer Ebene stehen (Abbildung 22). In einer solchen Zick-Zack-Anordnung ist die Allylspannung minimal.

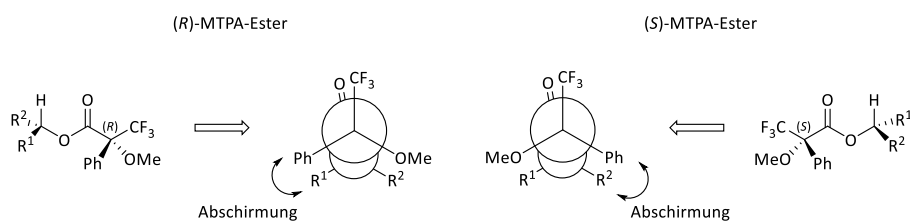
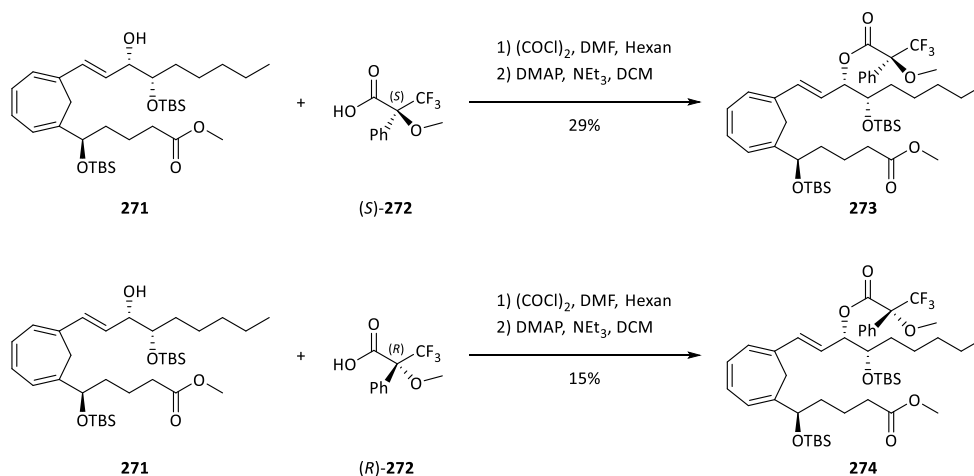


Abbildung 22: Postulierte Konformation von MTPA-Estern zur Bestimmung der Stereochemie eines sekundären Alkohols.

Die Protonen der Substituenten, die in räumlicher Nähe zum Phenylring stehen, werden elektronisch abgeschirmt, wodurch es zu einer Hochfeld-Verschiebung der Signale im ^1H -NMR-Spektrum kommt. Anschließend werden die $\Delta\delta^{SR}$ -Werte bestimmt. Der Konvention nach werden hierfür die Werte der chemischen Verschiebung für die Protonen in den Resten R^1 und R^2 des (*R*)-MTPA-Esters von den Werten des (*S*)-MTPA-Esters subtrahiert. Daraus sollte sich für das Molekül in Abbildung 22 für alle Protonen in R^1 ein positiver und für alle Protonen in R^2 ein negativer $\Delta\delta^{SR}$ -Wert ergeben. Diese Methode der Konfigurationsbestimmung ist rein empirisch und hängt von der Qualität der gemessenen NMR-Spektren ab.^[174] Zur Bestimmung der Stereochemie der C14-Position des Allylalkohols **271** wurde das Protokoll von T. R. Hoye, C. S. Jeffrey und F. Shao verwendet.^[175] Der Alkohol **271** wurde jeweils mit der (*R*)- bzw.

(*S*)-*Mosher*-Säure über das intermediär gebildete Säurechlorid verestert (Schema 78). Zur Bestimmung der Stereochemie wurde das Proton an C15 sowie das Doppelbindungsproton an C12 herangezogen (Abbildung 23).



Schema 78: Synthese der *Mosher*-Ester zur Strukturaufklärung der C14-Position.

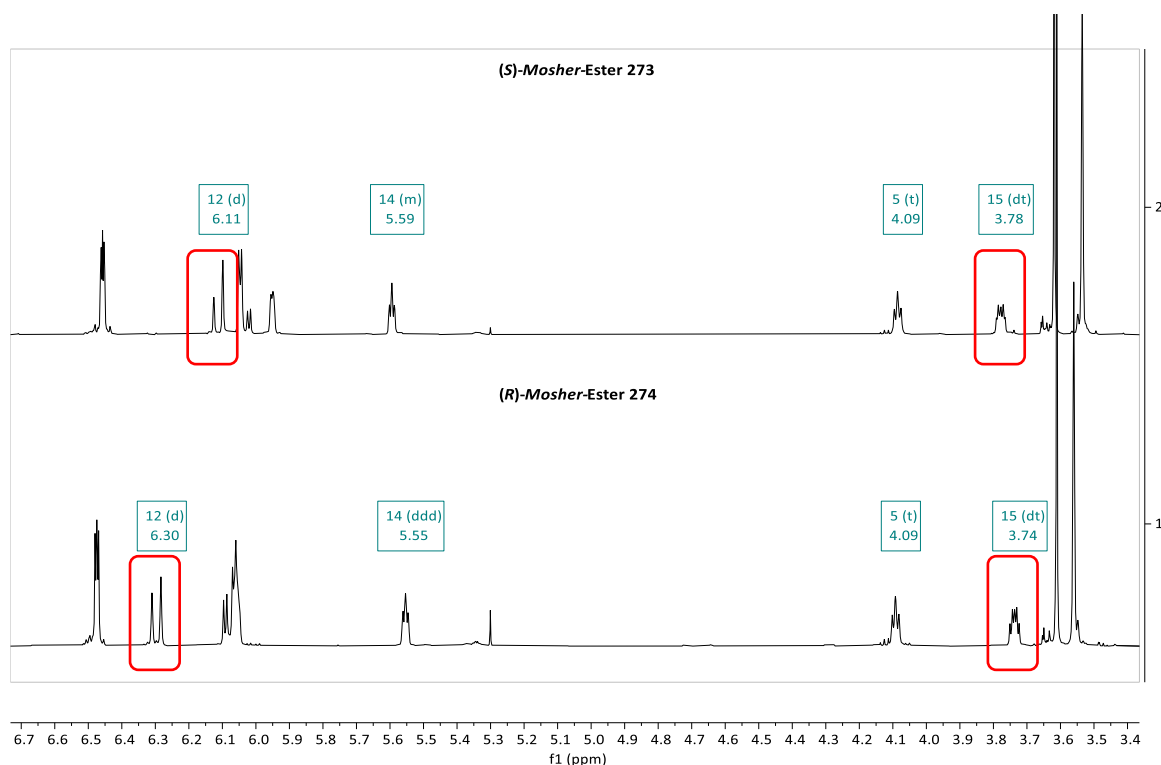


Abbildung 23: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren der *Mosher*-Ester **273** (oben) und **274** (unten).

Aus den ^1H -NMR-Spektren wird ersichtlich, dass das Doppelbindungsproton an C12 im Diastereomer **273** ins Hochfeld zu niedrigeren ppm-Werten verschoben wird. Es steht hier folglich in räumlicher Nähe zum Phenylring der *Mosher*-Säure-Gruppierung. Im Gegensatz dazu steht das Proton an C15 im (*R*)-*Mosher*-Ester **274** im Anisotropiekegel des Phenylrings und wird elektronisch abgeschirmt. Hieraus ergibt sich für die $\Delta\delta^{\text{SR}}$ -Werte ein negatives Vorzeichen für das Proton an C12 ($\Delta\delta^{\text{SR}}(\text{C12}) = -0.19$) und ein positiver Wert

für das C15-Proton ($\Delta\delta^{SR}(\text{C15}) = +0.04$). Daraus lässt sich schließen, dass das Stereozentrum an C14 wahrscheinlich (*S*)-konfiguriert ist (Abbildung 24).

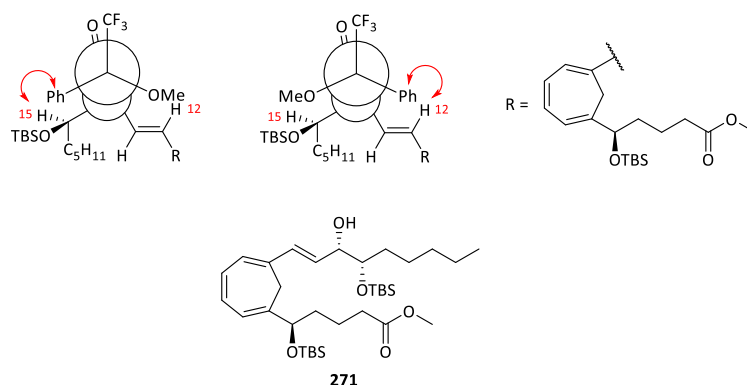
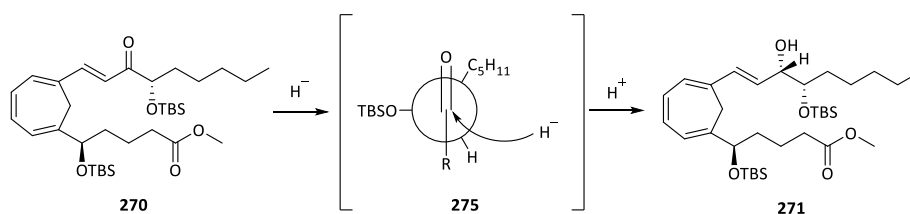


Abbildung 24: Bestimmung der C14-Stereochemie des *Luche*-Reduktionsprodukts **271**.

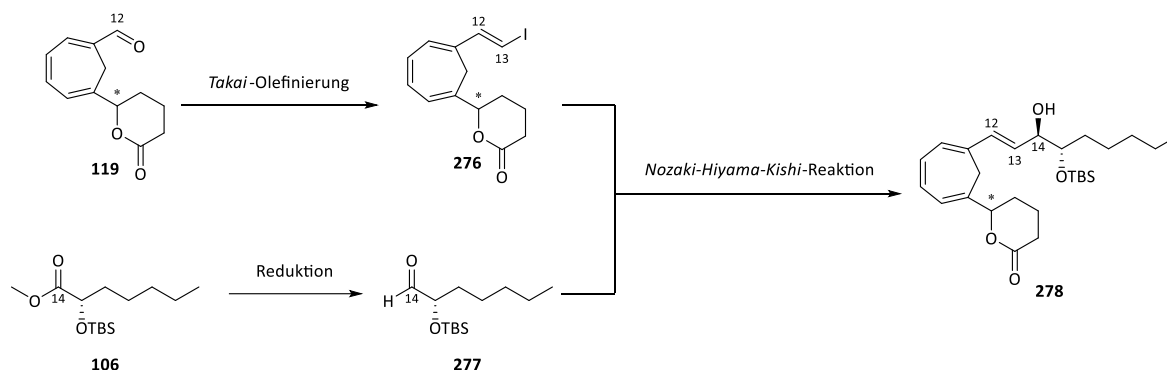
Die Reduktion der C14-Position des Tetraenons **270** zum nicht gewünschten Diastereomer **271** lässt sich mit dem *Felkin-Anh*-Modell erklären. H. Felkin^[176] und N. T. Anh^[177] entwickelten das von D. J. Cram^[178] aufgestellt Modell zur Addition von *Grignard*-Verbindungen an α -chirale Aldehyde und Ketone weiter. Für die Addition eines Nucleophils an eine α -chirale Carbonylverbindung wird ein offenkettiger Übergangszustand angenommen, der mehr den Reaktanten als den Produkten ähnelt. Hierin nimmt der größte bzw. elektronenziehende Substituent den größten Raum ein. Die Annäherung des Nucleophils erfolgt dann aus der *anti*-Position. Für die Reduktion des Ketons **270** ergibt sich die in Schema 79 dargestellte Konformation. Die sterisch anspruchsvolle Silyletherschutzgruppe nimmt in Übergangszustand **275** den meisten Platz ein. Der nukleophile Angriff der Hydrid-Ions erfolgt von der sterisch weniger gehinderten Seite über den kleinsten Substituenten und ergibt somit den (*S*)-konfigurierten Alkohol **271**.



Schema 79: Addition eines Hydrid-Ions an C14 im offenkettigen Übergangszustand nach *Felkin-Anh*.

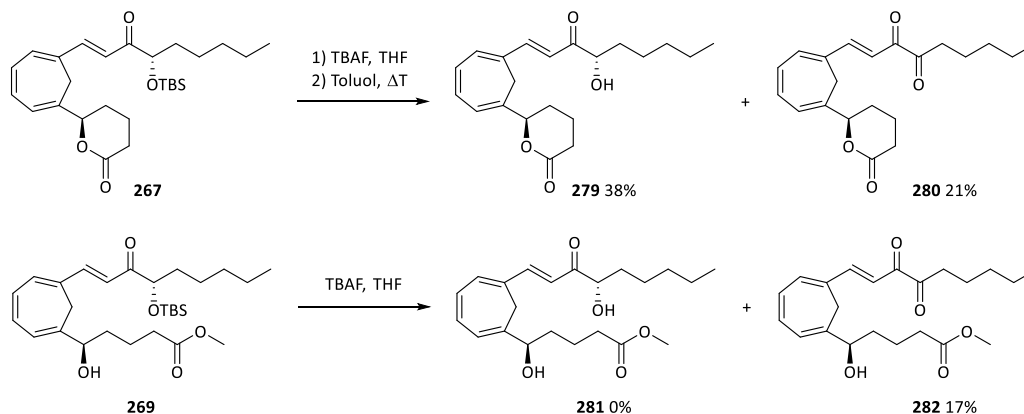
Es bestand die Überlegung diesen dirigierenden Effekt der *O*-TBS-Gruppe zu nutzen und den Aufbau des C14-Stereozentrums mit der Verknüpfung der beiden Bausteine zum vollständigen Kohlenstoffgerüst zu verbinden. A. Duymaz schlug in ihrer Arbeit zur Synthese des 9,14-Methylen-LXA₄ vor, dass die Verknüpfung der Synthesebausteine nicht über eine Olefinierungsreaktion erfolgen muss, sondern auch über Addition eines Kohlenstoffnucleophils an einen Aldehyd erreicht werden kann.^[78] Für das 6,11-Methylen-LXB₄ würde dies bedeuten, dass die Bindungsknüpfung nicht zwischen C12/C13 sondern zwischen C13/C14 erfolgt. Dem folgend könnte der Aldehydbaustein **119** in einer *Takai*-Reaktion^[179] in das Vinyljodid **276** überführt werden. Das Vinyljodid **276** könnte dann in einer *Nozaki-Hiyama-Kishi*-Reaktion^[180] mit Aldehyd **277**

reagieren, welcher durch Reduktion des Methylesters **106** zugänglich wäre. Dem *Felkin-Anh*-Modell folgend würde das erzeugte Chrom-Organylderivat von der *Re*-Seite addieren und den C14-(*R*)-Alkohol **278** bilden (Schema 80). Dieser Syntheseweg gelang jedoch nicht, da die Synthese des Vinyljodids **276** scheiterte.



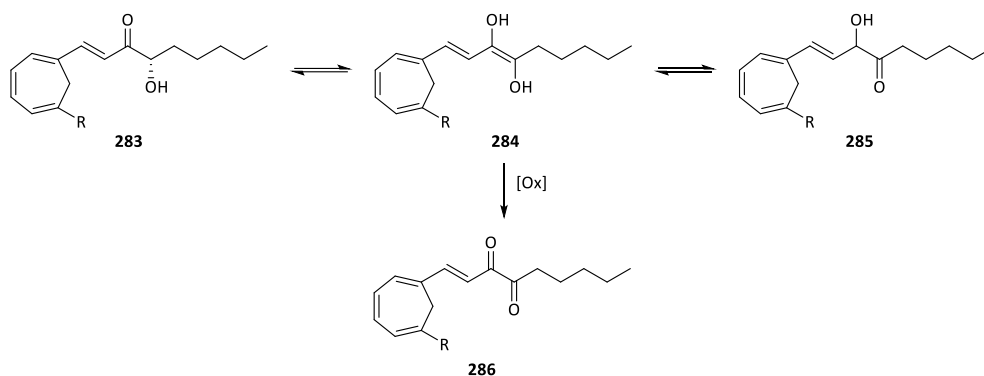
Schema 80: Aufbau des C14-Stereozentrums und Verknüpfung der Synthesebausteine. Nutzung der dirigierenden Wirkung der *O*-TBS-Gruppe in einer *Nozaki-Hiyama-Kishi*-Reaktion.

Es wurde entschieden, die C15-Hydroxylgruppe vor der Reduktion zu entschützen, um sie als Ankerpunkt zur Koordination für Reduktionsmittel nutzen zu können. Anhand der C5-(*R*)-Isomere wurde getestet, auf welcher Stufe die C15-Deblockierung am besten funktionierte (Schema 81). Es wurden *Horner*-Produkt **267** und Methylester **269** mit TBAF in THF versetzt. In beiden Ansätzen kam es zu Zersetzungsreaktionen. Das Hydroxyketon **279** wurde mit 38% Ausbeute erhalten. Das entsprechende Hydroxyketon **281** wurde jedoch nicht gefunden. In beiden Reaktionen wurde jeweils ein C15-Oxidationsprodukt **280** bzw. **282** isoliert.



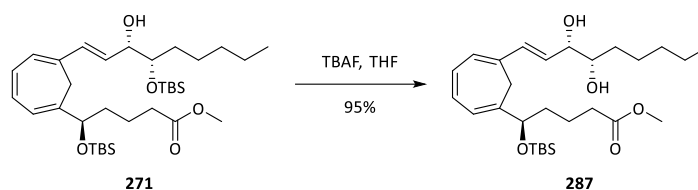
Schema 81: Entschützung der C15-Position an verschiedenen Punkten der Syntheseroute.

Es könnte sein, dass die C-H-Acidität des Protons an C15 so hoch ist, dass die Basizität von Fluorid-Ionen ausreicht, um dieses zu abstrahieren. Die Doppelbindung des dabei entstehenden Enolats steht in Konjugation zum restlichen Tetraen-System, was die Energiebarriere der Deprotonierung herabsetzen könnte. Die Endiol-Struktur **284** könnte dann bei der Aufarbeitung durch Luftsauerstoff zum Diketon **286** oxidiert worden sein (Schema 82). Ein Hydroxyketon **285**, was für das Auftreten einer Endiolstruktur **284** sprechen würde, wurde jedoch in keinem Ansatz isoliert.



Schema 82: Mögliche Entstehung der C15-Oxidationsprodukte über Endiolstruktur 284.

Parallel wurde der nach der Luche-Reduktion erhaltene Disilylether **271** unter identischen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Hierbei wurde das Diol **287** bereits nach kurzer Reaktionszeit in hoher Ausbeute erhalten (Schema 83). Auch eine Erhöhung der Fluorid-Konzentration führte jedoch nicht zur Freisetzung der C5-Hydroxylgruppe.

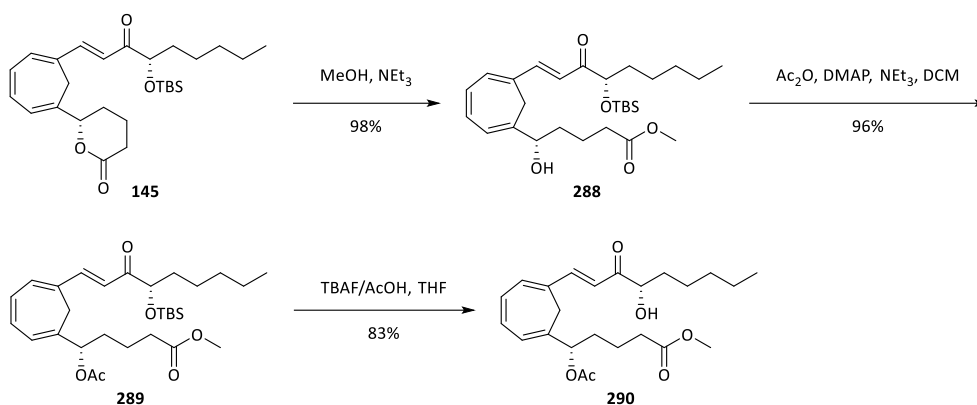


Schema 83: Entfernung der Silylschutzgruppe zum 5-*epi*-14-*epi*-LXB₄ Analogon **287**.

Die Oxidationsstufe der C14-Position scheint also ausschlaggebend für die Entstehung der C15-Oxidationsprodukte zu sein. Für die Synthese des 6,11-Methylen-LXB₄-Methylester **129** muss die Schutzgruppen-Strategie geändert werden. Die C15-OH-Gruppe muss vor der Reduktion der C14-Position geschützt werden. Es sollten Reaktionsbedingungen gewählt werden, in denen die Basizität des Fluorid-Ions herabgesetzt wird. Zusätzlich wurde gezeigt, dass der C5-Alkohol für die Silylgruppenabspaltung der C15-Position geschützt vorliegen sollte, da bei Verwendung des freien Alkohol **269** kein C15-Alkohol **281** gefunden werden konnte. Die C5-Hydroxylgruppe darf nicht als Silylether geschützt werden, da dieser am Ende der Syntheseroute nicht mehr abgespalten werden kann.

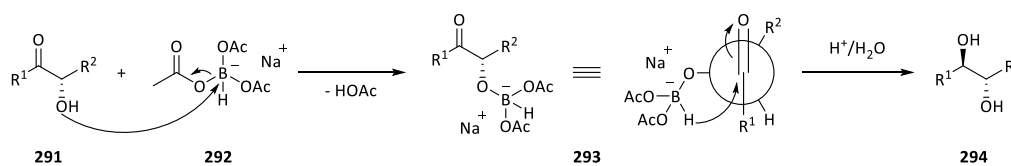
Reaktionen der 5-*nat*-Serie

Ausgehend von *Horner*-Produkt **145** wurde die δ -Lactonstruktur unter *Zemplén*-Bedingungen in den Methylester **288** überführt und die C5-Hydroxylgruppe im Anschluss als Acetat **289** geschützt (Schema 84). Der Essigsäureester sollte am Ende der Syntheseroute unter milden Bedingungen zu hydrolysieren sein. Die Abspaltung des Silylethers erfolgte im TBAF/Essigsäure-Puffersystem, wodurch das entschützte Hydroxyketon **290** in 78% Ausbeute über drei Stufen erhalten wurde. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen konnte kein C15-Oxidationsprodukt gefunden werden.



Schema 84: Vorbereitende Syntheseschritte zur Reduktion der C14 Position.

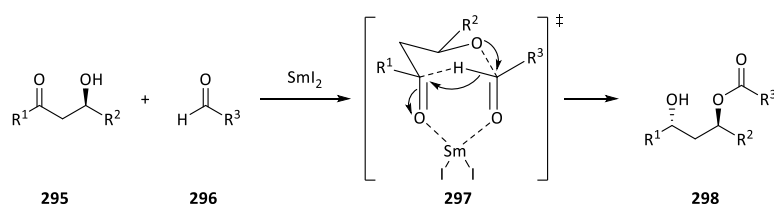
Die nun freigesetzte Hydroxylfunktion kann nun zur 1,2-Induktion und damit einer stereoselektiven Reduktion der C14-Position genutzt werden. Die Alkoholgruppe kann zur Koordination von Lewis-Säuren dienen, welche das Reduktionsmittel mitbringen. Ein solches Reduktionsmittel stellt Natrium-tri(acetoxy)-borhydrid (**292**) dar. Aus dem gemischten Anhydrid der Bor- und Essigsäure lässt sich leicht ein Acetoxysubstituent durch die Hydroxylgruppe des Substrats **291** ersetzen (Schema 85). Der Hydridübertrag auf den Carbonylkohlenstoff erfolgt dann intramolekular von derselben Seite der Hydroxylfunktion (**293**) und sollte das *anti*-Diol **294** liefern.^[181]



Schema 85: 1,2-Induktion bei Reduktion von α -Hydroxyketonen zu *anti*-Diolen.

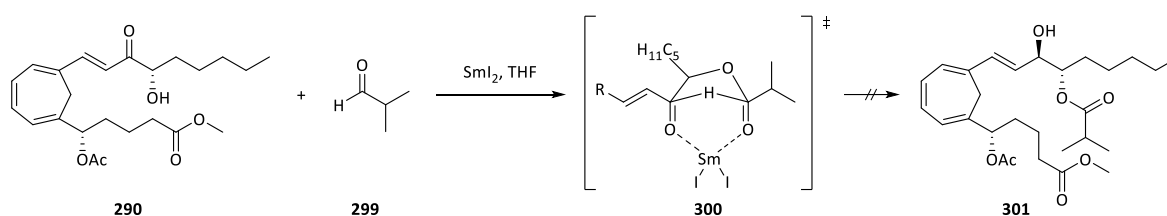
Das Hydroxyketon **290** wurde mit Natrium-tri(acetoxy)-borhydrid in Acetonitril umgesetzt.^[182] Es konnte jedoch nur das Edukt reisolieren werden. Dies könnte an der Qualität des Reagenz gelegen haben. Natrium-tri(acetoxy)-borhydrid ist stark hygroskopisch und zersetzt sich dadurch rasch. Die Einwaage erfolgte möglichst zügig in einem mit Argon befüllten Eimer, um Luftfeuchtigkeit vom Reagenz fernzuhalten. Bei der geringen Ansatzgröße und den kleinen Mengen, die eingewogen wurden, ist jedoch nicht auszuschließen, dass auch geringe Spuren von Wasser bereits zu einer Zersetzung des Reagenzes geführt haben.

In der *Evans-Tishchenko*-Reaktion wird ein ähnliches Prinzip der asymmetrischen Induktion genutzt (Schema 86).^[183] Hierbei werden β -Hydroxyketone **295** mit einem Aldehyd **296** und einer Lewis-Säure, beispielsweise Samarium(II)-iodid, umgesetzt. Über einen Bicyclo[3.3.1]-Übergangszustand **297** wird ein Hydrid vom Aldehyd auf das Keton-Carbonylzentrüm übertragen. Der Aldehyd **296** wird dabei zur Carbonsäure oxidiert und mit der Hydroxylgruppe in β -Position verestert. Es entstehen 1,3-*anti*-Diolderivate (**298**).^[184]



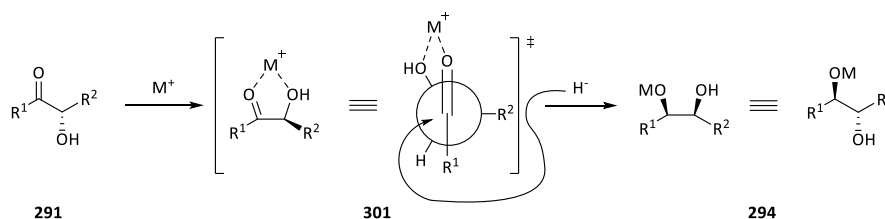
Schema 86: Asymmetrische 1,3-Induktion der *Evans-Tishchenko*-Reaktion.

Das α -Hydroxyketon **290** wurde mit *iso*-Butyraldehyd (**299**) und frisch hergestellter Samarium(II)-iodid Lösung in THF umgesetzt (Schema 87).^[185] Es kam zu keiner Reaktion, das Edukt konnte vollständig reisoliert werden. Im hier vorliegenden System handelt es sich um ein 1,2- und nicht um ein 1,3-Hydroxycarbonylverbindung, wie für *Evans-Tishchenko*-Reaktionen üblich. Für eine 1,2-Induktion müsste ein Bicyclo[3.2.1]-Übergangszustand **300** durchlaufen werden. Die Ergebnisse zeigen, dass aus einer solchen Anordnung keine Reduktion erfolgt. Unklar ist, ob ein solcher [3.2.1]-Übergangszustand aus Ringspannungsgründen nicht passiert werden kann, oder ob die Orientierung der Reaktionspartner zueinander ungünstig ist.



Schema 87: *Evans-Tishchenko*-Reaktion des Carbinols **290** über einen [3.2.1]-Übergangszustand.

Die freie Hydroxylgruppe im Carbinol **291** kann auch dazu genutzt werden, Lewis-Säuren zwischen Alkohol und Carbonylsauerstoff zu koordinieren, um einen cyclischen *Cram*-Chelat-Übergangszustand zu favorisieren. Dabei fixiert das Metall-Kation (M^+) die Substituenten über einen fünfgliedrigen Ring.^[186] Der Angriff des Hydrid-Ions erfolgt aus der Richtung des kleinsten Substituenten im Übergangszustand **301**, was zu einem 1,2-*anti*-Diol führt (Schema 88).



Schema 88: Reduktion eines chiralen α -Hydroxyketons über einen cyclischen *Cram*-Chelat-Übergangszustand.

G. Sudhakar *et al.*^[187] beschrieben in ihrer Synthese von Vatriol eine solche Reduktion mit Lithiumtriethylborhydrid als Reduktionsmittel. Das Lithium-Kation diente zur Fixierung von Carbonyl- und Hydroxylgruppe im Übergangszustand, gleichzeitig ist das Borhydrid durch die drei Ethylgruppen sterisch recht anspruchsvoll. Dadurch wird die Annäherung des Reduktionsmittels über den kleinsten Substituenten im Übergangszustand **301** weiter begünstigt. Der Einsatz von Lithiumtriethylborhydrid zur Reduktion des Hydroxyketons **290** führte jedoch zu nicht weiter charakterisierbaren Zersetzungsprodukten. Es könnte

sein, dass die Methylestergruppierung reduziert wurde, da die Reduktionskraft des eingesetzten Reagenzes hierfür auch ausreicht. Ein weiteres Reduktionsmittel, welches für ein 1,2-Induktion über einen *Cram*-Chelat-Übergangszustand oft zur Anwendung kommt, ist Zinkborhydrid.^[188] Das zweiwertige Zink-Kation koordiniert zum einen die Hydroxylgruppe und den Carbonylsauerstoff, zum anderen koordiniert es das Reduktionsmittel und bringt es in direkte räumliche Nähe zum Reaktionszentrum (Abbildung 25).

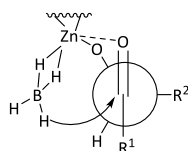
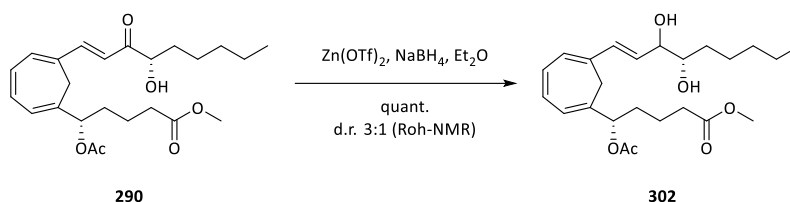


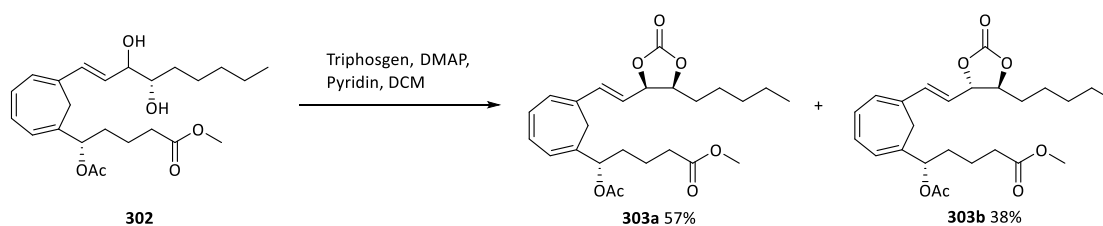
Abbildung 25: Übergangszustand der Reduktion von α -Hydroxyketonen mit Zinkborhydrid. Das Zink-Kation koordiniert an das Substrat sowie das Reduktionsmittel und bringt es in räumliche Nähe zueinander.^[188]

Da kein Zinkborhydrid zur Verfügung stand, wurde die Reduktion des Hydroxyketons **290** mit Zink(II)-triflat und Natriumborhydrid in Ether durchgeführt (Schema 89). Damit sich ein Koordinationskomplex ähnlich dem im Übergangszustand **301** ausbilden konnte, wurde zunächst das Edukt **290** mit vorher getrocknetem Zink(II)-triflat bei Raumtemperatur in Diethylether suspendiert. Dann wurde bei 0 °C Natriumborhydrid zugegeben. Da zunächst laut DC-Kontrolle nach zwei Stunden noch keine Reaktion erfolgte, wurde das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion trat ab einer Temperatur knapp unter Raumtemperatur ein, was durch eine plötzliche Entfärbung der gelben Suspension festgestellt wurde. Die Entfärbung rührt vermutlich von der Zerstörung des Akzeptorcharakters des Tetraen-Systems. Die Energie des LUMOs des Bisallylalkoholsystems **302** liegt nun höher, sodass die Energie von sichtbarem Licht nicht mehr für die Anregung ausreicht. Die Reduktion verlief quantitativ.



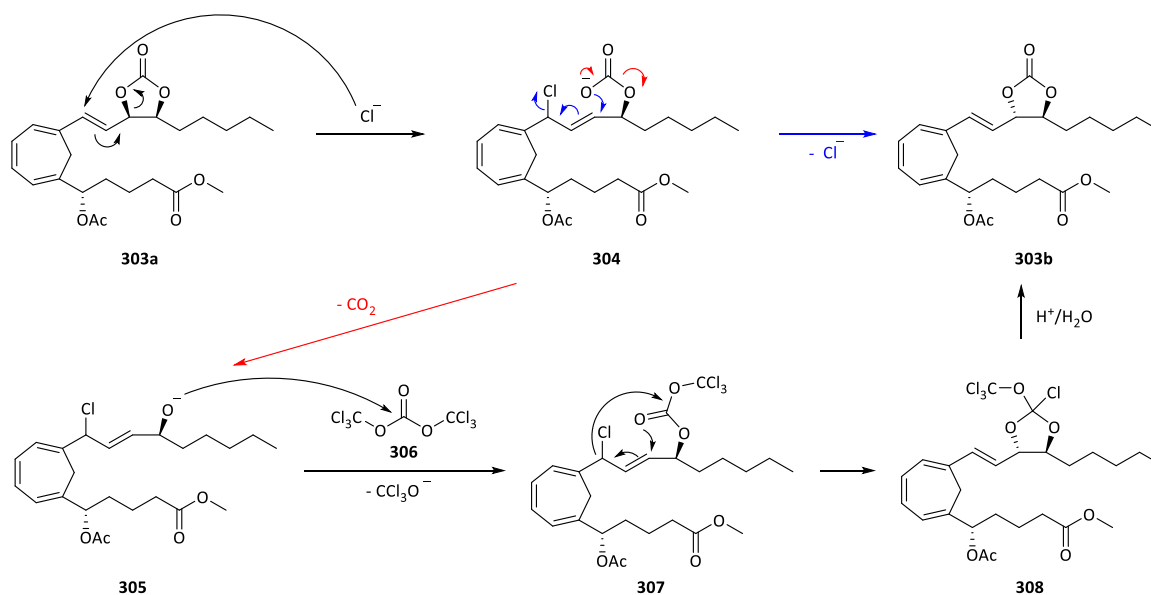
Schema 89: Reduktion des Hydroxyketons **290**.

Das Integralverhältnis der C14-Protonen im ¹H-NMR-Spektrum weist auf ein Diastereomerenverhältnis von etwa 3:1 hin. Es war jedoch nicht möglich die Diastereomere chromatographisch voneinander zu trennen. Daraufhin wurde das Isomerengemisch zum C14-C15-Carbonat umgesetzt. Die Reaktion wurde mit Triphosgen^[189] durchgeführt (Schema 90).



Schema 90: Derivatisierung des Diols zum Carbonat mittels Triphosgen.

Die Reaktion lieferte die beiden diastereomeren Carbonate **303a** und **303b**, welche säulenchromatographisch und via HPLC voneinander getrennt werden konnten. Die Ausbeuten von 57% und 38% zeigen jedoch ein abweichendes Diastereomerenverhältnis von 3:2 im Vergleich zum Rohspektrum des Diols **302**. Bei der Reaktion mit Triphosgen werden Chlorid-Ionen freigesetzt. Diese könnten als Nukleophile reagieren und das Bisallylalkoholssystem angreifen, hier im Beispiel an der C12-Position gezeigt (Schema 91). Dabei könnte es zu einer kurzzeitigen Eliminierung des Carbonats von der C14-Position kommen. Aus Zwischenstufe **304** kann entweder direkt unter Bildung des sterisch weniger gehinderten *trans*-Carbonats **303b** das Chlorid eliminiert werden (blauer Reaktionsweg). Carbonat **304** könnte ebenfalls durch Decarboxylierung zum Alkoholat **305** abregierten (roter Reaktionsweg). Nach Addition eines weiteren Moleküls Triphosgen **306** und anschließender Allylsubstitution des Chlorids (**307**), wird Intermediat **308** erhalten, das bei wässriger Aufarbeitung zum *trans*-Carbonat **303b** hydrolysiert.



Schema 91: Epimerisierung der C14-Position bei der Reaktion mit Triphosgen.

Die Stereochemie der beiden diastereomeren Carbonate **303a** und **303b** wurde über $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOE-Spektroskopie aufgeklärt. In zweidimensionalen NOESY-Spektren können nicht nur die skalaren Kopplungen zwischen Kernen über Bindungen, sondern auch der räumliche Magnetisierungstransfer über den Kern-Overhauser-Effekt dargestellt werden. Die NOE-Spektren der Carbonate **303a** und **303b** sind in Abbildung 26 und 27 dargestellt. In den Tabellen 9 und 10 sind die, für die Aufklärung der Stereochemie relevanten, Kreuzsignale aufgelistet.

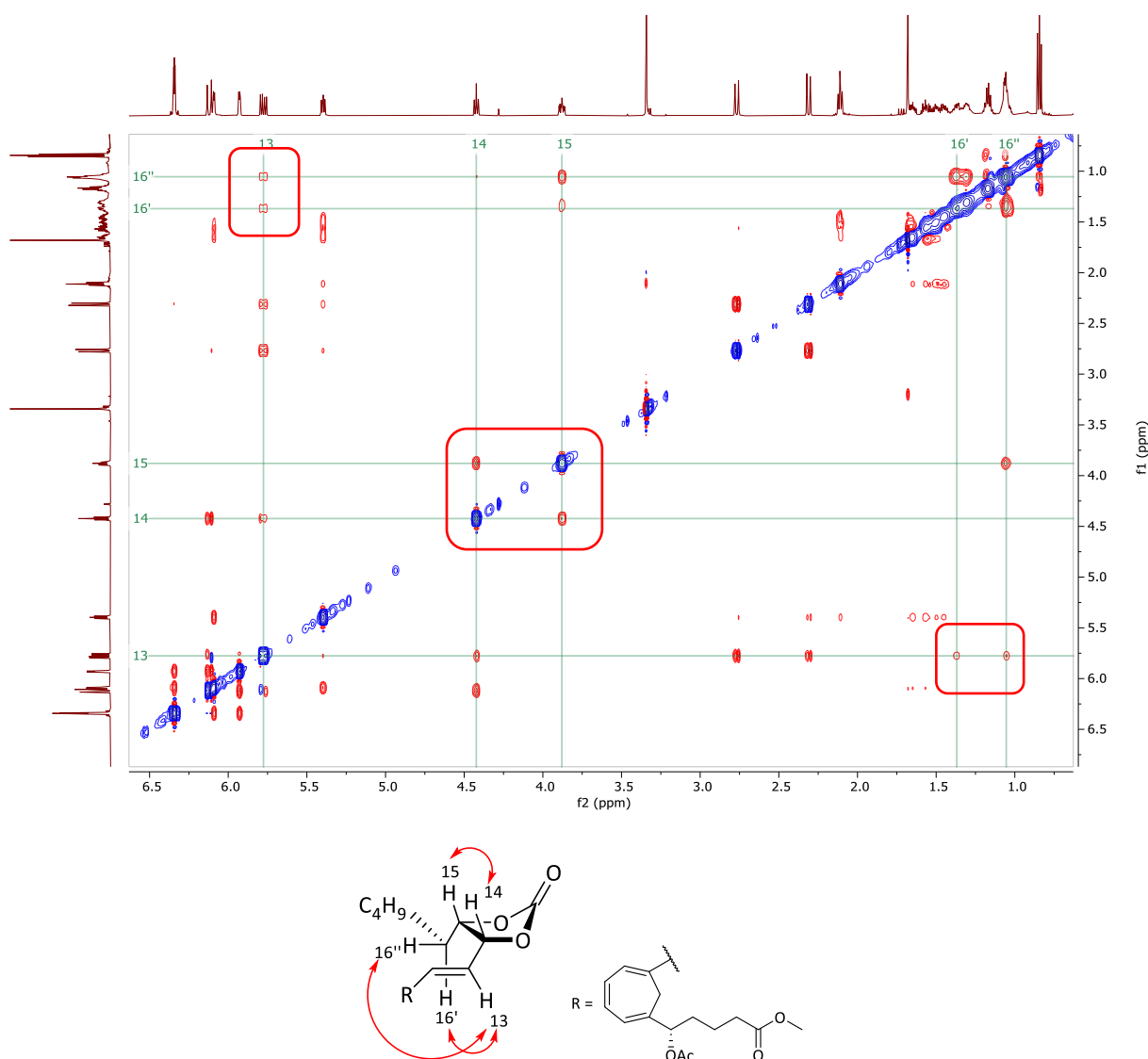
Abbildung 26: ^1H , ^1H -NOE-Spektrum des Carbonats 303a.

Tabelle 9: Einordnung der Kreuzsignale des NOE-Spektrum des Carbonats 303a im Bereich zwischen H13 und H16. o = Diagonalkontakt, C = CO-Kontakt/skalare Kopplung, N = NOE-Kontakt/räumliche Kopplung, - = kein Kontakt

		H13	H14	H15	H16'	H16''
		5.76 ppm	4.39 ppm	3.84 ppm	1.41 – 1.25 ppm	1.09 – 1.02 ppm
H13	5.76 ppm	o	C	-	N	N
H14	4.39 ppm	C	o	C / N	-	C
H15	3.84 ppm	-	C / N	o	C	C
H16'	1.41 – 1.25 ppm	N	-	C	o	C
H16''	1.09 – 1.02 ppm	N	C	C	C	o

Das Signalmuster des Carbonats **303a** weist darauf hin, dass es sich um das *cis*-ständige Carbonat, in dem die C14-Position (*R*)-konfiguriert vorliegt, handelt. Dies lässt sich aus der Kopplung des Doppelbindungsprotons H13 mit den Protonen an C16 ableiten. Die beiden Zentren sind zu weit voneinander entfernt, sodass es sich um keine skalare Kopplung über Bindungen handeln kann. Durch die

cis-Konfiguration der beiden Substituenten am Carbonat-Ringsystem kommen die Kerne in räumliche Nähe zueinander und führen so zu einem NOE-Signal.

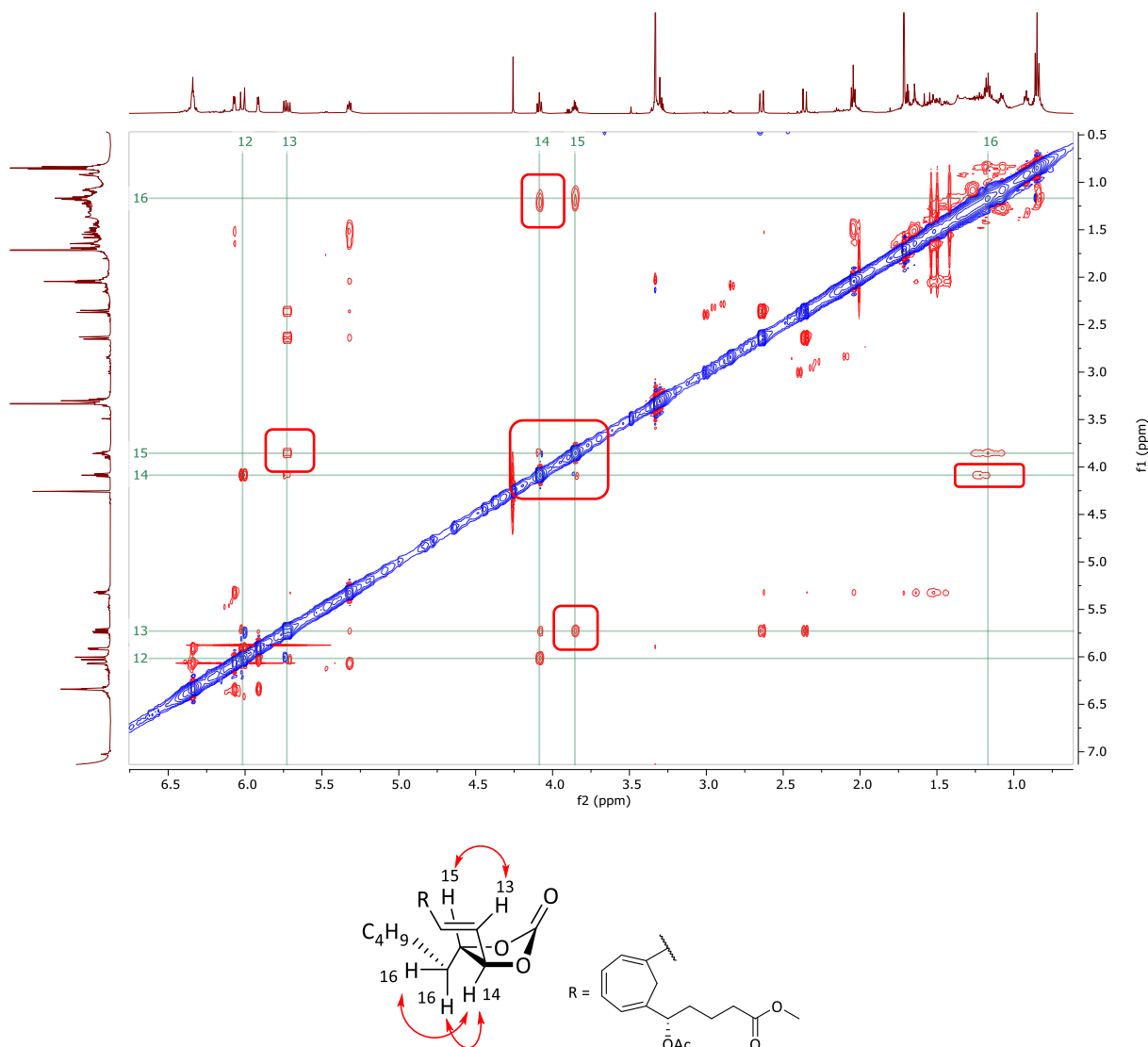


Abbildung 27: $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOE-Spektrum des Carbonats 303b.

Tabelle 10: Einordnung der Kreuzsignale des NOE-Spektrum des Carbonats 303b im Bereich zwischen H13 und H16. o = Diagonalkontakt, C = CO-Kontakt/skalare Kopplung, N = NOE-Kontakt/räumliche Kopplung, - = kein Kontakt

		H13	H14	H15	H16
		5.73 ppm	4.09 ppm	3.85 ppm	1.30 – 1.14 ppm
H13	5.73 ppm	o	C	N	-
H14	4.09 ppm	C	o	C	N
H15	3.85 ppm	N	C	o	C
H16	1.30 – 1.14 ppm	-	N	C	o

Im Vergleich dazu zeigt das NOE-Spektrum von Carbonat **303b** Signale, die auf die *trans*-Anordnung der beiden Substituenten am Fünfring hindeuten. Das C14-Zentrum ist folglich (*S*)-konfiguriert. Es existieren

Kreuzsignale von H13 und H15, sowie H14 und H16. Weiter ist eine Kopplung zwischen H13 und H16 nicht mehr zu erkennen. Im Vergleich der beiden Carbonate zeigt das Kreuzsignal zwischen H14 und H15 bei Carbonat **303a** eine weitaus intensivere Kopplung. Dieser Intensitätszuwachs lässt sich durch einen zusätzlichen NOE-Kontakt zur skalaren Kopplung über drei Bindungen erklären. Aus den Ergebnissen der NOE-Analyse lässt sich zusammenfassend die Struktur der beiden Carbonate und damit die Konfiguration des neu aufgebauten C14-Stereozentrums als C14-(*R*) für *cis*-Carbonat **303a** und C14-(*S*) für *trans*-Carbonat **303b** bestimmen (Abbildung 28).

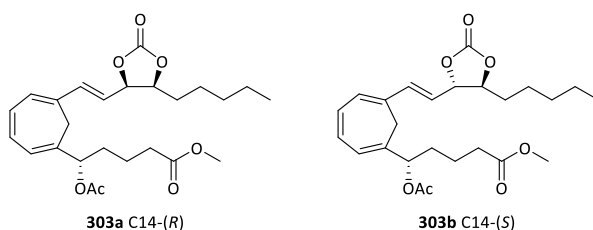
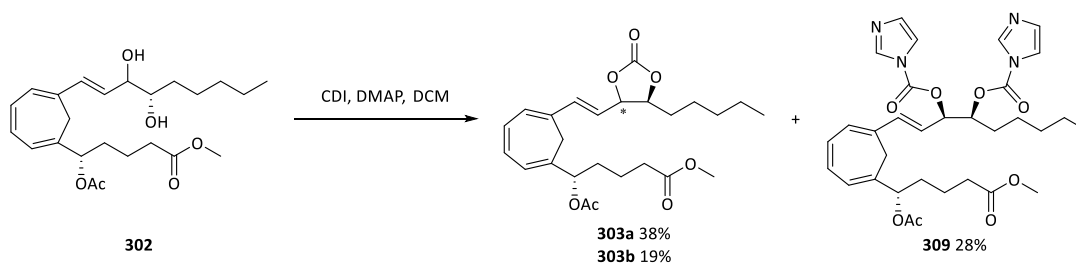


Abbildung 28: Ergebnisse der Strukturaufklärung über NOESY-Experimente.

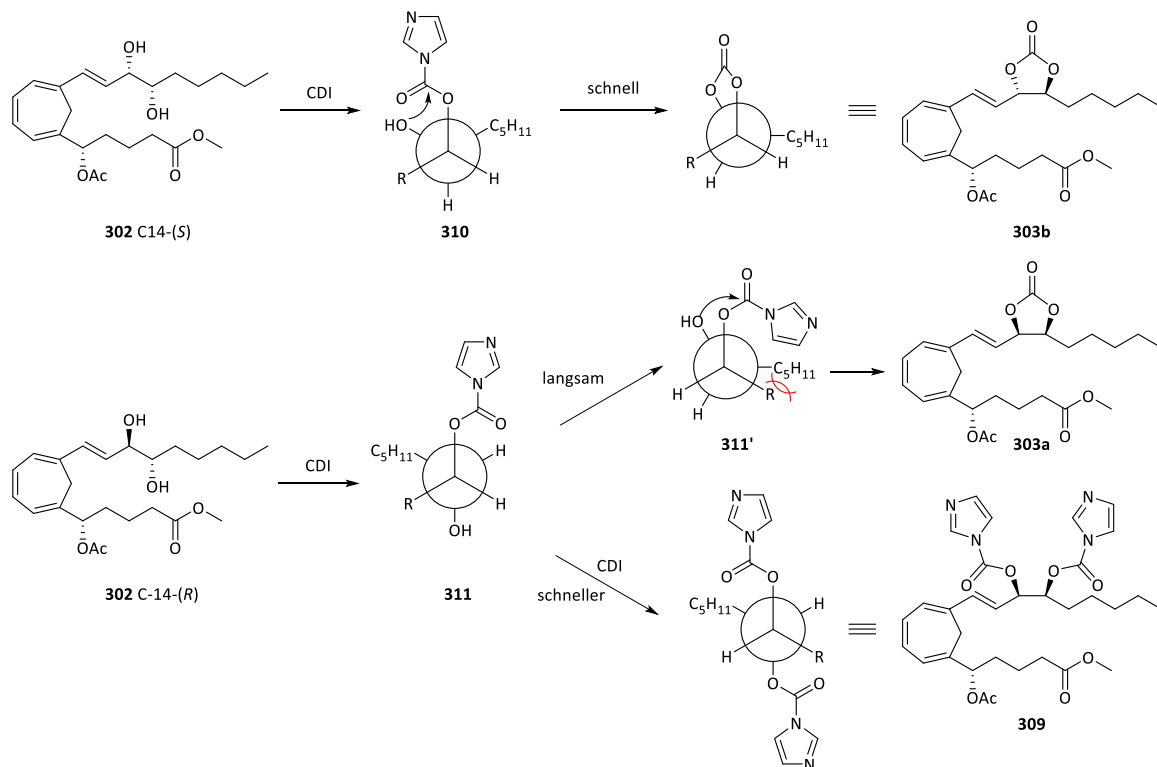
Die Reduktion der C14-Position unter Einsatz von Zink(II)-triflat und Natriumborhydrid lieferte, wie geplant, über einen *Cram*-Chelat-Übergangszustand, den C14-Alkohol in einem Verhältnis von 3:1 (NMR-Verhältnis), mit der gewünschten C14-Konfiguration im Überschuss. Die Ausbeuten der Cyclisierung zum Carbonat mittels Triphosgen zeigen jedoch einen geringen Diastereomerenüberschuss des C14-(*R*)-Alkohols. Um eine mögliche Epimerisierung durch Chlorid-Ionen zu verhindern, wurde der Aufbau der Carbonatstruktur mittels 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) versucht (Schema 92).^[190] Das bei der Reaktion freiwerdende Imidazol ist weniger nukleophil und sollte somit zu keiner Epimerisierung führen.



Schema 92: Cyclisierung des Diols **302 zum Carbonat **303** mittels CDI.**

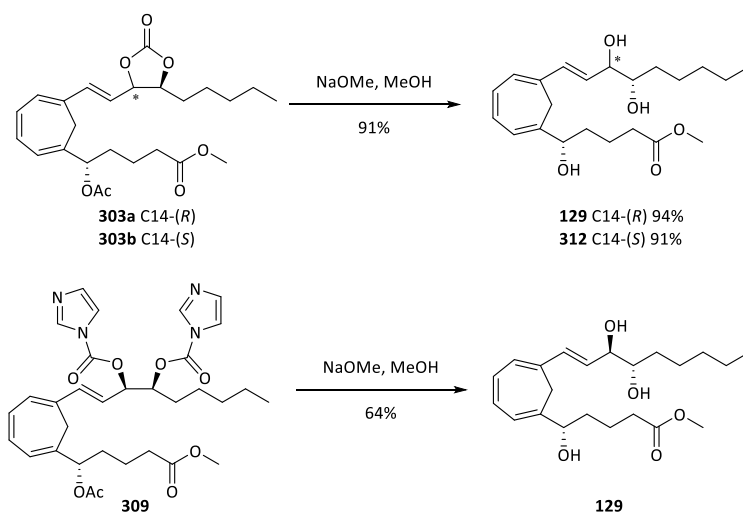
Die Reaktion mit CDI lieferte die beiden Carbonate in 38% (**303a**) und 19% (**303b**) Ausbeute. Zusätzlich wurde das Diimidazolid **309** in 28% Ausbeute isoliert. Zur Aufklärung der Struktur des Diimidazolids **309** wurde dessen Hydrolyseprodukt mit den Hydrolyseprodukten der Carbonate **303a** und **303b** verglichen. Es stellte sich heraus, dass das Diimidazolid **309** und Carbonat **303a** zum identischen Hydrolyseprodukt führten und somit geschlossen werden kann, dass die C14-Position in **309** (*R*)-konfiguriert ist. Werden die Ausbeuten von *cis*-Carbonat **303a** und Diimidazolid **309** aufaddiert, erhält man ein Produktverhältnis von 66:19 (ca. 3.5:1) bezüglich der Konfiguration der C14-Position. Dies entspricht in etwa dem im Rohspektrum des Diols **302** beobachteten Diastereomerenverhältnis von 3:1. Das Auftreten des Diimidazolids lässt durch einen langsameren Ringschluss des (14*R*)-konfigurierten Diols **302** erklären (Schema 93). Zur Bildung des

Carbonats **303a** müssen sich die großen Substituenten an C14 und C15 ekliptisch anordnen (**311'**). Durch die sterische Hinderung erfolgt die Rotation um die Einfachbindung und der Ringschluss zum *cis*-Carbonat langsamer als zum *trans*-Carbonat, in dem die großen Substituenten gestaffelt stehen (**310**). Durch die langsamere Reaktion besteht die Möglichkeit für die Zwischenstufe **311** mit einem zweiten Molekül CDI zu reagieren und damit den sterischen Hinderungen auszuweichen. Die Bildung des Diimidazolids kann durch den Verzicht auf DMAP zur Aktivierung des CDI und den exakten stöchiometrischen Einsatz von CDI unterdrückt werden. Hierbei verlängern sich jedoch die Reaktionszeiten und die Gesamtausbeute an Carbonat nimmt ab. Nach vier Tagen Reaktionszeit wurden auf diesem Weg 59% des Carbonats **303** als Epimerengemisch erhalten.



Schema 93: Entstehung des Diimidazolids aufgrund sterischer Hinderung.

In einem letzten Reaktionsschritt mussten zum Abschluss der Syntheseroute sowohl das Carbonat bzw. das Diimidazolid als auch die Acetatschutzgruppe am C5-Alkohol abgespalten werden. Dies wurde unter basischen Reaktionsbedingungen mit Natriummethanolat in Methanol erreicht (Schema 94).^[191]

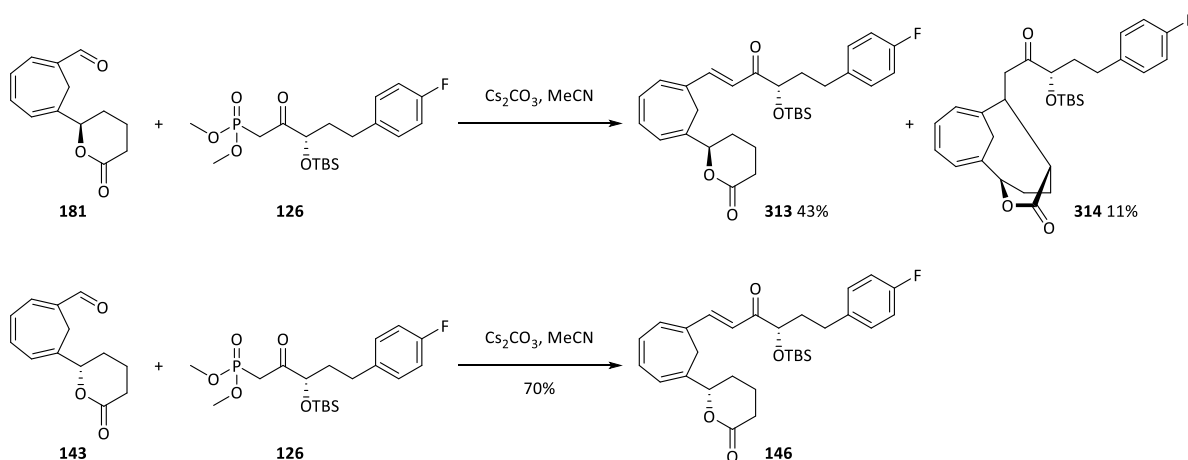


Schema 94: Abspaltung der Schutzgruppen durch Methanolyse.

Das 6,11-Methylen-LXB₄ Analogon **129** und das entsprechende C14-Epimer **312** konnten auf diesem Weg mit Ausbeuten von 64 – 94% erhalten werden. Die Methylester sind HPLC-stabil (Normalphase Nucleosil 50/5, 60% Ethylacetat/Hexan, 2 mL/min, 130 bar) und lassen sich bei –28 °C im Tiefkühlschrank lagern. Die Synthese eines isomerenreinen 6,11-Methylen-LXB₄ Analogons konnte somit erreicht und die Entwicklung einer konvergenten Syntheseroute erfolgreich abgeschlossen werden.

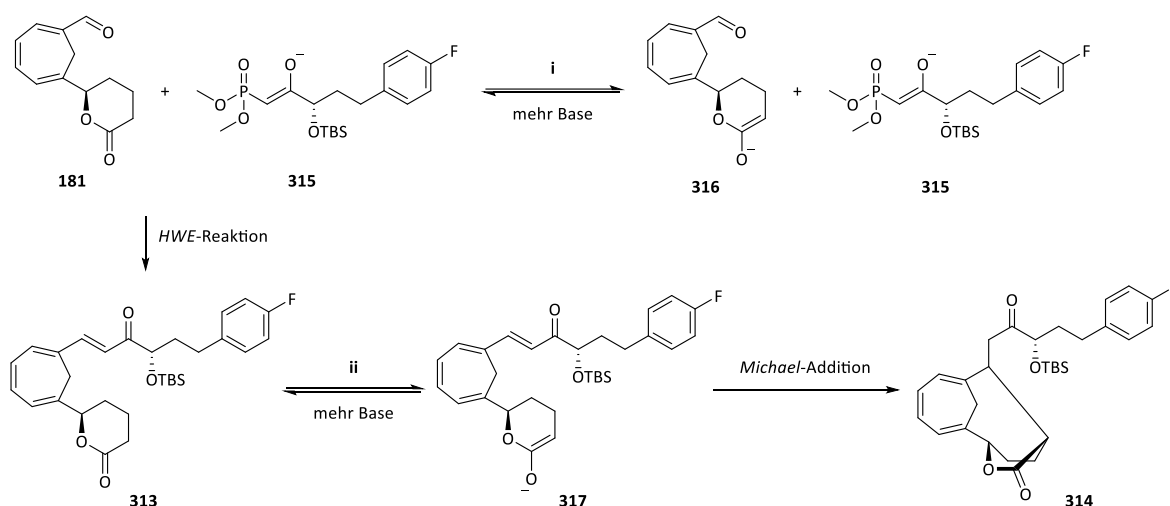
2.4.6 Synthese des ω-Aryl-6,11-Methylen-LXB₄-Methylesters

Um die Robustheit der Syntheseroute für 6,11-Methylen-LXB₄ Analoga zu prüfen, wurde als nächstes die Darstellung des ω-Aryl-Derivats **130** untersucht. Auch auf diesem Syntheseweg wurden die einzelnen Syntheseschritte zunächst mit dem C5-(R)-Epimer getestet. Die Kupplung der Aldehydbausteine **181** bzw. **143** mit dem Phosphonat **126** wurde unter den in Kapitel 2.4.5.1 entwickelten Reaktionsbedingungen mit Cäsiumcarbonat in Acetonitril durchgeführt (Schema 95).



Schema 95: HWE-Olefinierung zum Aufbau des vollständigen ω-Aryl-Kohlenstoffgerüsts.

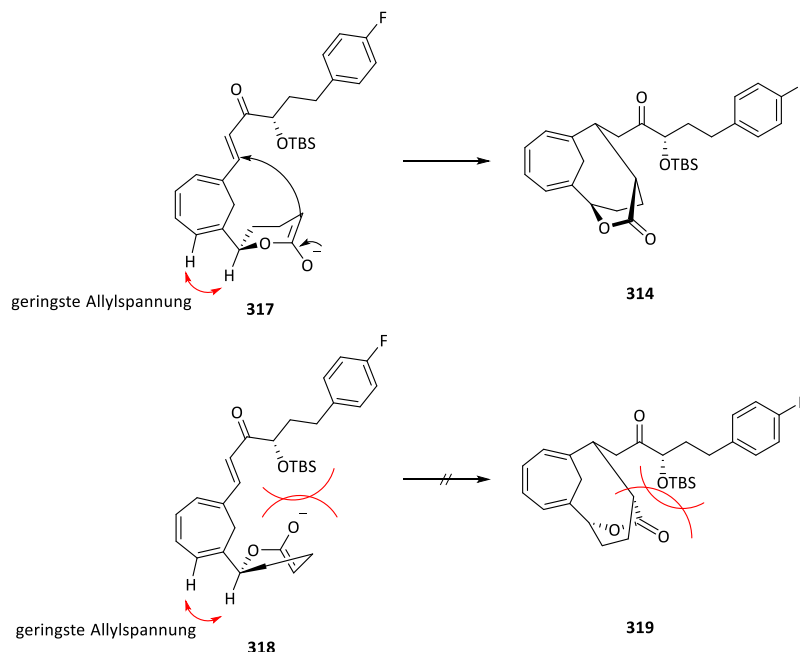
Bei der Reaktion des (*R*)-konfigurierten Aldehyds **181** wurde neben dem erwarteten *Horner*-Produkt **313** auch das Nebenprodukt **314** in 11% Ausbeute isoliert. **314** stellt das intramolekulare *Michael*-Additionsprodukt des Lacton-Enolats **317** an die neu geknüpfte Δ^{12} -Doppelbindung dar. Die Entstehung dieses Produkts ist vermutlich auf den Einsatz von mehreren Äquivalenten Cäsiumcarbonat zurückzuführen (Schema 96). Bei der Deprotonierung des Phosphonats **126** handelt es sich um eine Oberflächenreaktion, weswegen Cäsiumcarbonat im Überschuss eingesetzt werden muss. Da die Reaktion sehr lange Reaktionszeiten (sieben Tage) in Anspruch nimmt und dabei nie vollständig abläuft, wurde vermutet, dass die Oberfläche des Cäsiumcarbonats mit der Zeit passiviert und es so zu einem Stillstand der Reaktion kommt. Durch die Zugabe einer größeren Menge an Cäsiumcarbonat wurde versucht die Reaktion am Laufen zu halten. Trotz erhöhter Basenkonzentration kam es jedoch nicht zum erhofften vollständigen Ablaufen der Reaktion. Es wurde stets kein vollständiger Umsatz erreicht. Zusätzlich wurde das Nebenprodukt **314** erhalten, dessen Entstehung durch verschobene Säure-Base-Gleichgewichte erklärt werden kann. In der *HWE*-Reaktion soll das deprotonierte Phosphonat **315** mit dem Aldehyd **181** zum α,β -ungesättigten Keton **313** reagieren. Wird ein größerer Überschuss an Base eingesetzt, können die α -ständigen Protonen des δ -Lactons **181** im Gleichgewicht ebenfalls abstrahiert werden. Der in Gleichgewicht **i** gebildete deprotonierte Aldehyd **316** sollte keine *HWE*-Reaktion mehr eingehen können, da hierfür ein Anion mit einem Anion angegriffen werden müsste. Wenn die Deprotonierung des Lactons **181** schneller als die *HWE*-Reaktion erfolgt, wird ein deaktiviertes Lactonenolat **316** erhalten, was den beobachteten „Stillstand“ der Reaktion erklärt. Die erhöhten Basenkonzentrationen begünstigen aber nicht nur die Bildung des Lactonenolats **316**. Zusätzlich wird Gleichgewicht **ii** in Richtung des Lacton-Enolats **317** verschoben. Das Lacton-Enolat **317** kann intramolekular das in der *HWE*-Reaktion neu gebildete *Michael*-System angreifen und zu Nebenprodukt **314** abreagieren.



Schema 96: Intramolekulare *Michael*-Addition bei zu hohen Basenüberschuss in *HWE*-Reaktion.

Die *HWE*-Reaktion des (*S*)-Aldehyds **143** mit dem Phosphonat **126** mit lieferte das ungesättigte Keton **146** in 70% Ausbeute ohne weitere Nebenprodukte. Dies könnte an der geringeren Basenkonzentration von nur zwei Äquivalenten Cäsiumcarbonat liegen, die in diesem Ansatz eingesetzt wurden. Eine weitere Hypothese

ist, dass die Konfiguration der C5-Position Einfluss auf den Verlauf der *HWE*-Reaktion nehmen kann. Die epimeren Lactonenolate **317** und **318** nehmen vermutlich die Vorzugskonformation ein, in welcher die Wasserstoffatome an C5 und C7 in einer Ebene stehen und damit die Allylspannung minimiert wird (Schema 97).^[192,193] Im C5-(*S*)-Enollacton **318** könnte es zu repulsiven Wechselwirkungen zwischen dem Lacton-Carbonylsauerstoff und der OTBS-Gruppierung in C15-Position kommen, wodurch eine Annäherung an das *Michael*-System und der nukleophile Angriff erschwert wird.



Schema 97: Hypothese zum unterschiedlichen Reaktionsverhalten der C5-epimeren Enollactone **317 und **318**.**

Es ist ebenfalls auffällig, dass bei der *HWE*-Reaktion mit dem C5-(*S*)-konfigurierten Aldehyd **143** stets höhere Ausbeuten als beim Einsatz des (*R*)-Aldehyds **181** erhalten wurden. Geht man auch hier von der Vorzugskonformation mit der geringsten Allylspannung aus, kann es sein, dass die Wasserstoffe der C3 und C4-Position des (*R*)-Aldehyds **181** im Vergleich zur Lactonfunktion im (*S*)-Aldehyd **143** den nukleophilen Angriff auf die C12-Position sterisch erschweren (Abbildung 29).

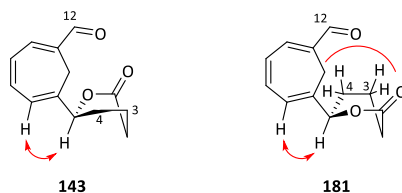
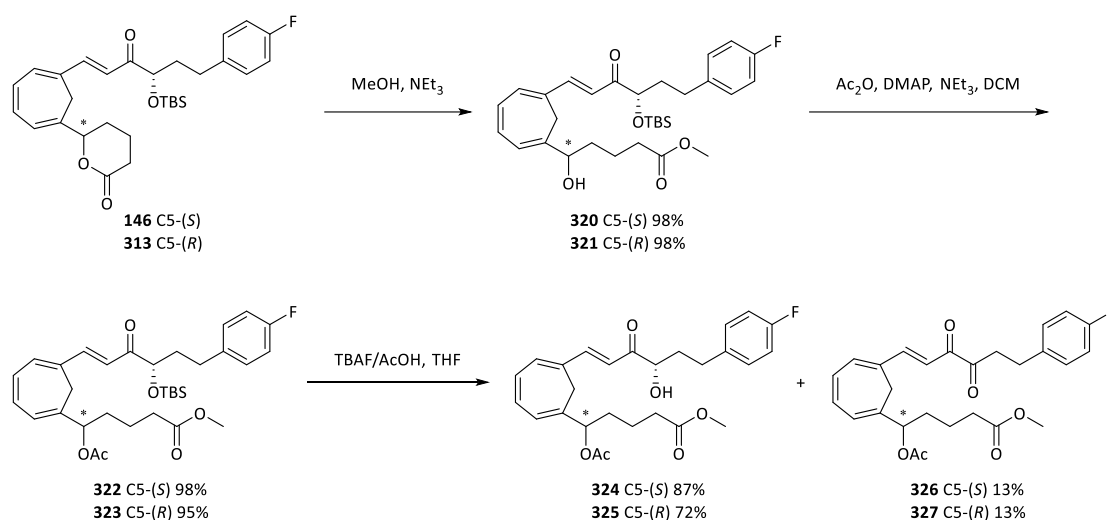


Abbildung 29: Einfluss des C5-Stereozentrums auf *HWE*-Reaktion.

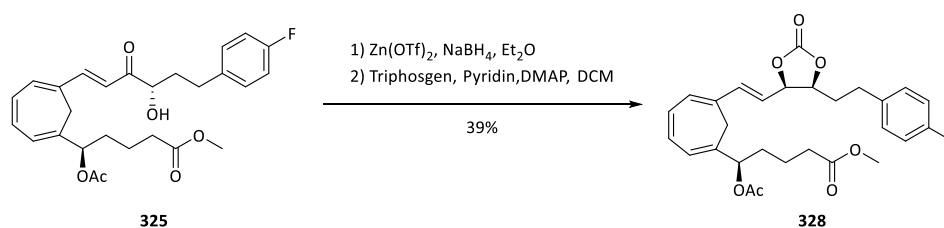
Im Anschluss an die *HWE*-Reaktion wurde die δ -Lactonstruktur unter *Zemplén*-Bedingungen in den Methylester **320/321** überführt und die C5-Hydroxylgruppe als Acetat **322/323** geschützt. Die Abspaltung der TBS-Schutzgruppe wurde mit einem TBAF/Essigsäure 1:1-Gemisch in THF erreicht. Auf diesem Weg konnten die für die C14-Reduktion benötigten Hydroxyketone **324** und **325** über drei Stufen in 84% bzw. 67% Ausbeute gewonnen werden (Schema 98). Obwohl bei der Abspaltung der Silylschutzgruppe Essigsäure zum Puffern der Fluorid-Ionen eingesetzt wurde, konnten die C15-Oxidationsprodukte **326** und

327 isoliert werden. Da die Ansatzgröße dieser Reaktion sehr klein war, könnte es bei der Durchführung zu Pipettierfehlern der Essigsäure gekommen sein. Durch zu wenig Essigsäure könnte die Basizität der Fluorid-Ionen für die Enolisierung des Hydroxyketons wieder ausgereicht haben (vgl. Kapitel 2.4.5.2).



Schema 98: Vorbereitung des ω -Aryl-Kohlenstoffgerüsts auf C14-Reduktion.

Das C14-Stereozentrum sollte wieder mit Zink(II)-triflat und Natriumborhydrid unter *Cram*-Chelat-Kontrolle aufgebaut werden. Es wurde zunächst das C5-(*R*)-Derivat **325** umgesetzt (Schema 99). Aufgrund der Ansatzgröße wurde auf die Isolierung des Diol-Zwischenprodukts verzichtet und das Rohprodukt direkt zum C14-C15-Carbonat **328** umgesetzt. Für die Synthese des Carbonats **328** wurde Triphosgen als Reagenz gewählt. Zur Unterdrückung der Epimerisierung der C14-Position durch den freiwerdenden Chlorwasserstoff, wurde die Konzentration an Pyridin erhöht, um die Chlorid-Ionen als Pyridiniumsalz vollständig zu fällen. Das Carbonat **328** wurde mit einer Ausbeute von 39% über zwei Stufen erhalten. Es wurde kein weiteres Diastereomer detektiert.



Schema 99: Reduktion der C14-Position und anschließende Cyclisierung zum Carbonat **328**.

Die Struktur des Carbonats **328** wurde über NOESY-Experimente aufgeklärt. Abbildung 30 zeigt das NOE-Spektrum, in dem zu erkennen ist, dass es zur Kopplung der Protonen an C13 und C16 kommt. Ein solches Kreuzsignal ist nur durch eine räumliche und keine skalare Kopplung möglich. Dies lässt schließen, dass es sich bei Carbonat **328** um das *cis*-konfigurierte Diastereomer handelt. Diese Annahme wird durch das sehr intensive Kreuzsignal der Protonen an C14 und C15 unterstützt. Die beiden Protonen zeigen eine skalare Kopplung über drei Bindungen hinweg, welche durch die räumliche Nähe zueinander intensiviert wird. Des Weiteren wird keine Kopplung zwischen H13 und H15 sowie H14 und H16 detektiert, wodurch vermutet werden kann, dass sie auf unterschiedlichen Seiten des Ringsystems liegen.

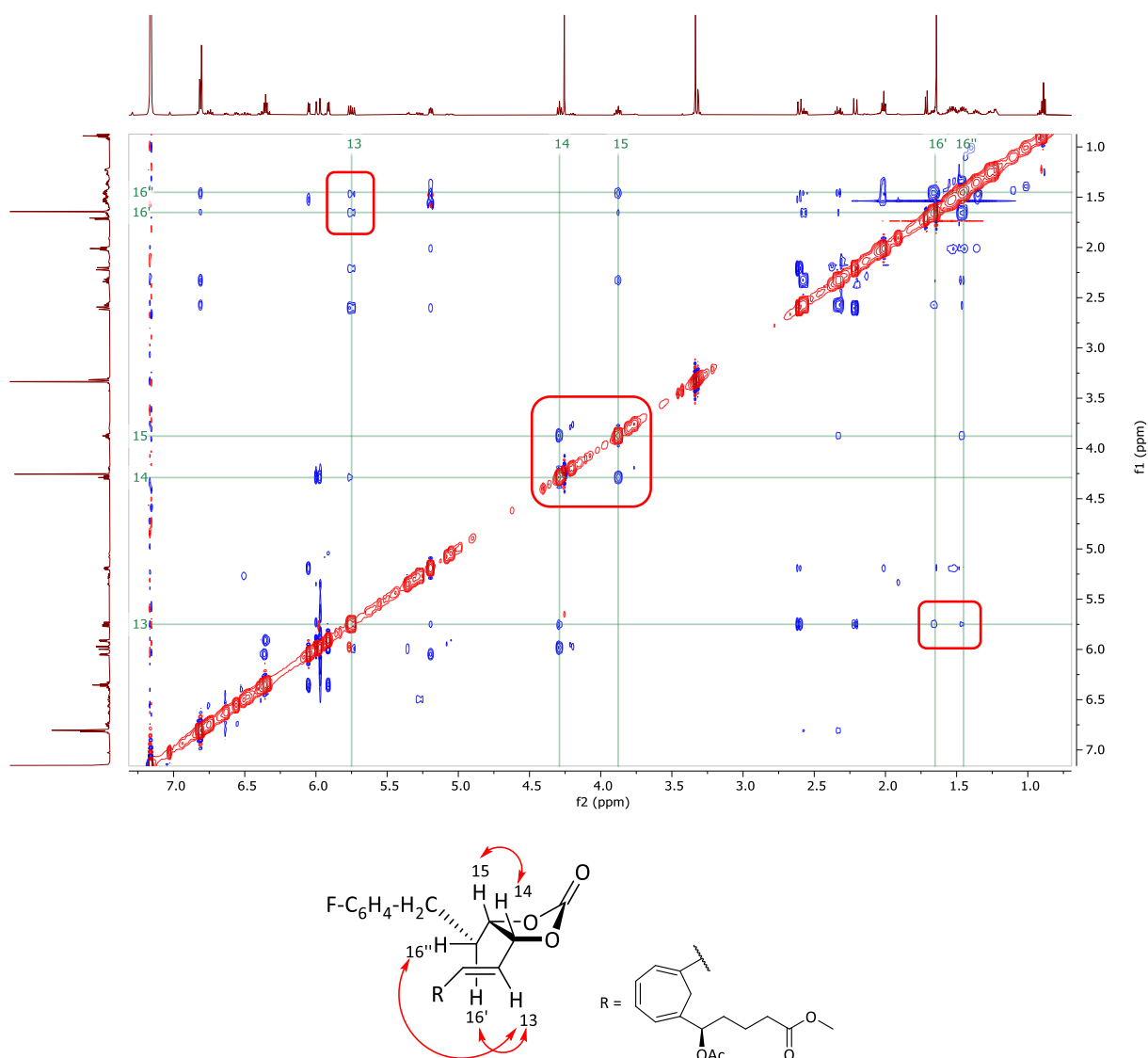


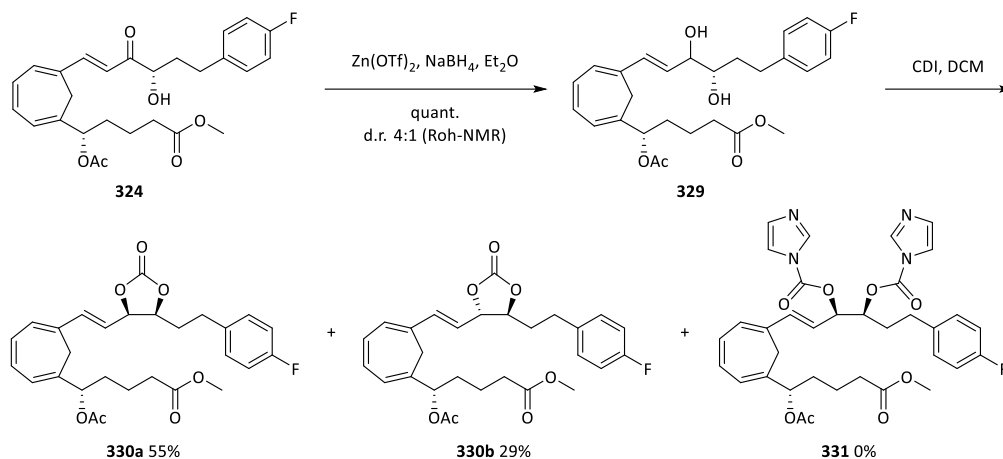
Abbildung 30: NOE-Spektrum des Carbonats 328.

Tabelle 11: Einordnung der Kreuzsignale des NOE-Spektrum des Carbonats 328 im Bereich zwischen H13 und H16. o = Diagonalkontakt, C = CO-Kontakt/skalare Kopplung, N = NOE-Kontakt/räumliche Kopplung, - = kein Kontakt

		H13	H14	H15	H16'	H16''
		5.75 ppm	4.29 ppm	3.88 ppm	1.71 – 1.60 ppm	1.49 – 1.41 ppm
H13	5.75 ppm	o	C	-	N	N
H14	4.29 ppm	C	o	C / N	-	-
H15	3.88 ppm	-	C / N	o	C	C
H16'	1.71 – 1.60 ppm	N	-	C	o	C
H16''	1.49 – 1.41 ppm	N	-	C	C	o

Die Interpretation der beobachteten Kreuzsignale ist in Tabelle 11 zusammengefasst. Alle Ergebnisse deuten darauf hin, dass die C14-Position im Carbonat **328** (*R*)-konfiguriert ist. Die Reduktion des Hydroxyketons **325** verlief demnach stereoselektiv und eine Epimerisierung während der Cyclisierung zum Carbonat wurde nicht gefunden.

Die Reduktion des C5-(*S*)-Derivats **324** wurde ebenfalls mit Zink(II)-triflat und Natriumborhydrid durchgeführt. Das Diol **329** wurde anschließend mittels CDI zu den Carbonaten **330a** und **330b** umgesetzt (Schema 100). Bei der Reaktion mit CDI wurde auf den Einsatz von DMAP verzichtet, wodurch die Bildung eines Diimidazolid **331** verhindert wurde. Die Carbonate **330a** und **330b** konnten via Säulenchromatographie und HPLC voneinander getrennt werden.



Schema 100: Reduktion des Hydroxyketons **324** und Synthese der Carbonate **330a** und **330b**.

Die NOESY-Analyse der Carbonate **330a** und **330b** zeigte, dass es sich bei Carbonat **330a** um den C14-(*R*)-konfigurierten Alkohol und bei Carbonat **330b** um den (*S*)-Alkohol handelt (Abbildung 31 und 32, sowie Tabelle 12 und 13).

Tabelle 12: Einordnung der Kreuzsignale des NOE-Spektrum des Carbonats **330a** im Bereich zwischen H13 und H16. o = Diagonalkontakt, C = CO-Kontakt/skalare Kopplung, N = NOE-Kontakt/räumliche Kopplung, - = kein Kontakt

		H13	H14	H15	H16'	H16''
		5.70 ppm	4.32 ppm	3.85 ppm	1.68 – 1.56 ppm	1.25 ppm
H13	5.70 ppm	o	C	-	N	N
H14	4.32 ppm	C	o	C / N	-	-
H15	3.85 ppm	-	C / N	o	C	C
H16'	1.68 – 1.56 ppm	N	-	C	o	C
H16''	1.25 ppm	N	-	C	C	o

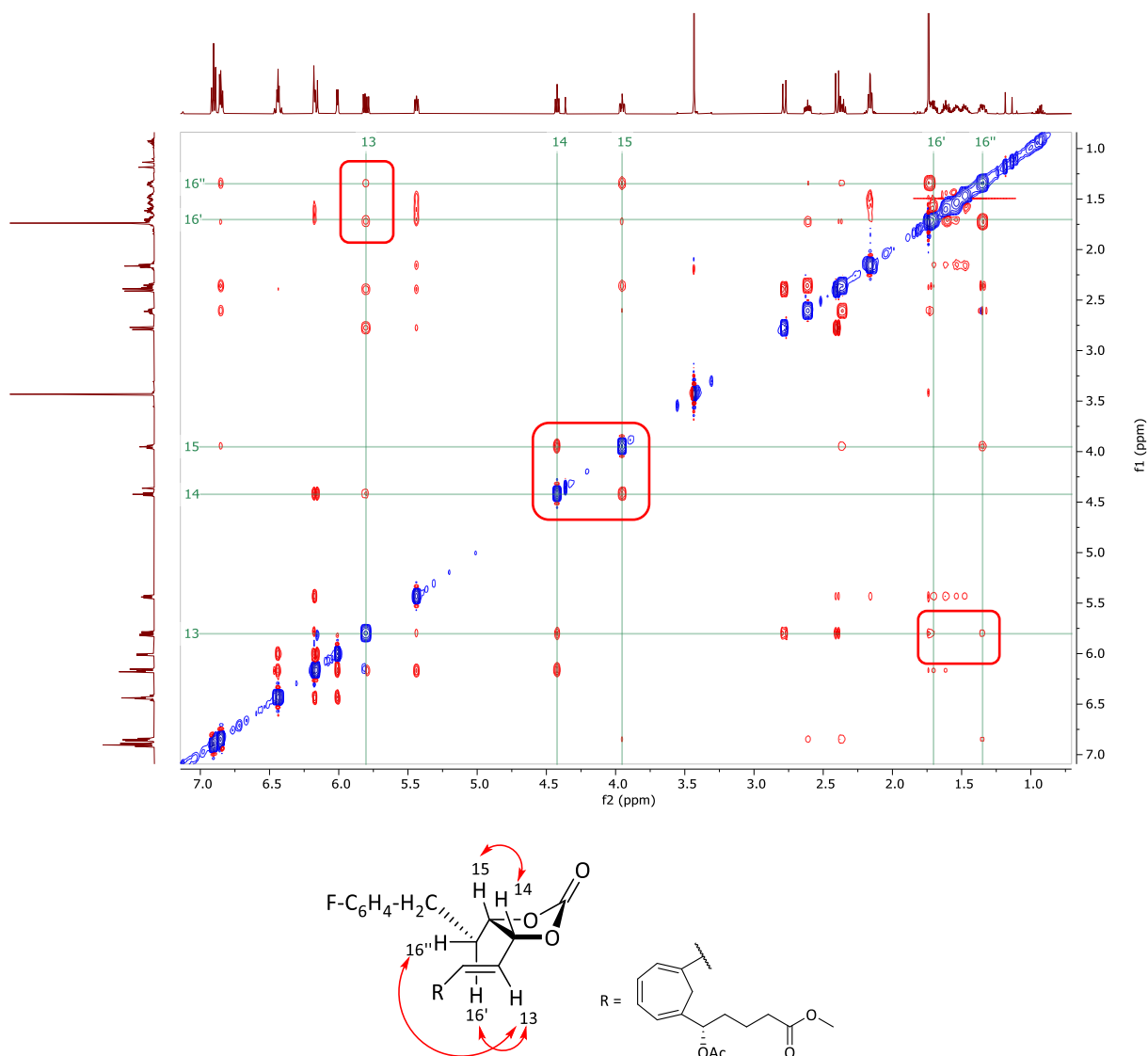
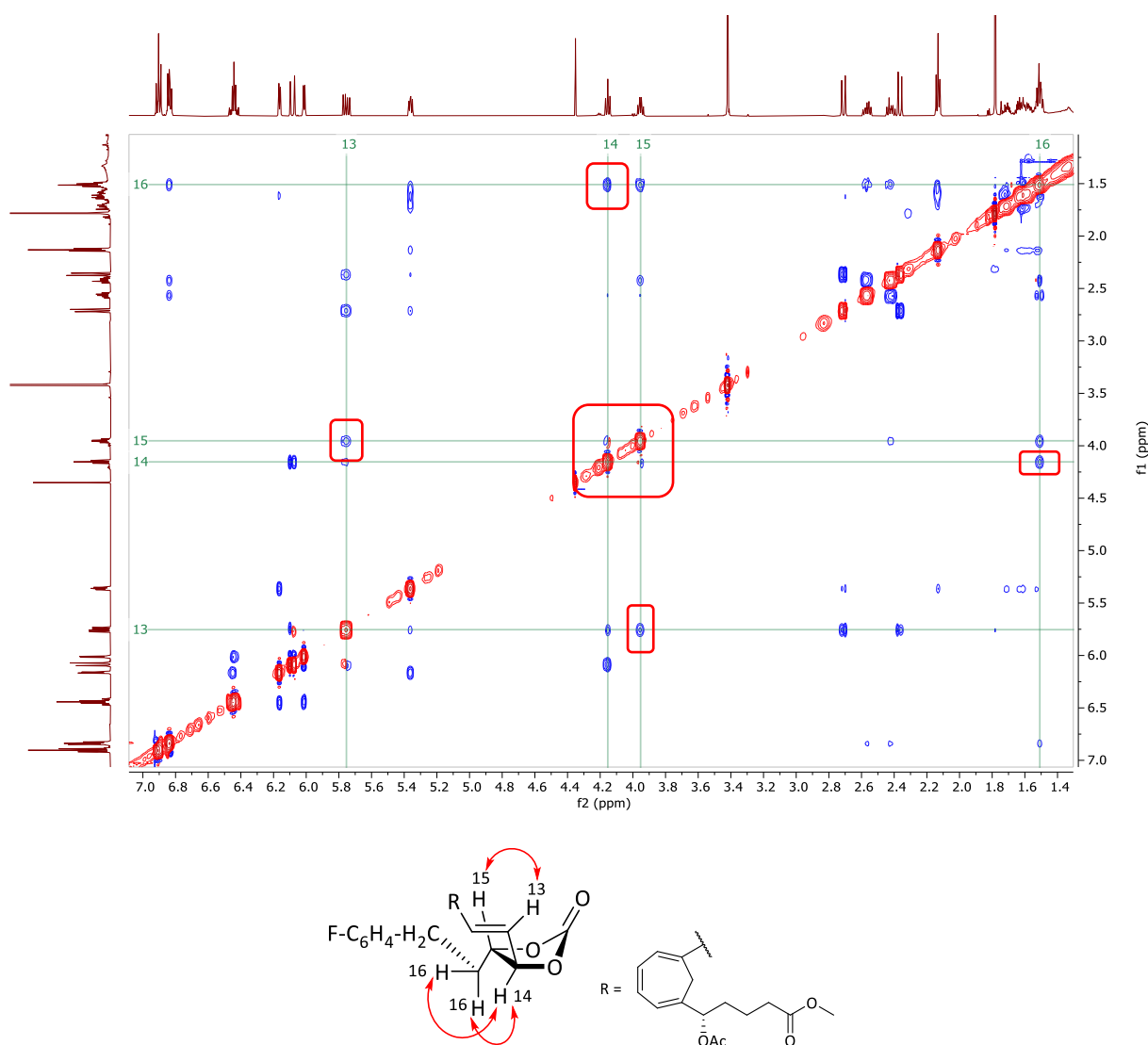


Abbildung 31: NOE-Spektrum des Carbonats 330a.

Im Vergleich der NOE-Spektren der Carbonate **330a** und **330b** wird der Zuwachs an Kopplungsintensität durch räumliche Nähe von Protonen nochmals verdeutlicht. Die Protonen an C14 und C15 zeigen ein weitaus schwächeres Kreuzsignal bei Carbonat **330b**, da hier nur die skalare Kopplung über einen Bindungsabstand von drei Bindungen zutragen kommt. Im *cis*-ständigen Carbonat **330a** wird die Kopplung durch den Kern-*Overhauser*-Effekt deutlich verstärkt.

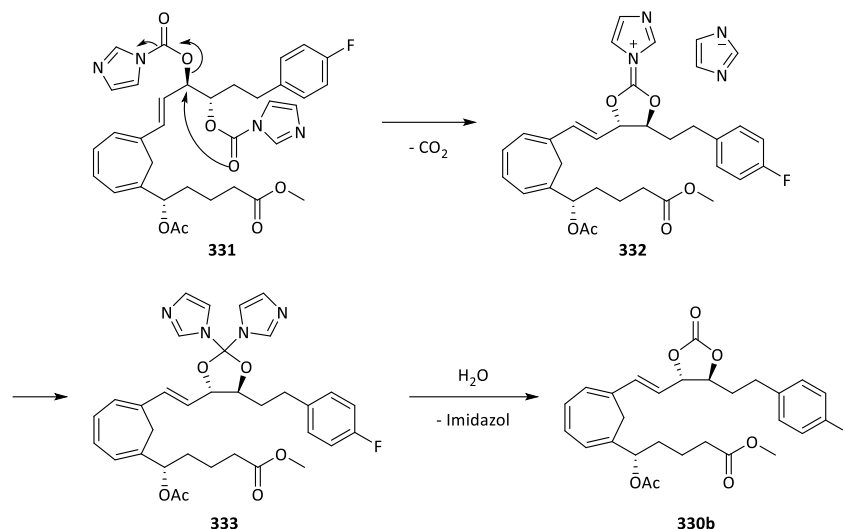
Tabelle 13: Einordnung der Kreuzsignale des NOE-Spektrum des Carbonats 330b im Bereich zwischen H13 und H16. o = Diagonalkontakt, C = CO-Kontakt/skalare Kopplung, N = NOE-Kontakt/räumliche Kopplung, - = kein Kontakt

		H13	H14	H15	H16
		5.65 ppm	4.05 ppm	3.85 ppm	1.46 – 1.38 ppm
H13	5.65 ppm	o	C	N	-
H14	4.05 ppm	C	o	C	N
H15	3.85 ppm	N	C	o	C
H16	1.46 – 1.38 ppm	-	N	C	o

Abbildung 32: NOE-Spektrum des Carbonats **330b**.

Durch die Reduktion des Hydroxyketons **324** und die Trennung der Diastereomere in Form ihrer Carbonate **330** konnte das Stereozentrum an C14 in einem Verhältnis von etwa 2:1 zugunsten des gewünschten (*R*)-Alkohols gewonnen werden. Dieses Verhältnis weicht jedoch vom Diastereomerenverhältnis des Diols **329** ab. Im Roh-NMR nach der Reduktion konnte hier ein Integralverhältnis von 4:1 detektiert werden. Es muss also zu einer Epimerisierung unter den Reaktionsbedingungen des Ringschlusses gekommen sein. Um die Bildung eines Diimidazolds **331** zu verhindern, wurde auf den Einsatz von DMAP zur Aktivierung des CDIs verzichtet. Um die Reaktionszeiten aber möglichst kurz zu halten und Zersetzungsreaktionen zu minimieren wurde die Konzentration an CDI erhöht. Dadurch könnte es auch zur Bildung einer Diimidazolidstruktur **331** gekommen sein (Schema 101). Die C14-Hydroxylgruppe wurde so in eine gute Fluchtgruppe überführt, welche vom Carbonylsauerstoff der C15-Oxycarbonylfunktion unter Abspaltung von Kohlenstoffdioxid substituiert werden könnte. Die Substitution führt zum *trans*-ständigen Iminium-Ion **332**. Dieses kann entweder direkt durch wässrige Aufarbeitung in *trans*-Carbonat **330b**

überführt werden, oder intermediär Orthokohlensäurederivat **333** bilden, welches bei wässriger Aufarbeitung ebenfalls zum Carbonat **330b** hydrolysiert.



Schema 101: Mögliche Epimerisierung des C14-Zentrums über Diimidazolidstruktur.

Interessanterweise scheint die Konfiguration des C5-Stereozentrums auch Einfluss auf die Reduktion der C14-Carbonylfunktion zu nehmen. Bei der Reduktion des C5-(*R*)-Derivats **325** wurde nur der C14-(*R*)-konfigurierte Alkohol erhalten. In der Reduktion des C5-(*S*)-Hydroxyketons **324** resultierte ein Epimerengemisch im 4:1-Verhältnis (Roh-NMR). Auch hier orientieren sich wahrscheinlich die Wasserstoffatome an C5 sowie C12 in eine Ebene mit den Wasserstoffen an C7 und C10, damit eine möglichst geringe Allylspannung herrscht (Abbildung 33).^[192,193] Dadurch kann sich im C5-(*R*)-Derivat **325** die C1-C5-Kohlenstoffkette in Richtung des C14-Zentrums anordnen, wodurch die *Re*-Seite für den nukleophilen Angriff abgeschirmt werden würde (**334**). So käme es nur noch zu einem Angriff von der *Si*-Seite und damit zur Bildung des C14-(*R*)-Alkohols als einziges Diastereomer. Im C5-(*S*)-Derivat **324** kann sich die *O*-Acetylgruppe in Richtung C14-Carbonylzentrum orientieren (**335**). Diese ist sterisch weniger anspruchsvoll als die C1-C4-Kette, die *Re*-Seite wird weniger stark abgeschirmt und es könnte so zusätzlich zur Bildung des C14-(*S*)-Alkohols kommen. Um zu überprüfen, ob es sich um sterische Effekte handelt, könnte anstelle eines Acetats ein Butyrat oder ein *iso*-Valeriansäureester als Schutzgruppe des C5-Alkohols eingesetzt werden. Die längere Seitenkette der Acylgruppe sollte dann einen analogen Effekt ausüben und die *Re*-Seite sterisch abschirmen.

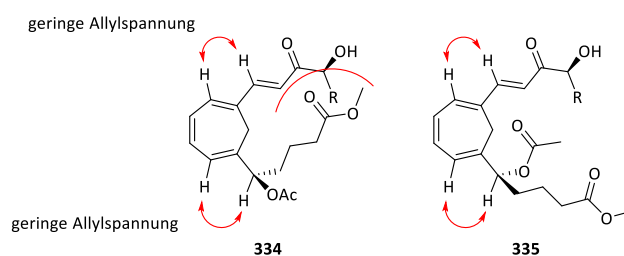
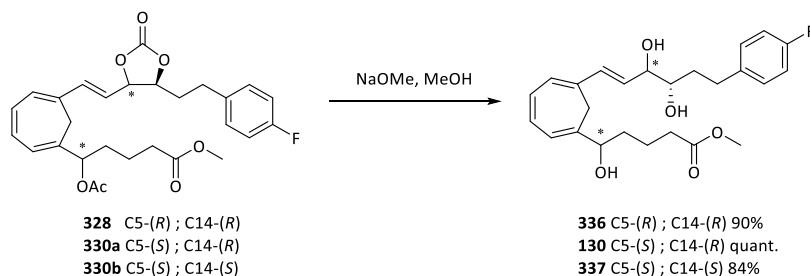


Abbildung 33: Einfluss der C5-Konfiguration auf den stereochemischen Verlauf der C14-Reduktion.

Im letzten Reaktionsschritt wurde die Carbonatstruktur sowie die Acetatgruppe unter Einsatz von Natriummethanolat abgespalten (Schema 102). Bei der Aufarbeitung wurde auf milde Bedingungen geachtet, damit sich die Produkte nicht zersetzen. So wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck bei einer Wasserbadtemperatur von maximal 30 °C entfernt. Die Apparaturen wurden stets mit Argon geflutet, sodass es zu keiner Oxidation der Endprodukte durch Luftsauerstoff kam. Das ω -Aryl-6,11-Methylen-LXB₄ Analogon **130** sowie dessen C5-Epimer **336** und C14-Epimer **337** konnte mit 84%iger bis quantitativer Ausbeute gewonnen werden.



Schema 102: Methanolysen des C5 Acetats und der C14,C15-Carbonatstruktur.

Es wurde gezeigt, dass die entwickelte Syntheseroute robust ist und für die Darstellung weiterer 6,11-Methylen-LXB₄ Analoga genutzt werden kann.

2.5 Zusammenfassung und Ausblick

2.5.1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde, basierend auf den Ergebnissen von A. Nava^[85] und A. Duymaz,^[78] eine konvergente Syntheseroute für 6,11-Methylen-Lipoxin B₄-Analoga entwickelt. Nach dem Prinzip des Baukastensystems wurden einzelne Synthesebausteine dargestellt, die variabel miteinander kombiniert werden konnten. Dies zeigt eine hohe Flexibilität des Synthesewegs, sodass dieser für die Darstellung einer großen Vielfalt an LBX₄ Analoga genutzt werden kann. Durch den retrosynthetischen Schnitt an der Δ^{12} -Doppelbindung, wurde das Kohlenstoffgerüst in einen Aldehydbaustein und einen Phosphonatbaustein zerlegt. Die Aldehydbausteine bestehen aus einem 1,6-substituierten Cycloheptatrien, dessen Substituenten über eine *Friedel-Crafts*-ähnliche Acylierung eingeführt wurden. Das Stereozentrum an C5 konnte aus racemischer Reduktion und anschließender chiraler HPLC-Trennung aufgebaut werden. Das Stereozentrum an der späteren C15-Position in den Phosphonatbausteinen wurde durch eine auxiliarkontrollierte asymmetrische Hydroxylierung generiert. Nach Kupplung der Bausteine in einer *HWE*-Olefinierung musste zuletzt noch das C14-Stereozentrum in einer selektiven Reduktion eingestellt werden. Die retrosynthetischen Schnitte sowie der Aufbau der Stereozentren sind in Abbildung 34 zusammengefasst.

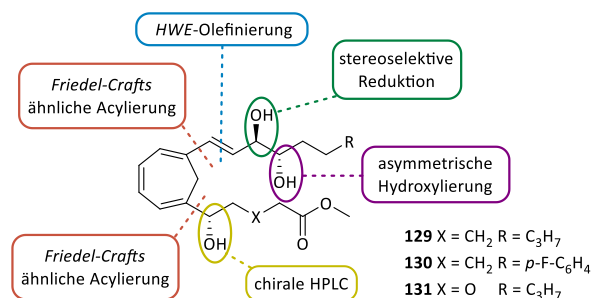
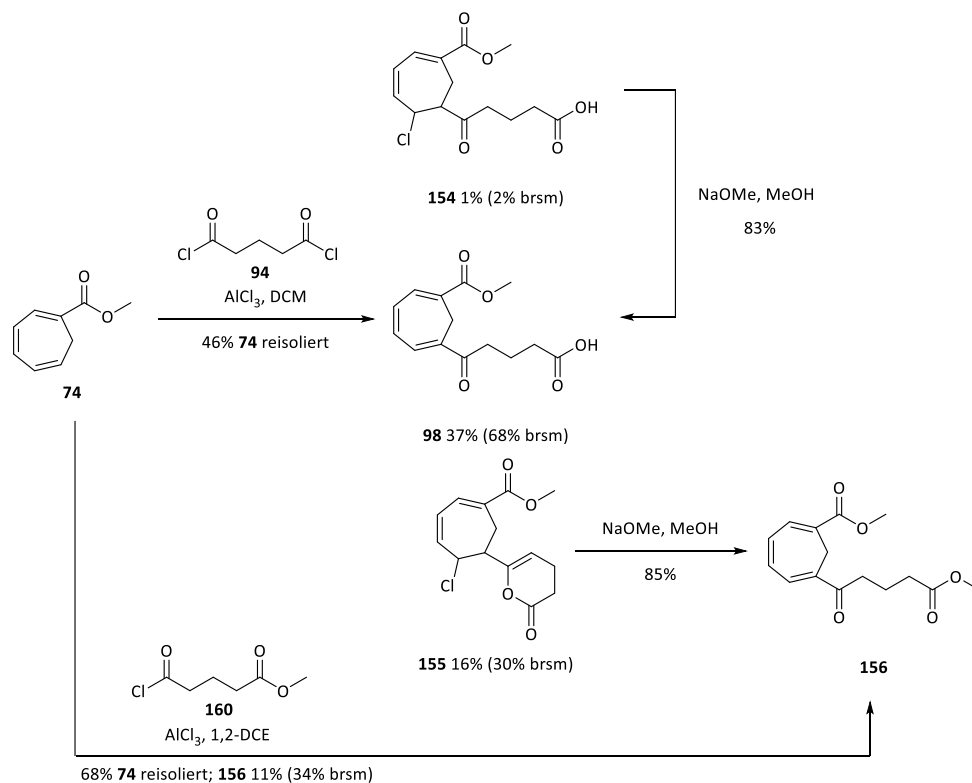


Abbildung 34: Zusammenfassung der retrosynthetischen Schnitte sowie Aufbau der Stereozentren des 6,11-Methylen-LXB₄ Körpers.

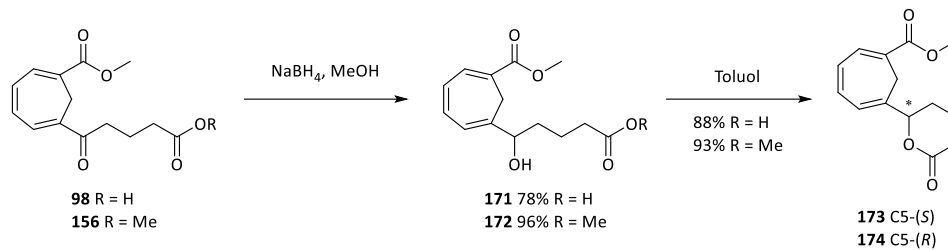
Ausgehend von Cycloheptatrien wurden zwei Aldehydbausteine **143/181** und **144/234** dargestellt. In drei Stufen wurde analog zu A. Duymaz^[78] Cycloheptatrienmethylester **74** in 25% Ausbeute hergestellt. Für die Einführung der C1-C5-Kette des all-Carba-Aldehyds **143/181** wurde zunächst analog zu A. Nava^[85] die 6-Position des Cycloheptatriens **74** mit Glutaryldichlorid (**94**) acyliert (Schema103). Neben Ketocarbonsäure **98** wurden die Säurechloridaddukte **154** und **155** erhalten, welche durch Chlorwasserstoff-Eliminierung in die Carbonsäure **98** bzw. den Methylester **156** überführt werden konnten. Ebenfalls wurde fast die Hälfte an eingesetztem Edukt (46%) wiedergewonnen, welches erneut in Acylierungsreaktionen eingesetzt werden konnte. Die direkte Synthese des Methylesters **156** konnte durch Reaktion des Edukts **74** mit Glutarylchloridmonomethylester (**160**) erreicht werden. Diese Reaktion lieferte jedoch aufgrund drastischerer Reaktionsbedingungen niedrigere Ausbeuten.



Schema 103: Einführung der C1-C5-Kette des all-Carba-Aldehydbausteins.

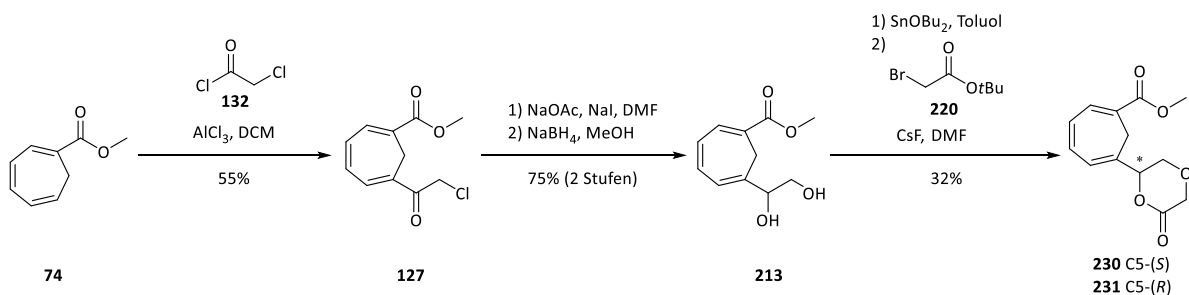
Mit Ketocarbonsäure **98** und Methylester **156** konnte parallel weitergearbeitet werden. Durch Natriumborhydrid-Reduktion und Cyclisierung wurde die δ -Lactonstruktur in 69% bzw. 89% Ausbeute

aufgebaut, welche via chiraler HPLC in ihre beiden Enantiomere **173** und **174** getrennt werden konnte. Die Methode der chiralen Trennung konnte durch den Einsatz einer Reprisil-NR-R Säule optimiert werden, sodass das (*S*)-Enantiomer **173** mit einer Reinheit von 100% *ee* gewonnen werden konnte (Schema 104).



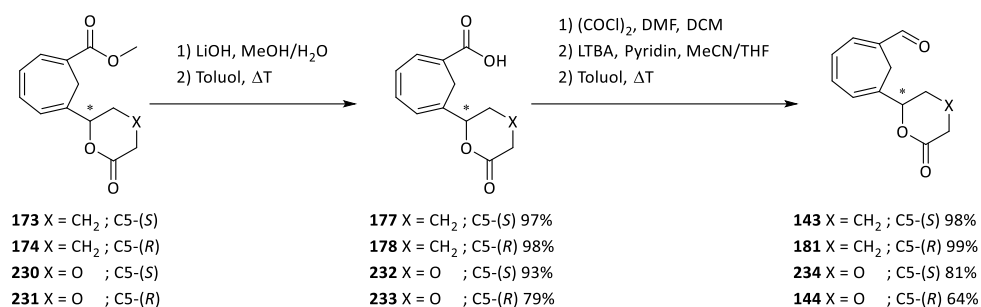
Schema 104: Aufbau der δ -Lactonstruktur und Trennung der Enantiomere.

Der Einbau der 3-Oxa-Seitenkette erforderte ein schrittweises Vorgehen. Nach diversen Untersuchungen konnte folgendes Verfahren etabliert werden. Zunächst wurde der Methylester **74** mit Chloracetylchlorid (**132**) acyliert (Schema 105). Der Sauerstoff wurde über Substitution des Chlorids gegen Acetat eingeführt. Anschließende Reduktion des Ketons lieferte Diol **213** in 41% Ausbeute über drei Stufen. Durch nukleophile Substitution und Lactonisierung konnte aus Diol **213** und Bromessigsäure-*tert*-butylester **220** die Dioxanonstruktur in 32% Ausbeute aufgebaut werden. Die Enantiomere **230** und **231** wurden ebenfalls über chirale HPLC getrennt. Die absolute Konfiguration der C5-Position der Dioxanone konnte via VCD-Spektroskopie aufgeklärt werden.



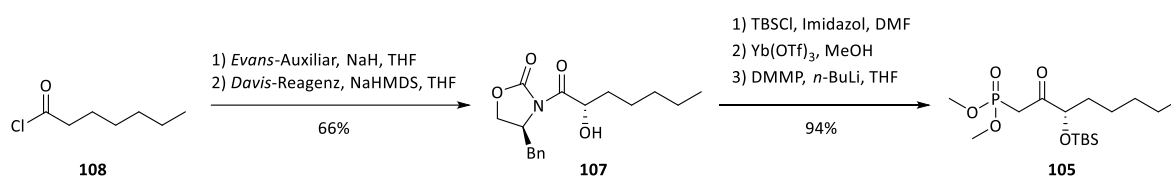
Schema 105: Einführung der C1-C5-Kette des 3-Oxa-Aldehydbausteins.

Abschließend musste die Methylesterfunktion in einen Aldehyd transformiert werden. Da die Lactongruppierung in der Regel reaktiver als der Methylester ist, muss die C12-Position vor der Umwandlung in einen Aldehyd selektiv aktiviert werden. Durch Hydrolyse des Methylesters und des Lactonrings mit Lithiumhydroxid und anschließender Relactonisierung in Toluol wurden die C12-Carbonsäuren **172/173** und **232/233** erhalten. Die freien Carbonsäuren konnten anschließend intermediär mittel *Vilsmeier*-Reagenz aktiviert und dann selektiv neben der Lactonstruktur mit LTBA zu den Aldehyden **143/181** und **144/234** in 51 – 97% Ausbeute über zwei Stufen reduziert werden (Schema 106).



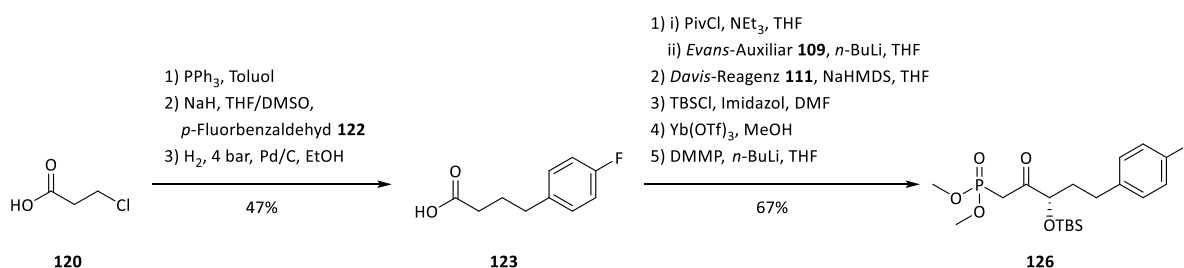
Schema 106: Umbau der Methyl esterstruktur zur Aldehydfunktion.

Zwei Phosphonatbausteine wurden analog zur Synthese von A. Nava dargestellt. Für die Darstellung des Alkylphosphonats **105** wurde aus Heptanoylchlorid (**108**) in einer auxiliarkontrollierten asymmetrischen Hydroxylierung der Alkohol **107** synthetisiert. Die anschließenden Schutzgruppen-Operationen und Esterkondensationen konnten in dieser Arbeit durch den Einsatz von Ytterbium(III)-triflat zur Methanolyse des *N*-Acyloxazolidinons optimiert werden. β-Ketophosphonat **105** konnte mit einer Gesamtausbeute von 62% über fünf Stufen hergestellt werden (Schema 107).



Schema 107: Synthese des Alkylphosphonats **105** in fünf Stufen.

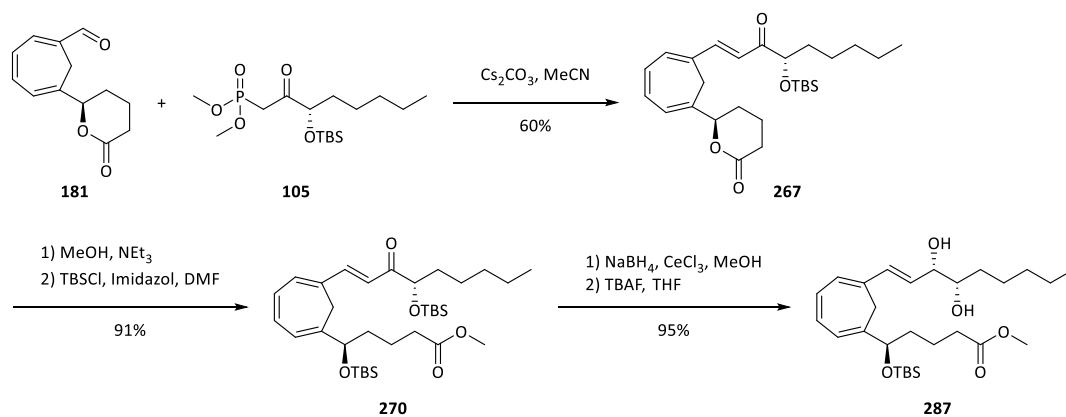
Für die Synthese des ω-Aryl-Phosphonats **126** wurde zunächst 4-(*para*-Fluorphenyl)-butansäure (**123**) in einer Wittig-Reaktion mit anschließender Hydrierung aus 3-Chlorpropionsäure (**120**) und *para*-Fluor-Benzaldehyd (**122**) dargestellt. Die Carbonsäure **123** wurde dann mit dem Evans-Auxiliar gekoppelt und analog zur Synthese des Alkylphosphonats **105** umgesetzt (Schema 108). So konnte ω-Aryl-Phosphonat **126** mit einer Ausbeute von 32% über acht Stufen dargestellt werden. Zusätzlich konnte das Produkt der asymmetrischen Davis-Hydroxylierung zur Kristallisation gebracht werden. Die Kristallstrukturanalyse bestätigte, dass das Auxiliar den stereochemischen Verlauf der Reaktion erwartungsgemäß effektiv kontrolliert.



Schema 108: Synthese des ω-Aryl-Phosphonats **126**.

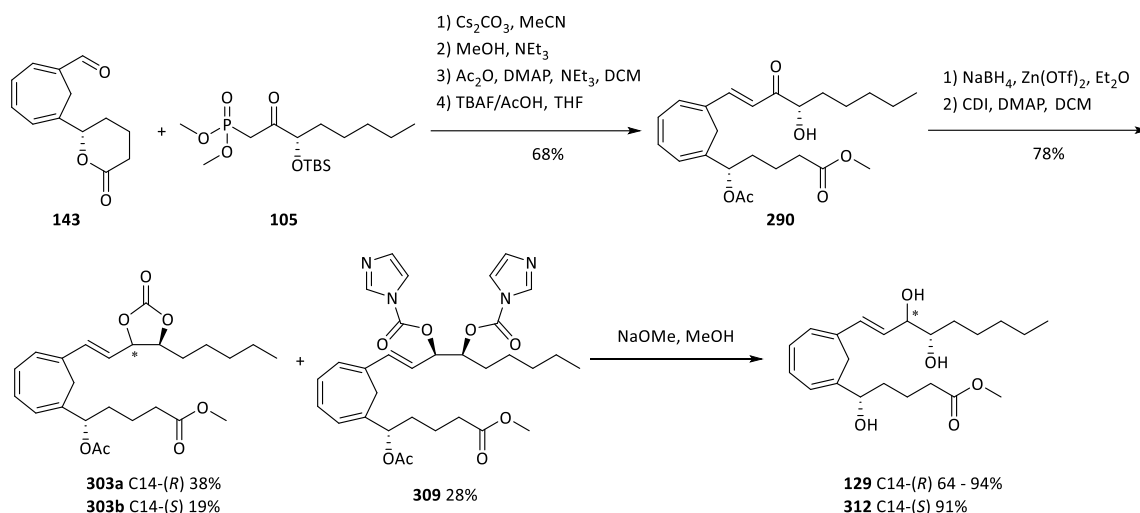
Die Kupplung der Aldehyd- und Phosphonatbausteine wurde an der Reaktion des *epi*-C5-(*R*)-all-Carba-Aldehyds **181** mit dem Alkyl-Phosphonat **105** getestet. Die HWE-Olefinierung verlief unter milden Bedingungen mit Cäsiumcarbonat in Acetonitril. Wichtig für den Erfolg der Reaktion war es,

ein nicht koordinierendes Kation als Gegenion zu verwenden oder das Kation durch Chelatbildner zu komplexieren. Hierdurch konnten selektiv die Doppelbindung in (*E*)-Konfiguration in hohen Ausbeuten aufgebaut werden. Anschließend wurde die Laktonstrukturen durch Methanolyse in den Methylester überführt und die C5-Hydroxylgruppe als Silylether **270** geschützt. An diesem Modell wurde die Reduktion der C14-Position zum LXB₄-Analogon getestet. Es wurde gezeigt, dass die C15-*O*-TBS-Gruppe eine *Luche*-Reduktion der C14-Position unter *Felkin-Anh*-Kontrolle zum *epi*-C14-(*S*)-Alkohol dirigiert. Zusätzlich wurde festgestellt, dass die Silyletherschutzgruppe der C5-Position zu Schluss der Synthese nicht mehr entfernt werden konnte (Schema 109). Der Aufbau des C14-Stereozentrums in der erforderlichen (*R*)-Konfiguration und die Deblockierung aller Hydroxylfunktionen am Ende der Syntheseroute erforderten eine Änderung der Schutzgruppen-Strategie.



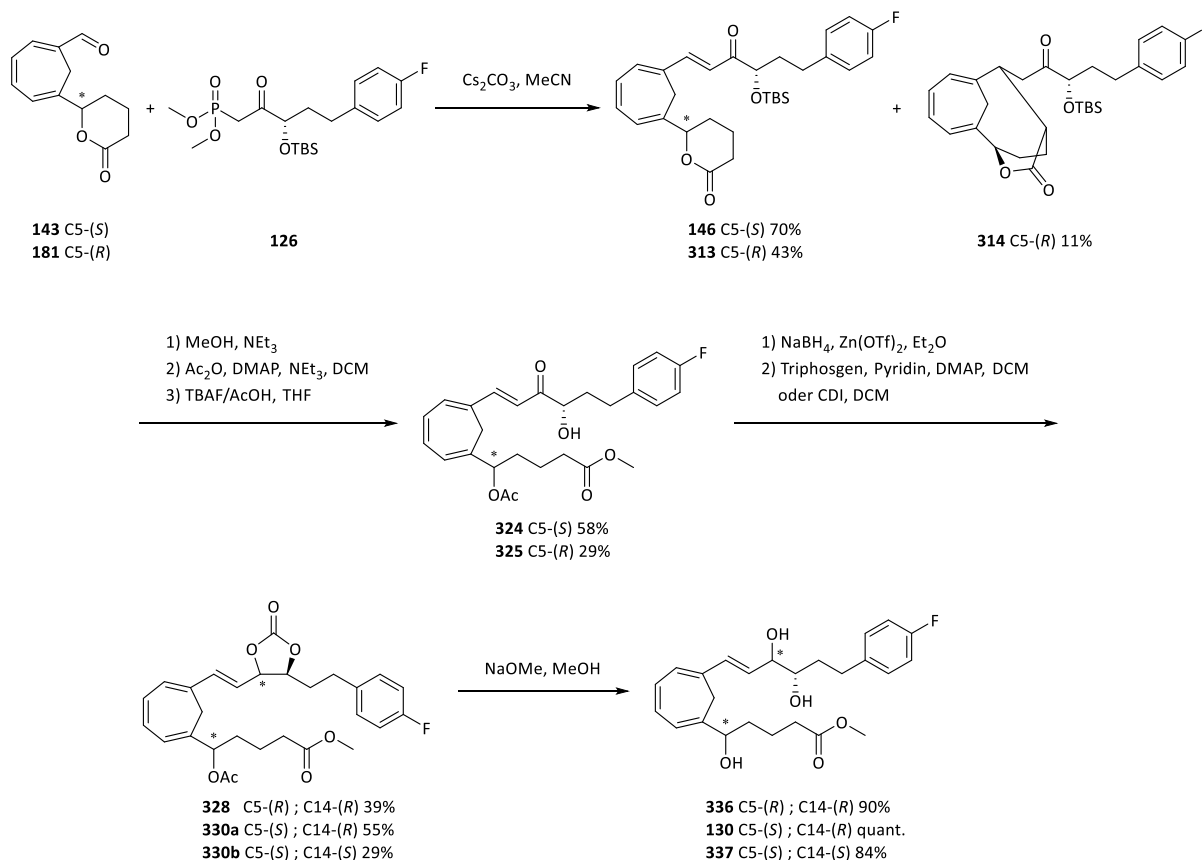
Schema 109: Test der Reaktionsbedingungen zur Kupplung der Bausteine und Fertigstellung des Kohlenstoffgerüsts anhand des *epi*-C5-(*R*)-all-Carba-Aldehyds **181** und des Alkylphosphonats **105**.

Für die Synthese des 6,11-Methylen-LXB₄-Methylesters **129** wurde daraufhin die C5-Hydroxylfunktion als Acetat geschützt und der C15-Silylether vor Reduktion der C14-Position zum Hydroxyketon **290** abgespalten (Schema 110). Das Hydroxyketon **290** konnte unter *Cram-Chelat*-Bedingungen mit Zink(II)-triflat und Natriumborhydrid zu einem Diastereomerenmisch reduziert werden, welches nach Cyclisierung zum Carbonat **303** chromatographisch getrennt werden konnte. Die Stereochemie wurde mittels NOE-Spektroskopie aufgeklärt. Durch den Einsatz von 1,1'-Carbonyldiimidazol kam es ebenfalls zur Bildung des Diimidazolids **309** mit (*R*)-Konfiguration der C14-Position. Die finale Methanolyse von Acetat und Carbonat- bzw. Diimidazolid-Gruppen lieferte 6,11-Methylen-LXB₄-Methylester **129** sowie das C14-Epimer **312** in 10–19% bzw. 9% Ausbeute über sieben Stufen.



Schema 110: Synthese der C14-epimeren 6,11-Methylen-LXB₄-Methylester 129 und 312 aus dem all-Carba-Aldehydbaustein 143 und dem Alkylphosphonat 105.

Zuletzt wurde gezeigt, dass die zuvor entwickelte Syntheseroute robust ist und weitere 6,11-Methylen-LXB₄-Analoge auf diesem Weg zugänglich gemacht werden können. Hierfür wurde das ω -Aryl-6,11-Methylen-LXB₄-Analogon **130** sowie sein C5-Epimer **336** und das C14-Epimer **337** ausgehend von den all-Carba-Aldehyden **143** und **181** und dem ω -Aryl-Phosphonat **126** synthetisiert (Schema 111).



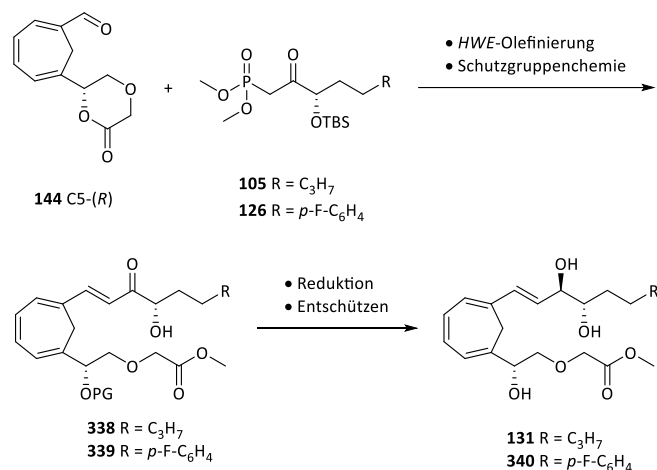
Schema 111: Überprüfung der Robustheit der entwickelten Syntheseroute durch Darstellung des ω -Aryl-6,11-Methylen-LXB₄-Analogon 130 und dessen Epimerer.

Die Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die Konfiguration der C5-Position einen Einfluss auf den Reaktionsverlauf der durchgeführten Synthesen nimmt. Die Olefinierungsreaktion zu den α,β -ungesättigten Ketonen **146** und **313** führte bei Einsatz des C5-(S)-Aldehyds **143** zu höheren Ausbeuten als beim Einsatz dessen Epimers **181**. Es wird vermutet, dass die C5-*epi*-Serie aufgrund sterischer Wechselwirkungen schlechter für externe Reagenzien zugänglich ist. Im Gegensatz dazu wurde die intramolekulare Reaktion zum *Michael*-Additionsprodukt **314** nur beim C5-(R)-Derivat beobachtet. Bei der C5-*nat*-Serie könnte es zu repulsiven Wechselwirkungen der beiden Cycloheptatriensubstituenten kommen, weswegen die Bildung eines *Michael*-Addukts gehindert sein kann. Nach Methanolyse der δ -Lactonstruktur, Acetat-Schutz der C5-Hydroxylgruppe und Desilylierung der C15-Position zu den Hydroxyketonen **324** und **325** wurde die C14-Carbonylgruppe unter *Cram*-Chelat-Kontrolle reduziert. Auch hier wurde beobachtet, dass die Konfiguration der C5-Position Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Reduktion haben könnte. Im Falle der C5-*epi*-Serie wurde nur ein Diastereomer als Reduktionsprodukt erhalten. Bei der Reduktion der C5-*nat*-Serie kam es zu einem Gemisch mit einem Diastereomerenverhältnis von 4:1 (Roh-NMR). Die Diastereomere wurden in Form ihrer Carbonate **328** bzw. **330a** und **330b** getrennt und die Konfiguration der C14-Position via NOE-NMR-Experimente aufgeklärt. Methanolyse der Acetat- und Carbonatgruppierungen lieferte das ω -Aryl-6,11-Methylen-LXB₄ Analogon **130** in 22% Ausbeute, das C5-Epimer **336** in 4% Ausbeute und das C14-Epimer **337** in 10% Ausbeute über sieben Stufen.

Es lässt sich zusammenfassen, dass das Ziel der Arbeit, die Synthese des isomerenreinen 6,11-Methylen-LXB₄-Methylesters, erreicht wurde. Es konnte erfolgreich eine konvergente Syntheseroute aufgestellt werden, die es erlaubt, einzelne Synthesebausteine zu variieren und dadurch weitere 6,11-Methylen-LXB₄-Analoge zugänglich zu machen. Durch die Synthese der ω -Aryl-6,11-Methylen-LXB₄-Methylester wurde die Robustheit der Syntheseroute bestätigt.

2.5.2 Ausblick

Der Einsatz des 3-Oxa-Aldehydbausteins zur Synthese von 6,11-Methylen-3-oxa-LXB₄-Derivaten steht noch aus. Hierbei bleibt zu testen, ob die entwickelte Syntheseroute auch auf 3-Oxa-Analoga übertragbar ist (Schema 103). Durch den Sauerstoff in der C1-C5-Kette gibt es einen weiteren Donorliganden, der insbesondere Lewis-Säure-kontrollierte Reaktionen wie die *Cram*-Chelat-Reduktion der C14-Position beeinflussen kann.



Schema 112: Synthese der 6,11-Methylen-3-oxa-LXB₄-Analoga 131 und 340.

Im Zuge dieser Synthese kann ebenfalls der Einfluss der C5-Schutzgruppe auf die C14-Reduktion getestet werden. Anstelle einer Acetylgruppe kann die C5-Hydroxylgruppe auch als Butter- oder *iso*-Valeriansäureester geschützt werden. Wie in Kapitel 2.4.6 beschrieben, könnte die C1-C5-Kette in (*R*)-Konfiguration des C5-Zentrums die *Re*-Seite der C14-Carbonylgruppe effizient abschirmen und deswegen das Erzeugen nur eines Stereoisomers begünstigen. Durch Einsatz eines längerkettigen Esters als Schutzgruppe der C5-Position könnte der gleiche Effekt auch bei umgekehrter (*S*)-Konfiguration erlangt werden (Abbildung 35).

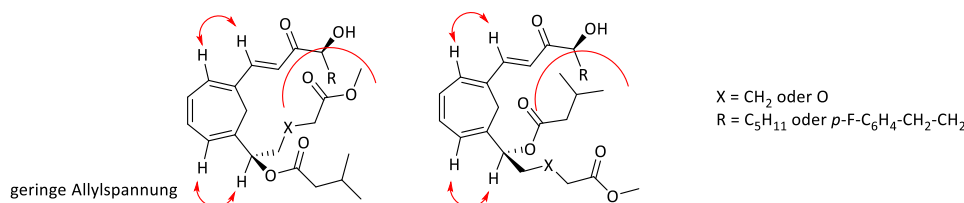
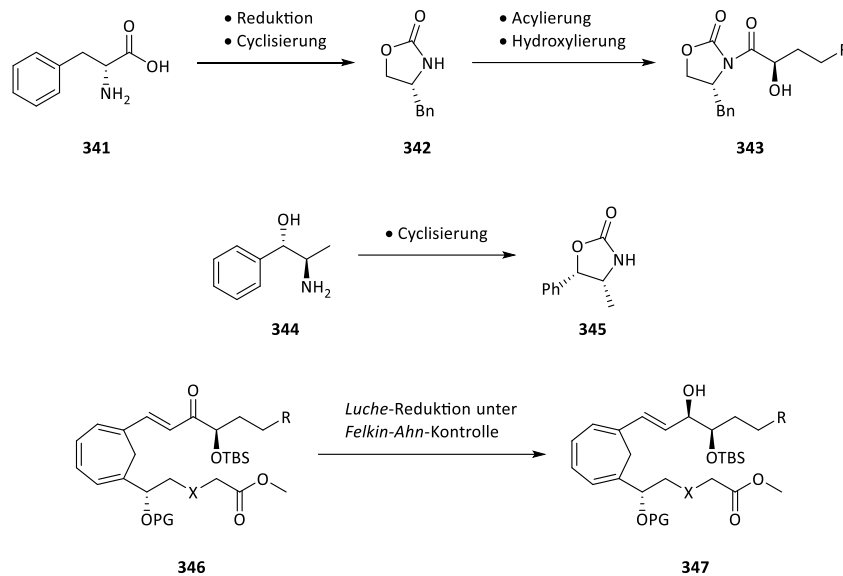


Abbildung 35: Mögliche sterische Abschirmung der *Re*-Seite während der C14-Reduktion durch einen längerkettigen Ester als C5-Schutzgruppe (hier: *iso*-Valeriansäureester).

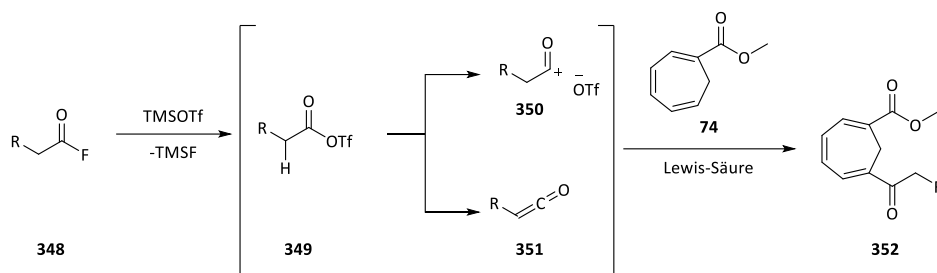
Zusätzlich zu den bisherigen Stereoisomeren der 6,11-Methylen-LXB₄-Analoga, könnten gezielt die C15-Epimere synthetisiert werden. Die C15-(*R*)-Lipoxine sind bereits bekannte, metabolisch stabilere Lipoxin-Analoga, die vom Organismus in Gegenwart von Aspirin hergestellt werden. Synthetisch lässt sich die C15-(*R*)-Konfiguration durch den Einsatz des enantiomeren *Evans*-Auxiliars bei der asymmetrischen Hydroxylierungsreaktion realisieren. Hierfür muss das (*R*)-Oxazolidinon **342** aus der nicht natürlich vorkommenden *D*-Aminosäure **341** durch Reduktion und Cyclisierung hergestellt werden und dieses dann durch *N*-Acylierung und Hydroxylierung zur (*R*)-konfigurierten α -Hydroxycarbonylverbindung **343** umgesetzt werden (Schema 113). Alternativ zum *Evans*-Auxiliar **342** könnte ebenfalls Oxazolidinon **345**, welches sich von *D*-Norephedrin (**344**) ableitet, eingesetzt werden. Durch die (*R*)-Konfiguration der C15-Position ergibt sich im späteren Verlauf der Syntheseroute die Möglichkeit, dass die C14-Reduktion unter *Luche*-Bedingungen und *Felkin-Anh*-Kontrolle zum C14-(*R*)-Alkohol **347** ablaufen kann.



Schema 113: Synthese von C15-(R)-LXB₄-Derivaten.

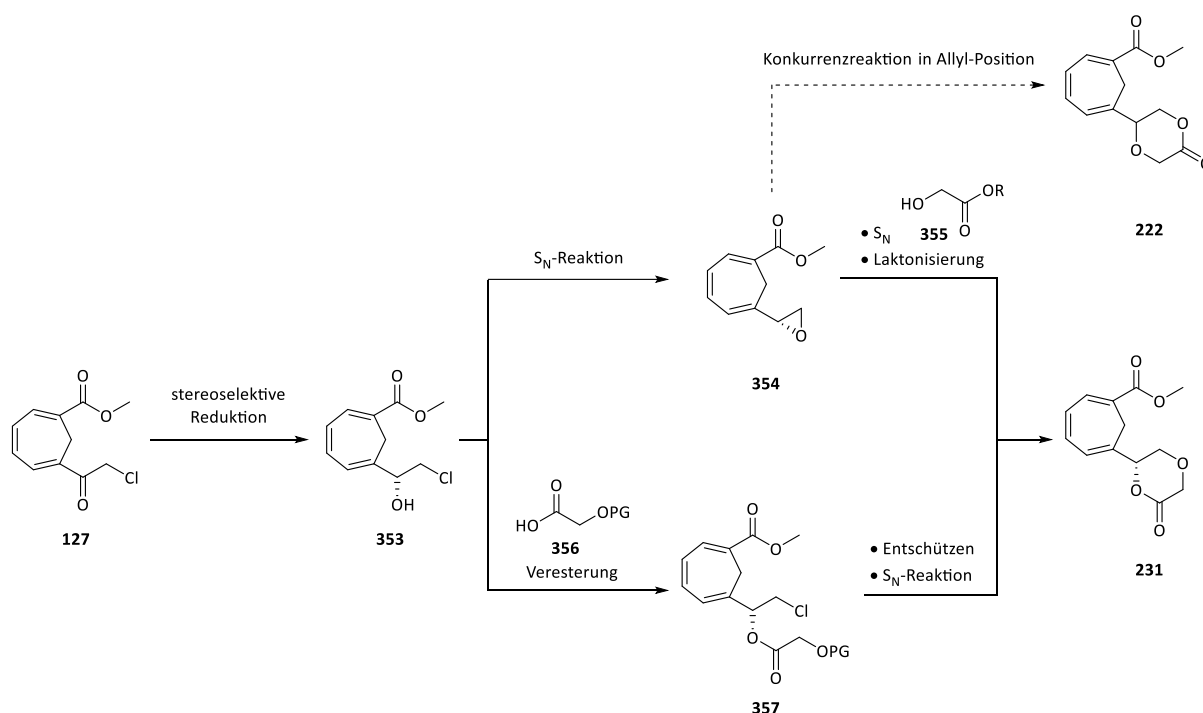
Zusätzlich steht für alle 6,11-Methylen-LXB₄-Analoga die biologische Testung noch aus. Für den Einsatz in der pharmakologischen Forschung sollte eine ähnliche biologische Aktivität, wie die der natürlich vorkommenden Lipoxine gegeben sein. Ebenso sollten biologische Halbwertszeit und metabolische Stabilität getestet werden. Diese sollten durch die unternommenen Modifikationen des Grundgerüsts erhöht worden sein.

Die entwickelte Syntheseroute kann weiterhin noch optimiert werden. Besonderen Optimierungsbedarf weist die Acylierung des Cycloheptatriens auf. Die Acylierung unter *Friedel-Crafts*-Bedingungen mit Säurechloriden und Aluminium(III)-chlorid könnte durch den Einsatz von Säurefluoriden verbessert werden. Ein Nachteil der Verwendung von Säurechloriden ist die Freisetzung von nukleophilen Chlorid-Ionen, die Nebenreaktionen eingehen können. Fluorid-Ionen sind aufgrund der höheren Elektronegativität weitaus weniger nukleophil. Des Weiteren ist die Bindung zwischen Aluminium(III)- und Fluorid-Ionen viel stärker als die des Aluminiums zu Chlorid-Ionen, sodass die Konzentrationen an freien Halogenid-Ionen reduziert wird. Andererseits sind Carbonsäurefluoride weniger reaktiv, was die Acylierungsreaktion erschweren könnte. Y. Vallée *et al.*^[194] zeigten, dass Carbonsäurefluoride mittels Trimethylsilyltriflat aktiviert und in einer Vielzahl an Acylierungsreaktionen eingesetzt werden können. Hierbei reagiert das Carbonsäurefluorid **348** intermediär zum gemischten Anhydrid der Trifluormethansulfonsäure **349**. Das Fluorid-Ion wird als Silylfluorid gebunden und kann so keine weiteren Nebenreaktionen eingehen. Das gemischte Anhydrid dient dann als Acylierungsmittel, wobei die Bildung eines Acylkations **350** oder eines Ketens **351** als reaktive Zwischenstufen denkbar wären (Schema 114). Die freiwerdenden Sulfonsäure-Ionen sind nur wenig nukleophil und sollten keine Nebenreaktionen eingehen. Falls es jedoch zur Bildung von Ketenen kommt, muss auch mit [2+2]-Cycloadditionen des Ketens mit den Doppelbindungen des Cycloheptatriens gerechnet werden. Durch den Zusatz einer Lewis-Säure würde die Carbonylaktivität der Keten-Zwischenstufe erhöht und die Acylierungsreaktion im Vergleich zur Cycloaddition begünstigt werden.



Schema 114: Einsatz von Carbonsäurefluoriden und TMS-Triflat als Acylierungsreagenz.

Des Weiteren könnte die Synthese des 3-Oxa-Aldehydbausteins, insbesondere der Aufbau der C1-C5-Kette, optimiert werden. Ähnlich den Arbeiten von A. Nava und A. Duymaz kann der Aufbau des C5-Stereozentrums über stereoselektive Reduktion auf Stufe des Chlormethylketons **127** versucht werden. Die Selektivität der CBS- bzw. Brown-Reduktion ging bei A. Nava vermutlich aufgrund der Carboxylfunktion in räumlicher Nähe zum Reduktionszentrum verloren. Die Carbonsäurestruktur stellt einen guten Donorliganden für das Boran als Reduktionsmittel dar, wodurch der für die Stereoselektivität der Reduktionen nötige Übergangszustand vermutlich nicht selektiv durchlaufen wurde. Im Falls des Chlormethylketons **127** fehlt eine solche Carboxylatgruppierung. Es sollte daher möglich sein, das Chlormethylketon **127** selektiv zum (*R*)-Alkohol **353** zu reduzieren (Schema 115).



Schema 115: Alternativer Syntheseweg zum stereoselektiven Aufbau des Dioxanons **231**.

Der Sauerstoff und die fehlende C₂-Einheit könnten dann auf zwei Wegen eingeführt werden. Zum einen könnte das Chlorhydrin **353** zum Epoxid **354** umgesetzt werden. Anschließend kann das Epoxid in einer nukleophilen Substitution durch ein Glykolsäurederivat **355** geöffnet werden, woraufhin sich das Dioxanon **231** bilden kann. Hierbei besteht die Möglichkeit der Konkurrenzreaktion in Allylposition, was zum regioisomeren Dioxanon **222** führen würde. Zum anderen könnte zunächst der Alkohol **353** mit einem

geschützten Glykolsäurederivat **356** verestert werden. Nach Entschützung der Hydroxylgruppe in **357** kann Dioxanon **231** durch nukleophile Substitution gebildet werden.

Das Konzept der Stabilisierung einer *cis*-Doppelbindung durch Einführung einer Cycloheptatrien-Struktureinheit könnte in Zukunft auch auf weitere *specialized pro-resolving mediators* (SPMs) übertragen werden. Resolvin (Rv) D₁ (**359**) und D₂ (**360**) sind Stoffwechselprodukte der Docosahexaensäure (DHA **358**). Strukturell weisen sie wie die Lipoxine ein Tetraen-System bestehend aus drei (*E*)- und einer (*Z*)-Doppelbindung auf. Ebenso zeigen sie ein analoges Substitutionsmuster der drei Hydroxylfunktionen (Abbildung 36).^[195]

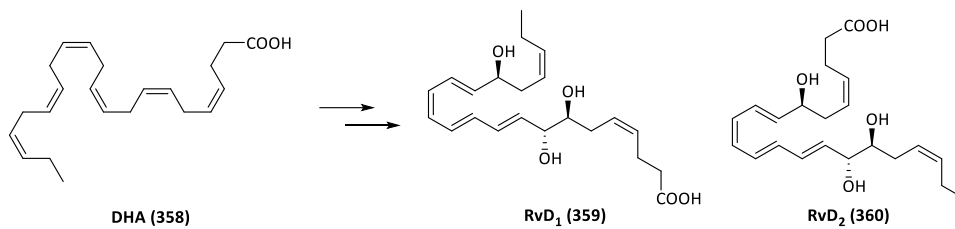


Abbildung 36: Struktur der SPMs Resolvin D₁ (359) und D₂ (360).

RvD₁ und D₂ zeigen ein ähnliches Wirkprofil wie LXA₄ und B₄. Für RvD₁ wurde gezeigt, dass es mit dem LXA₄-Rezeptor interagiert, für die biologische Aktivität scheint also auch die Geometrie der *cis*-Doppelbindung im konjugierten Tetraen-System von Bedeutung zu sein. Ein Rezeptor für RvD₂ wurde wie beim LXB₄ noch nicht gefunden.^[196]

Es wurde bereits ein aromatisches RvD₁-Analogon **361** synthetisiert, in dem das (*E,Z,E*)-Doppelbindungssystem durch einen Benzolring ersetzt wurde.^[197] Die isolierten *cis*-Doppelbindungen in Analogon **361** wurden durch Acetylengruppierungen ersetzt. Das Prinzip der Substitution des Tetraen-Systems durch eine Vinyl-Cycloheptatrien-Einheit könnte auch auf die Resolvine übertragen werden (Abbildung 37). Der 11,16-Methylen-RvD₁-Methylester (**362**) und der 8,13-Methylen-RvD₂-Methylester (**363**) sind gegen eine Isomerisierung des Tetraen-Systems geschützt und sollten daher eine erhöhte metabolische Stabilität aufweisen.

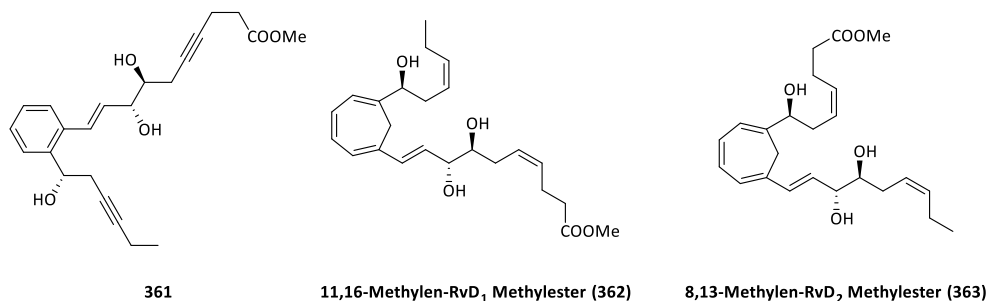


Abbildung 37: Resolvin-Analoga zur Stabilisierung des Tetraen-Systems.

3. Experimenteller Teil

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Analytische Methoden

3.1.1.1 ^1H -NMR-Spektroskopie

Die Messung aller Proben erfolgte bei Raumtemperatur an den Geräten AV 300, AV 400 und AV 600 der Firma *Bruker*. Die Messfrequenz, sowie die verwendeten Lösemittel der Firma *Deutero* wurden stets in Klammern bei der jeweiligen Charakterisierung angegeben. Das Resonanzsignal des Lösemittels ($\text{CDCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$, $\text{C}_6\text{D}_6 = 7.16 \text{ ppm}$, $\text{CD}_2\text{Cl}_2 = 5.32 \text{ ppm}$, $\text{CD}_3\text{OD} = 3.31 \text{ ppm}$, $\text{DMSO-}d_6 = 2.50 \text{ ppm}$)^[198] diente als Bezugsgröße für die chemische Verschiebung $[\delta]$, welche eine dimensionslose, charakteristische Größe ist und in ppm angegeben wird. Bei der Angabe der chemischen Verschiebung von zentrosymmetrischen Signalen handelt es sich um den Mittelpunkt des Signals, bei Multipletts wird der gesamte Signalbereich angegeben. Zur Charakterisierung der Signale wurden folgenden Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, p = Pentett, m = Multiplett. Detaillierter aufgelöste Kopplungsmuster wurden durch aufeinanderfolgende Abkürzungen beschrieben (dd = Dublett von Dublett, dt = Dublett von Triplett, usw.). Die Angabe der Kopplungskonstanten nJ erfolgte in Hz, wobei n die Anzahl an Bindungen zwischen den koppelnden Protonen wiedergibt. Dementsprechend gibt 2J eine geminale Kopplung, 3J eine vicinale Kopplung und 4J eine Fernkopplung an. Für eine eindeutige Zuordnung wurden die Protonen nummeriert und COSY-, HSQC- sowie HMBC-Spektren aufgenommen.

3.1.1.2 ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Die ^{13}C -Spektren wurden ebenfalls an den Geräten AV 300, AV 400 und AV 600 der Firma *Bruker* gemessen, wobei diese ^1H -breibandentkoppelt sind. Auch hier wurden deuterierte Lösemittel der Firma *Deutero* verwendet und das Resonanzsignal des Lösemittels diente als Referenz für die chemische Verschiebung ($\text{CDCl}_3 = 77.2 \text{ ppm}$, $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06 \text{ ppm}$, $\text{CD}_2\text{Cl}_2 = 54.00 \text{ ppm}$, $\text{CD}_3\text{OD} = 49.0 \text{ ppm}$, $\text{DMSO-}d_6 = 39.5 \text{ ppm}$)^[198]. Die eindeutige Zuordnung der Kerne erfolgte unter Zuhilfenahme von HSQC- und HMBC-Spektren.

3.1.1.3 Massenspektrometrie (MS)

Die Massenspektren wurden mit einem Gerät des Typs *6545 Q-TOF* der Firma *Agilent* aufgenommen. Die Ionisierung der Proben kann mittels Felddesorption (FD), Elektronenspray (ESI) oder chemischer Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI) erlangt werden. Die Art der Ionisierung ist an die analytischen Daten angefügt. Die Masse/Ladungsverteilung (m/z -Werte) der Molekülonen sind bei den jeweiligen Auswertungen als $[\text{M}]^+$ für den Molekülpeak oder $[\text{M}\pm\text{X}]^\pm$ für andere Peaks angegeben. Bei den angegebenen Massen handelt es sich um hochauflösende Massen. Hier wurden neben der gemessenen Masse (gef.) auch die theoretisch berechnete Masse (ber.) angegeben.

3.1.1.4 Infrarot-Spektroskopie (IR)

Die IR-Spektren wurden an einem Fourier Transform Spectrometer (FT/IR-4100) mit „single reflection horizontale ATR“-Einheit (ZnSe-Kristall) der Firma *Jasco* aufgenommen. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm *Jasco Spectra Manager* für Windows. Die Absorptionsbanden wurden nach absteigenden Wellenzahl [$\tilde{\nu}$] in cm^{-1} angegeben. Eine nähere Charakterisierung erfolgte über die angefügten Abkürzungen: s = strong (stark), m = medium (mittelstark), w = weak (schwach), br = broad (breit).

3.1.1.5 Vibrationscirculardichroismus-Spektroskopie (VCD)

Die VCD- sowie die dazugehörigen IR-Spektren wurden an einem Tensor 27 IR-Spektrometer der Firma *Bruker* aufgenommen, welches mit einem photoelastischen Modulator (optimiert für 1400 cm^{-1}) ausgestattet ist. Die Proben wurden in Tetrachlorkohlenstoff ($c = 0.22 \text{ mol/L}$) gelöst und in einer $100 \mu\text{L}$ BaF_2 Messzelle gemessen. Die Messung erfolgte über einen Zeitraum von 360 Minuten in einem Spektralbereich von $1800 - 800 \text{ cm}^{-1}$ mit einer Auflösung von $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$. Die korrespondierenden IR-Spektren wurden aus derselben Lösung in einem Spektralbereich von $4000 - 800 \text{ cm}^{-1}$ mit 16 Scans aufgenommen. Die Spektren wurden Basislinien korrigiert durch Subtraktion des Lösemittelspektrums, welches unter gleichen Bedingungen aufgenommen wurde. Das VCD-Spektrum des Hintergrundrauschens wurde durch Subtraktion zweier Lösemittelspektren voneinander erhalten.

Die computergestützten Berechnungen der Konformationsanalyse wurden mit Hilfe des Spartan '10 Programms der Firma *Wavefunction, Inc* auf einem semiempirischen theoretischen Niveau (PM6)^[199] durchgeführt. Geometrieoptimierung und Frequenzberechnungen erfolgten mit dem Programm Gaussian 16 der Firma *Gaussian Inc*. Es wurde das B3LYP^[200] Funktionsset, das Pople Basisset 6-31G(d,p)^[201] und das IEFPCM^[202] Lösungsmodell für Tetrachlorkohlenstoff verwendet. Die optimierten Geometrien wurden als lokale Minima der Frequenzanalyse bestätigt ($N_{imag} = 0$). Die VCD-Spektren wurden mit demselben theoretischen Niveau berechnet.

3.1.1.6 Kristallstrukturanalyse

Die Kristallstruktur wurde an einem Diffraktometer des Typs IPDS-2T der Firma *SPOE* aufgenommen. Als Strahlungsquelle dient eine Molybdänquelle für Standardproben oder eine Kupferquelle für organische Kristalle oder schwach streuende kleine metallorganische Verbindungen. Der Temperaturbereich der Messung kann sich von 100 K bis 350 K erstrecken. Die genauen Messparameter sind im Anhang bei den jeweiligen kristallographischen Daten mit angegeben.

3.1.1.7 Polarimetrie

Die Drehwerte von optisch aktiven Verbindungen wurden an einem Polarimeter 241 MC der Firma *Perkin-Elmer* gemessen. Hierzu wurden etwa 10 mg der jeweiligen Substanz in 1 mL Messkolben eingewogen und in Dichlormethan Uvasolv für Spektroskopie der Firma *Merck* gelöst. Die exakte Konzentration, sowie die Temperatur sind bei der jeweiligen Auswertung angegeben. Die Messung wurde mit einer Natriumdampflampe bei der Wellenlänge $\lambda = 589 \text{ nm}$ durchgeführt

3.1.1.8 Schmelzpunktbestimmung

Zur Bestimmung des Schmelzpunktes wurde eine Schmelzpunktapparatur IA 9100 der Firma *Electrothermal Engineering* verwendet. Hierzu wurde eine Probe der Substanz in Schmelzpunktröhrchen der Firma *Roth* mit einer Heizrate von 1 °C pro Minute erwärmt.

3.1.2 Chromatographische Verfahren

3.1.2.1 Dünnschichtchromatographie (DC)

Zur Reaktionskontrolle wurden Dünnschichtchromatogramme auf DC-Platten der Firma *Macherey-Nagel* (Kieselgel mit Fluoreszenzindikator F254, Schichtdicke 0.25 mm auf Aluminium) angefertigt. Als mobile Phase dienten Gemische aus Ethylacetat (EE) und Petrolether (PE) ggf. mit Zusatz von Essigsäure. Die jeweilige Laufmittelzusammensetzung ist in den entsprechenden Versuchsvorschriften angegeben. Die Detektion der Substanzen erfolgte zum einen über Fluoreszenzauslöschung bei 254 nm, zum anderen durch Anfärben mit Färbereagenzien.

Tabelle 14: Färbereagenzien der Dünnschichtchromatographie

Färbereagenz	Herstellung	Anwendung
Kaliumpermanganat	KMnO ₄ (0.05% in Wasser)	leicht oxidierbare Substanzen
Cer	1 g Ce(SO ₄) ₂ , 2.5 g Phosphormolybdänsäure, 8 mL konz. H ₂ SO ₄ , 92 mL H ₂ O, DC eintauchen und erhitzen	viele organische Verbindungen
Vanillin	1 g Vanillin, 100 mL abs. Ethanol, 1 mL konz. H ₂ SO ₄ , DC eintauchen und erhitzen	Alkohole, Amine, Ester, Amide, Ether
Bromkresolgrün	0.05 g Bromkresolgrün, 100 mL abs. Ethanol, 1 mL 0.1 M Natronlauge	Säuren und Basen
2,4-Dinitrophenylhydrazin (DNPH)	0.4 g DNPH, 72 mL H ₂ O, 28 mL 25%ige HCl	Aldehyde, Ketone

3.1.2.2 Säulenchromatographie

Für die präparative Säulenchromatographie wurde als stationäre Phase Kieselgel der Firma *Macherey-Nagel* (Kieselgel 60, Korngröße 0.040 – 0.063 mm) verwendet. Als Eluent dienten Gemische aus Petrolether und Ethylacetat, wobei die genaue Zusammensetzung bei den jeweiligen Vorschriften angegeben ist. Die Polarität des Laufmittels wurde so gewählt, dass die Substanzen einen R_f-Wert zwischen 0.2 und 0.3 aufweisen.

3.1.2.3 Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Analytische und präparative HPLC-Trennungen wurden mit Modulsystemen der Firmen *Knauer* (Pumpe 64, UV- und RI-Detektoren, Schreiber) und *Waters/Millipore* (Injektionssystem U6K9) durchgeführt. Die

verwendeten Säulen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. Säulenmaterial, Lösungsmittel, Durchfluss und Druck sind bei den jeweiligen Trennungen mit angegeben.

$k = \text{Retentionsfaktor} = (RT - t_0)/t_0$; RT = Retentionszeit, t_0 = Totzeit

Tabelle 15: Verwendete Säulen für HPLC-Trennungen

Säulenmaterial	Korngröße	ID (a = analytisch, p = präparativ)
(S,S)-Whelk-O1	100 Å – 10 µm	4.6 x 250 mm (a), 20 x 280 mm (p)
Reprosil-NR-R	8 µm	4.6 x 250 mm (a), 20 x 250 mm (p)
Nucleosil 50/5	5 µm	4.0 x 244 mm (a), 32 x 238 mm (p)
Gemini NX C18	5 µm	4.6 x 250 mm(a), 30 x 250 mm (p)

3.1.3 Präparative Methoden und Reagenzien

3.1.3.1 Lösungsmittel und Reagenzien

Die Lösungsmittel Tetrahydrofuran (THF), Dichlormethan (DCM), Diethylether, Acetonitril und Toluol wurden mithilfe der Lösungsmittelrocknungsanlage (MB SPS-800) der Firma *MBraun* getrocknet und entgast entnommen. Methanol p.a., 1,2-Dichlorethan (1,2-DCE), Dimethylsulfoxid (DMSO) und Dimethylformamid (DMF) über Molsieb wurden in ausreichender Reinheit kommerziell erworben. Petrolether und Ethylacetat wurden vor Verwendung am Rotationsverdampfer destilliert. Reagenzien und Katalysatoren wurden von den Firmen *Abcr*, *Acros*, *Aldrich*, *Alfa Aesar*, *Carbolution*, *Fluka*, *Fluorochem*, *Janssen*, *Merck* und *TCI* bezogen.

Die synthetisierten Substanzen wurden vor Einsatz mittels DC auf Reinheit geprüft und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

3.1.3.2 Präparative Methoden

Alle Reaktionen im nicht-wässrigen Medium wurden unter Schutzgas durchgeführt. Hierzu wurde die Apparatur mit einer Ölpumpe evakuiert und mit einer Heißluftfön erhitzt. Nach Abkühlen der Apparatur wurde diese mit Argon geflutet. Der Vorgang wurde drei Mal wiederholt.

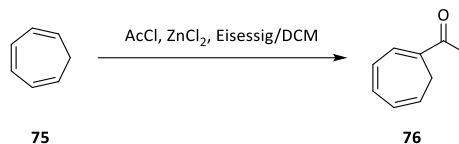
Die Zugabe von Reagenzien erfolgte entweder im Argongegenstrom oder über ein Septum mittels Spritze.

Falls nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen mit Hilfe eines Magnetrührkerns gerührt.

Vakuumdestillationen wurden mit Hilfe einer Membranpumpe mit Vakuumcontroller durchgeführt und Lösungsmittel wurden mit einem Rotationsverdampfer entfernt.

3.2 Synthesevorschriften

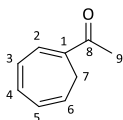
3.2.1 Synthesevorschriften des all-Carba-Aldehydbausteins

3.2.1.1 Synthese von 1-Acetyl-cyclohepta-1,3,5-trien (**76**)^[81]

In einem 1 L Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Tropftrichter wurde Zink(II)-chlorid (156.2 g, 1.146 mol, 1.2 Äq.) in 100 mL Eisessig suspendiert. Unter Eiskühlung wurde Acetylchlorid (90.43 g, 83.80 mL, 1.146 mol, 1.2 Äq.) gelöst in 200 mL DCM über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und 1,3,5-Cycloheptatrien (88.0 g, 100 mL, 0.955 mol, 1.0 Äq.) in 50 mL DCM zugetropft. Nach vier Stunden wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch durch die Zugabe von 300 mL Wasser hydrolysiert. Es wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde noch drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 200 mL 2.5%iger Ammoniak-Lösung und anschließend noch zwei Mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 41.40 g (0.3085 mol, 32%) in Form einer blassgelben Flüssigkeit.

R_f-Wert: 0.31 (PE/EE 10:1, KMnO₄).



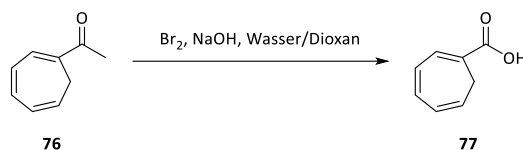
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.09 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.9\text{ Hz}$, 1H, H-2), 6.85 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.1\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.7\text{ Hz}$, 1H, H-4), 6.69 (ddt, $^3J_{\text{HH}} = 11.1\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.9\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 0.9\text{ Hz}$, 1H, H-3), 6.26 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.7\text{ Hz}$, 1H, H-5), 5.63 – 5.51 (m, 1H, H-6), 2.65 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.0\text{ Hz}$, 2H, H-7), 2.37 (s, 3H, H-9).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

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

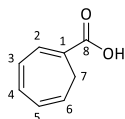
Literaturbekannte Substanz.^[85]

3.2.1.2 Synthese von 1,3,5-Cycloheptatrien-1-carbonsäure (**77**)^[78]

In einem 1 L Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Innenthermometer wurde Natriumhydroxid (115 g, 2.88 mol, 10.0 Äq.) in 400 mL Wasser gelöst. Es wurde auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und Brom (147.1 g, 47.15 mL, 0.9206 mol, 3.2 Äq.) so zugetropft, dass eine Innentemperatur von $10\text{ }^\circ\text{C}$ nicht überschritten wurde. Nach vollständiger Zugabe wurde 30 Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann das Methylketon **76** (38.60 g, 0.2877 mol, 1.0 Äq.) in 80 mL Dioxan über einen Zeitraum von 40 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 3.5 Stunden gerührt und taute dabei auf Raumtemperatur auf. Danach wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit DCM extrahiert. Anschließend wurde die wässrige Phase mit konz. Salzsäure auf $\text{pH} = 1$ gebracht. Die ausgefällte Carbonsäure **77** wurde in DCM aufgenommen. Die wässrige Phase wurde noch drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt benötigte keine weitere Reinigung.

Ausbeute: 33.30 g (0.2446 mol, 85%) in Form eines gelben hoch viskosen Öls.

R_f-Wert: 0.32 (PE/EE 5:1, KMnO₄).



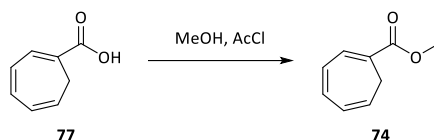
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

10.24 (s, 1H, COOH), 7.36 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0\text{ Hz}$, 1H, H-2), 6.87 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.7\text{ Hz}$, 1H, H-4), 6.68 (ddt, $^3J_{\text{HH}} = 11.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.0\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 0.9\text{ Hz}$, 1H, H-3), 6.29 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.7\text{ Hz}$, 1H, H-5), 5.60 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 9.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.0\text{ Hz}$, 1H, H-6), 2.65 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.0\text{ Hz}$, 2H, H-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

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

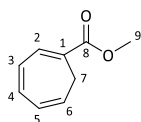
Literaturbekannte Substanz.^[85]

3.2.1.3 Synthese von 1,3,5-Cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**74**)^[85]

Die Carbonsäure **77** (9.50 g, 69.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 200 mL Methanol gelöst und auf 50 °C erhitzt. In die warme Lösung wurde langsam Acetylchlorid (1.64 g, 1.49 mL, 20.9 mmol, 0.3 Äq.) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend für 36 Stunden unter Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung wurde Methanol am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Ether aufgenommen und nacheinander mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Aufreinigung.

Ausbeute: 9.58 g (63.8 mmol, 91%) in Form eines blassgelben Öls.

R_f-Wert: 0.50 (PE/EE 10:1, KMnO₄).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.23 (dd, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ⁴J_{HH} = 0.6 Hz, 1H, H-2), 6.82 (ddt, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.6 Hz, 1H, H-4), 6.66 (ddt, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-3), 6.26 (dd, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-5), 5.64 – 5.50 (m, 1H, H-6), 3.78 (s, 3H, H-9), 2.64 (d, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 2H, H-7).

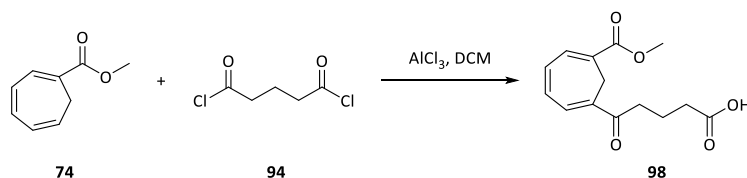
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3016 (m), 3001 (m), 2951 (m), 1712 (s), 1276 (s), 1023 (m), 750 (s), 635 (w), 610 (m).

Literaturbekannte Substanz.^[85]

3.2.1.4 Synthese von 6-(4-Hydroxycarbonyl-1-oxobut-1-yl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäure-methylester (**98**)

Methode A: Durch Friedel-Crafts-ähnliche Acylierung^[85]

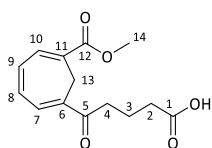


Aluminium(III)-chlorid (6.66 g, 49.9 mmol, 1.5 Äq.) wurde in 100 mL DCM aufgeschlämmt und für eine Stunde gerührt. Danach wurde unter Eiskühlung das Säurechlorid **94** (8.44 g, 6.37 mL, 49.9 mmol, 1.5 Äq.) langsam zugetropft und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bis zum Sieden erhitzt und in die heiße Lösung der Methylester **74** (5.00 g, 33.3 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL DCM zugetropft. Die Reaktion wurde für vier Stunden am Refluxieren gehalten. Danach wurde die Lösung

abgekühlt. Unter Eis/Kochsalz-Kühlung wurden 15 mL Eisessig zugetropft und 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden 100 mL Wasser ebenfalls unter Eis/Kochsalz-Kühlung langsam zugetropft und für weitere 30 Minuten gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Laufmittel PE/EE 5:1 bis 2:1) gereinigt. Es konnten 2.37 g (15.8 mmol, 47%) Edukt zurückgewonnen werden.

Ausbeute: 3.24 g (12.3 mmol, 37%, 70% brsm) in Form eines blassgelben Öls.

R_f-Wert: 0.31 (PE/EE 5:1 + 1% AcOH, KMnO₄).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.33 – 7.27 (m, 1H, H-10), 7.18 – 7.13 (m, 1H, H-8), 6.93 – 6.88 (m, 2H, H-7, H-9), 3.80 (s, 3H, H-14), 3.01 (s, 2H, H-13), 2.86 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-4), 2.44 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-2), 1.99 (tt, ³J_{HH} = 7.1, 2H, H-3).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3011 (m), 2988 (m), 2947 (w), 1717 (sbr), 1589 (m), 1438 (w), 1276 (s), 1261 (s), 1038 (w), 749 (s), 703 (m), 624 (w).

Literaturbekannte Substanz.^[85]

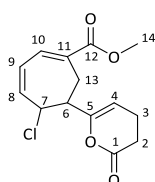
Nebenprodukte

Neben dem gewünschten Acylierungsprodukt **98** konnten zwei verschiedene Additionsprodukte des Säurechlorids **94** an die endständige Doppelbindung des Methylesters **74** isoliert werden.

Nebenprodukt 1: 5-Chlor-6-(2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl)-1,3-cycloheptadien-1-carbonsäuremethylester (**155**)

Ausbeute: 1.47 g (5.20 mmol, 16%, 30% brsm) in Form eines blassgelben Öls.

R_f-Wert: 0.5 (PE/EE 5:1, KMnO₄).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

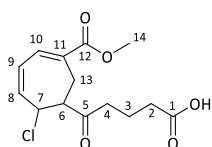
7.08 (dd, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, 1H, H-10), 6.21 (dd, ³J_{HH} = 11.4 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-8), 6.06 (dd, ³J_{HH} = 11.4 Hz, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-9), 5.35 – 5.31 (m, 1H, H-4), 4.99 (dd, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ³J_{HH} = 2.9 Hz, 1H, H-7), 3.78 (s, 3H, H-14), 3.13 (dd, ²J_{HH} = 16.5 Hz, ³J_{HH} = 2.4 Hz, 1H, H-13'), 2.91 – 2.69 (m, 2H, H-6, H-13''), 2.65 – 2.56 (m, 2H, H-2), 2.44 – 2.30 (m, 2H, H-3).

Literaturbekannte Substanz.^[99]

Nebenprodukt 2: 5-(2-Chlor-6-(methoxycarbonyl)-cyclohepta-3,5-dien-1-yl)-5-oxopentansäure (**154**)

Ausbeute: 0.11 g (0.33 mmol, 1%, 2% brsm) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.20 (PE/EE 2:1, KMnO₄).

**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

9.01 (s, 1H, COOH), 7.12 – 6.98 (m, 1H, H-10), 6.20 (ddt, ³J_{HH} = 11.8 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, 1H, H-8), 6.08 (ddt, ³J_{HH} = 11.8 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, 1H, H-9), 5.22 – 5.06 (m, 1H, H-7), 3.78 (s, 3H, H-14), 3.49 (ddt, ²J_{HH} = 17.1 Hz, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, ³J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-13'), 2.93 (ddd, ³J_{HH} = 10.8 Hz, ³J_{HH} = 2.8 Hz, ³J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-6), 2.87 – 2.51 (m, 3H, H-13'', H-4), 2.42 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-2), 1.95 (tt, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-3).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

206.2 (C-5), 179.1 (C-1), 167.6 (C-12), 135.5 (C-8), 135.1 (C-11), 132.7 (C-10), 125.4 (C-9), 59.1 (C-7), 55.1 (C-6), 52.5 (C-14), 39.4 (C-4), 32.8 (C-2), 24.0 (C-13), 18.6 (C-3).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3515 (br), 3173 (br), 3020 (w), 2952 (m), 1708 (s), 1437 (m), 1411 (m), 1278 (s), 1253 (s), 1213 (s), 1099 (w), 741 (m), 603 (w), 589 (w).

MS (ESI-HRMS)

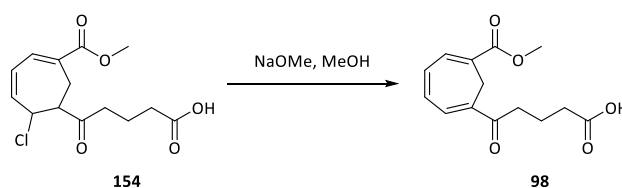
[C₁₄H₁₇O₅]

ber.: 265.1071

gef.: 265.106

[M-Cl]⁺.

Methode B: Durch Eliminierung von Chlorwasserstoff



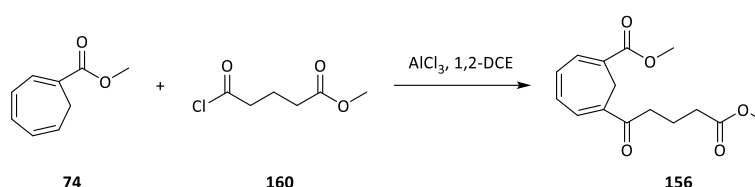
Natriummethanolat (30%ig in Methanol, 3.49 mL, 18.6 mmol, 4.0 Äq.) wurde mit 30 mL Methanol verdünnt und bei Raumtemperatur vorgelegt. Das Chlorid **154** (1.40 g, 4.66 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 mL Methanol gelöst und langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Wasser gequenchet und mit 1 M Citronensäure angesäuert. Die saure Lösung wurde drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 1.03 g (3.90 mmol, 83%) in Form eines farblosen Öls.

Weitere analytische Daten siehe Abschnitt 3.2.1.4 Methode A.

3.2.1.5 Synthese von 6-(4-Methoxycarbonyl-1-oxobut-1-yl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**156**)

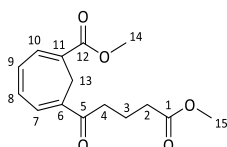
Methode A: Durch Friedel-Crafts-ähnliche Acylierung



Aluminium(III)-chlorid (1.33 g, 10.0 mmol, 3.0 Äq.) wurde in 10 mL 1,2-DCE aufgeschlämmt. Das Säurechlorid **160** (1.37 g, 1.15 mL, 8.32 mmol, 2.5 Äq.) wurde in 10 mL 1,2-DCE gelöst und unter Eiskühlung zur Aluminiumchlorid-Suspension getropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf 45 °C erwärmt und anschließend eine Lösung des Methylesters **74** (50.0 mg, 3.33 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL 1,2-DCE zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für drei Stunden zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde unter Eiskühlung mit 10 mL Essigsäure versetzt und 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden ebenfalls unter Kühlung 30 mL Wasser zugegeben und es wurde erneut 30 Minuten gerührt. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zwei Mal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, einmal mit Wasser und einmal mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Laufmittel PE/EE 5:1 bis 2:1) gereinigt. Es konnten 0.34 g (2.3 mmol, 68%) des Methylesters **74** zurückgewonnen werden.

Ausbeute: 0.10 g (0.37 mmol, 11%, 36% brsm) in Form eines hellgelben Öls.

R_f-Wert: 0.30 (PE/EE 5:1 + 0.1% AcOH, KMnO₄).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

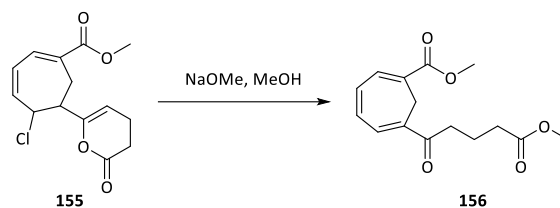
7.30 – 7.27 (m, 1H, H-10), 7.21 – 7.09 (m, 1H, H-8), 6.97 – 6.78 (m, 2H, H-7, H-9), 3.80 (s, 3H, H-14), 3.66 (s, 3H, H-15), 3.00 (s, 2H, H-13), 2.82 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 2H, H-4), 2.38 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 2H, H-2), 1.96 (tt, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 2H, H-3).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3051 (w), 3011 (w), 2954 (m), 2932 (w), 2853 (w), 1776 (s), 1732 (s), 1673 (s), 1437 (s), 1276 (s), 1214 (s), 1098 (m), 743 (s), 640 (w), 619 (m).

Literaturbekannte Substanz.^[99]

Methode B: Durch Eliminierung von Chlorwasserstoff



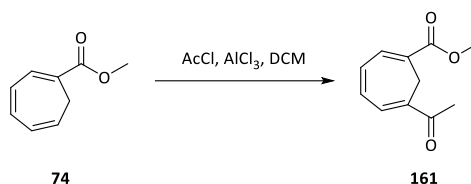
In einem 10 mL Rundkolben wurde Natriummethanolat (30%ig in Methanol, 0.08 mL, 0.4 mmol, 3.0 Äq.) in 2.5 mL Methanol vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurde das Chlorid **155** (40 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) in 2.5 mL Methanol langsam zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Methanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 1 M Citronensäure angesäuert. Die saure Lösung wurde drei Mal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Produkt musste nicht weiter gereinigt werden.

Ausbeute: 33 mg (0.12 mmol, 85%) in Form eines farblosen Öls.

Weitere analytische Daten siehe Abschnitt 3.2.1.5 Methode A.

3.2.1.6 Synthese von 6-Acetyl-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**161**)

Methode A: Über Friedel-Crafts-ähnliche Acylierung



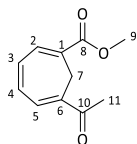
Aluminium(III)-chlorid (0.67 g, 5.0 mmol, 1.5 Äq.) wurde in 20 mL DCM aufgeschlämmt. Bei 0 °C wurde eine Lösung von Acetylchlorid (0.39 g, 0.36 mL, 5.0 mmol, 1.5 Äq.) in 20 mL DCM hinzugegropft. Nach 30 Minuten wurde eine Lösung des Methylesters **74** (0.50 g, 3.3 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL zugetropft. Das Reaktionsgemisch rührte für sieben Tage bei –5 bis 0 °C. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 20 mL Essigsäure beendet. Es wurde für 40 Minuten gerührt und anschließend Wasser (50 mL) zugegeben und erneut 40 Minuten gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde noch zwei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zwei Mal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-

3. Experimenteller Teil

Lösung, einmal mit Wasser und einmal mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 8:1).

Ausbeute: 0.30 g (1.5 mmol, 46%) in Form eines blassgelben Öls.

R_f-Wert: 0.21 (PE/EE 8:1, KMnO₄).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.33 – 7.24 (m, 1H, H-2), 7.16 – 7.11 (m, 1H, H-4), 6.92 – 6.87 (m, 2H, H-3, H-5), 3.79 (s, 3H, H-9), 3.01 (s, 2H, H-7), 2.40 (s, 3H, H-11).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

196.9 (C-10), 166.1 (C-8), 133.9 (C-5, C-6), 133.6 (C-3), 133.2 (C-2), 132.8 (C-4), 125.7 (C-1), 52.3 (C-9), 26.5 (C-11), 24.5 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3024 (w), 2952 (w), 2901 (w), 2837 (w), 1712 (s), 1667 (s), 1611 (m), 1535 (w), 1435 (m), 1358 (m), 1271 (s), 1199 (s), 1098 (m), 1037 (w), 955 (w), 920 (w), 834 (w), 737 (s), 675 (w), 641 (w), 632 (w), 621 (m), 610 (s), 588 (w).

MS (ESI-HRMS)

[C₁₁H₁₃O₃]

ber.: 193.0859

gef.: 193.0857

[M+H]⁺.

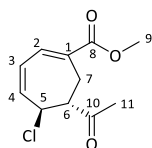
Nebenprodukte:

Neben dem gewünschten Acetylierungsprodukt **161** konnten ebenfalls das *anti*- sowie das *syn*-Additionsprodukt **162** des Säurechlorids als racemische Mischungen isoliert werden.

Nebenprodukt 1: (*rac*-*anti*-6-Acetyl-5-chlor-1,3-cycloheptadien-1-carbonsäuremethylester (*anti*-**162**))

Ausbeute: 0.11 g (0.49 mmol, 15%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.65 (PE/EE 8:1, KMnO₄).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.06 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 1H, H-2), 6.24 (dd, ³J_{HH} = 12.1 Hz, ³J_{HH} = 4.7 Hz, 1H, H-4), 6.02 (ddd, ³J_{HH} = 12.1 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 1H, H-3), 5.07 (ddt, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ³J_{HH} = 4.7 Hz,

$^4J_{\text{HH}} = 0.7$ Hz, 1H, H-5), 3.79 (s, 3H, H-9), 3.26 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 1H, H-6), 3.08 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 16.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 1H, H-7'), 2.94 (dt, $^2J_{\text{HH}} = 16.7$, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 1H, H-7''), 2.19 (s, 3H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

206.2 (C-10), 167.5 (C-8), 137.7 (C-4), 134.1 (C-2), 133.2 (C-1), 124.1 (C-3), 58.1 (C-5), 56.6 (C-6), 52.6 (C-9), 28.6 (C-11), 26.2 (C-7).

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

3017 (m), 2949 (m), 2837 (w), 1712 (s), 1668 (s), 1611 (w), 1436 (m), 1358 (w), 1271 (s), 1200 (s), 1097 (m), 1011 (w), 921 (w), 738 (s), 619 (m), 604 (m), 591 (w).

MS (ESI-HRMS)

$[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3]$

ber.: 193.0859

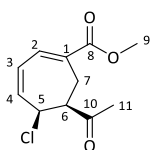
gef.: 193.0859

$[\text{M}-\text{Cl}]^+$.

Nebenprodukt 2: (*rac*)-*syn* 6-Acetyl-5-chlor-1,3-cycloheptadien-1-carbonsäuremethylester (*syn*-**162**)

Ausbeute: 0.043 g (0.19 mmol, 6%) in Form eines blassgelben Öls.

R_f-Wert: 0.20 (PE/EE 8:1, KMnO_4).



Der Großteil des *syn*-Addukts reagierte während der Messzeit zum Methylketon **161** ab. Die spektroskopischen Daten konnten aus dem Gemisch des *syn*-Addukts **162** und des Methylketon **161** bestimmt werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

7.05 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 1H, H-2), 6.20 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, 1H, H-4), 6.08 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 1H), 5.15 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, 1H, H-5), 3.78 (s, 3H, H-9), 3.51 (ddt, $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 1H, H-7'), 2.92 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 1H, H-6), 2.68 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, 1H, H-7''), 2.30 (s, 3H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

205.0 (C-10), 167.6 (C-8), 135.4 (C-4), 135.1 (C-1), 132.7 (C-2), 125.4 (C-3), 58.9 (C-5), 55.5 (C-6), 52.5 (C-9), 28.4 (C-11), 24.2 (C-7).

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

3017 (m), 2949 (m), 2837 (w), 1712 (s), 1668 (s), 1611 (w), 1436 (m), 1358 (w), 1271 (s), 1200 (s), 1097 (m), 1011 (w), 921 (w), 738 (s), 619 (m), 604 (m), 591 (w).

MS (ESI-HRMS)

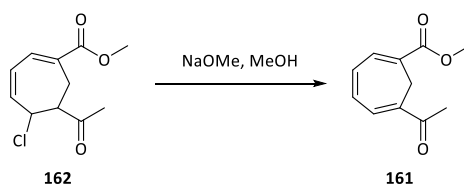
[C₁₁H₁₃O₃]

ber.: 193.0859

gef.: 193.0859

[M-Cl]⁺.

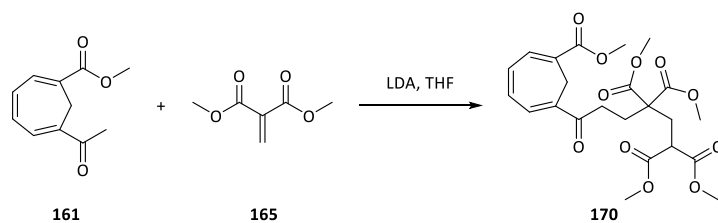
Methode B: Durch Eliminierung von Chlorwasserstoff



Natriummethanolat (30%ig in Methanol, 0.27 mL, 1.4 mmol, 3.0 Äq.) wurde mit 15 mL Methanol verdünnt und mit Eis gekühlt. Bei 0 °C wurde das Chlorid **162** (0.11 g, 0.48 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL Methanol langsam zutropft. Das Gemisch rührte für zwei Stunden und taute dabei auf Raumtemperatur auf. Es wurde mit Wasser versetzt und mit 1 M Salzsäure angesäuert. Die saure Lösung wurde drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 78 mg (0.41 mmol, 84%) in Form eines blass gelben Öls.

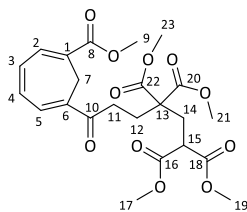
Weitere analytische Daten siehe Abschnitt 3.2.1.6 Methode A.

3.2.1.7 Synthese von 6-(6-(Methoxycarbonyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-6-oxohexan-1,1,3,3-tetracarbonsäure-tetramethylester (**170**)

Diisopropylamin (0.05 g, 0.07 mL, 0.5 mmol, 1.1 Äq.) wurde in 5 mL THF gelöst und bei -78 °C mit *n*-Butyllithium (2.7 M in Toluol, 0.19 mL, 0.52 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Nach 30 Minuten wurde das Methylketon **161** (0.090 g, 0.47 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in 5 mL THF, langsam hinzutropft. Das Gemisch rührte für weitere 30 Minuten bei -78 °C, woraufhin das Methylenmalonat **165** (0.074 g, 0.52 mmol, 1.1 Äq.) in 5 mL THF zutropft wurde. Die Reaktion wurde für zwei Stunden bei -78 °C gehalten und taute dann langsam auf Raumtemperatur auf. Nach drei weiteren Stunden bei Raumtemperatur wurde die Reaktion beendet. Es wurde mit Wasser versetzt und mit 1 M Salzsäure angesäuert. Die saure Lösung wurde drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 2:1). Es konnten 40 mg (0.21 mmol, 44%) des Methylketons **161** reisoliert werden.

Ausbeute: 0.016 g (0.033 mmol, 7%, 13% brsm) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.41 (PE/EE 2:1, KMnO₄).

**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.29 – 7.27 (m, 1H, H-2), 7.18 – 7.10 (m, 1H, H-5), 6.94 – 6.85 (m, 2H, H-3, H-4), 3.79 (s, 3H, H-9), 3.72 (s, 6H, H-17, H-19), 3.69 (s, 6H, H-21, H-23), 3.55 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1H, H-15), 2.99 (s, 2H, H-7), 2.81 – 2.73 (m, 2H, H-11), 2.57 (d, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 2H, H-14), 2.26 – 2.18 (m, 2H, H-12).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

197.1 (C-10), 171.1 (C-20, C-22), 169.6 (C-16, C-18), 166.1 (C-8), 134.0 (C-3), 133.7 (C-4), 133.3 (C-2), 133.2 (C-6), 132.2 (C-5), 125.8 (C-1), 56.1 (C-13), 53.0 (C-17, C-19), 52.8 (C-21, C-23), 52.4 (C-9), 48.1 (C-15), 33.6 (C-11), 32.4 (C-14), 28.3 (C-12), 24.8 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3006 (w), 2954 (m), 2842 (w), 1732 (s), 1672 (m), 1612 (w), 1436 (m), 1276 (s), 1214 (s), 1098 (m), 968 (w), 841 (w), 739 (m), 624 (w), 611 (w), 590 (w).

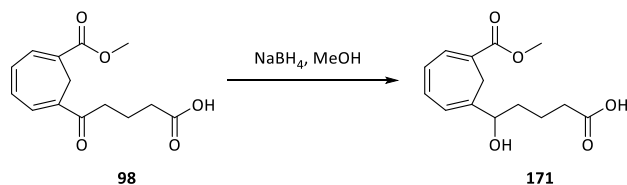
MS (ESI-HRMS)[C₂₃H₂₈O₁₁Na]

ber.: 503.1524

gef.: 503.1526

[M+Na]⁺.

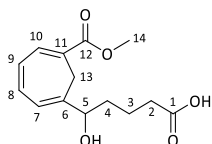
3.2.1.8 Synthese von (*rac*)-6-(4-Hydroxycarbonyl-1-hydroxybut-1-yl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**171**)



Die Ketocarbonsäure **98** (1.03 g, 3.90 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 60 mL Methanol gelöst und im Eisbad gekühlt. Bei 0 °C wurde portionsweise Natriumborhydrid (440 mg, 11.7 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde noch eine Stunde bei 0 °C und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Methanol im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 1 M Salzsäure angesäuert. Die saure Lösung wurde drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Produkt wurde in auseichender Reinheit gewonnen und wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 820 mg (3.06 mmol, 78%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.18 (PE/EE 2:1, Vanillin).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm)

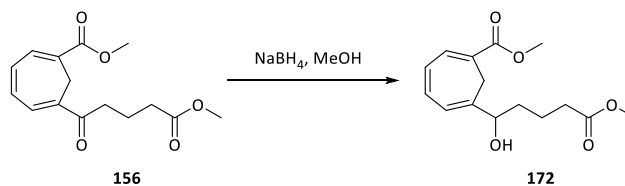
7.22 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 1H, H-10), 6.82 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 1H, H-8), 6.63 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, 1H, H-9), 6.26 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, 1H, H-7), 4.21 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 1H, H-5), 3.77 (s, 3H, H-14), 3.24 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Hz, 1H, H-13'), 2.24 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2H, H-2), 2.16 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Hz, 1H, H-13''), 1.97 – 1.37 (m, 4H, H-3, H-4).

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

3533 (w, br), 3021 (w), 2937 (w), 2844 (w), 1735 (s), 1710 (s), 1437 (m), 1276 (s), 1211 (s), 1120 (m), 1091 (s), 913 (w), 764 (m), 747 (s), 624 (w).

Literaturbekannte Substanz.^[85]

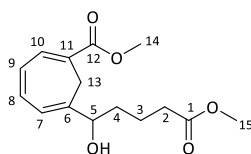
3.2.1.9 Synthese von (*rac*)-6-(4-Methoxycarbonyl-1-hydroxybut-1-yl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**172**)



Der Ketomethylester **156** (0.57 g, 2.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 30 mL Methanol gelöst und mit Eis gekühlt. Bei 0 °C wurde Natriumborhydrid (0.23 g, 6.2 mmol, 3 Äq.) portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei 0 °C und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Methanol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit 1 M Salzsäure angesäuert und drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt konnte ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe eingesetzt werden.

Ausbeute: 0.56 g (2.0 mmol, 96%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.40 (PE/EE 2:1 + 0.1% AcOH, Vanillin).



¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm)

7.22 (d, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-10), 6.82 (dd, ³J_{HH} = 11.1 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-8), 6.63 (ddd, ³J_{HH} = 11.1 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 1H, H-9), 6.25 (dd, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 1H, H-7), 4.20 (t, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-5), 3.77 (s, 3H, H-14), 3.64 (s, 3H, H-15), 3.22 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-13'), 2.28 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-2), 2.16 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-13''), 1.99 – 1.37 (m, 4H, H-3, H-4).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

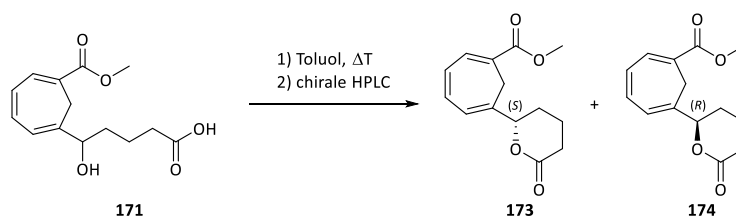
3478 (w, br), 3026 (w), 2947 (w), 2925 (w), 2848 (w), 1727 (s), 1709 (s), 1437 (m), 1277 (s), 1212 (s), 1095 (m), 1051 (m), 913 (w), 741 (s), 622 (w).

Literaturbekannte Substanz.^[99]

3.2.1.10 Synthese von (S) und (R) 6-(6-Oxo-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**173/174**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Das Hydroxycarbonsäurederivat wird in Toluol gelöst und zum Sieden erhitzt. Der Fortschritt der Reaktion wird per DC überwacht. Es wird so lange unter Rückfluss gekocht, bis kein Alkohol mehr detektiert werden kann. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 2:1). Die Enantiomere werden anschließend mittels chiraler HPLC getrennt.

Methode A: ausgehend von der Hydroxycarbonsäure **171**



Es wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift verfahren. Die Hydroxycarbonsäure **171** (0.82 g, 3.10 mmol) wurde in 50 mL Toluol gelöst. Nach 17 Stunden wurde die Reaktion beendet. Das racemische Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt und die Enantiomere via durch chirale HPLC getrennt.

Ausbeute: 0.67 g (2.7 mmol, 88%) in Form farbloser Kristalle.

R_f-Wert: 0.40 (PE/EE 2:1, KMnO₄).

HPLC

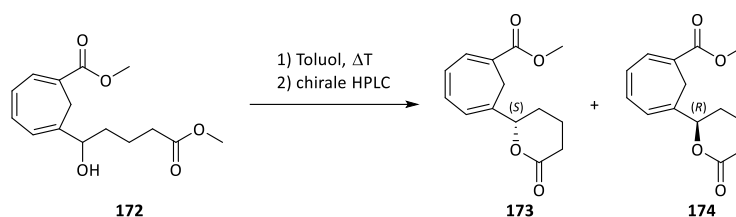
Vorreinigung: Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 40% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 133 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.16 min, k = 2.50.

Chiral: (S, S)-Whelk-O1, 4.6 x 250 mm, 15% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 26 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.47 min, k_(R) = 5.79, k_(S) = 6.42.

Methode B: ausgehend von dem Hydroxycarbonsäureester **172**

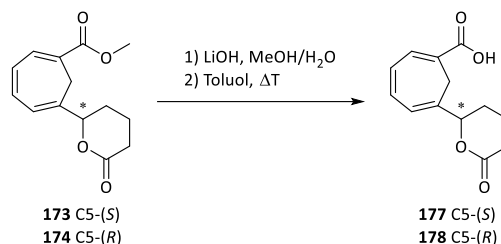


Es wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift verfahren. Der Hydroxycarbonsäureester **172** (0.56 g, 2.0 mmol) wurde in 30 mL Toluol gelöst. Nach 96 Stunden wurde die Reaktion beendet. Das racemische Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt und die Enantiomere durch chirale HPLC getrennt.

Ausbeute: 0.46 g (1.8 mmol, 93%) in Form eines blassgelben Öls.

Weitere analytische Daten siehe Abschnitt 3.2.1.10 Methode A.

3.2.1.11 Synthese von (S)- und (R)-6-(6-Oxo-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäure (**177/178**)



Der (R)-Methylester **174** (0.15 g, 0.60 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 mL Methanol gelöst und im Eisbad gekühlt. Bei 0 °C wurde Lithiumhydroxid Monohydrat (0.072 g, 3.0 mmol, 5.0 Äq.) in 10 mL Wasser langsam zugetropft. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und taute dabei auf Raumtemperatur auf. Methanol wurde weitestgehend im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 1 M Citronensäure angesäuert. Die saure Lösung wurde drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde in 30 mL Toluol aufgenommen und für zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt. Die (R)-Carbonsäure **178** bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 0.14 g (0.58 mmol, 98%) in Form eines farblosen Wachses.

Mit dem (S)-Enantiomer wurde analog verfahren. Es wurden 0.20 g (0.81 mmol, 1.0 Äq.) des (S)-Esters **173** mit Lithiumhydroxid Monohydrat (0.17 mg, 4.0 mmol, 5.0 Äq.) umgesetzt. Es wurde die (S)-Carbonsäure **177** (0.18 g, 0.78 mmol, 97%) als farbloses Wachs erhalten.

R_f-Wert: 0.26 (PE/EE 2:1 + 0.1% AcOH, KMnO₄).

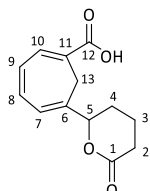
Drehwert

$[\alpha]_D = +36.4^\circ$ ($c = 1.0$, 23°C , DCM) (*R*)-Enantiomer.

$[\alpha]_D = -34.5^\circ$ ($c = 1.0$, 22°C , DCM) (*S*)-Enantiomer.

Lit.:^[99] $[\alpha]_D = +27.7^\circ$ ($c = 1.6$, 27°C , DCM) (*R*)-Enantiomer.

Lit.:^[99] $[\alpha]_D = -35.2^\circ$ ($c = 1.0$, 26°C , DCM) (*S*)-Enantiomer.

**¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**

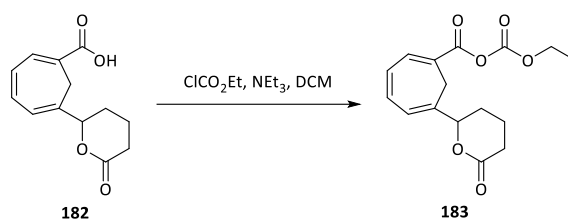
10.68 (s, 1H, COOH), 7.37 (d, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-10), 6.83 (dd, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1H, H-8), 6.67 (ddd, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-9), 6.32 (dd, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-7), 5.01 – 4.86 (m, 1H, H-5), 3.06 (d, ²J_{HH} = 13.5 Hz, 1H, H-13'), 2.70 – 2.45 (m, 2H, H-2), 2.36 (d, ²J_{HH} = 13.5 Hz, 1H, H-13''), 2.04 (dddd, ²J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, 1H, H-4'), 1.97 – 1.79 (m, 3H, H-3, H-4'').

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3439 (m, br), 3025 (w), 2962 (w), 1657 (mbr), 1600 (m), 1495 (m), 1243 (m), 1024 (s), 1004 (s), 823 (m), 759 (s), 699 (w), 618 (w).

Literaturbekannte Substanz.^[99]

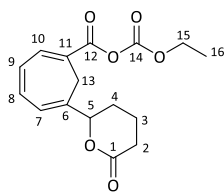
3.2.1.12 Synthese von (*rac*)-6-(6-Oxo-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäure-kohlensäuremonoethylesteranhydrid (**183**)^[116]



Die Carbonsäure **182** (0.17 g, 0.74 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 mL DCM gelöst und mit Eis gekühlt. Bei 0°C wurde zunächst Triethylamin (0.16 g, 0.23 mL, 1.6 mmol, 2.2 Äq.) und dann Ethylchloroformiat (0.09 g, 0.08 mL, 0.8 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch rührte für zwei Stunden und taute dabei auf Raumtemperatur auf. Anschließend wurde mit Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zwei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure, Wasser und Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Aufreinigung.

Ausbeute: 0.20 g (0.66 mmol, 89%) in Form eines blassgelben Öls.

R_f-Wert: 0.34 (PE/EE 2:1, KMnO₄).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.36 (d, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1H, H-10), 6.89 (dd, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1H, H-8), 6.68 (dd, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1H, H-9), 6.36 (d, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1H, H-7), 4.98 – 4.91 (m, 1H, H-5), 4.34 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-15), 3.08 (d, ²J_{HH} = 13.7 Hz, 1H, H-13'), 2.68 – 2.58 (m, 1H, H-2'), 2.58 – 2.47 (m, 1H, H-2''), 2.40 (d, ²J_{HH} = 13.7 Hz, 1H, H-13''), 2.07 – 1.99 (m, 1H, H-4'), 1.97 – 1.77 (m, 3H, H-3, H-4''), 1.37 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 3H, H-16).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

171.0 (C-1), 160.4 (C-12), 149.4 (C-14), 137.3 (C-6), 137.2 (C-10), 136.6 (C-8), 128.9 (C-9), 123.2 (C-7), 119.5 (C-11), 82.8 (C-5), 65.9 (C-15), 29.7 (C-2), 27.5 (C-4), 26.8 (C-13), 18.8 (C-3), 14.1 (C-16).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3025 (w), 2989 (w), 2945 (w), 1797 (s), 1731 (s), 1611 (w), 1534 (w), 1434 (w), 1233 (s), 1179 (s), 1136 (s), 1080 (m), 1009 (s), 926 (w), 749 (m), 666 (w), 638 (w), 626 (w), 608 (w), 586 (w).

MS (ESI-HRMS)

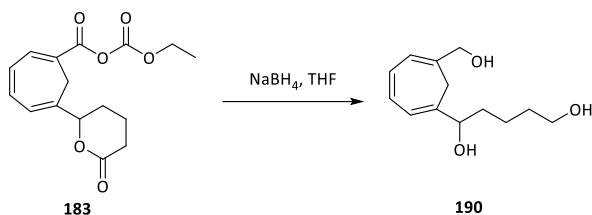
[C₁₆H₁₈O₆Na]

ber.: 329.0996

gef.: 329.0992

[M+Na]⁺.

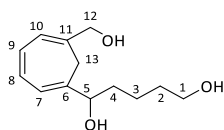
3.2.1.13 Synthese von (*rac*)-1-(6-(Hydroxymethyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-pentan-1,5-diol (**190**)



Natriumborhydrid (0.049 g, 1.3 mmol, 4.0 Äq.) wurde in 10 mL THF suspendiert und mit Eis gekühlt. Das Kohlendioxid **183** (0.10 g, 0.33 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL THF gelöst und bei 0 °C zur Natriumborhydrid Suspension getopft. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei 0 °C und zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt und mit 1 M Salzsäure angesäuert. Die saure Lösung wurde drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Ethylacetat).

Ausbeute: 0.019 g (0.086 mmol, 26%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.80 (EE, Vanillin).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

6.52 – 6.48 (m, 2H, H-8, H-9), 6.15 – 6.11 (m, 1H, H-7), 6.09 (ddd, ³J_{HH} = 3.7 Hz, ³J_{HH} = 2.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-10), 4.23 (qd, ²J_{HH} = 12.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 2H, H-12), 4.04 (dt, ²J_{HH} = 11.3 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz, 1H, H-1'), 3.95 – 3.89 (m, 1H, H-5), 3.50 (td, ²J_{HH} = 11.3 Hz, ³J_{HH} = 2.3 Hz, 1H, H-1''), 2.57 (d, ²J_{HH} = 12.6 Hz, 1H, H-13'), 2.39 (d, ²J_{HH} = 12.7, 1H, H-13''), 1.94 – 1.87 (m, 1H, H-2'), 1.77 – 1.71 (m, 1H, 4'), 1.68 – 1.49 (m, 4H, H-2'', H-3, H-4'').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

136.8 (C-11), 136.6 (C-6), 129.9 (C-8), 129.8 (C-9), 122.6 (C-7), 121.8 (C-10), 81.3 (C-5), 68.8 (C-1), 66.9 (C-12), 30.7 (C-4), 30.4 (C-13), 25.9 (C-3), 23.5 (C-2).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3371 (br), 3010 (w), 2936 (s), 2853 (s), 1627 (w), 1609 (w), 1439 (m), 1377 (m), 1266 (m), 1205 (m), 1084 (s), 1049 (s), 1003 (m), 907 (w), 858 (w), 745 (s), 653 (w), 635 (w), 610 (w), 603 (w), 593 (m).

MS (ESI-HRMS)

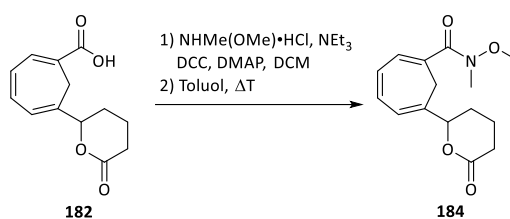
[C₁₃H₁₇O]

ber.: 189.1274

gef.: 189.1270

[M-2H₂O+H]⁺.

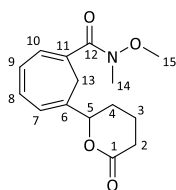
3.2.1.14 Synthese von (*rac*)-6-(6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbonsäure-*N,O*-dimethylhydroxylamid (**184**)^[119]



Die Carbonsäure **182** (0.10 g, 0.43 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 15 mL DCM gelöst und mit Eis gekühlt. Hierzu wurden nacheinander *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (0.058 mg, 0.60 mmol, 1.4 Äq.), Triethylamin (6 mg, 0.08 mL, 0.06 mmol, 1.4 Äq.), *N,N*-Dimethylaminopyridin (7 mg, 0.06 mmol, 0.1 Äq.) und Dicyclohexylcarbodiimid (0.12 g, 0.60 mmol, 1.4 Äq.) gegeben und das Gemisch wurde über Nacht gerührt, wobei es auf Raumtemperatur auftaute. Das Reaktionsgemisch wurde dann über Kieselgur abgesaugt. Das Filtrat wurde mit 1 M Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 30 mL Toluol aufgenommen und für sechs Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Entfernung des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 1:1).

Ausbeute: 0.073 g (0.62 mmol, 62%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.23 (PE/EE 1:1, KMnO₄).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

6.73 – 6.63 (m, 2H, H-8, H-10), 6.59 (dd, ³J_{HH} = 11.4 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-9), 6.26 (d, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-7), 4.95 (ddd, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 3.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-5), 3.61 (s, 3H, H-15), 3.26 (s, 3H, H-14), 2.87 (d, ²J_{HH} = 13.5 Hz, 1H, H-13'), 2.65 – 2.57 (m, 1H, H-2'), 2.55 – 2.45 (m, 1H, H-2''), 2.42 (d, ²J_{HH} = 13.5 Hz, 1H, H-13''), 2.11 – 2.01 (m, 1H, H-4'), 1.99 – 1.76 (m, 4H, H-3, H-4'').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

171.5 (C-1), 169.3 (C-12), 135.7 (C-11), 132.5 (C-10), 129.4 (C-9), 129.0 (C-8), 126.2 (C-6), 122.6 (C-7), 82.8 (C-5), 61.2 (C-15), 34.1 (C-14), 29.8 (C-2), 29.6 (C-13), 27.9 (C-4), 18.6 (C-3).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3006 (w), 2932 (m), 2853 (w), 1734 (s), 1635 (s), 1542 (w), 1440 (m), 1379 (m), 1334 (m), 1233 (s), 1188 (m), 1160 (m), 1038 (s), 978 (w), 933 (w), 891 (w), 745 (m), 677 (w), 666 (w), 652 (w), 637 (w), 618 (w), 609 (w), 590 (w).

MS (ESI-HRMS)

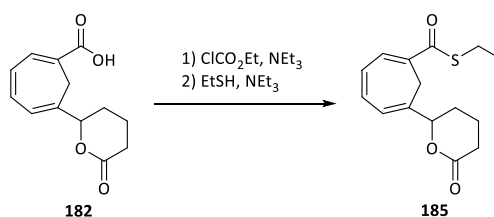
[C₁₅H₂₁NO₄]

ber.: 278.1387

gef.: 278.1387

[M+H]⁺.

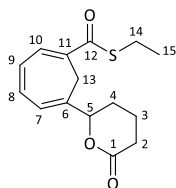
3.2.1.15 Synthese von (*rac*)-6-(6-Oxo-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäurethioethylester (**185**)^[121]



Die Carbonsäure **182** (0.040 g, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL DCM gelöst und mit Eis gekühlt. Bei 0 °C wurden Triethylamin (0.04 g, 0.02 mL, 0.4 mmol, 2.2 Äq.) und Ethylchlorformiat (0.02 g, 0.02 mL, 0.2 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft und 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde Ethanthiol (0.02 g, 0.03 mL, 0.4 mmol, 2.2 Äq.) zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und dabei auf Raumtemperatur aufgetaut. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser versetzt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde noch zwei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure, 10%iger Natronlauge, Wasser und Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 4:1).

Ausbeute: 0.008 g (0.03 mmol, 17%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.17 (PE/EE 4:1, KMnO₄).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.26 (dd, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, 1H, H-10), 6.83 (dd, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-8), 6.66 (ddd, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-9), 6.32 (dd, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-7), 4.97 – 4.90 (m, 1H, H-5), 3.07 (d, ²J_{HH} = 13.5 Hz, 1H, H-13'), 2.96 (q, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-14), 2.69 – 2.46 (m, 2H, H-2), 2.38 (d, ²J_{HH} = 13.5 Hz, 1H, H-13''), 2.06 – 1.96 (m, 1H, H-4'), 1.93 – 1.76 (m, 3H, H-3, H-4''), 1.28 (t, ³J_{HH} = 7.4, 3H, H-15).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

191.3 (C-12), 171.2 (C-1), 136.5 (C-6), 135.1 (C-8), 132.0 (C-10), 129.9 (C-11), 129.1 (C-9), 123.0 (C-7), 82.8 (C-5), 29.7 (C-2), 27.4 (C-4), 27.1 (C-13), 23.8 (C-14), 18.7 (C-3), 14.9 (C-15).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3018 (w), 2952 (w), 2931 (w), 2873 (w), 1739 (s), 1546 (s), 1530 (w), 1446 (w), 1433 (w), 1341 (w), 1241 (s), 1180 (m), 1135 (m), 1039 (s), 970 (m), 948 (m), 907 (m), 753 (m), 661 (w), 628 (w), 613 (w), 600 (m), 583 (m).

MS (ESI-HRMS)

[C₁₅H₁₈O₃SNa]

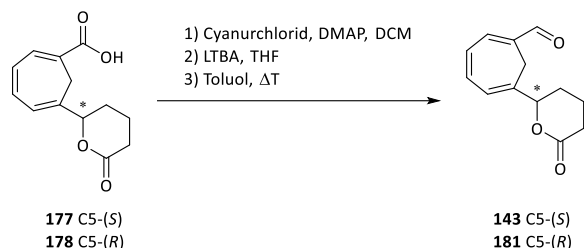
ber.: 301.0869

gef.: 301.0868

[M+Na]⁺.

3.2.1.16 Synthese von (*S*)- und (*R*)-6-(6-Oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbaldehyd (**143/181**)

Methode A: Über das Säurechlorid



Die (*S*)-Carbonsäure **177** (0.030 g, 0.13 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit *N,N*-Dimethylaminopyridin (0.016 g, 0.13 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL DCM gelöst und bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde diese Lösung zu einer Lösung aus Cyanurchlorid (0.024 g, 0.13 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL DCM bei Raumtemperatur zugetropft und drei Tage gerührt. Durch Zugabe von 10 mL Toluol wurde Cyanursäure gefällt und über eine Umkehrfritte abgesaugt. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingengt und der

Rückstand in 15 mL THF aufgenommen. Die Lösung wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam mit Lithiumtri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid (1.1 M in THF, 0.12 mL, 0.13 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und rührte über Nacht, wobei sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmte. Am nächsten Tag wurde mit Wasser versetzt und 10%ige Salzsäure zugetropft, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Die saure Lösung wurde drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde in 20 mL Toluol aufgenommen und über Nacht refluxiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der (*S*)-Aldehyd **143** säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 2:1).

Ausbeute: 0.015 g (0.070 mmol, 54%) in Form eines blassgelben Öls.

Mit dem (*R*)-Enantiomer wurde analog verfahren. Es wurde die (*R*)-Carbonsäure **178** (0.18 g, 0.77 mmol, 1.0 Äq.) mit *N,N*-Dimethylaminopyridin (0.10 g, 0.85 mmol, 1.1 Äq.), Cyanurchlorid (0.16 g, 0.85 mmol, 1.1 Äq.) und Lithiumtri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid (1.1 M in THF, 0.77 mL, 0.85 mmol, 1.1 Äq.) umgesetzt. Der (*R*)-Aldehyd **181** (0.073 mg, 0.33 mmol, 44%) wurde als gelbes Öl erhalten.

R_f-Wert: 0.27 (PE/EE 2:1, DNPH).

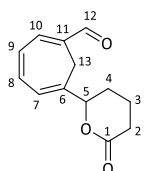
Drehwert

$[\alpha]_{\text{D}} = +53.6^{\circ}$ ($c = 1.0$, $26\text{ }^{\circ}\text{C}$, DCM) (*R*)-Enantiomer.

$[\alpha]_{\text{D}} = -50.2^{\circ}$ ($c = 1.0$, $22\text{ }^{\circ}\text{C}$, DCM) (*S*)-Enantiomer.

Lit.:^[99] $[\alpha]_{\text{D}} = +10.2^{\circ}$ ($c = 0.4$, $26\text{ }^{\circ}\text{C}$, DCM) (*R*)-Enantiomer.

Lit.:^[99] $[\alpha]_{\text{D}} = -11.5^{\circ}$ ($c = 0.3$, $26\text{ }^{\circ}\text{C}$, DCM) (*S*)-Enantiomer .



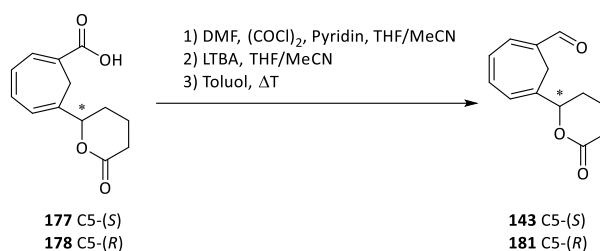
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

9.51 (s, 1H, H-12), 6.96 (d, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-10), 6.89 (dd, ³J_{HH} = 11.1 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-8), 6.78 (ddd, ³J_{HH} = 11.1 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-9), 6.35 (d, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-7), 4.95 – 4.86 (m, 1H, H-5), 3.03 (d, ²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-13'), 2.70 – 2.44 (m, 2H, H-2), 2.38 (d, ²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-13''), 2.03 – 1.92 (m, 1H, H-4'), 1.92 – 1.67 (m, 3H, H-3, H-4'').

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3025 (w), 2954 (m), 2932 (m), 1736 (s), 1672 (s), 1241 (s), 1183 (m), 1039 (s), 935 (w), 747 (m), 617 (w).

Literaturbekannte Substanz.^[99]

Methode B: Über das Carboxymethyleniminiumchlorid^[123]

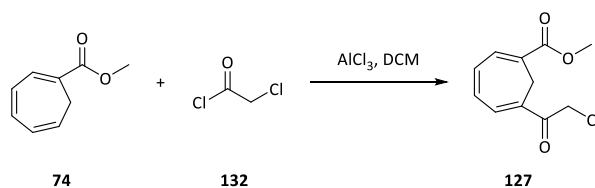
N,N-Dimethylformamid (0.04 g, 0.04 mL, 0.5 mmol, 1.2 Äq.) wurde mit 3 mL DCM gemischt und unter Eiskühlung mit Oxalylchlorid (0.22 g, 0.15 mL, 1.7 mmol, 4.0 Äq.) langsam versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei 0 °C wurde das Lösemittel vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Der farblose Feststoff wurde in 5 mL Acetonitril/THF (2:3) aufgenommen und mit einer Eis/Kochsalz-Mischung gekühlt. Hierzu wurde eine Lösung aus der (*R*)-Carbonsäure **178** (0.10 g, 0.43 mmol, 1.0 Äq.) und Pyridin (0.03 g, 0.03 mL, 0.4 mmol, 1.0 Äq.) in 3 mL THF getropft. Es wurde noch eine Stunde bei ca. –20 °C gerührt und dann auf –78 °C abgekühlt. Lithiumtri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid (1.1 M in THF, 0.85 mL, 0.94 mmol, 2.2 Äq.) wurden langsam hinzugegeben und zwei Stunden bei –78 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde unter Eiskühlung mit Wasser versetzt und durch Zugabe 1 M Salzsäure der Niederschlag gelöst. Die saure Lösung wurde drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden fünf Mal mit Wasser und einmal mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde in 20 mL Toluol aufgenommen und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Am nächsten Tag wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der (*R*)-Aldehyd **181** benötigte keine weitere Aufreinigung.

Ausbeute: 0.092 g (0.42 mmol, 99%) in Form eines blassgelben Öls.

Mit dem (*S*)-Enantiomer wurde analog verfahren. Die (*S*)-Carbonsäure **177** (0.60 g, 2.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Oxalylchlorid (1.3 g, 0.88 mL, 10 mmol, 4.0 Äq.), *N,N*-Dimethylformamid (0.22 g, 0.24 mL, 3.1 mmol, 1.2 Äq.), Pyridin (0.20 g, 0.21 mL, 2.6 mmol, 1.0 Äq.) und Lithiumtri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid (1.1 M in THF, 5.12 mL, 5.64 mmol, 2.2 Äq.) umgesetzt. Der (*S*)-Aldehyd **143** (0.55 g, 2.5 mmol, 98%) wurde als blassgelbes Öl erhalten.

Weitere analytische Daten siehe Abschnitt 3.2.1.16 Methode A.

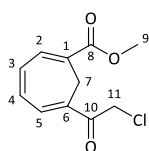
3.2.2 Synthesevorschriften des 3-Oxa-Aldehydbausteins

3.2.2.1 Synthese von 6-(2-Chloracetyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**127**)

Aluminium(III)-chlorid (5.32 g, 40.0 mmol, 2.0 Äq.) wurde in 40 mL DCM aufgeschlämmt und bei 0 °C mit Chloracetylchlorid (**132**) (3.38 g, 2.38 mL, 30.0 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 40 °C erhitzt und der Methylester **74** (3.00 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL DCM zugetropft. Die Reaktion wurde vier Stunden unter Rückfluss gekocht. Anschließend wurde unter Eiskühlung vorsichtig mit 3 mL Eisessig versetzt und 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde Wasser (50 mL) zugegeben und erneut 30 Minuten gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Laufmittel PE/EE 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.89 g (11.0 mmol, 55%) in Form eines gelben Wachses.

R_f-Wert: 0.30 (PE/EE 5:1, KMnO₄).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.34 – 7.30 (m, 1H, H-2), 7.23 – 7.18 (m, 1H, H-5), 7.00 – 6.89 (m, 2H, H-3, H-4), 4.53 (s, 2H, H-11), 3.81 (s, 3H, H-9), 3.03 (s, 2H, H-7).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

190.0 (C-10), 166.1 (C-8), 134.9 (C-3), 133.6 (C-5), 133.4 (C-4), 133.3 (C-2), 130.5 (C-6), 125.7 (C-1), 52.6 (C-9), 46.2 (C-11), 25.3 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3030 (w), 3000 (w), 2951 (w), 2838 (w), 1711 (s), 1598 (m), 1435 (m), 1357 (w), 1276 (w), 1242 (s), 1215 (m), 1169 (m), 1098 (m), 1057 (m), 1026 (w), 739 (m), 702 (w), 645 (w), 618 (w).

MS (ESI-HRMS)

[C₁₁H₁₁O₃ClNa]

ber.: 249.2094

gef.: 249.0284

[M+Na]⁺.

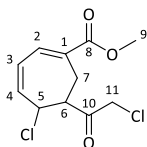
Literaturbekannte Substanz.^[99]

Nebenprodukt: 5-Chlor-6-(2-chloracetyl)-cyclohepta-1,3-dien-1-carbonsäuremethylester (**365**)

Neben dem gewünschten Acylierungsprodukt **127** konnte ebenfalls das Additionsprodukt **365** des Säurechlorids an die endständige Doppelbindung des Methylesters **74** isoliert werden.

Ausbeute: 0.56 g (2.1 mmol, 11%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.32 (PE/EE 5:1, KMnO₄).

**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.07 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 6.25 (dd, ³J_{HH} = 12.2 Hz, ³J_{HH} = 4.4 Hz, 1H, H-4), 6.05 (ddd, ³J_{HH} = 12.1 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 1H, H-3), 5.06 (t, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-5), 4.21 (s, 2H, H-11), 3.79 (s, 3H, H-9), 3.53 (td, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 3.2 Hz, 1H, H-6), 2.98 (t, ³J_{HH} = 4.7 Hz, 2H, H-7).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

200.6 (C-10), 167.4 (C-8), 137.6 (C-4), 134.2 (C-2), 133.1 (C-1), 124.1 (C-3), 58.0 (C-5), 53.2 (C-6), 52.7 (C-9), 47.4 (C-11), 26.6 (C-7).

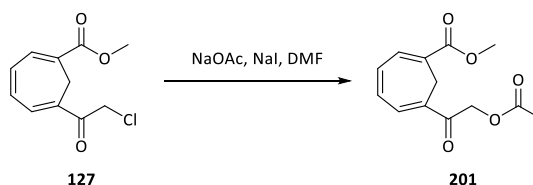
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3428 (w, br), 3030 (w), 2951 (w), 2917 (w), 2848 (w), 1715 (s), 1600 (w), 1435 (m), 1277 (s), 1098 (m), 1056 (m), 1028 (m), 755 (m), 628 (w), 613 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₁₁H₁₂O₃Cl₂Na]

ber.: 285.0061

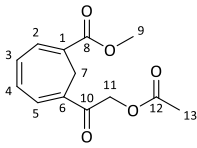
gef.: 285.0068

[M+Na]⁺.3.2.2.2 Synthese von 6-(2-Acetoxyacetyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**201**)

Das Chlormethylketon **127** (0.050 g, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL DMF gelöst. Es wurden Natriumiodid (0.033 g, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumacetat (0.036 g, 0.44 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet und drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 5:1).

Ausbeute: 0.053 g (0.21 mmol, 97%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.17 (PE/EE 5:1, Vanillin).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.34 – 7.30 (m, 1H, H-2), 7.12 (dt, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-5), 6.99 – 6.87 (m, 2H, H-3, H-4), 5.14 (s, 2H, H-11), 3.80 (s, 3H, H-9), 3.00 (s, 2H, H-7), 2.19 (s, 3H, H-13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

190.9 (C-10), 170.5 (C-12), 166.0 (C-8), 134.8 (C-3), 133.4 (C-4), 133.3 (C-2), 132.5 (C-5), 130.5 (C-6), 125.7 (C-1), 66.3 (C-11), 52.6 (C-9), 24.9 (C-7), 20.7 (C-13).

IR ν (cm⁻¹)

3021 (w), 3003 (w), 2951 (w), 1751 (s), 1713 (s), 1612 (w), 1595 (w), 1436 (m), 1372 (m), 1337 (m), 1281 (s), 1234 (s), 1181 (s), 1099 (m), 1063 (m), 978 (w), 913 (w), 846 (w), 742 (s), 626 (m), 607 (w).

MS (ESI-HRMS)

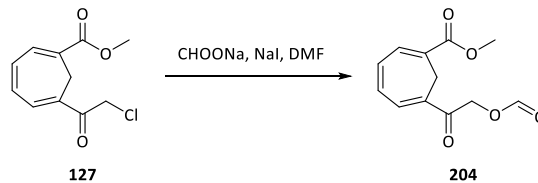
[C₁₃H₁₄O₅Na]

ber.: 273.0733

gef.: 273.0741

[M+Na]⁺.

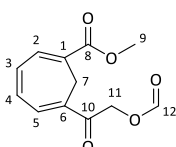
3.2.2.3 Synthese von 6-(2-Formyloxyacetyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**204**)



Das Chlormethylketon **127** (50 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL DMF gelöst und bei Raumtemperatur mit Natriumiodid (33 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumformiat (30 mg, 0.44 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor es durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde noch drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden fünf Mal mit Wasser und einmal mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 2:1).

Ausbeute: 46 mg (0.20 mmol, 88%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.50 (PE/EE 2:1, Vanillin).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

8.20 (d, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 1H, H-12), 7.32 (dt, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-2), 7.19 – 7.10 (m, 1H, H-5), 7.00 – 6.88 (m, 2H, H-3, H-4), 5.25 (s, 2H, H-11), 3.81 (s, 3H, H-9), 3.01 (s, 2H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

189.8 (C-10), 166.0 (C-8), 160.2 (C-12), 135.0 (C-4), 133.4 (C-2), 133.3 (C-3), 132.8 (C-5), 130.1 (C-6), 125.7 (C-1), 65.7 (C-11), 52.6 (C-9), 24.9 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3013 (w), 2950 (w), 2840 (w), 1728 (s), 1710 (s), 1688 (s), 1612 (w), 1512 (w), 1434 (m), 1358 (w), 1276 (s), 1216 (m), 1192 (m), 1151 (s), 1097 (m), 1067 (m), 1018 (w), 947 (w), 869 (w), 814 (w), 739 (s), 631 (w), 598 (w).

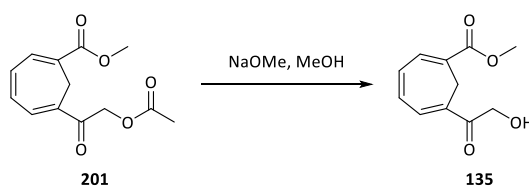
MS (ESI-HRMS)[C₁₂H₁₂O₅Na]

ber.: 259.0577

gef.: 259.0575

[M+Na]⁺.

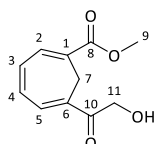
3.2.2.4 Synthese von 6-(2-Hydroxyacetyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**135**)

Methode A: Durch Methanolyse des Acetats

Das Acetat **201** (30 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde Natriummethanolat (0.5 M in Methanol, 0.31 mL, 0.16 mmol, 1.3 Äq.) zugetropft. Die Reaktion wurde eineinhalb Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend mit 1 M Salzsäure gequenchet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 2:1).

Ausbeute: 9.2 mg (0.044 mmol, 37%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.31 (PE/EE 2:1, Vanillin).

**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.34 – 7.30 (m, 1H, H-2), 7.16 – 7.10 (m, 1H, H-5), 7.01 – 6.89 (m, 2H, H-3, H-4), 4.65 (s, 2H, H-11), 3.81 (s, 3H, H-9), 3.02 (s, 2H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

197.2 (C-10), 166.0 (C-8), 135.1 (C-3), 133.4 (C-4), 133.3 (C-2), 132.9 (C-5), 129.5 (C-6), 125.7 (C-1),
65.8 (C-11), 52.6 (C-9), 24.7 (C-7).

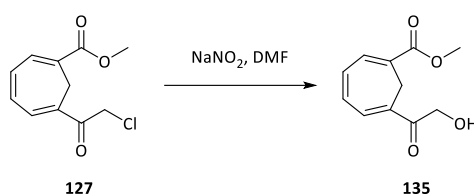
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3457 (m, br), 3018 (w), 2954 (m), 2923 (m), 2855 (m), 1713 (s), 1673 (m), 1612 (w), 1436 (m), 1359
(w), 1280 (s), 1217 (s), 1191 (m), 1099 (s), 1064 (m), 1007 (w), 835 (m), 775 (m), 742 (m), 630 (w),
607 (w), 588 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₁₁H₁₂O₄Na]

ber.: 231.0628

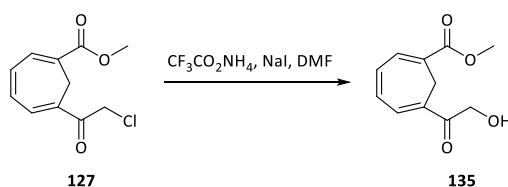
gef.: 231.0631

[M+Na]⁺.**Methode B: Über den Salpetrigsäureester^[203]**

Das Chlormethylketon **127** (50 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL DMF gelöst und am Kryostaten auf –5 bis 0 °C gekühlt. Es wurde Natriumnitrit (30 mg, 0.44 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und für 18 Stunden bei 0 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und anschließend drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 2:1).

Ausbeute: 19 mg (0.091 mmol, 42%) in Form eines gelben Öls.

Weitere analytische Daten siehe Abschnitt 3.2.2.4 Methode A.

Methode C: Über den Trifluoressigsäureester

Das Chlormethylketon **127** (50 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL DMF gelöst und bei Raumtemperatur mit Natriumiodid (33 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) und Ammoniumtrifluoressigsäure (58 mg, 0.44 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 2:1).

Ausbeute: 11 mg (0.053 mmol, 22%) in Form eines gelben Öls.

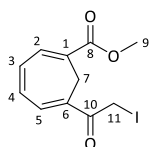
Weitere analytische Daten siehe Abschnitt 3.2.2.4 Methode A.

Nebenprodukt: 6-(2-Iodacetyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**207**)

Neben dem Hydrolyseprodukt **135** konnte ebenfalls das Iodid **207** isoliert werden.

Ausbeute: 32 mg (0.10 mmol, 46%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.33 (PE/EE 5:1, Vanillin).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.33 – 7.28 (m, 1H, H-2), 7.21 – 7.17 (m, 1H, H-5), 6.99 – 6.88 (m, 2H, H-3, H-4), 4.53 (s, 2H, H-11), 3.80 (s, 3H, H-9), 3.01 (s, 2H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

189.9 (C-10), 166.0 (C-8), 134.8 (C-3), 133.6 (C-5), 133.4 (C-4), 133.3 (C-2), 130.5 (C-6), 125.7 (C-1), 52.5 (C-9), 46.2 (C-11), 25.3 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3053 (w), 2980 (m), 2891 (w), 1789 (w), 1710 (s), 1611 (w), 1514 (w), 1435 (m), 1372 (w), 1277 (s), 1248 (m), 1216 (s), 1168 (m), 1149 (m), 1098 (m), 1066 (m), 956 (w), 787 (w), 763 (m), 736 (s), 644 (w), 620 (w), 609 (w), 587 (w).

MS (ESI-HRMS)

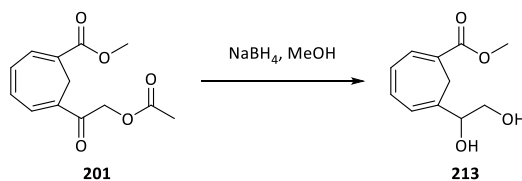
[C₁₁H₁₁IO₃Na]

ber.: 340.9645

gef.: 340.9649

[M+Na]⁺.

3.2.2.5 Synthese von (rac)-6-(1,2-Dihydroxyethyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**213**)

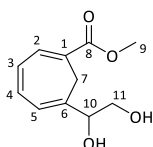


Das Acetat **201** (0.11 g, 0.44 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurde Natriumborhydrid (65.7 mg, 1.76 mmol, 4.0 Äq.) portionsweise zugegeben und eineinhalb Stunden bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch für 20 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 1 M Salzsäure versetzt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 1:2).

Ausbeute: 71 mg (0.34 mmol, 77%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.27 (PE/EE 1:2, Vanillin).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.22 (d, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-2), 6.81 (dd, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-4), 6.64 (dd, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-3), 6.34 (dd, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0, 1H, H-5), 4.41 (ddd, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-10), 3.79 (s, 3H, H-9), 3.81 – 3.72 (m, 1H, H-11'), 3.65 (ddd, ²J_{HH} = 11.4 Hz, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ³J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-11''), 2.95 (d, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-7'), 2.41 (d, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-7'').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

167.6 (C-8), 138.6 (C-6), 135.1 (C-4), 133.6 (C-2), 128.9 (C-3), 123.0 (C-5), 121.5 (C-1), 75.4 (C-10), 65.6 (C-11), 52.4 (C-9), 27.6 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3405 (m, br), 3017 (w), 2950 (w), 1706 (s), 1615 (w), 1509 (m), 1437 (m), 1360 (w), 1279 (s), 1213 (s), 1143 (m), 1099 (m), 1069 (m), 914 (w), 819 (w), 742 (s), 644 (w), 627 (w), 598 (w).

MS (ESI-HRMS)

[C₁₁H₁₄O₄Na]

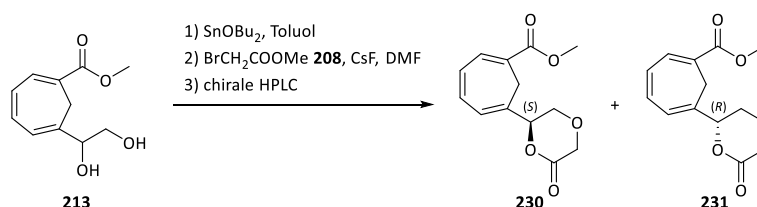
ber.: 233.0784

gef.: 233.0784

[M+Na]⁺.

3.2.2.6 Synthese von (S)- und (R)-6-(1,4-dioxan-6-on-2-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbonsäuremethylester (**230/231**)

Methode A: Durch Umsatz mit Bromessigsäuremethylester in DMF^[204]



Das Diol **213** (0.18 g, 0.86 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 mL Toluol gelöst und mit Dibutylzinnoxid (0.28 g, 1.1 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht refluxiert. Am nächsten Tag wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rotationsverdampfer wurde mit Argon geflutet, sodass der

3. Experimenteller Teil

Rückstand vor Luftfeuchtigkeit geschützt wurde. Der Rückstand wurde in 10 mL DMF suspendiert und mit Cäsiumfluorid (0.20 g, 1.3 mmol, 1.5 Äq.) und Bromessigsäuremethylester **208** (0.21 g, 0.14 mL, 1.3 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde erneut über Nacht auf 120 °C erhitzt. Am nächsten Tag wurde über Kieselgur abgesaugt und mit Essigester nachgespült. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgetrennt (Laufmittel PE/EE 2:1). Das racemische Dioxanon **137** konnte mittels HPLC gereinigt und seine beiden Enantiomere getrennt werden. Es konnte ebenfalls ein Teil des Edukts **213** (49 mg, 0.23 mmol, 27%) reisoliert werden.

Ausbeute: 51 mg (0.20 mmol, 23%, 33% brsm) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.44 (PE/EE 2:1, Vanillin).

HPLC

Vorreinigung: Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 15% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 125 bar, UV 254 nm, $t_0 = 1.08$ min, $k = 7.86$.

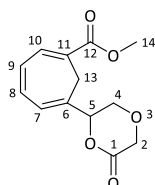
Chiral: S,S-Whelk-O1, 4.6 x 250 mm, 10% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 34 bar, UV 254 nm, $t_0 = 1.19$ min, $k_S = 6.4$, $k_R = 7.4$.

Drehwert

$[\alpha]_D = +101.8^\circ$ ($c = 1.0$, 21 °C, DCM, 100% ee) (S)-Enantiomer.

$[\alpha]_D = -98.6^\circ$ ($c = 1.0$, 21 °C, DCM, 95% ee) (R)-Enantiomer.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.26 (d, $^3J_{HH} = 5.9$ Hz, 1H, H-10), 6.82 (dd, $^3J_{HH} = 11.2$ Hz, $^3J_{HH} = 5.9$ Hz, 1H, H-8), 6.71 (dd, $^3J_{HH} = 11.2$ Hz, $^3J_{HH} = 5.9$ Hz, 1H, H-9), 6.35 (d, $^3J_{HH} = 5.9$ Hz, 1H, H-7), 5.23 (dd, $^3J_{HH} = 9.1$ Hz, $^3J_{HH} = 3.6$ Hz, 1H, H-5), 4.45 (dd, $^2J_{HH} = 17.7$ Hz, $^4J_{HH} = 1.0$ Hz, 1H, H-2'), 4.29 (d, $^2J_{HH} = 17.7$ Hz, 1H, H-2''), 3.94 (ddd, $^2J_{HH} = 12.6$ Hz, $^3J_{HH} = 3.6$ Hz, $^4J_{HH} = 1.0$ Hz, 1H, H-4'), 3.79 (s, 3H, H-14), 3.67 (dd, $^2J_{HH} = 12.6$ Hz, $^3J_{HH} = 9.1$ Hz, 1H, H-4''), 3.08 (d, $^2J_{HH} = 13.6$ Hz, 1H, H-13'), 2.32 (d, $^2J_{HH} = 13.6$ Hz, 1H, H-13'').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

166.9 (C-1), 166.5 (C-12), 134.3 (C-8), 133.7 (C-10), 131.0 (C-6), 130.3 (C-9), 124.8 (C-7), 122.1 (C-11), 82.0 (C-5), 66.0 (C-4), 65.8 (C-2), 52.4 (C-14), 27.0 (C-13).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3020 (w), 2927 (m), 2855 (w), 1752 (s), 1706 (s), 1613 (w), 1535 (w), 1436 (m), 1280 (s), 1255 (s),
1214 (s), 1129 (m), 1100 (m), 969 (w), 936 (w), 741 (m), 596 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₁₃H₁₄O₅Na]

ber.: 273.0733

gef.: 273.0732

[M+Na]⁺.**Nebenprodukt:** (*rac*)-6-(1,4-dioxan-5-on-2-yl)cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbonsäuremethylester (**222**)

Via HPLC Trennung konnte das regioisomere Dioxanon **222** als Nebenprodukt isoliert werden.

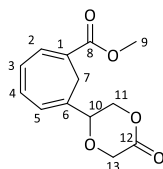
Ausbeute: 11 mg (0.044 mmol, 5%, 7% brsm) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.44 (PE/EE 2:1, Vanillin).

HPLC

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 15% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 125 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.08 min, k = 7.00.

**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.25 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-2), 6.81 (dd, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-4), 6.70 (dd,
³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-3), 6.37 (d, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-5), 4.59 (d, ²J_{HH} = 17.6 Hz, 1H, H-
13'), 4.51 – 4.42 (m, 3H, H-10, H-11', H-13''), 4.41 – 4.32 (m, 1H, H-11''), 3.80 (s, 3H, H-9), 2.99 (d,
²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-7'), 2.42 (d, ²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-7'').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

166.6 (C-12), 166.5 (C-8), 134.4 (C-4), 133.6 (C-2), 131.3 (C-6), 130.1 (C-3), 124.4 (C-5), 121.9 (C-1),
74.9 (C-10), 71.0 (C-11), 65.7 (C-13), 52.4 (C-9), 27.3 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

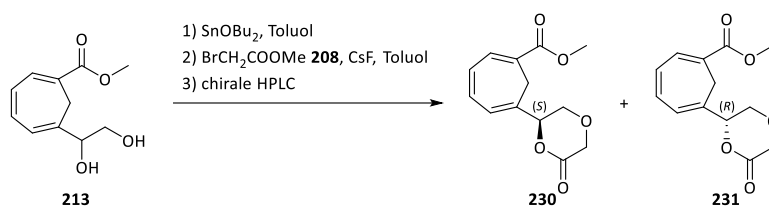
3020 (w), 2924 (m), 2851 (w), 1753 (s), 1706 (s), 1613 (w), 1533 (w), 1436 (m), 1279 (s), 1215 (s),
1152 (w), 1100 (m), 1030 (m), 897 (w), 745 (m), 704 (w), 588 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₁₃H₁₄O₅Na]

ber.: 273.0733

gef.: 273.0728

[M+Na]⁺.

Methode B: Durch Umsatz mit Bromessigsäuremethylester in Toluol

Das Diol **213** (0.33 g, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 mL Toluol gelöst und mit Dibutylzinnnoxid (0.51 g, 2.0 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht refluxiert. Am nächsten Tag wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rotationsverdampfer wurde mit Argon geflutet, sodass der Rückstand vor Luftfeuchtigkeit geschützt wurde. Der Rückstand wurde in 20 mL Toluol suspendiert und mit Cäsiumfluorid (0.36 g, 2.4 mmol, 1.5 Äq.) und Bromessigsäuremethylester **208** (0.39 g, 0.26 mL, 2.4 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde erneut über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Am nächsten Tag wurde über Kieselgur abgesaugt und mit Essigester nachgespült. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgetrennt (Laufmittel PE/EE 2:1). Das racemische Dioxanon **137** konnte mittels HPLC gereinigt und seine beiden Enantiomere getrennt werden. Es konnte ebenfalls ein Teil des Edukts **213** (0.19 g, 0.88 mmol, 56%) reisoliert werden.

Ausbeute Dioxanon 137: 34 mg (0.14 mmol, 9%, brsm 20%) in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute Dioxanon 222: 34 mg (0.14 mmol, 9%, brsm 20%) in Form eines farblosen Öls.

Weitere analytische Daten siehe 3.2.2.6 Methode A.

Nebenprodukte

Neben den beiden Dioxanonen **137** und **222** wurden ebenfalls zwei Ester der Bromessigsäure gefunden.

Nebenprodukt 1: (*rac*)-6-(1,2-bis-(2-Bromacetoxy)-ethyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbonsäuremethylester (**224**)

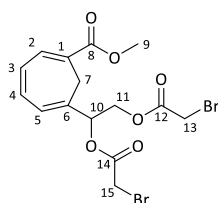
Ausbeute: 12 mg (0.027 mmol, 2%, brsm 4%) in Form eines blassgelben Öls.

R_f-Wert: 0.44 (PE/EE 2:1, Vanillin).

HPLC

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 15% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 125 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.08 min, k = 2.86.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.23 (d, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-2), 6.77 (dd, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-4), 6.68 (dd, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-3), 6.34 (d, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-5), 5.67 (ddd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz, ⁵J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-10), 4.46–4.33 (m, 2H, H-11), 3.89 (d, ⁵J_{HH} = 1.0 Hz, 2H, H15), 3.80 (s, 3H, H-9), 3.79 (s, 2H, H-13), 3.09 (d, ²J_{HH} = 13.5 Hz, 1H, H-7'), 2.34 (d, ²J_{HH} = 13.5 Hz, 1H, H-7'').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

166.9 (C-12), 166.4 (C-8, C-14), 134.1 (C-4), 133.5 (C-2), 130.8 (C-6), 130.3 (C-3), 125.5 (C-5), 122.3 (C-1), 75.8 (C-10), 65.1 (C-11), 52.4 (C-9), 27.1 (C-7), 25.8 (C-15), 25.5 (C-13).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3017 (w), 2953 (w), 2844 (w), 1742 (s), 1704 (s), 1616 (w), 1538 (w), 1435 (m), 1275 (s), 1211 (s), 1141 (m), 1099 (m), 1061 (m), 1006 (m), 957 (m), 889 (w), 740 (s), 618 (w), 586 (w).

MS (ESI-HRMS)

[C₁₅H₁₆Br₂O₆Na] ber.: 472.9206 gef.: 472.9217 [M+Na]⁺.

Nebenprodukt 2: (rac)-6-(2-(2-Bromacetoxy)-1-hydroxyethyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbonsäuremethylester (**223**)

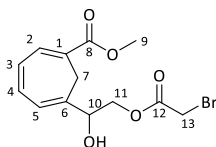
Ausbeute: 30 mg (0.091 mmol, 6%, brsm 13%) in Form eines blassgelben Öls.

R_f-Wert: 0.40 (PE/EE 2:1, Vanillin).

HPLC

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 15% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 125 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.08 min, k = 13.43.

**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.21 (d, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-2), 6.80 (dd, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-4), 6.66 (dd, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-3), 6.35 (dd, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-5), 4.58 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 3.7 Hz, 1H, H-10), 4.37 (dd, ²J_{HH} = 11.4 Hz, ³J_{HH} = 3.7 Hz, 1H, H-11'), 4.27 (dd, ²J_{HH} = 11.4 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-11''), 3.84 (s, 2H, H-13), 3.79 (s, 3H, H-9), 2.86 (d, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-7'), 2.52 (d, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-7'').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

167.4 (C-12), 167.1 (C-8), 136.3 (C-6), 134.7 (C-4), 133.3 (C-2), 129.4 (C-3), 123.5 (C-5), 121.7 (C-1), 72.9 (C-10), 68.4 (C-11), 52.4 (C-9), 27.4 (C-7), 25.7 (C-13).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

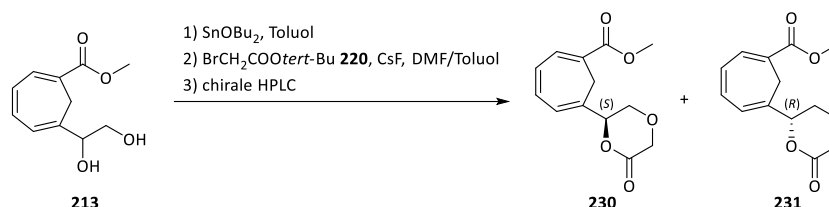
3479 (w, br), 3014 (w), 2953 (w), 2898 (w), 2844 (w), 1740 (s), 1703 (s), 1615 (w), 1536 (w), 1436 (m), 1278 (s), 1211 (s), 1144 (s), 1103 (m), 1002 (m), 835 (w), 740 (s), 618 (w), 589 (m).

MS (ESI-HRMS)

[C₁₃H₁₅BrO₅Na]

ber.: 352.9996

gef.: 352.9999

[M+Na]⁺.Methode C: Durch Umsatz mit Bromessigsäure-*tert*-butylester

Das Diol **213** (0.30 g, 1.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 30 mL Toluol gelöst und mit Dibutylzinnoxid (0.46 g, 1.9 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht refluxiert. Am nächsten Tag wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Destillationsapparatur wurde mit Argon belüftet. Der Rückstand wurde in einem Lösemittelgemisch aus 10 mL Toluol und 20 mL DMF aufgenommen und mit Cäsiumfluorid (0.33 g, 2.1 mmol, 1.5 Äq.) und Bromessigsäure-*tert*-butylester **220** (0.42 g, 2.1 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht auf 120 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde 1 M Salzsäure zugegeben und die wässrige Phase drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden drei Mal mit Wasser und Brine gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 2:1). Die Produktfraktion wurde anschließend via HPLC getrennt.

Ausbeute: 0.12 g (0.46 mmol, 32%) in Form eines farblosen Öls.

Weitere analytische Daten siehe 3.2.2.6 Methode A.

Nebenprodukte:

Neben dem Dioxanon **137** wurde ebenfalls das regioisomere Dioxanon **222** gefunden. Zusätzlich wurde der *tert*-Butylester **225** isoliert.

Nebenprodukt 1: (*rac*)-6-(5-Oxo-1,4-dioxan-2-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbonsäuremethylester (**222**)

Ausbeute: 29.3 mg (0.12 mmol, 8%) in Form eines farblosen Öls.

Weitere analytische Daten siehe 3.2.2.6 Methode A.

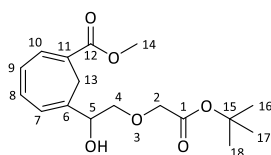
Nebenprodukt 2: (*rac*)-6-(2-(2-(*tert*-Butoxy)-2-oxoethoxy)-1-hydroxyethyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbonsäuremethylester (**225**)

Ausbeute: 64 mg (0.20 mmol, 14%) in Form eines blassgelben Öls.

R_f-Wert: 0.44 (PE/EE 2:1, Vanillin).

HPLC

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 15% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 122 bar, UV 254 nm, $t_0 = 1.20$ min, $k = 9.83$. **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**

7.21 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 1H, H-10), 6.80 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, 1H, H-8), 6.60 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 1H, H-9), 6.42 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1H, H-7), 4.50 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1H, H-5), 4.00 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, 2H, H-2), 3.77 (s, 3H, H-14), 3.82 – 3.70 (m, 1H, H-4'), 3.49 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, 1H, H-4''), 3.23 (s, 1H, OH), 2.94 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ Hz, 1H, H-13'), 2.41 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ Hz, 1H, H-13''), 1.48 (s, 9H, H-16, H-17, H-18).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

170.6 (C-1), 166.8 (C-12), 137.4 (C-6), 135.2 (C-8), 133.6 (C-10), 128.6 (C-9), 122.8 (C-7), 121.4 (C-11), 82.4 (C-15), 75.2 (C-4), 73.8 (C-5), 68.9 (C-2), 52.2 (C-14), 28.2 (C-16, C-17, C-18), 27.6 (C-13).

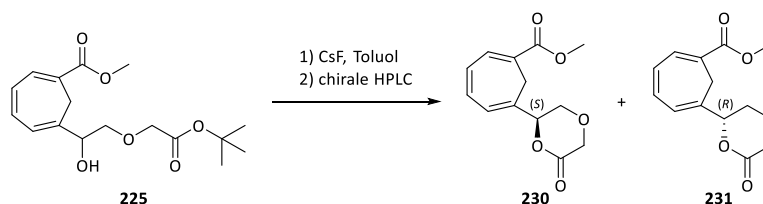
IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})

3456 (w, br), 3006 (w), 2974 (w), 2880 (w), 1728 (m), 1707 (s), 1615 (w), 1535 (w), 1435 (m), 1395 (w), 1368 (m), 1276 (s), 1245 (m), 1210 (s), 1132 (s), 961 (w), 899 (w), 843 (w), 740 (s), 619 (w), 607 (w), 593 (w).

MS (ESI-HRMS)[$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$]

ber.: 347.1465

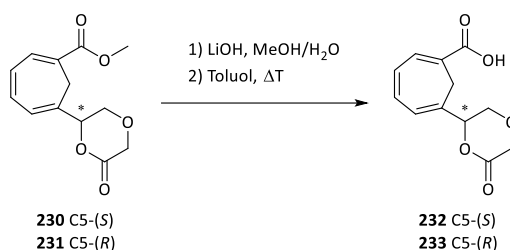
gef.: 347.1456

[$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.**Methode C: Durch Lactonisierung mit Cäsiumfluorid^[136]**

Der *tert*-Butylester **225** (0.10 g, 0.31 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 15 mL Toluol gelöst und mit Cäsiumfluorid (47 mg, 0.31 mmol, 1.0 Äq.) fünf Tage unter Rückfluss gekocht. Danach wurde vom Cäsiumfluorid abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 2:1). Das racemische Dioxanon **137** wurde von unumgesetztem *tert*-Butylester **225** via HPLC abgetrennt.

Ausbeute: 52 mg (0.21 mmol, 67%) in Form eines farblosen Öls.

Weitere analytische Daten siehe 3.2.2.6 Methode A.

3.2.2.7 Synthese von (*S*)- und (*R*)-6-(1,4-dioxan-6-on-2-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbonsäure (**232/233**)

Der (*S*)-Methylester **230** (32 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 9 mL Methanol gelöst und mit Eis gekühlt. Bei 0 °C wurde Lithiumhydroxid Monohydrat (27 mg, 0.64 mmol, 5.0 Äq.) in 3 mL Wasser langsam zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und taute dabei auf Raumtemperatur auf. Zur Aufarbeitung wurde Methanol im Vakuum entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit 1 M Salzsäure angesäuert und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Toluol aufgenommen und mit Natriumsulfat über Nacht refluxiert. Am nächsten Tag wurde vom Natriumsulfat abgesaugt und das Filtrat bis zur Trockne abgedampft. Die (*S*)-Carbonsäure **232** bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 28 mg (0.12 mmol, 93%) in Form farbloser Kristalle.

Mit dem (*R*)-Enantiomer wurde analog verfahren. Es wurde der (*R*)-Methylester **231** (55 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) mit Lithiumhydroxid Monohydrat (46 mg, 1.1 mmol, 5.0 Äq.) in 12 mL Methanol und 4 mL Wasser umgesetzt. Die (*R*)-Carbonsäure **233** (41 mg, 0.17 mmol, 79%) wurde in Form farbloser Kristalle erhalten.

R_f-Wert: 0.32 (PE/EE 2:1 + 0.1% AcOH, KMnO₄).

Drehwert

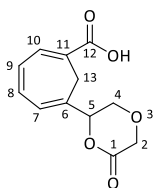
$[\alpha]_{\text{D}} = +80.1^\circ$ ($c = 1.0$, 21 °C, DCM) (*S*)-Enantiomer.

$[\alpha]_{\text{D}} = -76.6^\circ$ ($c = 1.0$, 21 °C, DCM) (*R*)-Enantiomer.

Schmelzbereich

Smp.: 118 – 119 °C (*S*)-Enantiomer.

Smp.: 117 – 118 °C (*R*)-Enantiomer.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.39 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-10), 6.88 (dd, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-8), 6.75 (dd, ³J_{HH} = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-9), 6.39 (d, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-7), 5.28 – 5.23 (m, 1H, H-5), 4.46 (dd, ²J_{HH} = 17.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-2'), 4.30 (d, ²J_{HH} = 17.7 Hz, 1H, H-2''), 3.98 (ddd, ²J_{HH} = 12.6 Hz, ³J_{HH} = 3.5 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-4'), 3.68 (dd, ²J_{HH} = 12.6 Hz, ³J_{HH} = 9.1 Hz, 1H, H-4''), 3.08 (d, ²J_{HH} = 13.7 Hz, 1H, H-13'), 2.35 (d, ²J_{HH} = 13.7 Hz, 1H, H-13'').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

169.8 (C-12), 166.9 (C-1), 135.8 (C-10), 135.2 (C-8), 131.3 (C-6), 130.2 (C-9), 124.9 (C-7), 120.9 (C-11), 81.9 (C-5), 66.0 (C-4), 65.9 (C-2), 26.6 (C-13).

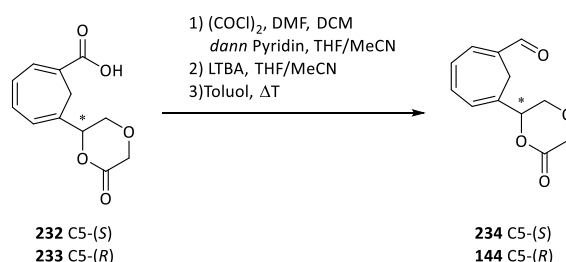
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3231 (w, br), 3024 (w), 2929 (w), 2855 (w), 1752 (s), 1712 (s), 1614 (w), 1436 (m), 1397 (m), 1288 (m), 1255 (s), 1216 (s), 1129 (w), 1060 (w), 933 (w), 847 (w), 738 (s), 701 (w), 668 (w), 614 (w), 599 (w), 590 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₁₂H₁₂O₅Na]

ber.: 259.0577

gef.: 259.0576

[M+Na]⁺.3.2.2.8 Synthese von (*S*)- und (*R*)-6-(1,4-dioxan-6-on-2-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbaldehyd (**234/144**)^[123]

N,N-Dimethylformamid (10 mg, 0.01 mL, 0.1 mmol, 1.2 Äq.) wurde in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit Eis gekühlt. Bei 0 °C wurde Oxalylchlorid (60 mg, 0.04 mL, 0.5 mmol, 4.0 Äq.) zugetropft und eine Stunde gerührt. Das Lösemittel und überschüssiges Oxalylchlorid wurden anschließend am Rotationsverdampfer unter Argon entfernt. Der farblose Rückstand wurde in 5 mL THF/Acetonitril (3:2) suspendiert. Parallel wurde die (*S*)-Carbonsäure **232** (28 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) in 3 mL THF gelöst und mit Pyridin (9 mg, 0.01 mL, 0.1 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde bei –10 °C zur Suspension getropft und eine Stunde gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf –78 °C weiter abgekühlt und mit Lithiumtri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid (1.1 M in THF, 0.24 mL, 0.26 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde zwei Stunden bei –78 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Kühlung entfernt und die Reaktionsmischung mit 1 M Salzsäure versetzt. Es wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Toluol aufgenommen und mit Natriumsulfat über Nacht refluxiert. Am

3. Experimenteller Teil

nächsten Tag wurde vom Natriumsulfat abgesaugt und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der (S)-Aldehyd **234** wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 2:1).

Ausbeute: 21 mg (0.096 mmol, 81%) in Form eines blassgelben Öls.

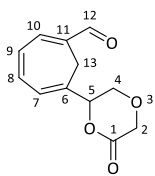
Mit dem (*R*)-Enantiomer wurde analog verfahren. Es wurde die (*R*)-Carbonsäure **233** (40 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) mit *N,N*-Dimethylformamid (0.01 g, 0.02 mL, 0.2 mmol, 1.2 Äq.), Oxalylchlorid (0.09 g, 0.06 mL, 0.7 mmol, 4.0 Äq.), Pyridin (0.01 g, 0.01 mL, 0.02 mmol, 1.0 Äq.) und Lithiumtri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid (1.1 M in THF, 0.34 mL, 0.37 mmol, 2.2 Äq.) umgesetzt. Ein Teil der (*R*)-Carbonsäure **233** (8.2 mg, 0.035 mmol) konnte reisoliert werden. Der (*R*)-Aldehyd **144** (24 mg, 0.11 mmol, 64%, 81% brsm) wurde als blassgelbes Öl erhalten.

R_f-Wert: 0.31 (PE/EE 2:1, DNPH).

Drehwert

$[\alpha]_D = +65.4^\circ$ ($c = 1.0$, 20 °C, DCM) (*S*)-Enantiomer.

$[\alpha]_D = -63.1^\circ$ ($c = 1.0$, 21 °C, DCM) (*R*)-Enantiomer.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

9.52 (s, 1H, H-12), 6.98 (d, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-10), 6.91 (dd, ³J_{HH} = 11.1 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-8), 6.83 (dd, ³J_{HH} = 11.1 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-9), 6.38 (d, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-7), 5.19 (ddd, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ³J_{HH} = 3.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-5), 4.43 (dd, ²J_{HH} = 17.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-2'), 4.29 (d, ²J_{HH} = 17.7 Hz, 1H, H-2''), 3.88 (ddd, ²J_{HH} = 12.6 Hz, ³J_{HH} = 3.6 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-4'), 3.56 (dd, ²J_{HH} = 12.6 Hz, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1H, H-4''), 3.06 (d, ²J_{HH} = 13.5 Hz, 1H, H-13'), 2.34 (d, ²J_{HH} = 13.5 Hz, 1H, H-13'').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

192.1 (C-12), 166.8 (C-1), 142.3 (C-10), 135.8 (C-8), 132.4 (C-6), 132.3 (C-11), 130.0 (C-9), 125.0 (C-7), 81.9 (C-5), 65.8 (C-2), 65.5 (C-4), 23.6 (C-13).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3402 (w, br), 3018 (w), 2924 (m), 2853 (m), 1749 (s), 1671 (s), 1631 (w), 1536 (w), 1456 (w), 1434 (m), 1345 (m), 1288 (m), 1251 (s), 1214 (s), 1177 (m), 1126 (s), 1095 (m), 1065 (m), 992 (w), 966 (m), 933 (m), 878 (m), 854 (w), 748 (s), 696 (w), 653 (w), 620 (w), 599 (w), 591 (w).

MS (ESI-HRMS)

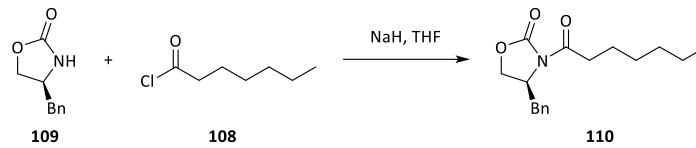
[C₁₂H₁₂O₄Na]

ber.: 243.0628

gef.: 243.0624

[M+Na]⁺.

3.2.3 Synthesevorschriften des Alkyl-Phosphonatbausteins

3.2.3.1 Synthese von (S)-4-Benzyl-3-heptanoyl-oxazolidin-2-on (**110**)^[146]

Das Evans-Auxiliar (**109**) (13.11 g, 74.01 mmol, 1.1 Äq.) wurde in 300 mL THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Argon-Gegenstrom wurde portionsweise Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 3.23 g, 80.7 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde Heptanoylchlorid (**108**) (10.00 g, 10.42 mL, 67.28 mmol, 1.0 Äq.) unter Eiskühlung zugetropft, dann noch eine Stunde bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser versetzt und mit 1 M Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zwei Mal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, einmal mit Wasser und einmal mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 10:1).

Ausbeute: 18.41 g (63.68 mmol, 95%) in Form farbloser Kristalle.

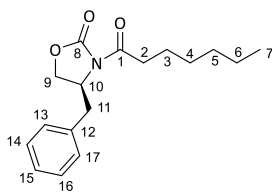
R_f-Wert: 0.55 (PE/EE 5:1, KMnO₄).

Drehwert:

$[\alpha]_D = +56.5^\circ$ ($c = 1.0$, 25 °C, DCM).

Lit.:^[205] $[\alpha]_D = -53.3^\circ$ ($c = 1.0$, 26 °C, CHCl₃) (*R*)-Enantiomer.

Schmelzbereich: 39 – 40 °C.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.36 – 7.31 (m, 2H, H-14, H-16), 7.31 – 7.27 (m, 1H, H-15), 7.23 – 7.19 (m, 2H, H-13, H-17), 4.67 (dddd, ³J_{HH} = 9.6 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 3.4 Hz, 1H, H-10), 4.22 – 4.14 (m, 2H, H-9), 3.30 (dd, ²J_{HH} = 13.4 Hz, ³J_{HH} = 3.4 Hz, 1H, H-11'), 3.03 – 2.84 (m, 2H, H-2), 2.76 (dd, ²J_{HH} = 13.4 Hz, ³J_{HH} = 9.6 Hz, 1H, H-11''), 1.74 – 1.59 (m, 2H, H-3), 1.44 – 1.24 (m, 6H, H-4, H-5, H-6), 0.93 – 0.85 (m, 3H, H-7).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

173.6 (C-1), 153.6 (C-8), 135.5 (C-12), 129.6 (C-14, C-16), 129.1 (C-13, C-17), 127.5 (C-15), 66.3 (C-9), 55.3 (C-10), 38.1 (C-11), 35.7 (C-2), 31.7 (C-3), 29.0 (C-5), 24.4 (C-4), 22.7 (C-6), 14.2 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

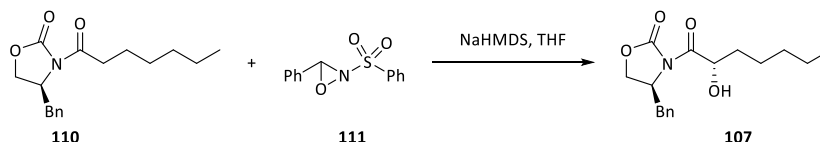
3030 (w), 2929 (w), 2856 (w), 1781 (s), 1701 (m), 1388 (w), 1352 (w), 1212 (m), 1098 (w), 1051 (m),
779 (w), 761 (w), 702 (m), 636 (w), 606 (w).

MS (ESI-HRMS)

[C₁₇H₂₃NO₃Na]

ber.: 312.1570

gef.: 312.1576

[M+Na]⁺.Literaturbekannte Substanz.^[85]3.2.3.2 Synthese von (S)-4-Benzyl-3-((2S)-hydroxyheptanoyl)-oxazolidin-2-on (**107**)^[205]

Natriumhexamethyldisilazid (2 M in THF, 8.99 mL, 18.0 mmol, 1.3 Äq.) wurde mit 100 mL THF verdünnt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Eine Lösung des Acyloxazolidinons **110** (4.00 g, 13.8 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL THF wurde langsam hinzu getropft und eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Davis-Reagenz (**111**) (4.69 g, 18.0 mmol, 1.3 Äq.) in 20 mL THF zugegeben und wiederum für eine Stunde gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in 150 mL einer 0.5 M wässrigen Camphersulfonsäure-Lösung gegeben und gerührt bis sich ein farbloser Niederschlag bildete. Die wässrige Phase wurde anschließend drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde zunächst säulenchromatographisch aufgetrennt (Laufmittel PE/EE 20:1 bis 2:1) und dann über HPLC gereinigt.

Ausbeute: 2.92 g (9.57 mmol, 69%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.45 (PE/EE 5:1, KMnO₄).

HPLC

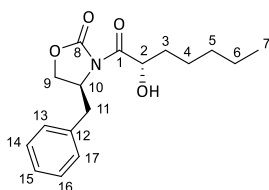
Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 10% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 125 bar, UV 254 nm, $t_0 = 1.57\text{ min}$, $k = 5.81$.

Drehwert:

$[\alpha]_D = +60.8^{\circ}$ ($c = 1.0$, $22\text{ }^{\circ}\text{C}$, DCM)

Lit.:^[85] $[\alpha]_D = +52.2^{\circ}$ ($c = 1.0$, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, DCM)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

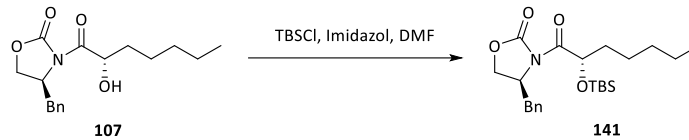
7.38 – 7.27 (m, 3H, H-14, H-15, H-16), 7.24 – 7.19 (m, 2H, H-13, H-17), 5.00 (dd, ³J_{HH} = 7.9, ³J_{HH} = 3.5 Hz, 1H, H-2), 4.66 (ddd, ³J_{HH} = 9.3, ³J_{HH} = 6.7, ³J_{HH} = 3.3 Hz, 1H, H-10), 4.34 – 4.20 (m, 2H, H-9), 3.32 (dd, ²J_{HH} = 13.4 Hz, ³J_{HH} = 3.3 Hz, 1H, H-11'), 2.84 (dd, ²J_{HH} = 13.5 Hz, ³J_{HH} = 9.4 Hz, 1H, H-11''), 1.88 – 1.74 (m, 1H, H-3'), 1.65 – 1.45 (m, 3H, H-3'', H-4), 1.41 – 1.21 (m, 4H, H-5, H-6), 0.93 – 0.85 (m, 3H, H-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3255 (br), 3006 (w), 2957 (m), 2928 (m), 2861 (w), 1781 (s), 1699 (s), 1449 (m), 1390 (w), 1351 (m), 1214 (m), 1166 (s), 754 (s).

Literaturbekannte Substanz.^[85]

3.2.3.3 Synthese von (S)-4-Benzyl-3-((2S)-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-heptanoyl)-oxazolidin-2-on (**141**)



Der Alkohol **107** (0.18 g, 0.59 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL DMF gelöst und mit Eis gekühlt. In die kalte Lösung wurden Imidazol (0.060 g, 0.88 mmol, 1.5 Äq.) und *tert*-Butyldimethylchlorosilan (0.13 g, 0.88 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde unter Eiskühlung mit Wasser versetzt und mit 1 M Salzsäure leicht angesäuert. Es wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde fünf Mal mit Wasser und einmal mit Brine gewaschen. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet und bedurfte keiner weiteren Reinigung.

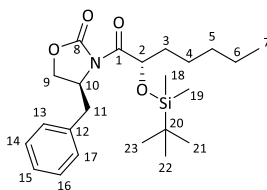
Ausbeute: 0.25 g (0.59 mmol, quant.) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.34 (PE/EE 10:1, Cer).

Drehwert:

$[\alpha]_D = +11.1^\circ$ ($c = 1.0$, 22 °C, DCM).

Lit.:^[85] $[\alpha]_D = +11.6^\circ$ ($c = 1.0$, 25 °C, DCM).



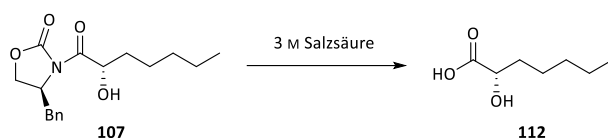
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.38 – 7.27 (m, 3H, H-14, H-15, H-16), 7.26 – 7.22 (m, 2H, H-13, H-17), 5.37 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 3.6 Hz, 1H, H-2), 4.68 – 4.57 (m, 1H, H-10), 4.24 – 4.14 (m, 2H, H-9), 3.41 (dd, ²J_{HH} = 13.2 Hz, ³J_{HH} = 3.3 Hz, 1H, H-11'), 2.70 (dd, ²J_{HH} = 13.2 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, 1H, H-11''), 1.66 (m, 2H, H-3), 1.55 – 1.40 (m, 2H, H-4), 1.36 – 1.24 (m, 4H, H-5, H-6), 0.94 (s, 9H, H-21, H-22, H-23), 0.88 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, H-7), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H) (H-18, H-19).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3058 (w), 3029 (w), 2933 (m), 2858 (m), 1784 (s), 1739 (s), 1577 (w), 1456 (m), 1389 (m), 1352 (m), 1248 (s), 1148 (m), 1108 (m), 1047 (m), 838 (m), 778 (m), 703 (m), 634 (w), 613 (w), 604 (w).

Literaturbekannte Substanz.^[85]

3.2.3.3 Synthese von (S)-2-Hydroxyheptansäure (**112**)^[85]

Das Acyloxazolidinon **107** (0.23 g, 0.75 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL 3 M Salzsäure suspendiert und zwei Tage unter Rückfluss erhitzt. Die wässrige Lösung wurde anschließend drei Mal mit DCM extrahiert. Dann wurde eine Säure-Base-Trennung durchgeführt. Die organische Phase wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung drei Mal extrahiert. Die basische wässrige Phase wurde mit konz. Salzsäure vorsichtig auf pH=1 gebracht und drei Mal mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 0.11 g (0.75 mmol, quant.) in Form farbloser Kristalle.

R_f-Wert: 0.15 (PE/EE 1:1, KMnO₄).

Schmelzbereich:

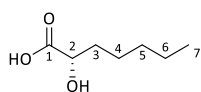
Smp.: 57 – 58 °C

Lit.:^[206] Smp.: 58 – 59 °C.

Drehwert:

[α]_D = –3.8° (c = 2.5, 24 °C, DCM).

Lit.:^[207] [α]_D = +6.9° (c = 1.7, 20 °C, CHCl₃)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

4.28 (dd, ³J_{HH} = 7.5, ³J_{HH} = 4.3 Hz, 1H, H-2), 1.91 – 1.79 (m, 1H, H-3'), 1.77 – 1.63 (m, 1H, H-3''), 1.52 – 1.39 (m, 2H, H-4), 1.38 – 1.26 (m, 4H, H-5, H-6), 0.93 – 0.85 (m, 3H, H-7).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

178.5 (C-1), 70.4 (C-2), 34.3 (C-3), 31.6 (C-5), 24.6 (C-4), 22.6 (C-6), 14.1 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3455 (m, br), 2954 (s), 2931 (s), 2855 (m), 1731 (s), 1642 (w), 1577 (s), 1466 (m), 1363 (w), 1255 (s), 1133 (w), 1088 (m), 908 (w), 836 (m), 775 (w), 594 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₇H₁₃O₃]

ber.: 145.0870

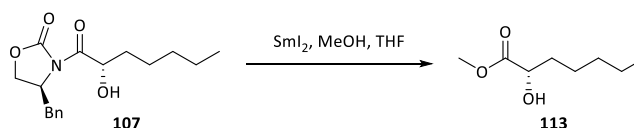
gef.: 145.0869

[M-H]⁻.

Literaturbekannte Substanz.^[206,207]

3.2.3.4 Synthese von (*S*)-2-Hydroxyheptansäuremethylester (**113**)

Methode A: Durch Methanolyse des Acyloxazolidinons 107 mit Samariumdiodid^[152]



Herstellung der Samarium(II)-iodid-Lösung:^[154]

1,2-Diiodethan (10 g) wurde zunächst gereinigt, indem es in 200 mL Diethylether gelöst und drei Mal mit 50 mL ges. Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen wurde. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. 1,2-Diiodethan wurde im Ölpumpen-Vakuum getrocknet und anschließend unter Lichtausschluss bei -20 °C gelagert.

In einem Schlenkkolben wurden Samariumpulver (0.15 g, 1.0 mmol, 2.0 Äq.) und 1,2-Diiodethan (0.14 g, 0.050 mmol, 1.0 Äq.) unter Argonatmosphäre gerührt. Der Kolben wurde drei Mal evakuiert und erneut mit Argon geflutet. Es wurde THF (5 mL) zugegeben und erneut bis zum Aufschäumen der Lösung evakuiert und mit Argon geflutet. Der Vorgang wurde noch drei Mal wiederholt, um das entstehende Ethen zu entfernen. Anschließend rührte das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur. Etwa 30 Minuten vor Gebrauch der Lösung würde der Rührer ausgeschaltet, damit überschüssiges Samarium sedimentieren konnte. Die tiefblaue Samarium(II)-iodid-Lösung hat etwa eine Konzentration von 0.07 – 0.10 M.

Die frisch hergestellte Samarium(II)-iodid-Lösung (0.3 mL, 0.02 mmol, 0.1 Äq.) wurde in 1 mL THF mit Methanol (0.07 g, 0.09 mL, 2 mmol, 10.0 Äq.) gemischt. Bei Raumtemperatur wurde das Acyloxazolidinon **107** (0.090 g, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch rührte bei Raumtemperatur über Nacht. Zur Aufarbeitung wurde mit 1 M Salzsäure versetzt und drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 1 M Salzsäure und einmal mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 20:1).

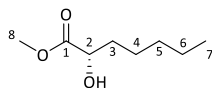
Ausbeute: 0.015 g (0.094 mmol, 31%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.69 (PE/EE 10:1, KMnO₄).

Drehwert:

$[\alpha]_D = +1.3^\circ$ ($c = 1.5$, 23 °C, DCM).

Lit.:^[208] $[\alpha]_D = +7.0^\circ$ ($c = 2.1$, 22 °C, CHCl₃).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

4.21 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 1H, H-2), 3.81 (s, 3H, H-8), 1.87 – 1.73 (m, 1H, H-3'), 1.65 (dddd, ²J_{HH} = 13.7 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-3''), 1.52 – 1.21 (m, 6H, H-4, H-5, H-6), 0.97 – 0.86 (m, 3H, H-7).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

176.0 (C-1), 70.6 (C-2), 52.6 (C-8), 34.5 (C-3), 31.6 (C-5), 24.5 (C-4), 22.6 (C-6), 14.1 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3387 (br), 2955, (s), 2930 (s), 2862 (m), 1739 (s), 1457 (w), 1188 (m), 1133 (m), 1087 (m), 1034 (w), 942 (w), 729 (w), 702 (w), 667 (w), 625 (w), 597 (w).

MS (ESI-HRMS)

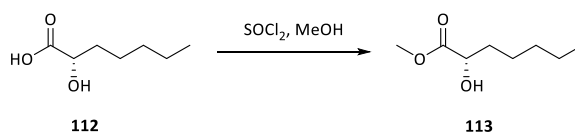
[C₈H₁₆O₃Na]

ber.: 183.0991

gef.: 183.0989

[M+Na]⁺.

Methode B: Durch Veresterung der (S)-2-Hydroxyheptansäure



Die Hydroxycarbonsäure **112** (0.53 g, 3.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 25 mL Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. In die kalte Lösung wurde Thionylchlorid (0.47 g, 0.29 mL, 4.0 mmol, 1.1 Äq.) getropft. Das Reaktionsgemisch rührte eine Stunde bei 0 °C und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wässrige Lösung wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zwei Mal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Methylester **113** musste nicht weiter gereinigt werden.

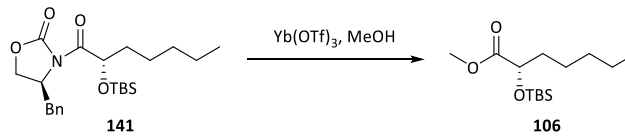
Ausbeute: 0.46 g (2.9 mmol, 79%) in Form eines farblosen Öls.

Für weitere analytische Daten siehe Abschnitt 3.2.2.4 Methode A.

Literaturbekannte Substanz.^[208,209]

3.2.3.5 Synthese von (*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-heptansäuremethylester (**106**)

Methode A: Durch Methanolyse des Acyloxazolidinons **141** mit Ytterbiumtriflat^[155]



Ytterbium(III)-triflat Hydrat (ca. 25% Ytterbium, 0.036 g, 0.014 mmol, 0.02 Äq.) wurden in 5 mL Methanol gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Oxazolidinons **141** (0.30 g, 0.71 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL Methanol bei Raumtemperatur hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingedunstet, der Rückstand in Wasser aufgenommen und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 50:1).

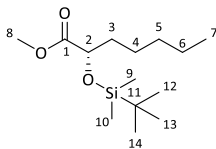
Ausbeute: 0.19 g (0.69 mmol, 96%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

R_f-Wert: 0.30 (PE/EE 50:1, Cer).

Drehwert:

$[\alpha]_D = -28.9^\circ$ ($c = 1.0$, 23 °C, DCM).

Lit.:^[209] $[\alpha]_D = -31.2^\circ$ ($c = 1.02$, 23 °C, CHCl₃).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

4.22 – 4.16 (m, 1H, H-2), 3.71 (s, 3H, H-8), 1.74 – 1.63 (m, 2H, H-3), 1.45 – 1.22 (m, 7H, H-4, H-5, H-6), 0.90 (s, 9H, H-12, H-13, H-14), 0.89 – 0.85 (m, 3H, H-7), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) (H-9, H-10).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

2954 (s), 2930 (s), 2859 (m), 1759 (s), 1577 (w), 1464 (m), 1362 (w), 1257 (s), 1196 (m), 1144 (s), 1007 (w), 965 (w), 939 (w), 838 (s), 779 (s), 668 (W), 597 (w).

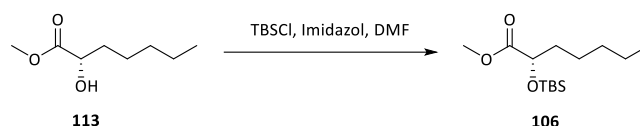
MS (ESI-HRMS)

[C₁₄H₃₀O₃SiNa]

ber.: 297.1856

gef.: 297.1859

[M+Na]⁺.

Methode B: Durch Silylierung des Methylesters **113**

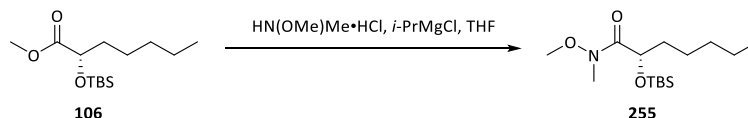
Der Alkohol **113** (0.46 g, 2.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 mL DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Hierzu wurden Imidazol (0.27 g, 4.0 mmol, 1.4 Äq.) und anschließend *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (0.97 g, 6.4 mmol, 1.6 Äq.) gegeben und 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Kühlung wurde entfernt und das Gemisch taute über Nacht auf Raumtemperatur auf. Am nächsten Tag wurde mit Wasser versetzt und mit 1 M Salzsäure angesäuert. Es wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden fünf Mal mit Wasser und einmal mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 50:1).

Ausbeute: 0.64 g (2.4 mmol, 81%) in Form eines farblosen Öls.

Für weitere analytische Daten siehe Abschnitt 3.2.2.5 Methode A.

Literaturbekannte Substanz.^[85,209]

3.2.3.6 Synthese von (*S*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-heptansäure-*N,O*-dimethylhydroxylamid (**255**)^[157]



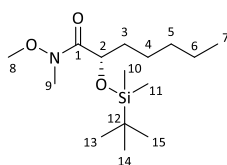
Der Methylester **106** (0.047 g, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) wurde zusammen mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (0.035 g, 0.36 mmol, 2.1 Äq.) in 3 mL THF gelöst und mit Eis gekühlt. Bei 0 °C wurde *iso*-Propylmagnesiumchlorid (2 M in THF, 0.34 mL, 0.68 mmol, 4.0 Äq.) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde viereinhalb Stunden bei 0 °C gerührt, bis kein Edukt mehr detektiert werden konnte. Zur Aufarbeitung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure und Brine gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 10:1).

Ausbeute: 0.045 g (0.15 mmol, 87%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.60 (PE/EE 10:1, Cer).

Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}} = -29.5^{\circ} (c = 1.0, 24^{\circ}\text{C, DCM}).$$



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

4.57 – 4.45 (m, 1H, H-2), 3.68 (s, 3H, H-8), 3.19 (s, 3H, H-9), 1.62 (dt, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2H, H-3), 1.35 – 1.23 (m, 6H, H-4, H-5, H-6), 0.89 (s, 9H, H-13, H-14, H-15), 0.86 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, H-7), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) (H-10, H-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

174.6 (C-1), 70.2 (C-2), 61.3 (C-8), 34.7 (C-3), 32.9 (C-9), 31.6 (C-5), 25.9 (C-13, C-14, C-15), 25.3 (C-4), 22.6 (C-6), 18.5 (C-12), 14.1 (7), -4.8 (C-10, C-11).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

2955 (s), 2929 (s), 2857 (m), 1683 (s), 1464 (m), 1387 (w), 1362 (w), 1334 (w), 1252 (m), 1151 (m), 1105 (m), 997 (m), 837 (s), 778 (s), 683 (w), 664 (w), 632 (w), 621 (w), 608 (w).

MS (ESI-HRMS)

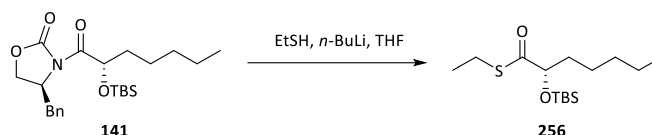
[C₁₅H₃₄NO₃Si]

ber.: 304.2303

gef.: 304.2307

[M+H]⁺.

3.2.3.7 Synthese von (S)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-heptansäurethioethylester (**256**)^[158]



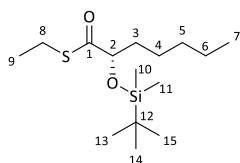
Ethanthiol (0.04 g, 0.05 mL, 0.6 mmol, 3.8 Äq.) wurde in 5 mL THF gelöst und bei -78 °C mit *n*-Butyllithium (2.7 M in Toluol, 0.16 mL, 0.43 mmol, 2.6 Äq.) deprotoniert und 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Acyloxazolidinon **141** (0.070 g, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL THF langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf -20 °C erwärmt. Nach 30 Minuten konnte per DC kein Edukt mehr detektiert werden. Es wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 20:1).

Ausbeute: 0.037 g (0.12 mmol, 73%) in Form eines blassgelben Öls.

R_f-Wert: 0.86 (PE/EE 10:1, Cer).

Drehwert:

$[\alpha]_D = -57.1^\circ$ ($c = 1.0$, 23 °C, DCM).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

4.17 (dd, ³J_{HH} = 6.3 Hz, ³J_{HH} = 4.8 Hz, 1H, H-2), 2.90 – 2.73 (m, 2H, H-8), 1.81 – 1.55 (m, 2H, H-3), 1.41 – 1.26 (m, 6H, H-4, H-5, H-6), 1.23 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 3H, H-9), 0.95 (s, 9H, H-13, H-14, H-15), 0.87 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, H-7), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H) (H-10, H-11).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

205.9 (C-1), 78.7 (C-2), 36.1 (C-3), 31.8 (C-5), 25.9 (C-13, C-14, C-15), 24.0 (C-4), 22.6 (C-6), 22.5 (C-8), 18.3 (C-12), 14.8 (C-9), 14.1 (C-7), –4.8 (C-10, C-11).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3018 (w), 2952 (w), 2931 (w), 2873 (w), 1739 (s), 1646 (s), 1530 (w), 1446 (w), 1433 (w), 1341 (w), 1241 (s), 1180 (m), 1135 (m), 1039 (m), 970 (m), 948 (m), 907 (m), 753 (m), 660 (w), 628 (w), 613 (m), 600 (m), 583 (m).

MS (ESI-HRMS)[C₁₅H₃₃O₂SSi]

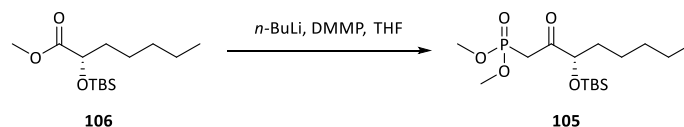
ber.: 305.1965

gef.: 305.1969

[M+H]⁺.

3.2.3.8 Synthese von (S)-Dimethyl-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-oxo-octyl)-phosphonat (**105**)

Methode A: Aus dem Methylester **106**^[85]



Dimethylmethanphosphonat (0.20 g, 0.17 mL, 1.6 mmol, 6.5 Äq.) wurde in 6 mL THF gelöst und auf –78 °C gekühlt. Hierzu wurde *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 0.63 mL, 1.6 mmol, 6.5 Äq.) getropft und eine Stunde bei –78 °C gerührt. Anschließend wurde der Methylester **106** (0.067 g, 0.24 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL THF zugetropft. Es wurde eine Stunde bei –78 °C und anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser versetzt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 2:1).

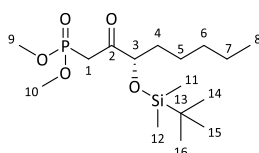
Ausbeute: 0.088 g (0.24 mmol, 98%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.31 (PE/EE 2:1, Cer).

Drehwert:

[α]_D = +2.2° (c = 1.0, 25 °C, DCM).

Lit.:^[85] [α]_D = +10.4° (c = 2.3, 20 °C, DCM).



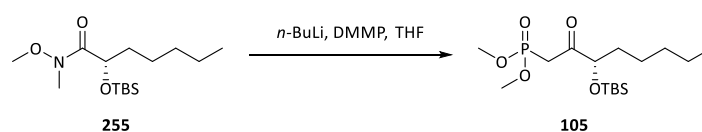
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

4.15 – 4.07 (m, 1H, H-3), 3.81 (d, ³J_{HH} = 1.8 Hz, 3H), 3.77 (d, ³J_{HH} = 1.8 Hz, 3H) (H-9, H-10), 3.35 (dd, ²J_{HP} = 20.3 Hz, ²J_{HH} = 15.4 Hz, 1H, H-1'), 3.13 (dd, ²J_{HP} = 21.8 Hz, ²J_{HH} = 15.4 Hz, 1H, H-1''), 1.69 – 1.56 (m, 2H, H-4), 1.37 – 1.20 (m, 6H, H-5, H-6, H-7), 0.92 (s, 9H, H-14, H-15, H-16), 0.90 – 0.85 (m, 3H, H-8), 0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) (H-11, H-12).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

2956 (s), 2929 (s), 2857 (m), 1724 (m), 1464 (m), 1379 (w), 1258 (s), 1186 (m), 1035 (s), 959 (s), 811 (m), 779 (m), 731 (w), 672 (w), 645 (w), 598 (w), 588 (w).

Literaturbekannte Substanz.^[85]

Methode B: Aus dem Weinreb-Amid **255**^[156]

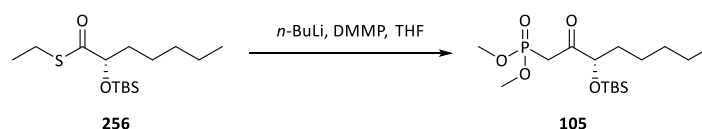
Dimethylmethanphosphonat (0.11 g, 0.10 mL, 0.89 mmol, 6.0 Äq.) wurde in 6 mL THF gelöst und bei –78 °C mit *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 0.33 mL, 0.82 mmol, 5.5 Äq.) deprotoniert. Nach einer Stunde wurde das Weinreb-Amid **255** (0.045 g, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL THF langsam zugetropft. Es wurde eine Stunde bei –78 °C gerührt, dann die Kühlung entfernt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Es wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 2:1).

Ausbeute: 0.052 g (0.14 mmol, 96%) in Form eines farblosen Öls.

Drehwert:

$[\alpha]_D = +1.0^\circ$ (*c* = 1.0, 20 °C, DCM).

Für weitere analytische Daten siehe Abschnitt 3.2.2.8 Methode A.

Methode C: Aus dem Thioester **256**^[158]

Dimethylmethanphosphonat (0.08 g, 0.07 mL, 0.6 mmol, 6.5 Äq.) wurde in 3 mL THF gelöst und bei –78 °C mit *n*-Butyllithium (2.7 M in Toluol, 0.24 mL, 0.64 mmol, 6.5 Äq.) deprotoniert. Nach einer Stunde wurde der Thioester **256** (0.030 g, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) in 1 mL THF langsam zugetropft. Es wurde eine Stunde bei –78 °C gerührt, dann die Kühlung entfernt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Es wurde drei Mal mit Essigester

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 2:1). Es konnten 0.014 g (0.050 mmol, 47%) Edukt reisoliert werden.

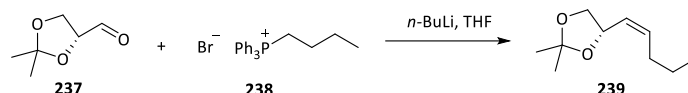
Ausbeute: 0.02 g (0.04 mmol, 44%, 72% brsm) in Form eines farblosen Öls.

Drehwert:

$$[\alpha]_D = +0.6^\circ (c = 1.0, 20^\circ\text{C}, \text{DCM}).$$

Für weitere analytische Daten siehe Abschnitt 3.2.2.8 Methode A.

3.2.3.9 Synthese von (*S,Z*)-2,2-Dimethyl-4-(pent-1-en-1-yl)-1,3-dioxolan (**239**)^[210]



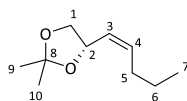
Das *Wittig*-Salz **238** (18.41 g, 46.10 mmol, 1.2 Äq.) wurde in 100 mL THF suspendiert und auf 0 °C gekühlt. In die kalte Suspension wurde *n*-Butyllithium (2.7 M in Toluol, 17 mL, 46 mmol, 1.2 Äq.) langsam getropft und eine Stunde gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd **237** (5.00 g, 38.4 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in 50 mL THF, langsam zutropft. Es wurde eine Stunde bei 0 °C und dann vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Die überstehende Lösung wurde vom Feststoff abdekantiert und der Feststoff zwei Mal mit Essigester nachgewaschen. Die wässrige Phase wurde zwei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 20:1).

Ausbeute: 3.99 g (23.4 mmol, 61%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.69 (PE/EE 20:1, Cer).

Drehwert:

$$[\alpha]_D = +7.9^\circ (c = 1.0, 22^\circ\text{C}, \text{DCM}).$$



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

5.63 (dtd, ³J_{HH} = 11.0 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-4), 5.41 (ddt, ³J_{HH} = 11.0 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1H, H-3), 4.84 (dddd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ³J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-2), 4.06 (dd, ²J_{HH} = 8.1 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-1'), 3.51 (dd, ²J_{HH} = 8.1 Hz, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1H, H-1''), 2.17 – 2.00 (m, 2H, H-5), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H) (H-9, H-10), 1.51 – 1.30 (m, 2H, H-6), 0.90 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 3H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

135.1 (C-4), 127.3 (C-3), 109.2 (C-8), 72.1 (C-2), 69.6 (C-1), 29.9 (C-5), 26.9, 26.2 (C-9, C-10), 22.9 (C-6), 13.8 (C-7).

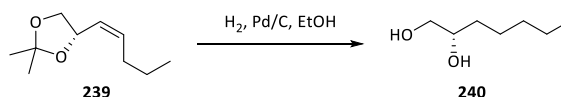
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3014 (w), 2986 (m), 2960 (m), 2934 (m), 2872 (m), 1456 (w), 1370 (m), 1248 (m), 1157 (m), 861 (m), 795 (w), 739 (w), 697 (w), 618 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₂₀H₃₇O₄]

ber.: 341.2687

gef.: 341.3056

[2M+H]⁺.Literaturbekannte Substanz.^[140,210]3.2.3.10 Synthese von (*S*)-Heptan-1,2-diol (**240**)

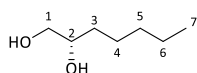
Ein 100 mL Schlenkkolben mit Palladium (10%ig auf Aktivkohle, 0.34 g, 0.32 mmol, 0.1 Äq.) wurde drei Mal im Ölpumpenvakuum evakuiert und vorsichtig mit Argon geflutet. Dann wurde das Olefin **239** (0.55 g, 3.2 mmol, 1.0 Äq.) in 50 mL abs. Ethanol zugegeben. Der Kolben wurde mit einer Kern-Olive mit Hahn mit aufgesetzter Wasserstoff-Blase verschlossen. Anschließend wurde der Kolben drei Mal bis zum Aufsieden des Ethanols evakuiert und mit Wasserstoff geflutet. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde vom Katalysator über Kieselgur abfiltriert und mit Ethanol nachgespült. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand war sauber genug für weitere Umsetzungen und musste nicht gereinigt werden.

Ausbeute: 0.35 g (2.6 mmol, 82%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

R_f-Wert: 0.40 (PE/EE 5:1, Cer).

Drehwert:

$[\alpha]_D = -1.2^\circ$ ($c = 1.0$, 22 °C, DCM).

**¹H-NMR** (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm)

3.61 – 3.53 (m, 1H, H-2), 3.49 – 3.38 (m, 2H, H-1), 1.54 – 1.44 (m, 2H, H-3', H-5'), 1.41 – 1.26 (m, 6H, H-3'', H-4, H-5'', H-6), 0.92 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm)

73.3 (C-2), 67.4 (C-1), 34.4 (C-3), 33.1 (C-5), 26.4 (C-4), 23.7 (C-6), 14.4 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

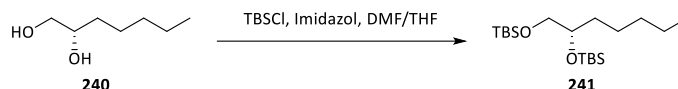
3368 (m, br), 2952 (s), 2923 (s), 2855 (s), 1739 (w), 1377 (m), 1132 (m), 868 (w), 729 (m), 694 (w), 663 (w), 607 (m), 593 (m), 585 (m).

MS (ESI-HRMS)

[C₇H₁₆O₂Na]

ber.: 155.1042

gef.: 155.0526

[M+Na]⁺.Literaturbekannte Substanz.^[140,210]3.2.3.11 Synthese von (*S*)-1,2-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-heptan (**241**)

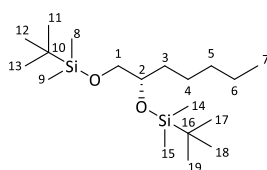
Das Diol **240** (0.10 g, 0.85 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL THF gelöst und mit 6 mL DMF und Imidazol (0.13 g, 2.0 mmol, 2.3 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eis gekühlt und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (0.27 g, 1.8 mmol, 2.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser gequencht. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden fünf Mal mit Wasser, einmal mit 1 M Salzsäure und einmal mit Brine gewaschen. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde im Ölpumpenvakuum von DMF-Resten befreit und musste nicht weiter gereinigt werden.

Ausbeute: 0.21 g (0.58 mmol, 69%) in Form eines farblosen Waxes.

R_f-Wert: 0.92 (PE/EE 20:1, Cer).

Drehwert:

$[\alpha]_D = -10.9^\circ$ ($c = 1.0$, 22 °C, DCM).

**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

3.68 – 3.57 (m, 1H, H-2), 3.51 (dd, ²J_{HH} = 9.9 Hz, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-1'), 3.40 (dd, ²J_{HH} = 9.9 Hz, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 1H, H-1''), 1.62 – 1.46 (m, 1H, H-3'), 1.33 – 1.23 (m, 7H, H-3'', H-4, H-5, H-6), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H) (H-11, H-12, H-13, H-17, H-18, H-19), 0.87 – 0.85 (m, 3H, H-7), 0.06 – 0.03 (m, 12H, H-8, H-9, H-14, H-15).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

73.4 (C-2), 67.7 (C-1), 34.5 (C-3), 32.2 (C-5), 26.1, 26.1 (C-11, C-12, C-13, C-17, C-18, C-19), 24.9 (C-4), 22.8 (C-6), 18.6, 18.3 (C-10, C-16), 14.2 (C-7), -4.1, -4.6, -5.1, -5.2 (C-8, C-9, C-14, C-15).

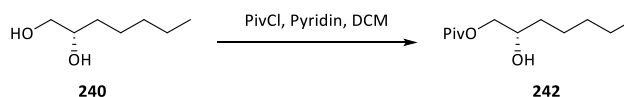
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

2956 (m), 2952 (m), 2930 (m), 2927 (m), 2859 (m), 1472 (w), 1362 (w), 1256 (m), 1252 (m), 1113 (s), 1006 (w), 837 (s), 811 (w), 776 (s), 634 (w), 613 (w), 591 (w), 584 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₁₉H₄₅O₂Si₂]

ber.: 361.2953

gef.: 361.2947

[M+H]⁺.Literaturbekannte Substanz.^[211]3.2.3.12 Synthese von (*S*)-1-*O*-Pivaloyl-heptan-1,2-diol (**242**)^[141]

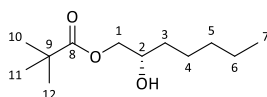
Das Diol **240** (0.50 g, 3.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL DCM und 5 mL Pyridin gelöst und mit Eis gekühlt. Pivaloylchlorid (0.46 g, 0.46 mL, 3.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde langsam über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und taute dabei auf Raumtemperatur auf. Am nächsten Tag wurde unter Eiskühlung mit Wasser gequenchet und mit 1 M Salzsäure leicht angesäuert. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure, Wasser und Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 10:1).

Ausbeute: 0.36 g (1.7 mmol, 44%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.19 (PE/EE 10:1, Cer).

Drehwert:

$[\alpha]_D = +3.4^\circ$ ($c = 1.0$, 23 °C, DCM).

**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

4.13 (dd, ²J_{HH} = 11.4 Hz, ³J_{HH} = 3.2 Hz, 1H, H-1'), 3.97 (dd, ²J_{HH} = 11.4 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-1''), 3.87 – 3.79 (m, 1H, H-2), 2.10 – 1.94 (m, 1H, OH), 1.52 – 1.43 (m, 3H, H-3, H-4'), 1.37 – 1.26 (m, 5H, H-4'', H-5, H-6), 1.22 (s, 9H, H-10, H-11, H-12), 0.92 – 0.85 (m, 3H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

178.9 (C-8), 70.3 (C-2), 68.8 (C-1), 39.0 (C-9), 33.5 (C-3), 31.9 (C-5), 27.3 (C-10, C-11, C-12), 25.2 (C-4), 22.7 (C-6), 14.1 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3442 (w, br), 2958 (m), 2933 (m), 2872 (m), 1731 (s), 1481 (m), 1461 (m), 1398 (w), 1367 (w), 1286 (s), 1163 (s), 1095 (w), 1034 (w), 987 (w), 941 (w), 771 (w), 736 (w), 637 (w), 629 (w), 610 (w), 596 (w), 582 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₁₂H₂₅O₃]

ber.: 217.1798

gef.: 217.1805

[M+H]⁺.Literaturbekannte Substanz.^[72]**Nebenprodukt:** (*S*)-1,2-bis-*O*-Pivaloyl-heptandiol (**243**)

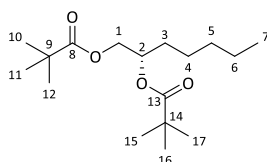
In einem zweiten Ansatz wurde (*S*)-1,2-Heptandiol (**240**) (0.10 g, 0.76 mmol, 1.0 Äq.) mit Pivaloylchlorid (0.11 g, 0.11 mL, 0.91 mmol, 1.2 Äq.) innerhalb eines Zeitraums von zwei Minuten unter Eiskühlung umgesetzt. Neben dem Monoester **242** (0.047 g, 0.22 mmol, 29%) wurde der Diester **243** erhalten.

Ausbeute: 0.11 g (0.37 mmol, 49%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

R_f-Wert: 0.68 (PE/EE 10:1, Cer).

Drehwert:

$[\alpha]_D = -1.8^\circ$ ($c = 1.0$, 23 °C, DCM).

**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

5.07 (dddd, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ³J_{HH} = 3.2 Hz, 1H, H-2), 4.22 (dd, ²J_{HH} = 11.8 Hz, ³J_{HH} = 3.2 Hz, 1H, H-1'), 4.13 – 3.88 (m, 2H, H-1''), 1.70 – 1.48 (m, 2H, H-3), 1.37 – 1.23 (m, 6H, H-4, H-5, H-6), 1.19 (s, 9H), 1.18 (s, 9H) (H-10, H-11, H-12, H-15, H-16, H-17), 0.97 – 0.76 (m, 3H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

178.3, 178.0 (C-8, C-13), 71.3 (C-2), 65.3 (C-1), 38.9 (C-9, C-14), 31.6 (C-5), 30.8 (C-3), 27.3 (C-10, C-11, C-12, C-15, C-16, C-17), 24.8 (C-4), 22.6 (C-6), 14.1 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

2960 (m), 2935 (m), 2871 (w), 1732 (s), 1481 (m), 1461 (m), 1398 (w), 1366 (w), 1283 (m), 1149 (s), 1035 (w), 883 (w), 769 (w), 734 (w), 670 (w), 637 (w), 620 (w), 610 (w), 591 (w).

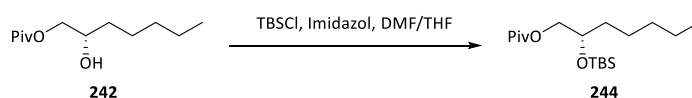
MS (ESI-HRMS)[C₁₇H₃₂O₄Na]

ber.: 323.2193

gef.: 323.2200

[M+Na]⁺.

3.2.3.13 Synthese von (*S*)-2-(*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl)-1-*O*-pivaloyl-heptan-1,2-diol (**244**)^[141]



Der Alkohol **242** (0.040 g, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1 mL THF und 1 mL DMF gelöst und mit Eis gekühlt. Hierzu wurde Imidazol (0.036 g, 0.24 mmol, 1.3 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (0.019 g, 0.28 mmol,

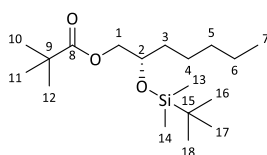
1.5 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser gequencht. Es wurde mit 1 M Salzsäure angesäuert und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden fünf Mal mit Wasser und einmal mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 20:1).

Ausbeute: 0.039 g (0.12 mmol, 64%) in Form eines blassgelben Öls.

R_f-Wert: 0.70 (PE/EE 20:1, Cer).

Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}} = -7.5^{\circ} (c = 1.0, 23^{\circ}\text{C}, \text{DCM}).$$



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

3.97 – 3.93 (m, 2H, H-1), 3.89 – 3.78 (m, 1H, H-2), 1.52 – 1.40 (m, 2H, H-3), 1.35 – 1.24 (m, 6H, H-4, H-5, H-6), 1.20 (s, 9H, H-10, H-11, H-12), 0.88 (s, 9H, H-16, H-17, H-18), 0.96 – 0.80 (m, 3H, H-7), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) (H-13, H-14).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

178.7 (C-8), 70.2 (C-2), 68.3 (C-1), 38.9 (C-9), 34.8 (C-3), 32.1 (C-4), 27.4 (C-10, C-11, C-12), 25.9 (C-16, C-17, C-18), 24.8 (C-5), 22.7 (C-6), 18.2 (C-15), 14.2 (C-7), -4.4, -4.5 (C-13, C-14).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

2957 (s), 2931 (s), 2858 (m), 1734 (s), 1462 (w), 1398 (w), 1363 (w), 1283 (m), 1255 (m), 1160 (s), 1036 (w), 994 (m), 940 (w), 837 (s), 811 (m), 776 (s), 735 (w), 667 (w), 622 (w), 613 (w), 594 (w).

MS (ESI-HRMS)

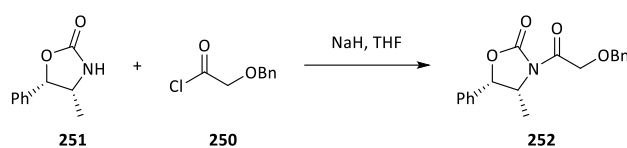
[C₁₈H₃₉O₃Si]

ber.: 331.2663

gef.: 331.2665

[M+Na]⁺.

Literaturbekannte Substanz.^[141]

3.2.3.14 Synthese von (4*R*,5*S*)-3-(2-(Benzyloxy)-acetyl)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on (**252**)^[212]

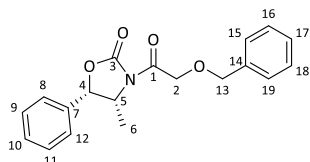
Das Oxazolidinon **251** (4.32 g, 24.4 mmol, 0.9 Äq.) wurde in 250 mL THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 1.08 g, 27.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde portionsweise hinzugegeben und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Dann wurde das Säurechlorid **250** (5.00 g, 27.1 mmol, 1.0 Äq.) in 50 mL THF langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei 0 °C und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde unter Eiskühlung mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 5:1 bis 2:1).

Ausbeute: 4.93 g (15.1 mmol, 56%) in Form eines farblosen Wachses.

R_f-Wert: 0.70 (PE/EE 20:1, Cer).

Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}} = -13.4^{\circ} (c = 1.0, 23^{\circ}\text{C}, \text{DCM}).$$



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.46 – 7.27 (m, 10H, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12, H-15, H-16, H-17, H-18, H-19), 5.73 (d, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1H, H-4), 4.79 (dq, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-5), 4.73 (d, ²J_{HH} = 3.4 Hz, 2H, H-2), 4.69 (s, 2H, H-13), 0.93 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 3H, H-6).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

170.0 (C-1), 153.1 (C-3), 137.3 (C-14), 133.1 (C-7), 129.1 (C-10), 128.9 (C-9, C-11), 128.7 (C-16, C-18), 128.2 (C-15, C-19), 128.2 (C-17), 125.8 (C-8, C-12), 80.2 (C-4), 73.7 (C-13), 69.9 (C-2), 54.7 (C-5), 14.7 (C-6).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

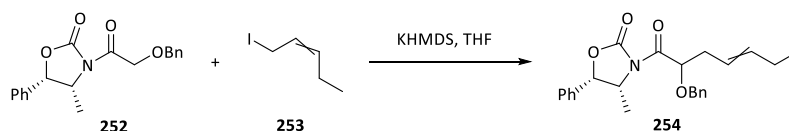
3031 (w), 2930 (m), 2858 (w), 1782 (s), 1718 (s), 1496 (w), 1456 (m), 1414 (m), 1369 (m), 1350 (s), 1263 (s), 1219 (m), 1201 (s), 1150 (s), 1123 (s), 1090 (w), 1067 (w), 1031 (m), 988 (m), 963 (m), 793 (w), 767 (m), 735 (m), 700 (s), 647 (w), 619 (w), 610 (w), 601 (w), 587 (w).

MS (ESI-HRMS)

[C₁₉H₂₀NO₄]

ber.: 326.1387

gef.: 326.1391

[M+H]⁺.Literaturbekannte Substanz.^[212]3.2.3.15 Synthese von (4*R*,5*S*)-3-((2*R*/*S*,*E*/*Z*)-2-(Benzyloxy)-hept-4-enoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (**232**)^[151]

Kaliumhexamethyldisilazid (0.5 M in Toluol, 0.92 mL, 0.46 mmol, 1.5 Äq.) wurde in 2 mL THF verdünnt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Hierzu wurde das Acyloxazolidinon **252** (0.10 g, 0.31 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL THF zugetropft und eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde das Iodid **253** (0.18 g, 0.92 mmol, 3.0 Äq.) in 1 mL THF langsam zugetropft. Es wurde drei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser gequenchet. Es wurde mit 1 M Salzsäure neutralisiert und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 10:1). Es wurde ein Produktgemisch aus allen vier möglichen Diastereomeren isoliert. Die Diastereomere konnten über HPLC getrennt werden. Die Konfiguration konnte jedoch nicht aufgeklärt werden, da keines der Diastereomere zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Diastereomer 1:

Ausbeute: 0.011 g (0.028 mmol, 9%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.26 (PE/EE 10:1, Cer).

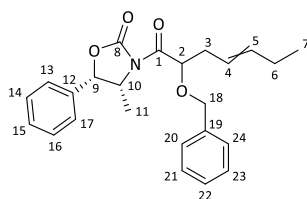
HPLC

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 5% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 95 bar, UV 254 nm, $t_0 = 1.08\text{ min}$, $k = 3.86$.

Drehwert:

$[\alpha]_D = -10.1^{\circ}$ ($c = 0.2$, $22\text{ }^{\circ}\text{C}$, DCM).



Aufgrund der Kopplungskonstante des H-4 Protons, könnte es sich bei diesem Diasteromer um ein (Z)-konfiguriertes Isomer handeln.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.47 – 7.26 (m, 10H, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24), 5.64 (d, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, H-9), 5.59 – 5.52 (m, 1H, H-5), 5.47 (dt, ³J_{HH} = 11.0 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-4), 5.25 (dd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1H, H-2), 4.71 (dq, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-10), 4.63 (d, ²J_{HH} = 11.5 Hz, 1H, H-18'), 4.53 (d, ²J_{HH} = 11.5 Hz, 1H, H-18''), 2.64 – 2.52 (m, 2H, H-3), 2.12 – 2.02 (m, 2H, H-6), 0.97 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 3H, H-7), 0.86 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 3H, H-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

172.6 (C-1), 152.8 (C-8), 137.7 (C-19), 135.1 (C-5), 133.1 (C-12), 129.0 (C-15), 128.9 (C-14, C-16), 128.5 (C-21, C-23), 128.3 (C-20, C-24), 128.0 (C-22), 125.7 (C-13, C-17), 123.0 (C-4), 79.7 (C-9), 77.4 (C-2), 72.8 (C-18), 55.4 (C-10), 31.3 (C-3), 20.8 (C-6), 14.7 (C-11), 14.4 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

2954 (s), 2933 (s), 2856 (m), 1782 (s), 1713 (s), 1638 (w), 1577 (s), 1500 (m), 1345 (s), 1251 (s), 1199 (s), 1147 (m), 1120 (s), 1068 (s), 914 (w), 835 (m), 769 (m), 742 (m), 700 (s), 618 (w), 595 (w).

MS (ESI-HRMS)

[C₂₄H₂₇NO₄Na]

ber.: 416.1832

gef.: 416.1835

[M+Na]⁺.

Diastereomer 2:

Ausbeute: 7.0 mg (0.018 mmol, 5%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.26 (PE/EE 10:1, Cer).

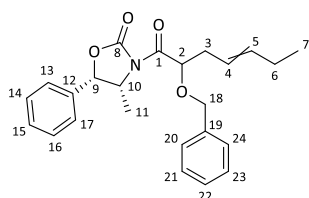
HPLC

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 5% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 95 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.08 min, k = 4.64.

Drehwert:

[α]_D = -8.1° (c = 0.3, 22 °C, DCM).



Aufgrund der Kopplungskonstante des H-4 Protons, könnte es sich bei diesem Diasteromer um ein (E)-konfiguriertes Isomer handeln.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.46 – 7.27 (m, 10H, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24), 5.63 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-9), 5.68 – 5.57 (m, 1H, H-5), 5.51 (dtt, ³J_{HH} = 15.2 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-4), 5.24 (dd, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1H, H-2), 4.71 (dq, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 1H, H-10), 4.64 (d, ²J_{HH} = 11.6 Hz, 1H, H-18'), 4.51 (d, ²J_{HH} = 11.6 Hz, 1H, H-18''), 2.54 – 2.45 (m, 2H, H-3), 2.04 (qdd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 6.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2H, H-6), 0.99 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 3H, H-7), 0.87 (d, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 3H, H-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

172.6 (C-1), 152.8 (C-8), 137.8 (C-19), 136.1 (C-5), 133.1 (C-12), 129.0 (C-15), 128.9 (C-14, C-16), 128.5 (C-21, C-23), 128.3 (C-20, C-24), 128.0 (C-22), 125.7 (C-13, C-17), 123.4 (C-4), 79.7 (C-9), 77.8 (C-2), 72.8 (C-18), 55.3 (C-10), 36.7 (C-3), 25.7 (C-6), 14.7 (C-11), 13.9 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

2954 (s), 2931 (s), 2857 (m), 1783 (s), 1713 (s), 1638 (w), 1578 (s), 1457 (m), 1344 (s), 1252 (s), 1148 (m), 1120 (s), 1068 (s), 914 (w), 835 (m), 770 (m), 743 (m), 699 (m), 618 (w), 604 (w), 595 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₂₄H₂₇NO₄Na]

ber.: 416.1832

gef.: 416.1835

[M+Na]⁺.**Diastereomer 3:**

Ausbeute: 0.023 g (0.058 mmol, 19%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.26 (PE/EE 10:1, Cer).

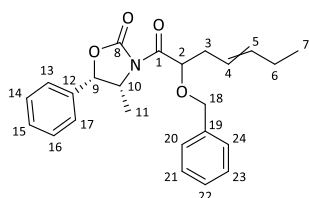
HPLC

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 5% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 95 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.08 min, k = 4.93.

Drehwert:

[α]_D = -0.4° (c = 0.6, 22 °C, DCM).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.45 – 7.27 (m, 10H, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24), 5.59 (d, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H, H-9), 5.56 – 5.42 (m, 2H, H-4, H-5), 5.17 (dd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 1H, H-2), 4.70 (dq, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-10), 4.62 (d, ²J_{HH} = 11.5 Hz, 1H, H-18'), 4.56 (d, ²J_{HH} = 11.5 Hz, 1H, H-18''), 2.69 – 2.53 (m, 2H, H-3), 2.12 – 2.00 (m, 2H, H-6), 0.94 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 3H, H-7), 0.84 (d, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 3H, H-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

172.5 (C-1), 152.7 (C-8), 137.8 (C-19), 135.1 (C-5), 133.3 (C-12), 129.0 (C-15), 128.9 (C-14, C-16), 128.5 (C-20, C-21, C-23, C-24), 128.0 (C-22), 125.7 (C-13, C-17), 122.8 (C-4), 79.6 (C-9), 77.0 (C-2), 72.9 (C-18), 54.8 (C-10), 30.9 (C-3), 20.8 (C-6), 14.6 (C-11), 14.3 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

2954 (m), 2934 (m), 2856 (w), 1782 (s), 1715 (s), 1638 (w), 1578 (m), 1456 (m), 1346 (s), 1252 (s), 1200 (s), 1148 (m), 1120 (s), 1069 (m), 1030 (m), 915 (w), 837 (m), 768 (m), 741 (m), 701 (s), 629 (w), 595 (w), 583 (w).

MS (ESI-HRMS)

[C₂₄H₂₇NO₄Na]

ber.: 416.1832

gef.: 416.1838

[M+Na]⁺.

Diastereomer 4:

Ausbeute: 0.011 g (0.028 mmol, 9%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.26 (PE/EE 10:1, Cer).

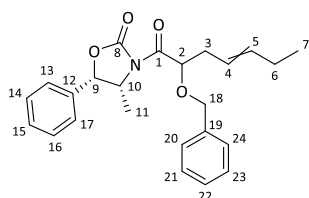
HPLC

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 5% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 95 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.08 min, k = 5.43.

Drehwert:

[α]_D = +6.2° (c = 0.6, 22 °C, DCM).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.45 – 7.26 (m, 10H, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24), 5.60 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-9), 5.59 – 5.46 (m, 2H, H-4, H-5), 5.18 (dd, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 1H, H-2), 4.72 (dq, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-10), 4.64 (d, ²J_{HH} = 11.7 Hz, 1H, H-18'), 4.53 (d, ²J_{HH} = 11.7 Hz, 1H, H-18''), 2.61 – 2.47 (m, 2H, H-3), 2.04 – 1.94 (m, 2H, H-6), 0.94 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 3H, H-7), 0.83 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 3H, H-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

172.4 (C-1), 152.7 (C-8), 137.8 (C-19), 136.2 (C-5), 133.4 (C-12), 129.0 (C-15), 128.9 (C-14, C-16), 128.5 (C-21, C-23), 128.4 (C-20, C-24), 128.0 (C-22), 125.7 (C-13, C-17), 123.1 (C-4), 79.5 (C-9), 77.3 (C-2), 72.7 (C-18), 54.7 (C-10), 36.3 (C-3), 25.7 (C-6), 14.8 (C-11), 13.8 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3035 (w), 2955 (m), 2933 (m), 1782 (s), 1713 (s), 1638 (w), 1577 (m), 1497 (w), 1456 (m), 1345 (s), 1249 (m), 1200 (s), 1148 (m), 1121 (s), 1068 (m), 1031 (m), 975 (w), 915 (w), 838 (w), 809 (w), 768 (m), 737 (m), 700 (s), 629 (w), 612 (w), 604 (w), 595 (w).

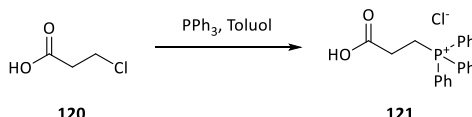
MS (ESI-HRMS)[C₂₄H₂₇NO₄Na]

ber.: 416.1832

gef.: 416.1839

[M+Na]⁺.

3.2.4 Synthesevorschriften des ω-Aryl-Phosphonatbausteins

3.2.4.1 Synthese von 2-Hydroxycarbonyl-ethyltriphenylphosphoniumchlorid (**121**)^[213]

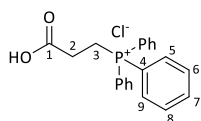
3-Chlorpropionsäure (**120**) (10.00 g, 92.15 mmol, 1.1 Äq.) und Triphenylphosphin (21.75 g, 82.93 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 200 mL Toluol gelöst und für drei Tage unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösemittel vom glasartig erstarrten Feststoff abdekantiert. Der Feststoff wurde zwei Mal mit Ether gewaschen und anschließend in etwa 30 mL DCM im Ultraschallbad gelöst. Aus der zähflüssigen Lösung wurde durch Zugabe von Ether das Phosphoniumsalz **121** gefällt. Das Produkt wurde abgesaugt und mit Ether gewaschen. Aus der Mutterlauge konnte nach Entfernung des Lösemittels im Vakuum, erneuter Aufnahme des Rückstands in DCM und Fällung mit Ether eine zweite Produktfraktion erhalten werden.

Ausbeute: 27.60 g (74.42 mmol, 90%) in Form pudriger farbloser Kristalle.

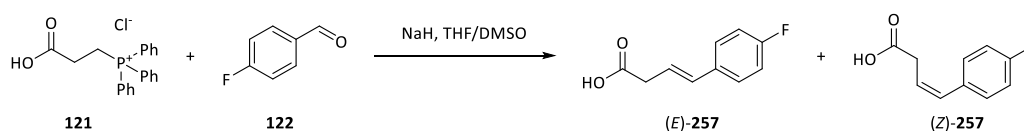
R_f-Wert: 0.16 (EE/MeOH 1:1, Cer).

Schmelzbereich:

Smp.: 198 – 200 °C

Lit.:^[213] Smp.: 196 – 198 °C.**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.87 – 7.79 (m, 3H, H-7), 7.76 – 7.68 (m, 12H, H-5, H-6, H-8, H-9), 3.79 – 3.64 (m, 2H, H-3),
3.25 – 3.07 (m, 2H, H-2).

Literaturbekannte Substanz.^[213,214]**3.2.4.2. Synthese von *E/Z*-4-(*para*-Fluorphenyl)-3-butensäure (**257**)**

Das Wittig-Salz **121** (6.27 g, 16.9 mmol, 1.1 Äq.) wurde in 30 mL DMSO gelöst und bei 0 °C portionsweise mit Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 1.42 g, 35.5 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Es wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend *para*-Fluorbenzaldehyd (**122**) (2.00 g, 16.1 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 30 mL THF langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für eine weitere Stunde bei 0 °C und anschließend für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion auf 0 °C gekühlt und mit 100 mL 10%iger Natronlauge versetzt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Toluol, einmal mit Ether und drei Mal mit DCM gewaschen und anschließend mit halbkonz. Salzsäure sauer gestellt. Die saure wässrige Lösung wurde nun drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure und Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 4:1 + 0.1% AcOH). Die Doppelbindungsisomere konnten via HPLC getrennt werden.

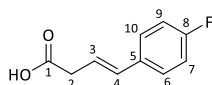
Doppelbindungsisomer 1: (*E*)-4-(*para*-Fluorphenyl)-3-butensäure ((*E*)-257**)****Ausbeute:** 965 mg (5.36 mmol, 33%) in Form farbloser Nadeln.**R_f-Wert:** 0.38 (PE/EE 4:1 + AcOH, KMnO₄).**HPLC**

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 15% Ethylacetat/Hexan+TFA

2 mL/min, 103bar, UV 254 nm, t₀ = 1.15 min, k = 3.17.

Schmelzbereich:

Smp.: 112 – 113 °C

Lit.:^[215] Smp.: 114 – 115 °C.**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.42 – 7.29 (m, 2H, H-6, H-10), 7.07 – 6.93 (m, 2H, H-7, H-9), 6.49 (dt, ³J_{HH} = 15.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1H, H-4), 6.20 (dt, ³J_{HH} = 15.8 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1H, H-3), 3.29 (dd, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 2H, H-2).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

177.1 (C-1), 162.5 (d, ¹J_{CF} = 247.0 Hz, C-8), 133.0 (C-4), 132.9 (d, ⁴J_{CF} = 3.4 Hz, C-5), 128.0 (d, ³J_{CF} = 8.1 Hz, C-6, C-10), 120.7 (C-3), 115.6 (d, ²J_{CF} = 21.7 Hz, C-7, C-9), 37.9 (C-2).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3389 (w, br), 3032 (w), 2955 (m), 2927 (m), 2891 (m), 2855 (m), 1703 (s), 1601 (m), 1509 (s), 1463 (w), 1427 (m), 1301 (m), 1227 (s), 1159 (m), 1082 (m), 978 (m), 914 (w), 836 (s), 804 (m), 773 (s), 667 (w), 641 (w), 626 (w), 601 (w), 587 (w).

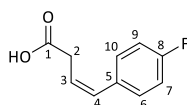
MS (ESI-HRMS)[C₁₀H₈FO₂]

ber.: 179.0514

gef.: 179.0517

[M-H]⁻.Literaturbekannte Substanz.^[215,216]**Doppelbindungsisomer 2:** (Z)-4-(*para*-Fluorphenyl)-3-butensäure ((Z)-**257**)**Ausbeute:** 786 mg (4.36 mmol, 27%) in Form farbloser Kristalle.**R_f-Wert:** 0.50 (PE/EE 4:1 + AcOH, KMnO₄).**HPLC**

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 15% Ethylacetat/Hexan+TFA

2 mL/min, 103bar, UV 254 nm, t₀ = 1.15 min, k = 2.17.**Schmelzbereich:** 89 – 91 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.26 – 7.19 (m, 2H, H-6, H-10), 7.09 – 7.00 (m, 2H, H-7, H-9), 6.64 (d, ³J_{HH} = 11.5 Hz, 1H, H-4), 5.87 (dt, ³J_{HH} = 11.5 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1H, H-3), 3.35 (dd, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 2H, H-2).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

176.7 (C-1), 162.1 (d, ¹J_{CF} = 246.9 Hz, C-8), 132.5 (d, ⁴J_{CF} = 3.2 Hz, C-5), 131.8 (C-4), 130.4 (d, ³J_{CF} = 8.0 Hz, C-6, C-10), 122.5 (C-3), 115.5 (d, ²J_{CF} = 21.5 Hz, C-7, C-9), 33.6 (C-2).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3436 (w, br), 3032 (w), 2955 (m), 2927 (m), 2855 (m), 1713 (s), 1603 (w), 1509 (s), 1470 (w), 1387 (w), 1225 (s), 1159 (m), 1093 (m), 837 (s), 777 (m), 738 (w), 625 (w), 601 (w), 585 (w).

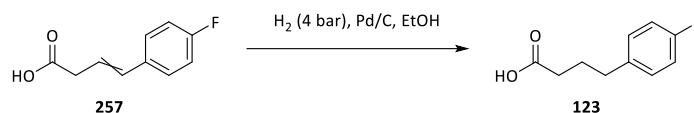
MS (ESI-HRMS)[C₁₀H₈FO₂]

ber.: 179.0514

gef.: 179.0519

[M-H]⁻.3.2.4.3 Synthese von 4-(*para*-Fluorphenyl)-butansäure (**123**)

Methode A: Über Hydrierung der styrylischen Doppelbindung im Autoklav^[85]



Ein Gemisch aus (*E/Z*)-4-(*para*-Fluorphenyl)-but-3-ensäure (**257**) (0.82 g, 4.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Palladium (10% auf Aktivkohle, 0.15 g, 0.14 mmol, 0.03 Äq.) in 80 mL Ethanol gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde in einem Autoklav bei 4 bar Wasserstoffdruck für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde vom Katalysator über Kieselgur abfiltriert und mit Ethanol nachgespült. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen und drei Mal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die vereinigten basischen wässrigen Phasen wurden mit halbkonz. Salzsäure sauer gestellt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 0.80 g (4.4 mmol, 96%) in Form farbloser Kristalle.

R_f-Wert: 0.48 (PE/EE 2:1 + 1% AcOH, KMnO₄).

HPLC

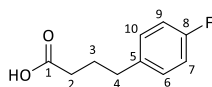
Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 20% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 114 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.08 min, k = 2.43.

Schmelzbereich:

Smp.: 39 – 41 °C.

Lit.:^[217] Smp.: 45.5 – 46.5 °C.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.17 – 7.09 (m, 2H, H-6, H-10), 7.03 – 6.93 (m, 2H, H-7, H-9), 2.65 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-4), 2.37 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-2), 2.01 – 1.89 (m, 2H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

178.2 (C-1), 161.6 (d, ¹J_{CF} = 243.6 Hz, C-8), 136.9 (d, ⁴J_{CF} = 2.9 Hz, C-5), 130.0 (d, ³J_{CF} = 7.9 Hz, C-6, C-10), 115.3 (d, ²J_{CF} = 21.1 Hz, C-7, C-9), 34.3 (C-4), 33.0 (C-2), 26.5 (C-3).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3136 (w, br), 3039 (w), 2980 (s), 1887 (m), 1709 (s), 1601 (w), 1509 (s), 1413 (w), 1222 (s), 1158 (m), 1095 (w), 951 (w), 823 (m), 745 (w), 640 (w), 610 (m), 594 (w).

MS (ESI-HRMS)

[C₁₀H₁₀FO₂]

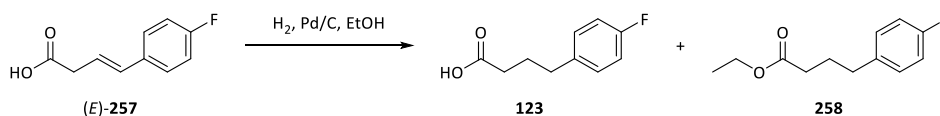
ber.: 181.0670

gef.: 181.0670

[M-H]⁻.

Literaturbekannte Substanz.^[217,218]

Methode B: Über Hydrierung der styrylischen Doppelbindung bei Normaldruck



(*E*)-4-(*para*-Fluorphenyl)-but-3-ensäure ((*E*)-**257**) (0.96 g, 5.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem 250 mL Zweihals-Kolben in 150 mL abs. Ethanol gelöst und mit Palladium (10% auf Aktivkohle, 0.17 g, 0.16 mmol, 0.03 Äq.) versetzt. Der Kolben wurde über einen Hals mittels Kern-Olive an die Schlenk-Apparatur angeschlossen. Der andere Hals wurde mit einer Kern-Olive mit Hahn und aufgesetztem Wasserstoff-Ballon verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde nun über die Schlenklinie bis zum Aufsieden des Ethanols evakuiert und anschließend über das Wasserstoff-Reservoir geflutet. Dieser Vorgang wurde drei Mal wiederholt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch unter Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck und Raumtemperatur für fünf Tage gerührt. Danach wurde der Katalysator über Kieselgur abfiltriert. Es wurde mit Ethanol nachgespült und anschließend das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen und drei Mal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die vereinigten basischen wässrigen Phasen wurden mit halbkonz. Salzsäure sauer gestellt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 0.46 g (2.5 mmol, 47%) in Form farbloser Kristalle.

Weitere analytische Daten siehe oben.

Nebenprodukt: 4-(*para*-Fluorphenyl)-butansäureethylester (**258**)

Aus der mit Natriumhydrogencarbonat extrahierten organischen Phase konnte nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernung des Lösemittels am Rotationsverdampfer der Ethylester **258** als Nebenprodukt isoliert werden.

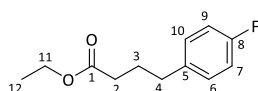
Ausbeute: 0.49 g (2.3 mmol, 43%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

R_f-Wert: 0.86 (PE/EE 2:1 + AcOH, KMnO₄).

HPLC

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 20% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 114 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.08 min, k = 0.29.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.20 – 7.09 (m, 2H, H-6, H-10), 7.03 – 6.94 (m, 2H, H-7, H-9), 4.15 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-11), 2.65 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2H, H-4), 2.33 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-2), 2.04 – 1.88 (m, 2H, H-3), 1.28 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, H-12).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

173.4 (C-1), 161.4 (d, ¹J_{CF} = 243.5 Hz, C-8), 137.0 (d, ⁴J_{CF} = 3.1 Hz, C-5), 129.8 (d, ³J_{CF} = 7.7 Hz, C-6, C-10), 115.1 (d, ²J_{CF} = 21.1 Hz, C-7, C-9), 60.3 (C-11), 34.3 (C-4), 33.5 (C-2), 26.7 (C-3), 14.3 (C-12).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3039 (w), 2985 (m), 2931 (w), 2869 (w), 1731 (s), 1644 (w), 1601 (w), 1509 (s), 1456 (w), 1375 (m), 1220 (s), 1157 (m), 1095 (m), 1042 (m), 913 (w), 822 (m), 758 (w), 632 (w), 616 (w), 598 (w), 582 (w).

MS (ESI-HRMS)

[C₁₂H₁₆FO₂]

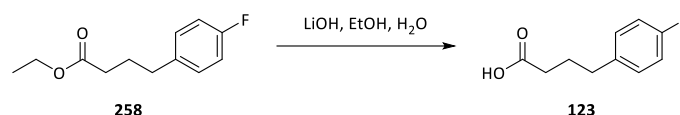
ber.: 211.1129

gef.: 211.1133

[M+H]⁺.

Literaturbekannte Substanz.^[219]

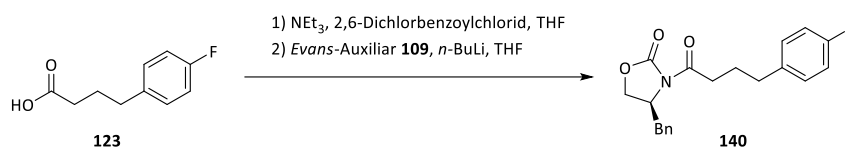
Der Ethylester **258** wurde ebenfalls als Nebenprodukt der Hydrierung im Autoklav bei längeren Reaktionszeiten detektiert. Es wurde (*E*)-4-(*para*-Fluorphenyl)-but-3-ensäure ((*E*)-**257**) (8.0 g, 44 mmol, 1.0 Äq.) mit Palladium (10% auf Aktivkohle, 1.42 g, 1.33 mmol, 0.03 Äq.) in 250 mL Ethanol bei 4 bar Wasserstoffdruck für sechs Stunden gerührt. Es wurde die Carbonsäure **123** (6.21 g, 34.1 mmol, 77%), sowie der Ethylester **258** (0.60 g, 2.8 mmol, 6%) isoliert.

Methode C: Durch Verseifung des Ethylesters 258

Der Ethylester **258** (1.09 g, 5.16 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 75 mL abs. Ethanol gelöst. Lithiumhydroxid Monohydrat (1.08 g, 25.8 mmol, 5.0 Äq.) in 25 mL Wasser wurde langsam hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für drei Tage gerührt. Danach wurde Ethanol im Vakuum entfernt. Die wässrige Lösung wurde mit 1 M Salzsäure sauer gestellt und anschließend drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 0.93 g (5.1 mmol, 99%) in Form farbloser Kristalle.

Weitere analytische Daten siehe 3.2.4.3 Methode A.

3.2.4.4 Synthese von (S)-4-Benzyl-3-(4-(para-fluorphenyl)-butanoyl)-oxazolidin-2-on (140)**Methode A: Über das gemischte Anhydrid mit 2,6-Dichlorbenzoesäure**

Die Carbonsäure **123** (0.50 g, 2.7 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 15 mL THF gelöst und mit einer Eis/Kochsalz-Mischung gekühlt. Dann wurde Triethylamin (0.69 g, 0.95 mL, 6.9 mmol, 2.5 Äq.) und 2,6-Dichlorbenzoylchlorid (0.69 g, 0.47 mL, 3.3 mmol, 1.2 Äq.) nacheinander zugetropft und eineinhalb Stunden gerührt, wobei das Gemisch auf Raumtemperatur auftaute. In einem zweiten Kolben wurde das Evans-Auxiliar **109** (0.58 g, 3.3 mmol, 1.2 Äq.) in 20 mL THF gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 1.43 mL, 3.57 mmol, 1.3 Äq.) deprotoniert. Nach 30 Minuten wurde das gebildete gemischte Anhydrid zum deprotonierten Evans-Auxiliar getropft und eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ weiter gerührt. Die Reaktion wurde über Nacht auf Raumtemperatur aufgetaut. Am nächsten Tag wurde das Lösemittel weitestgehend am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in verdünnter Natronlauge aufgenommen und drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure und Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel PE/EE 5:1) und via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 0.85 g (2.5 mmol, 91%) in Form eines farblosen Wachses.

R_f-Wert: 0.27 (PE/EE 5:1, Cer).

3. Experimenteller Teil

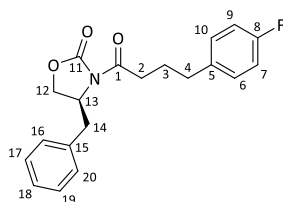
HPLC

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 20% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 95 bar, UV 254 nm, $t_0 = 1.23$ min, $k = 2.75$.

Drehwert:

$[\alpha]_D = +53.0^\circ$ ($c = 1.0$, 23°C , DCM).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

7.36 – 7.27 (m, 3H, H-17, H-18, H-19), 7.23 – 7.14 (m, 4H, H-6, H-10, H-16, H-20), 7.01 – 6.94 (m, 2H, H-7, H-9), 4.65 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, 1H, H-13), 4.29 – 4.10 (m, 2H, H-12), 3.29 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ Hz, 1H, H-14'), 3.07 – 2.88 (m, 2H, H-2), 2.75 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 1H, H-14''), 2.69 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 2H, H-4), 2.06 – 1.94 (m, 2H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

173.1 (C-1), 161.5 (d, $^1J_{\text{CF}} = 243.2$ Hz, C-8), 153.6 (C-11), 137.2 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz, C-5), 135.4 (C-15), 130.0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.8$ Hz, C-6, C-10), 129.6 (C-16, C-20), 129.1 (C-17, C-19), 127.5 (C-18), 115.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.1$ Hz, C-7, C-9), 66.4 (C-12), 55.3 (C-13), 38.1 (C-14), 35.0 (C-2), 34.5 (C-4), 26.1 (C-3).

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

3025 (w), 2951 (s), 2866 (m), 1789 (m), 1719 (m), 1468 (w), 1366 (m), 1195 (m), 1161 (w), 1105 (s), 1056 (s), 900 (s), 760 (w), 627 (w), 593 (w).

MS (ESI-HRMS)

$[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}_3\text{Na}]$

ber.: 364.1319

gef.: 364.1324

$[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Nebenprodukt: (S)-4-Benzyl-3-(2,6-dichlorbenzoyl)-oxazolidin-2-on (**261**)

Neben dem gewünschten Produkt konnte auch das Acylierungsprodukt des 2,6-Dichlorbenzoesäurechlorids am *Evans*-Auxiliar isoliert werden.

R_f-Wert: 0.27 (PE/EE 5:1, Cer).

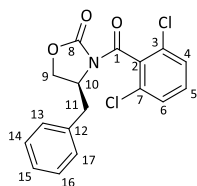
HPLC

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 20% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 95 bar, UV 254 nm, $t_0 = 1.23$ min, $k = 1.75$.

Drehwert:

$[\alpha]_D = +75.4^\circ$ ($c = 1.0$, 21°C , DCM).

 **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**

7.41 – 7.27 (m, 8H, H-4, H-5, H-6, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17), 4.90 (ddt, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ Hz, 1H, H-10), 4.38 – 4.19 (m, 2H, H-9), 3.66 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ Hz, 1H, H-11'), 2.85 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, 1H, H-11'').

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

163.8 (C-1), 151.9 (C-8), 135.2 (C-12), 134.1 (C-2), 131.8 (C-5), 131.2 (C-4, C-6), 129.6 (C-13, C-17), 129.2 (C-14, C-16), 128.0 (C-3, C-7), 127.6 (C-15), 66.6 (C-9), 55.4 (C-10), 37.8 (C-11).

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

3090 (w), 3068 (w), 3032 (w), 2974 (w), 2920 (w), 1793 (s), 1695 (s), 1580 (m), 1563 (m), 1434 (s), 1386 (s), 1355 (s), 1321 (s), 1212 (s), 1196 (s), 1112 (m), 1092 (m), 1013 (m), 913 (m), 799 (m), 781 (m), 734 (s), 702 (m), 676 (m), 649 (w), 607 (w), 586 (w).

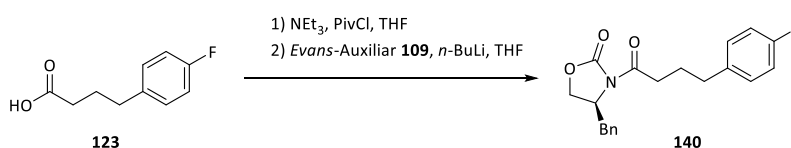
MS (ESI-HRMS)

$[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}_2]$

ber.: 350.0345

gef.: 364.1324

$[\text{M}+\text{H}]^+$.

Methode B: Über das gemischte Anhydrid mit Pivalinsäure^[220]

Die Carbonsäure **123** (0.93 g, 5.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 30 mL THF gelöst und mit Eis/Kochsalz auf -10°C gekühlt und mit Triethylamin (1.29 g, 1.77 mL, 12.8 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Es wurde Pivaloylchlorid (0.74 g, 0.75 mL, 6.1 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft und für eine Stunde bei -10°C gerührt. In einem zweiten Kolben wurde das Evans-Auxiliar **109** (1.09 g, 6.13 mmol, 1.2 Äq.) in 30 mL THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Es wurde mit *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 2.65 mL, 6.64 mmol, 1.3 Äq.) deprotoniert und eine Stunde bei -78°C gerührt. Anschließend wurde das gemischte Anhydrid zum deprotonierten Evans-Auxiliar getropft. Es wurde noch eine Stunde bei -78°C und dann bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 %iger Natronlauge versetzt und drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure und Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

3. Experimenteller Teil

Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 4:1).

Ausbeute: 1.73 g (5.10 mmol, 99%) in Form eines farblosen Wachses.

Weitere analytische Daten siehe 3.2.4.4 Methode A.

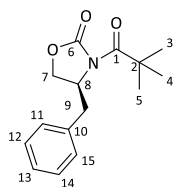
Nebenprodukt: (S)-4-Benzyl-3-pivaloyloxazolidin-2-on (**264**)

Es konnte ebenfalls das Acylierungsprodukt von Pivaloylchlorid am *Evans*-Auxiliar isoliert werden.

R_f-Wert: 0.54 (PE/EE 5:1, Cer).

Drehwert:

$$[\alpha]_D = +48.8^\circ (c = 1.0, 18^\circ\text{C}, \text{DCM}).$$



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.36 – 7.27 (m, 3H, H-12, H-13, H-14), 7.25 – 7.20 (m, 2H, H-11, H-15), 4.70 (ddt, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 3.1 Hz, 1H, H-8), 4.26 – 4.10 (m, 2H, H-7), 3.23 (dd, ²J_{HH} = 13.3 Hz, ³J_{HH} = 3.1 Hz, 1H, H-9'), 2.77 (dd, ²J_{HH} = 13.3 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, 1H, H-9''), 1.40 (s, 9H, H-3, H-4, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

178.7 (C-1), 152.5 (C-6), 135.7 (C-10), 129.6 (C-11, C-15), 129.0 (C-12, C-14), 127.4 (C-13), 66.3 (C-7), 57.6 (C-8), 41.9 (C-2), 38.0 (C-9), 26.5 (C-3, C-4, C-5).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3064 (w), 3024 (w), 2966 (w), 2933 (w), 2873 (w), 1780 (s), 1684 (s), 1605 (w), 1513 (m), 1455 (w), 1388 (m), 1348 (m), 1270 (s), 1234 (m), 1193 (s), 1107 (m), 1032 (m), 956 (m), 914 (w), 818 (w), 751 (m), 702 (m), 653 (w), 616 (w), 595 (w).

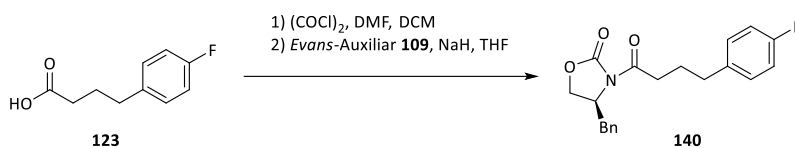
MS (ESI-HRMS)

[C₁₅H₁₉NO₃Na]

ber.: 284.1257

gef.: 284.1260

[M+Na]⁺.

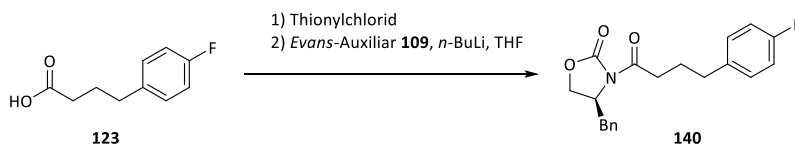
Methode C: Durch Aktivierung der Carbonsäure mit Oxalylchlorid

Die Carbonsäure **123** (0.50 g, 2.7 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 mL DCM gelöst und mit fünf Tropfen DMF versetzt. Es wurde mit Eis gekühlt und tropfenweise Oxalylchlorid (0.38 g, 0.25 mL, 3.0 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Es wurde 30 Minuten bei 0 °C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Parallel wurde in einem zweiten Kolben das *Evans*-Auxiliar **109** (0.49 g, 2.7 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL THF bei 0 °C portionsweise mit Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 0.12 g, 3.0 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und eine Stunde bei 0 °C gerührt.

DCM sowie Oxalylchlorid wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das gebildete Säurechlorid in 5 mL THF gelöst. Es wurde bei 0 °C zum deprotonierten *Evans*-Auxiliar getropft und für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde durch Zugabe von 10%iger Natronlauge gequencht und mit Ether drei Mal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 5:1).

Ausbeute: 0.25 g (0.73 mmol, 27%) in Form eines blassgelben Öls.

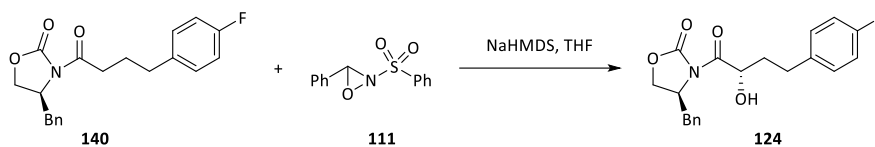
Weitere analytische Daten siehe 3.2.4.4 Methode A.

Methode D: Durch Aktivierung der Carbonsäure mit Thionylchlorid

Die Carbonsäure **123** (0.20 g, 1.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL Thionylchlorid gelöst und für zwei Stunden auf 65 °C erwärmt. Anschließend wurde das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert. In einem zweiten Kolben wurde das *Evans*-Auxiliar **109** (0.19 g, 1.1 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL THF gelöst und bei –78 °C mit *n*-Butyllithium (2.7 M in Toluol, 0.45 mL, 1.2 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde das rohe Säurechlorid in 5 mL THF zugetropft, noch eine Stunde bei –78 °C und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wurde mit Wasser versetzt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 5:1).

Ausbeute: 0.14 g (0.40 mmol, 36%) in Form eines farblosen Öls.

Weitere analytische Daten siehe 3.2.4.4 Methode A.

3.2.4.5 Synthese von (S)-4-Benzyl-3-((S)-4-(*para*-fluorphenyl)-2-hydroxybutanoyl)-oxazolidin-2-on (**124**)

Das Acyloxazolidinon **140** (0.55 g, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) und das Oxaziridin **111** (0.55 g, 2.1 mmol, 1.3 Äq.) wurden getrennt voneinander in jeweils 30 mL THF gelöst und mindestens eine Stunde mit frisch ausgeheiztem Molsieb (MS 4 Å) gerührt. Anschließend wurde die Oxazolidinonlösung auf -78 °C gekühlt, mit Natriumhexamethyldisilazid (2 M in THF, 1.05 mL, 2.10 mmol, 1.3 Äq.) versetzt und eine Stunde bei -78 °C gerührt. Dann wurde die Oxaziridinlösung zugetropft und für weitere eineinhalb Stunden bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer frisch hergestellten Camphersulfonsäure-Lösung 0.5 M in trockenem THF (16 mL, 8.1 mmol, 5.0 Äq.) bei -78 °C beendet. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gebracht, dann mit Wasser versetzt und drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel PE/EE 5:1) und via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 0.54 g (1.5 mmol, 95%) in Form farbloser Kristalle.

R_f-Wert: 0.42 (PE/EE 2:1, Cer).

HPLC

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 15% Ethylacetat/Hexan

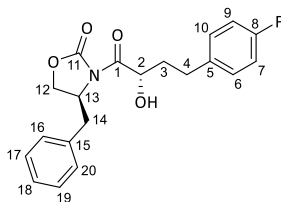
2 mL/min, 97 bar, UV 254 nm, $t_0 = 1.36\text{ min}$, $k = 6.38$.

Drehwert:

$[\alpha]_D = +56.3^\circ$ ($c = 1.0$, 21 °C , DCM).

Schmelzbereich: 87 – 88 °C.

Die Daten der Kristallstrukturanalyse sind in Anhang zu finden.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.39 – 7.27 (m, 3H, H-17, H-18, H-19), 7.18 (ddd, ³J_{HH} = 12.1 Hz, ⁴J_{HH} = 6.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 4H, H-6, H-10), 7.00 – 6.93 (m, 2H, H-7, H-9), 5.01 – 4.91 (m, 1H, H-2), 4.64 – 4.53 (m, 1H, H-13), 4.29 – 4.17 (m, 2H, H-12), 3.63 (d, ³J_{HH} = 7.4, 1H, OH), 3.29 (dd, ²J_{HH} = 13.5 Hz, ³J_{HH} = 3.3 Hz, 1H, H-14'), 2.95 – 2.74 (m, 3H, H-4, H-14''), 2.11 (dddd, ²J_{HH} = 13.6 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ³J_{HH} = 3.3 Hz, 1H, H-3'), 1.90 (dddd, ²J_{HH} = 13.6 Hz, ³J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1H, H-3'').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

174.7 (C-1), 161.5 (d, ¹J_{CF} = 243.8 Hz, C-8), 153.4 (C-11), 137.0 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz, C-5), 134.8 (C-15), 130.1 (d, ³J_{CF} = 7.8 Hz, C-6, C-10), 129.6 (C-16, C-20), 129.2 (C-17, C-19), 127.7 (C-18), 115.3 (d, ²J_{CF} = 21.2 Hz, C-7, C-9), 70.3 (C-2), 67.1 (C-12), 55.6 (C-13), 37.6 (C-14), 35.9 (C-3), 30.8 (C-4).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3484 (w, br), 3025 (w), 2952 (s), 2866 (m), 1788 (s), 1712 (m), 1510 (s), 1455 (w), 1354 (m), 1222 (s), 1104 (s), 1055 (s), 901 (m), 836 (w), 702 (w), 611 (w), 588 (w).

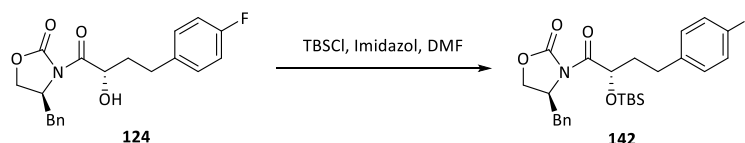
MS (ESI-HRMS)[C₂₀H₂₀FNO₄Na]

ber.: 380.1268

gef.: 380.1272

[M+Na]⁺.

3.2.4.6 Synthese von (S)-4-Benzyl-3-((S)-4-(*para*-fluorphenyl)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-butanoyl)-oxazolidin-2-on (**142**)



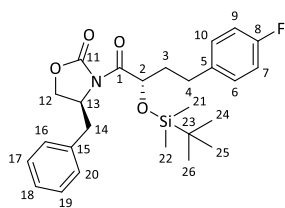
Der Alkohol **124** (84 mg, 0.24 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Hierzu wurden Imidazol (32 mg, 0.47 mmol, 2.0 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (71 mg, 0.47 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Kühlung entfernt und für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser und 1 M Salzsäure versetzt. Es wurde drei Mal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden fünf Mal mit Wasser gewaschen, um DMF zu entfernen. Es wurde zuletzt mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 96 mg (0.20 mmol, 87%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.53 (PE/EE 5:1, Cer).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}} = +19.2^{\circ}$ ($c = 1.0$, 21 °C, DCM).

**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.37 – 7.31 (m, 2H, H-16, H-20), 7.31 – 7.26 (m, 1H, H-18), 7.25 – 7.21 (m, 2H, H-17, H-19), 7.18 – 7.12 (m, 2H, H-6, H-10), 6.99 – 6.91 (m, 2H, H-7, H-9), 5.43 (dd, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ³J_{HH} = 3.4 Hz, 1H, H-2), 4.54 (ddt, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ³J_{HH} = 3.2 Hz, 1H, H-13), 4.24 – 4.07 (m, 2H, H-12), 3.39 (dd, ²J_{HH} = 13.3, ³J_{HH} = 3.3 Hz, 1H, H-14'), 2.86 (ddd, ²J_{HH} = 13.7 Hz, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1H, H-4'), 2.76 – 2.66 (m, 2H, H-4'', H-14''), 2.02 (dddd, ²J_{HH} = 15.7 Hz, ³J_{HH} = 13.5 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz, 1H, H-3'), 1.96 – 1.87 (m, 1H, H-3''), 0.97 (s, 9H, H-24, H-25, H-26), 0.14 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) (H-21, H-22).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

174.0 (C-1), 161.4 (d, ¹J_{CF} = 243.6 Hz, C-8), 153.3 (C-11), 137.3 (d, ⁴J_{CF} = 3.1 Hz, C-5), 135.3 (C-15), 130.0 (d, ³J_{CF} = 7.8 Hz, C-6, C-10), 129.6 (C-16, C-20), 129.1 (C-17, C-19), 127.6 (C-18), 115.2 (d, ²J_{CF} = 21.0 Hz, C-7, C-9), 71.4 (C-2), 66.7 (C-12), 55.7 (C-13), 37.8 (C-14), 37.3 (C-3), 31.4 (C-4), 26.0 (C-24, C-25, C-26), 18.5 (C-23), -4.4, -5.0 (C-21, C-22).

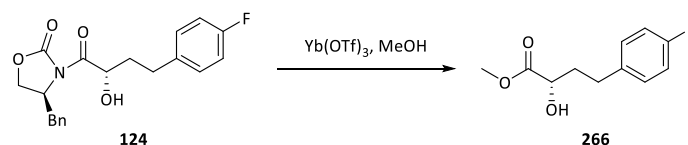
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3061 (w), 3029 (w), 2956 (m), 2929 (w), 2857 (m), 1780 (s), 1713 (s), 1681 (m), 1600 (m), 1577 (w), 1509 (s), 1472 (w), 1389 (m), 1349 (m), 1258 (s), 1220 (s), 1160 (m), 1126 (s), 1015 (w), 976 (m), 836 (s), 779 (m), 701 (m), 610 (w), 595 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₂₆H₃₄FNO₄SiNa]

ber.: 494.2133

gef.: 494.2141

[M+Na]⁺.3.2.4.7 Synthese von (*S*)-4-(*para*-Fluorphenyl)-2-hydroxybutansäuremethylester (**266**)^[155]

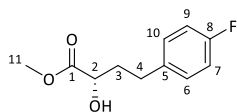
Das Acyloxazolidinon **124** (0.10 g, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 mL Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit Ytterbium(III)-triflat (ca. 25% Ytterbium, 13.9 mg, 5.60 μ mol, 0.02 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Wasser versetzt und drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 4:1).

Ausbeute: 55 mg (0.26 mmol, 93%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

R_f-Wert: 0.24 (PE/EE 4:1, Cer).

Drehwert:

$[\alpha]_D = +20.6^\circ$ ($c = 1.0$, 23 °C, DCM).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.20 – 7.12 (m, 2H, H-6, H-10), 7.02 – 6.94 (m, 2H, H-7, H-9), 4.17 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz, 1H, H-2), 3.76 (s, 3H, H-11), 2.86 – 2.65 (m, 2H, H-4), 2.09 (dddd, ²J_{HH} = 13.6 Hz, ³J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz, 1H, H-3'), 1.92 (dddd, ²J_{HH} = 13.6 Hz, ³J_{HH} = 9.1 Hz, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-3'').

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

175.7 (C-1), 161.5 (d, ¹J_{CF} = 243.7 Hz, C-8), 136.7 (d, ⁴J_{CF} = 3.1 Hz, C-5), 130.1 (d, ³J_{CF} = 7.8 Hz, C-6, C-10), 115.3 (d, ²J_{CF} = 21.3 Hz, C-7, C-9), 69.6 (C-2), 52.8 (C-11), 36.1 (C-3), 30.3 (C-4).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3500 (m, br), 3035 (w), 3000 (w), 2954 (m), 2931 (w), 2856 (w), 1739 (s), 1601 (m), 1510 (s), 1441 (m), 1221 (s), 1159 (m), 1107 (m), 1089 (m), 825 (m), 764 (w), 621 (w), 610 (w), 583 (w).

MS (ESI-HRMS)

[C₁₁H₁₃FO₃Na]

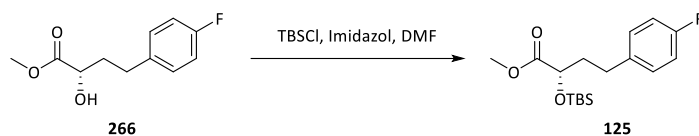
ber.: 235.0741

gef.: 235.0740

[M+Na]⁺.

3.2.4.8 Synthese von (S)-4-(*para*-Fluorphenyl)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-butansäuremethylester (**125**)

Methode A: Durch Silylierung des Hydroxyesters 266



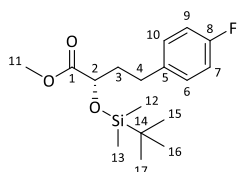
Der Alkohol **266** (55 mg, 0.26 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 mL DMF gelöst und mit Eis gekühlt. Zur kalten Lösung wurden nacheinander Imidazol (35 mg, 0.52 mmol, 2.0 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (78 mg, 0.52 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde unter Eiskühlung Wasser und 1 M Salzsäure zugesetzt und das Gemisch drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden fünf Mal mit Wasser und einmal mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 20:1).

Ausbeute: 65 mg (0.20 mmol, 77%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

R_f-Wert: 0.48 (PE/EE 20:1, Cer).

Drehwert:

$$[\alpha]_D = -7.8^\circ \quad (c = 1.0, 22^\circ \text{C, DCM}).$$



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.16 – 7.11 (m, 2H, H-6, H-10), 6.99 – 6.94 (m, 2H, H-7, H-9), 4.24 (dd, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 1H, H-2), 3.70 (s, 3H, H-11), 2.71 (ddd, ²J_{HH} = 13.9 Hz, ³J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-4'), 2.65 (ddd, ²J_{HH} = 13.9 Hz, ³J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-4''), 2.05 – 1.96 (m, 2H, H-3), 0.92 (s, 9H, H-15, H-16, H-17), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) (H-12, H-13).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

174.0 (C-1), 161.3 (d, ¹J_{CF} = 243.7 Hz, C-8), 137.0 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz, C-5), 129.8 (d, ³J_{CF} = 7.7 Hz, C-6, C-10), 115.1 (d, ²J_{CF} = 21.3 Hz, C-7, C-9), 71.6 (C-2), 51.9 (C-11), 37.0 (C-3), 30.6 (C-4), 25.8 (C-15, C-16, C-17), 18.4 (C-14), -4.9, -5.3 (C-12, C-13).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3035 (w), 2954 (m), 2927 (m), 2888 (w), 2856 (w), 1757 (s), 1685 (w), 1602 (w), 1510 (s), 1472 (w), 1362 (w), 1256 (m), 1223 (m), 1132 (m), 973 (w), 837 (s), 780 (m), 624 (w), 598 (w).

MS (ESI-HRMS)

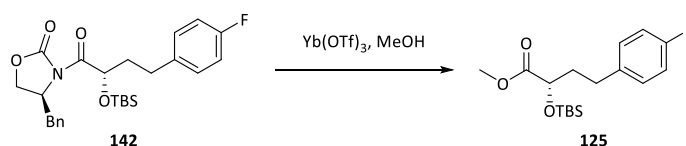
[C₁₇H₂₈FO₃Si]

ber.: 327.1786

gef.: 327.1795

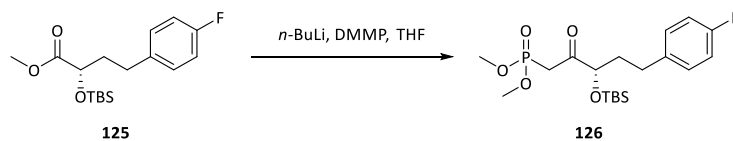
[M+H]⁺.

Methode B: Durch Methanolyse des Acyloxazolidinons **142^[155]**



Ytterbium(III)-triflat (ca. 25% Ytterbium, 0.18 g, 0.071 mmol, 0.02 Äq.) wurde in 30 mL Methanol gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das *N*-Acyloxazolidinon **142** (1.67 g, 3.54 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL Methanol zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit 1 M Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 20:1).

Ausbeute: 1.03 g (3.15 mmol, 89%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

3.2.4.9 Synthese von (S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(*para*-fluorphenyl)-2-oxopentyl)-phosphonsäuredimethylester (**126**)

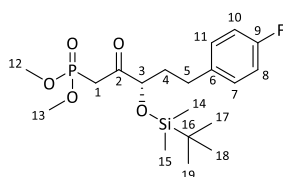
Dimethylmethanphosphonat (0.14 g, 0.12 mL, 1.1 mmol, 6.5 Äq.) wurde in 5 mL THF gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Hierzu wurde *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 0.44 mL, 1.1 mmol, 6.5 Äq.) langsam zugetropft und eine halbe Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde der Methylester **125** (55 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequencht. Anschließend wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden fünf Mal mit Wasser und einmal mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel im Vakuum entfernt. Es bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 65 mg (0.16 mmol, 92%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

R_f-Wert: 0.19 (PE/EE 2:1, Cer).

Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}} = +13.3^{\circ} (c = 1.0, 24\text{ }^{\circ}\text{C}, \text{DCM}).$$



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.18 – 7.08 (m, 2H, H-7, H-11), 7.02 – 6.92 (m, 2H, H-8, H-10), 4.15 (t, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.80 (d, ³J_{HP} = 2.1 Hz, 3H), 3.77 (d, ³J_{HP} = 2.1 Hz, 3H) (H-12, H-13), 3.35 (dd, ²J_{HP} = 20.6 Hz, ²J_{HH} = 15.2 Hz, 1H, H-1'), 3.14 (dd, ²J_{HP} = 22.1 Hz, ²J_{HH} = 15.2 Hz, 1H, H-1''), 2.66 – 2.58 (m, 2H, H-5), 1.99 – 1.91 (m, 2H, H-4), 0.94 (s, 9H, H-17, H-18, H-19), 0.07 (s, 6H, H-14, H-15).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

204.7 (d, ²J_{CP} = 6.7 Hz, C-2), 161.5 (d, ¹J_{CF} = 243.7 Hz, C-9), 136.9 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz, C-6), 129.9 (d, ³J_{CF} = 7.8 Hz, C-7, C-11), 115.3 (d, ²J_{CF} = 21.2 Hz, C-8, C-10), 78.2 (d, ³J_{CP} = 3.4 Hz, C-3), 53.2 (d, ²J_{CP} = 6.4 Hz), 53.0 (d, ²J_{CP} = 6.5 Hz) (C-12, C-13), 36.2 (C-4), 35.2 (d, ¹J_{CP} = 135.7 Hz, C-1), 30.2 (C-5), 25.9 (C-17, C-18, C-19), 18.2 (C-16), -4.8, -4.8 (C-14, C-15).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3035 (w), 2955 (m), 2887 (w), 2855 (w), 1725 (m), 1601 (w), 1510 (s), 1472 (w), 1257 (s), 1219 (m), 1036 (s), 839 (s), 780 (m), 622 (w), 611 (m), 591 (w).

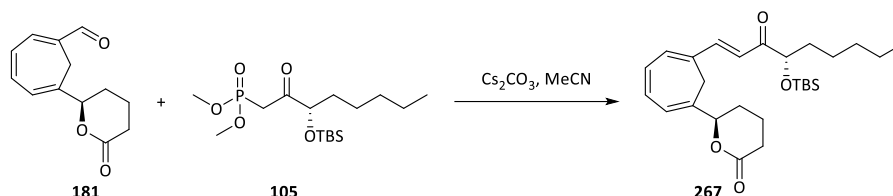
MS (ESI-HRMS)

[C₁₉H₃₂FO₅PSiNa]

ber.: 441.1633

gef.: 441.1640

[M+Na]⁺.

3.2.5 Synthesevorschriften zur Fertigstellung des C₂₁-Kohlenstoffgerüsts und dessen Umbau zum 6,11-Methylen-lipoxin B₄-methylesterSynthesen der C5-*epi*-Serie3.2.5.1 Synthese von (*R*)-6-(6-((*S,E*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy)-3-oxonon-1-en-1-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**267**)Methode A: Mit Cäsiumcarbonat in Acetonitril^[171]

Cäsiumcarbonat (1.05 g, 3.21 mmol, 7.0 Äq.) wurde im Ölpumpenvakuum für zwei Stunden getrocknet und anschließend in 5 mL Acetonitril suspendiert. Das Phosphonat **105** (0.84 g, 2.3 mmol, 5.0 Äq.) wurde, gelöst in 2 mL Acetonitril, in die Suspension getropft und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Eis/Kochsalz gekühlt und der Aldehyd **181** (0.10 g, 0.46 mmol, 1.0 Äq.) in 3 mL Acetonitril zugetropft. Es wurde noch 30 Minuten bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ und dann eine Woche bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 1 M Salzsäure versetzt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde in 30 mL Toluol aufgenommen und mit wasserfreiem Natriumsulfat über Nacht refluxiert. Am nächsten Tag wurde vom Natriumsulfat abgesaugt und das Toluol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 5:1 bis 2:1).

Ausbeute: 0.13 g (0.27 mmol, 60%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.34 (PE/EE 5:1, DNPH).

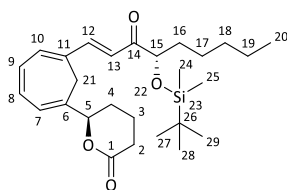
HPLC

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 10% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 98 bar, UV 254 nm, $t_0 = 1.19\text{ min}$, $k = 12.00$.

Drehwert:

$[\alpha]_D = +61.8^{\circ}$ ($c = 1.0$, $23\text{ }^{\circ}\text{C}$, DCM).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.40 (dd, ³J_{HH} = 15.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 1H, H-12), 6.94 (d, ³J_{HH} = 15.7 Hz, 1H, H-13), 6.66 (ddd, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 3.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 2H, H-8, H-10), 6.57 (d, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 1H, H-9), 6.26 (d, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 1H, H-7), 4.86 – 4.80 (m, 1H, H-5), 4.16 (dd, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1H, H-15), 2.95 (d, ²J_{HH} = 13.7 Hz, 1H, H-21'), 2.69 – 2.60 (m, 1H, H-2'), 2.55 – 2.45 (m, 1H, H-2''), 2.40 (d, ²J_{HH} = 13.7 Hz, 1H, H-21''), 1.94 – 1.82 (m, 3H, H-3, H-4'), 1.82 – 1.71 (m, 1H, H-4''), 1.66 – 1.57 (m, 2H, H-16), 1.41 – 1.22 (m, 6H, H-17, H-18, H-19), 0.93 (s, 9H, H-25, H-26, H-27), 0.90 – 0.83 (m, 3H, H-20), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) (H-22, H-23).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

202.3 (C-14), 170.8 (C-1), 144.6 (C-12), 135.1 (C-9), 134.1 (C-6), 132.7 (C-10), 130.7 (C-8), 130.7 (C-11), 123.7 (C-7), 121.0 (C-13), 82.9 (C-5), 78.7 (C-15), 35.6 (C-16), 31.8 (C-18), 29.7 (C-2), 27.4 (C-21), 26.9 (C-4), 25.9 (C-25, C-26, C-27), 24.7 (C-17), 22.6 (C-19), 18.8 (C-3), 18.3 (C-24), 14.1 (C-20), -4.6, -4.8 (C-22, C-23).

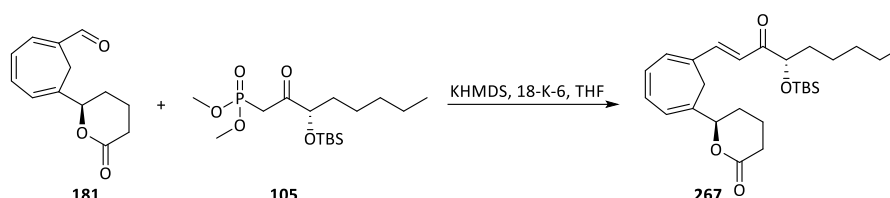
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3064 (w), 3018 (w), 2953 (s), 2927 (s), 2855 (m), 1741 (m), 1678 (w), 1581 (m), 1472 (m), 1432 (w), 1254 (m), 1230 (w), 1092 (m), 1075 (m), 1040 (m), 963 (w), 837 (s), 777 (s), 740 (s), 693 (m), 647 (w), 632 (w), 615 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₂₇H₄₃O₄Si]

ber.: 481.2744

gef.: 481.2738

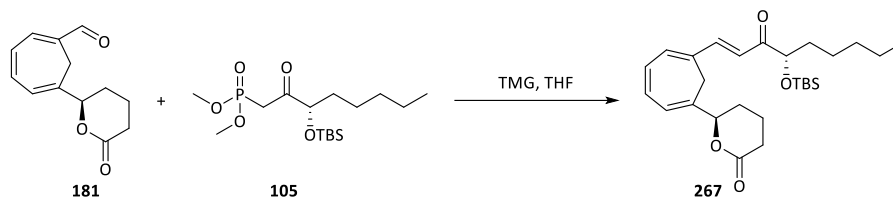
[M+H]⁺.**Methode B: mit KHMDS/18-Krone-6^[163]**

Das Phosphonat **105** (0.050 g, 0.14 mmol, 1.5 Äq.) wurde zusammen mit 18-Krone-6 (0.031 g, 0.12 mmol, 1.3 Äq.) in 2 mL THF gelöst und auf –78 °C gekühlt. Hierzu wurde Kaliumhexamethyldisilazid (0.5 M in Toluol, 0.24 mL, 0.12 mmol, 1.3 Äq.) getropft und eine Stunde bei –78 °C gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd **181** (0.020 g, 0.092 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 Stunden bei –78 °C und anschließend für eine Woche bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser versetzt und mit 1 M Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde 10 mL Toluol aufgenommen und mit wasserfreiem Natriumsulfat über Nacht refluxiert. Am nächsten Tag wurde vom Natriumsulfat abgesaugt, das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 5:1 bis 2:1).

Ausbeute: 0.012 g (0.031 mmol, 29%) in Form eines gelben Öls.

Für weitere analytische Daten siehe Abschnitt 3.2.3.1 Methode A.

Methode C: mit Tetramethylguanidin^[169]

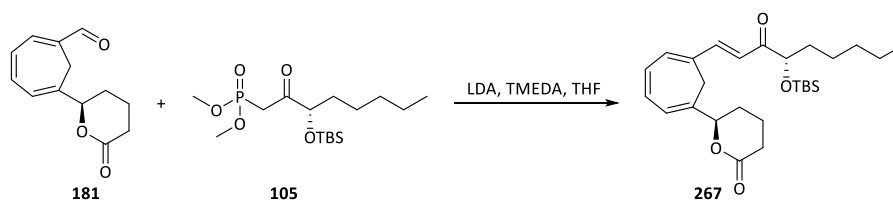


Das Phosphonat **105** (0.040 g, 0.11 mmol, 1.2 Äq.) wurde zusammen mit dem Aldehyd **181** (0.020 g, 0.092 mmol, 1.0 Äq.) in 3 mL THF gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. In die kalte Lösung wurde Tetramethylguanidin (0.04 g, 0.04 mL, 0.1 mmol, 1.2 Äq.) getropft und zwei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wurde die Kühlung entfernt und die Reaktionsmischung eine Woche bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser und 1 M Salzsäure versetzt. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 10 mL Toluol aufgenommen. Die Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat über Nacht refluxiert. Am nächsten Tag wurde vom Natriumsulfat abgesaugt, das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 5:1 bis 2:1).

Ausbeute: 0.012 g (0.031 mmol, 29%) in Form eines gelben Öls.

Für weitere analytische Daten siehe Abschnitt 3.2.3.1 Methode A.

Methode D: mit LDA/TMEDA



Diisopropylamin (0.084 g, 0.12 mL, 0.82 mmol, 2.0 Äq.) wurde in 8 mL THF gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *n*-Butyllithium (2.7 M in Toluol, 0.31 mL, 0.82 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Es wurde 30 Minuten gerührt und dann das Phosphonat **105** (0.30 g, 0.82 mmol, 2.0 Äq.) in 8 mL THF zugetropft. Nach einer Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde der Aldehyd **181** (0.090 g, 0.41 mmol, 1.0 Äq.) in 8 mL THF zugetropft und drei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur aufgetaut und mit Tetramethylethylendiamin (0.096 g, 0.13 mL, 0.82 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Es wurde drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser und 1 M Salzsäure versetzt. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 30 mL Toluol aufgenommen. Die Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat über Nacht unter Rückfluss gekocht. Am nächsten Tag

wurde vom Natriumsulfat abgesaugt und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 5:1 bis 2:1).

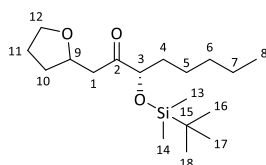
Ausbeute: 0.030 g (0.072 mmol, 16%) in Form eines gelben Öls.

Für weitere analytische Daten siehe Abschnitt 3.2.3.1 Methode A.

Nebenprodukt Horner-Reaktion: (3*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy)-1-(tetrahydrofuran-2-yl)-octan-2-on (**268**)

In allen Ansätzen, die in THF durchgeführt worden sind, konnte ein Nebenprodukt in verschiedenen Ausbeuten nachgewiesen werden. Das Produkt wurde als Diastereomergemisch isoliert und nicht weiter gereinigt.

R_f-Wert: 0.90 (PE/EE 3:1, Cer).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

4.30 – 4.18 (m, 1H, H-9), 4.01 (ddd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 1H, H-3), 3.84 (dt, ²J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 1H, H-12'), 3.71 (dt, ²J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-12''), 2.94 (dd, ²J_{HH} = 17.5 Hz, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 1H, H-1'), 2.63 (dd, ²J_{HH} = 17.5 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-1''), 2.12 (ddt, ²J_{HH} = 12.2 Hz, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1H, H-10'), 1.89 (dtd, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 1.4 Hz, 2H, H-11), 1.66 – 1.52 (m, 2H, H-4), 1.49 – 1.35 (m, 1H, H-10''), 1.34 – 1.15 (m, 29H, H-5, H-6, H-7), 0.92 (s, 9H, H-16, H-17, H-18), 0.90 – 0.83 (m, 3H, H-8), 0.07 – 0.03 (m, 6H, H-13, H-14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

212.5, 212.3 (C-2), 79.1, 79.0 (C-3), 74.8 (C-9), 67.8 (C-12), 43.8, 43.5 (C-1), 34.9, 34.7 (C-4), 31.8 (C-10), 29.9 (C-6), 25.9 (C-16, C-17, 1C-8), 25.8, 25.7 (C-11), 24.5 (C-5), 22.6 (C-7), 18.3 (C-15), 14.1 (C-8), -4.7, -4.7, -4.8, -4.8 (C-13, C-14).

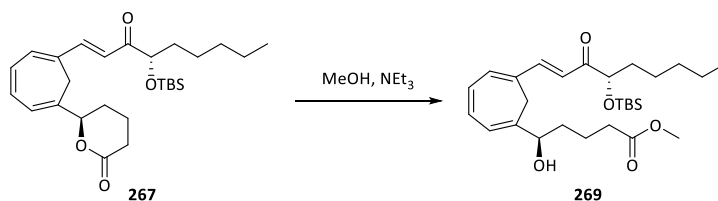
MS (ESI-HRMS)

[C₁₈H₃₆O₃SiNa]

ber.: 351.2326

gef.: 351.2325

[M+Na]⁺.

3.2.5.2 Synthese von (5*R*,15*S*)-15-(*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl)-6,11-methylen-14-oxo-LXB₄-methylester (**269**)

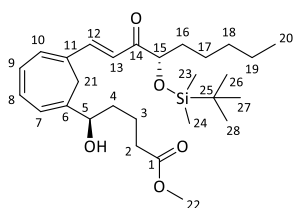
Das Lacton **267** (0.12 g, 0.26 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 8 mL Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit trockenem Triethylamin (0.13 g, 0.18 mL, 1.3 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 5:1).

Ausbeute: 0.12 g (0.25 mmol, 96%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.31 (PE/EE 5:1, Vanillin).

Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}} = +2.6^{\circ} (c = 1.0, 23^{\circ}\text{C}, \text{DCM}).$$



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.38 (d, ³J_{HH} = 15.6 Hz, 1H, H-12), 6.96 (d, ³J_{HH} = 15.6 Hz, 1H, H-13), 6.70 – 6.60 (m, 2H, H-8, H-9), 6.57 – 6.50 (m, 1H, H-10), 6.20 (d, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1H, H-7), 4.17 (ddd, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 2H, H-5, H-15), 3.65 (s, 3H, H-22), 2.94 (d, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-21'), 2.35 (d, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-21''), 2.29 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-2), 1.76 – 1.50 (m, 4H, H-4, H-16), 1.40 – 1.18 (m, 8H, H-3, H-17, H-18, H-19), 0.94 (s, 9H, H-26, H-27, H-28), 0.88 (t, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 3H, H-20), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) (H-23, H-24).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

202.4 (C-14), 174.0 (C-1), 144.7 (C-12), 140.0 (C-6), 135.0 (C-10), 133.1 (C-8), 130.6 (C-11), 129.9 (C-9), 122.7 (C-7), 121.0 (C-13), 78.8 (C-15), 75.3 (C-5), 51.7 (C-22), 34.5 (C-16), 33.8 (C-2), 31.8 (C-18), 29.8 (C-17), 27.1 (C-21), 26.0 (C-26, C-27, C-28), 24.8 (C-3), 22.6 (C-19), 21.1 (C-4), 18.4 (C-25), 14.1 (C-20), -4.7 (C-23, C-24).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

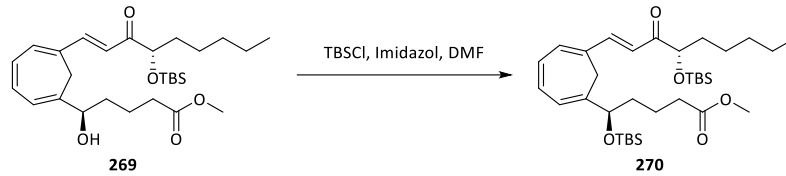
3510 (m, br), 3029 (w), 2952 (s), 2927 (s), 2857 (s), 1741 (s), 1678 (w), 1581 (s), 1461 (m), 1440 (w), 1363 (w), 1317 (m), 1253 (s), 1092 (s), 383 (s), 781 (s), 746 (m), 648 (w), 611 (m), 601 (m).

MS (ESI-HRMS)

[C₂₈H₄₆O₅SiNa]

ber.: 513.3007

gef.: 513.3006

[M+Na]⁺.3.2.5.3 Synthese von (5*R*,15*S*)-5,15-bis-(*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl)-6,11-methylen-14-oxo-LXB₄-methylester (**270**)

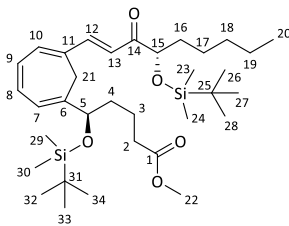
Der Alkohol **269** (0.024 g, 0.049 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL DMF gelöst und mit Eis gekühlt. In die kalte Lösung wurden nacheinander Imidazol (5.0 mg, 0.073 mmol, 1.5 Äq.) und *tert*-Butyldimethylchlorosilan (0.011 g, 0.073 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wurde mit Wasser versetzt und mit 1 M Salzsäure leicht angesäuert. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden fünf Mal mit Wasser und einmal mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer im Ölpumpenvakuum entfernt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 0.028 g (0.047 mmol, 95%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.59 (PE/EE 10:1, DNPH).

Drehwert:

[α]_D = +80.9° (c = 1.0, 23 °C, DCM).

**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.39 (dd, ³J_{HH} = 15.8 Hz, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, 1H, H-12), 6.95 (d, ³J_{HH} = 15.8 Hz, 1H, H-13), 6.65 (ddd, ³J_{HH} = 10.7 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-8), 6.60 – 6.50 (m, 2H, H-9, H-10), 6.15 (d, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-7), 4.13 (dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 2H, H-5, H-15), 3.63 (s, 3H, H-22), 3.32 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-21'), 2.21 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-2), 1.86 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-21''), 1.69 – 1.43 (m, 4H, H-4, H-16), 1.41 – 1.17 (m, 8H, H-3, H-17, H-18, H-19), 0.94 (s, 9H), 0.88 (s, 9H) (H-26, H-27, H-28 und H-32, H-33, H-34), 0.88 – 0.84 (m, 3H, H-20), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), –0.09 (s, 3H) (H-23, H-24 und H-29, H-30).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

202.5 (C-14), 173.9 (C-1), 145.0 (C-12), 140.4 (C-6), 135.0 (C-10), 133.3 (C-8), 130.1 (C-11), 129.3 (C-9), 122.3 (C-7), 120.6 (C-13), 78.8 (C-15), 76.2 (C-5), 51.6 (C-22), 35.7 (C-4), 33.9 (C-2), 31.8 (C-16), 29.9 (C-18), 27.2 (C-21), 26.0 (C-26, C-27, C-28, C-32, C-33, C-34), 24.7 (C-17), 22.6 (C-19), 21.1 (C-3), 18.3 (C-25, C-31), 14.1 (C-20), -4.6, -4.7, -4.9, -5.0 (C-23, C-24, C-29, C-30).

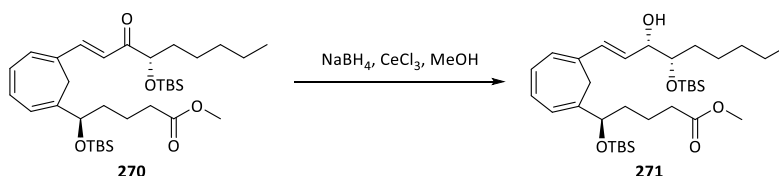
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3039 (w), 3018 (w), 2956 (s), 2928 (s), 2856 (s), 1743 (m), 1685 (w), 1583 (m), 1463 (m), 1362 (w), 1255 (m), 1160 (w), 1092 (m), 1006 (w), 837 (s), 777 (s), 742 (m), 667 (w), 639 (w), 610 (w), 592 (m), 583 (m).

MS (ESI-HRMS)[C₃₄H₆₀O₅Si₂Na]

ber.: 627.3871

gef.: 627.3878

[M+Na]⁺.3.2.5.4 Synthese von (5*R*,14*S*,15*S*)-5,15-bis-(*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl)-6,11-methylen-LXB₄-methylester (**271**)

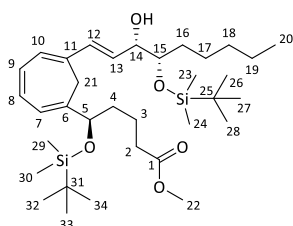
Das Keton **270** (0.050 g, 0.083 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL Methanol gelöst und mit Eis gekühlt. Es wurde Cer(III)-chlorid Heptahydrat (0.062 g, 0.17 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und fünf Minuten gerührt. Anschließend wurde Natriumborhydrid (6.3 mg, 0.17 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequencht. Es wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 0.050 g (0.083 mmol, quant.) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.52 (PE/EE 10:1, Vanillin).

Drehwert:

$[\alpha]_D = +64.5^\circ$ ($c = 1.0$, 23 °C, DCM).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

6.52 – 6.43 (m, 2H, H-8, H-9), 6.33 (dt, ³J_{HH} = 15.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-12), 6.12 (d, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-10), 6.07 – 5.99 (m, 2H, H-7, H-13), 4.14 – 4.07 (m, 2H, H-5, H-15), 3.67 – 3.57 (m, 1H, H-14), 3.63 (s, 3H, H-22), 3.22 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-21'), 2.57 (s, 1H, OH), 2.24 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-2), 1.87 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-21''), 1.68 – 1.50 (m, 4H, H-3', H-4, H-16'), 1.50 – 1.39 (m, 2H, H-3'', H-16''), 1.39 – 1.23 (m, 6H, H-17, H-18, H-19), 0.92 (s, 9H), 0.88 (s, 9H,) (H-26, H-27, H-28 und H-32, H-33, H-34), 0.88 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 3H, H-20), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.05 (s, 3H) (H-23, H-24 und H-29, H-30).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

174.3 (C-1), 138.7 (C-6), 132.5 (C-12), 131.8 (C-11), 130.6 (C-13), 129.9 (C-8), 129.7 (C-9), 126.9 (C-10), 122.2 (C-7), 76.6 (C-5), 76.1 (C-14), 74.5 (C-15), 51.6 (C-22), 35.6 (C-4), 33.9 (C-2), 33.5 (C-16), 32.2 (C-18), 27.0 (C-21), 26.1, 26.0 (C-26, C-27, C-28 und C-32, C-33, C-34), 24.9 (C-17), 22.8 (C-19), 21.3 (C-3), 18.4, 18.3 (C-25 und C-31), 14.2 (C-20), -4.1, -4.3, -4.6, -5.0 (C-23, C-24 und C-29, C-30).

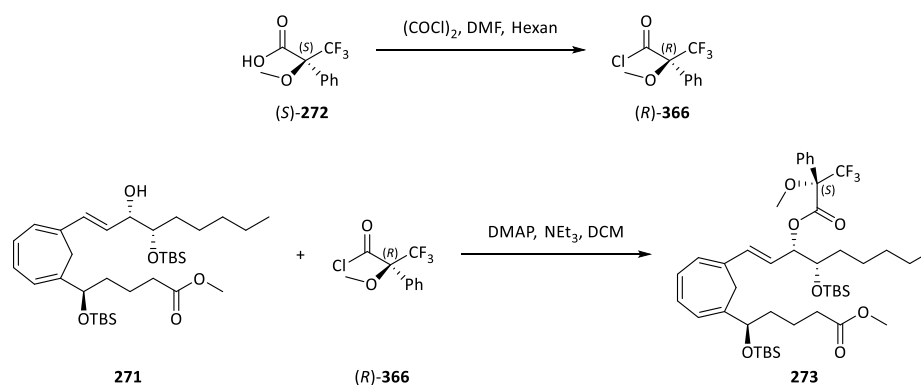
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3502 (w, br), 3010 (w), 2954 (m), 2931 (m), 2858 (m), 1742 (m), 1463 (w), 1436 (w), 1362 (w), 1255 (m), 1090 (s), 975 (w), 836 (s), 776 (s), 741 (m), 593 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₃₄H₆₂O₅Si₂Na]

ber.: 629.4028

gef.: 629.4026

[M+Na]⁺.3.2.5.5 Synthese von (5*R*,14*S*,15*S*)-5,15-bis-(*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl)-14-(*O*-(*S*)- α -methoxy- α -trifluormethylphenylacetyl)-6,11-methylen-LXB₄-methylester (**273**)^[221]

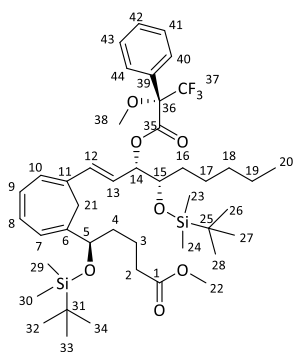
Die Mosher-Säure (*S*)-**272** (7.7 mg, 0.033 mmol, 2.0 Äq.) wurde in 2 mL Hexan gelöst und mit drei Tropfen DMF versetzt. Hierzu wurde Oxalylchlorid (0.02 g, 0.01 mL, 0.2 mmol, 10.0 Äq.) langsam getropft und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde über einen Spritzenfilter abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt und der Rückstand in 3 mL DCM gelöst. Hierzu wurde *N,N*-Dimethylaminopyridin (4.4 mg, 0.036 mmol, 2.2 Äq.) gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung des Alkohols **271** (0.010 g, 0.016 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (2 mg, 0.01 mL, 0.02 mmol, 1.2 Äq.) in 2 mL DCM wurde hinzu getropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wurde mit Wasser gequenchet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit DCM

3. Experimenteller Teil

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure, Wasser und Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 20:1). Es konnten 4.0 mg (0.0090 mmol, 40%) des Edukts reisoliert werden.

Ausbeute: 4.0 mg (0.0049 mmol, 29%, 49% brsm) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.44 (PE/EE 20:1, Vanillin).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.57 – 7.51 (m, 2H, H-40, H-44), 7.44 – 7.37 (m, 3H, H-41, H-42, H-43), 6.49 – 6.44 (m, 2H, H-8, H-9), 6.13 (d, ³J_{HH} = 16.0 Hz, 1H, H-12), 6.08 – 5.93 (m, 3H, H-7, H-10, H-13), 5.59 (t, ³J_{HH} = 4.4 Hz, 1H, H-14), 4.09 (t, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1H, H-5), 3.78 (d, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 1H, H-15), 3.62 (s, 3H, H-22), 3.54 (s, 3H, H-38), 3.19 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-21'), 2.20 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-2), 1.84 (d, ³J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-21''), 1.54 – 1.16 (m, 12H, H-3, H-4, H-16, H-17, H-18, H-19), 0.91 (s, 9H, H-26, H-27, H-28), 0.90 – 0.83 (m, 12H, H-20, H-32, H-33, H-34), 0.17 – -0.12 (m, 12H, H-23, H-24, H-29, H-30).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

174.2 (C-1), 165.8 (C-35), 139.1 (C-6), 133.6 (C-12), 132.2 (C-39), 131.3 (C-11), 130.3 (C-8), 129.8 (C-42), 129.5 (C-9), 128.6 (C-41, C-43), 127.8 (C-10), 127.6 (C-40, C-44), 124.4 (C-37), 123.5 (C-13), 122.1 (C-7), 84.8 (C-36), 77.9 (C-14), 76.3 (C-5), 73.0 (C-15), 55.6 (C-38), 51.5 (C-22), 35.7 (C-4), 33.7 (C-2), 32.3 (C-16), 31.9 (C-18), 26.7 (C-21), 26.0 (C-26, C-27, C-28), 25.9 (C-32, C-33, C-34), 25.5 (C-17), 22.8 (C-19), 21.2 (C-3), 18.3, 18.1 (C-25, C-31), 14.1 (C-20), -4.4, -4.5, -4.7, -5.1 (C-23, C-24, C-29, C-30).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3058 (w), 2953 (s), 2857 (m), (1745 (s), 1463 (w), 1361 (w), 1254 (s), 1172 (s), 1082 (s), 1018 (m), 914 (w), 837 (s), 776 (s), 741 (m), 617 (w).

MS (ESI-HRMS)

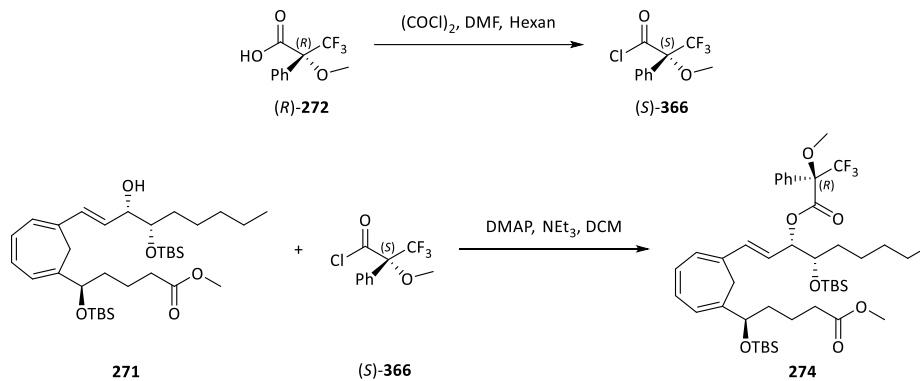
[C₄₄H₆₉F₃O₇Si₂Na]

ber.: 845.4426

gef.: 845.4432

[M+Na]⁺.

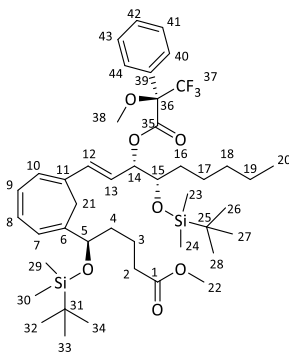
3.2.5.6 Synthese von (5*R*,14*S*,15*S*)-5,15-bis-(*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl)-14-(*O*-(*R*)- α -methoxy- α -trifluormethylphenylacetyl)-6,11-methylen-LXB₄-methylester (**274**)^[221]



Die Mosher-Säure (*R*)-**272** (7.7 mg, 0.033 mmol, 2.0 Äq.) wurde in 2 mL Hexan gelöst und mit drei Tropfen DMF versetzt. Hierzu wurde Oxalylchlorid (0.02 g, 0.01 mL, 0.2 mmol, 10.0 Äq.) langsam getropft und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde über einen Spritzenfilter abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt und der Rückstand in 3 mL DCM gelöst. Hierzu wurde *N,N*-Dimethylaminopyridin (4.4 mg, 0.036 mmol, 2.2 Äq.) gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung des Alkohols **271** (0.010 g, 0.016 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (2 mg, 0.01 mL, 0.02 mmol, 1.2 Äq.) in 2 mL DCM wurde hinzu getropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wurde mit Wasser gequenchet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure, Wasser und Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 20:1).

Ausbeute: 2.0 mg (0.0014 mmol, 15%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.34 (PE/EE 20:1, Vanillin).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.59 – 7.48 (m, 2H, H-40, H-44), 7.44 – 7.35 (m, 3H, H-41, H-42, H-43), 6.51 – 6.43 (m, 2H, H-8, H-9), 6.30 (d, ³J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, H-12), 6.13 – 6.02 (m, 3H, H-7, H-10, H-13), 5.55 (t, ³J_{HH} = 4.9 Hz, 1H, H-14), 4.09 (d, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 1H, H-5), 3.74 (q, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1H, H-15), 3.61 (s, 3H, H-22), 3.56 (s, 3H, H-38), 3.24 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-21'), 2.18 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H, H-2), 1.84 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-21''), 1.53 – 1.05 (m, 12H, H-3, H-4, H-16, H-17, H-18, H-19), 0.91 (s, 9H, H-26, H-27, H-28), 0.87 (s, 9H, H-32, H-33, H-34), 0.84 (m, 3H, H-20), 0.16 – -0.11 (m, 12H, H-23, H-24, H-29, H-30).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

174.1 (C-1), 165.9 (C-35), 139.0 (C-6), 134.1 (C-12), 132.3 (C-39), 131.3 (C-11), 130.4 (C-8), 129.7 (C-42), 129.5 (C-9), 128.6 (C-41, C-43), 127.9 (C-10), 127.4 (C-40, C-44), 124.5 (C-37), 123.7 (C-13), 122.1 (C-7), 84.6 (C-36), 78.1 (C-14), 76.4 (C-5), 72.9 (C-15), 55.6 (C-38), 51.5 (C-22), 35.7 (C-4), 33.7 (C-2), 31.8 (C-16), 29.9 (C-18), 26.6 (C-21), 26.0 (C-26, C-27, C-28), 25.9 (C-32, C-33, C-34), 25.5 (C-17), 22.7 (C-19), 21.3 (C-3), 18.3), 18.1 (C-25, C-31), 14.1 (C-20), -4.4, -4.5, -4.7, -5.0 (C-23, C-24, C-29, C-30).

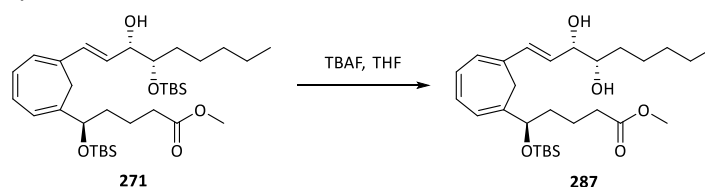
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3010 (w), 2949 (s), 2927 (s), 2856 (m), 1746 (s), 1463 (w), 1375 (w), 1361 (w), 1254 (s), 1121 (m), 1170 (s), 1121 (m), 1081 (m), 1017 (w), 837 (s), 776 (s), 736 (m), 619 (w), 607 (w), 597 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₄₄H₆₉F₃O₇Si₂Na]

ber.: 845.4426

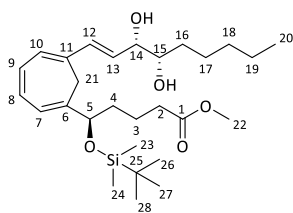
gef.: 845.4429

[M+Na]⁺.3.2.5.7 Synthese von (5*R*,14*S*,15*S*)-5-(*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl)-6,11-methylen-LXB₄-methylester (**287**)

Der Disilylether **271** (9.0 mg, 0.015 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL THF gelöst und mit Eis gekühlt. Es wurde Tetrabutylammoniumfluorid (1.0 M in THF, 0.06 mL, 0.06 mmol, 4.0 Äq.) langsam zugetropft und 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Kühlung entfernt und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis die DC-Kontrolle kein Edukt mehr und ein einheitliches Produkt zeigte. Es wurde durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequench und drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 7.0 mg (0.014 mmol, 95%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.50 (PE/EE 2:1, Vanillin).

**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

6.57 – 6.42 (m, 2H, H-8, H-9), 6.35 (d, ³J_{HH} = 15.7 Hz, 1H, H-12), 6.15 (d, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-10), 6.08 – 5.96 (m, 2H, H-7, H-13), 4.14 (dd, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-5), 4.01 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-14), 3.63 (s, 3H, H-22), 3.55 (d, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H, H-15), 3.39 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-21'), 2.25 (t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2H, H-2), 1.78 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-21''), 1.62 – 1.45 (m, 8H, H-3, H-4, H-16, H-18), 1.37 – 1.27 (m, 4H, H-17, H-19), 0.93 – 0.86 (m, 12H, H-20, H-26, H-27, H-28), 0.05 (s, 3H), -0.02 (s, 3H) (H-23, H-24).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

174.9 (C-1), 138.9 (C-6), 134.0 (C-12), 131.7 (C-11), 130.2 (C-13), 130.1 (C-8), 129.8 (C-9), 127.5 (C-10), 122.2 (C-7), 76.8 (C-5), 76.6 (C-14), 74.8 (C-15), 51.8 (C-22), 35.7 (C-4), 34.0 (C-2), 33.2 (C-16), 32.1 (C-18), 26.6 (C-21), 26.0 (C-26, C-27, C-28), 25.6 (C-17), 22.8 (C-19), 21.4 (C-3), 18.4 (C-25), 14.2 (C-20), -4.6, -4.9 (C-23, C-24).

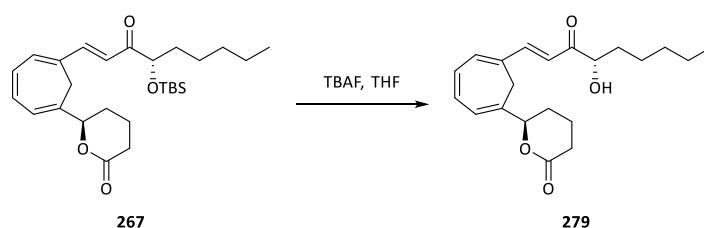
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3424 (m, br), 3058 (w), 2952 (s), 2929 (s), 2857 (s), 1741 (s), 1462 (m), 1436 (w), 1361 (w), 1255 (s), 1162 (w), 1081 (s), 970 (w), 838 (s), 777 (s), 743 (s), 615 (m), 607 (m), 586 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₂₈H₄₈O₅SiNa]

ber.: 515.3163

gef.: 515.3171

[M+Na]⁺.3.2.5.8 Synthese von (*R*)-6-(6-((*S,E*)-4-Hydroxy-3-oxonon-1-en-1-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**279**)

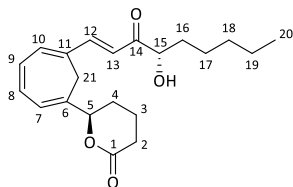
Der Silylether **267** (0.045 g, 0.098 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurde Tetrabutylammoniumfluorid (1.0 M in THF, 0.15 mL, 0.15 mmol, 1.5 Äq.) langsam zugetropft und 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Dann wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 20 mL Toluol aufgenommen. Die Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat über Nacht

3. Experimenteller Teil

refluxiert. Am nächsten Tag wurde vom Natriumsulfat abgesaugt, das Lösemittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 2:1).

Ausbeute: 13 mg (0.038 mmol, 38%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.19 (PE/EE 2:1, DNPH).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.41 (d, ³J_{HH} = 15.5 Hz, 1H, H-12), 6.68 (d, ³J_{HH} = 15.5 Hz, 1H, H-13), 6.68 – 6.66 (m, 2H, H-8, H-9), 6.61 – 6.55 (m, 1H, H-10), 6.28 – 6.21 (m, 1H, H-7), 4.95 – 4.82 (m, 1H, H-5), 4.38 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 3.8 Hz, 1H, H-15), 2.82 (d, ²J_{HH} = 13.5 Hz, 1H, H-21'), 2.58 (d, ²J_{HH} = 13.5 Hz, 1H, H-21''), 2.74 – 2.41 (m, 2H, H-2), 2.01 – 1.89 (m, 3H, H-3, H-4'), 1.84 – 1.66 (m, 2H, H-4'', H-16'), 1.63 – 1.40 (m, 3H, H-16'', H-17), 1.34 – 1.23 (m, 4H, H-18, H-19), 0.88 (t, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 3H, H-20).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

201.4 (C-14), 171.2 (C-1), 145.1 (C-12), 135.6 (C-10), 134.6 (C-6), 133.0 (C-8), 130.8 (C-9), 130.2 (C-11), 123.7 (C-7), 121.2 (C-13), 82.3 (C-5), 76.2 (C-15), 34.4 (C-16), 31.8 (C-18), 29.5 (C-2), 27.4 (C-4), 27.2 (C-21), 24.7 (C-17), 22.7 (C-19), 18.6 (C-3), 14.2 (C-20).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3455 (w, br), 3010 (w), 2956 (m), 2930 (m), 2863 (w), 1734 (s), 1679 (m), 1586 (s), 1459 (w), 1313 (m), 1237 (s), 1188 (m), 1054 (s), 984 (w), 933 (w), 748 (m), 669 (w), 631 (w), 589 (w).

MS (ESI-HRMS)

[C₂₁H₂₈O₄Na]

ber.: 367.1880

gef.: 367.1885

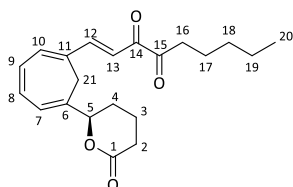
[M+Na]⁺.

Nebenprodukt: (R,E)-1-(6-(6-Oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-non-1-en-3,4-dion (**280**)

Neben dem Hydroxyketon **279** konnte auch Oxidationsprodukt **280** gefunden werden.

Ausbeute: 7.0 mg (0.020 mmol, 21%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.47 (PE/EE 2:1, DNPH).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.48 (d, ³J_{HH} = 15.8 Hz, 1H, H-12), 7.08 (d, ³J_{HH} = 15.8 Hz, 1H, H-13), 6.75 – 6.56 (m, 3H, H-8, H-9, H-10), 6.38 – 6.22 (m, 1H, H-7), 4.93 – 4.81 (m, 1H, H-5), 2.93 (d, ²J_{HH} = 13.7 Hz, 1H, H-21'), 2.82 (td, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 1.5 Hz, 2H, H-16), 2.73 – 2.55 (m, 2H, H-2), 2.48 (d, ²J_{HH} = 13.7 Hz, 1H, H-21''), 2.01 – 1.85 (m, 3H, H-3, H-4'), 1.82 – 1.70 (m, 1H, H-4''), 1.68 – 1.57 (m, 2H, H-17), 1.36 – 1.23 (m, 4H, H-18, H-19), 0.90 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, H-20).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

201.6 (C-15), 187.4 (C-14), 171.0 (C-1), 148.0 (C-12), 136.6 (C-10), 134.8 (C-6), 133.7 (C-8), 130.5 (C-9), 130.5 (C-11), 123.7 (C-7), 119.0 (C-13), 82.8 (C-5), 36.8 (C-16), 31.5 (C-18), 29.6 (C-2), 27.3 (C-4), 27.2 (C-21), 22.9 (C-17), 22.5 (C-19), 18.8 (C-3), 14.0 (C-20).

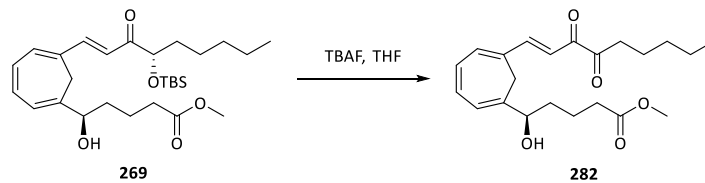
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3025 (w), 3010 (w), 2956 (m), 2932 (m), 2870 (w), 2851 (w), 1737 (s), 1674 (m), 1638 (m), 1580 (s), 1454 (m), 1235 (s), 1187 (m), 1038 (s), 747 (s), 632 (m), 611 (w), 594 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₂₁H₂₆O₄Na]

ber.: 365.1723

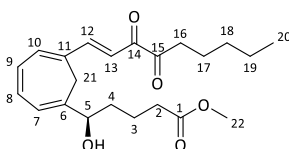
gef.: 365.1727

[M+Na]⁺.3.2.5.9 Synthese von (5*R*)-6,11-Methylen-14,15-dioxo-LXB₄-methylester (**282**)

Der Silylether **269** (0.060 g, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 5 mL THF gelöst und mit Eis gekühlt. In die kalte Lösung wurde Tetrabutylammoniumfluorid (1.0 M in THF, 0.49 mL, 0.49 mmol, 4.0 Äq.) getropft. Es wurde 30 Minuten bei 0 °C und anschließend 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wurde durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequencht. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 5 mL Methanol aufgenommen und mit Triethylamin (0.06 g, 0.09 mL, 0.6 mmol, 5.0 Äq.) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 2:1).

Ausbeute: 8.0 mg (0.021 mmol, 17%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.54 (PE/EE 2:1, Vanillin).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.47 (d, ³J_{HH} = 15.8 Hz, 1H, H-12), 7.13 (d, ³J_{HH} = 15.8 Hz, 1H, H-13), 6.74 – 6.65 (m, 1H, H-8), 6.63 – 6.57 (m, 2H, H-9, H-10), 6.31 – 6.18 (m, 1H, H-7), 4.20 (d, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-5), 3.65 (s, 3H, H-22), 2.89 (d, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-21'), 2.82 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-16), 2.48 (d, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-21''), 2.31 (t, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 2H, H-2), 1.72 – 1.57 (m, 6H, H-3, H-4, H-17), 1.36 – 1.28 (m, 4H, H-18, H-19), 0.90 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3H, H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

201.7 (C-15), 187.8 (C-14), 174.1 (C-1), 148.6 (C-12), 140.9 (C-6), 136.7 (C-10), 134.2 (C-8), 130.4 (C-11), 129.7 (C-9), 122.7 (C-7), 118.8 (C-13), 75.1 (C-5), 51.7 (C-22), 36.8 (C-16), 34.7 (C-4), 33.7 (C-2), 31.5 (C-18), 27.3 (C-21), 22.9 (C-17), 22.6 (C-19), 21.1 (C-3), 14.0 (C-20).

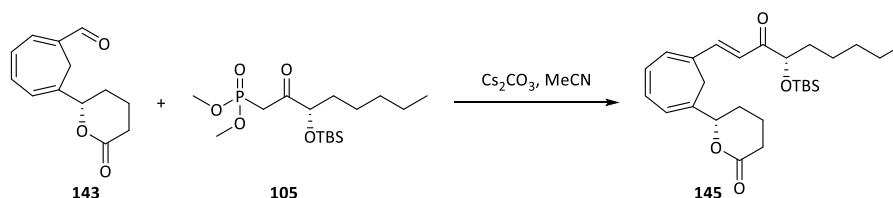
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3459 (w, br), 3025 (w), 3006 (w), 2952 (s), 2928 (s), 2855 (w), 1738 (s), 1717 (s), 1671 (w), 1578 (s), 1458 (w), 1432 (w), 1375 (w), 1249 (m), 1194 (m), 1173 (m), 1017 (w), 743 (m), 618 (w), 589 (m).

MS (ESI-HRMS)[C₂₂H₃₁O₅]

ber.: 375.2166

gef.: 375.2159

[M+H]⁺.Synthesen der C5-*nat*-Serie3.2.5.10 Synthese von (*S*)-6-(6-((*S,E*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-oxonon-1-en-1-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**145**)^[171]

Cäsiumcarbonat (0.51 g, 1.6 mmol, 2.0 Äq.) wurde im Vakuum ausgeheizt und anschließend in 5 mL Acetonitril suspendiert. Hierzu wurde das Phosphonat **105** (0.57 g, 1.6 mmol, 2.0 Äq.) in 5 mL Acetonitril getropft und eine halbe Stunde gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd **141** (0.17 g, 0.78 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL Acetonitril gelöst, hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Woche gerührt. Dann wurde 1 M Salzsäure zugegeben und die wässrige Phase mit Essigester drei Mal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 30 mL Toluol aufgenommen. Die Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat versetzt und über Nacht refluxiert. Am nächsten Tag wurde vom Natriumsulfat abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingedunstet und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 5:1 bis 2:1).

Ausbeute: 0.31 g (0.68 mmol, 87%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.34 (PE/EE 5:1, DNPH).

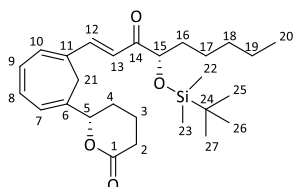
HPLC

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 10% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 98 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.19 min, k = 13.40.

Drehwert:

[α]_D = -73.9° (c = 1.0, 21 °C, DCM).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.41 (dd, ³J_{HH} = 15.8 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 1H, H-12), 6.85 (d, ³J_{HH} = 15.8 Hz, 1H, H-13), 6.70 – 6.61 (m, 2H, H-8, H-10), 6.56 (d, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1H, H-9), 6.28 (d, ³J_{HH} = 5.7, 1H, H-7), 4.86 – 4.79 (m, 1H, H-5), 4.17 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-15), 2.75 (d, ²J_{HH} = 13.6 Hz, 1H, H-21'), 2.69 – 2.45 (m, 2H, H-2), 2.55 (d, ²J_{HH} = 13.6 Hz, 1H, H-21''), 2.05 – 1.95 (m, 1H, H-4'), 1.94 – 1.83 (m, 2H, H-3), 1.80 – 1.69 (m, 1H, H-4''), 1.69 – 1.57 (m, 2H, H-16), 1.43 – 1.23 (m, 6H, H-17, H-18, H-19), 0.93 (s, 9H, H-25, H-26, H-27), 0.90 – 0.82 (m, 3H, H-20), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) (H-22, H-23).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

202.0 (C-14), 170.9 (C-1), 144.7 (C-12), 135.0 (C-9), 134.2 (C-6), 132.7 (C-8), 130.6 (C-10), 130.5 (C-11), 123.5 (C-7), 121.1 (C-13), 82.5 (C-5), 78.8 (C-15), 35.4 (C-16), 31.8 (C-18), 29.5 (C-2), 27.7 (C-21), 27.1 (C-4), 26.0 (C-25, C-26, C-27), 24.8 (C-17), 22.6 (C-19), 18.4 (C-3), 18.4 (C-24), 14.1 (C-20), -4.6, -4.8 (C-22, C-23).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3053 (w), 3018 (w), 2952 (s), 2932 (s), 2855 (m), 1741 (s), 1681 (w), 1583 (s), 1465 (m), 1432 (w), 1357 (w), 1317 (w), 1254 (m), 1237 (m), 1090 (s), 1074 (s), 1042 (s), 970 (m), 838 (s), 778 (s), 693 (m), 620 (m), 605 (w), 586 (w).

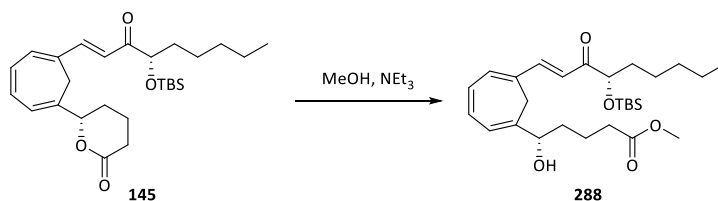
MS (ESI-HRMS)

[C₂₇H₄₃O₄Si]

ber.: 459.2925

gef.: 459.2936

[M+H]⁺.

3.2.5.11 Synthese von (5*S*,15*S*)-15-(*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl)-6,11-methylen-14-Oxo-LXB₄-methylester (**288**)

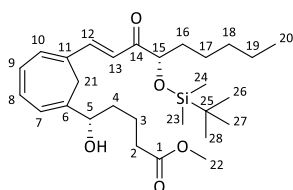
Das Lacton **145** (0.13 g, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 8 mL Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit Triethylamin (0.14 g, 0.20 mL, 1.4 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Es wurde ein Tag bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand direkt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 5:1).

Ausbeute: 0.14 g (0.28 mmol, 98%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.34 (PE/EE 5:1, Vanillin).

Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}} = -38.6^{\circ} (c = 1.0, 22^{\circ}\text{C}, \text{DCM}).$$



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.41 (dd, ³J_{HH} = 15.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 1H, H-12), 6.98 (d, ³J_{HH} = 15.7 Hz, 1H, H-13), 6.67 (ddd, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-8), 6.63 – 6.53 (m, 2H, H-9, H-10), 6.24 (d, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-7), 4.22 (t, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-5), 4.18 (dd, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 1H, H-15), 3.68 (s, 3H, H-22), 2.81 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-21'), 2.52 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-21''), 2.41 – 2.28 (m, 2H, H-2), 1.83 – 1.54 (m, 6H, H-3, H-4, H-16), 1.43 – 1.26 (m, 6H, H-17, H-18, H-19), 0.97 (s, 9H, H-26, H-27, H-28), 0.89 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, H-20), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) (H-23, H-24).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

202.3 (C-14), 174.0 (C-1), 144.8 (C-12), 140.3 (C-6), 134.9 (C-10), 133.1 (C-8), 130.6 (C-11), 129.8 (C-9), 122.5 (C-7), 121.0 (C-13), 78.8 (C-15), 75.1 (C-5), 51.7 (C-22), 35.4 (C-16), 34.7 (C-4), 33.8 (C-2), 31.8 (C-18), 27.5 (C-21), 26.0 (C-26, C-7, C-28), 24.8 (C-17), 22.6 (C-19), 21.1 (C-3), 18.4 (C-25), 14.1 (C-20), -4.6, -4.9 (C-23, C-24).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

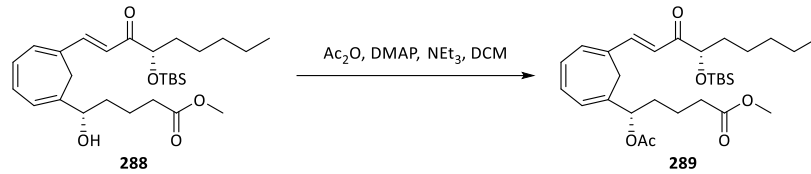
3469 (m, br), 2954 (s), 2931 (s), 2858 (m), 1740 (s), 1682 (w), 1580 (s), 1437 (w), 1317 (w), 1253 (m), 1162 (w), 1092 (m), 838 (s), 779 (s), 742 (m), 611 (w), 596 (w), 584 (w).

MS (ESI-HRMS)

[C₂₈H₄₆O₅SiNa]

ber.: 513.3007

gef.: 513.2998

[M+Na]⁺.3.2.5.12 Synthese von (5*S*,15*S*)-5-(*O*-Acetyl)-15-(*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-6,11-methylen-14-oxo-LXB₄-methylester (**289**)

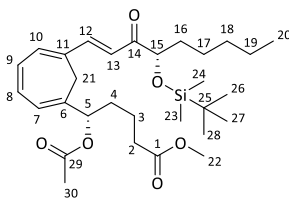
Der Alkohol **288** (0.070 g, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL DCM gelöst und bei Raumtemperatur mit *N,N*-Dimethylaminopyridin (7.0 mg, 0.057 mmol, 0.4 Äq.) und Triethylamin (0.02 g, 0.03 mL, 0.2 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. In die Lösung wurde Essigsäureanhydrid (0.02 g, 0.02 mL, 0.2 mmol, 1.5 Äq.) langsam zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser versetzt und drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 1 M Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt benötigte keine weitere Reinigung.

Ausbeute: 0.073 g (0.14 mmol, 96%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.42 (PE/EE 5:1, Vanillin).

Drehwert:

$[\alpha]_D = -59.1^\circ$ ($c = 1.0$, 22 °C, DCM).

**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.39 (d, ³J_{HH} = 15.7 Hz, 1H, H-12), 6.96 (d, ³J_{HH} = 15.7 Hz, 1H, H-13), 6.63 – 6.56 (m, 2H, H-8, H-9), 6.55 – 6.48 (m, 1H, H-10), 6.23 – 6.16 (m, 1H, H-7), 5.27 (ddd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 5.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 1H, H-5), 4.22 – 4.09 (m, 1H, H-15), 3.63 (s, 3H, H-22), 2.78 (d, ²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-21'), 2.52 (d, ²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-21''), 2.24 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-2), 2.03 (s, 3H, H-30), 1.79 – 1.58 (m, 4H, H-4, H-16), 1.58 – 1.44 (m, 2H, H-3), 1.44 – 1.32 (m, 2H, H-17), 1.32 – 1.20 (m, 4H, H-18, H-19), 0.95 (s, 9H, H-26, H-27, H-28), 0.87 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, H-20), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) (H-23, H-24).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

202.3 (C-14), 173.6 (C-1), 170.1 (C-29), 144.8 (C-12), 135.1 (C-10), 134.8 (C-6), 132.8 (C-8), 131.1 (C-11), 130.4 (C-9), 124.9 (C-7), 121.1 (C-13), 78.7 (C-15), 76.8 (C-5), 51.7 (C-22), 35.5 (C-16), 33.5 (C-2), 32.2 (C-4), 31.8 (C-18), 27.0 (C-21), 26.0 (C-26, C-27, C-28), 24.8 (C-17), 22.6 (C-19), 21.2 (C-30), 21.0 (C-3), 18.3 (C-25), 14.1 (C-20), -4.6, -4.9 (C-23, C-24).

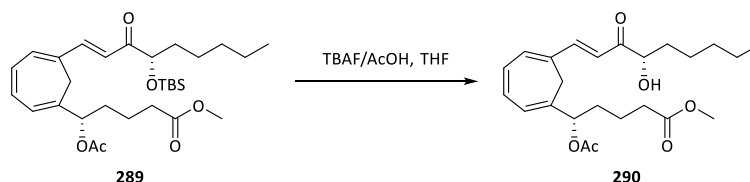
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3018 (w), 2952 (m), 2929 (m), 2857 (m), 1740 (s), 1682 (w), 1581 (m), 1468 (w), 1436 (w), 1369 (w), 1313 (w), 1234 (s), 1163 (w), 1092 (w), 1024 (w), 958 (w), 838 (m), 778 (m), 745 (m), 669 (w), 618 (w), 593 (w), 582 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₃₀H₄₈O₆SiNa]

ber.: 555.3112

gef.: 555.3119

[M+Na]⁺.3.2.5.13 Synthese von (5*S*,15*S*)-5-(*O*-Acetyl)-6,11-methylen-14-oxo-LXB₄-methylester (**290**)

Der Silylether **289** (0.020 g, 0.038 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL THF gelöst und mit Eis gekühlt. In die kalte Lösung wurde ein 1:1 Gemisch aus Tetrabutylammoniumfluorid (1.0 M in THF, 0.19 mL, 0.19 mmol, 5.0 Äq.) und Essigsäure (0.01 g, 0.01 mL, 0.2 mmol, 5.0 Äq.) in 3 mL THF langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei 0 °C und dann drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 3:1).

Ausbeute: 0.013 g (0.031 mmol, 83%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.42 (PE/EE 3:1, Vanillin).

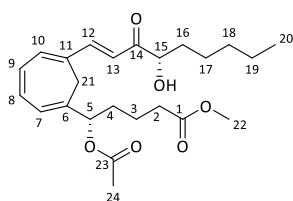
HPLC

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 20% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 99 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.13 min, k = 4.78.

Drehwert:

[α]_D = -72.4° (c = 1.0, 23 °C, DCM).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.40 (dd, ³J_{HH} = 15.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, 1H, H-12), 6.72 – 6.58 (m, 3H, H-8, H-9, H-13), 6.58 – 6.54 (m, 1H, H-10), 6.22 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1H, H-7), 5.29 (t, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-5), 4.44 (s, 1H, H-15), 3.64 (s, 3H, H-22), 2.76 (d, ²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-21'), 2.49 (d, ²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-21''), 2.27 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-2), 2.04 (s, 3H, H-24), 1.93 – 1.79 (m, 1H, H-16'), 1.79 – 1.66 (m, 2H, H-4), 1.65 – 1.37 (m, 5H, H-3, H-16'', H-17), 1.36 – 1.26 (m, 4H, H-18, H-19), 0.88 (t, ³J_{HH} = 6.5, 3H, H-20).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

201.1 (C-14), 173.7 (C-1), 170.2 (C-23), 145.3 (C-12), 135.7 (C-10), 135.1 (C-6), 133.4 (C-8), 130.3 (C-9), 129.9 (C-11), 124.6 (C-7), 121.0 (C-13), 76.6 (C-5), 75.9 (C-15), 51.8 (C-22), 34.6 (C-16), 33.4 (C-2), 32.3 (C-4), 31.8 (C-18), 27.3 (C-21), 24.7 (C-17), 22.7 (C-19), 21.2 (C-24), 21.0 (C-3), 14.2 (C-20).

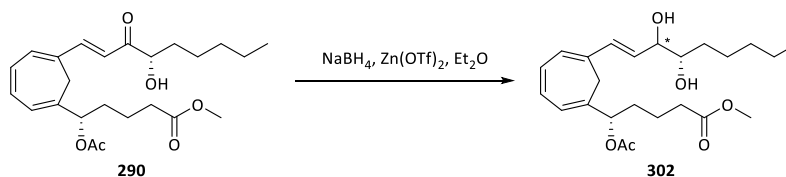
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3460 (w, br), 3018 (w), 2949 (m), 2929 (m), 2863 (w), 1738 (s), 1682 (m), 1587 (s), 1436 (w), 1371 (m), 1313 (w), 1236 (s), 1058 (m), 746 (m), 642 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₂₄H₃₄O₆Na]

ber.: 441.2247

gef.: 441.2243

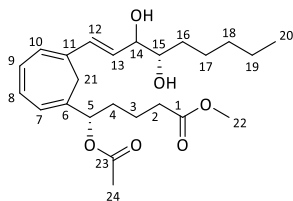
[M+Na]⁺.3.2.5.14 Synthese von (5*S*,14*R*/*S*,15*S*)-5-(*O*-Acetyl)-6,11-methylen-LXB₄-methylester (**302**)

Zink(II)-triflat (0.070 g, 0.19 mmol, 4.0 Äq.) wurde im Vakuum ausgeheizt und anschließend in 2 mL Ether suspendiert. Hierzu wurde eine Lösung des Hydroxyketons **290** (0.020 g, 0.048 mmol, 1.0 Äq.) in 3 mL Ether gegeben und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und mit Natriumborhydrid (0.018 g, 0.48 mmol, 10.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden bei 0 °C gerührt, dann wurde die Kühlung entfernt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis sich die Lösung vollständig entfärbt hatte. Unter Eiskühlung wurde dann mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von max. 30 °C entfernt. Die Apparatur wurde mit Argon geflutet. Es wurde ein Epimerengemisch von etwa 3:1 bezüglich der C14-Position erhalten. Das Epimerengemisch wurde ohne weitere Reinigung zur Trennung der Diastereomere eingesetzt.

Ausbeute: 0.020 g (0.048 mmol, quant.) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.16 (PE/EE 2:1, Vanillin).

3. Experimenteller Teil



Die Signale die getrennt voneinander integrierbar waren, wurden den einzelnen Diastereomeren mit **A** und **B** zugeordnet.

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)

6.62 – 6.46 (m, 2H, H-8, H-9), 6.43 – 6.29 (m, 1H, H-12), 6.23 – 6.05 (m, 3H, H-7, H-10, H-13), 5.25 – 5.15 (m, 1H, H-5), 4.13 (dd, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 3.7 Hz, 0.7H, H-14**A**), 4.08 – 3.94 (m, 0.2H, H-14**B**), 3.70 (dt, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 3.8 Hz, 1H, H-15), 3.62 (s, 3H, H-22), 3.01 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-21'), 2.29 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-2), 2.08 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-21''), 2.06 (s, 3H, H-24), 1.78 – 1.66 (m, 2H, H-4), 1.59 – 1.37 (m, 3H, H-16, H-17'), 1.37 – 1.23 (m, 7H, H-3, H-17'', H-18, H-19), 0.89 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 3H, H-20).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)

174.6 (C-1), 170.9 (C-23), 133.9 (C-12), 133.9 (C-6), 131.8 (C-11), 130.9 (C-8), 130.1 (C-9), 129.6 (C-13), 127.4 (C-10), 124.2 (C-7), 77.7 (C-5), 76.4 (C-14), 75.0 (C-15), 52.1 (C-22), 34.0 (C-2), 33.2 (C-16), 32.5 (C-18), 32.4 (C-4), 28.0 (C-21), 26.1 (C-17), 23.2 (C-19), 21.6 (C-3), 21.6 (C-24), 14.4 (C-20).

MS (ESI-HRMS)

[C₂₄H₃₆O₆Na]

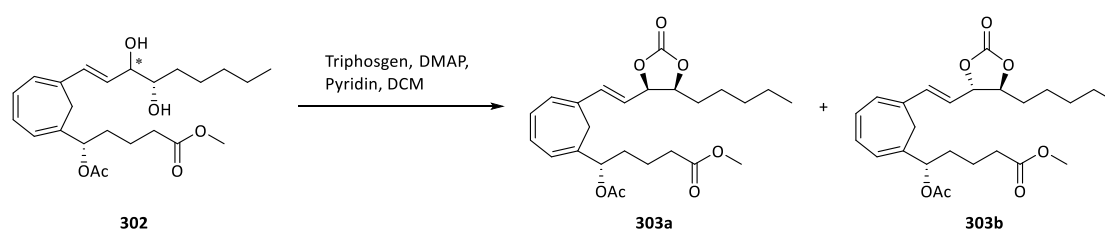
ber.: 443.2404

gef.: 443.2410

[M+Na]⁺.

3.2.5.15 Synthese von (S)-5-Acetoxy-5-(6-((E)-2-((4R/S,5S)-2-oxo-5-pentyl-1,3-dioxolan-4-yl)-ethenyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-pentansäuremethylester (**303a/303b**)

Methode A: Durch Umsatz mit Triphosgen



Das Diol **302** (0.025 g, 0.059 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL DCM gelöst und mit *N,N*-Dimethylaminopyridin (7.3 mg, 0.059 mmol, 1.0 Äq.) und Pyridin (0.06 g, 0.06 mL, 0.7 mmol, 12.0 Äq.) versetzt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Dann wurde Triphosgen (0.035 g, 0.12 mmol, 2.0 Äq.) in 1 mL DCM langsam hinzugegeben. Es wurde noch 30 Minuten bei 0 °C gerührt, dann wurde die Kühlung entfernt und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure und Brine gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer bei max.

30 °C Badtemperatur entfernt und es wurde mit Argon belüftet. Die Diastereomere konnten säulenchromatographisch voneinander getrennt werden (Laufmittel PE/EE 3:1).

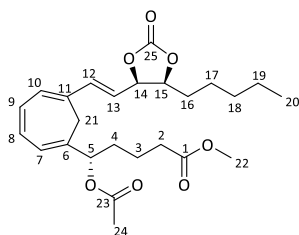
Diastereomer 1: (S)-5-Acetoxy-5-(6-((E)-2-((4R,5S)-2-oxo-5-pentyl-1,3-dioxolan-4-yl)-vinyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-pentansäuremethylester (**303a**)

Ausbeute: 0.015 g (0.034 mmol, 57%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.50 (PE/EE 2:1, Vanillin).

Drehwert:

$$[\alpha]_D = +6.9^\circ (c = 1.0, 22^\circ \text{C}, \text{DCM}).$$



¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆) δ (ppm)

6.37 – 6.31 (m, 2H, H-8, H-9), 6.13 – 6.08 (m, 2H, H-7, H-12), 5.93 – 5.90 (m, 1H, H-10), 5.76 (dd, ³J_{HH} = 15.7 Hz, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-13), 5.41 – 5.38 (m, 1H, H-5), 4.39 (td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, 14), 3.84 (ddd, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 3.5 Hz, 1H, H-15), 3.34 (s, 3H, H-22), 2.77 (d, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-21'), 2.31 (d, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-21''), 2.11 (td, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, 2H, H-2), 1.67 (s, 3H, H-24), 1.61 – 1.51 (m, 2H, H-4), 1.50 – 1.41 (m, 2H, H-3), 1.41 – 1.25 (m, 1H, H-16'), 1.21 – 1.12 (m, 2H, H-19), 1.09 – 1.02 (m, 5H, H-16'', H-17, H-18), 0.84 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 3H, H-20).

¹³C-NMR (150 MHz, C₆D₆) δ (ppm)

173.0 (C-1), 169.6 (C-23), 154.1 (C-25), 136.9 (C-12), 133.9 (C-6), 131.1 (C-8), 130.3 (C-9), 130.2 (C-11), 129.2 (C-10), 124.5 (C-7), 121.6 (C-13), 79.9 (C-14), 79.7 (C-15), 76.4 (C-5), 51.1 (C-22), 33.4 (C-2), 32.1 (C-4), 31.5 (C-18), 30.1 (C-16), 28.0 (C-21), 25.7 (C-17), 22.8 (C-19), 21.4 (C-3), 20.7 (C-24), 14.2 (C-20).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3018 (w), 2956 (m), 2931 (m), 2862 (w), 1803 (s), 1737 (s), 1638 (w), 1437 (m), 1370 (m), 1238 (s), 1175 (m), 1041 (m), 975 (m), 851 (w), 745 (m), 668 (w), 643 (w), 634 (m), 623 (m), 608 (m), 596 (m).

MS (ESI-HRMS)

[C₂₅H₃₄O₇Na]

ber.: 469.2197

gef.: 469.2188

[M+Na]⁺.

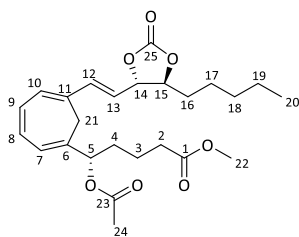
Diastereomer 2: (S)-5-Acetoxy-5-(6-((E)-2-((4S,5S)-2-oxo-5-pentyl-1,3-dioxolan-4-yl)-ethenyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-pentansäuremethylester (**303b**)

Ausbeute: 0.011 g (0.022 mmol, 38%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.62 (PE/EE 2:1, Vanillin).

Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}} = -59.8^{\circ} (c = 1.0, 22^{\circ}\text{C}, \text{DCM}).$$



¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆) δ (ppm)

6.38 – 6.31 (m, 2H, H-8, H-9), 6.07 (dd, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1H, H-7), 6.02 (d, ³J_{HH} = 15.6 Hz, 1H, H-12), 5.93 – 5.90 (m, 1H, H-10), 5.73 (dd, ³J_{HH} = 15.6 Hz, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1H, H-13), 5.32 (dd, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1H, H-5), 4.09 (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H, H-14), 3.85 (td, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 1H, H-15), 3.33 (s, 3H, H-22), 2.64 (d, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-21'), 2.36 (d, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-21''), 2.04 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 2H, H-2), 1.71 (s, 3H, H-24), 1.66 – 1.62 (m, 1H, H-4'), 1.60 – 1.40 (m, 3H, H-3, H-4''), 1.30 – 1.14 (m, 6H, H-16, H-17, H-19), 1.12 – 1.04 (m, 2H, H-18), 0.85 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 3H, H-20).

¹³C-NMR (150 MHz, C₆D₆) δ (ppm)

172.9 (C-1), 169.5 (C-23), 154.1 (C-25), 137.3 (C-12), 134.6 (C-6), 131.3 (C-8), 130.1 (C-9), 129.8 (C-11), 129.6 (C-10), 124.2 (C-7), 123.9 (C-13), 83.0 (C-14), 81.8 (C-15), 76.3 (C-5), 51.2 (C-22), 33.3 (C-2), 32.8 (C-16), 32.5 (C-4), 31.6 (C-18), 27.7 (C-21), 25.0 (C-17), 22.7 (C-19), 21.2 (C-3), 20.6 (C-24), 14.2 (C-20).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3014 (w), 2952 (m), 2928 (m), 2861 (w), 1805 (s), 1737 (s), 1458 (w), 1438 (w), 1371 (m), 1239 (s), 1201 (m), 1174 (m), 1027 (m), 975 (w), 834 (w), 746 (m), 669 (w), 642 (w), 634 (w), 622 (w), 607 (w), 597 (w), 584 (w).

MS (ESI-HRMS)

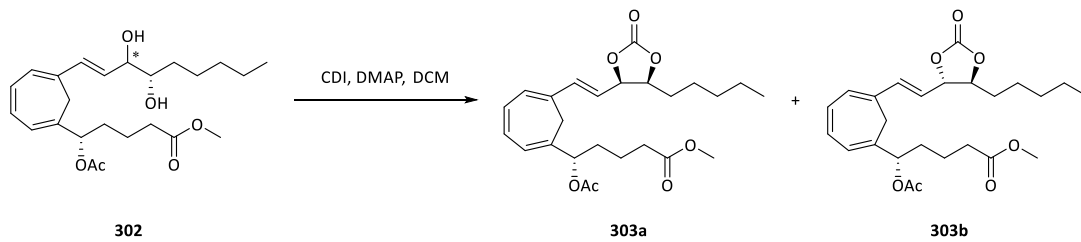
[C₂₅H₃₄O₇Na]

ber.: 469.2197

gef.: 469.2200

[M+Na]⁺.

Methode B: Durch Umsatz mit CDI



Das Diol **302** (0.025 g, 0.059 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 mL DCM gelöst und mit *N,N*-Dimethylaminopyridin (7.3 mg, 0.059 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (0.015 g, 0.089 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser versetzt und mit wenigen Tropfen 1 M Salzsäure leicht angesäuert. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von max. 30 °C entfernt. Es wurde mit Argon belüftet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 3:1 bis 1:2). Neben den beiden diastereomeren Carbonaten konnte das Dicarbammat **309** isoliert werden.

Ausbeute:

Diastereomer 1 (303a): 0.010 g (0.022 mmol, 38%) in Form eines farblosen Öls.

Diastereomer 2 (303b): 5.0 mg (0.011 mmol, 19%) in Form eines farblosen Öls.

Für weitere analytische Daten siehe Abschnitt 3.2.3.14 Methode A.

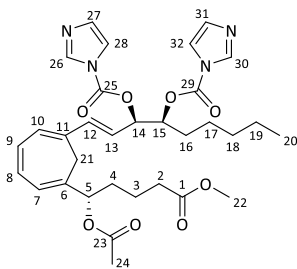
Nebenprodukt: (5*S*,14*R*,15*S*)-6,11-Methylen-5-acetoxy-14,15-bis-(imidazolocarboxy)-LXB₄-methylester (**309**)

Ausbeute: 0.010 g (0.016 mmol, 28%) in Form eines leicht gelben Öls.

R_f-Wert: 0.31 (PE/EE 1:2, Vanillin).

Drehwert:

$[\alpha]_D = -19.2^\circ$ ($c = 1.0$, 22 °C, DCM).



¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)

8.20 (t, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-26), 8.07 (t, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-30), 7.50 (t, ³J_{HH} = 1.5 Hz, 1H, H-28), 7.38 (t, ³J_{HH} = 1.5 Hz, 1H, H-32), 7.07 (dd, ³J_{HH} = 1.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 1H, H-27), 7.03 (dd, ³J_{HH} = 1.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-31), 6.62 – 6.54 (m, 3H, H-8, H-9, H-12), 6.28 (t, ³J_{HH} = 3.4 Hz, 1H, H-10), 6.20 (t, ³J_{HH} = 3.2 Hz, 1H, H-7), 6.10 (dd, ³J_{HH} = 15.7 Hz, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H-13), 5.75 (ddd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 3.0 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-14), 5.46 (ddd, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ³J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-15), 5.25 (t, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-5), 3.58 (s, 3H, H-22), 2.70 (d, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-21'), 2.39 (d, ³J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-21''), 2.20 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-2), 2.05 (s, 3H, H-24), 1.90 – 1.77 (m, 2H, H-16), 1.76 – 1.63 (m, 2H, H-4), 1.59 – 1.41 (m, 4H, H-3, H-17), 1.38 – 1.25 (m, 4H, H-18, H-19), 0.97 – 0.80 (m, 3H, H-20).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)

173.8 (C-1), 170.7 (C-23), 149.1 (C-25), 148.4 (C-29), 139.0 (C-12), 137.7 (C-26), 137.6 (C-30), 134.4 (C-6), 131.5 (C-8), 131.3 (C-27), 131.2 (C-31), 130.6 (C-9), 130.4 (C-11), 129.8 (C-10), 124.3 (C-7), 120.7 (C-13), 117.8 (C-28), 117.7 (C-32), 80.1 (C-14), 79.1 (C-15), 76.8 (C-5), 51.9 (C-22), 33.8 (C-2), 32.5 (C-4), 31.9 (C-18), 30.1 (C-16), 28.2 (C-21), 25.5 (C-17), 23.0 (C-19), 21.5 (C-24), 21.5 (C-3), 14.2 (C-20).

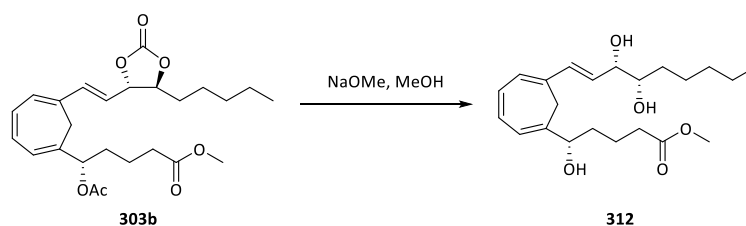
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3014 (w), 2954 (w), 2927 (w), 2862 (w), 1764 (s), 1738 (s), 1469 (w), 1396 (m), 1317 (m), 1291 (m), 1241 (s), 1174 (m), 1095 (w), 1000 (m), 838 (w), 768 (m), 742 (m), 650 (w), 637 (w), 616 (w), 607 (w), 595 (w), 582 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₃₂H₄₀N₄O₈Na]

ber.: 631.2738

gef.: 631.2744

[M+Na]⁺.3.2.5.16 Synthese von 14-*epi*-(5*S*,14*S*,15*S*)-6,11-Methylen-LXB₄-methylester (**312**)

Das Carbonat **303b** (0.013 g, 0.029 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Natriummethanolat (0.5 M in Methanol, 0.29 mL, 0.15 mmol, 5.0 Äq.) wurde langsam hinzu getropft. Die Lösung wurde eine Stunde bei 0 °C und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von max. 30 °C entfernt und die Apparatur mit Argon geflutet. Das Produkt wurde über die HPLC gereinigt.

Ausbeute: 0.010 g (0.026 mmol, 91%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.20 (PE/EE 1:2, Vanillin).

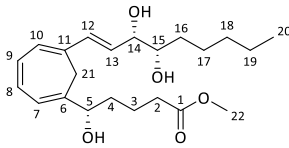
HPLC:

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 60% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 130 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.13 min, k = 3.89.

Drehwert:

[α]_D = -11.6° (c = 1.0, 22 °C, DCM).



¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)

6.56 – 6.48 (m, 2H, H-8, H-9), 6.36 (d, ³J_{HH} = 15.7 Hz, 1H, H-12), 6.17 (d, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1H, H-10), 6.13 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-7), 6.05 (dd, ³J_{HH} = 15.7 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 1H, H-13), 4.16 (t, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-5), 3.99 (t, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 1H, H-14), 3.63 (s, 3H, H-22), 3.49 (ddd, ³J_{HH} = 9.0 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ³J_{HH} = 2.6 Hz, 1H, H-15), 2.72 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-21'), 2.42 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-21''), 2.32 – 2.27 (m, 2H, H-2), 1.66 – 1.55 (m, 3H, H-3', H-4), 1.53 – 1.44 (m, 3H, H-3'', H-16', H-17'), 1.43 – 1.36 (m, 1H, H-16''), 1.36 – 1.26 (m, 5H, H-17'', H-18, H-19), 0.88 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 3H, H-20).

¹³C-NMR (150 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)

174.7 (C-1), 139.2 (C-6), 133.5 (C-12), 132.0 (C-11), 131.1 (C-13), 130.5 (C-8), 130.4 (C-9), 127.4 (C-10), 122.6 (C-7), 76.5 (C-14), 75.6 (C-5), 75.2 (C-15), 52.0 (C-22), 34.8 (C-4), 34.1 (C-2), 33.6 (C-16), 32.4 (C-18), 27.7 (C-21), 25.9 (C-17), 23.2 (C-19), 21.7 (C-3), 14.4 (C-20).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3413 (m, br), 3014 (w), 2952 (s), 2927 (s), 2856 (m), 1742 (s), 1600 (w), 1469 (m), 1373 (m), 1247 (s), 1048 (m), 838 (m), 781 (w), 746 (w), 697 (w), 668 (w), 648 (w), 620 (w), 608 (w), 592 (w).

MS (ESI-HRMS)

[C₂₂H₃₄O₅Na]

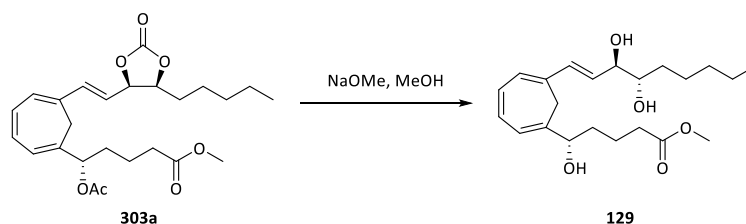
ber.: 401.2298

gef.: 401.2305

[M+Na]⁺.

3.2.5.17 Synthese von (5*S*,14*R*,15*S*)-6,11-Methylen-LXB₄-methylester (**129**)

Methode A: durch Methanolyse des Carbonats **303a**



Das Carbonat **285a** (0.010 g, 0.022 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL Methanol gelöst und mit Eis gekühlt. In die kalte Lösung wurde Natriummethanolat (0.5 M in Methanol, 0.22 mL, 0.11 mmol, 5.0 Äq.) langsam zugetropft. Es wurde drei Stunden bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von max. 30 °C entfernt und die Apparatur wurde mit Argon geflutet. Das Produkt wurde über die HPLC gereinigt.

Ausbeute: 8.0 mg (0.021 mmol, 94%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.20 (PE/EE 1:2, Vanillin).

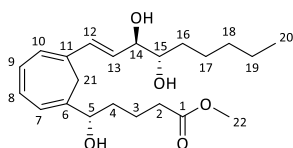
HPLC:

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 60% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 130 bar, UV 254 nm, $t_0 = 1.23$ min, $k = 3.88$.

Drehwert:

$[\alpha]_D = +13.1^\circ$ ($c = 0.7$, 22 °C, DCM).



¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)

6.54 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 1H, H-9), 6.50 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 1H, H-8), 6.33 (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.8$ Hz, 1H, H-12), 6.16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 1H, H-10), 6.12 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 15.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 1H, H-13), 6.12 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, 1H, H-7), 4.16 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 1H, H-5), 4.10 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz, 1H, H-14), 3.69 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ Hz, 1H, H-15), 3.62 (s, 3H, H-22), 2.99 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Hz, 1H, H-21'), 2.30 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 2H, H-2), 2.22 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Hz, 1H, H-21''), 1.64 – 1.61 (m, 2H, H-4), 1.60 – 1.55 (m, 2H, H-3), 1.52 – 1.39 (m, 3H, H-16, H-17'), 1.34 – 1.28 (m, 5H, H-17'', H-18, H-19), 0.89 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 3H, H-20).

¹³C-NMR (150 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)

174.9 (C-1), 139.0 (C-6), 134.2 (C-12), 132.2 (C-11), 130.5 (C-9), 130.4 (C-8), 129.6 (C-13), 127.6 (C-10), 122.9 (C-7), 76.6 (C-14), 76.1 (C-5), 75.0 (C-15), 52.1 (C-22), 34.7 (C-4), 34.2 (C-2), 33.0 (C-16), 32.4 (C-18), 27.2 (C-21), 26.1 (C-17), 23.2 (C-19), 21.8 (C-3), 14.4 (C-20).

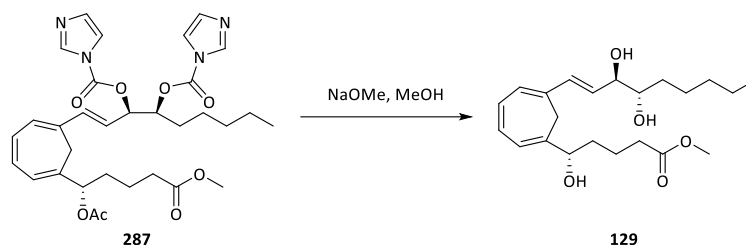
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3415 (m, br), 3014 (w), 2952 (s), 2925 (s), 2856 (s), 1735 (s), 1465 (m), 1250 (m), 1064 (w), 838 (m), 741 (s), 672 (w), 629 (m), 618 (s), 595 (m), 585 (s).

MS (ESI-HRMS)[C₂₂H₃₄O₅Na]

ber.: 401.2298

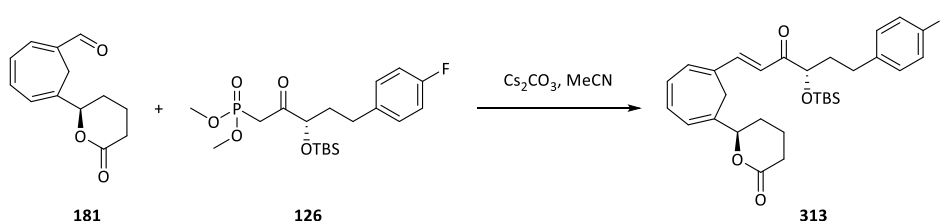
gef.: 401.2308

[M+Na]⁺.**Methode B: Durch Methanolyse des Dicarbamats 309**

Das Dicarbat **309** (0.010 g, 0.016 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 mL Methanol gelöst und mit Eis gekühlt. Dann wurde Natriummethanolat (0.5 M in Methanol, 0.26 mL, 0.13 mmol, 8.0 Äq.) langsam hinzu getropft und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Kühlung entfernt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Es wurde drei Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer bei einer max. Badtemperatur von 30 °C entfernt und die Apparatur wurde mit Argon geflutet. Das Produkt benötigte keine weitere Reinigung.

Ausbeute: 4.0 mg (0.011 mmol, 64%) in Form eines blassgelben Öls.

Für weitere analytische Daten siehe Abschnitt 3.2.3.16 Methode A.

3.2.6 Synthesevorschriften zur Fertigstellung des Kohlenstoffgerüsts und dessen Umbau zum ω -Aryl-6,11-Methylen-lipoxin B₄-AnalogonSynthesen der C5-*epi*-Serie3.2.6.1 Synthese von (*R*)-6-(6-((*S,E*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-(*para*-fluorphenyl)-3-oxohex-1-en-1-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**313**)^[171]

Cäsiumcarbonat (0.56 g, 1.7 mmol, 5.0 Äq.) wurde im Vakuum ausgeheizt und anschließend in 5 mL Acetonitril suspendiert. Hierzu wurde das Phosphonat **126** (0.29 g, 0.69 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und eine Stunde gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd **181** (75 mg, 0.34 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL Acetonitril zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 1 M Salzsäure versetzt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel PE/EE 5:1) sowie via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 75 mg (0.15 mmol, 43%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.31 (PE/EE 5:1, DNPH).

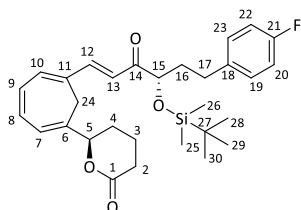
HPLC:

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 10% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 102 bar, UV 254 nm, $t_0 = 1.25$ min, $k = 17.0$.

Drehwert:

$[\alpha]_D = +75.8^\circ$ ($c = 1.0$, 24 °C, DCM).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.40 (dd, ³J_{HH} = 15.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, 1H, H-12), 7.14 – 7.09 (m, 2H, H-19, H-23), 6.98 – 6.91 (m, 3H, H-13, H-20, H-22), 6.71 – 6.62 (m, 2H, H-8, H-9), 6.59 – 6.55 (m, 1H, H-10), 6.25 (ddd, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-7), 4.81 (ddd, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ³J_{HH} = 3.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1H, H-5), 4.23 (dd, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-15), 2.92 (d, ²J_{HH} = 13.7 Hz, 1H, H-24'), 2.69 – 2.62 (m, 2H, H-17), 2.59 (dd, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ³J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-2'), 2.52 – 2.39 (m, 1H, H-2''), 2.44 (d, ²J_{HH} = 13.7 Hz, 1H, H-24''), 1.97 – 1.85 (m, 3H, H-4', H-16), 1.85 – 1.76 (m, 2H, H-3), 1.76 – 1.68 (m, 1H, H-4''), 0.96 (s, 9H, H-28, H-29, H-30), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) (H-25, H-26).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

201.7 (C-14), 170.7 (C-1), 161.5 (d, ¹J_{CF} = 243.6 Hz, C-21), 144.9 (C-12), 137.2 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz, C-18), 135.3 (C-10), 134.2 (C-6), 132.8 (C-8), 130.7 (C-9), 130.6 (C-11), 129.9 (d, ³J_{CF} = 7.7 Hz, C-19, C-23), 123.6 (C-7), 120.9 (C-13), 115.3 (d, ²J_{CF} = 21.2 Hz, C-20, C-22), 82.7 (C-5), 78.1 (C-15), 37.6 (C-16), 30.6 (C-17), 29.6 (C-2), 27.4 (C-24), 27.0 (C-4), 25.9 (C-28, C-29, C-30), 18.6 (C-3), 18.3 (C-27), -4.6, -4.8 (C-25, C-26).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3039 (w), 2952 (m), 2927 (m), 2857 (m), 1738 (s), 1682 (m), 1582 (s), 1509 (s), 1462 (w), 1318 (w), 1232 (s), 1187 (w), 1157 (m), 1093 (m), 1042 (m), 968 (w), 931 (w), 838 (s), 779 (m), 742 (m), 668 (w), 649 (w), 639 (w), 623 (w), 592 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₃₀H₄₀FO₄Si]

ber.: 511.2675

gef.: 511.2682

[M+H]⁺.

Nebenprodukt: (9S)-8-((S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorphenyl)-2-oxopentyl)-11-oxatricyclo[7.2.2.1^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trien-10-on (**314**)

Neben dem α,β -ungesättigten Keton **313** konnte ebenfalls das *Michael*-Additionsprodukt **314** des Lacton-Enolats isoliert werden.

Ausbeute: 19 mg (0.037 mmol, 11%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.31 (PE/EE 5:1, DNPH).

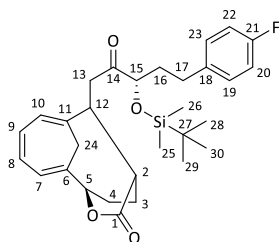
HPLC:

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 10% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 102 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.25 min, k = 9.25.

Drehwert:

[α]_D = -10.7° (c = 1.0, 24 °C, DCM).

**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.19 – 7.11 (m, 2H, H-19, H-23), 7.01 – 6.94 (m, 2H, H-20, H-22), 6.75 (dd, ³J_{HH} = 10.7 Hz, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-8), 6.68 (ddd, ³J_{HH} = 10.7 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 1H, H-9), 5.94 (d, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-7), 5.85 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-10), 5.56 – 5.50 (m, 1H, H-5), 4.12 (t, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-15), 3.80 – 3.73 (m, 1H, H-12), 3.30 (ddd, ²J_{HH} = 12.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 1H, H-24'), 3.01 (dd, ²J_{HH} = 17.9 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 1H, H-13'), 2.77 (ddd, ³J_{HH} = 10.8 Hz, ³J_{HH} = 3.7 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, 1H, H-2), 2.67 (t, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2H, H-17), 2.41 (dd, ²J_{HH} = 17.9 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1H, H-13''), 2.10 – 1.89 (m, 3H, H-4', H-16), 1.48 – 1.38 (m, 2H, H-3'', H-4''), 1.12 (d, ²J_{HH} = 12.6 Hz, 1H, H-24''), 0.93 (s, 10H, H-3', H-28, H-29, H-30), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) (H-25, H-26).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

210.8 (C-14), 175.0 (C-1), 161.5 (d, ¹J_{CF} = 243.8 Hz, C-21), 137.1 (d, ⁴J_{CF} = 3.1 Hz, C-18), 129.9 (d, ³J_{CF} = 7.8 Hz, C-19, C-23), 129.7 (C-8), 129.6 (C-9), 127.9 (C-11), 125.4 (C-6), 119.8 (C-10), 118.4 (C-7), 115.4 (d, ²J_{CF} = 21.1 Hz, C-20, C-22), 78.2 (C-15), 77.5 (C-5), 44.4 (C-12), 42.7 (C-2), 38.8 (C-13), 37.0 (C-16), 33.6 (C-24), 32.2 (C-4), 30.5 (C-17), 25.9 (C-28, C-29, C-30), 18.2 (C-27), 14.4 (C-3), -4.6, -4.7 (C-15, C-26).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3039 (w), 2952 (m), 2930 (m), 2857 (m), 1733 (s), 1601 (w), 1510 (s), 1462 (w), 1363 (w), 1255 (m), 1221 (m), 1158 (m), 1077 (m), 838 (s), 780 (m), 744 (m), 642 (w), 623 (w), 613 (w), 590 (w).

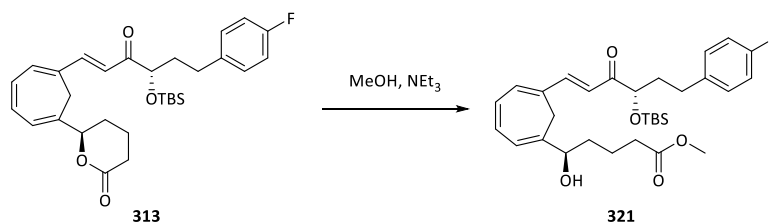
MS (ESI-HRMS)[C₆₀H₇₈F₂O₈Si₂Na]

ber.: 1043.5092

gef.: 1043.5108

[2M+Na]⁺.

3.2.6.2 Synthese von (5*R*,15*S*)-15-(*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl)-17-(*para*-fluorphenyl)-6,11-methylen-14-oxo-LXB₄-methylester (**321**)



Das Lacton **313** (22 mg, 0.043 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit Triethylamin (0.02 g, 0.03 mL, 0.2 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 20 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt, bevor das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde. Der Rückstand wurde in PE/EE 5:1 aufgenommen und säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 5:1).

Ausbeute: 23 mg (0.042 mmol, 98%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.29 (PE/EE 5:1, DNPH).

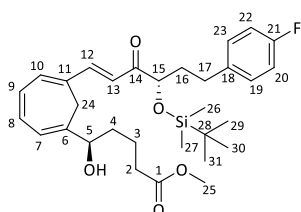
HPLC:

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 10% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 99 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.25 min, k = 16.8.

Drehwert:

[α]_D = +18.2° (c = 1.0, 18 °C, DCM).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.38 (dd, ³J_{HH} = 15.6 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 1H, H-12), 7.17 – 7.10 (m, 2H, H-19, H-23), 7.02 – 6.91 (m, 3H, H-13, H-20, H-22), 6.65 (ddd, ³J_{HH} = 11.0 Hz, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-8), 6.62 – 6.52 (m, 2H, H-9, H-10), 6.19 (d, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-7), 4.22 (dd, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 1H, H-15), 4.18 (t, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1H, H-5), 3.62 (s, 3H, H-25), 2.91 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-24'), 2.66 (ddd, ²J_{HH} = 9.8 Hz, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ³J_{HH} = 3.4 Hz, 2H, H-17), 2.39 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-24''), 2.29 – 2.23 (m, 2H, H-2), 2.00 – 1.85 (m, 2H, H-16), 1.79 (s, 1H, OH), 1.71 – 1.50 (m, 4H, H-3, H-4), 0.97 (s, 9H, H-29, H-30, H-31), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) (H-26, H-27).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

201.9 (C-14), 174.0 (C-1), 161.4 (d, ¹J_{CF} = 243.5 Hz, C-21), 145.0 (C-12), 140.1 (C-6), 137.3 (d, ⁴J_{CF} = 3.2 Hz, C-18), 135.3 (C-10), 133.2 (C-8), 130.5 (C-11), 129.9 (d, ³J_{CF} = 6.5 Hz, C-19, C-23), 129.9 (C-9), 122.8 (C-7), 120.7 (C-13), 115.2 (d, ²J_{CF} = 21.0 Hz, C-20, C-22), 78.0 (C-15), 75.2 (C-5), 51.7 (C-25), 37.4 (C-16), 34.5 (C-4), 33.8 (C-2), 30.6 (C-17), 27.1 (C-24), 26.0 (C-29, C-30, C-31), 21.1 (C-3), 18.4 (C-28), -4.6, -4.9 (C-26, C-27).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3514 (w), 3033 (w), 2929 (w), 2855 (w), 1723 (s), 1580 (m), 1509 (m), 1446 (w), 1368 (w), 1298 (m), 1259 (s), 1156 (w), 1092 (w), 1039 (m), 982 (w), 837 (m), 778 (w), 747 (m), 700 (w), 675 (w), 639 (w), 627 (w), 611 (w), 596 (w).

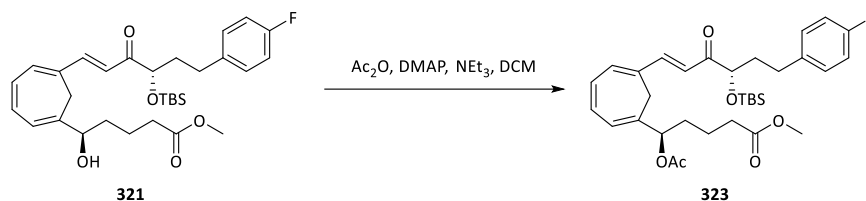
MS (ESI-HRMS)

[C₃₁H₄₃FO₅SiNa]

ber.: 565.2765

gef.: 565.2762

[M+Na]⁺.

3.2.6.3 Synthese von (5*R*,15*S*)-5-(*O*-Acetyl)-15-(*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-17-(*para*-fluorphenyl)-6,11-methylen-14-oxo-LXB₄-methylester (**323**)

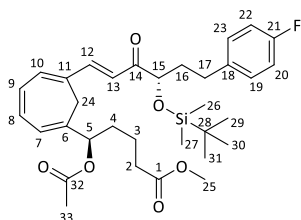
Der Alkohol **321** (23 mg, 0.042 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL DCM gelöst und bei Raumtemperatur mit *N,N*-Dimethylaminopyridin (2 mg, 0.01 mmol, 0.4 Äq.) und Triethylamin (6 mg, 0.01 mL, 0.06 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Anschließend wurde Essigsäureanhydrid (7 mg, 0.01 mL, 0.06 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser versetzt und die wässrige Phase drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 24 mg (0.040 mmol, 95%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.43 (PE/EE 5:1, DNPH).

Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}} = +97.7^{\circ} (c = 1.0, 22^{\circ}\text{C}, \text{DCM}).$$



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.38 (dd, ³J_{HH} = 15.8 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 1H, H-12), 7.15 – 7.10 (m, 2H, H-19, H-23), 7.01 (d, ³J_{HH} = 15.8 Hz, 1H, H-13), 6.98 – 6.90 (m, 2H, H-20, H-22), 6.66 – 6.56 (m, 2H, H-8, H-9), 6.53 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1H, H-10), 6.22 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-7), 5.27 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 1H, H-5), 4.23 (dd, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 1H, H-15), 3.59 (s, 3H, H-25), 2.99 (d, ²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-24'), 2.66 (t, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2H, H-17), 2.28 (d, ²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-24''), 2.18 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-2), 2.04 (s, 3H, H-33), 2.01 – 1.87 (m, 2H, H-16), 1.75 (dddd, ²J_{HH} = 12.5 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-4'), 1.70 – 1.58 (m, 1H, H-4''), 1.59 – 1.40 (m, 2H, H-3), 0.98 (s, 9H, H-29, H-30, H-31), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) (H-26, H-27).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

201.9 (C-14), 173.5 (C-1), 170.2 (C-32), 161.4 (d, ¹J_{CF} = 243.4 Hz, C-21), 144.9 (C-12), 137.2 (d, ⁴J_{CF} = 3.2 Hz, C-18), 135.2 (C-10), 134.7 (C-6), 133.0 (C-8), 130.6 (C-11), 130.3 (C-9), 129.9 (d, ³J_{CF} = 7.8 Hz, C-19, C-23), 125.0 (C-7), 121.0 (C-13), 115.2 (d, ²J_{CF} = 21.1 Hz, C-20, C-22), 77.9 (C-15), 77.0 (C-5), 51.6 (C-25), 37.5 (C-16), 33.5 (C-2), 32.1 (C-4), 30.5 (C-17), 27.0 (C-24), 26.0 (C-29, C-30, C-31), 21.3 (C-33), 21.0 (C-3), 18.3 (C-28), -4.6, -4.8 (C-26, C-27).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3018 (w), 2952 (m), 2927 (m), 2855 (w), 1739 (s), 1681 (w), 1581 (m), 1509 (m), 1435 (w), 1367 (w), 1313 (w), 1232 (s), 1158 (m), 1093 (m), 1017 (m), 838 (s), 779 (m), 743 (w), 624 (w), 613 (m), 587 (m).

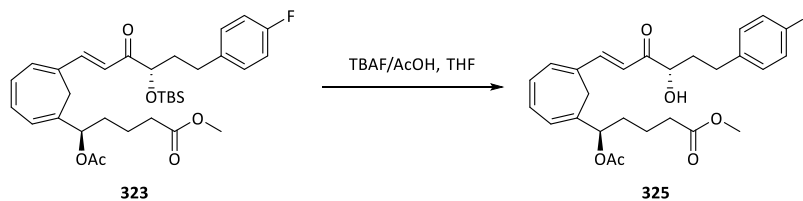
MS (ESI-HRMS)[C₃₃H₄₅FO₆SiNa]

ber.: 607.2861

gef.: 607.2869

[M+Na]⁺.

3.2.6.4 Synthese von (5*R*,15*S*)-5-(*O*-Acetyl)-17-(*para*-fluorphenyl)-6,11-methylen-14-oxo-LXB₄-methylester (**325**)



Der Silylether **323** (50 mg, 0.085 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL THF gelöst und mit Eiswasser gekühlt. Hierzu wurde eine 1:1 Mischung aus Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 0.43 mL, 0.43 mmol, 5.0 Äq.) und Essigsäure (0.03 g, 0.02 mL, 0.4 mmol, 5.0 Äq.) in 3 mL THF getropft. Die Reaktionslösung wurde zunächst 30 Minuten bei 0 °C und dann 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 4:1).

Ausbeite: 29 mg (0.061 mmol, 72%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.25 (PE/EE 4:1, Vanillin).

HPLC:

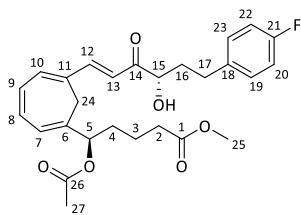
Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 20% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 102 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.08 min, k = 7.86.

Drehwert:

[α]_D = +16.9° (c = 1.0, 19 °C, DCM).

3. Experimenteller Teil



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

7.29 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 15.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, 1H, H-12), 7.21 – 7.17 (m, 2H, H-19, H-23), 6.98 – 6.93 (m, 2H, H-20, H-22), 6.67 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, 1H, H-8), 6.64 – 6.58 (m, 1H, H-9), 6.58 (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.7$ Hz, 1H, H-13), 6.51 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 1H, H-10), 6.23 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 1H, H-7), 5.27 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 1H, H-5), 4.43 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Hz, 1H, H-15), 3.75 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 1H, OH), 3.62 (s, 3H, H-25), 2.86 – 2.72 (m, 2H, H-17), 2.65 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Hz, 1H, H-24'), 2.49 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Hz, 1H, H-24''), 2.25 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, 2H, H-2), 2.21 – 2.12 (m, 1H, H-16'), 2.05 (s, 3H, H-27), 1.89 – 1.80 (m, 1H, H-16''), 1.80 – 1.71 (m, 1H, H-4'), 1.71 – 1.63 (m, 1H, H-4''), 1.63 – 1.53 (m, 1H, H-3'), 1.53 – 1.43 (m, 1H, H-3'').

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

200.8 (C-14), 173.6 (C-1), 170.4 (C-26), 161.5 (d, $^1J_{\text{CF}} = 243.8$ Hz, C-21), 145.6 (C-12), 137.1 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz, C-18), 135.7 (C-10), 134.9 (C-6), 133.5 (C-8), 130.2 (C-9), 130.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.7$ Hz, C-19, C-23), 129.7 (C-11), 124.5 (C-7), 120.9 (C-13), 115.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.2$ Hz, C-20, C-22), 76.4 (C-5), 74.6 (C-15), 51.8 (C-25), 36.5 (C-16), 33.4 (C-2), 32.1 (C-4), 30.5 (C-17), 27.5 (C-24), 21.2 (C-27), 21.0 (C-3).

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

3450 (m, br), 3043 (w), 1987 (m), 2937 (m), 2877 (m), 1736 (m), 1677 (w), 1585 (w), 1509 (m), 1372 (s), 1215 (s), 1157 (s), 1071 (s), 1049 (s), 843 (s), 749 (m), 635 (w), 602 (w).

MS (ESI-HRMS)

$[\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FO}_6\text{Na}]$

ber.: 493.1997

gef.: 493.1986

$[\text{M}+\text{Na}]^+$

Nebenprodukt:

(5R)-5-(O-Acetyl)-17-(*para*-fluorophenyl)-6,11-methylen-14,15-dioxo-LXB₄-methylester (**327**)

Neben dem freien C-15 Alkohol **325** konnte ebenfalls das Oxidationsprodukt **327** gefunden werden.

Ausbeute: 5.4 mg (0.012 mmol, 13%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.25 (PE/EE 4:1, Vanillin).

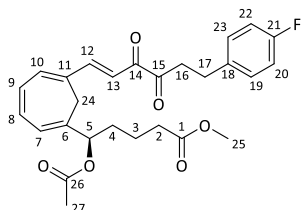
HPLC:

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 15% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 103 bar, UV 254 nm, $t_0 = 1.05$ min, $k = 5.00$.

Drehwert:

$[\alpha]_D = +10.0^\circ$ ($c = 0.5$, 19°C , DCM).

 **$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**

7.45 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 15.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.7$ Hz, 1H, H-12), 7.21 – 7.12 (m, 2H, H-19, H-23), 7.15 (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.7$ Hz, 1H, H-13), 6.99 – 6.94 (m, 2H, H-20, H-22), 6.67 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1H, H-8), 6.64 – 6.58 (m, 2H, H-9, H-10), 6.23 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, 1H, H-7), 5.28 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 1H, H-5), 3.63 (s, 3H, H-25), 3.23 – 3.13 (m, 2H, H-16), 2.94 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 2H, H-17), 2.80 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ Hz, 1H, H-24'), 2.55 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ Hz, 1H, H-24''), 2.30 – 2.24 (m, 2H, H-2), 2.02 (s, 3H, H-27), 1.78 (dddd, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, 1H, H-4'), 1.72 – 1.65 (m, 1H, H-4''), 1.64 – 1.53 (m, 1H, H-3'), 1.54 – 1.45 (m, 1H, H-3'').

 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

200.3 (C-15), 187.1 (C-14), 173.7 (C-1), 170.3 (C-26), 161.6 (d, $^1J_{\text{CF}} = 244.2$ Hz, C-21), 148.8 (C-12), 137.1 (C-10), 136.3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz, C-18), 135.7 (C-6), 134.0 (C-8), 130.6 (C-11), 130.3 (C-9), 129.9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.8$ Hz, C-19, C-23), 125.0 (C-7), 118.6 (C-13), 115.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.2$ Hz, C-20, C-22), 76.7 (C-5), 51.7 (C-25), 38.5 (C-16), 33.5 (C-2), 32.3 (C-4), 28.3 (C-17), 27.0 (C-24), 21.1 (C-27), 21.0 (C-3).

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

3014 (w), 2948 (m), 2855 (w), 1736 (s), 1671 (w), 1579 (m), 1509 (s), 1436 (w), 1371 (m), 1235 (s), 1024 (m), 835 (m), 749 (m), 704 (w), 643 (w), 619 (w), 592 (w).

MS (ESI-HRMS)

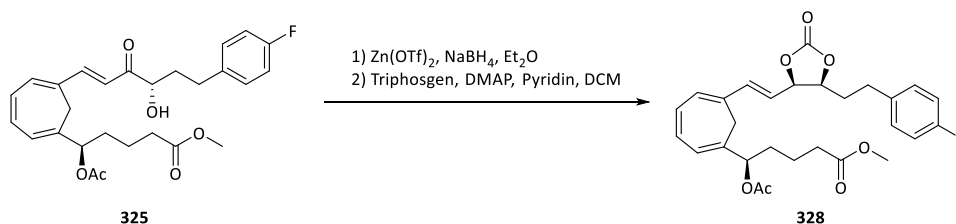
$[\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FO}_6\text{Na}]$

ber.: 491.1840

gef.: 491.1833

$[\text{M}+\text{Na}]^+$

3.2.6.5 Synthese von (*R*)-5-Acetoxy-5-(6-((*E*)-2-((4*R*,5*S*)-5-(2-(*para*-fluorphenyl)ethyl)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-ethenyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-pentansäuremethylester (**328**)



Zink(II)-triflat (93 mg, 0.26 mmol, 4.0 Äq.) wurde im Ölpumpenvakuum ausgeheizt und anschließend in 2 mL Ether suspendiert. Das Hydroxyketon **325** (30 mg, 0.064 mmol, 1.0 Äq.) in 1 mL Ether wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt. In die kalte Suspension wurde

3. Experimenteller Teil

Natriumborhydrid (24 mg, 0.64 mmol, 10.0 Äq.) gegeben und für eine Stunde gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere zwei Stunden gerührt. Unter Eiskühlung wurde durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequencht und drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei max. 30 °C Badtemperatur und unter Argon von Lösemittel befreit. Das rohe Diol wurde direkt weiter umgesetzt.

Der Rückstand wurde in 5 mL DCM aufgenommen und mit *N,N*-Dimethylaminopyridin (8 mg, 0.06 mmol, 1.0 Äq.) und Pyridin (0.06 g, 0.06 mL, 0.8 mmol, 12.0 Äq.) versetzt. Es wurde auf 0 °C gekühlt und Triphosgen (38 mg, 0.13 mmol, 2.0 Äq.) in 3 mL DCM zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei 0 °C und anschließend für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure und Brine gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum bei max. 30 °C Badtemperatur entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Laufmittel PE/EE 4:1) und via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 12.5 mg (0.0251 mmol, 39%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.23 (PE/EE 4:1, Vanillin).

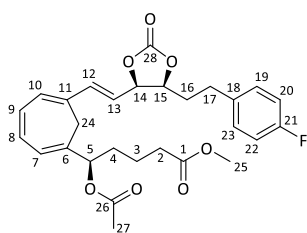
HPLC:

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 20% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 103 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.14 min, k = 7.20.

Drehwert:

[α]_D = +17.8° (c = 0.3, 18 °C, DCM).



¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆) δ (ppm)

6.84 – 6.79 (m, 4H, H-19, H-20, H-22, H-23), 6.39 – 6.32 (m, 2H, H-8, H-9), 6.07 – 6.04 (m, 1H, H-7), 5.98 (d, ³J_{HH} = 15.6 Hz, 1H, H-12), 5.91 (d, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1H, H-10), 5.75 (dd, ³J_{HH} = 15.6 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1H, H-13), 5.19 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 1H, H-5), 4.29 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H, H-14), 3.88 (ddd, ³J_{HH} = 10.8 Hz, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, H-15), 3.34 (s, 3H, H-25), 2.60 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-24'), 2.57 (dt, ²J_{HH} = 13.8 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1H, H-17'), 2.33 (dt, ²J_{HH} = 13.8 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1H, H-17''), 2.21 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-24''), 2.01 (td, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 2H, H-2), 1.71 – 1.60 (m, 1H, H-16'), 1.64 (s, 3H, H-27), 1.59 – 1.49 (m, 2H, H-4), 1.49 – 1.41 (m, 2H, H-3', H-16''), 1.40 – 1.31 (m, 1H, H-3'').

¹³C-NMR (150 MHz, C₆D₆) δ (ppm)

173.0 (C-1), 169.5 (C-26), 162.0 (d, ¹J_{CF} = 243.8 Hz, C-21), 154.0 (C-28), 137.6 (C-12), 136.2 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz, C-18), 134.5 (C-6), 131.3 (C-9), 130.5 (d, ³J_{CF} = 7.8 Hz, C-19, C-23), 130.0 (C-8), 129.5 (C-11), 129.4 (C-10), 123.1 (C-7), 120.9 (C-13), 115.5 (d, ²J_{CF} = 20.9 Hz, C-20, C-22), 80.1 (C-14), 78.3 (C-15), 75.9 (C-5), 51.2 (C-25), 33.1 (C-2), 32.5 (C-4), 32.1 (C-16), 31.0 (C-17), 28.1 (C-24), 21.1 (C-3), 20.6 (C-27).

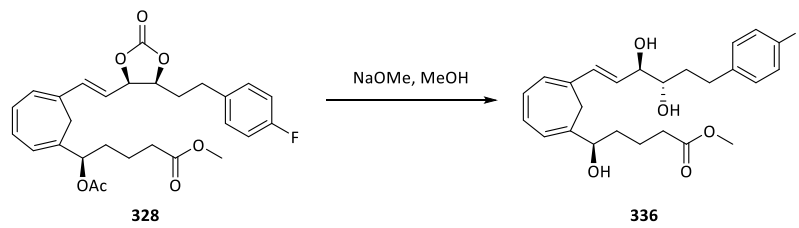
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3018 (w), 2952 (m), 2927 (m), 2851 (w), 1800 (s), 1733 (s), 1605 (w), 1529 (m), 1509 (s), 1460 (w), 1435 (w), 1366 (m), 1273 (s), 1240 (s), 1168 (s), 1104 (m), 1052 (s), 1020 (m), 970 (w), 836 (m), 749 (m), 720 (m), 640 (w), 630 (w), 617 (w), 599 (m).

MS (ESI-HRMS)[C₂₈H₃₁FO₇Na]

ber.: 521.1946

gef.: 521.1953

[M+Na]⁺.3.2.6.6 Synthese von 5-*epi*-(5*R*,14*R*,15*S*)-17-(*para*-Fluorphenyl)-LXB₄-methylester (**336**)

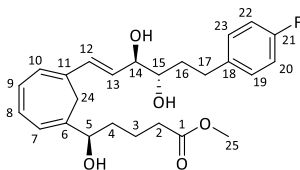
Das Carbonat **328** (6 mg, 0.01 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL Methanol gelöst und mit Eis gekühlt. Zur Lösung wurde Natriummethanolat (0.5 M in Methanol, 0.12 mL, 0.060 mmol, 5.0 Äq.) getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 20 Stunden gerührt und taute dabei auf Raumtemperatur auf. Es wurde durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet und mit Essigester drei Mal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer bei max. 30 °C Badtemperatur und unter Argon entfernt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 4.7 mg (0.011 mmol, 90%) in Form eines blassgelben Öls.

R_f-Wert: 0.45 (PE/EE 1:2, Vanillin).

Drehwert:

$[\alpha]_D = +5.0^\circ$ ($c = 0.4$, 18 °C, DCM).



¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)

7.19 – 7.15 (m, 2H, H-19, H-23), 7.01 – 6.93 (m, 2H, H-20, H-22), 6.54 – 6.49 (m, 2H, H-8, H-9), 6.34 (d, ³J_{HH} = 15.8 Hz, 1H, H-12), 6.16 (d, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1H, H-10), 6.14 (dd, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-7), 6.10 (dd, ³J_{HH} = 15.8 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, H-13), 4.17 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1H, H-5), 4.13 (dd, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 3.8 Hz, 1H, H-14), 3.68 (dt, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ³J_{HH} = 3.8 Hz, 1H, H-15), 3.62 (s, 3H, H-25), 2.83 (ddd, ²J_{HH} = 14.0 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-17'), 2.72 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-24'), 2.64 (ddd, ²J_{HH} = 14.0 Hz, ³J_{HH} = 9.8 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1H, H-17''), 2.43 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-24''), 2.37 – 2.24 (m, 2H, H-2), 1.76 – 1.69 (m, 1H, H-16'), 1.69 – 1.60 (m, 1H, H-4'), 1.60 – 1.50 (m, 4H, H-3, H-4'', H-16'').

¹³C-NMR (150 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)

174.7 (C-1), 161.6 (d, ¹J_{CF} = 242.5 Hz, C-21), 139.2 (C-6), 138.3 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz, C-18), 133.9 (C-12), 131.8 (C-11), 130.4 (C-8), 130.3 (C-9), 130.3 (d, ³J_{CF} = 8.0 Hz, C-19, C-23), 129.2 (C-13), 127.4 (C-10), 122.2 (C-7), 115.3 (d, ²J_{CF} = 21.0 Hz, C-20, C-22), 76.3 (C-14), 75.4 (C-5), 73.9 (C-15), 51.9 (C-25), 34.7 (C-16), 34.7 (C-4), 33.9 (C-2), 31.6 (C-17), 27.7 (C-24), 21.5 (C-3).

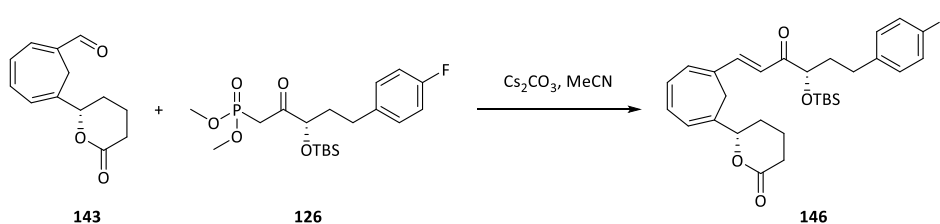
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3425 (m, br), 3028 (w), 2924 (s), 2851 (m), 1732 (s), 1509 (s), 1373 (m), 1220 (s), 1094 (s), 833 (m), 740 (m), 631 (s), 597 (m).

MS (ESI-HRMS)[C₂₅H₃₁FO₅Na]

ber.: 453.2048

gef.: 453.2048

[M+Na]⁺.Synthesen der C5-*nat*-Serie3.2.6.7 Synthese von (*S*)-6-(6-((*S,E*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-(*para*-fluorphenyl)-3-oxohex-1-en-1-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**146**)^[171]

Cäsiumcarbonat (377 mg, 1.16 mmol, 2.5 Äq.) wurde im Ölpumpenvakuum ausgeheizt und anschließend in 20 mL Acetonitril suspendiert. Hierzu wurde das Phosphonat **126** (484 mg, 1.16 mmol, 2.5 Äq.) gegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Aldehyd **143** (0.10 g, 0.46 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL Acetonitril zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 1 M Salzsäure wurde die Reaktion gequencht. Es wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wurde der Rückstand in 30 mL Toluol

aufgenommen und mit Natriumsulfat für 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Natriumsulfat wurde abgenutscht und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 2:1).

Ausbeute: 166 mg (0.325 mmol, 70%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.58 (PE/EE 2:1, DNPH).

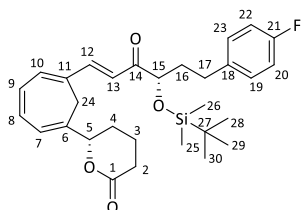
HPLC:

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 10% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 102 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.25 min, k = 18.75.

Drehwert:

[α]_D = +1,6° (c = 1.0, 24 °C, DCM).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.40 (dd, ³J_{HH} = 15.6 Hz, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, 1H, H-12), 7.16 – 7.11 (m, 2H, H-19, H-23), 6.98 – 6.92 (m, 2H, H-20, H-22), 6.87 (d, ³J_{HH} = 15.6 Hz, 1H, H-13), 6.70 – 6.61 (m, 2H, H-8, H-9), 6.56 (d, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1H, H-10), 6.27 (d, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1H, H-7), 4.84 – 4.79 (m, 1H, H-5), 4.25 (dd, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-15), 2.74 (d, ²J_{HH} = 13.6, 1H, H-24'), 2.70 – 2.61 (m, 2H, H-17), 2.58 (ddd, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-2'), 2.57 (d, ²J_{HH} = 13.6 Hz, 1H, H-24''), 2.53 – 2.42 (m, 1H, H-2''), 2.02 – 1.90 (m, 3H, H-4', H-16), 1.90 – 1.80 (m, 2H, H-3), 1.73 (dddd, ²J_{HH} = 13.7 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 1H, H-4''), 0.96 (s, 9H, H-28, H-29, H-30), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) (H-25, H-26).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

201.5 (C-14), 170.8 (C-1), 161.5 (d, ¹J_{CF} = 243.9 Hz, C-21), 144.9 (C-12), 137.3 (d, ⁴J_{CF} = 3.4 Hz, C-18), 135.2 (C-10), 134.3 (C-6), 132.8 (C-8), 130.6 (C-9), 130.5 (C-11), 129.9 (d, ³J_{CF} = 7.7 Hz, C-19, C-23), 123.7 (C-7), 121.0 (C-13), 115.3 (d, ²J_{CF} = 21.1 Hz, C-20, C-22), 82.4 (C-5), 78.1 (C-15), 37.3 (C-16), 30.6 (C-17), 29.5 (C-2), 27.6 (C-24), 27.2 (C-4), 26.0 (C-28, C-29, C-30), 18.4 (C-3), 18.4 (C-27), -4.5, -4.8 (C-25, C-26).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

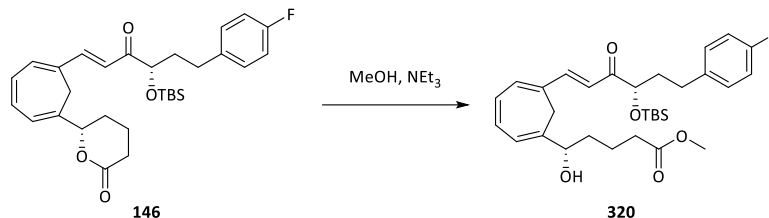
3014 (w), 2953 (m), 2927 (m), 2857 (m), 1739 (s), 1681 (w), 1583 (s), 1509 (s), 1462 (w), 1317 (w), 1233 (s), 1186 (m), 1158 (m), 1092 (m), 1043 (m), 970 (m), 931 (w), 836 (s), 779 (s), 745 (m), 668 (w), 624 (w), 610 (w), 593 (w), 582 (m).

MS (ESI-HRMS)

[C₃₀H₄₀FO₄SiNa]

ber.: 511.2675

gef.: 511.2684

[M+H]⁺.3.2.6.8 Synthese von (5*S*,15*S*)-15-(*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl)-17-(*para*-fluorphenyl)-6,11-methylen-14-oxo-LXB₄-methylester (**320**)

Das Lacton **146** (90 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL Methanol gelöst und mit Triethylamin (89 mg, 0.12 mL, 0.88 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 5:1).

Ausbeute: 94 mg (0.17 mmol, 98%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.35 (PE/EE 5:1, DNPH).

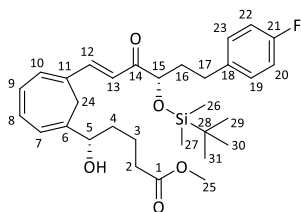
HPLC:

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 15% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 106 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.14 min, k = 5.80.

Drehwert:

[α]_D = +16.6° (c = 1.0, 18 °C, DCM).

**¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**

7.38 (dd, ³J_{HH} = 15.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, 1H, H-12), 7.15 – 7.11 (m, 2H, H-19, H-23), 6.98 (d, ³J_{HH} = 15.7 Hz, 1H, H-13), 6.97 – 6.92 (m, 2H, H-20, H-22), 6.65 (dd, ³J_{HH} = 11.0 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-8), 6.58 (dd, ³J_{HH} = 11.0 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1H, H-9), 6.53 (d, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1H, H-10), 6.21 (dd, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-7), 4.22 (dd, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 1H, H-15), 4.21 – 4.17 (m, 1H, H-5), 3.64 (s, 3H, H-25), 2.79 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-24'), 2.70 – 2.61 (m, 2H, H-17), 2.49 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-24''), 2.31 – 2.27 (m, 2H, H-2), 1.99 – 1.87 (m, 2H, H-16), 1.72 (d, ³J_{HH} = 3.0 Hz, 1H, OH), 1.70 – 1.55 (m, 4H, H-3, H-4), 0.97 (s, 9H, H-29, H-30, H-31), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) (H-26, H-27).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

201.9 (C-14), 174.0 (C-1), 161.4 (d, ¹J_{CF} = 243.3 Hz, C-21), 145.1 (C-12), 140.3 (C-6), 137.3 (d, ⁴J_{CF} = 3.0 Hz, C-18), 135.3 (C-10), 133.3 (C-8), 130.4 (C-11), 129.9 (d, ³J_{CF} = 7.8 Hz, C-19, C-23), 129.8 (C-9), 122.6 (C-7), 120.7 (C-13), 115.2 (d, ²J_{CF} = 21.0 Hz, C-20, C-22), 78.0 (C-15), 75.1 (C-5), 51.7 (C-25), 37.4 (C-16), 34.7 (C-4), 33.7 (C-2), 30.5 (C-17), 27.4 (C-24), 26.0 (C-29, C-30, C-31), 21.0 (C-3), 18.4 (C-28), -4.5, -4.8 (C-26, C-27).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3479 (m, br), 3012 (w), 2951 (m), 2931 (m), 2857 (m), 1737 (s), 1676 (m), 1579 (s), 1509 (s), 1460 (w), 1436 (m), 1360 (w), 1319 (m), 1253 (m), 1222 (s), 1157 (m), 1092 (s), 986 (m), 837 (s), 779 (s), 744 (m), 671 (w), 633 (w), 623 (w), 615 (w), 597 (w), 584 (w).

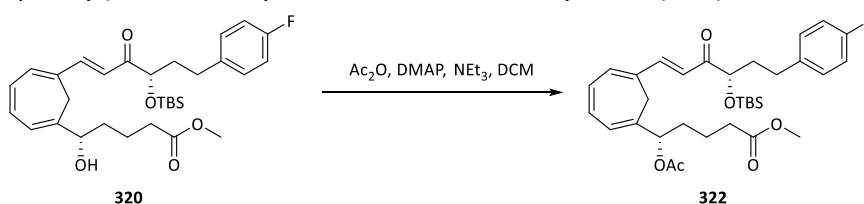
MS (ESI-HRMS)[C₃₁H₄₃FO₅SiNa]

ber.: 565.2756

gef.: 565.2756

[M+Na]⁺.

3.2.6.9 Synthese von (5*S*,15*S*)-5-(*O*-Acetyl)-15-(*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-17-(*para*-fluorphenyl)-6,11-methylen-14-oxo-LXB₄-methylester (**322**)



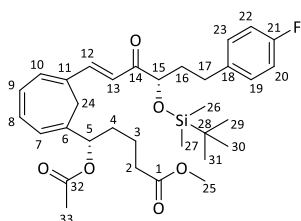
Der Alkohol **320** (90 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 mL DCM gelöst und mit Eiswasser gekühlt. Es wurde mit *N,N*-Dimethylaminopyridin (8 mg, 0.07 mmol, 0.4 Äq.) und Triethylamin (0.03 g, 0.03 mL, 0.3 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und dann Essigsäureanhydrid (0.03 g, 0.02 mL, 0.3 mmol, 1.5 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei 0 °C und dann 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser gequencht. Es wurde drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 95 mg (0.16 mmol, 98%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.54 (PE/EE 4:1, DNPH).

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}} = -5.9^\circ$ ($c = 1.0$, 18 °C, DCM).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.39 (dd, ³J_{HH} = 15.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, 1H, H-12), 7.17 – 7.09 (m, 2H, H-19, H-23), 7.00 (d, ³J_{HH} = 15.7 Hz, 1H, H-13), 6.98 – 6.91 (m, 2H, H-20, H-22), 6.65 – 6.57 (m, 2H, H-8, H-9), 6.53 (d, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-10), 6.21 (d, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-7), 5.27 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 1H, H-5), 4.24 (dd, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-15), 3.62 (s, 3H, H-25), 2.80 (d, ²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-24'), 2.73 – 2.61 (m, 2H, H-17), 2.48 (d, ²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-24''), 2.22 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-2), 2.03 (s, 3H, H-33), 2.02 – 1.88 (m, 2H, H-16), 1.80 – 1.70 (m, 1H, H-4'), 1.69 – 1.60 (m, 1H, H-4''), 1.60 – 1.50 (m, 1H, H-3'), 1.50 – 1.40 (m, 1H, H-3''), 0.98 (s, 9H, H-29, H-30, H-31), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) (H-26, H-27).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

201.9 (C-14), 173.5 (C-1), 170.1 (C-32), 161.4 (d, ¹J_{CF} = 243.7 Hz, C-21), 145.1 (C-12), 137.2 (d, ⁴J_{CF} = 3.0 Hz, C-18), 135.4 (C-10), 134.7 (C-6), 132.9 (C-8), 130.8 (C-11), 130.4 (C-9), 129.9 (d, ³J_{CF} = 7.8 Hz, C-19, C-23), 124.9 (C-7), 120.7 (C-13), 115.3 (d, ²J_{CF} = 21.0 Hz, C-20, C-22), 77.9 (C-15), 76.8 (C-5), 51.7 (C-25), 37.4 (C-16), 33.5 (C-2), 32.2 (C-4), 30.6 (C-17), 27.0 (C-24), 26.0 (C-29, C-30, C-31), 21.2 (C-33), 20.9 (C-3), 18.3 (C-28), -4.6, -4.9 (C-26, C-27).

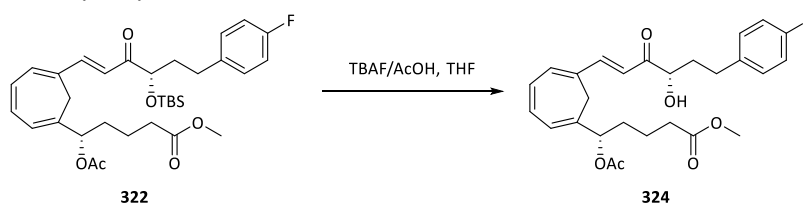
IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3018 (w), 2950 (m), 2855 (w), 1739 (s), 1679 (w), 1581 (m), 1509 (m), 1435 (w), 1368 (w), 1233 (s), 1093 (m), 1019 (w), 839 (s), 779 (m), 748 (s), 630 (w), 617 (w), 606 (w), 598 (w), 589 (m).

MS (ESI-HRMS)[C₃₃H₄₅FO₆SiNa]

ber.: 607.2861

gef.: 607.2861

[M+Na]⁺.3.2.6.10 Synthese von (5*S*,15*S*)-5-(*O*-Acetyl)-17-(*para*-fluorphenyl)-6,11-methylen-14-oxo-LXB₄-methylester (**324**)

Der Silylether **322** (0.090 g, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL THF gelöst und mit Eiswasser gekühlt. Hierzu wurde eine 1:1 Mischung aus Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 0.77 mL, 0.77 mmol, 5.0 Äq.) und Essigsäure (0.05 g, 0.04 mL, 0.8 mmol, 5.0 Äq.) in 3 mL THF getropft und 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 4:1).

Ausbeute: 63 mg (0.13 mmol, 87%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.16 (PE/EE 4:1, Vanillin).

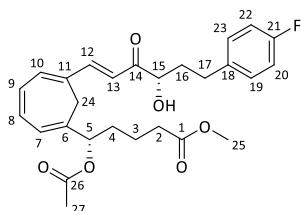
HPLC:

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 20% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 112 bar, UV 254 nm, $t_0 = 1.15$ min, $k = 7.33$.

Drehwert:

$[\alpha]_D = -59.3^\circ$ ($c = 1.0$, 18°C , DCM).

 **$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**

7.32 (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.7$ Hz, 1H, H-12), 7.22 – 7.16 (m, 2H, H-19, H-23), 7.00 – 6.93 (m, 2H, H-20, H-22), 6.66 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, 1H, H-8), 6.64 – 6.57 (m, 1H, H-9), 6.59 (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.7$ Hz, 1H, H-13), 6.51 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, 1H, H-10), 6.22 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, 1H, H-7), 5.27 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, 1H, H-5), 4.40 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ Hz, 1H, H-15), 3.78 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz, 1H, OH), 3.62 (s, 3H, H-25), 2.84 – 2.72 (m, 2H, H-17), 2.70 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Hz, 1H, H-24'), 2.47 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Hz, 1H, H-24''), 2.25 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 2H, H-2), 2.17 – 2.08 (m, 1H, H-16'), 2.02 (s, 3H, H-27), 1.87 – 1.80 (m, 1H, H-16''), 1.78 – 1.71 (m, 1H, H-4'), 1.70 – 1.63 (m, 1H, H-4''), 1.62 – 1.54 (m, 1H, H-3'), 1.54 – 1.46 (m, 1H, H-3'').

 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

200.8 (C-14), 173.7 (C-1), 170.2 (C-26), 161.5 (d, $^1J_{\text{CF}} = 243.8$ Hz, C-21), 145.6 (C-12), 137.0 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz, C-18), 135.8 (C-10), 135.2 (C-6), 133.5 (C-8), 130.2 (C-9), 130.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.8$ Hz, C-19, C-23), 129.7 (C-11), 124.4 (C-7), 120.7 (C-13), 115.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.2$ Hz, C-20, C-22), 76.4 (C-5), 74.7 (C-15), 51.8 (C-25), 36.5 (C-16), 33.4 (C-2), 32.3 (C-4), 30.5 (C-17), 27.4 (C-24), 21.2 (C-27), 21.0 (C-3).

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

3451 (w, br), 3023 (w), 2934 (w), 2854 (w), 1736 (s), 1680 (m), 1587 (s), 1509 (s), 1436 (m), 1370 (m), 1313 (m), 1234 (s), 1159 (w), 1045 (m), 984 (w), 835 (m), 748 (m), 633 (w), 623 (w), 608 (w), 600 (w).

MS (ESI-HRMS)

$[\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FO}_6\text{Na}]$

ber.: 493.1997

gef.: 493.2000

$[\text{M}+\text{Na}]^+$

Nebenprodukt: (5*S*)-5-(*O*-Acetyl)-17-(*para*-fluorphenyl)-6,11-methylen-14,15-dioxo-LXB₄-methylester (**326**)

Neben dem freien C15 Alkohol **324** konnte ebenfalls das Oxidationsprodukt **326** isoliert werden.

Ausbeute: 9.5 mg (0.020 mmol, 13%) in Form eines gelben Öls.

R_f-Wert: 0.35 (PE/EE 4:1, DNPH).

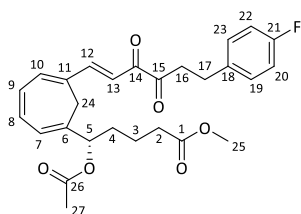
HPLC:

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 20% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 112 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.08 min, k = 2.43.

Drehwert:

[α]_D = -6.1° (c = 0.21, 18 °C, DCM).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.45 (dd, ³J_{HH} = 15.8 Hz, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, 1H, H-12), 7.19 – 7.13 (m, 3H, H-13, H-19, H-23), 7.00 – 6.94 (m, 2H, H-20, H-22), 6.67 (ddd, ³J_{HH} = 10.7 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1H, H-8), 6.64 – 6.59 (m, 1H, H-9), 6.61 – 6.57 (m, 1H, H-10), 6.23 (dd, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-7), 5.28 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 1H, H-5), 3.63 (s, 3H, H-25), 3.20 – 3.18 (m, 1H, H-16'), 3.18 – 3.16 (m, 1H, H-16''), 2.94 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-17), 2.80 (d, ²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-24'), 2.55 (d, ²J_{HH} = 13.4 Hz, 1H, H-24''), 2.29 – 2.25 (m, 2H, H-2), 2.02 (s, 3H, H-27), 1.82 – 1.74 (m, 1H, H-4'), 1.72 – 1.65 (m, 1H, H-4''), 1.63 – 1.54 (m, 1H, H-3'), 1.56 – 1.47 (m, 1H, H-3'').

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

200.3 (C-15), 187.1 (C-14), 173.7 (C-1), 170.3 (C-26), 161.6 (d, ¹J_{CF} = 244.3 Hz, C-21), 148.8 (C-12), 137.1 (C-10), 136.3 (d, ⁴J_{CF} = 3.1 Hz, C-18), 135.7 (C-6), 134.0 (C-8), 130.6 (C-11), 130.3 (C-9), 129.9 (d, ³J_{CF} = 7.9 Hz, C-19, C-23), 125.0 (C-7), 118.6 (C-13), 115.4 (d, ²J_{CF} = 21.0 Hz, C-20, C-22), 76.7 (C-5), 51.7 (C-25), 38.5 (C-16), 33.5 (C-2), 32.3 (C-4), 28.3 (C-17), 27.0 (C-24), 21.1 (C-27), 21.0 (C-3).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3014 (w), 2948 (m), 2926 (m), 1855 (w), 1736 (s), 1673 (w), 1579 (m), 1509 (s), 1436 (m), 1371 (m), 1235 (s), 1024 (m), 835 (m), 749 (m), 702 (w), 641 (w), 618 (w), 593 (w).

MS (ESI-HRMS)

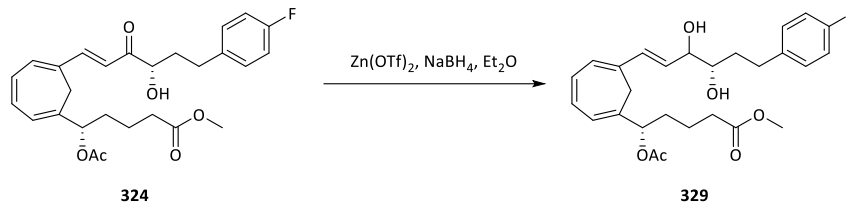
[C₂₇H₂₉FO₆Na]

ber.: 491.1840

gef.: 491.1843

[M+Na]⁺.

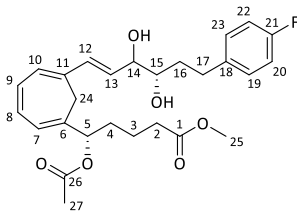
3.2.6.11 Synthese von (5*S*,14*R*/*S*,15*S*)-5-(*O*-Acetyl)-17-(*para*-fluorphenyl)-6,11-methylen-LXB₄-methylester (**329**)



Zink(II)-triflat (139 mg, 0.383 mmol, 4.0 Äq.) wurde im Ölpumpenvakuum ausgeheizt und anschließend in 2 mL Ether suspendiert. Das Hydroxyketon **324** (45 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktion auf 0 °C gekühlt. In die kalte Lösung wurde Natriumborhydrid (36 mg, 1.0 mmol, 10.0 Äq.) portionsweise zugegeben. Es wurde eine Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Kühlung entfernt und für zwei Stunden auf Raumtemperatur aufgetaut. Zur Aufarbeitung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer bei max. 30 °C Badtemperatur entfernt und die Apparatur mit Argon geflutet. Das Produkt wurde als Epimerengemisch im 4:1 Verhältnis erhalten und konnte ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden.

Ausbeute: 45 mg (0.38 mmol, quant.) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.14 (PE/EE 2:1, Vanillin).



Die Signale die getrennt voneinander integrierbar waren, wurden den einzelnen Diastereomeren mit **A** und **B** zugeordnet.

¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)

7.23 – 7.14 (m, 2H, H-19, H-23), 7.02 – 6.92 (m, 2H, H-20, H-22), 6.56 (dd, ³J_{HH} = 11.1 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-8), 6.51 (dd, ³J_{HH} = 11.1 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-9), 6.35 (d, ³J_{HH} = 15.7 Hz, 1H, H-12), 6.18 – 6.15 (m, 2H, H-7, H-10), 6.12 (dd, ³J_{HH} = 15.7 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 0.8H, H-13 **A**), 6.00 (dd, ³J_{HH} = 15.8 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 0.2H, H-13 **B**), 5.18 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-5), 4.12 (ddd, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 4.1 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz, 0.8H, H-14 **A**), 4.05 – 4.01 (m, 0.2H, H-14 **B**), 3.70 (dddd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz, ³J_{HH} = 3.6 Hz, 1H, H-15), 3.62 (s, 3H, H-25), 3.03 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-24'), 2.97 (d, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1H, C14-OH), 2.84 (ddd, ²J_{HH} = 14.2 Hz, ³J_{HH} = 9.8 Hz, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-17'), 2.66 (ddd, ²J_{HH} = 14.2 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 1H, H-17''), 2.47 (d, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 1H, C15-OH), 2.27 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-2), 2.05 (s, 3H, H-27), 2.07 – 2.01 (m, 1H, H-24''), 1.78 – 1.64 (m, 4H, H-4, H-16), 1.56 – 1.47 (m, 1H, H-3'), 1.44 – 1.35 (m, 1H, H-3'').

¹³C-NMR (150 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)

174.5 (C-1), 170.8 (C-26), 161.6 (d, ¹J_{CF} = 242.5 Hz, C-21), 138.4 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz, C-18), 134.0 (C-12), 133.7 (C-6), 131.5 (C-11), 130.6 (C-8), 130.3 (d, ³J_{CF} = 7.8 Hz, C-19, C-23), 130.0 (C-9), 129.2 (C-13), 127.4 (C-10), 124.0 (C-7), 115.3 (d, ²J_{CF} = 21.3 Hz, C-20, C-22), 77.5 (C-5), 76.3 (C-14), 73.8 (C-15), 51.9 (C-25), 35.0 (C-16), 33.8 (C-2), 32.3 (C-4), 31.6 (C-17), 27.7 (C-24), 21.4 (C-3), 21.4 (C-27).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3467 (m, br), 3006 (w), 2950 (m), 2927 (w), 2865 (w), 1735 (s), 1600 (w), 1509 (s), 1437 (m), 1371 (m), 1239 (s), 1159 (m), 1060 (m), 1022 (m), 970 (m), 834 (m), 745 (m), 639 (w), 615 (w), 593 (w).

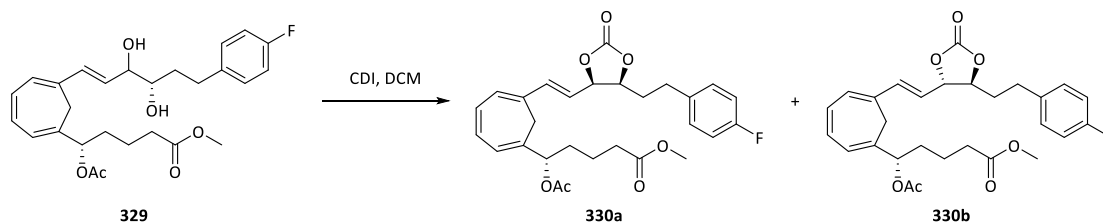
MS (ESI-HRMS)[C₂₇H₃₃FO₆Na]

ber.: 495.2153

gef.: 495.2146

[M+Na]⁺.

3.2.6.12 Synthese von (S)-5-Acetoxy-5-(6-((E)-2-((4R/S,5S)-5-(2-(para-fluorphenyl)ethyl)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-ethenyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-pentansäuremethylester (**330a/330b**)



Das Diol **329** (20 mg, 0.042 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 mL DCM gelöst und bei 0 °C mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (14 mg, 0.085 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser versetzt und mit 1 M Salzsäure schwach angesäuert. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer bei max. 30 °C Badtemperatur und unter Argon entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 4:1). Die Diastereomere wurden via HPLC getrennt.

Diastereomer 1: (S)-5-Acetoxy-5-(6-((E)-2-((4R,5S)-5-(2-(para-fluorphenyl)ethyl)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-ethenyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-pentansäuremethylester (**330a**)

Ausbeute: 11.6 mg (0.0233 mmol, 55%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.16 (PE/EE 4:1, Vanillin).

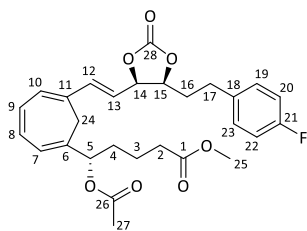
HPLC:

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 20% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 101 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.15 min, k = 10.00.

Drehwert:

[α]_D = +26.5° (c = 1.0, 18 °C, DCM).

**¹H-NMR** (600 MHz, C₆D₆) δ (ppm)

6.82 – 6.78 (m, 2H, H-19, H-23), 6.77 – 6.73 (m, 2H, H-20, H-22), 6.38 – 6.30 (m, 2H, H-8, H-9), 6.10 – 6.04 (m, 2H, H-7, H-12), 5.93 – 5.89 (m, 1H, H-10), 5.70 (dd, ³J_{HH} = 15.6 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, H-13), 5.34 (ddd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1H, H-5), 4.32 (dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, H-14), 3.85 (ddd, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 3.1 Hz, 1H, H-15), 3.33 (s, 3H, H-25), 2.68 (d, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-24'), 2.51 (ddd, ²J_{HH} = 13.8 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, H-17'), 2.30 (d, ²J_{HH} = 13.3 Hz, 1H, H-24''), 2.26 (dd, ²J_{HH} = 13.8 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-17''), 2.06 (td, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, 2H, H-2), 1.64 (s, 3H, H-27), 1.68 – 1.56 (m, 2H, H-4', H-16'), 1.55 – 1.48 (m, 1H, H-4''), 1.48 – 1.41 (m, 1H, H-3'), 1.41 – 1.33 (m, 1H, H-3''), 1.25 (dtd, ²J_{HH} = 14.1 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 3.1 Hz, 1H, H-16'').

¹³C-NMR (150 MHz, C₆D₆) δ (ppm)

173.0 (C-1), 169.7 (C-26), 162.0 (d, ¹J_{CF} = 243.8 Hz, C-21), 153.9 (C-28), 137.0 (C-12), 136.2 (d, ⁴J_{CF} = 3.1 Hz, C-18), 133.8 (C-6), 131.2 (C-8), 130.4 (d, ³J_{CF} = 7.7 Hz, C-19, C-23), 130.3 (C-9), 129.9 (C-11), 129.3 (C-10), 124.3 (C-7), 121.1 (C-13), 115.6 (d, ²J_{CF} = 21.1 Hz, C-20, C-22), 79.7 (C-14), 78.2 (C-15), 76.3 (C-5), 51.1 (C-25), 33.3 (C-2), 32.1 (C-16), 31.9 (C-4), 31.0 (C-17), 28.1 (C-24), 21.3 (C-3), 20.6 (C-27).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3018 (w), 2941 (w), 1802 (s), 1734 (s), 1634 (w), 1598 (w), 1509 (m), 1436 (w), 1368 (m), 1237 (s), 1168 (m), 1051 (m), 1024 (m), 973 (w), 835 (m), 749 (m), 647 (w), 630 (w), 609 (w), 594 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₂₈H₃₁FO₇Na]

ber.: 521.1946

gef.: 521.1949

[M+Na]⁺.

Diastereomer 2: (S)-5-Acetoxy-5-(6-((E)-2-((4S,5S)-5-(2-(para-fluorophenyl)ethyl)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-ethenyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-pentansäuremethylester (**330b**)

Ausbeute: 6.1 mg (0.012 mmol, 29%) in Form eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.24 (PE/EE 4:1, Vanillin).

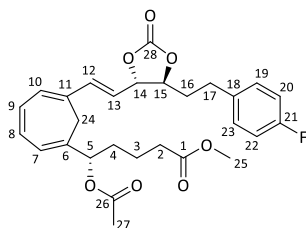
HPLC:

Nucleosil 50/5, 4.0 x 244 mm, 20% Ethylacetat/Hexan

2 mL/min, 101 bar, UV 254 nm, t₀ = 1.15 min, k = 4.50.

Drehwert:

$$[\alpha]_D = -22.3^\circ (c = 0.8, 20^\circ \text{C}, \text{DCM}).$$

**¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆) δ (ppm)**

6.84 – 6.77 (m, 2H, H-19, H-23), 6.76 – 6.71 (m, 2H, H-20, H-22), 6.41 – 6.28 (m, 2H, H-8, H-9), 6.09 – 6.05 (m, 1H, H-7), 5.98 (d, ³J_{HH} = 15.5 Hz, 1H, H-12), 5.91 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-10), 5.65 (dd, ³J_{HH} = 15.5 Hz, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H, H-13), 5.26 (dd, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1H, H-5), 4.05 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H, H-14), 3.85 (dt, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-15), 3.32 (s, 3H, H-25), 2.61 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-24'), 2.47 (dt, ²J_{HH} = 14.2 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-17'), 2.32 (dt, ²J_{HH} = 14.2 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1H, H-17''), 2.26 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H, H-24''), 2.03 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 2H, H-2), 1.68 (s, 3H, H-27), 1.65 – 1.58 (m, 1H, H-4'), 1.56 – 1.46 (m, 2H, H-3', H-4''), 1.46 – 1.38 (m, 3H, H-3'', H-16).

¹³C-NMR (150 MHz, C₆D₆) δ (ppm)

173.0 (C-1), 169.5 (C-26), 162.0 (d, ¹J_{CF} = 243.8 Hz, C-21), 153.9 (C-28), 137.6 (C-12), 136.2 (d, ⁴J_{CF} = 2.7 Hz, C-18), 134.6 (C-6), 131.4 (C-8), 130.2 (d, ³J_{CF} = 7.7 Hz, C-19, C-23), 130.0 (C-9), 129.7 (C-10), 129.5 (C-11), 123.9 (C-7), 123.4 (C-13), 115.6 (d, ²J_{CF} = 20.9 Hz, C-20, C-22), 83.0 (C-14), 80.8 (C-15), 76.2 (C-5), 51.2 (C-25), 34.5 (C-16), 33.3 (C-2), 32.5 (C-4), 30.6 (C-17), 27.8 (C-24), 21.2 (C-3), 20.6 (C-27).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

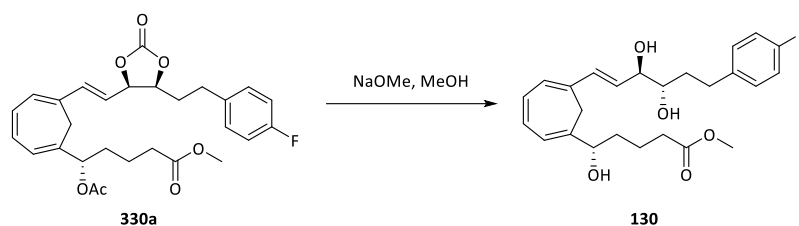
3021 (w), 2923 (w), 2851 (w), 1804 (s), 1734 (s), 1714 (s), 1509 (s), 1435 (m), 1363 (m), 1237 (s), 1197 (s), 1158 (m), 1045 (m), 829 (w), 742 (m), 722 (m), 603 (m).

MS (ESI-HRMS)[C₂₈H₃₁FO₇Na]

ber.: 521.1946

gef.: 521.1953

[M+Na]⁺.

3.2.6.13 Synthese von (5*S*,14*R*,15*S*)-17-(*para*-Fluorphenyl)-6,11-methylen-LXB₄-methyl-ester (**130**)

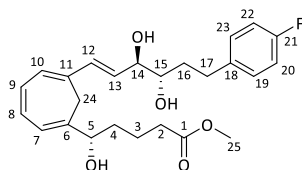
Das Carbonat **330a** (11.6 mg, 0.0233 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL Methanol gelöst und mit Eis gekühlt. Es wurde Natriummethanolat (0.5 M in Methanol, 0.23 mL, 0.12 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft und für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer bei max. 30 °C Badtemperatur entfernt und die Apparatur mit Argon geflutet. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 10.0 mg (0.0233 mmol, quant.) in Form eines blassgelben Öls.

R_f-Wert: 0.43 (PE/EE 1:2, Vanillin).

Drehwert:

$$[\alpha]_{\text{D}} = +31.4^{\circ} (c = 1.0, 20^{\circ}\text{C}, \text{DCM}).$$



¹H-NMR (600 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)

7.23 – 7.12 (m, 2H, H-19, H-23), 7.05 – 6.88 (m, 2H, H-20, H-22), 6.53 (dd, ³J_{HH} = 11.0 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-8), 6.49 (dd, ³J_{HH} = 11.0 Hz, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1H, H-9), 6.32 (d, ³J_{HH} = 15.7 Hz, 1H, H-12), 6.16 – 6.09 (m, 3H, H-7, H-10, H-13), 4.15 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 1H, H-5), 4.10 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 3.6 Hz, 1H, H-14), 3.69 (dt, ³J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 3.6 Hz, 1H, H-15), 3.62 (s, 3H, H-25), 3.01 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-24'), 2.83 (ddd, ²J_{HH} = 14.2 Hz, ³J_{HH} = 9.8 Hz, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-17'), 2.64 (ddd, ²J_{HH} = 14.2 Hz, ³J_{HH} = 9.6 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-17''), 2.29 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 2H, H-2), 2.19 (d, ³J_{HH} = 13.1 Hz, 1H, H-24''), 1.76 – 1.69 (m, 1H, H-16'), 1.69 – 1.63 (m, 1H, H-16''), 1.63 – 1.53 (m, 3H, H-3', H-4), 1.49 – 1.40 (m, 1H, H-3'').

¹³C-NMR (150 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)

174.8 (C-1), 161.6 (d, ¹J_{CF} = 242.2 Hz, C-21), 138.8 (C-6), 138.4 (d, ⁴J_{CF} = 3.1 Hz, C-18), 134.3 (C-12), 132.0 (C-11), 130.3 (C-8, C-9), 130.3 (d, ³J_{CF} = 7.8 Hz, C-19, C-23), 129.3 (C-13), 127.6 (C-10), 122.9 (C-7), 115.3 (d, ²J_{CF} = 20.9 Hz, C-20, C-22), 76.5 (C-14), 76.0 (C-5), 73.8 (C-15), 51.9 (C-25), 34.7 (C-16), 34.4 (C-4), 34.0 (C-2), 31.6 (C-17), 26.9 (C-24), 21.6 (C-3).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

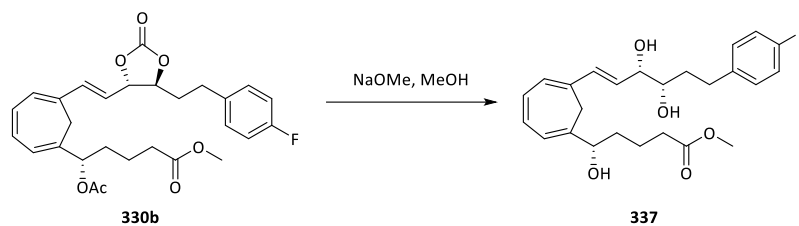
3412 (m, br), 3006 (w), 2948 (m), 2928 (m), 2855 (m), 1737 (s), 1601 (w), 1509 (s), 1437 (m), 1373 (m), 1244 (s), 1049 (s), 836 (m), 743 (m), 701 (m), 651 (w), 635 (w), 620 (w), 610 (m), 593 (m).

MS (ESI-HRMS)

[C₂₅H₃₁FO₅Na]

ber.: 453.2048

gef.: 453.2061

[M+Na]⁺.3.2.6.14 Synthese von 14-*epi*-(5*S*,14*S*,15*S*)-17-(*para*-Fluorphenyl)-6,11-methylen-LXB₄-methyl-ester (**337**)

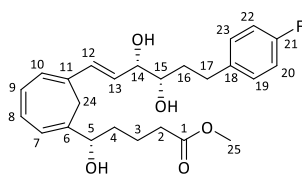
Das Carbonat **330b** (6.1 mg, 0.012 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL Methanol gelöst und mit Eis gekühlt. Es wurde Natriummethanolat (0.5 M in Methanol, 0.12 mL, 0.061 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft und anschließend für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer bei max. 30 °C Badtemperatur entfernt und die Apparatur mit Argon geflutet. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 4.4 mg (0.010 mmol, 84%) in Form eines blassgelben Öls.

R_f-Wert: 0.43 (PE/EE 1:2, Vanillin).

Drehwert:

$[\alpha]_D = -9.1^\circ$ ($c = 0.4$, 18 °C, DCM).

**¹H-NMR** (600 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)

7.20 – 7.12 (m, 2H, H-19, H-23), 7.00 – 6.93 (m, 2H, H-20, H-22), 6.54 – 6.50 (m, 2H, H-8, H-9), 6.35 (d, ³J_{HH} = 15.8 Hz, 1H, H-12), 6.18 – 6.12 (m, 2H, H-7, H-10), 6.01 (dd, ³J_{HH} = 15.8 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-13), 4.15 (dd, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-5), 4.02 (dd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-14), 3.62 (s, 3H, H-25), 3.55 – 3.48 (m, 1H, H-15), 2.83 (ddd, ²J_{HH} = 15.1 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 1H, H-17'), 2.70 (d, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H, H-24'), 2.63 (ddd, ²J_{HH} = 15.1 Hz, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H, H-17''), 2.40 (d, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H, H-24''), 2.30 – 2.25 (m, 2H, H-2), 1.79 – 1.70 (m, 1H, H-16'), 1.65 – 1.48 (m, 5H, H-3, H-4, H-16'').

¹³C-NMR (150 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm)

174.6 (C-1), 161.6 (d, ¹J_{CF} = 242.2 Hz, C-21), 139.1 (C-6), 138.4 (d, ⁴J_{CF} = 3.0 Hz, C-18), 133.6 (C-12), 131.7 (C-11), 130.5 (C-13), 130.4 (C-8), 130.3 (C-9), 130.2 (d, ³J_{CF} = 8.0 Hz, C-19, C-23), 127.4 (C-10), 122.2 (C-7), 115.3 (d, ²J_{CF} = 21.0 Hz, C-20, C-22), 76.5 (C-14), 75.4 (C-5), 74.1 (C-15), 51.9 (C-25), 35.3 (C-16), 34.6 (C-4), 33.9 (C-2), 31.4 (C-17), 27.7 (C-24), 21.4 (C-3).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3447 (mbr), 3014 (w), 2926 (m), 2855 (w), 1731 (s), 1509 (s), 1436 (w), 1220 (s), 1095 (s), 741 (m), 632 (m), 623 (m), 610 (m), 597 (s), 589 (m).

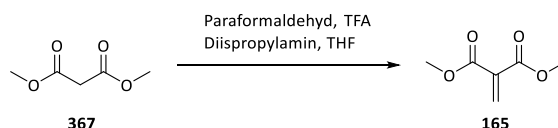
MS (ESI-HRMS)[C₂₅H₃₁FO₅Na]

ber.: 453.2048

gef.: 453.2046

[M+Na]⁺.

3.2.7 Synthesen von Reagenzien

3.2.7.1 Synthese von Dimethylmethylenmalonat (**165**)^[222]

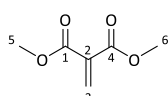
Dimethylmalonat (**367**) (5.00 g, 37.9 mmol, 1.0 Äq.), Diisopropylamin (3.83 g, 5.32 mL, 37.8 mmol, 1.0 Äq.) und Trifluoressigsäure (4.75 g, 3.21 mL, 41.6 mmol, 1.1 Äq.) wurden in 30 mL THF gelöst. Hierzu wurde Paraformaldehyd (2.27 g, 75.7 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Suspension für zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Es wurde erneut Paraformaldehyd (2.27 g, 75.7 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und für sechs weitere Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das THF im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen und in einen Scheidetrichter filtriert. Die organische Phase wurde zwei Mal mit 1 M Salzsäure gewaschen. Die sauren Waschphasen wurden zwei Mal mit Diethylether rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der gelbe ölige Rückstand wurde im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 1.70 g (11.8 mmol, 31%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

Siedetemperatur:

Sdp.: 35 – 50 °C (0.88 – 1.20 mbar).

Lit.:^[222] Sdp.: 45 – 50 °C (1.0 – 1.5 mbar).

**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

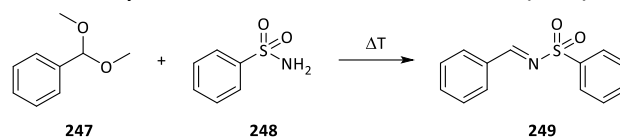
6.60 (s, 2H, H-3), 3.85 (s, 6H, H-5, H-6).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3006 (w), 2957 (w), 1737 (s), 1439 (m), 1398 (w), 1338 (m), 1244 (s), 1196 (m), 1129 (s), 1048 (w),
992 (m), 889 (w), 838 (w), 804 (w), 716 (w), 621 (w), 591 (w).

Literaturbekannte Substanz.^[222]

3.2.7.2 Synthese von *N*-Benzyliden-benzolsulfonsäureamid (**249**)^[223]



In einem 50 mL Kolben, welcher an eine Kurzweg-Destillationsbrücke angeschlossen war, wurde das Dimethylacetal **247** (10.0 g, 9.86 mL, 65.7 mmol, 1.0 Äq.) zusammen mit Benzolsulfonsäureamid (**248**) (10.33 g, 65.71 mmol, 1.0 Äq.) auf 165 °C erhitzt, bis kein Methanol mehr abdestillierte. Nach etwa drei Stunden wurde die Vorlage geleert, die Heizquelle entfernt und die noch warme Apparatur mit der Ölpumpe vorsichtig evakuiert, um unumgesetztes Dimethylacetal **247** zu entfernen. Der erkaltete Rückstand wurde in etwa 50 mL DCM gelöst und mit der dreifachen Menge Petrolether überschichtet. Das Produkt kristallisiert über Nacht im Kühlschrank bei 8 °C aus. Die Kristalle wurden abgesaugt und mit Petrolether gewaschen. Aus der Mutterlauge konnte eine weitere Produktfraktion durch Entfernung des Lösemittels und erneuter Fällung gewonnen werden.

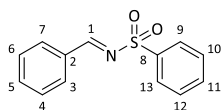
Ausbeute: 13.70 g (55.85 mmol, 85%) in Form farbloser bis gelblicher Plättchen.

R_f-Wert: 0.52 (PE/EE 10:1, Cer).

Schmelzbereich:

Smp.: 78 – 79 °C

Lit.:^[223] Smp.: 82 – 83 °C.



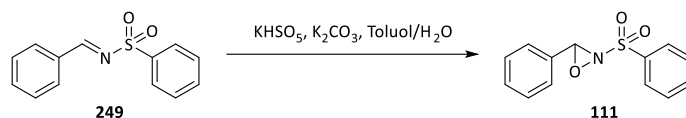
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

9.06 (s, 1H, H-1), 8.07 – 7.97 (m, 2H, H-9, H-13), 7.97 – 7.89 (m, 2H, H-3, H-7), 7.67 – 7.45 (m, 6H, H-4, H-5, H-6, H-10, H-11, H-12).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3018 (w), 2928 (w), 2857 (w), 1731 (s), 1598 (m), 1571 (m), 1449 (m), 1329 (m), 1159 (s), 1089 (m),
997 (w), 912 (w), 863 (w), 795 (m), 754 (m), 688 (m), 633 (w), 617 (w), 583 (w).

Literaturbekannte Substanz.^[223]

3.2.7.3 Synthese von 3-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)-1,2-oxaziridin (**111**)^[149]

Zu einer Lösung des Sulfonimids **249** (4.00 g, 16.3 mmol, 1.0 Äq.) in 160 mL Toluol wurde eine Lösung von Kaliumcarbonat (18.95 g, 137.1 mmol, 8.4 Äq.) in 80 mL Wasser gegeben. Das Zwei-Phasen-Gemisch wurde kräftig mit dem KPG-Rührer gerührt. Hierzu wurde Kaliumhydrogenperoxomonosulfat (6.59 g, 39.2 mmol, 2.4 Äq.) in 80 mL Wasser getropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zwei Mal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10%iger Natriumsulfit-Lösung, Wasser und Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 30 °C entfernt. Der ölige Rückstand wurde im Ölpumpenvakuum von verbleibenden Lösemittelresten befreit, wobei er kristallisierte. Die Kristalle wurden mit Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

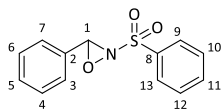
Ausbeute: 3.79 g (14.5 mmol, 89%) in Form farbloser bis leicht gelblicher Kristalle.

R_f-Wert: 0.39 (PE/EE 10:1, Cer).

Schmelzbereich:

Smp.: 90 – 91 °C

Lit.:^[223] Smp.: 96 – 97 °C.



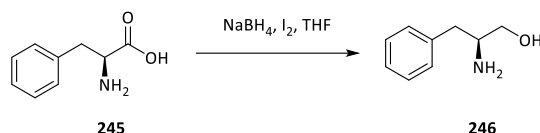
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

8.13 – 8.01 (m, 2H, H-9, H-13), 7.83 – 7.72 (m, 1H, H-11), 7.69 – 7.60 (m, 2H, H-10, H-12), 7.53 – 7.34 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7), 5.50 (s, 1H, H-1).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3411 (w, br), 3067 (w), 2925 (w), 2852 (w), 1701 (w), 1584 (w), 1449 (m), 1388 (w), 1351 (s), 1314 (w), 1296 (w), 1240 (w), 1171 (s), 1132 (w), 1088 (m), 1041 (w), 1024 (w), 998 (w), 909 (w), 837 (w), 783 (m), 730 (s), 702 (m), 688 (s), 648 (w), 627 (w), 616 (w), 595 (m).

Literaturbekannte Substanz.^[223]

3.2.7.4 Synthese von (*S*)-Phenylalaninol (**246**)^[143]

In einem 4-Liter-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter wurde Natriumborhydrid (68.73 g, 1.817 mol, 3.0 Äq.) in einem Liter THF suspendiert und unter Eiskühlung mit einer Lösung aus L-Phenylalanin (**245**) (100.0 g, 0.6056 mol, 1.0 Äq.) in 500 mL THF versetzt. Nachdem die Gasentwicklung abgenommen hatte, wurde Iod (153.7 g, 0.6056 mol, 1.0 Äq.) in 500 mL THF ebenfalls unter Eiskühlung zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde unter Eiskühlung mit etwa 500 mL Methanol versetzt, bis die Suspension eine klare Lösung ergeben hat. Dann wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in einem Liter 20%iger Natronlauge aufgenommen und für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Lösung wurde im Anschluss in vier Portionen aufgeteilt und jeweils auf einen Liter mit Wasser verdünnt. Die wässrigen Phasen wurden jeweils drei Mal mit DCM extrahiert. Alle organischen Phasen wurden vereinigt, mit Wasser und Brine gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der kristalline Rückstand aus Essigester/Pentan umkristallisiert.

Ausbeute: 48.68 g (0.3219 mol, 53%) in Form farbloser pudriger Kristalle.

R_f-Wert: 0.19 (EE/MeOH 3:1, KMnO₄).

Schmelzbereich:

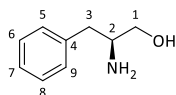
Smp.: 86 – 89 °C

Lit.:^[142] Smp.: 89.5 – 91.5 °C.

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}} = -15.7^{\circ}$ ($c = 1.0$, 22 °C, DCM).

Lit.:^[142] $[\alpha]_{\text{D}} = -24.7^{\circ}$ ($c = 1.0$, 22 °C, EtOH).

**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.34 – 7.28 (m, 2H, H-6, H-8), 7.25 – 7.17 (m, 3H, H-5, H-7, H-9), 3.64 (dd, ²J_{HH} = 10.6 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz, 1H, H-1'), 3.38 (dd, ²J_{HH} = 10.6 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, H-1''), 3.13 (dddd, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz, 1H, H-2), 2.80 (dd, ²J_{HH} = 13.5 Hz, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 1H, H-3'), 2.53 (dd, ²J_{HH} = 13.5 Hz, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1H, H-3''), 1.73 (s, 3H, OH, NH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

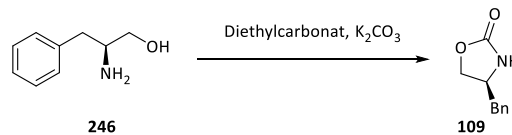
138.8 (C-4), 129.3 (C-5, C-9), 128.7 (C-6, C-8), 126.6 (C-7), 66.6 (C-1), 54.3 (C-2), 41.2 (C-3).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3350 (m, br), 3026 (m), 2925 (m), 2855 (m), 1583 (m), 1495 (m), 1454 (m), 1363 (w), 1057 (s), 951 (w), 833 (w), 745 (s), 700 (s), 644 (w), 615 (w), 592 (w).

Literaturbekannte Substanz.^[142]

3.2.7.5 Synthese von (S)-4-Benzyl-oxazolidin-2-on (**109**)^[142]



In einem 250 mL Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Vigreux-Kolonnen und aufgesetzter Crigée-Destillationsbrücke wurde L-Phenylalaninol (**246**) (48.00 g, 0.3178 mol, 1.0 Äq.) in Diethylcarbonat (75.05 g, 77.37 mL, 0.6353 mol, 2.0 Äq.) suspendiert. Es wurde Kaliumcarbonat (43.90 g, 0.3178 mol, 1.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf 130 – 140 °C erhitzt. Nach 2.5 Stunden ging kein Ethanol mehr über und die Reaktion wurde beendet. Es wurde mit 300 mL DCM verdünnt und von unlöslichen Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde aus Essigester/Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 39.92 g (0.2253 mol, 71%) in Form farbloser pudriger Kristalle.

R_f-Wert: 0.38 (PE/EE 1:1, Cer).

Schmelzbereich:

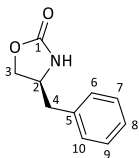
Smp.: 87 – 88 °C

Lit.:^[142] Smp.: 87.0 – 88.5 °C.

Drehwert:

$[\alpha]_D = -54.7^\circ$ ($c = 1.0$, 20 °C, DCM).

Lit.:^[142] $[\alpha]_D = +4.9^\circ$ ($c = 1.1$, 22 °C, EtOH).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.38 – 7.32 (m, 2H, H-6, H-10), 7.31 – 7.27 (m, 1H, H-8), 7.21 – 7.15 (m, 2H, H-7, H-9), 5.17 (s, 1H, NH), 4.48 (dd, ²J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-3'), 4.16 (dd, ²J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, H-3''), 4.09 (tdd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ³J_{HH} = 1.0 Hz, 1H, H-2), 2.90 (dd, ²J_{HH} = 13.6 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-4'), 2.84 (dd, ²J_{HH} = 13.6 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-4'').

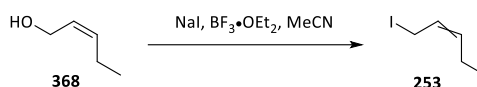
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

159.1 (C-1), 136.1 (C-5), 129.2 (C-7, C-9), 129.1 (C-6, C-10), 127.5 (C-8), 69.8 (C-3), 53.9 (C-2), 41.7 (C-4).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3283 (w, br), 3028 (w), 2917 (w), 1745 (s), 1591 (m), 1517 (w), 1498 (m), 1479 (m), 1454 (m), 1407 (m), 1335 (m), 1290 (m), 1241 (m), 1110 (m), 1063 (w), 1025 (m), 938 (m), 853 (w), 701 (s), 630 (m), 602 (m).

Literaturbekannte Substanz.^[142]

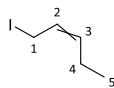
3.2.7.6 Synthese von (*E/Z*)-1-Iodpent-2-en (**253**)^[151]

Natriumiodid (34.81 g, 0.2322 mol, 2.0 Äq.) wurde in 300 mL Acetonitril gelöst. Hierzu wurde der Alkohol **368** (10.00 g, 0.1161 mol, 1.0 Äq.) gegeben und auf 0 °C gekühlt. In die kalte Lösung wurde Bortrifluorid-Etherat (32.96 g, 29.43 mL, 0.2322 mol, 2.0 Äq.) langsam zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Natriumthiosulfat-Lösung und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequencht. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Acetonitril extrahiert. Anschließend wurden alle vereinigten Acetonitril-Phasen mit Pentan fünf Mal extrahiert. Die Pentan-Phasen wurden vereinigt und das Lösemittel abdestilliert. Der Rückstand wurde über eine Vakuumdestillation gereinigt. Das Produkt isomerisierte während der Destillation fast vollständig in das *E*-Isomer. Für die weiteren Umsetzungen wurde das erhaltene Isomerengemisch eingesetzt.

Ausbeute: 15.13 g (77.18 mmol, 66%) in Form einer gelben Flüssigkeit.

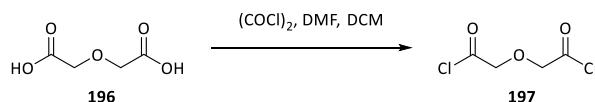
R_f-Wert: 0.77 (PE/EE 20:1, KMnO₄).

Siedebereich: 42 – 44 °C (9 mbar).

**¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

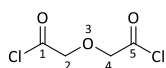
5.82 – 5.63 (m, 2H, H-2, H-3), 3.91 – 3.86 (m, 2H, H-1), 2.20 – 1.99 (m, 2H, H-4), 0.98 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 3H, H-5).

Literaturbekannte Substanz.^[151]

3.2.7.7 Synthese von Diglykolsäuredichlorid (**197**)^[224]

Diglykolsäure (**196**) (0.75 g, 5.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 25 mL DCM suspendiert. Bei Raumtemperatur wurden Oxalylchlorid (2.84 g, 1.92 mL, 22.4 mmol, 4.0 Äq.) und 3 Tropfen DMF zugegeben und gerührt. Nach zwei Stunden wurden erneut 3 Tropfen DMF zugegeben und es wurde für weitere zwei Stunden gerührt. Nachdem der gesamte Feststoff in Lösung gegangen war, wurden das Lösemittel und überschüssiges Oxalylchlorid am Rotationsverdampfer entfernt. Die Belüftung der Apparatur erfolgte über die Schlenklinie mit Argon. Der Rückstand wurde nicht weiter gereinigt.

Ausbeute: 0.92 g (5.4 mmol, 96%) in Form eines gelben Öls.



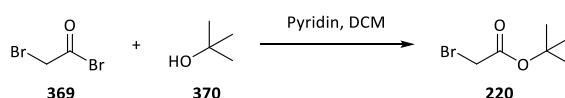
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆) δ (ppm)

3.47 (s, 4H, H-2, H-4).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

2923 (w), 1800 (s), 1670 (w), 1410 (w), 1333 (w), 1255 (m), 1237 (m), 1155 (s), 1083 (m), 1042 (w), 937 (s), 826 (w), 766 (s), 667 (w), 630 (w), 612 (w), 601 (w), 593 (w).

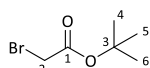
Literaturbekannte Substanz.^[225]

3.2.7.8 Synthese von Bromessigsäure-*tert*-butylester (**220**)^[134]

tert-Butanol (**370**) (8.813 g, 11.16 mL, 0.1189 mol, 12.0 Äq.) wurde in 60 mL DCM gelöst und mit trockenem Pyridin (1.18 g, 1.20 mL, 14.9 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Es wurde mit Eis gekühlt und langsam Bromoacetyl bromid (**369**) (2.0 g, 0.86 mL, 9.9 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft. Es wurde drei Stunden bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 1 M Salzsäure und Brine gewaschen. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 1.54 g (7.89 mmol, 79%) in Form einer blassgelben Flüssigkeit.

R_f-Wert: 0.86 (PE/EE 10:1, Cer).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

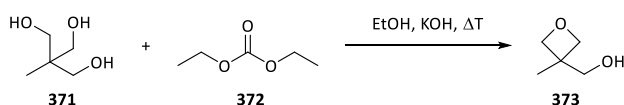
3.75 (s, 2H, H-2), 1.48 (s, 9H, H-4, H-5, H-6).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

166.4 (C-1), 83.0 (C-3), 28.0 (C-4, C-5, C-6), 27.8 (C-2).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

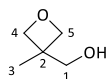
2934 (w), 1714 (s), 1396 (m), 1370 (m), 1293 (m), 1157 (m), 1101 (m), 841 (w), 721 (s), 613 (w).

Literaturbekannte Substanz.^[134]3.2.7.9 Synthese von 3-Hydroxymethyl-3-methyl-oxetan (**373**)^[132]

Das Triol **371** (100.0 g, 0.8323 mol, 1.0 Äq.) wurde mit Diethylcarbonat (**372**) (98.32 g, 100.7 mL, 0.8323 mol, 1.0 Äq.), Kaliumhydroxid (0.934 g, 16.6 mmol, 0.02 Äq.) und 1 mL Ethanol auf 140 °C erhitzt, bis sich eine homogene Lösung ergab. Anschließend wurde die Reaktionslösung zwei Stunden refluxiert. Danach wurde Ethanol bei Normaldruck entfernt und im Anschluss das Produkt im Vakuum über eine kurze Kolonne destilliert.

Ausbeute: 11.8 g (0.110 mol, 13%) in Form einer farblosen Flüssigkeit.**Siedetemperatur:**

Sdp.: 52 – 78 °C (10 – 15 mbar).

Lit.:^[132] Sdp.: 105 – 107 °C (13 mbar).**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)4.51 (d, ²J_{HH} = 5.9 Hz, 2H, H-4', H-5'), 4.39 (d, ²J_{HH} = 5.9 Hz, 2H, H-4'', H-5''), 3.71 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 2H, H-1), 1.98 – 1.88 (m, 1H, OH), 1.30 (s, 3H, H-3).**¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

79.8 (C-4, C-5), 68.2 (C-1), 40.9 (C-2), 20.8 (C-3).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

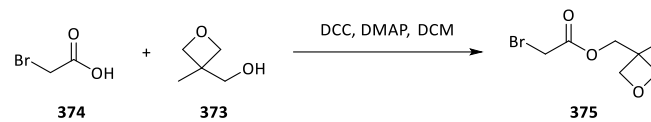
3420 (m, br), 2957 (m), 2931 (m), 2872 (s), 1454 (w), 1144 (w), 1047 (s), 972 (s), 931 (m), 831 (m), 683 (w), 638 (w), 623 (w), 601 (w), 587 (w).

MS (ESI-HRMS)[C₅H₁₁O₂]

ber.: 103.0754

gef.: 103.0748

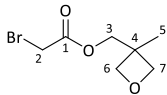
[M+H]⁺.Literaturbekannte Substanz.^[132]

3.2.7.10 Synthese von Bromessigsäure-(((3-methyl-oxetan)-3-yl)-methyl)ester (**375**)^[133]

Das Oxetan **373** (0.120 g, 1.17 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Bromessigsäure (**374**) (0.180 g, 1.29 mmol, 1.1 Äq.) und *N,N*-Dimethylaminopyridin (14 mg, 0.12 mmol, 0.1 Äq.) in 20 mL DCM gelöst und mit Eis gekühlt. Bei 0 °C wurde Dicyclohexylcarbodiimid (0.29 g, 1.4 mmol, 1.2 Äq.) in 10 mL DCM zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt und taute dabei auf Raumtemperatur auf. Am nächsten Tag wurde über Kieselgur abfiltriert und mit DCM nachgespült. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch getrennt (Laufmittel PE/EE 2:1).

Ausbeute: 213 mg (0.954 mmol, 81%) in Form einer blassgelben Flüssigkeit.

R_f-Wert: 0.48 (PE/EE 2:1, Vanillin).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

4.53 (d, ²J_{HH} = 6.1 Hz, 2H, H-6', H-7'), 4.40 (d, ²J_{HH} = 6.1 Hz, 2H, H-6'', H-7''), 4.28 (s, 2H, H-3), 3.88 (s, 2H, H-2), 1.36 (s, 3H, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

167.5 (C-1), 79.5 (C-6, C-7), 70.4 (C-3), 39.3 (C-4), 25.6 (C-2), 21.2 (C-5).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3459 (w, br), 3024 (w), 2935 (m), 2872 (m), 1738 (s), 1601 (w), 1493 (m), 1453 (m), 1376 (w), 1285 (s), 1163 (m), 1109 (m), 980 (s), 915 (w), 835 (m), 729 (m), 699 (m), 651 (w), 599 (w), 590 (w).

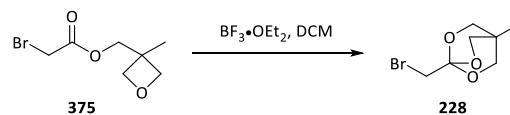
MS (ESI-HRMS)

[C₇H₁₂BrO₃]

ber.: 222.9965

gef.: 222.9965

[M+H]⁺.

3.2.7.11 Synthese von 1-(Bromomethyl)-4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan (**228**)^[133]

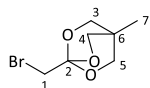
Der Bromessigsäureester **375** (0.21 g, 0.94 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL DCM gelöst und mit Eis gekühlt. Bei 0 °C wurde Bortrifluorid-Etherat (0.01 g, 0.01 mL, 0.09 mmol, 0.1 Äq.) in 2 mL DCM zugetropft. Die Reaktion wurde eine Stunde bei 0 °C und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor Triethylamin (0.02 g, 0.02 mL, 0.2 mmol, 0.2 Äq.) zugegeben wurde. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in ges. Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen. Es wurde drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und Brine gewaschen und über

3. Experimenteller Teil

Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 0.20 g (0.91 mmol, 96%) in Form einer gelben Flüssigkeit.

R_f-Wert: 0.80 (PE/EE 2:1, Cer).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

3.97 (s, 6H, H-3, H-4, H-5), 3.38 (s, 2H, H-1), 0.83 (s, 3H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

106.8 (C-2), 73.2 (C-3, C-4, C-5), 32.0 (C-1), 30.8 (C-6), 14.4 (C-7).

IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)

3548 (w), 3024 (w), 2937 (w), 2875 (w), 1739 (w), 1468 (w), 1421 (w), 1351 (s), 1225 (w), 1173 (s), 1047 (m), 1000 (m), 974 (m), 952 (s), 914 (m), 822 (m), 781 (w), 711 (w), 666 (w), 633 (w), 615 (w), 604 (w).

MS (ESI-HRMS)

[C₇H₁₂BrO₃]

ber.: 222.9965

gef.: 222.9963

[M+H]⁺.

4. Verzeichnisse

4.1 Literaturverzeichnis

- [1] L. Ferrero-Miliani, O. H. Nielsen, P. S. Andersen, S. E. Girardin, *Clin. Exp. Immunol.* **2007**, *147*, 227–235.
- [2] L. Chen, H. Deng, H. Cui, J. Fang, Z. Zuo, J. Deng, Y. Li, X. Wang, L. Zhao, *Oncotarget* **2018**, *9*, 7204–7218.
- [3] R. Medzhitov, *Cell* **2010**, *140*, 771–776.
- [4] O. Takeuchi, S. Akira, *Cell* **2010**, *140*, 805–820.
- [5] P. Libby, *Nutr. Rev.* **2007**, *65*, 140–146.
- [6] C. N. Serhan, N. Chiang, T. E. van Dyke, *Nat. Rev. Immunol.* **2008**, *8*, 349–361.
- [7] C. Nathan, A. Ding, *Cell* **2010**, *140*, 871–882.
- [8] C. N. Serhan, *Histochem Cell Biol* **2004**, *122*, 305–321.
- [9] A. Ortega-Gómez, M. Perretti, O. Soehnlein, *EMBO Mol. Med.* **2013**, *5*, 661–674.
- [10] C. N. Serhan, J. Savill, *Nat. Immunol.* **2005**, *6*, 1191–1197.
- [11] G. Canny, O. Levy, G. T. Furuta, S. Narravula-Alipati, R. B. Sisson, C. N. Serhan, S. P. Colgan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 3902–3907.
- [12] C. N. Serhan, *Nature* **2014**, *510*, 92–101.
- [13] P. C. Norris, A. C. Skulas-Ray, I. Riley, C. K. Richter, P. M. Kris-Etherton, G. L. Jensen, C. N. Serhan, K. R. Maddipati, *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 18050.
- [14] J. A. Chandrasekharan, N. Sharma-Walia, *J. Inflamm. Res.* **2015**, *8*, 181–192.
- [15] C. N. Serhan, M. Hamberg, B. Samuelsson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, *118*, 943–949.
- [16] B. Buchmann, H. Rehwinkel in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2000**.
- [17] C. N. Serhan, M. Hamberg, B. Samuelsson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, *81*, 5335–5339.
- [18] A. Cruz, À. González-Lafont, J. M. Lluch, *J. Phys. Chem. B* **2020**, *124*, 11406–11418.
- [19] S. Yamamoto in *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Elsevier, **1999**, S. 255–271.
- [20] W. L. Smith, R. C. Murphy in *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*, Elsevier, **2008**, S. 331–362.
- [21] A. L. Johnson, K. Z. Edson, R. A. Totah, A. E. Rettie, *Adv. Pharmacol.* **2015**, *74*, 223–262.
- [22] E. A. Dennis, P. C. Norris, *Nat. Rev. Immunol.* **2015**, *15*, 511–523.
- [23] F. Marks, *Biol. i. u. Z.* **2000**, *30*, 342–353.
- [24] C. A. Loynes, J. A. Lee, A. L. Robertson, M. J. Steel, F. Ellett, Y. Feng, B. D. Levy, M. K. B. Whyte, S. A. Renshaw, *Sci. Adv.* **2018**, *4*, 1–13.
- [25] C. N. Serhan, *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids* **2005**, *73*, 141–162.
- [26] T. R. Pettitt, A. F. Rowley, C. J. Secombes, *FEBS Lett.* **1989**, *259*, 168–170.

- [27] T. Puustinen, S. E. Webber, K. C. Nicolaou, J. Haeggström, C. N. Serhan, B. Samuelsson, *FEBS Lett.* **1986**, *207*, 127–132.
- [28] C. N. Serhan, M. Hamberg, B. Samuelsson, J. Morris, D. G. Wishka, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 1983–1987.
- [29] C. N. Serhan, K. A. Sheppard, *J. Clin. Invest.* **1990**, *85*, 772–780.
- [30] K. C. Nicolaou, J. Y. Ramphal, N. A. Petasis, C. N. Serhan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1100–1116.
- [31] M. Romano, X. S. Chen, Y. Takahashi, S. Yamamoto, C. D. Funk, C. N. Serhan, *Biochem. J.* **1993**, *296*, 127–133.
- [32] A. R. Green, C. Freedman, J. Tena, B. E. Tourdot, B. Liu, M. Holinstat, T. R. Holman, *Biochemistry* **2018**, *57*, 6726–6734.
- [33] H. Kühn, R. Wiesner, L. Alder, B. J. Fitzsimmons, J. Rokach, A. R. Brash, *Eur. J. Biochem.* **1987**, *169*, 593–601.
- [34] J. Clària, C. N. Serhan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 9475–9479.
- [35] N. Chiang, M. Arita, C. N. Serhan, *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids* **2005**, *73*, 163–177.
- [36] I. Livne-Bar, J. Wei, H.-H. Liu, S. Alqawlaq, G.-J. Won, A. Tuccitto, K. Gronert, J. G. Flanagan, J. M. Sivak, *J. Clin. Invest.* **2017**, *127*, 4403–4414.
- [37] I. M. Fierro, C. N. Serhan, *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2001**, *34*, 555–566.
- [38] B. D. Levy, C. N. Serhan in *Pathobiology of Human Disease*, Elsevier, **2014**, S. 332–348.
- [39] T. H. Lee, C. E. Horton, U. Kyan-Aung, D. Haskard, A. E. G. Crea, B. W. Spur, *Clin. Sci.* **1989**, *77*, 195–203.
- [40] G. K. Popov, A. S. Nekrasov, A. L. Khshivo, A. G. Pochinskii, V. Z. Lankin, A. M. Vikhert, *Bull. Exp. Biol. Med.* **1989**, *107*, 93–95.
- [41] B. S. Beckman, B. P. Despinasse, L. Spriggs, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1992**, *201*, 169–173.
- [42] S. Sri Kantha, H. Matsumura, E. Kubo, K. Kawase, R. Takahata, C. N. Serhan, O. Hayaishi, *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids* **1994**, *51*, 87–93.
- [43] M. Romano, J. F. Maddox, C. N. Serhan, *J. Immunol.* **1996**, *157*, 2149–2154.
- [44] N. Chiang, C. N. Serhan, S.-E. Dahlén, J. M. Drazen, D. W. P. Hay, G. E. Rovati, T. Shimizu, T. Yokomizo, C. Brink, *Pharmacol. Rev.* **2006**, *58*, 463–487.
- [45] S.-E. Dahlén, C. N. Serhan in *Lipoxygenases and their Products*, Elsevier, **1991**, S. 235–276.
- [46] L. Simchowicz, S. Fiore, C. N. Serhan, *Am. J. Physiol.* **1994**, *267*, 1525–1534.
- [47] S. G. Dakin, R. A. Colas, K. Wheway, B. Watkins, L. Appleton, J. Rees, S. Gwilym, C. Little, J. Dalli, A. J. Carr, *Am. J. Pathol.* **2019**, *189*, 2258–2268.
- [48] L. Karra, O. Haworth, R. Priluck, B. D. Levy, F. Levi-Schaffer, *Mucosal Immunol.* **2015**, *8*, 852–862.
- [49] K. Okada, T. Hosooka, M. Shinohara, W. Ogawa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2018**, *505*, 29–35.
- [50] N. Kim, K. L. Lannan, T. H. Thatcher, S. J. Pollock, C. F. Woeller, R. P. Phipps, *J. Immunol.* **2018**, *201*, 3343–3351.

- [51] J. F. Maddox, C. N. Serhan, *J. Exp. Med.* **1996**, *183*, 137–146.
- [52] A. Hansson, C. N. Serhan, J. Haeggström, M. Ingelman-Sundberg, B. Samuelsson, J. Morris, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, *134*, 1215–1222.
- [53] G. L. Bannenberg, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2007**, *17*, 591–605.
- [54] A. Punnia-Moorthy, *J. Oral Pathol.* **1987**, *16*, 36–44.
- [55] C. B. Clish, B. D. Levy, N. Chiang, H. H. Tai, C. N. Serhan, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 25372–25380.
- [56] J. F. Maddox, S. P. Colgan, C. B. Clish, N. A. Petasis, V. V. Fokin, C. N. Serhan, *FASEB J.* **1998**, *12*, 487–494.
- [57] J. L. Boucher, M. Delaforge, D. Mansuy, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1991**, *177*, 134–139.
- [58] Y. Mizukami, H. Sumimoto, R. Isobe, S. Minakami, K. Takeshige, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *224*, 959–965.
- [59] Y. Poirier, V. D. Antonenkov, T. Glumoff, J. K. Hiltunen, *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, *1763*, 1413–1426.
- [60] G. Jedlitschky, M. Huber, A. Völkl, M. Müller, I. Leier, J. Müller, W. D. Lehmann, H. D. Fahimi, D. Keppler, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 24763–24772.
- [61] W. J. Guilford, J. G. Bauman, W. Skuballa, S. Bauer, G. P. Wei, D. Davey, C. Schaefer, C. Mallari, J. Terkelsen, J.-L. Tseng et al., *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2157–2165.
- [62] Y. Leblanc, B. Fitzsimmons, J. Adams, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1399–1402.
- [63] B. J. Fitzsimmons, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3939–3942.
- [64] E. J. Corey, M. M. Mehrotra, W.-g. Su, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1919–1922.
- [65] K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 297.
- [66] K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *Synthesis* **1986**, 453–461.
- [67] J. Morris, D. G. Wishka, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 803–806.
- [68] T. E. van Dyke, N. A. Petasis, C. N. Serhan, WO0170664 (A2), **2001**.
- [69] T. E. van Dyke, N. A. Petasis, C. N. Serhan, US2004/0019110 A1, **2004**.
- [70] T. E. van Dyke, N. A. Petasis, C. N. Serhan, US2009/0311201 A1, **2009**.
- [71] C. N. Serhan, EP1201639 (A2), **2002**.
- [72] K. C. Nicolaou, B. E. Marron, C. A. Veale, S. E. Webber, C. N. Serhan, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5527–5535.
- [73] J. Nokami, A. Furukawa, Y. Okuda, A. Hazato, S. Kurozumi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1005–1008.
- [74] T. P. O'Sullivan, K. S. A. Vallin, S. T. A. Shah, J. Fakhry, P. Maderna, M. Scannell, A. L. F. Sampaio, M. Perretti, C. Godson, P. J. Guiry, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5894–5902.
- [75] N. A. Petasis, I. Akritopoulou-Zanze, V. V. Fokin, G. Bernasconi, R. Keledjian, R. Yang, J. Uddin, K. C. Nagulapalli, C. N. Serhan, *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids* **2005**, *73*, 301–321.
- [76] A. Duymaz, J. Körber, C. Hofmann, D. Gerlach, U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2018**, *50*, 1246–1258.
- [77] Carolin Bühle, *Examensarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2006**.
- [78] Adile Duymaz, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2007**.
- [79] P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563–2585.

- [80] J. Adams, B. J. Fitzsimmons, Y. Girard, Y. Leblanc, J. F. Evans, J. Rokach, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 464–469.
- [81] E. Vogel, H. M. Deger, J. Sombroek, J. Palm, A. Wagner, J. Lex, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 41–43.
- [82] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553.
- [83] N. A. Sheddan, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5115–5118.
- [84] a) A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480–2482; b) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- [85] Analuisa Nava Farfán, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2016**.
- [86] a) A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048–1055; b) B. A. Arbusow, *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 307–336.
- [87] K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934–1939.
- [88] H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4504–4511.
- [89] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1958**, *91*, 61–63.
- [90] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.
- [91] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- [92] D. A. Evans, M. M. Morrissey, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4346–4348.
- [93] F. A. Davis, B. C. Chen, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919–934.
- [94] E. J. Corey, G. T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5654–5656.
- [95] J. V. Sinisterra, Z. Mouloungui, M. Delmas, A. Gaset, *Synthesis* **1985**, 1097–1100.
- [96] I. Paterson, K.-S. Yeung, J. B. Smaill, *Synlett* **1993**, 774–776.
- [97] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- [98] J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227.
- [99] Lukas Maximilian Trippe, *Masterarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2017**.
- [100] G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 44–57.
- [101] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1954**, *87*, 1318–1330.
- [102] A. Williamson, *Philos. Mag.* **1850**, *37*, 350–356.
- [103] A. Friedel, J. Crafts, E. Ador, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *10*, 1854–1858.
- [104] J. K. Groves, *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*, 73–97.
- [105] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349–356.
- [106] K. Narasaka, K. Soai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1974**, *3*, 1223–1224.
- [107] T. Mukaiyama, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 817–826.
- [108] H. McNab, *Chem. Soc. Rev.* **1978**, *7*, 345.
- [109] M. Zia-Ebrahimi, G. W. Huffman, *Synthesis* **1996**, 215–218.
- [110] E. J. Corey, I. Székely, C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3529–3532.
- [111] Paul Galatsis in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2001**.

- [112] A. Lehr, A. Frank, W. Münch, U. Dietz, U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2019**, *51*, 3295–3304.
- [113] N. M. Friedemann, A. Härter, S. Brandes, S. Groß, D. Gerlach, W. Münch, D. Schollmeyer, U. Nubbemeyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2346–2358.
- [114] L. Ghosez, J. Marchand-Brynaert in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2001**.
- [115] a) C. H. Kuo, D. Taub, N. L. Wendler, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5317–5320; b) M. N. Iqbal, P. H. Patrick, W. H. Elliott, *Steroids* **1991**, *56*, 505–512.
- [116] C. P. McCoy, N. J. Irwin, C. Brady, D. S. Jones, G. P. Andrews, S. P. Gorman, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2511–2514.
- [117] S. Kim, K. H. Ahn, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1717–1724.
- [118] S. Kim, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 1005–1010.
- [119] A. K. Ghosh, G. Gong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1437–1440.
- [120] S. Balasubramaniam, I. Aidhen, *Synthesis* **2008**, 3707–3738.
- [121] H. Tokuyama, S. Yokoshima, S.-C. Lin, L. Li, T. Fukuyama, *Synthesis* **2002**, 1121–1123.
- [122] A. Morohashi, M. Satake, H. Nagai, Y. Oshima, T. Yasumoto, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8995–9001.
- [123] T. Fujisawa, T. Mori, S. Tsuge, T. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1543–1546.
- [124] H. Finkelstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528–1532.
- [125] G. Zemplén, A. Gerecs, I. Hadácsy, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, *69*, 1827–1829.
- [126] R. Berger, C. Zhu, A. R. Hansen, B. Harper, Z. Chen, T. G. Holt, J. Hubert, S. J. Lee, J. Pan, S. Qian et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4833–4837.
- [127] A. P. Marchand, V. K. Gore, G. Srinivas, *Heterocycles* **2003**, *61*, 541.
- [128] R. Schils, F. Simal, A. Demonceau, A. F. Noels, I. L. Eremenko, A. A. Sidorov, S. E. Nefedov, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7849–7852.
- [129] B. T. Houseman, M. Mrksich, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7552–7555.
- [130] T. V. RajanBabu, J. Otera in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2001**.
- [131] a) T. K. Pradhan, C. C. Lin, K.-K. T. Mong, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1474–1477; b) A. R. Podilapu, S. S. Kulkarni, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5466–5469.
- [132] J. Dale, S. B. Fredriksen, G. Hagelin, R. Oftebro, K. Undheim, N. Å. Frøystein, G. W. Francis, B. Karlsson, *Acta Chem. Scand.* **1991**, *45*, 82–91.
- [133] A. G. Zhdanko, V. G. Nenajdenko, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 884–887.
- [134] J. Pospíšil, M. Potáček, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 337–346.
- [135] T. Sato, J. Otera, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2166–2169.
- [136] N. Inahashi, T. Fujiwara, T. Sato, *Synlett* **2008**, 605–607.
- [137] H.-H. Drews, *Nachr. Chem.* **2003**, *51*, 999–1000.
- [138] L. A. Nafie in *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*, Elsevier, **2017**, S. 524–533.

- [139] O. W. Gooding, C. C. Beard, D. Y. Jackson, D. L. Wren, G. F. Cooper, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1083–1088.
- [140] F. Johnson, K. G. Paul, D. Favara, R. Ciabatti, U. Guzzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2190–2198.
- [141] N. Kojima, N. Maezaki, H. Tominaga, M. Asai, M. Yanai, T. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4980–4990.
- [142] D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757–6761.
- [143] R. Villa, A. L. Mandel, B. D. Jones, J. J. La Clair, M. D. Burkart, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5396–5399.
- [144] D. A. Evans, *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23–32.
- [145] A. Sudau, W. Münch, J.-W. Bats, U. Nubbemeyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3315–3325.
- [146] Z.-G. Jiao, X.-W. Chang, W. Ding, G.-J. Liu, K.-S. Song, N.-Y. Zhu, D.-W. Zhang, D. Yang, *Chem.: Asian J.* **2011**, *6*, 1791–1799.
- [147] F. A. Davis, O. D. Stringer, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1774–1775.
- [148] F. A. Davis, J. P. McCauley, S. Chattopadhyay, M. E. Harakal, J. C. Towson, W. H. Watson, I. Tavanaiepour, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3370–3377.
- [149] F. A. Davis, S. Chattopadhyay, J. C. Towson, S. Lal, T. Reddy, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2087–2089.
- [150] M. T. Crimmins, K. A. Emmitte, J. D. Katz, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2165–2167.
- [151] Y. Kurashina, A. Miura, M. Enomoto, S. Kuwahara, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1649–1653.
- [152] C. Magnier-Bouvier, I. Reboule, R. Gil, J. Collin, *Synlett* **2008**, 1211–1215.
- [153] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698.
- [154] M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3049–3059.
- [155] J. M. Stevens, A. C. Parra-Rivera, D. D. Dixon, G. L. Beutner, A. J. DelMonte, D. E. Frantz, J. M. Janey, J. Paulson, M. R. Talley, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14245–14261.
- [156] A. J. Catino, A. Sherlock, P. Shieh, J. S. Wzorek, D. A. Evans, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3330–3333.
- [157] Y. Slutskyy, W. T. Jewell, C. G. Lucero, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 210–212.
- [158] T. Mohri, Y. Ogura, R. Towada, S. Kuwahara, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4011–4013.
- [159] Zerong Wang in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* (Hrsg.: Z. Wang), John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, USA, **2010**, S. 1484–1490.
- [160] I. Janicki, P. Kiełbasiński, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2552–2596.
- [161] J. A. Bisceglia, L. R. Orelli, *Curr. Org. Chem.* **2015**, *19*, 744–775.
- [162] a) W.C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405–4408; b) K. Ando, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4105–4108.
- [163] A. B. Smith, M. Frohn, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3979–3982.
- [164] S. R. Kandalkar, P. A. Ramaiah, M. Joshi, A. Wavhal, Y. Waman, A. A. Raje, A. Tambe, S. Ansari, S. De, V. P. Palle et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 5799–5819.
- [165] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essinfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- [166] D. Schauer, P. Helquist, *Synthesis* **2006**, 3654–3660.

- [167] a) T. D. W. Claridge, S. G. Davies, J. A. Lee, R. L. Nicholson, P. M. Roberts, A. J. Russell, A. D. Smith, S. M. Toms, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5437–5440; b) L.-Y. Pu, J.-Q. Chen, M.-L. Li, Y. Li, J.-H. Xie, Q.-L. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1229–1240.
- [168] C. A. Maryanoff, N. E. Leadbeater in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2001**.
- [169] J. Liang, D. W. Hoard, V. van Khau, M. J. Martinelli, E. D. Moher, R. E. Moore, M. A. Tius, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1459–1463.
- [170] T. Flessner, S. Doye, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 186–190.
- [171] N. C. Eichenauer, R. Tschersich, J. Pietruszka, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 2782–2790.
- [172] K. C. Nicolaou, S. E. Webber, J. Ramphal, Y. Abe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 1019–1021.
- [173] a) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549; b) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.
- [174] J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17–118.
- [175] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451–2458.
- [176] M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199–2204.
- [177] N. T. Anh, O. Eisenstein, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 155–158.
- [178] a) D. J. Cram, F. A. A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828–5835; b) D. J. Cram, K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748–2755.
- [179] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410.
- [180] a) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281–5284; b) H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644–5646.
- [181] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.
- [182] M. A. Schwindt, D. T. Belmont, M. Carlson, L. C. Franklin, V. S. Hendrickson, G. L. Karrick, R. W. Poe, D. M. Sobieray, J. van de Vusse, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9564–9568.
- [183] D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447–6449.
- [184] K. Ralston, A. Hulme, *Synthesis* **2012**, *44*, 2310–2324.
- [185] A. Arefolov, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5596–5603.
- [186] a) D. J. Cram, D. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1245–1249; b) J. H. Stocker, P. Sidisunthorn, B. M. Benjamin, C. J. Collins, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3913–3918.
- [187] G. Sudhakar, J. Raghavaiah, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8840–8846.
- [188] T. Nakata, T. Tanaka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2653–2656.
- [189] T. Hunter, Y. Wang, J. Zheng, G. O'Doherty, *Synthesis* **2016**, *48*, 1700–1710.
- [190] M. H. Kerrigan, S.-J. Jeon, Y. K. Chen, L. Salvi, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8434–8445.
- [191] R. E. Conrow, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2441–2443.
- [192] F. Johnson, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375–413.
- [193] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860.

- [194] K. V. Raghavendra Rao, Y. Vallée, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4442–4447.
- [195] a) A. R. Rodríguez, B. W. Spur, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8717–8720; b) J. Hua, Y. Jin, Y. Chen, T. Inomata, H. Lee, S. K. Chauhan, N. A. Petasis, C. N. Serhan, R. Dana, *Investigative ophthalmology & visual science* **2014**, *55*, 5944–5951.
- [196] J. Li, M. M. Leong, A. Stewart, M. A. Rizzacasa, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2762–2766.
- [197] S. K. Orr, R. A. Colas, J. Dalli, N. Chiang, C. N. Serhan, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **2015**, *308*, L904–11.
- [198] 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.
- [199] J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 1173–1213.
- [200] a) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200–1211; b) Lee, Yang, Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789; c) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652; d) Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100.
- [201] a) M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. DeFrees, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654–3665; b) P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theoret. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213–222; c) W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257–2261.
- [202] J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès, *J. Mol. Struct.* **1999**, *464*, 211–226.
- [203] M.-M. Xia, L.-L. Song, F.-X. Li, Y.-N. Hou, Z.-F. Shi, X.-P. Cao, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 601–608.
- [204] E. Dibello, M. Brovetto, G. Seoane, D. Gamemara, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5895–5897.
- [205] S. Monma, T. Sunazuka, K. Nagai, T. Arai, K. Shiomi, R. Matsui, S. Omura, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5601–5604.
- [206] S. Saijo, M. Wada, J. Himizu, A. Ishida, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1449–1458.
- [207] K. Weinges, G. Braun, B. Oster, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 2197–2214.
- [208] M. Breuning, T. Häuser, E.-M. Tanzer, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4032–4035.
- [209] P. A. Grieco, T. Takigawa, T. R. Vedananda, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3111–3115.
- [210] R. W. Bates, R. Fernandez-Moro, S. V. Ley, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9929–9938.
- [211] A. Vik, T. V. Hansen, O. Kuda, *Tetrahedron Letters* **2019**, *60*, 151331.
- [212] Z. Peng, D. Maxwell, D. Sun, Y. Ying, P. T. Schuber, B. A. Bhanu Prasad, J. Gelovani, W.-K. A. Yung, W. G. Bornmann, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 984–990.
- [213] K. S. Narayanan, K. D. Berlin, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2240–2243.
- [214] J. R. Manning, H. M. L. Davies, S. E. Denmark, W. R. Collins, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 334.
- [215] F. Ozaki, M. Matsukura, Y. Kabasawa, K. Ishibashi, M. Ikemori, S. Hamano, N. Minami, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2735–2740.
- [216] M.-C. Fu, R. Shang, W.-M. Cheng, Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8818–8822.
- [217] W. Adcock, M. J. S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 386–390.
- [218] H.-Y. Jung, S. Chang, S. Hong, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7099–7103.
- [219] M. Giedyk, K. Goliszewska, K. ó Proinsias, D. Gryko, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1389–1392.

- [220] X. Liu, P. Chen, X. Li, M. Ba, X. Jiao, Y. Guo, P. Xie, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1699–1703.
- [221] X. Mi, Y. Wang, L. Zhu, R. Wang, R. Hong, *Synthesis* **2012**, *44*, 3432–3440.
- [222] F. de Nanteuil, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9009–9013.
- [223] J. A. Murphy, M. Mahesh, G. McPheators, R. V. Anand, T. M. McGuire, R. Carling, A. R. Kennedy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3233–3236.
- [224] P. Tecilla, S. K. Chang, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9586–9590.
- [225] a) C. Erk, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1083–1084; b) J. Florek, A. Mushtaq, D. Larivière, G. Cantin, F.-G. Fontaine, F. Kleitz, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 103782–103789.

4.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auswahl an spezialisierten pro-resolvierenden Mediatoren (SPMs).....	2
Abbildung 2: Hauptvertreter der Lipoxine LXA ₄ und LXB ₄	2
Abbildung 3: Immunmodulierende Wirkung der Lipoxine. Eigene Darstellung nach D. B. Levy und C. N. Serhan. ^[38]	9
Abbildung 4: Einteilung des LXB ₄ -Gerüsts in strukturelle Einheiten für Variationen. ^[68–70]	17
Abbildung 5: Variationen der C1-Carboxyl-Einheit. ^[68]	17
Abbildung 6: Erste LXB ₄ -Analoge durch Isomerisierung an der Grundstruktur.	18
Abbildung 7: LXB ₄ -Analoge zur Stabilisierung des C5-Carbionols.	18
Abbildung 8: LXB ₄ -Analoge mit Variationen des Tetraen-Systems.	19
Abbildung 9: Aromatische LXB ₄ -Analoge.	19
Abbildung 10: LXA ₄ -Analoge gegen oxidativen Abbau.....	20
Abbildung 11: Methylen-Lipoxine aus dem Arbeitskreis Nubbemeyer.	20
Abbildung 12: Zielstrukturen.....	29
Abbildung 13: Im Arbeitskreis beobachtete Umlagerungsprodukte der <i>Friedel-Crafts</i> -ähnlichen Acylierung.	36
Abbildung 14: Methylenmalonsäurederivate für <i>Michael</i> -Addition.....	40
Abbildung 15: Chromatogramm der chiralen Trennung des δ -Lactons 99. (<i>S,S</i>)-Whelk-O1: 15% Ethylacetat/Hexan, 2 mL/min, 26 bar.	42
Abbildung 16: Chromatogramm der chiralen Trennung des δ -Lactons 99. Reprosil-NR-R: 15% Ethylacetat/Hexan, 2 mL/min, 14 bar.	42
Abbildung 17: a) Chromatogramm der chiralen Trennung des 3-Oxa-Lactons 136. (<i>S,S</i>)-Whelk-O1: 10% Ethylacetat/Hexan, 2 mL/min, 34 bar; b) Qualitätskontrolle (QC) der chiralen Trennung des früher eluierenden Enantiomers H1; c) QC der chiralen Trennung des später eluierenden Enantiomers H3.	56
Abbildung 18: Chromatogramm der später eluierenden Fraktion H3 des Dioxanons 137 zur Bestimmung der Reinheit und des Enantiomerenverhältnisses.....	57
Abbildung 19: VCD-spektroskopische Aufklärung des C5-Stereozentrums des 3-Oxa-Lactons 137.....	58

Abbildung 20: Kristallstruktur des asymmetrischen Hydroxylierungsprodukts 124.....	66
Abbildung 21: Trennung der Diastereomere 145 und 267 durch Normalphasen-HPLC. Nucleosil 50/5: 10% Ethylacetat/Hexan, 2 mL/min, 98 bar.	72
Abbildung 22: Postulierte Konformation von MTPA-Estern zur Bestimmung der Stereochemie eines sekundären Alkohols.	73
Abbildung 23: Ausschnitte der ¹ H-NMR-Spektren der <i>Mosher</i> -Ester 273 (oben) und 274 (unten).	74
Abbildung 24: Bestimmung der C14-Stereochemie des <i>Luche</i> -Reduktionsprodukts 271.	75
Abbildung 25: Übergangszustand der Reduktion von α-Hydroxyketonen mit Zinkborhydrid. Das Zink-Kation koordiniert an das Substrat sowie das Reduktionsmittel und bringt es in räumliche Nähe zueinander. ^[188]	80
Abbildung 26: ¹ H, ¹ H-NOE-Spektrum des Carbonats 303a.....	82
Abbildung 27: ¹ H, ¹ H-NOE-Spektrum des Carbonats 303b.	83
Abbildung 28: Ergebnisse der Strukturaufklärung über NOESY-Experimente.	84
Abbildung 29: Einfluss des C5-Stereozentrums auf <i>HWE</i> -Reaktion.	88
Abbildung 30: NOE-Spektrum des Carbonats 328.	90
Abbildung 31: NOE-Spektrum des Carbonats 330a.	92
Abbildung 32: NOE-Spektrum des Carbonats 330b.	93
Abbildung 33: Einfluss der C5-Konfiguration auf den stereochemischen Verlauf der C14-Reduktion.	94
Abbildung 34: Zusammenfassung der retrosynthetischen Schnitte sowie Aufbau der Stereozentren des 6,11-Methylen-LXB ₄ Körpers.	96
Abbildung 35: Mögliche sterische Abschirmung der <i>Re</i> -Seite während der C14-Reduktion durch einen länger-kettigen Ester als C5-Schutzgruppe (hier: <i>iso</i> -Valeriansäureester).	102
Abbildung 36: Struktur der SPMs Resolvin D ₁ (359) und D ₂ (360).	105
Abbildung 37: Resolvin-Analoga zur Stabilisierung des Tetraen-Systems.	105

4.3 Schemataverzeichnis

Schema 1: Biosynthese früher proinflammatorischer Eikosanoide. ^[22]	4
Schema 2: Biosynthese der Lipoxine durch Hydrolyse des 5,6-Epoxids 13 . ^[25,27,28]	5
Schema 3: Biosynthese Lipoxine durch Neutrophil-Thrombozyten-Interaktion. ^[25,29,31]	6
Schema 4: Biosynthese LXB ₄ aus aktivem Intermediat 5S,15S-DiHPETE. ^[18,32]	7
Schema 5: Übersicht der Lipoxin Biosynthesewege. ^[25,31,32]	8
Schema 6: Isomerisierung der <i>cis</i> -Doppelbindung.....	11
Schema 7: Inaktivierung von LXB ₄ durch C5-Oxidation. ^[51,56]	12
Schema 8: ω-Oxidation von LXB ₄ in PMN. ^[58]	12
Schema 9: Synthese von LXB ₄ -Isomeren nach Leblanc und Rokach. ^[62]	14
Schema 10: Synthese der LXB ₄ -Isomere nach Corey. ^[64]	15
Schema 11: Synthese der LXB ₄ -Isomere nach Nicolaou und Webber. ^[65,66]	16
Schema 12: Retrosynthese des 9,14-Methylen-LXA ₄	21

Schema 13: Synthese des Sulfons 70	21
Schema 14: Synthese des Aldehyds 71	22
Schema 15: Kupplung der Synthesebausteine und Fertigstellung des 9,14-Methylen-LXA ₄	22
Schema 16: Retrosynthese des 14 <i>epi</i> -6,11-Methylen-LXB ₄ analog zum 9,14-Methylen-LXA ₄	23
Schema 17: Synthese des Aldehyds 90	23
Schema 18: Synthese des Sulfons 89	24
Schema 19: Retrosynthese des 6,11-Methylen-LXB ₄ zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts via <i>Horner</i> -Reaktion.	24
Schema 20: Synthese des Aldehydbausteins 104 für die <i>Horner</i> -Olefinierung.	25
Schema 21: Synthese des β -Ketophosphonats 105	25
Schema 22: <i>Horner</i> -Olefinierung und Fertigstellung des 6,11-Methylen-LXB ₄	26
Schema 23: Synthese des alternativen Aldehyds 119 für <i>Horner</i> -Olefinierung.....	26
Schema 24: Synthese des ω -Aryl-Phosphonats 126 nach A. Nava.....	27
Schema 25: Erste Syntheseschritte zur Darstellung eines 3-Oxa-6,11-Methylen-LXB ₄ Analogon.	28
Schema 26: Retrosynthese der 6,11-Methylen-LXB ₄ Struktur.	30
Schema 27: Start der Synthesesequenz. Aufbau des Methylesters 74	31
Schema 28: Einführung der C1-C5-Kette des all-Carba-Bausteins E (99)	31
Schema 29: Einführung der C1-C5-Kette des 3-Oxa-Bausteins E (137)	32
Schema 30: Reduktion der C12-Position zum Aldehydbaustein C (119/139)	32
Schema 31: Darstellung des Alkyl-Bausteins H (110)	32
Schema 32: Aufbau des ω -Aryl-Bausteins H (140)	33
Schema 33: Syntheseweg der β -Ketophosphonatbausteine D (105/126)	33
Schema 34: Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts und Fertigstellung der 6,11-Methylen-LXB ₄ Analoga.....	34
Schema 35: Synthese des Cycloheptatrien-Methylesters 74	34
Schema 36: Einführung der C1-C5-Kette via <i>Friedel-Crafts</i> -Acylierung mit Glutaryldichlorid (94).....	35
Schema 37: Verwendung von Glutarsäurechloridmonomethylester als Acylierungsreagenz.....	38
Schema 38: Theoretische Reaktionsreihenfolge zum Erhalt eines einheitlichen Produkts nach der <i>Friedel-Crafts</i> -ähnlichen Acylierung.	39
Schema 39: Einführung einer Acetylgruppe in 6-Position des Cycloheptatrien-Systems.	39
Schema 40: <i>Michael</i> -Addition des Methylketons 161 an Methylacrylat (164).....	40
Schema 41: Inaktivierung der <i>in situ</i> gebildeten Methylenmeldrumsäure (166).	40
Schema 42: Doppelte <i>Michael</i> -Addition an Dimethylmethylenmalonat (165).....	41
Schema 43: Racemische Reduktion der C5-Position und Bildung des δ -Lactons 99	41
Schema 44: Reduktion der Lactonstruktur zum Lactol von A. Nava.	43
Schema 45: Differenzierung der C1 und C12 Position durch Hydrolyse des Methylesters zur Carbonsäure.	43

Schema 46: Aktivierung der Carbonsäure als Säurechlorid und Reduktion zum Aldehyd mittels LTBA.....	44
Schema 47: Aktivierung der Carbonsäure zur Reduktion der C12-Position.....	44
Schema 48: Unselektive Reduktion des Kohlensäureanhydrids mit Natriumborhydrid.....	45
Schema 49: Aktivierung der Carbonsäurefunktion mittels <i>Vilsmeier</i> -Reagenzes und Reduktion zum Aldehyd 143/181	47
Schema 50: <i>Friedel-Crafts</i> -ähnliche Acylierung mit Diglykolsäuredichlorid (197).....	47
Schema 51: Synthese des Chlormethylketon 127 und Plan zum Aufbau des Ethers 136	48
Schema 52: Substitution des Chlorids gegen Acetat und Versuch der Hydrolyse zum freien Alkohol 135 ..	48
Schema 53: Alternative Esterzwischenstufen zur Synthese des Hydroxymethylketons.....	49
Schema 54: Deprotonierung des Hydroxymethylketons 135 in α -Position.....	51
Schema 55: Mögliche intramolekulare Nebenreaktion des Enolats 210 mit der Methylesterfunktion.	51
Schema 56: Änderung der Reaktionsreihenfolge. Synthese des Diols 213	52
Schema 57: Mechanismus zur Differenzierung der Hydroxylfunktionen mittels DBTO.	52
Schema 58: Reaktion des 1,2-Diols 213 mit Bromessigsäureestern.	53
Schema 59: Thermische Spaltung des <i>tert</i> -Butylesters und Cyclisierung zum Dioxanon 137	55
Schema 60: Aufbau des Dioxanons 137 aus Diol 213 und <i>tert</i> -Butylester 220	55
Schema 61: Reduktion des Methylesters zum Aufbau des 3-Oxa-Aldehydbausteins.....	59
Schema 62: Syntheseveruche des Alkyl-Phosphonats 105 ausgehend von D-Mannitol (235).....	60
Schema 63: Darstellung des <i>Evans</i> -Auxiliars 109 ausgehend von L-Phenylalanin (245).....	60
Schema 64: Darstellung des <i>Davis</i> -Reagenzes und asymmetrische <i>Evans-Davis</i> -Hydroxylierung.....	61
Schema 65: Alternativer Weg zum Aufbau des C15-Stereozentrums über asymmetrische Alkylierung.....	61
Schema 66: Synthesewege von A. Nava zur Darstellung des Phosphonats 105	62
Schema 67: Lewis-saure Methanolyse des <i>Evans</i> -Auxiliars.	63
Schema 68: Synthese des β -Ketophosphonats 105 via <i>Corey-Kwiatkowski</i> -Esterkondensation.....	63
Schema 69: Synthese von 4-(<i>para</i> -Fluorphenyl)-butansäure 123	64
Schema 70: Aktivierung der Carbonsäure 123 und Kupplung ans <i>Evans</i> -Auxiliar.	65
Schema 71: Asymmetrische Hydroxylierung und Syntheseweg zum ω -Aryl-Phosphonat 126	66
Schema 72: Mechanismus der <i>HWE</i> -Olefinierung mit koordinierendem Kation.....	68
Schema 73: Durchgeführte <i>Horner</i> -Reaktion unter <i>Paterson</i> -Bedingungen von a. Nava.....	69
Schema 74: Testung der <i>HWE</i> -Olefinierung zum Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts der 6,11-Methylen-LXB ₄ -Analoga.....	69
Schema 75: Mechanismus der <i>HWE</i> -Reaktion ohne koordinierendes Kation.	70
Schema 76: Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts des all-Carba-6,11-Methylen-LXB ₄ -Analogons..	71
Schema 77: Reduktion der C14-Position unter <i>Luche</i> -Bedingungen.	73
Schema 78: Synthese der <i>Mosher</i> -Ester zur Strukturaufklärung der C14-Position.	74
Schema 79: Addition eines Hydrid-Ions an C14 im offenkettigen Übergangszustand nach <i>Felkin-Anh</i>	75

Schema 80: Aufbau des C14-Stereozentrums und Verknüpfung der Synthesebausteine. Nutzung der dirigierenden Wirkung der <i>O</i> -TBS-Gruppe in einer <i>Nozaki-Hiyama-Kishi</i> -Reaktion.	76
Schema 81: Entschützung der C15-Position an verschiedenen Punkten der Syntheseroute.	76
Schema 82: Mögliche Entstehung der C15-Oxidationsprodukte über Endiolstruktur 284	77
Schema 83: Entfernung der Silylschutzgruppe zum 5- <i>epi</i> -14- <i>epi</i> -LXB ₄ Analogon 287	77
Schema 84: Vorbereitende Syntheseschritte zur Reduktion der C14 Position.	78
Schema 85: 1,2-Induktion bei Reduktion von α -Hydroxyketonen zu <i>anti</i> -Diolen.	78
Schema 86: Asymmetrische 1,3-Induktion der <i>Evans-Tishchenko</i> -Reaktion.	79
Schema 87: <i>Evans-Tishchenko</i> -Reaktion des Carbionols 290 über einen [3.2.1]-Übergangszustand.	79
Schema 88: Reduktion eines chiralen α -Hydroxyketons über einen cyclischen <i>Cram</i> -Chelat-Übergangszustand.	79
Schema 89: Reduktion des Hydroxyketons 290	80
Schema 90: Derivatisierung des Diols zum Carbonat mittels Triphosgen.	80
Schema 91: Epimerisierung der C14-Position bei der Reaktion mit Triphosgen.	81
Schema 92: Cyclisierung des Diols 302 zum Carbonat 303 mittels CDI.	84
Schema 93: Entstehung des Diimidazolids aufgrund sterischer Hinderung.	85
Schema 94: Abspaltung der Schutzgruppen durch Methanolyse.	86
Schema 95: <i>HWE</i> -Olefinierung zum Aufbau des vollständigen ω -Aryl-Kohlenstoffgerüsts.	86
Schema 96: Intramolekulare <i>Michael</i> -Addition bei zu hohem Basenüberschuss in <i>HWE</i> -Reaktion.	87
Schema 97: Hypothese zum unterschiedlichen Reaktionsverhalten der C5-epimeren Enollactone 317 und 318	88
Schema 98: Vorbereitung des ω -Aryl-Kohlenstoffgerüsts auf C14-Reduktion.	89
Schema 99: Reduktion der C14-Position und anschließende Cyclisierung zum Carbonat 328	89
Schema 100: Reduktion des Hydroxyketons 324 und Synthese der Carbonate 330a und 330b	91
Schema 101: Mögliche Epimerisierung des C14-Zentrums über Diimidazolidstruktur.	94
Schema 102: Methanolyse des C5 Acetats und der C14,C15-Carbonatstruktur.	95
Schema 103: Einführung der C1-C5-Kette des all-Carba-Aldehydbausteins.	96
Schema 104: Aufbau der δ -Lactonstruktur und Trennung der Enantiomere.	97
Schema 105: Einführung der C1-C5-Kette des 3-Oxa-Aldehydbausteins.	97
Schema 106: Umbau der Methylesterstruktur zur Aldehydfunktion.	98
Schema 107: Synthese des Alkylphosphonats 105 in fünf Stufen.	98
Schema 108: Synthese des ω -Aryl-Phosphonats 126	98
Schema 109: Test der Reaktionsbedingungen zur Kupplung der Bausteine und Fertigstellung des Kohlenstoffgerüsts anhand des <i>epi</i> -C5-(<i>R</i>)-all-Carba-Aldehyds 181 und des Alkylphosphonats 105	99
Schema 110: Synthese der C14-epimeren 6,11-Methylen-LXB ₄ -Methylester 129 und 312 aus dem all-Carba-Aldehydbaustein 143 und dem Alkylphosphonat 105	100

Schema 111: Überprüfung der Robustheit der entwickelten Syntheseroute durch Darstellung des ω -Aryl-6,11-Methylen-LXB ₄ -Analogon 130 und dessen Epimerer.	100
Schema 112: Synthese der 6,11-Methylen-3-oxa-LXB ₄ -Analoga 131 und 340	102
Schema 113: Synthese von C15-(<i>R</i>)-LXB ₄ -Derivaten.	103
Schema 114: Einsatz von Carbonsäurefluoriden und TMS-Triflat als Acylierungsreagenz.	104
Schema 115: Alternativer Syntheseweg zum stereoselektiven Aufbau des Dioxanons 231	104

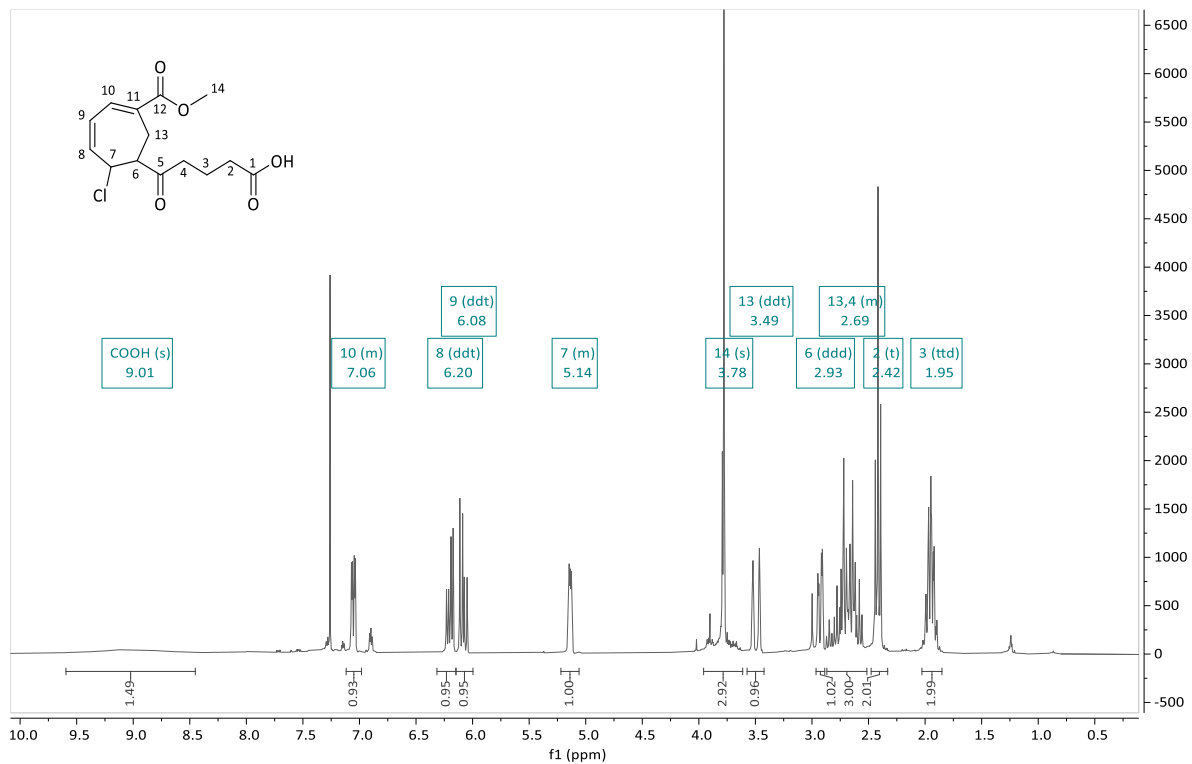
4.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Variationen der Reaktionsbedingungen der zweiten <i>Friedel-Crafts</i> -ähnlichen Acylierung.	37
Tabelle 2: Getestete Reaktionsbedingungen für die Reduktion der C12-Position zum Aldehyd.	46
Tabelle 3: Getestete Reaktionsbedingungen zur Synthese der Etherstruktur 136	50
Tabelle 4: Getestete Elektrophile zur Synthese des Dioxanons 137 aus dem 1,2-Diol 213	54
Tabelle 5: Berechneten Flächen unter der Kurve der Qualitätskontrolle des später eluierenden Enantiomers des Dioxanons 137	57
Tabelle 6: Berechnete Ähnlichkeiten [S] in % der gemessenen VCD-Spektren H1 und H3 mit den berechneten VCD-Spektren der Enantiomere 230 und 231	59
Tabelle 7: Aktivierung der Carbonsäure 123 und Kupplung an das <i>Evans</i> -Auxiliar 109	65
Tabelle 8: Getestete Reaktionsbedingungen der <i>HWE</i> -Olefinierung zum Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts der 6,11-Methylen-LXB ₄ -Analoga.	70
Tabelle 9: Einordnung der Kreuzsignale des NOE-Spektrum des Carbonats 303a im Bereich zwischen H13 und H16.	82
Tabelle 10: Einordnung der Kreuzsignale des NOE-Spektrum des Carbonats 303b im Bereich zwischen H13 und H16.	83
Tabelle 11: Einordnung der Kreuzsignale des NOE-Spektrum des Carbonats 328 im Bereich zwischen H13 und H16.	90
Tabelle 12: Einordnung der Kreuzsignale des NOE-Spektrum des Carbonats 330a im Bereich zwischen H13 und H16.	91
Tabelle 13: Einordnung der Kreuzsignale des NOE-Spektrum des Carbonats 330b im Bereich zwischen H13 und H16.	92
Tabelle 14: Färbereagenzien der Dünnschichtchromatographie.	109
Tabelle 15: Verwendete Säulen für HPLC-Trennungen.	110

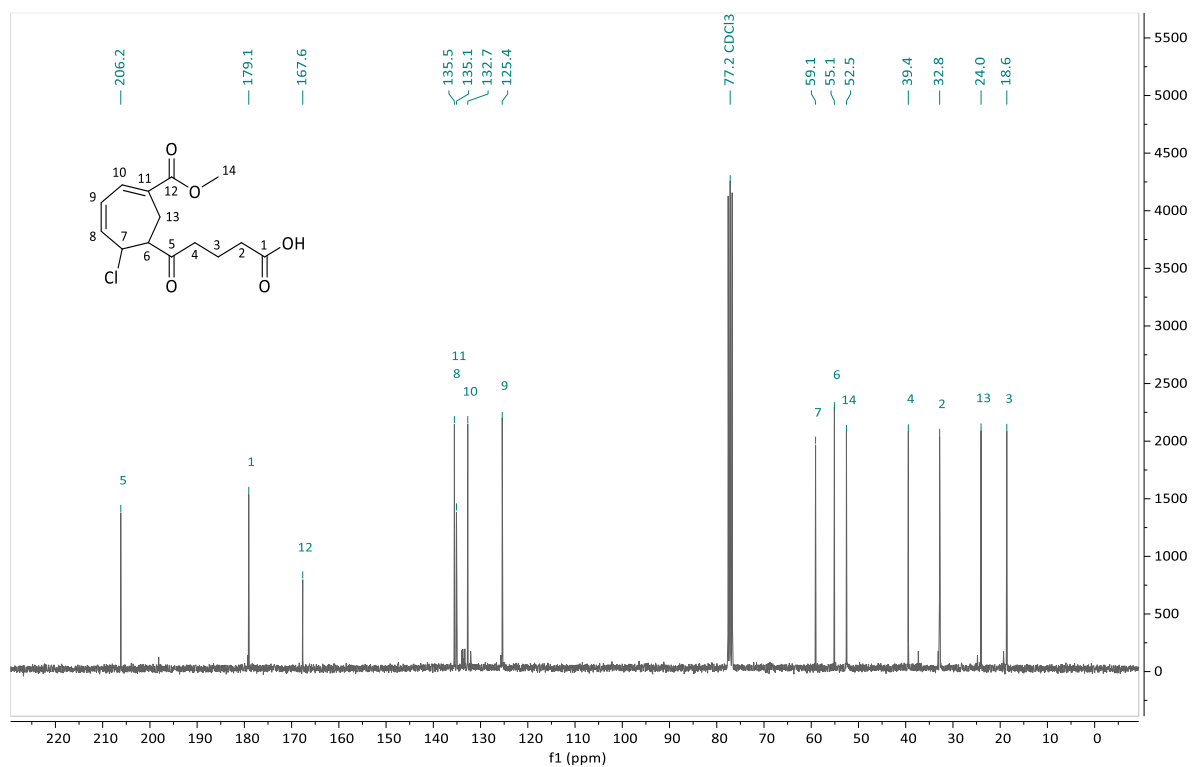
5. Anhang

5.1 NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

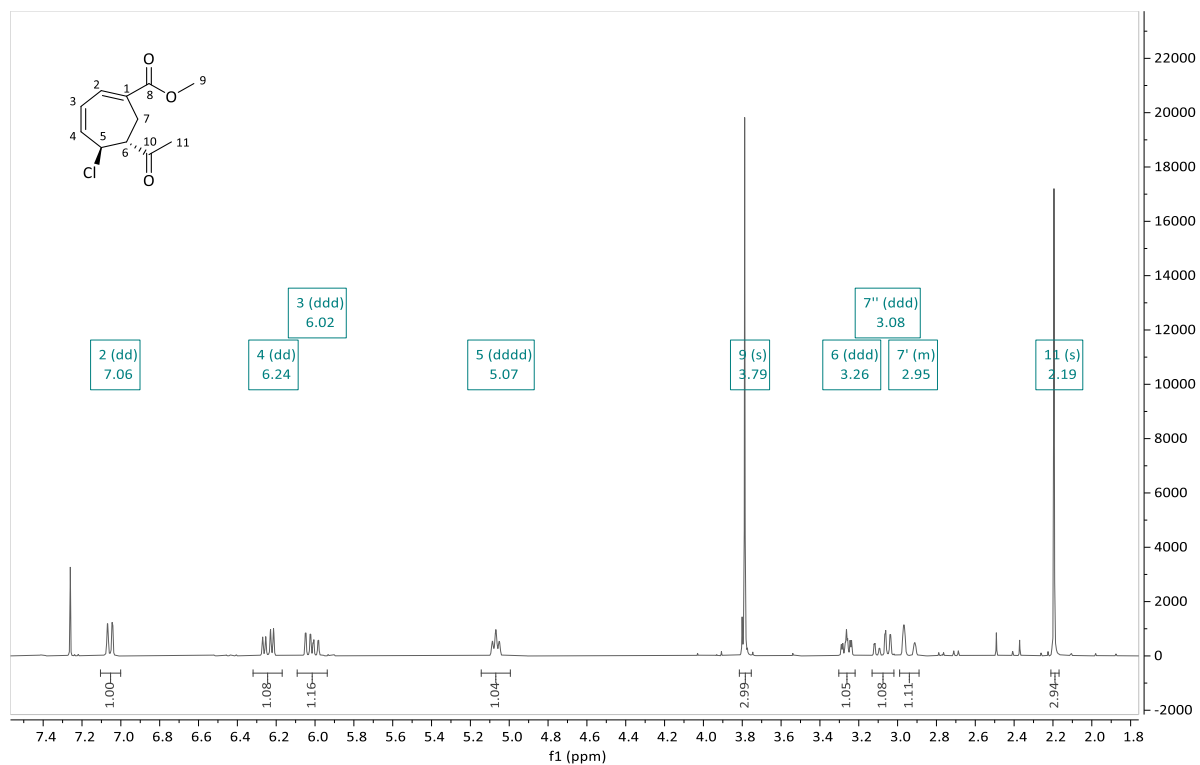
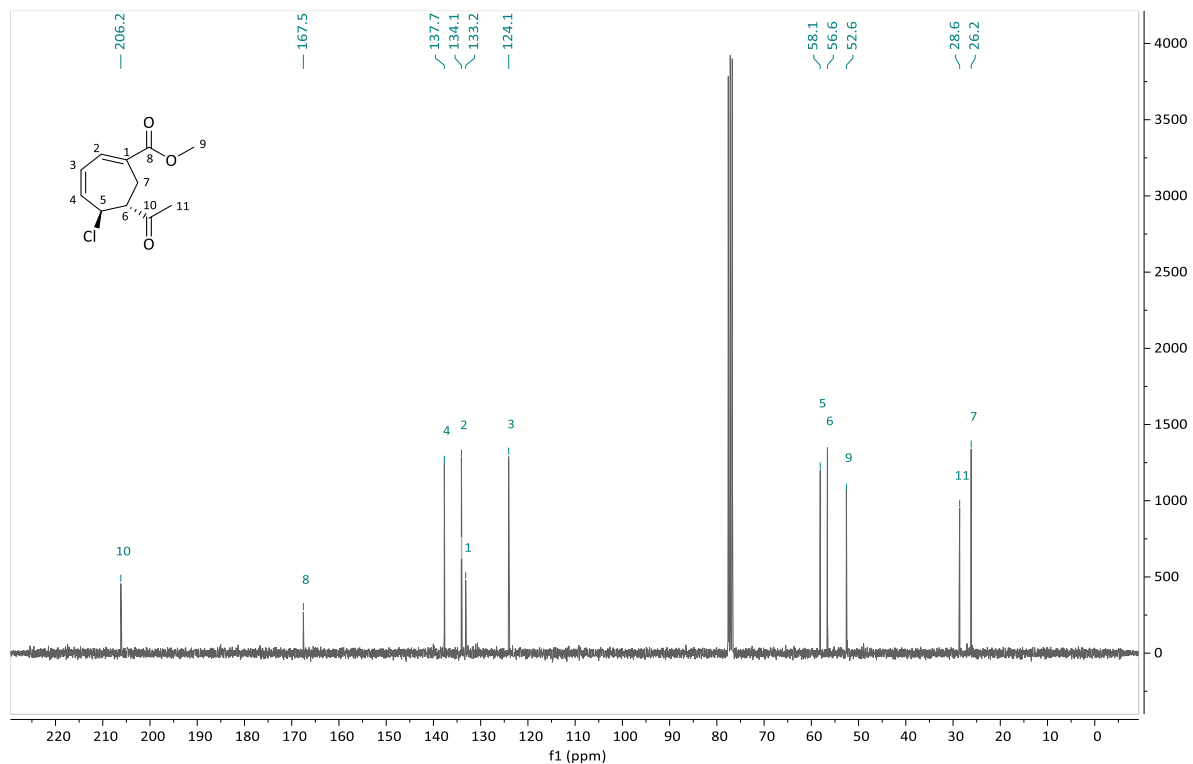
5-(2-Chlor-6-(methoxycarbonyl)-cyclohepta-3,5-dien-1-yl)-5-oxopentansäure (**154**)

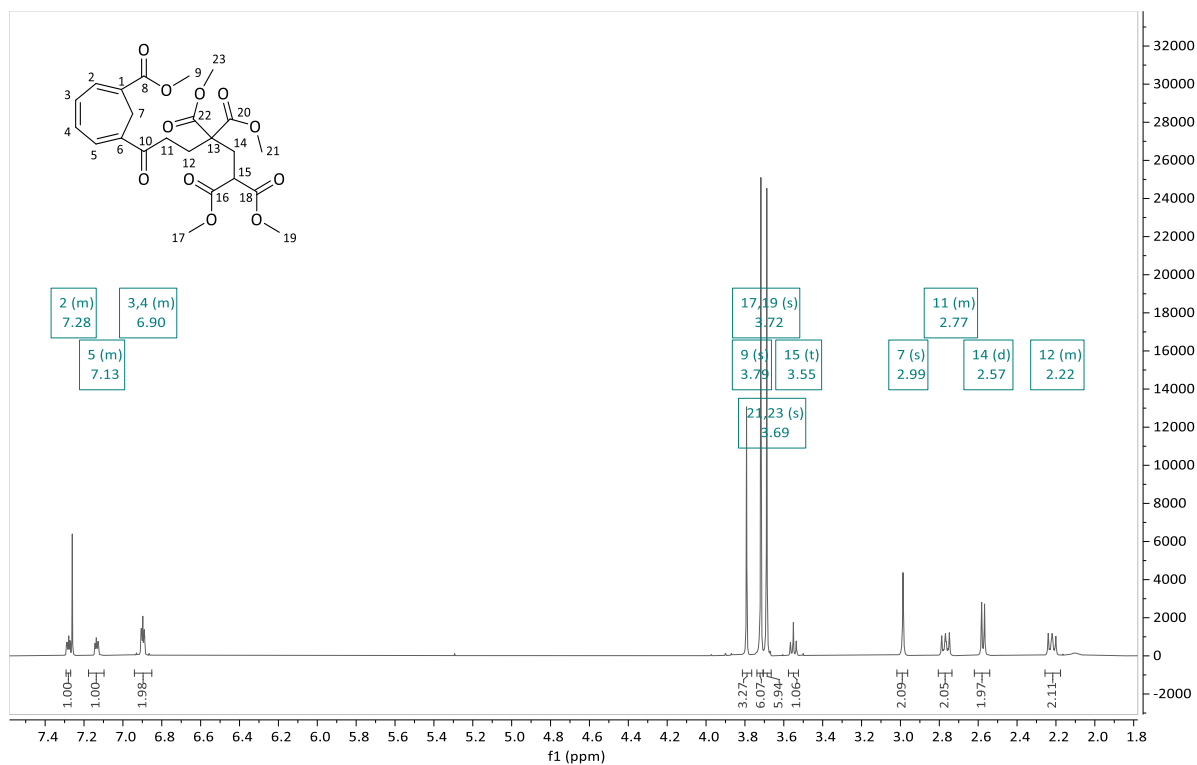
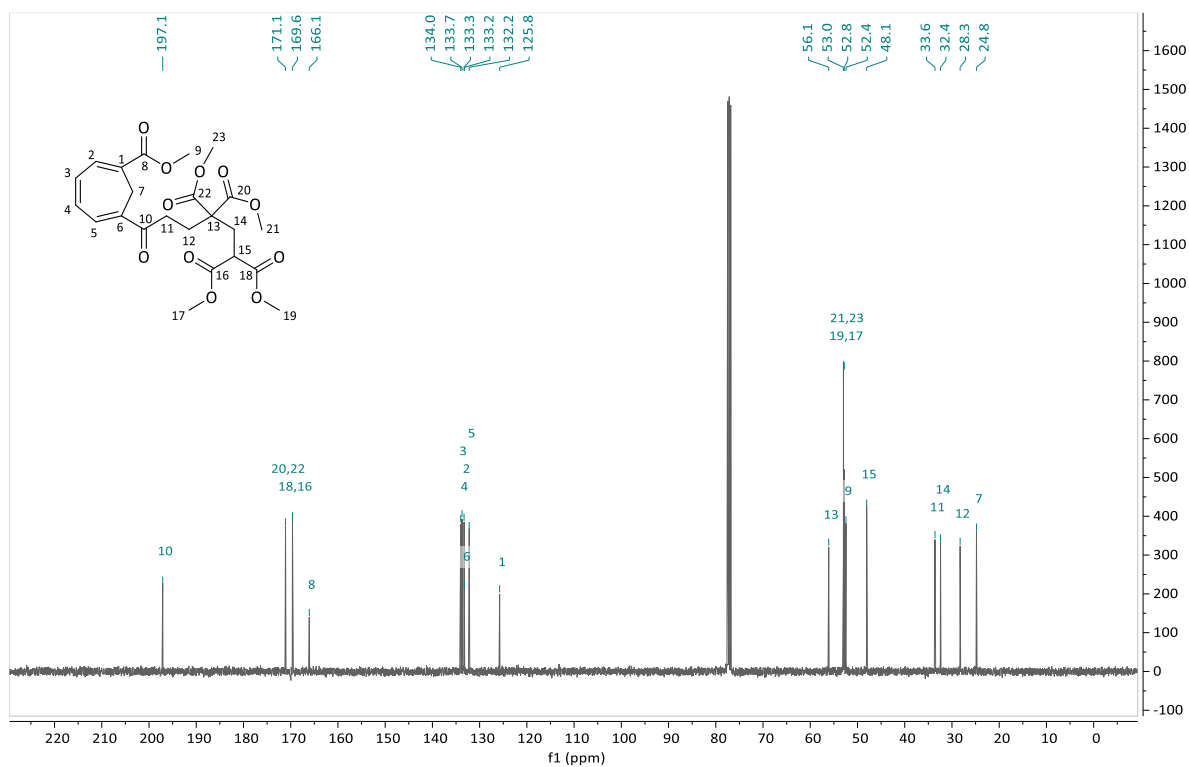


¹H-NMR-Spektrum 300 MHz, CDCl₃

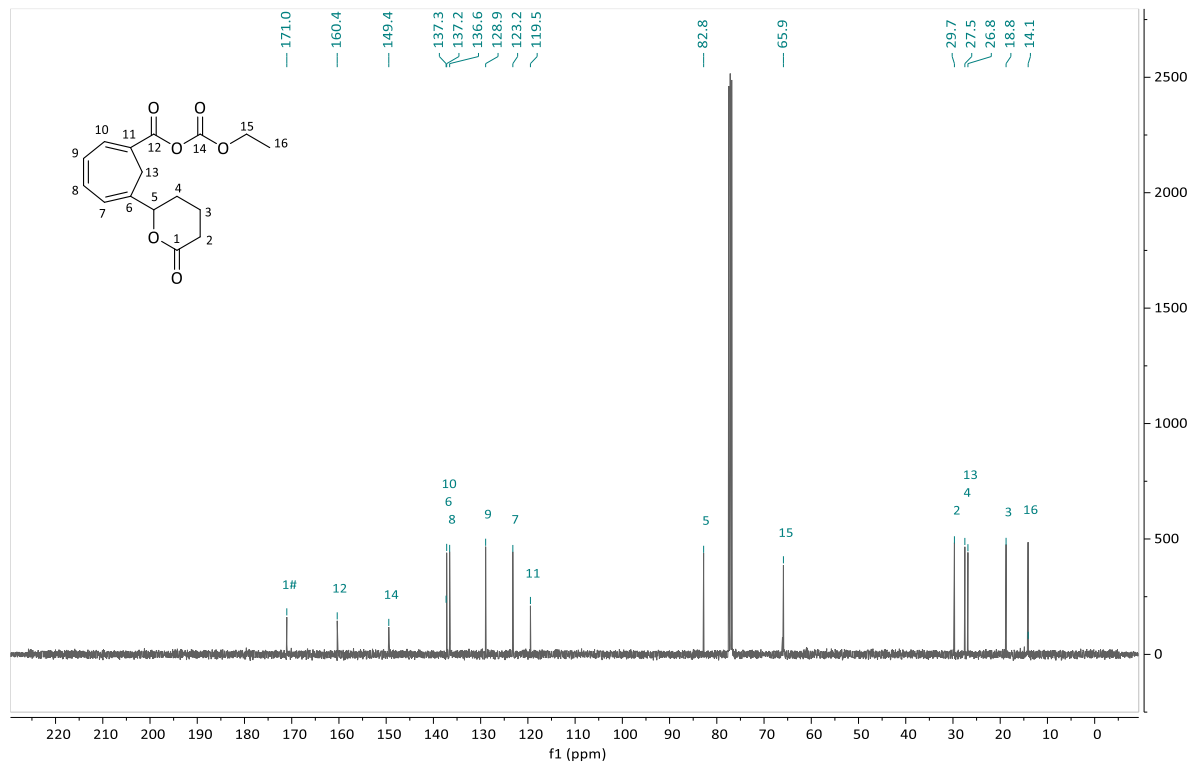
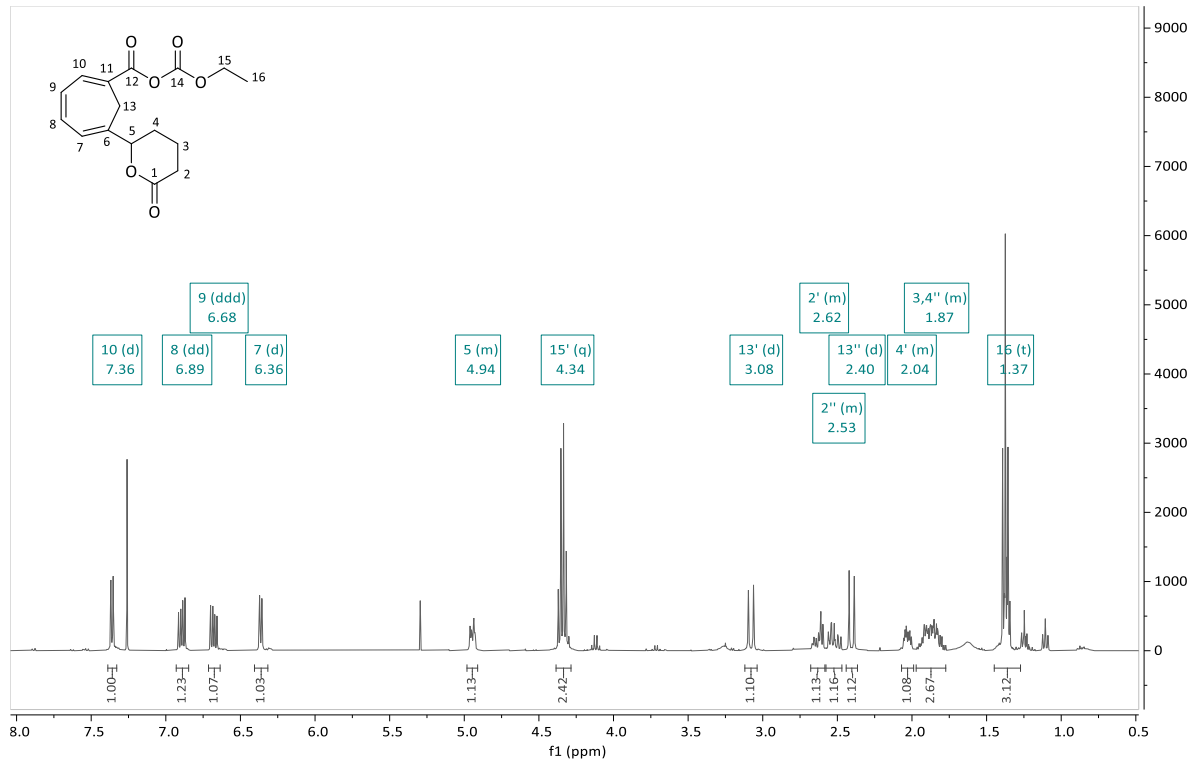


¹³C-NMR-Spektrum 75 MHz, CDCl₃

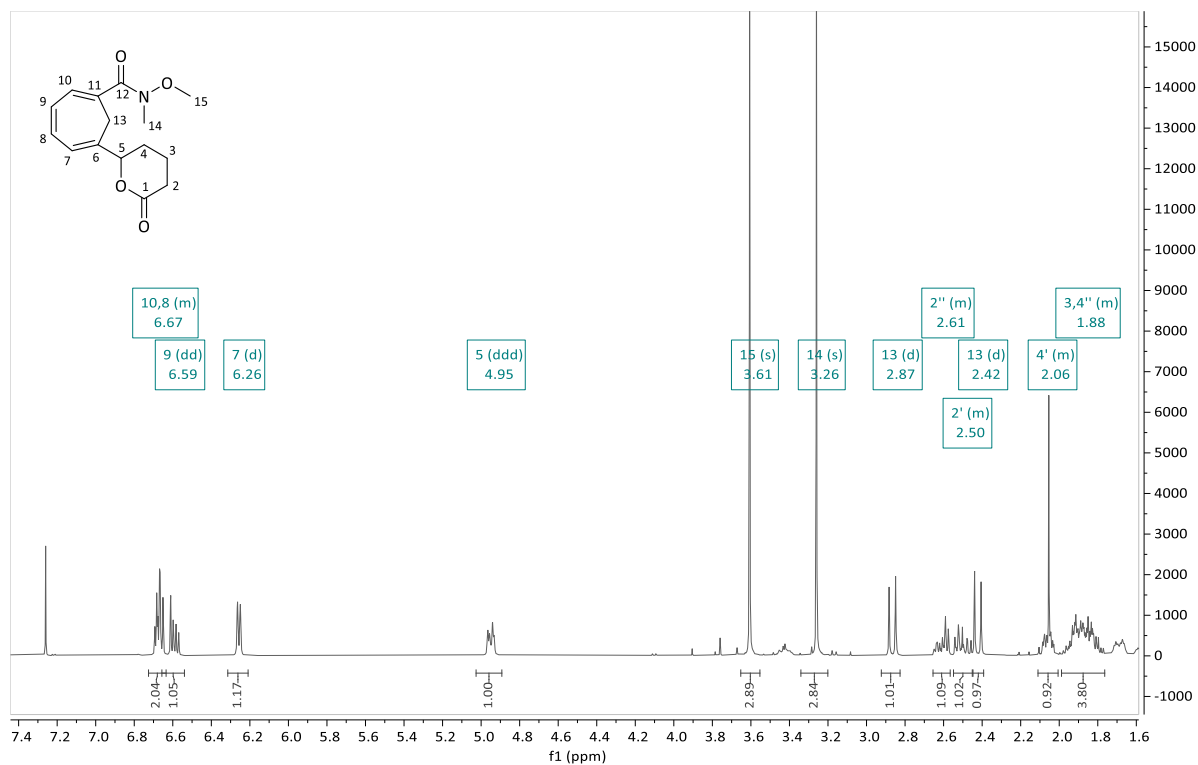
anti (rac)-6-Acetyl-5-chlor-1,3-cycloheptadien-1-carbonsäuremethylester (*anti*-162)¹H-NMR 300 MHz, CDCl₃¹³C-NMR 75 MHz, CDCl₃

6-(6-(Methoxycarbonyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-6-oxohexan-1,1,3,3-tetracarbonsäure-tetramethylester (**170**)¹H-NMR 400 MHz, CDCl₃¹³C-NMR 100 MHz, CDCl₃

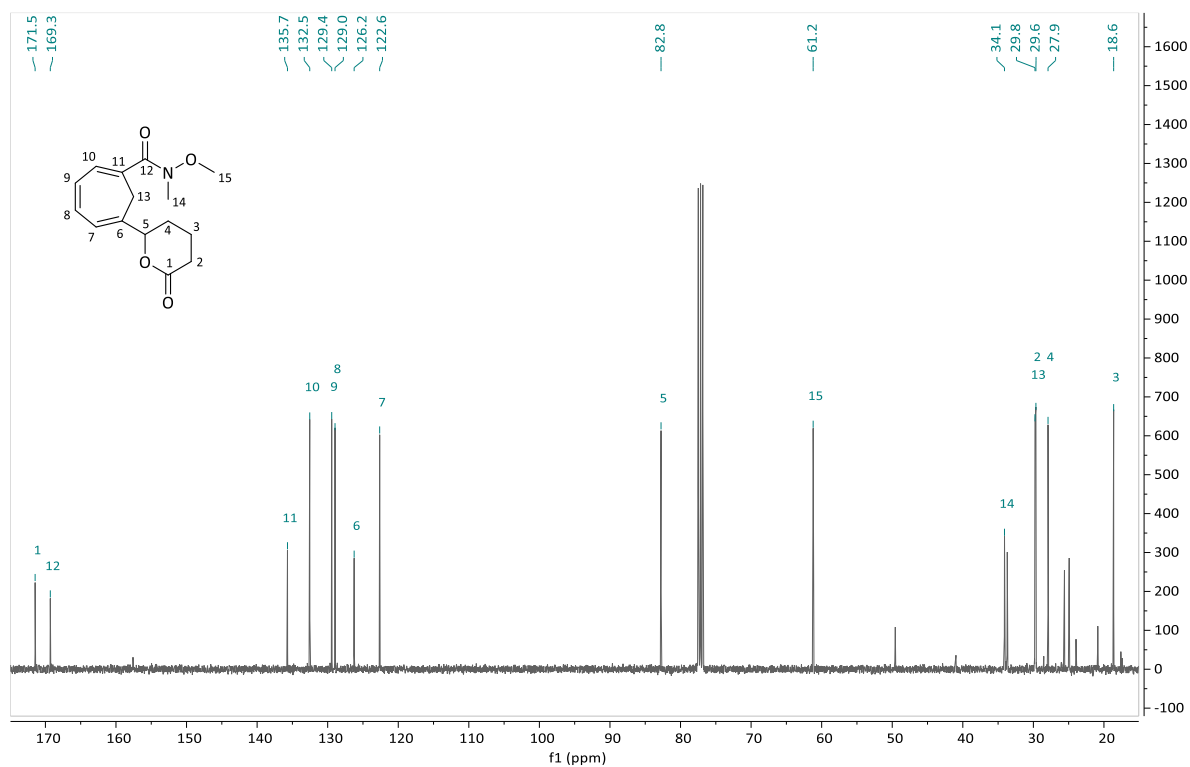
(rac)-6-(6-Oxo-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäure-kohlensäure-monoethylester-anhydrid (**183**)



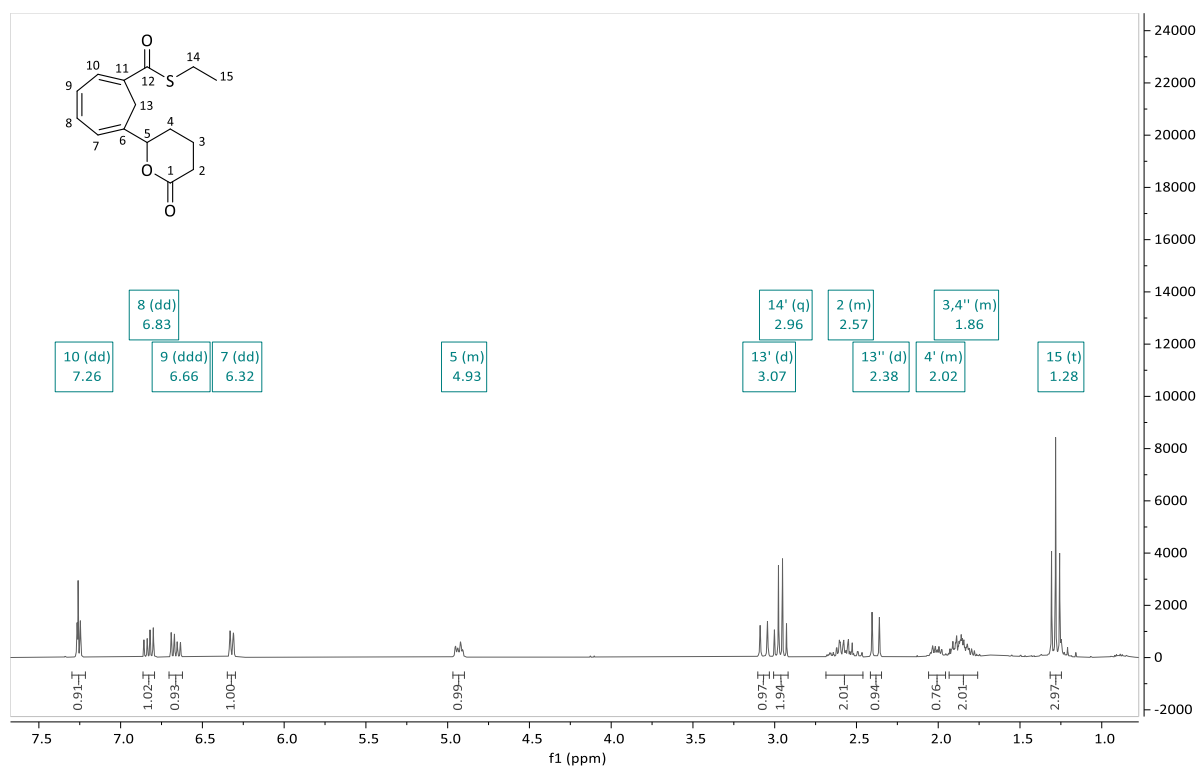
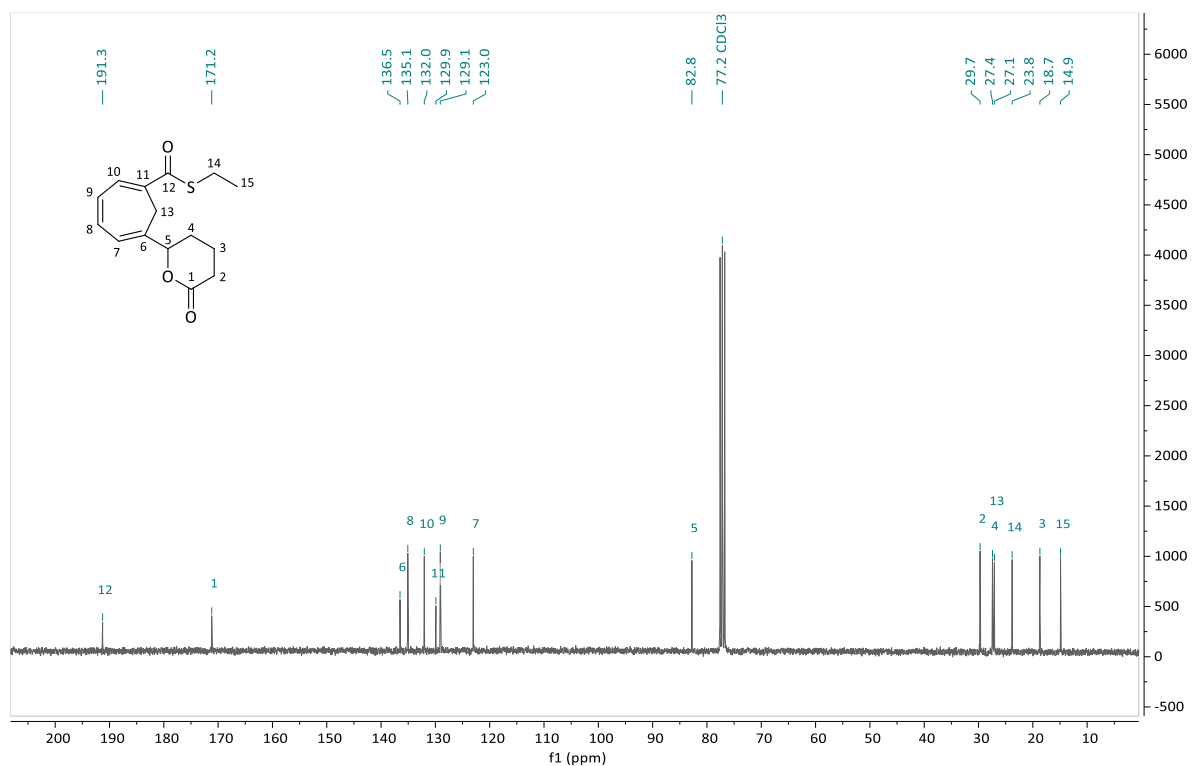
(*rac*)-6-(6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbonsäure-*N,O*-dimethylhydroxylamid (**184**)

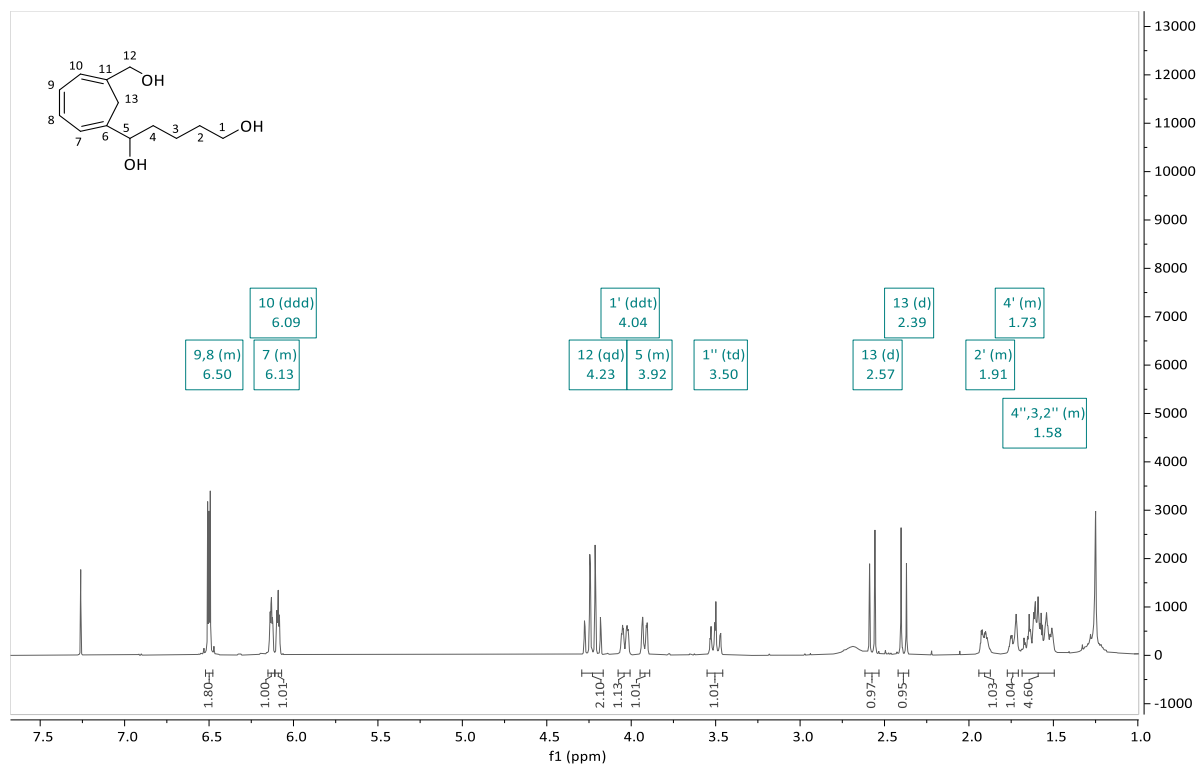
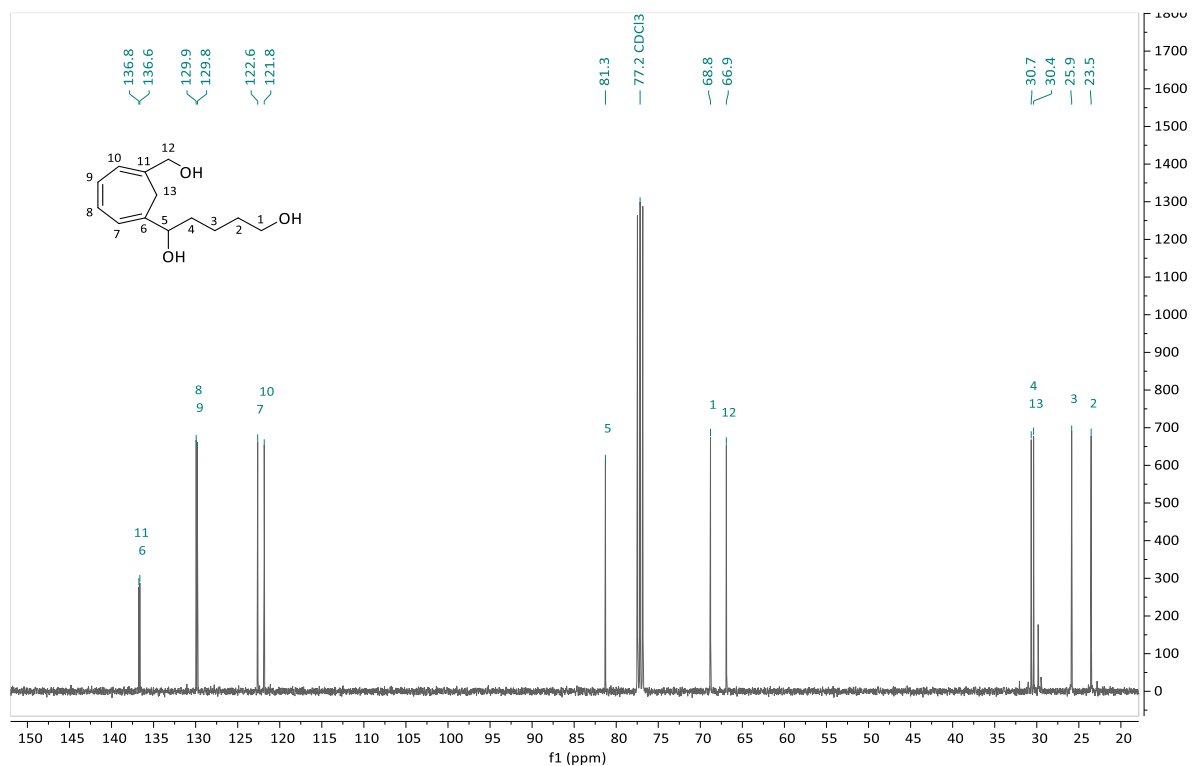


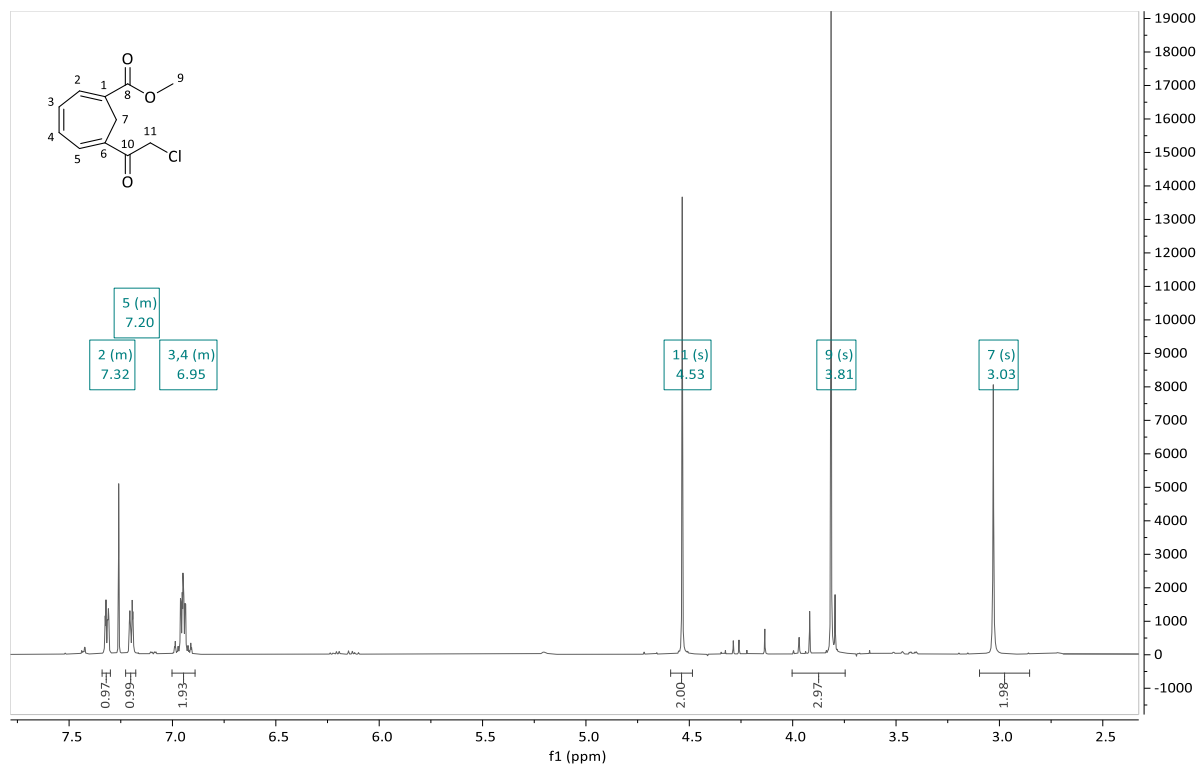
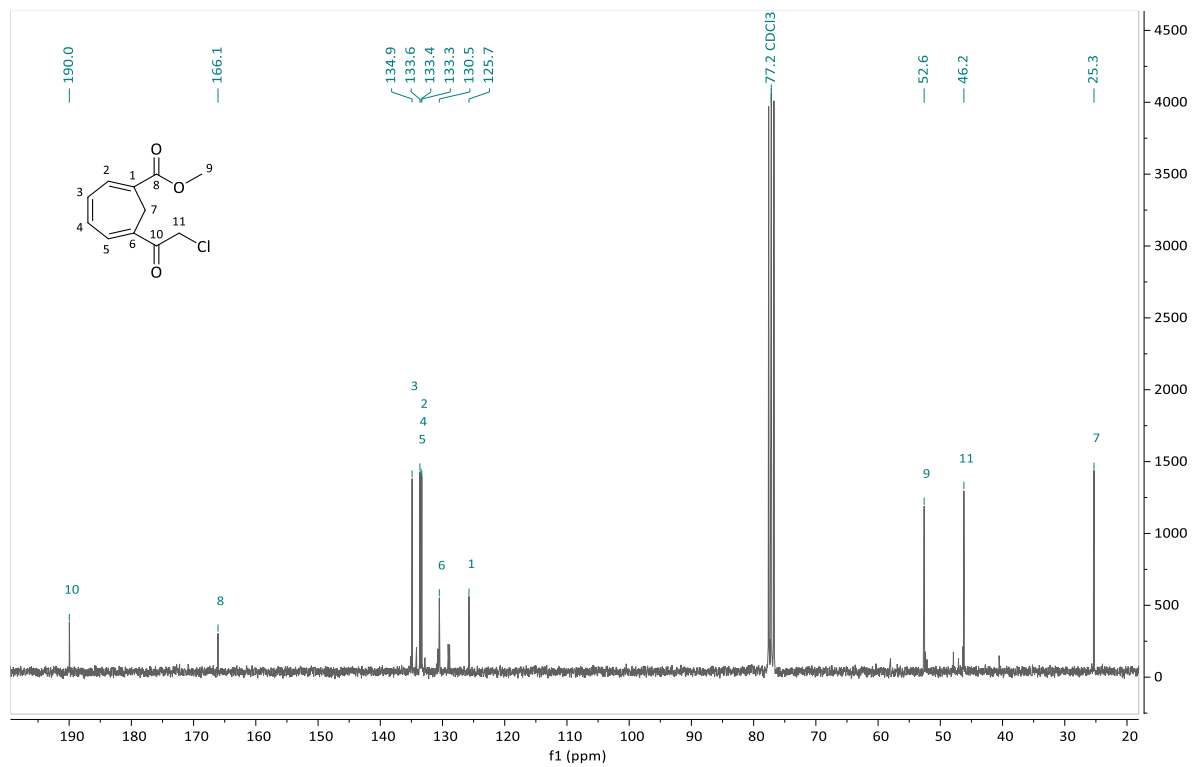
¹H-NMR 400 MHz, CDCl₃

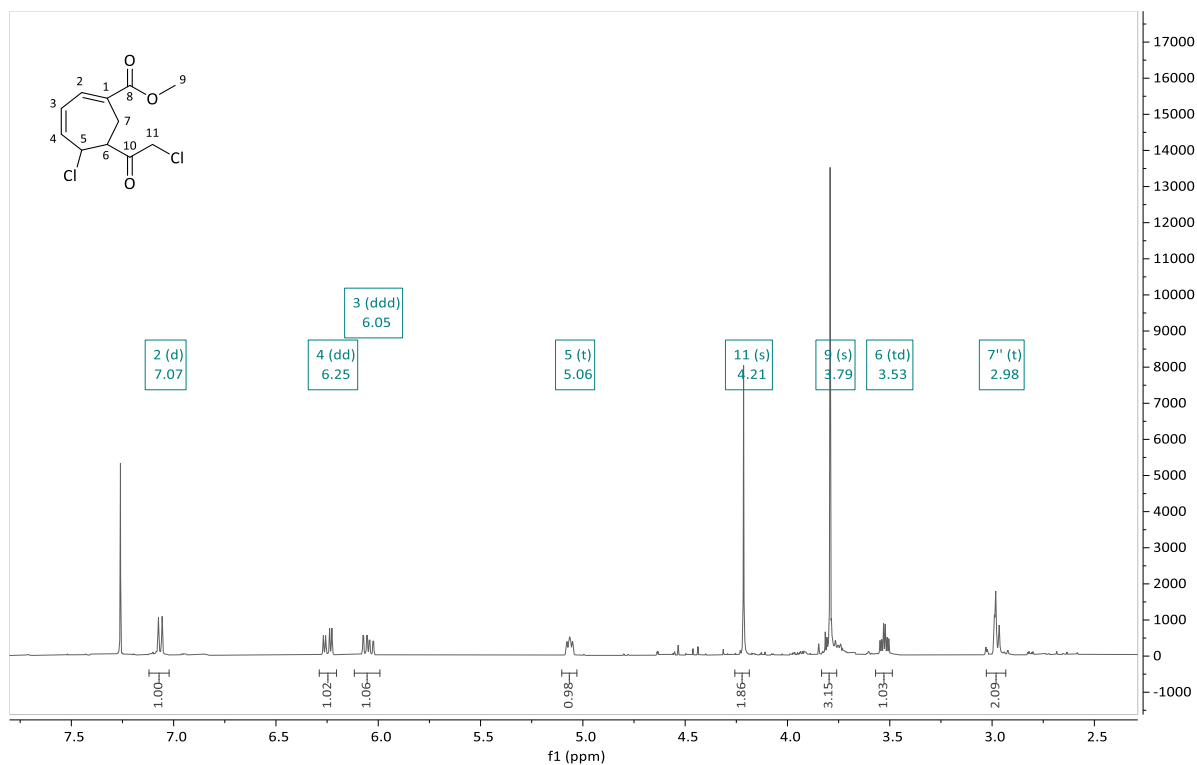
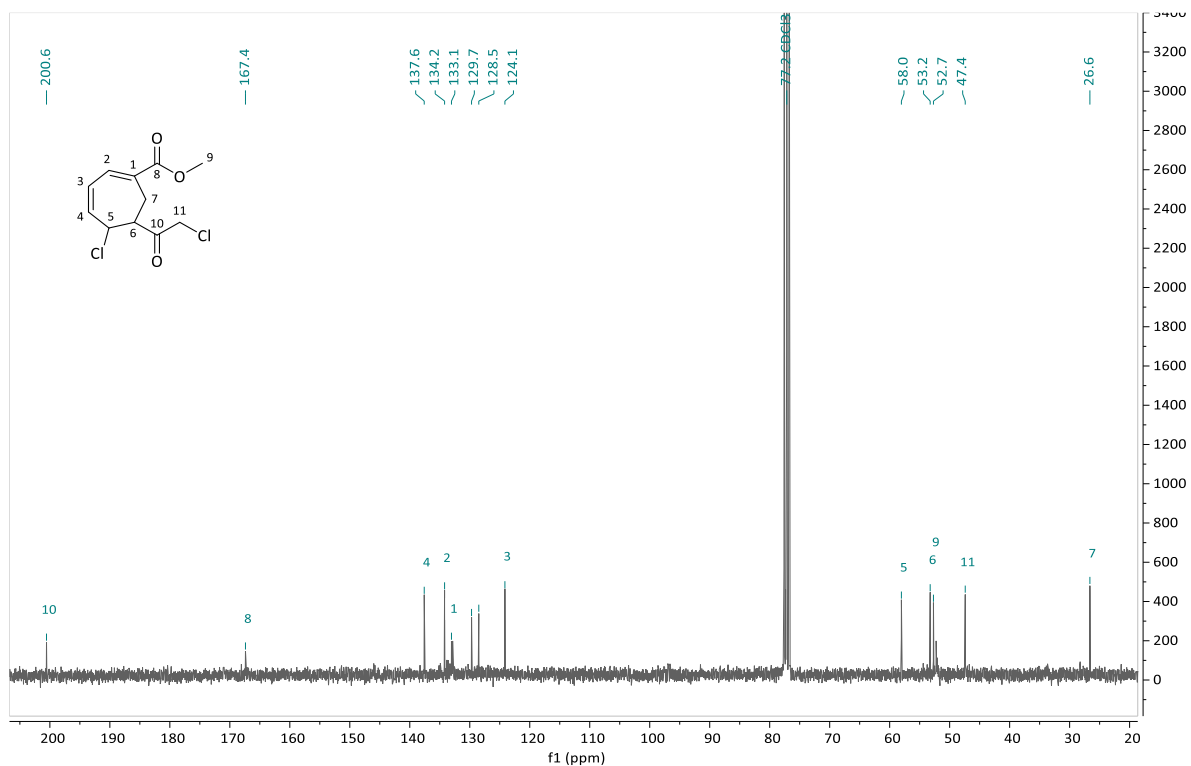


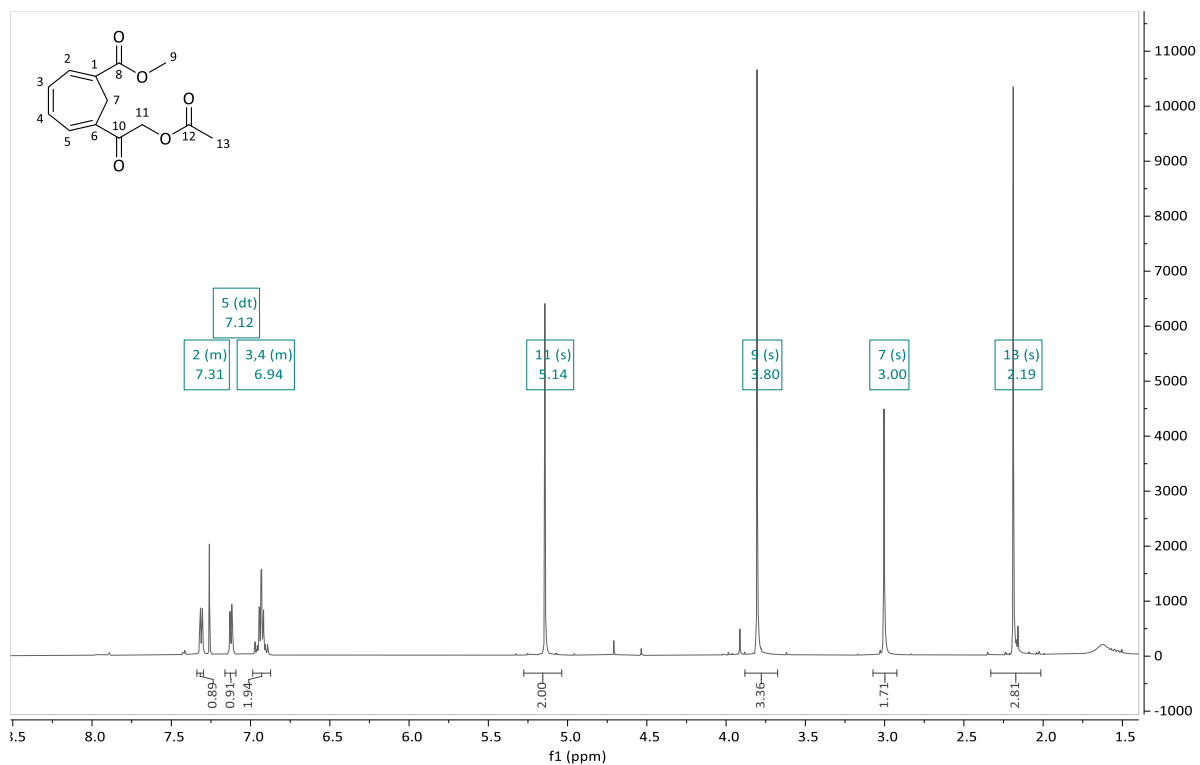
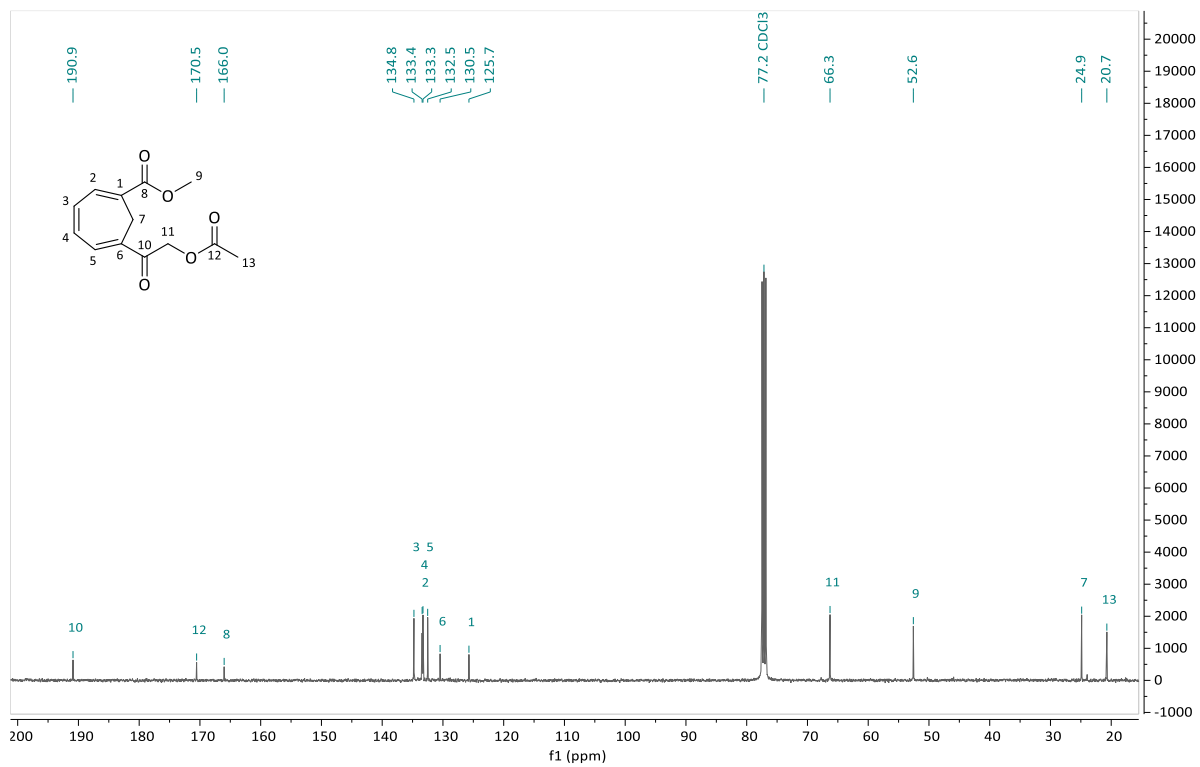
¹³C-NMR 100 MHz, CDCl₃

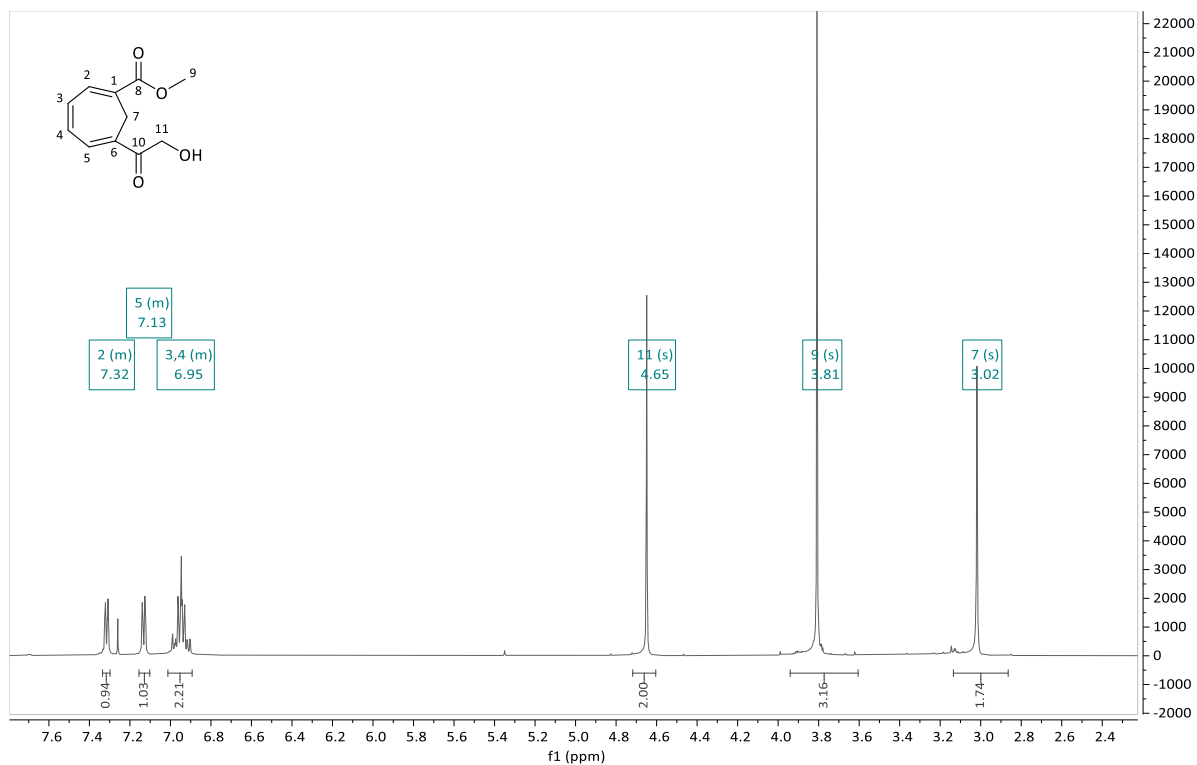
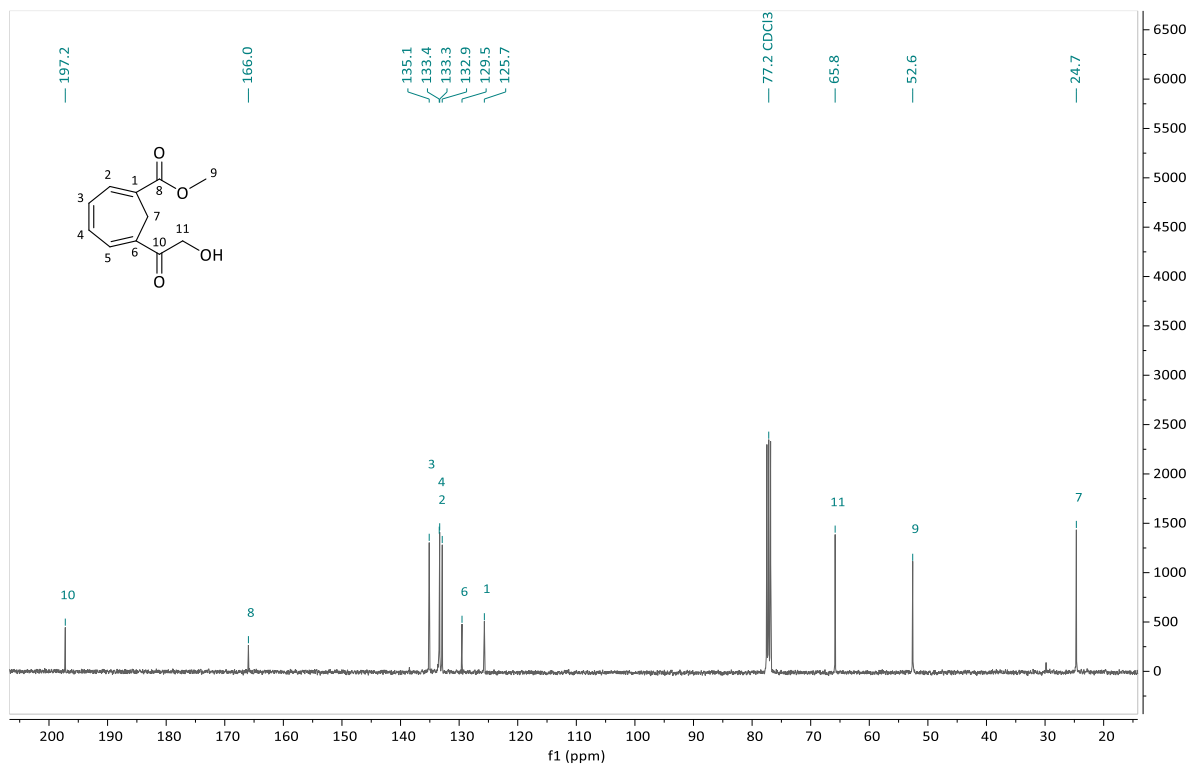
(rac)-6-(6-Oxo-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäurethioethylester (**185**)**¹H-NMR 300 MHz, CDCl₃****¹³C-NMR 75 MHz, CDCl₃**

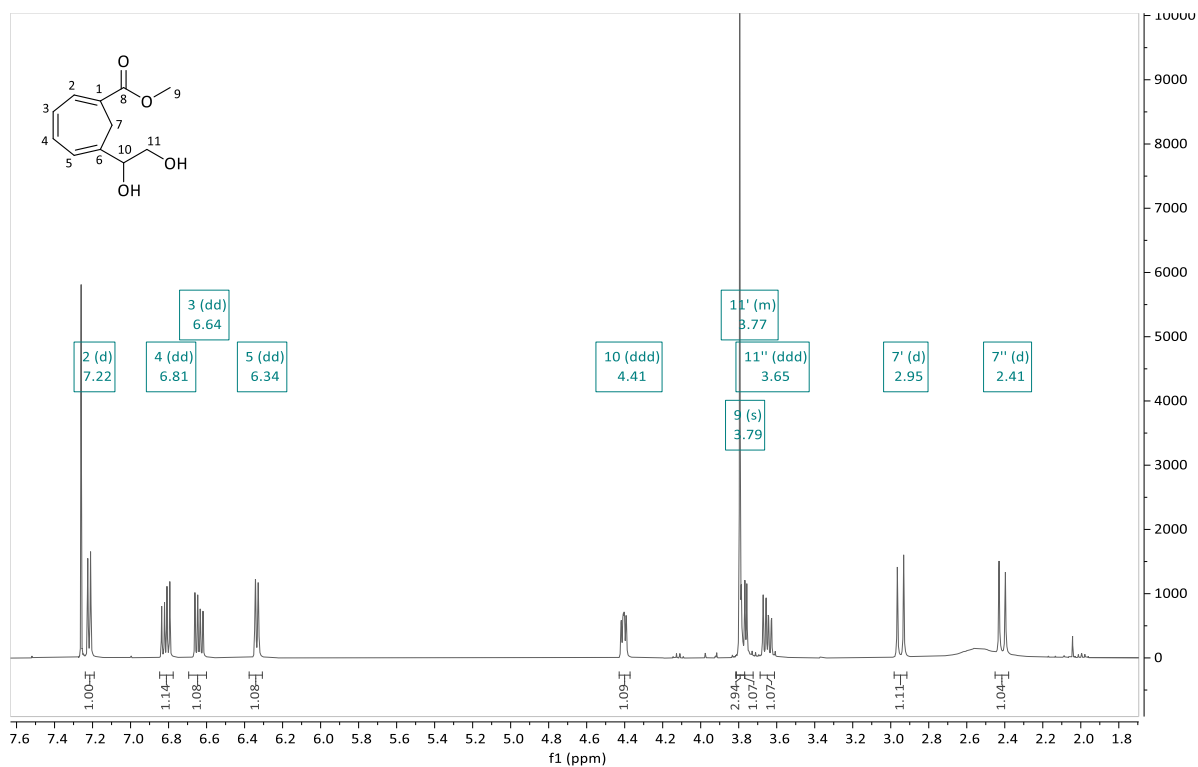
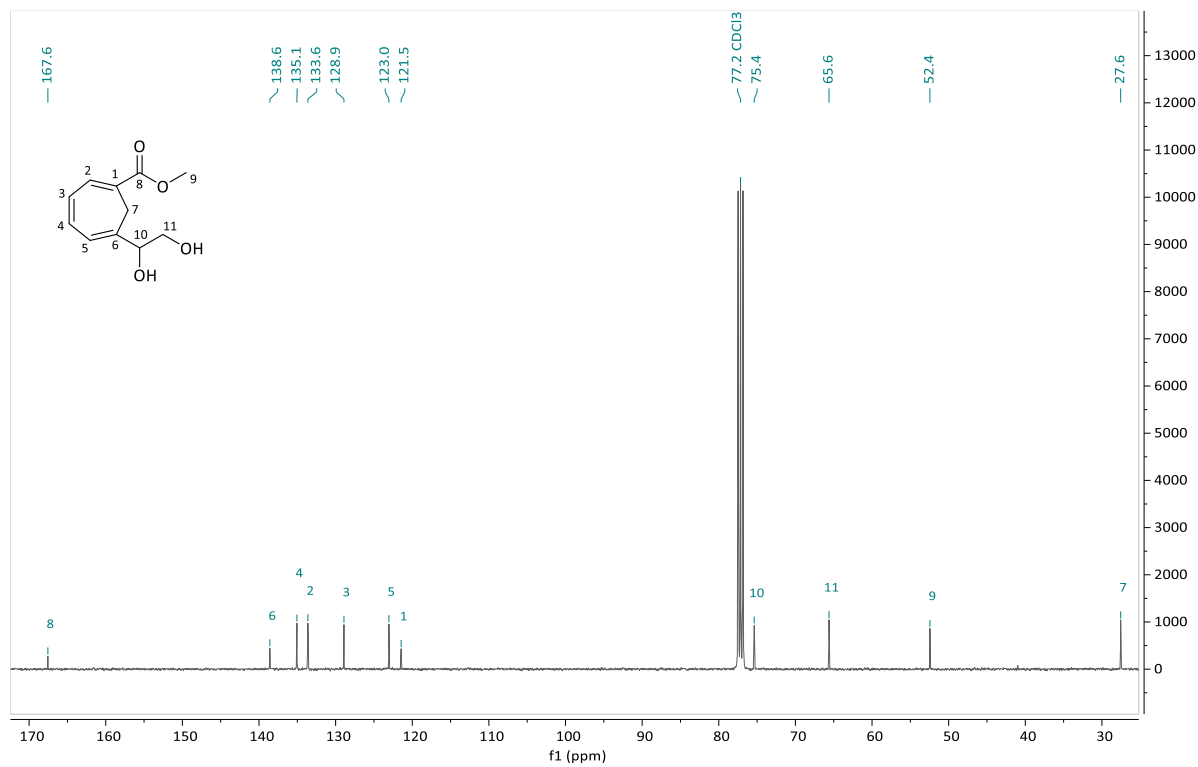
(rac)-1-(6-(Hydroxymethyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-pentane-1,5-diol (**190**)¹H-NMR 400 MHz, CDCl₃¹³C-NMR 100 MHz, CDCl₃

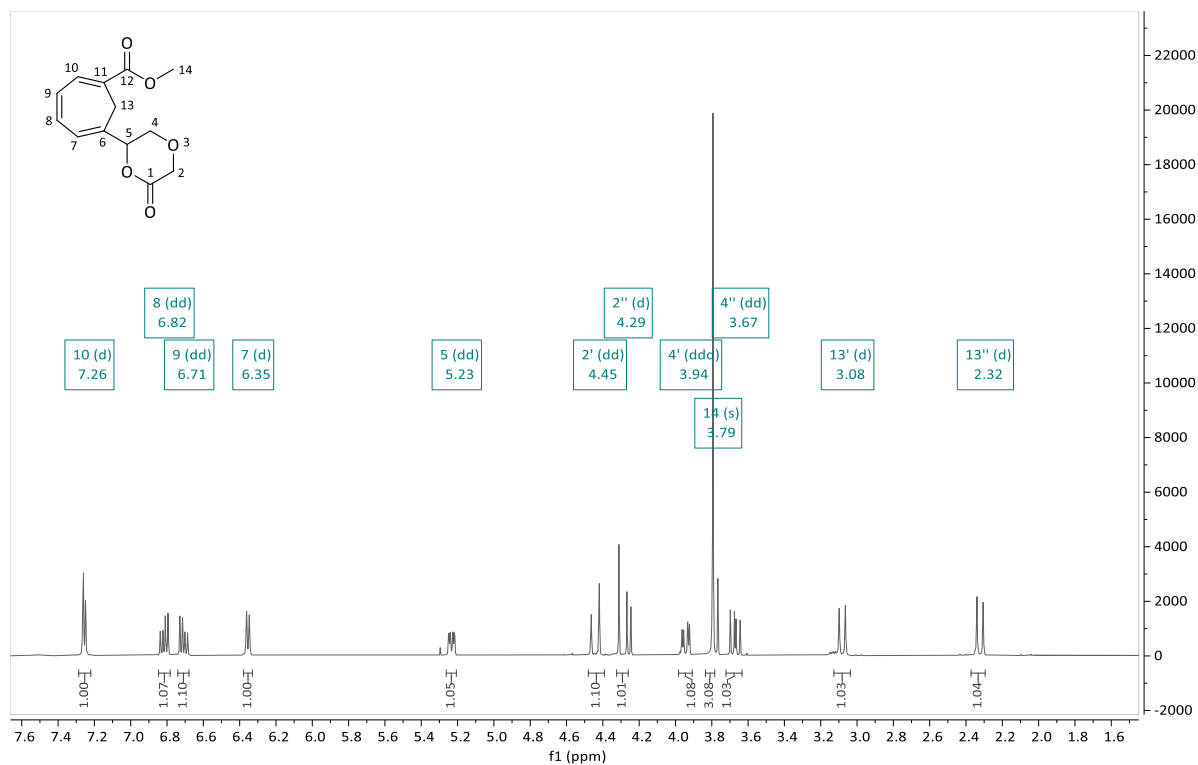
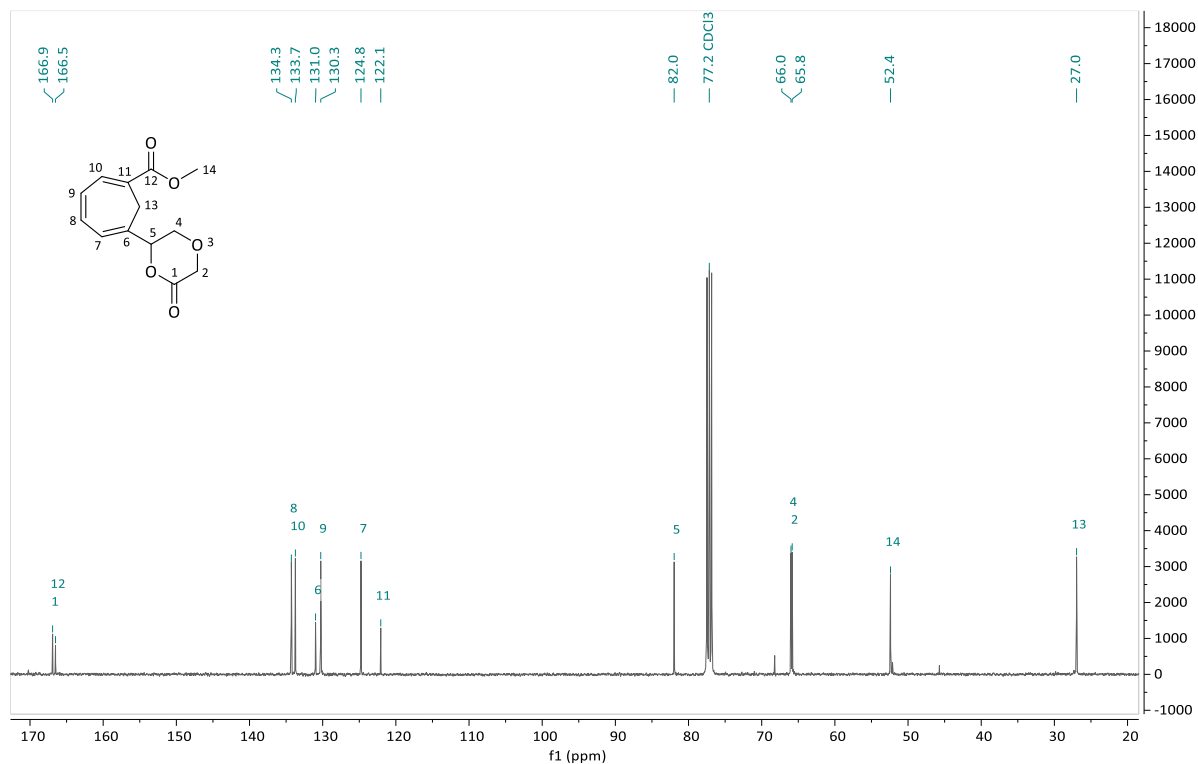
6-(2-Chloracetyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**127**)**¹H-NMR 300 MHz, CDCl₃****¹³C-NMR 75 MHz, CDCl₃**

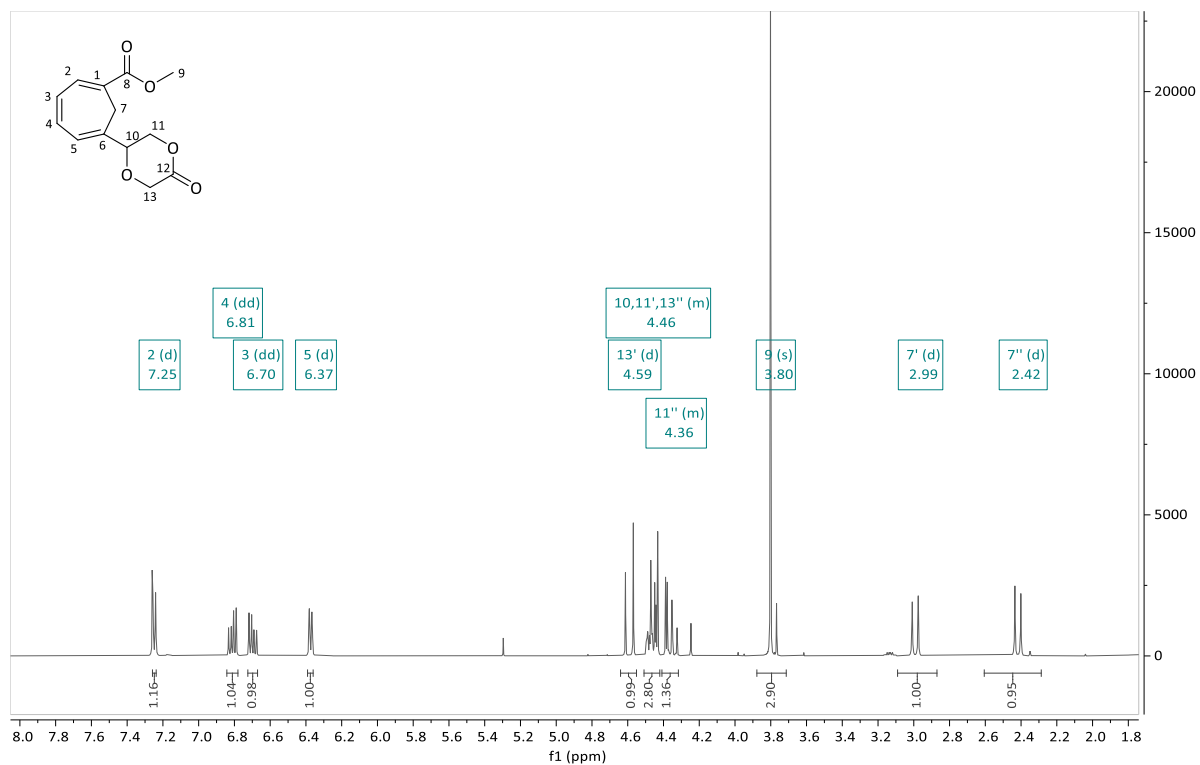
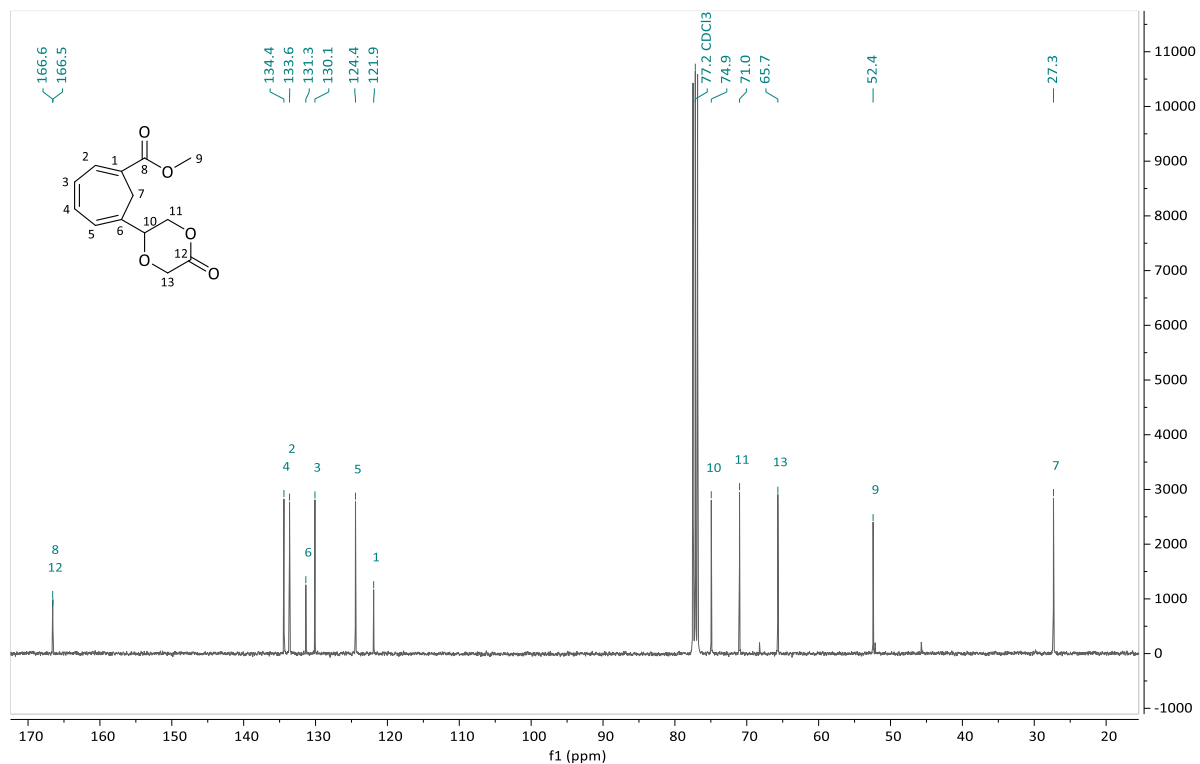
5-Chlor-6-(2-chloracetyl)-cyclohepta-1,3-diene-1-carbonsäuremethylester (**365**)**¹H-NMR 300 MHz, CDCl₃****¹³C-NMR 75 MHz, CDCl₃**

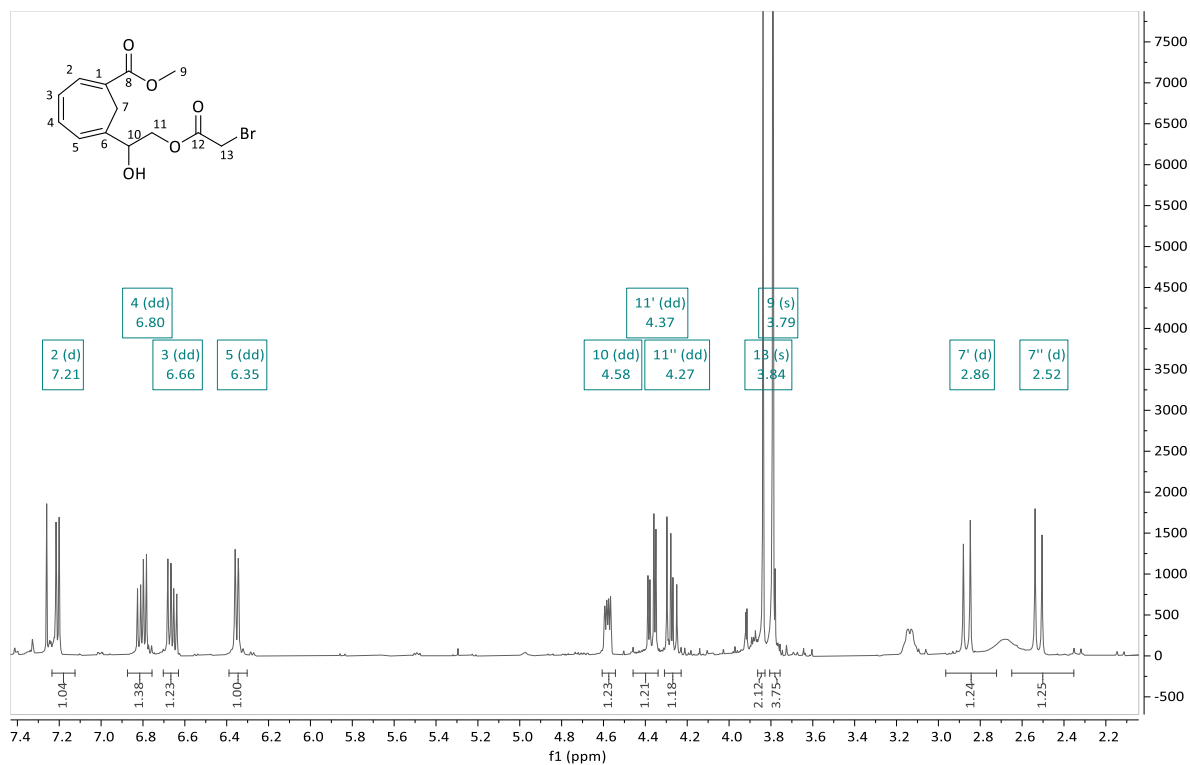
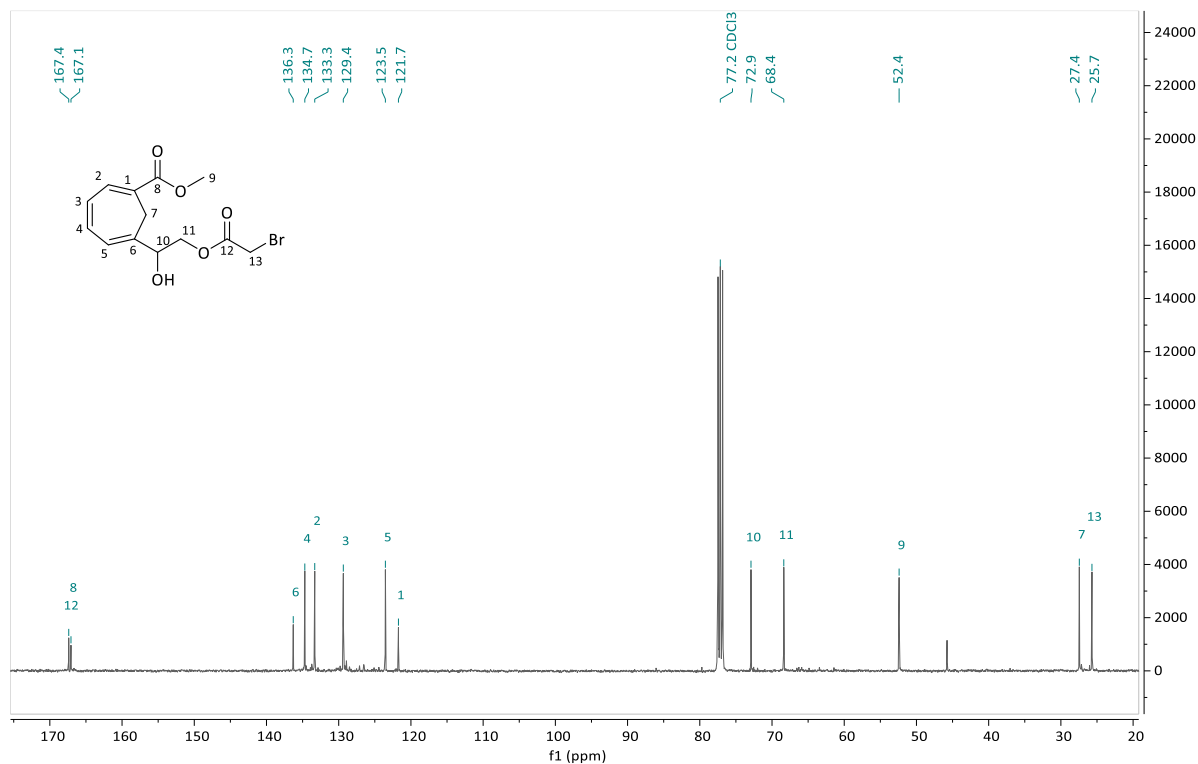
6-(2-Acetoxyacetyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**201**)**¹H-NMR 400 Hz, CDCl₃****¹³C-NMR 100 MHz, CDCl₃**

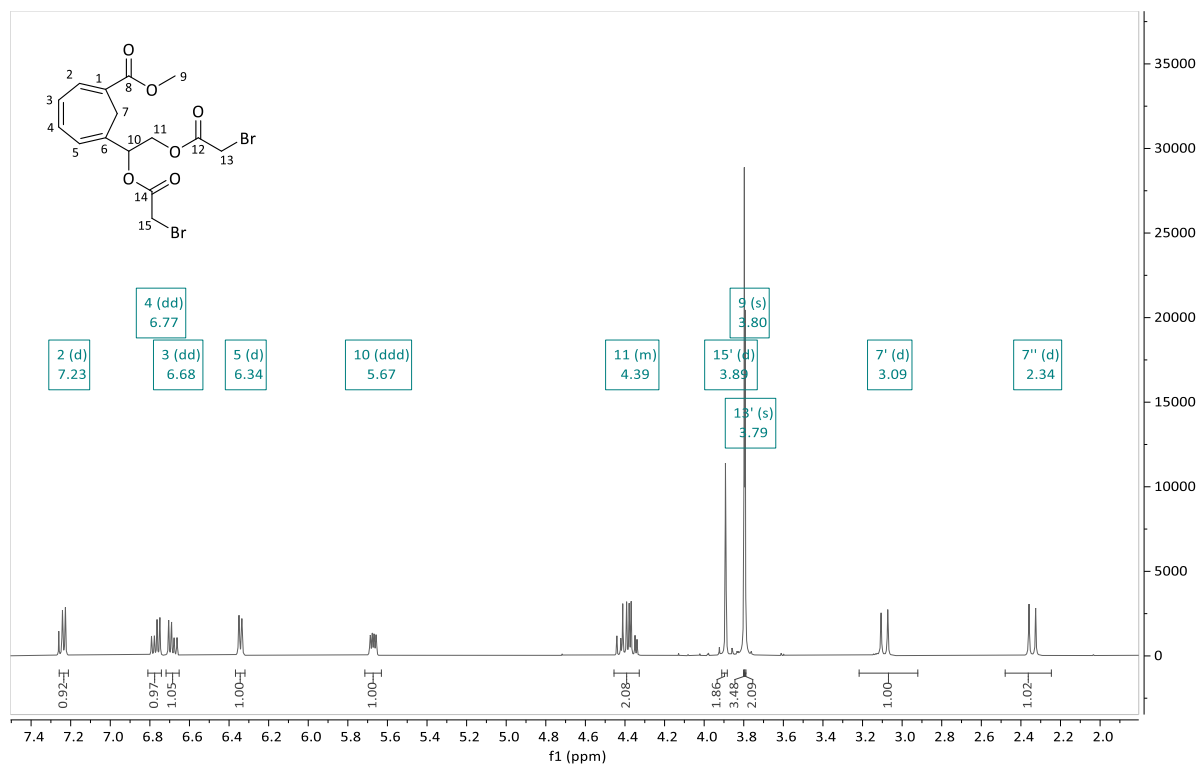
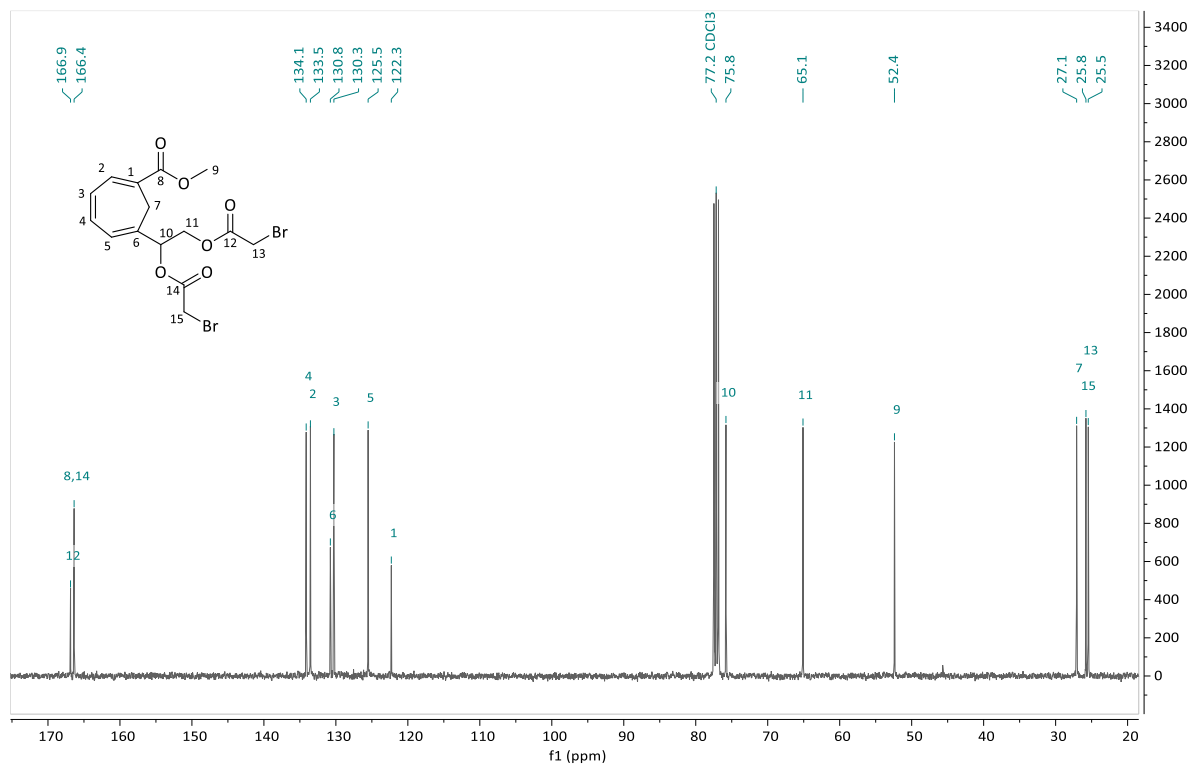
6-(2-Hydroxyacetyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**135**) $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, CDCl_3  $^{13}\text{C-NMR}$ 100 MHz, CDCl_3

(rac)-6-(1,2-Dihydroxyethyl)-1,3,5-cycloheptatrien-1-carbonsäuremethylester (**213**)¹H-NMR 400 MHz, CDCl₃¹³C-NMR 100 MHz, CDCl₃

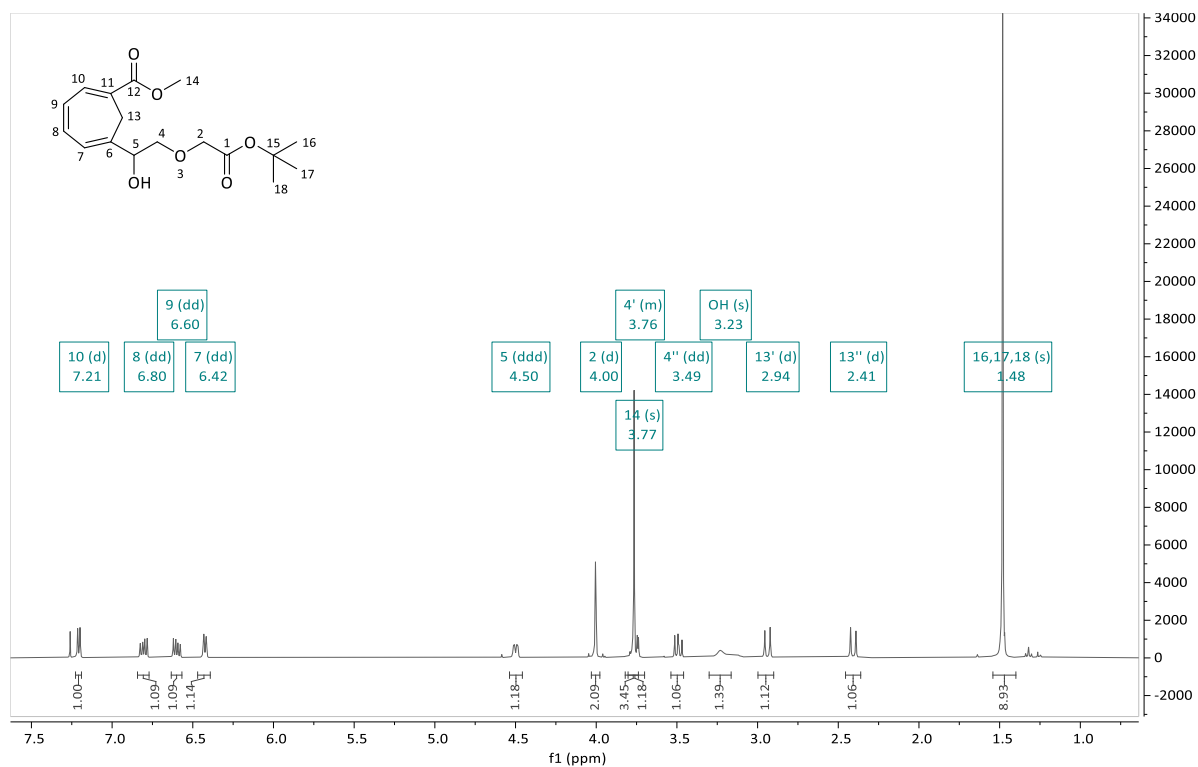
(rac)-6-(1,4-dioxan-6-on-2-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbonsäuremethylester (**137**)**¹H-NMR 400 MHz, CDCl₃****¹³C-NMR 100 MHz, CDCl₃**

(rac)-6-(1,4-dioxan-5-on-2-yl)cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbonsäuremethylester (**222**)**¹H-NMR 400 MHz, CDCl₃****¹³C-NMR 100 MHz, CDCl₃**

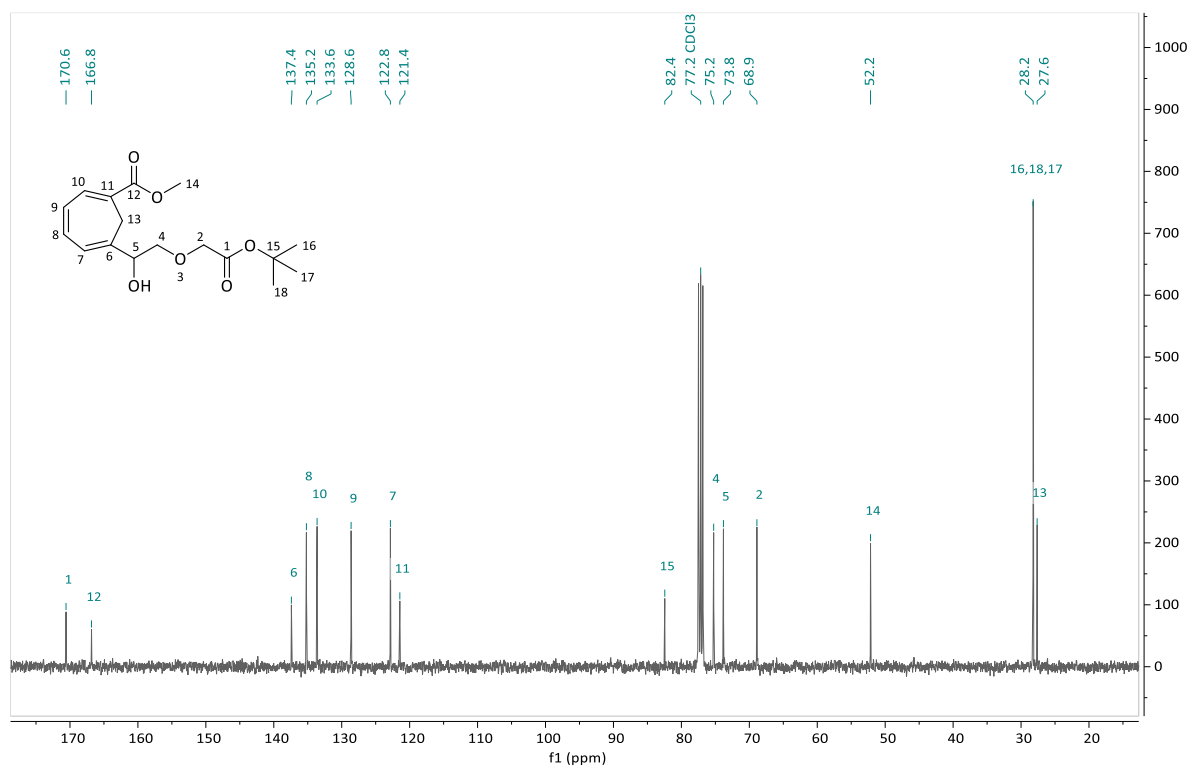
(rac)-6-(2-(2-Bromacetoxy)-1-hydroxyethyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbonsäuremethylester (**223**)¹H-NMR 400 MHz, CDCl₃¹³C-NMR 100 MHz, CDCl₃

(rac)-6-(1,2-bis-(2-Bromacetoxy)-ethyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbonsäuremethylester (**224**)¹H-NMR 400 MHz, CDCl₃¹³C-NMR 100 MHz, CDCl₃

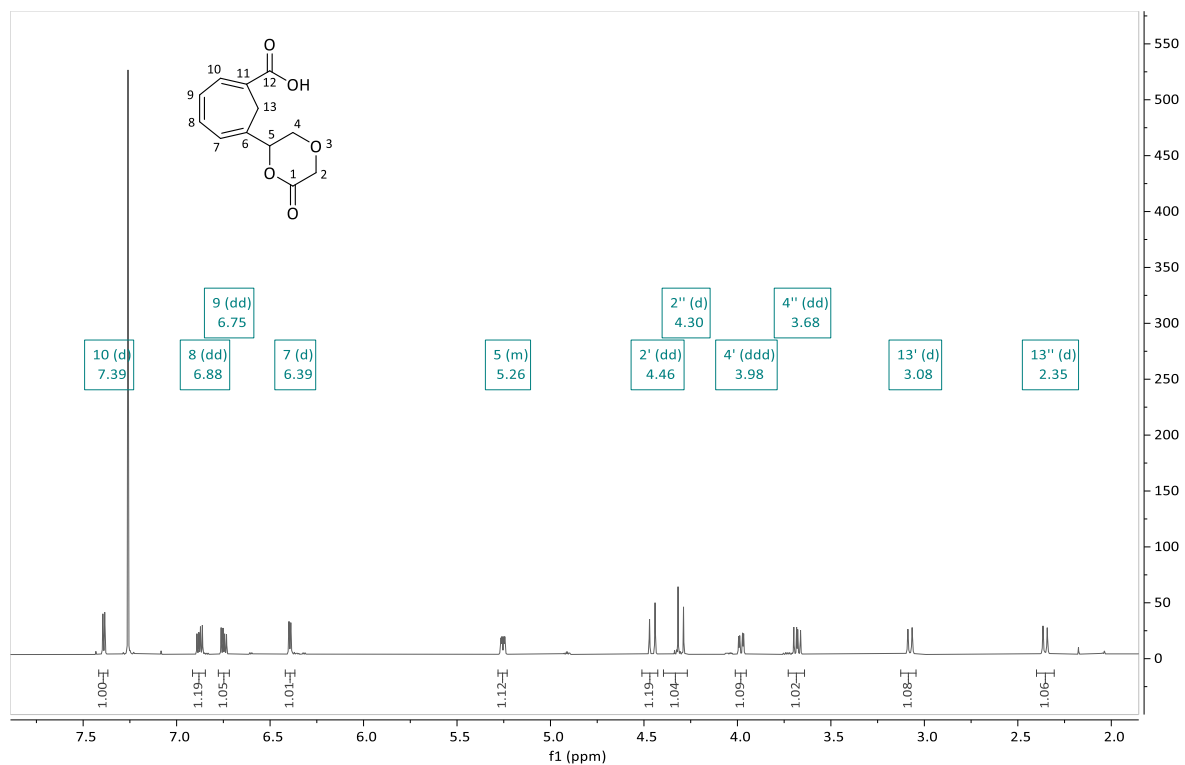
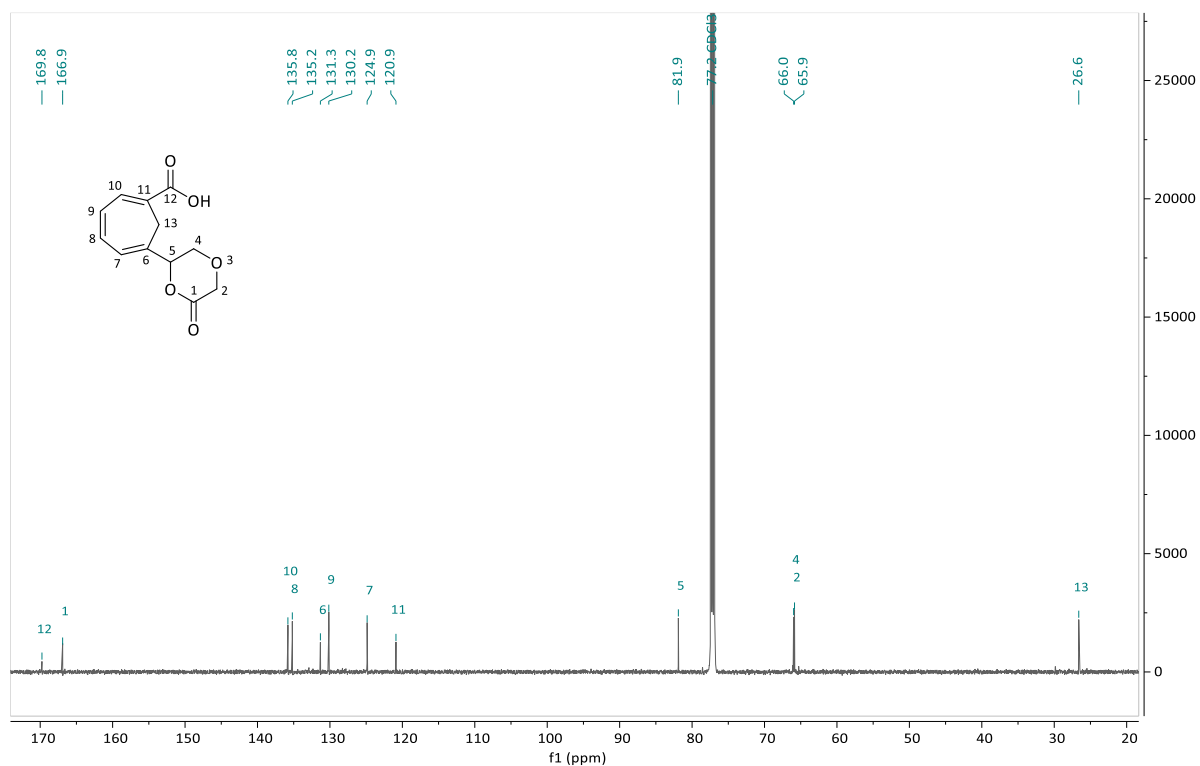
(*rac*)-6-(2-(2-(*tert*-Butoxy)-2-oxoethoxy)-1-hydroxyethyl)-cyclohepta-1,3,5-triene-1-carbonsäuremethylester (**225**)

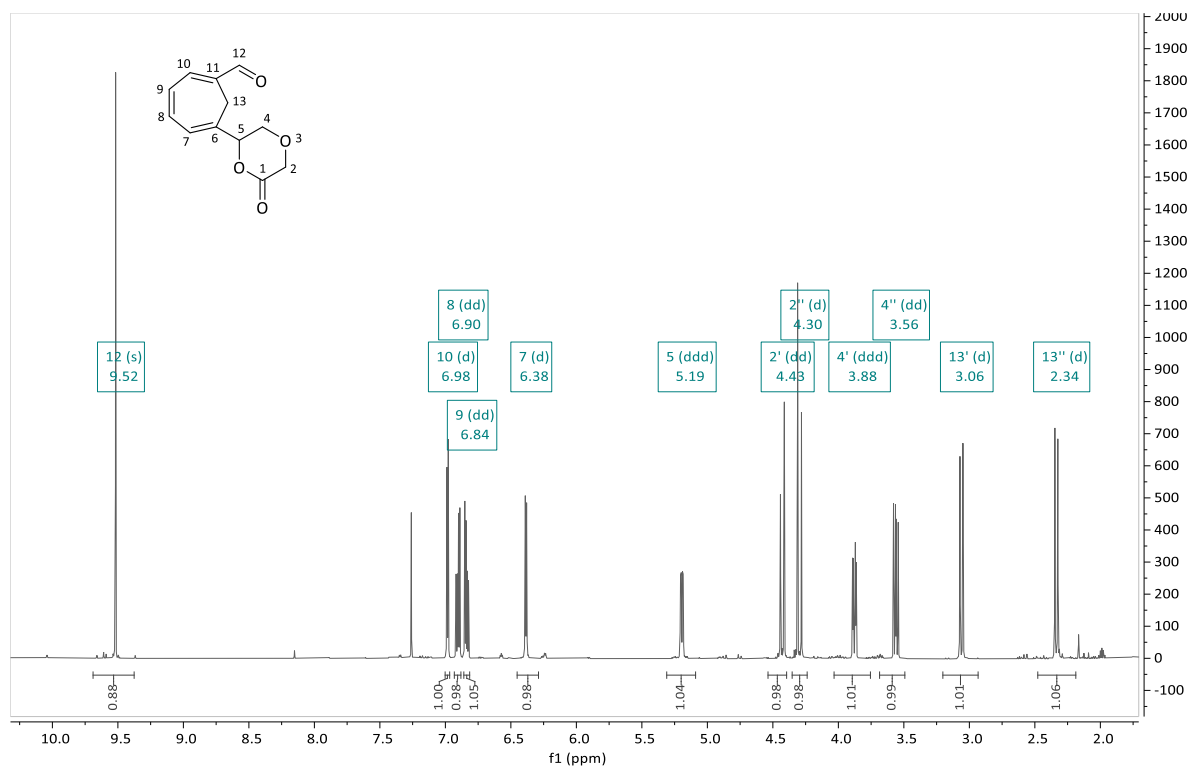
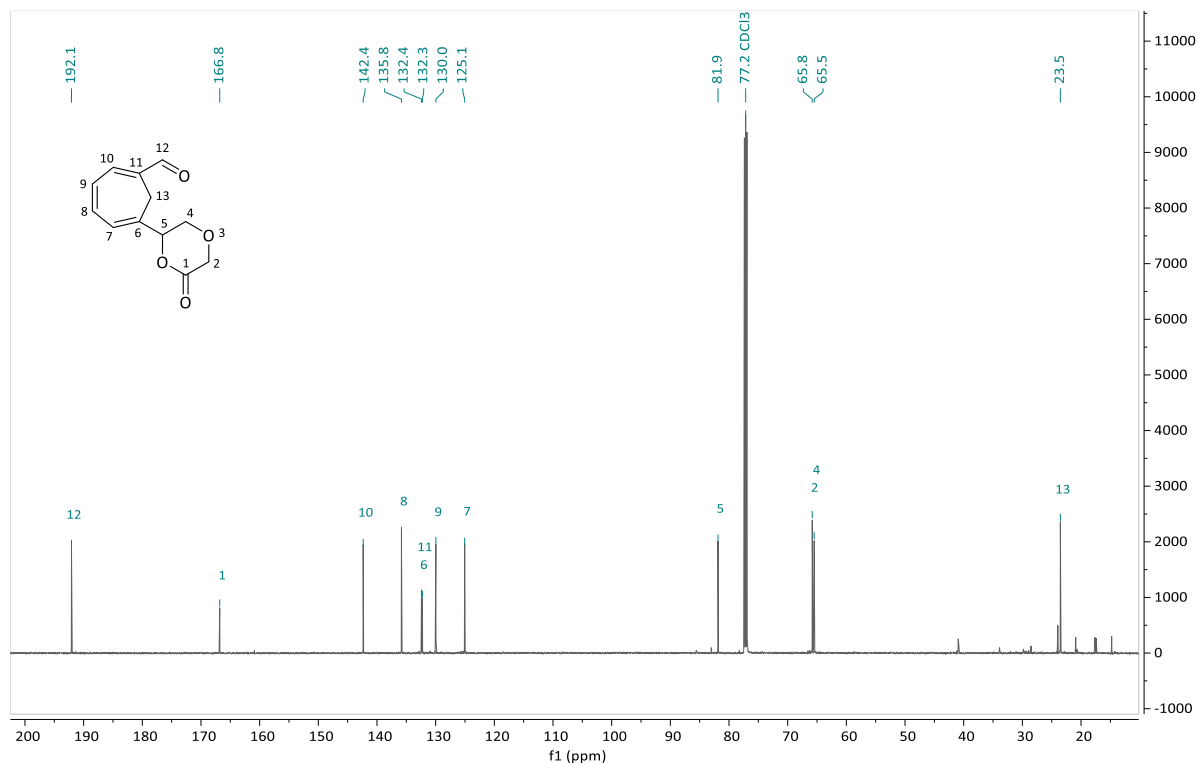


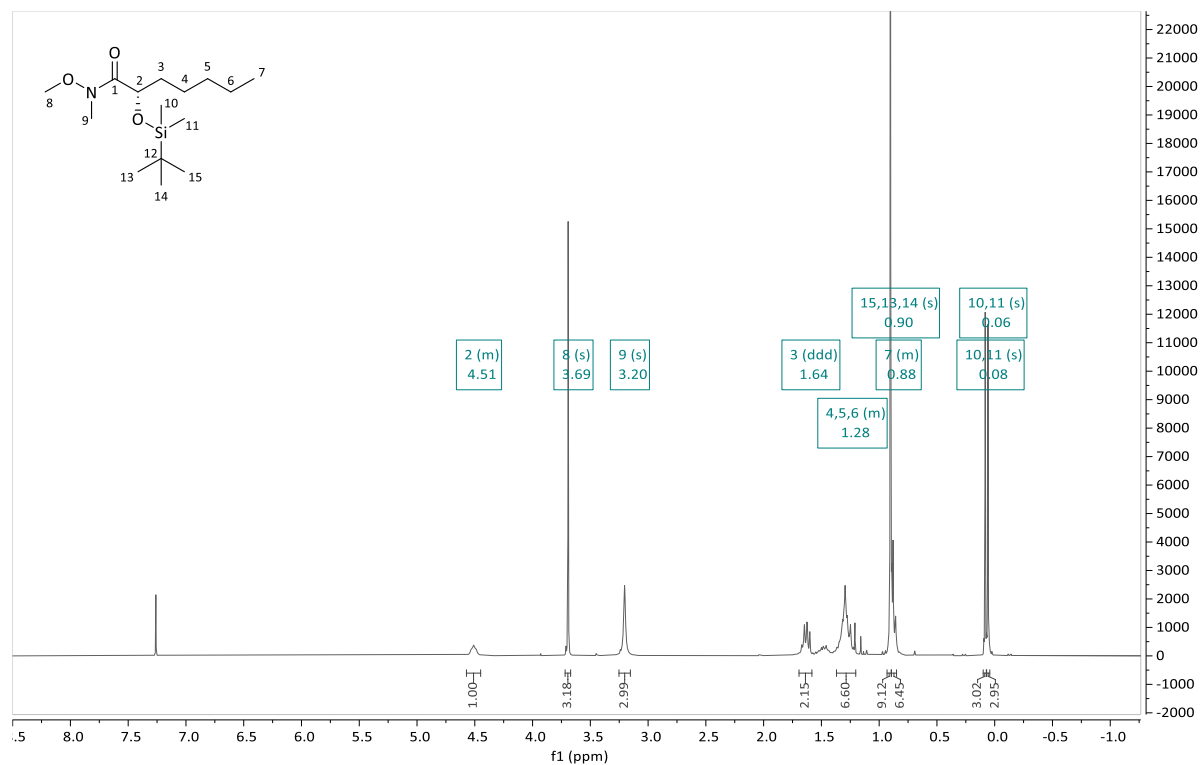
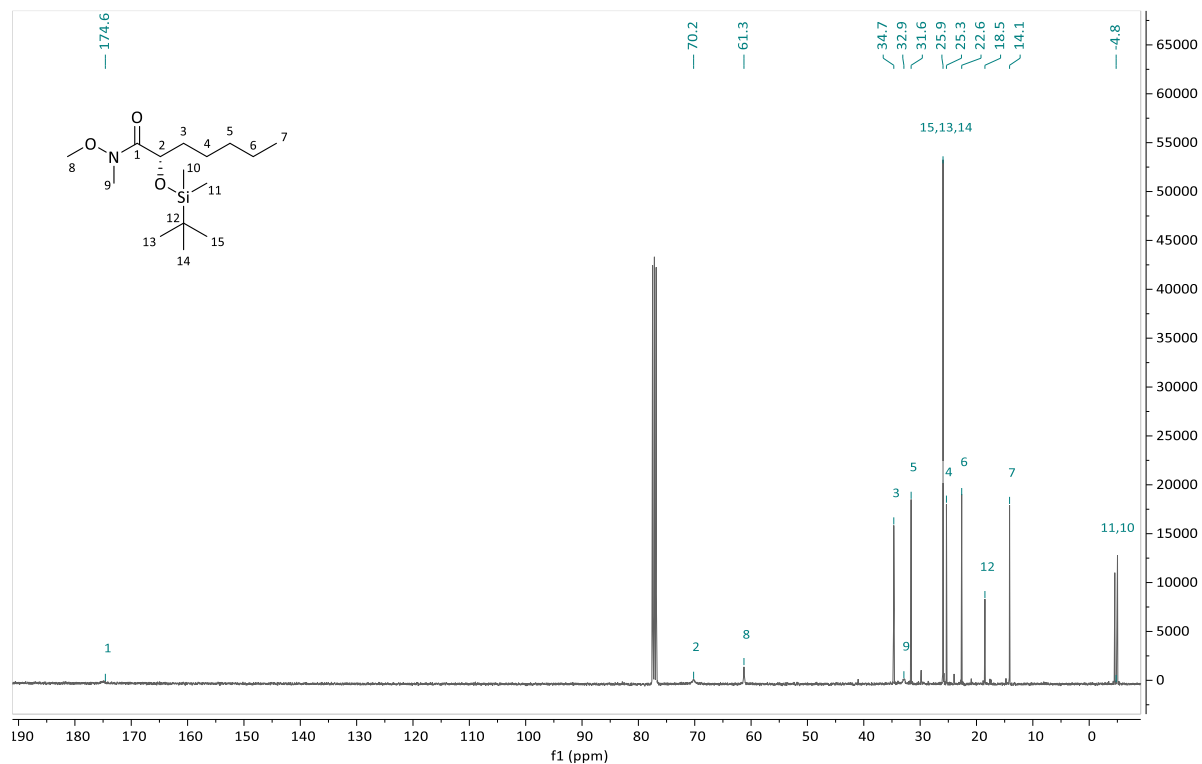
$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, CDCl_3

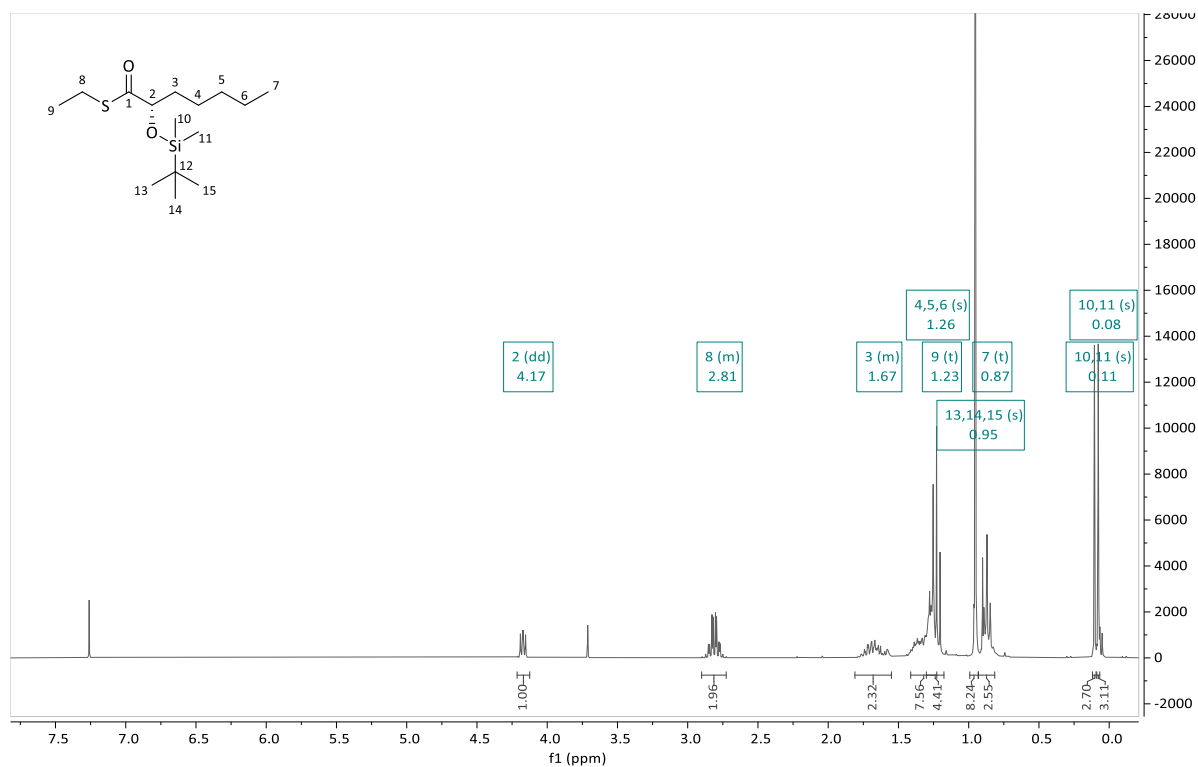
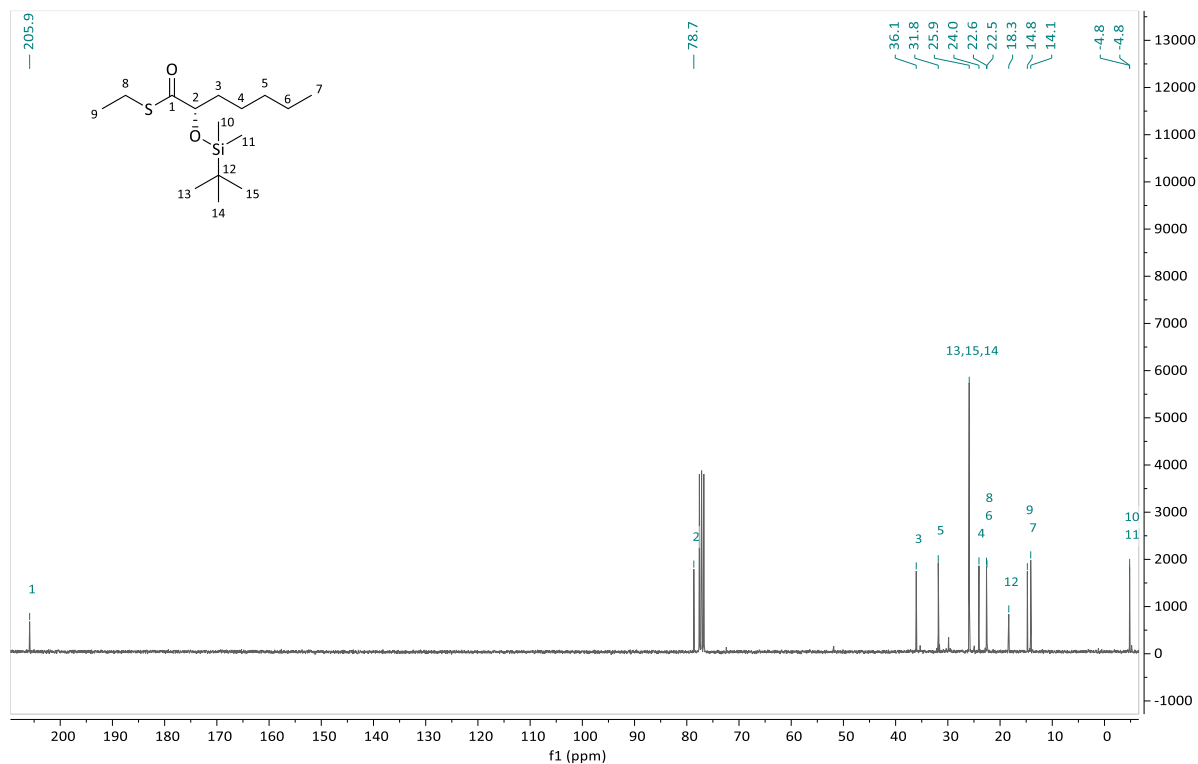


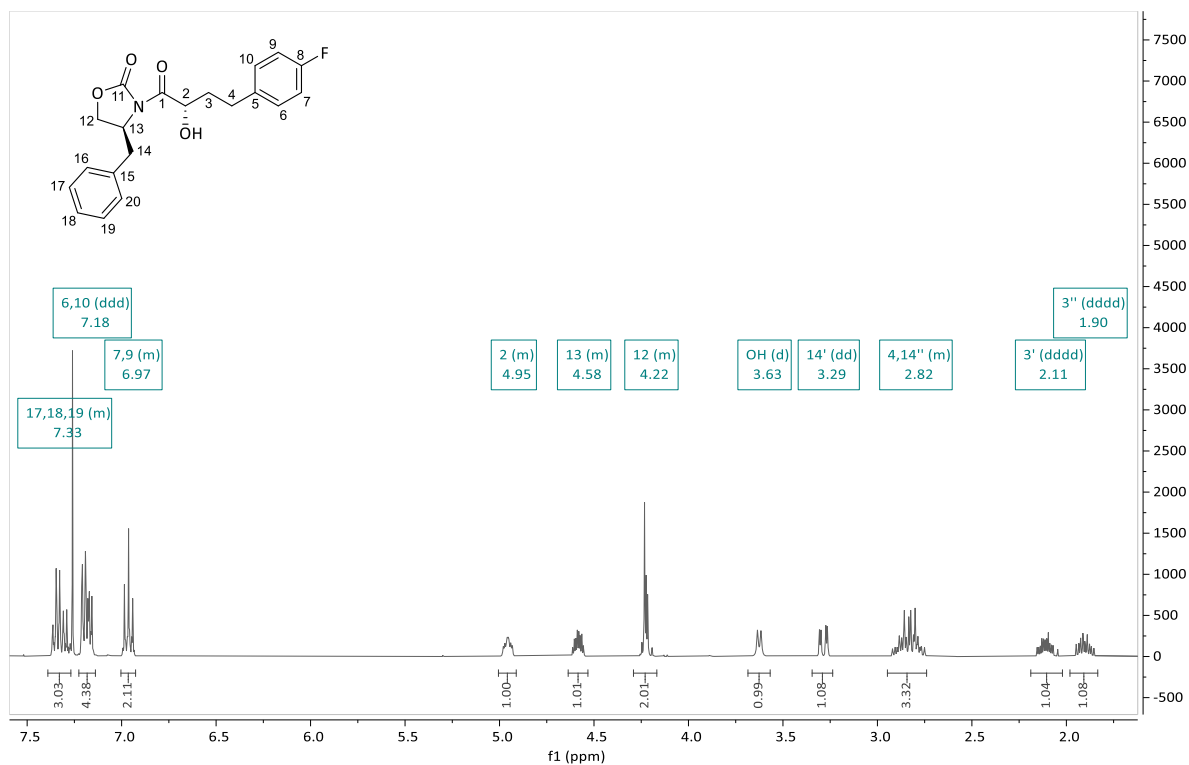
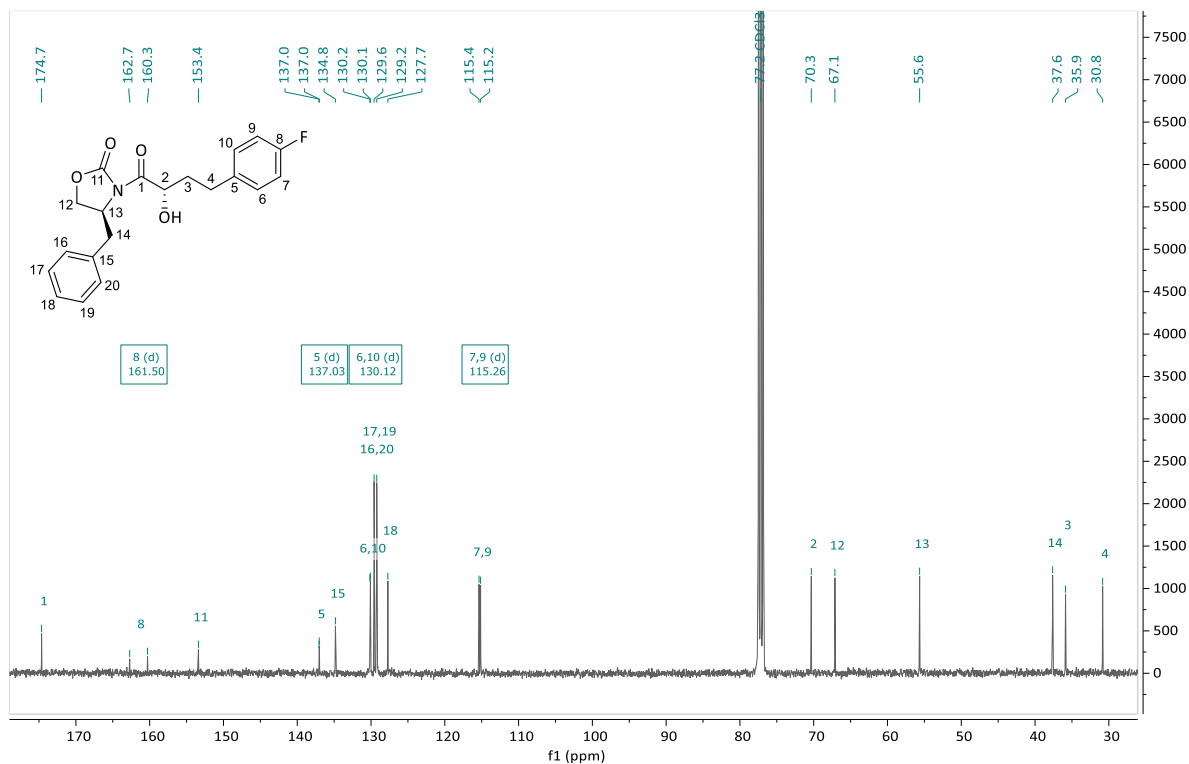
$^{13}\text{C-NMR}$ 100 MHz, CDCl_3

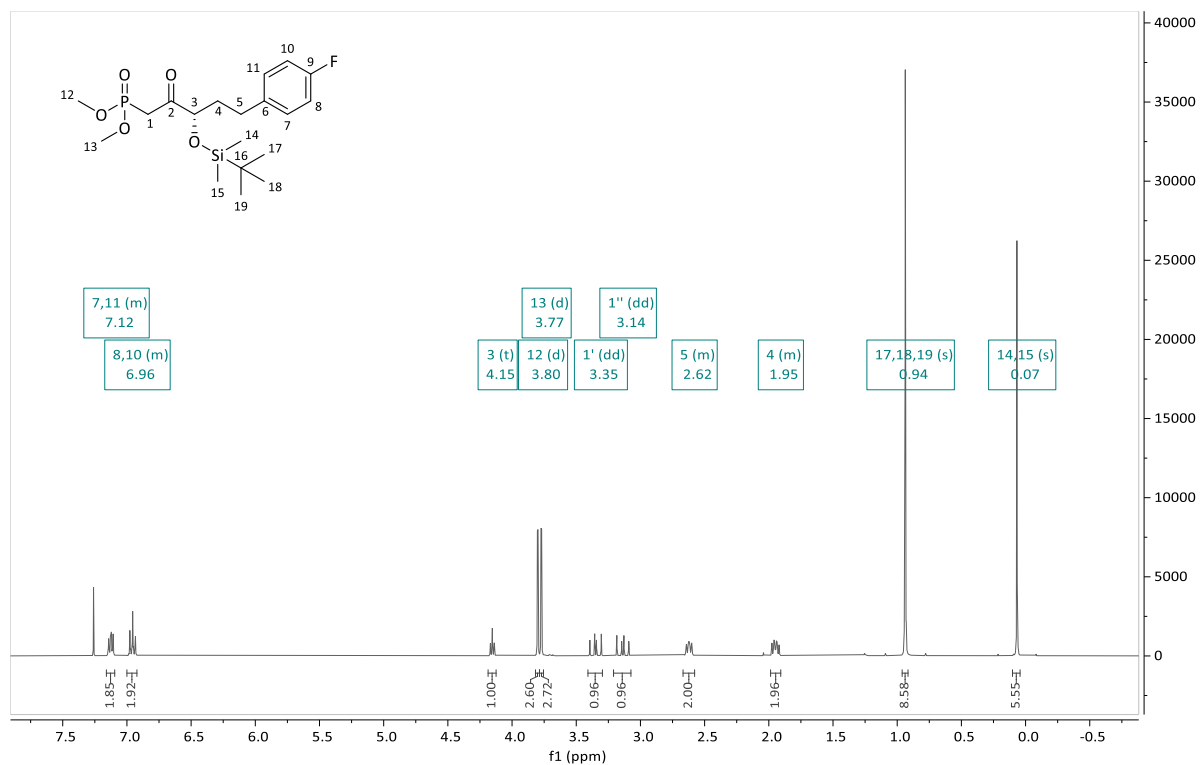
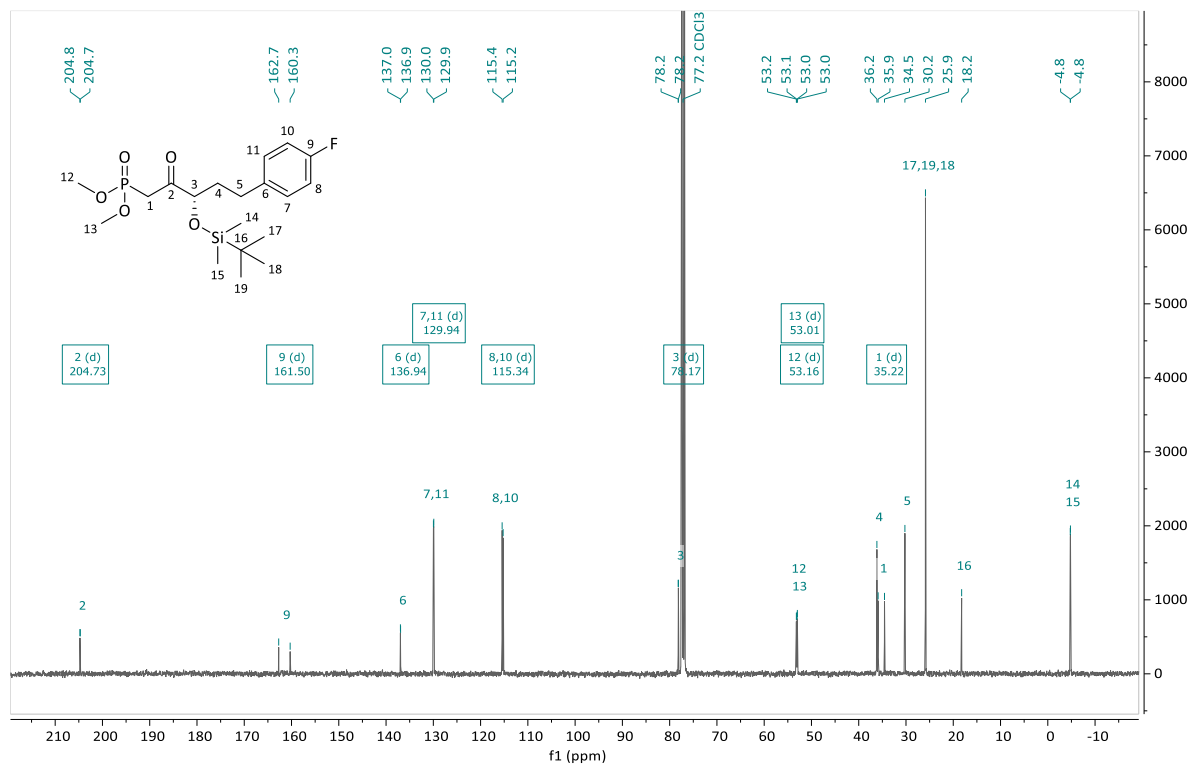
(S/R)-6-(1,4-dioxan-6-on-2-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbonsäure (**232/233**)**¹H-NMR 600 MHz, CDCl₃****¹³C-NMR 150 MHz, CDCl₃**

(S/R)-6-(1,4-dioxan-6-on-2-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-carbaldehyd (**234/144**)¹H-NMR 600 MHz, CDCl₃¹³C-NMR 150 MHz, CDCl₃

(S)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)- heptansäure-*N,O*-dimethylhydroxylamid (**255**)**¹H-NMR 400 MHz, CDCl₃****¹³C-NMR 100 MHz, CDCl₃**

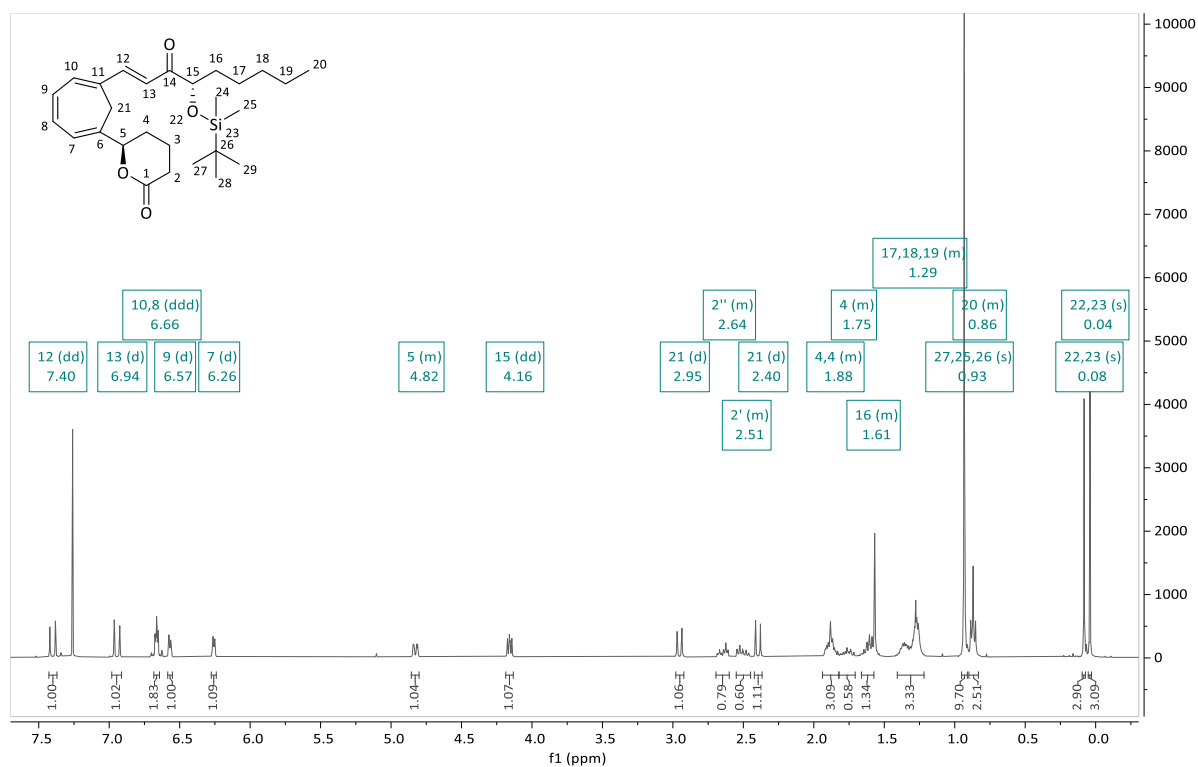
(S)-2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-heptansäurethioethylester (**256**)¹H-NMR 300 MHz, CDCl₃¹³C-NMR 75 MHz, CDCl₃

(S)-4-Benzyl-3-((S)-4-(*para*-fluorophenyl)-2-hydroxybutanoyl)-oxazolidin-2-on (**124**)¹H-NMR 400 MHz, CDCl₃¹³C-NMR 100 MHz, CDCl₃

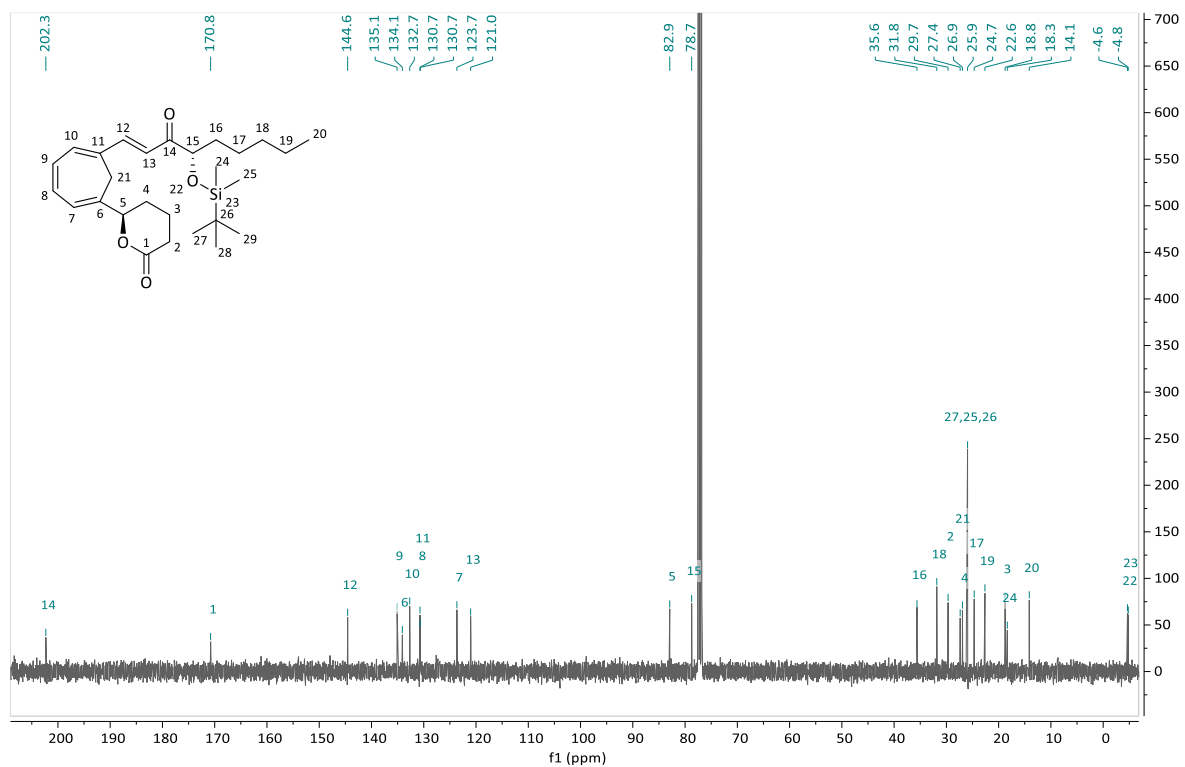
(S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(*para*-fluorphenyl)-2-oxopentyl)-phosphonsäure-dimethylester (**126**)¹H-NMR 400 MHz, CDCl₃¹³C-NMR 100 MHz, CDCl₃

5. Anhang

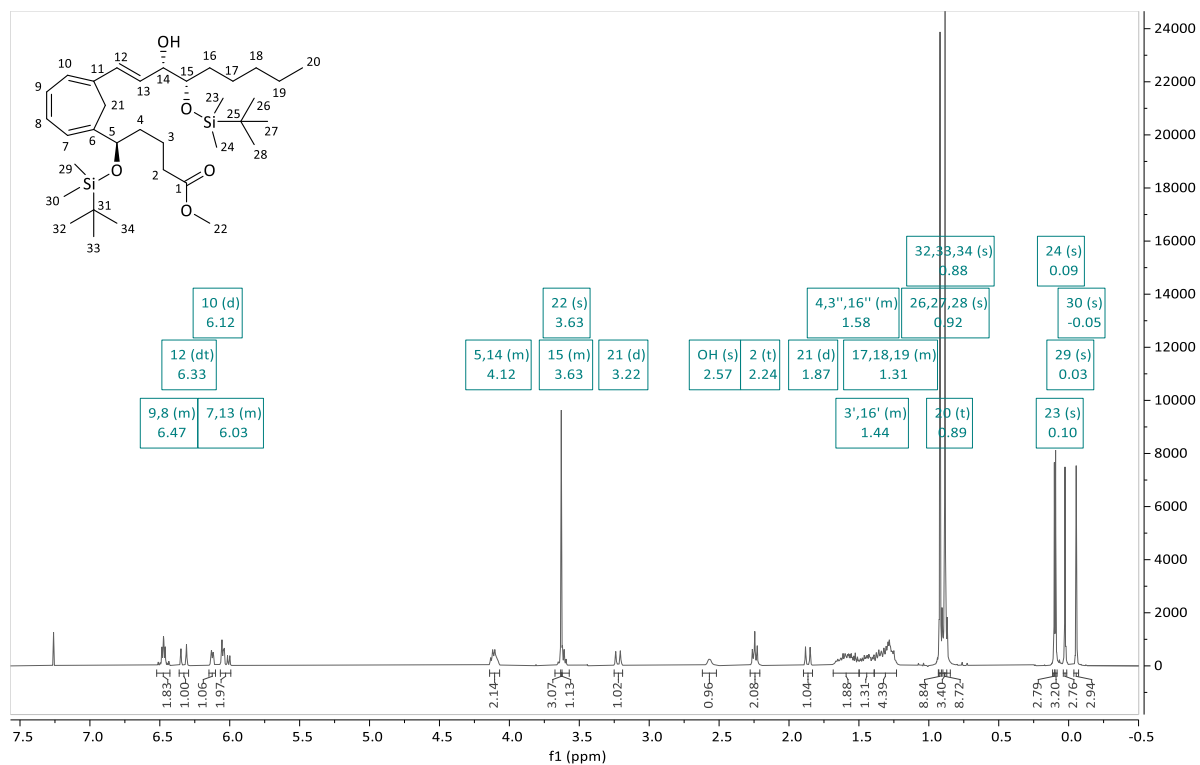
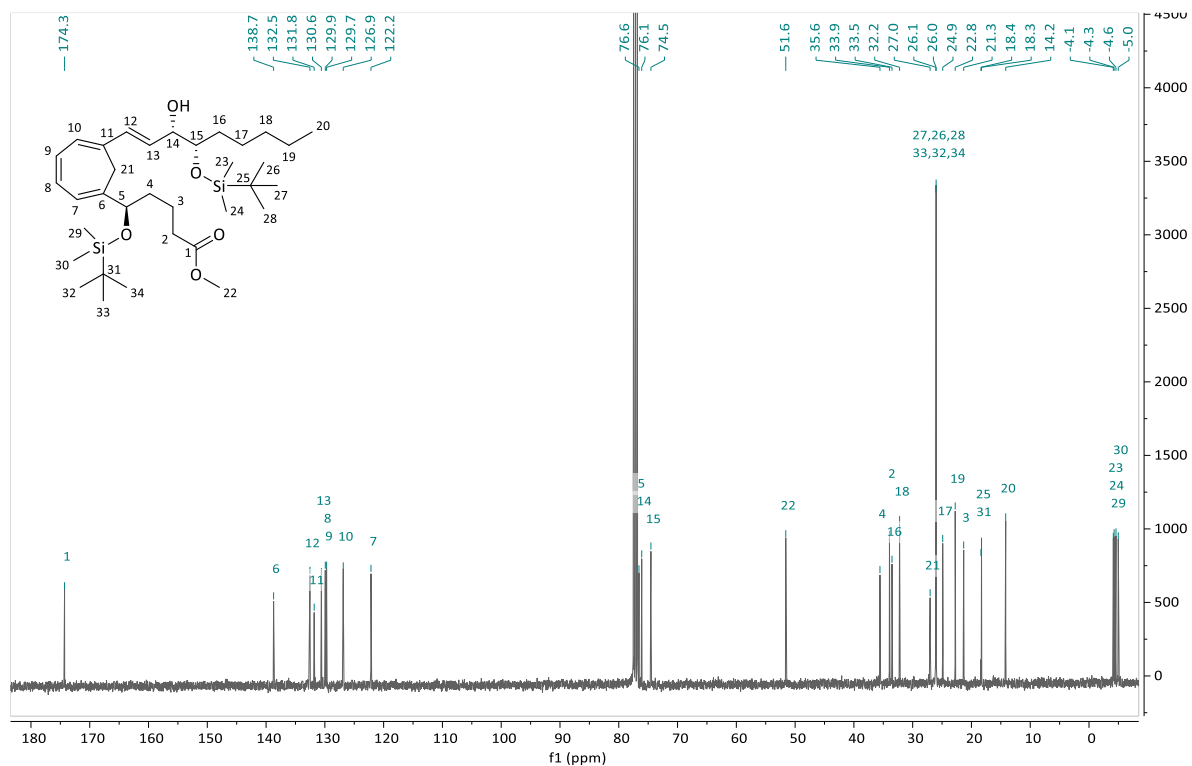
(*R*)-6-(6-((*S,E*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-oxonon-1-en-1-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**267**)



¹H-NMR 400 MHz, CDCl₃

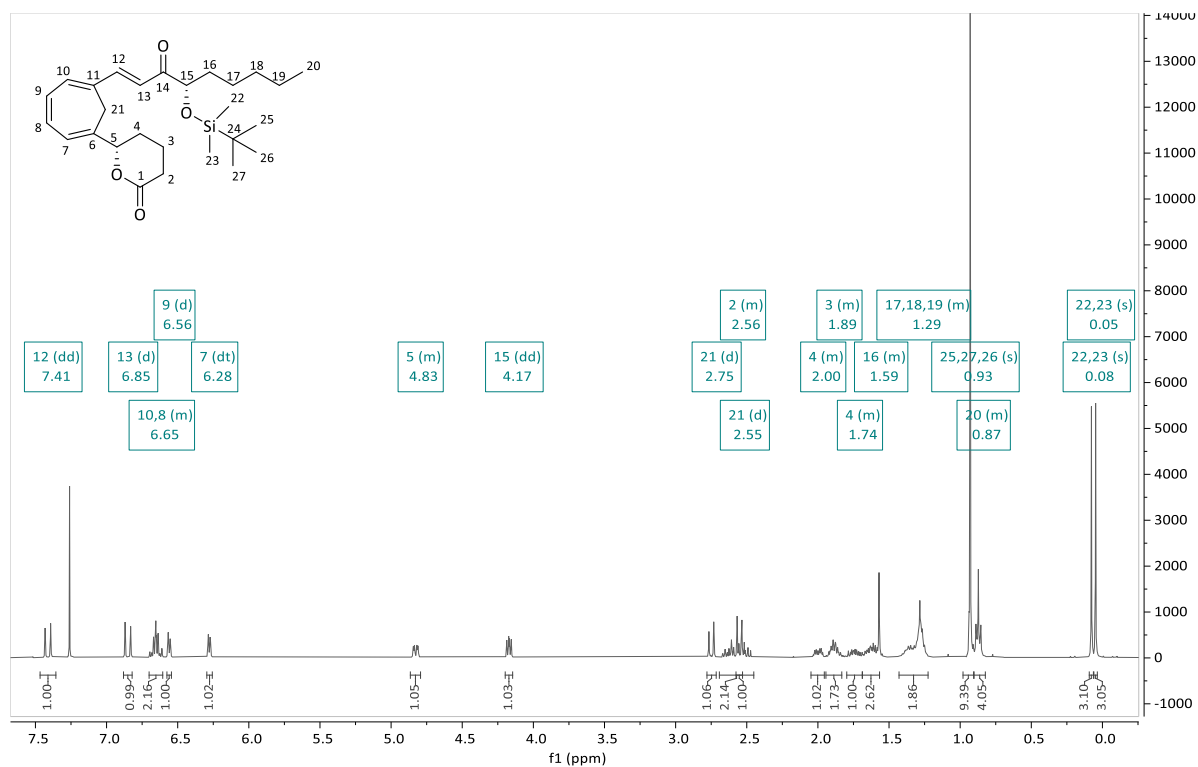


¹³C-NMR 100 Hz, CDCl₃

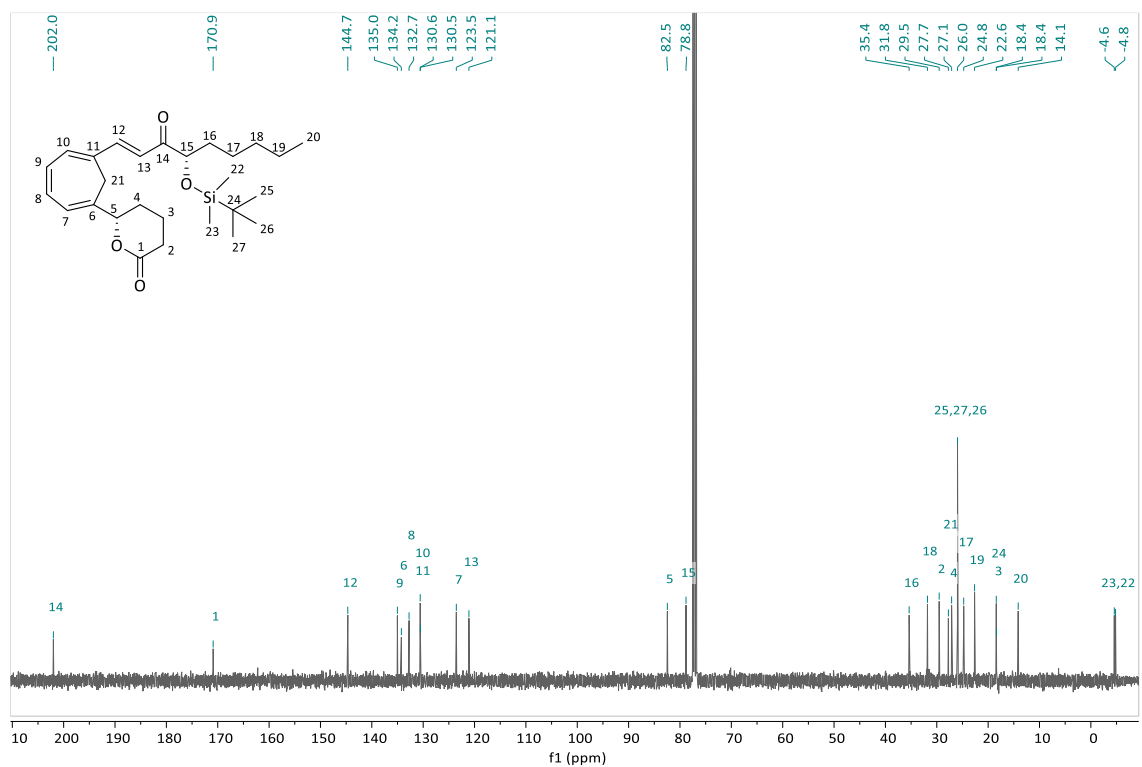
(5*R*,14*S*,15*S*)-5,15-bis-(*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl)-6,11-methylen-LXB₄-methylester (**271**)**1H-NMR 400 Hz, CDCl₃****13C-NMR 400 Hz, CDCl₃**

5. Anhang

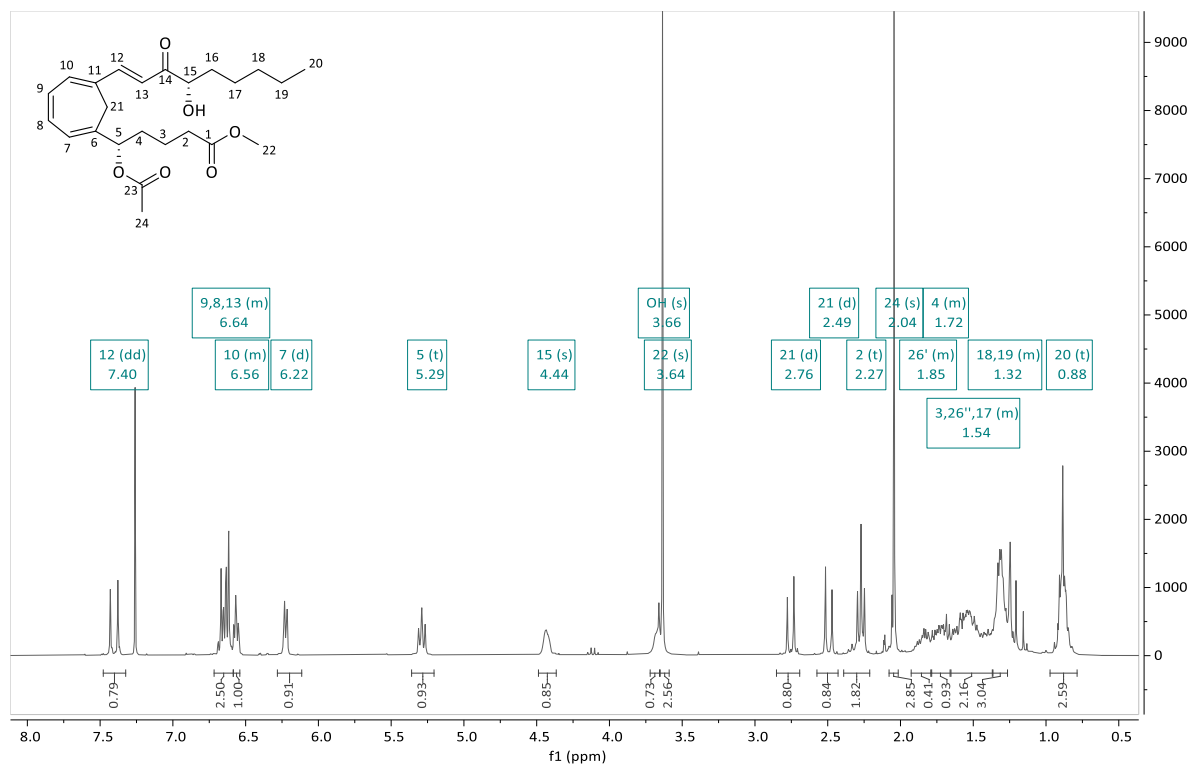
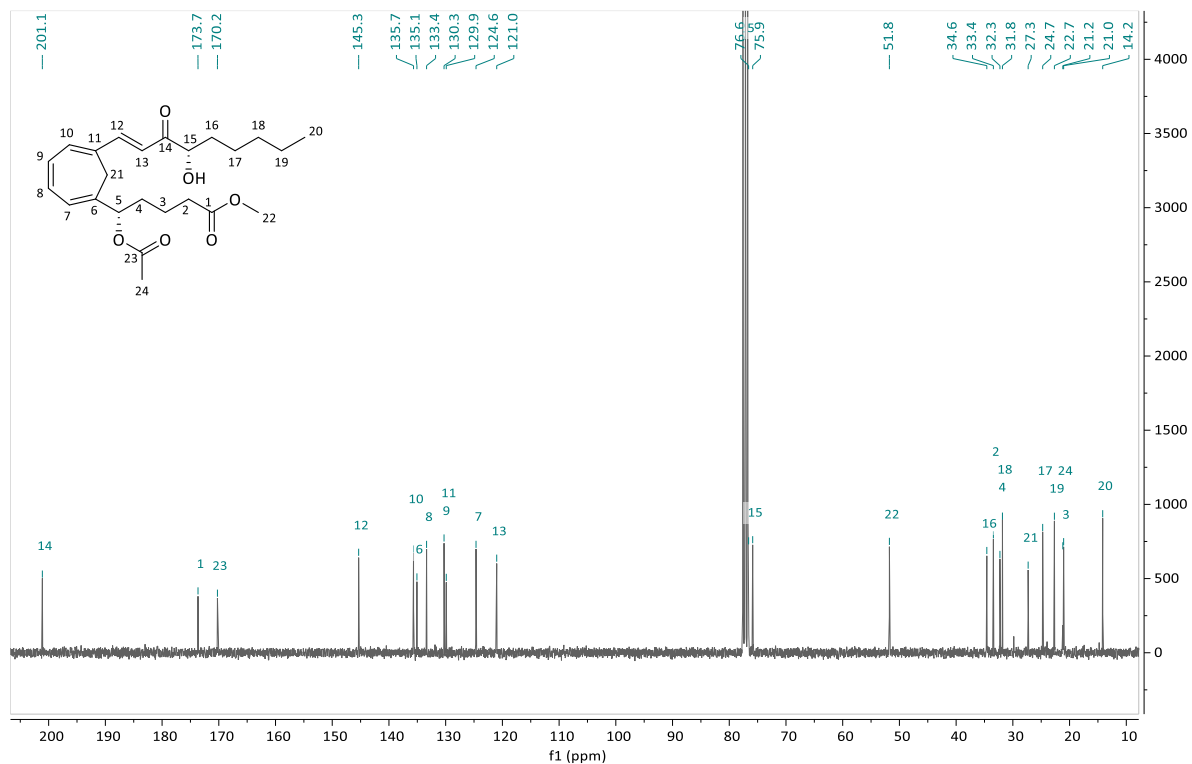
(S)-6-(6-((S,E)-4-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-oxonon-1-en-1-yl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-tetrahydro-2H-pyran-2-on (145)



¹H-NMR 400 Hz, CDCl₃

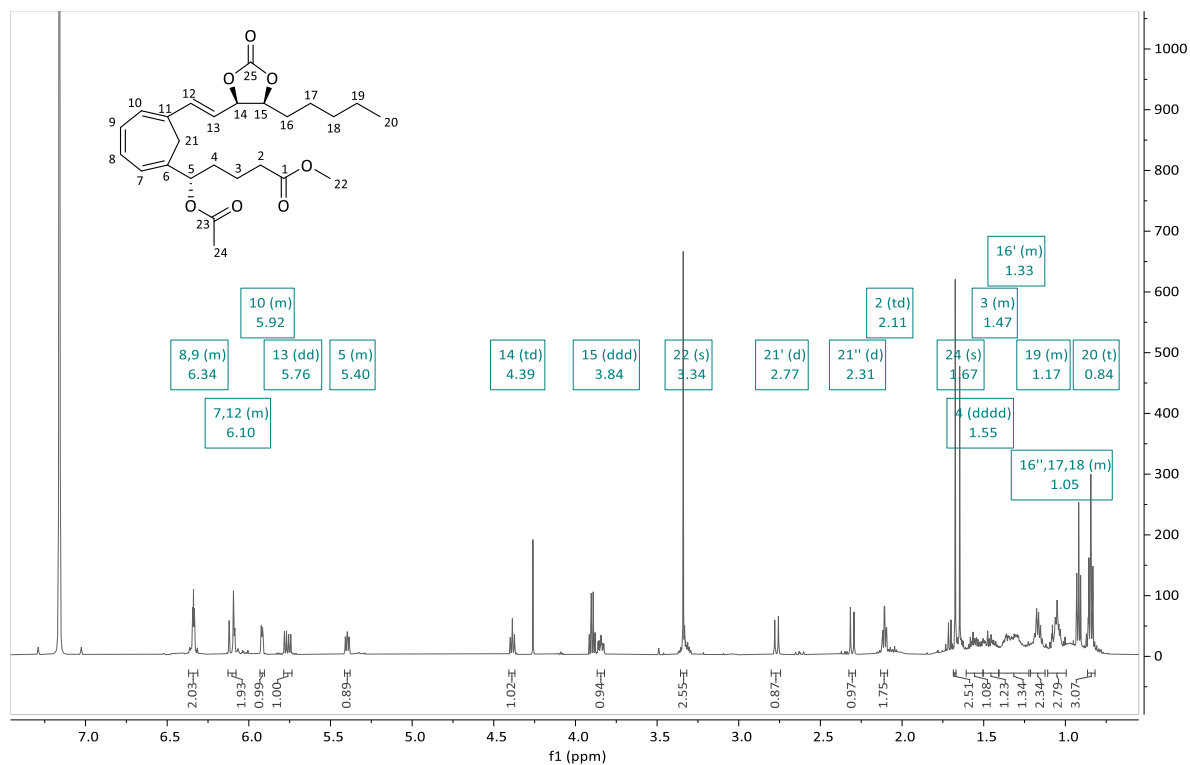


¹³C-NMR 100 MHz, CDCl₃

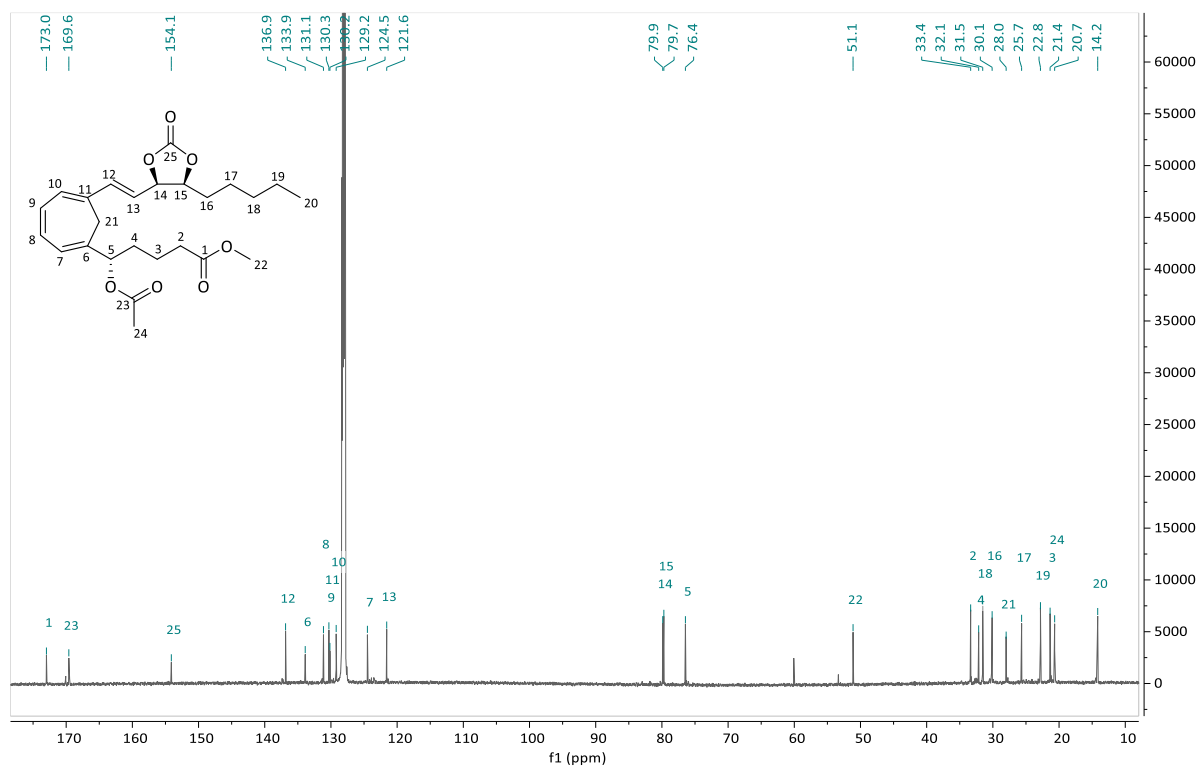
(5S,15S)-5-(*O*-Acetyl)-6,11-methylen-14-oxo-LXB₄-methylester (**290**)¹H-NMR 300 MHz, CDCl₃¹³C-NMR 75 MHz, CDCl₃

5. Anhang

(*S*)-5-Acetoxy-5-(6-((*E*)-2-((4*R*,5*S*)-2-oxo-5-pentyl-1,3-dioxolan-4-yl)-ethenyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-pentansäuremethylester (**303a**)

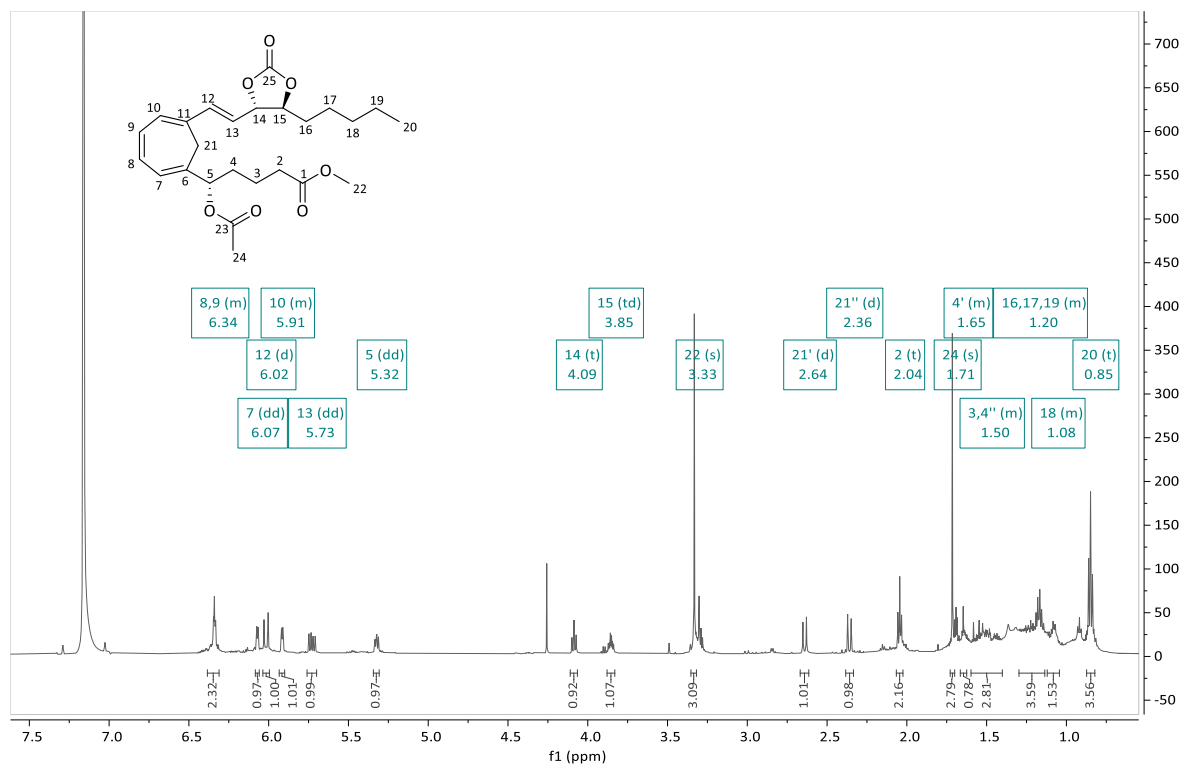


¹H-NMR 600 MHz, C₆D₆

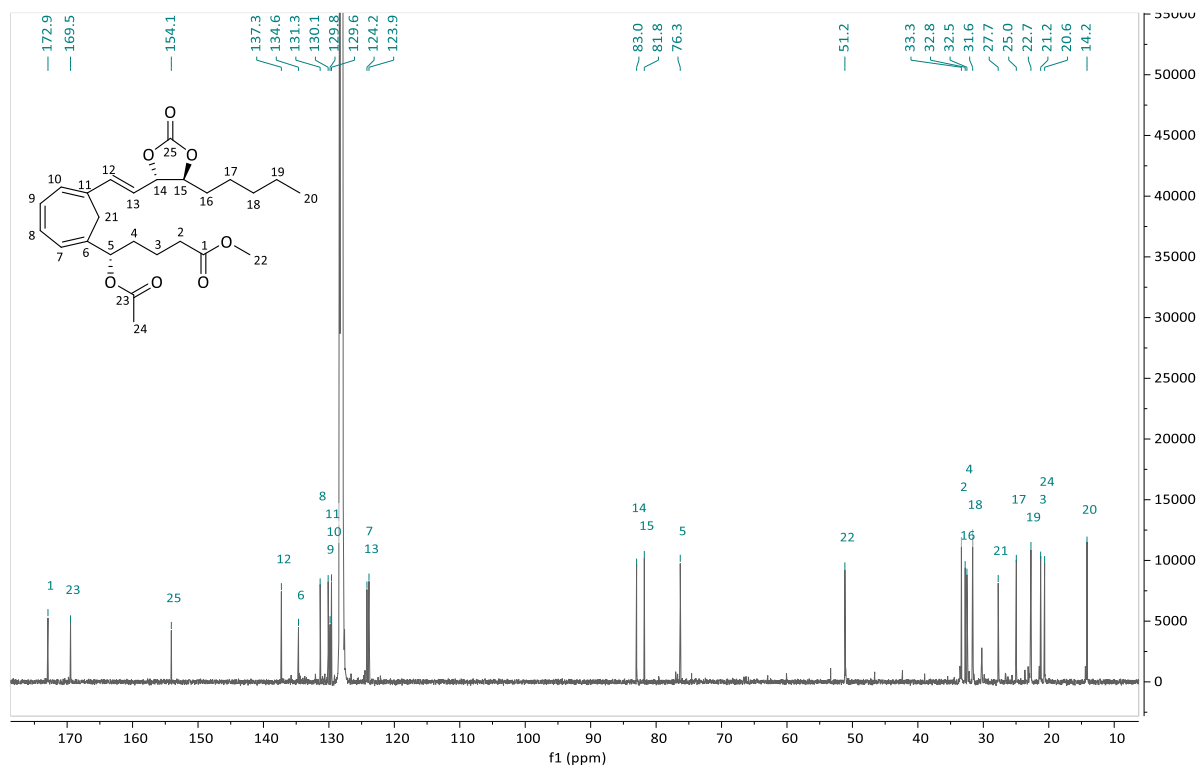


¹³C-NMR 150 MHz, C₆D₆

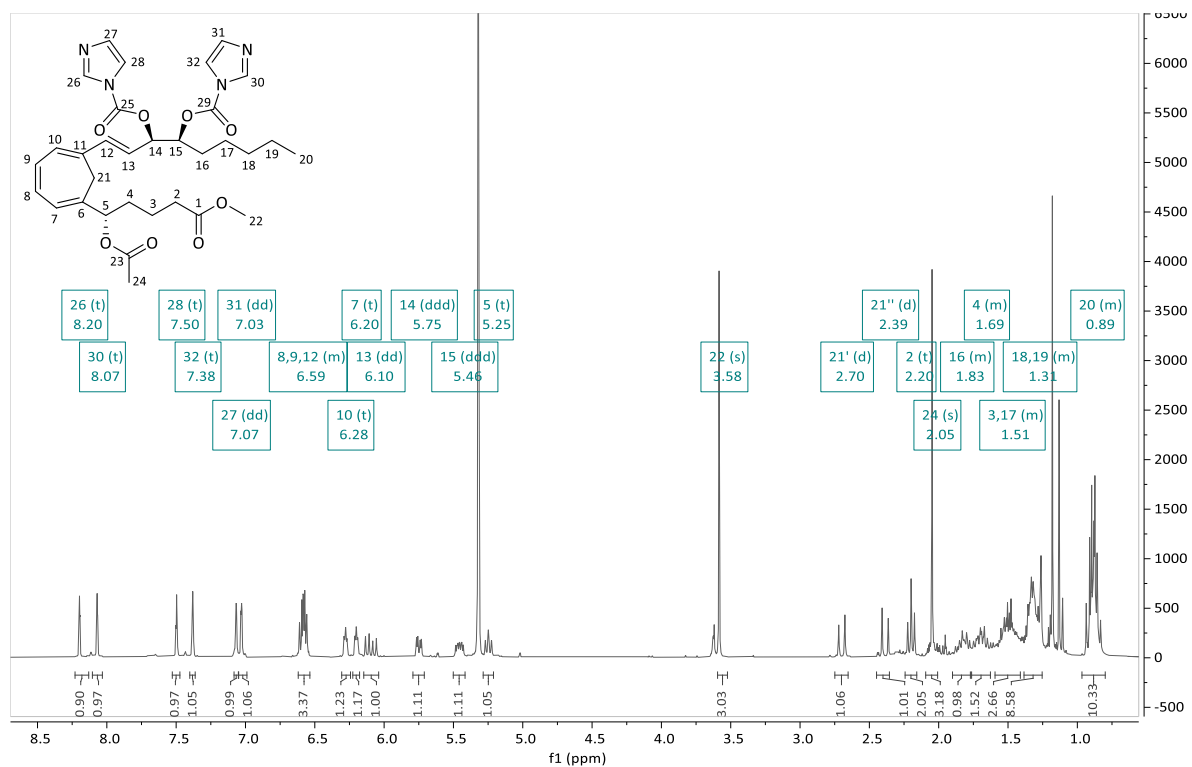
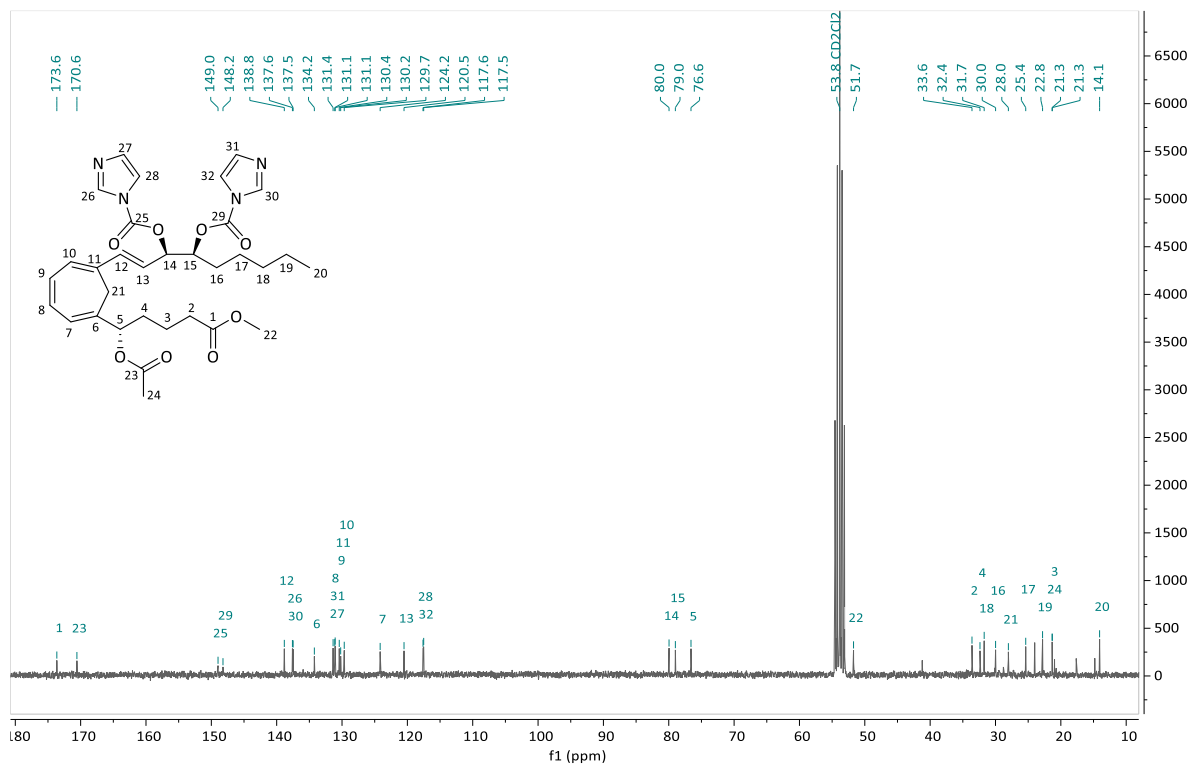
(*S*)-5-Acetoxy-5-(6-((*E*)-2-((4*S*,5*S*)-2-oxo-5-pentyl-1,3-dioxolan-4-yl)-ethenyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-pentansäuremethylester (**303b**)

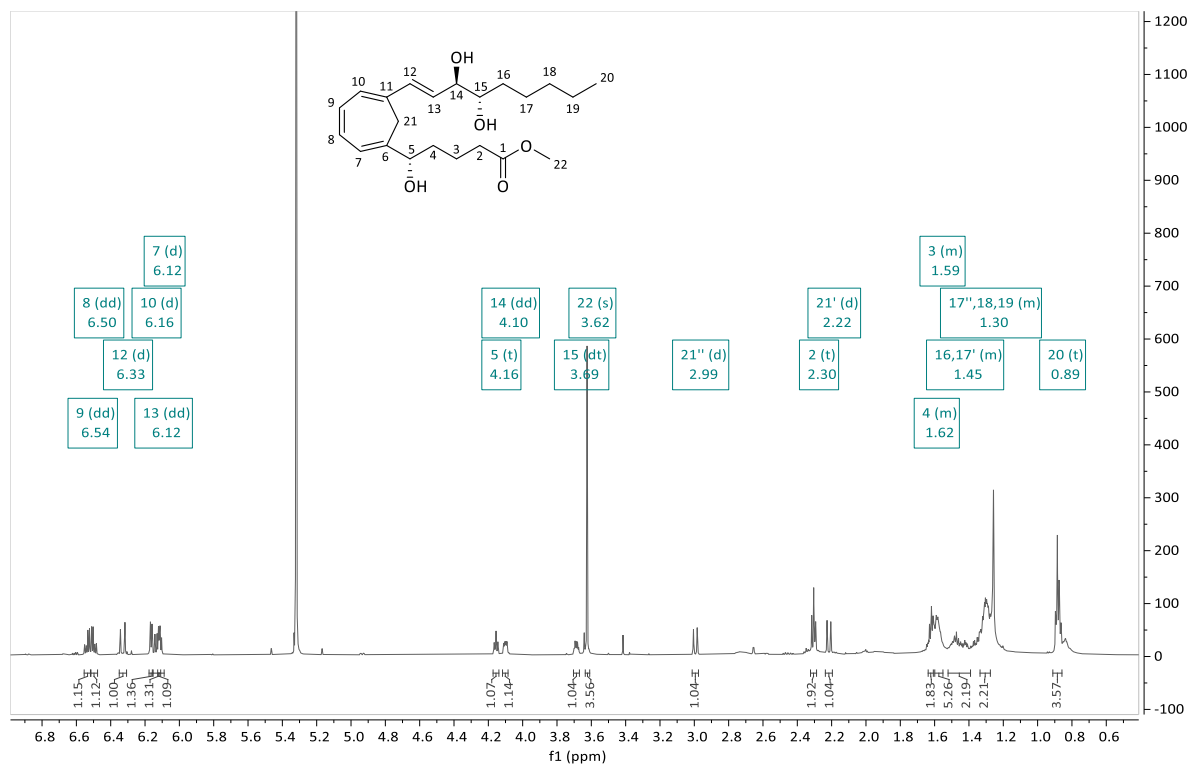
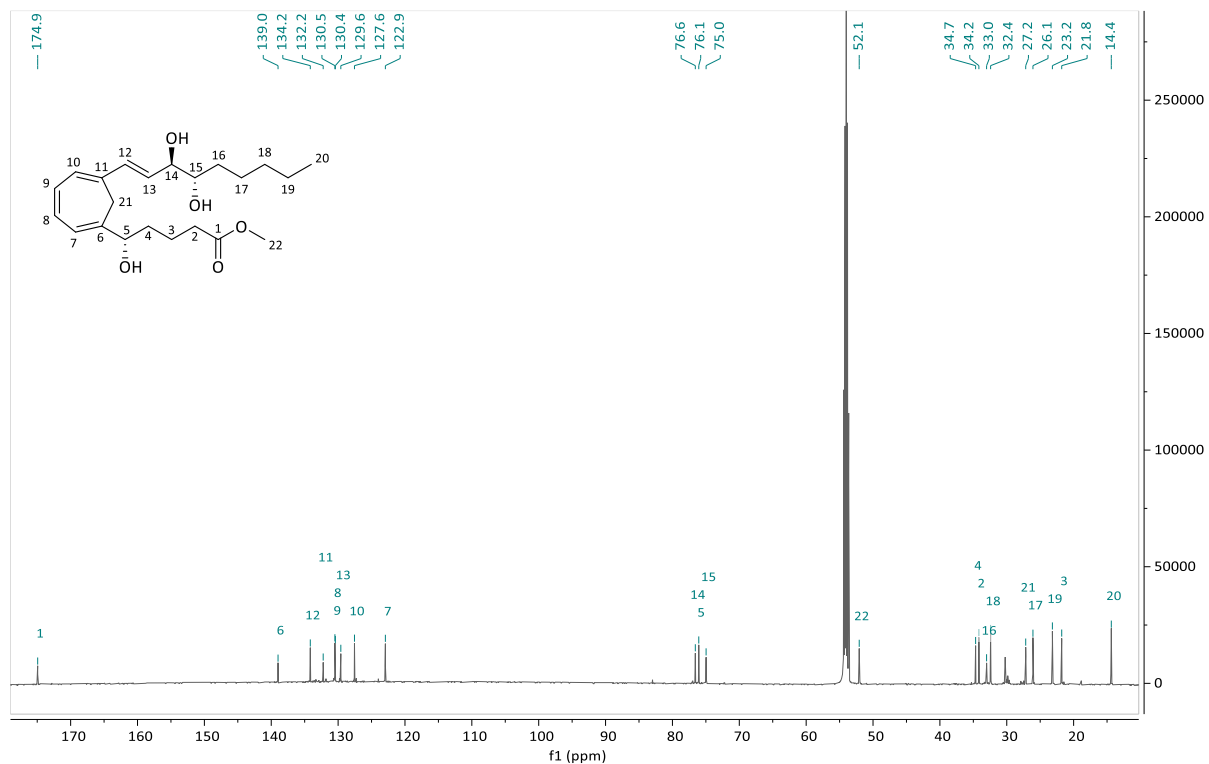


¹H-NMR 600 MHz, C₆D₆

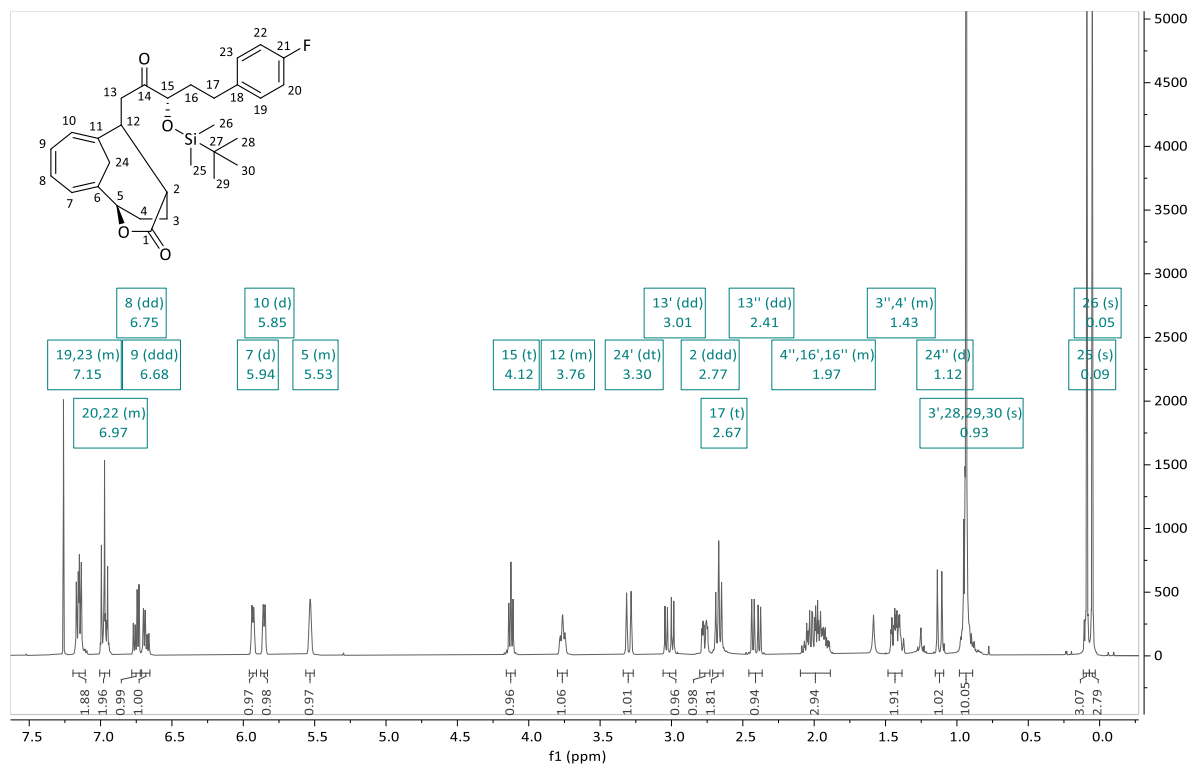


¹³C-NMR 150 MHz, C₆D₆

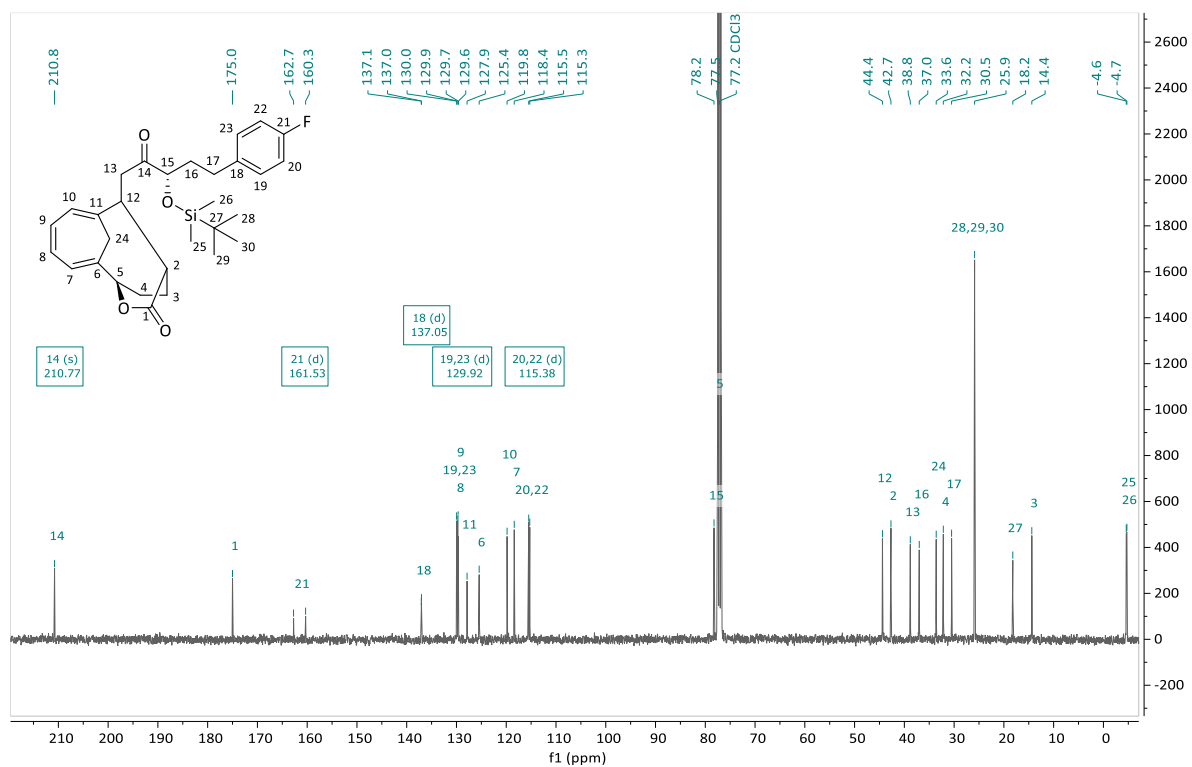
(5*S*,14*R*,15*S*)-6,11-Methylen-5-acetoxy-14,15-bis-(imidazolocarboxy)-LXB₄-methylester (**309**)¹H-NMR 300 MHz, CD₂Cl₂¹³C-NMR 75 MHz, CD₂Cl₂

(5S,14R,15S)-6,11-Methylen-LXB₄-methylester (**129**)¹H-NMR 600 MHz, CD₂Cl₂¹³C-NMR 150 MHz, CD₂Cl₂

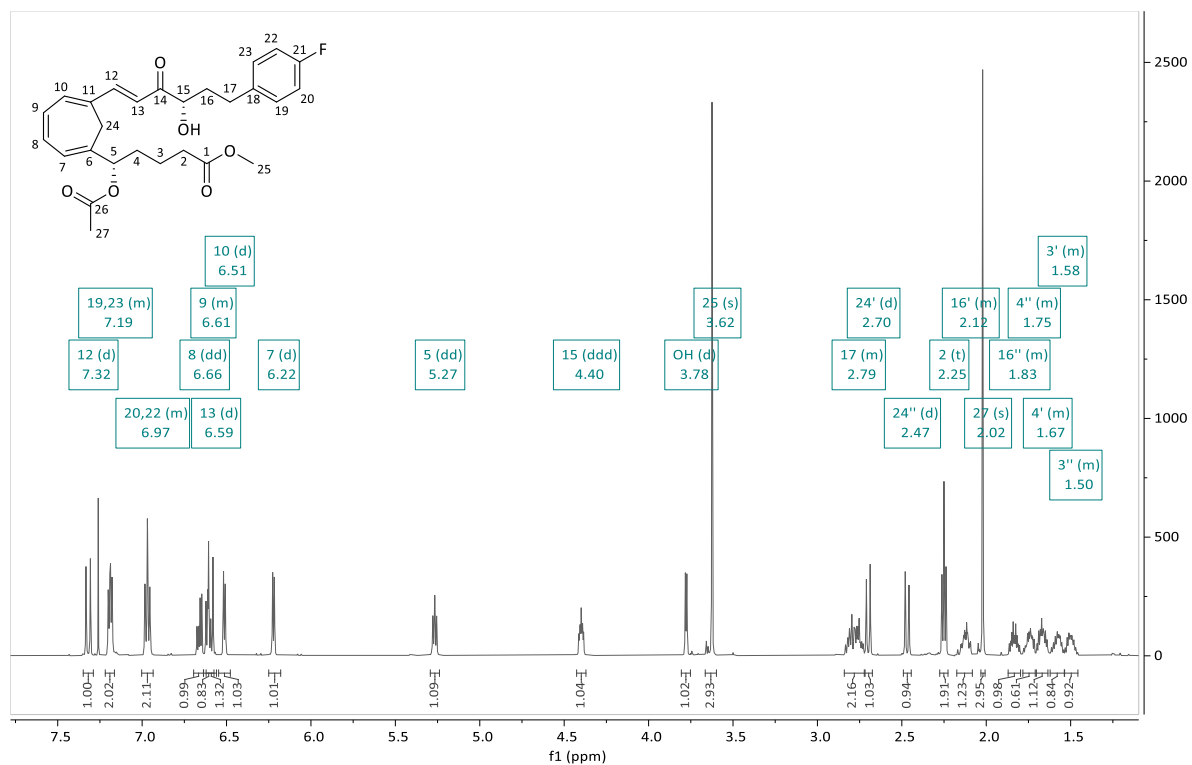
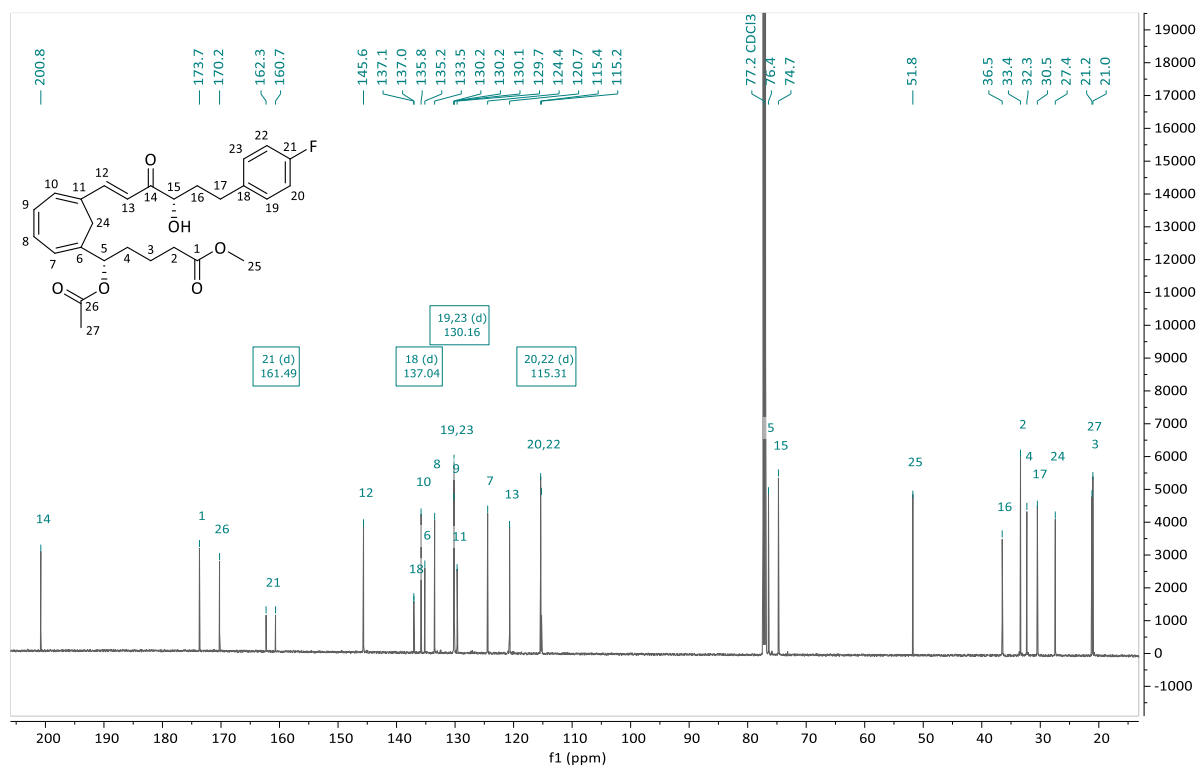
(9S)-8-((S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(4-fluorophenyl)-2-oxopentyl)-11-oxatricyclo[7.2.2.1^{2,7}]tetradeca-2,4,6-trien-10-on (314)

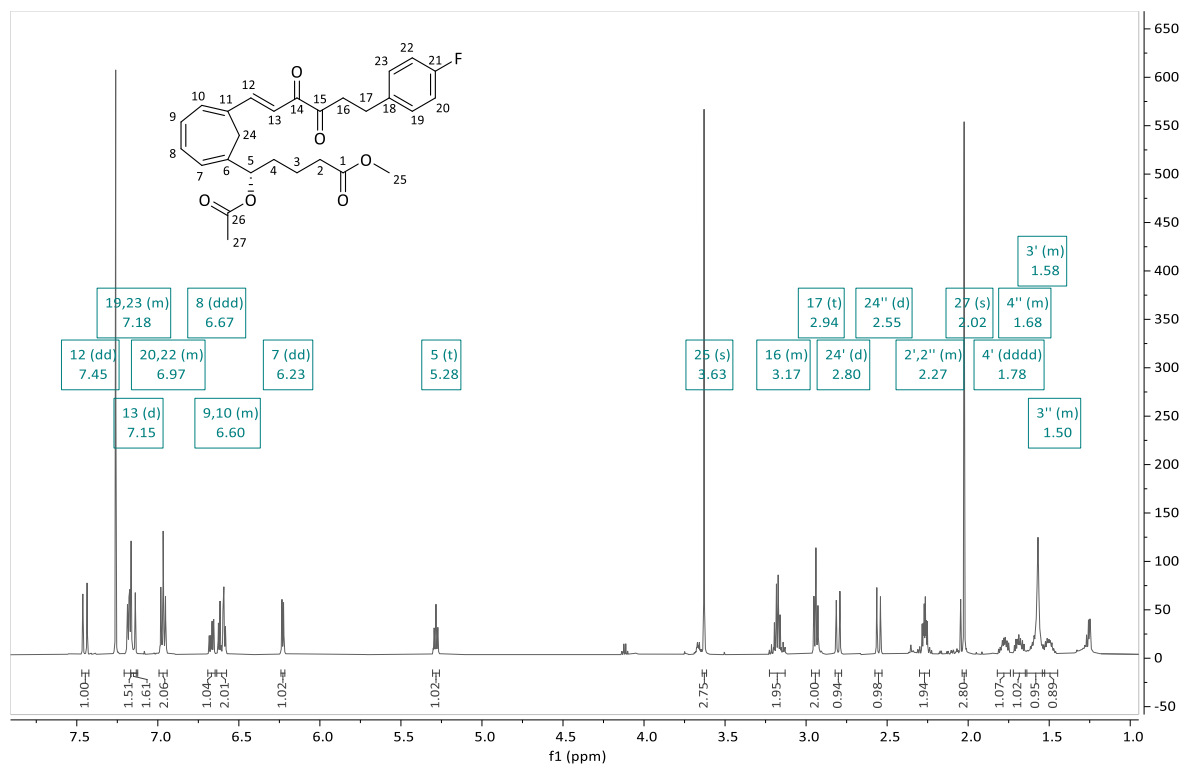
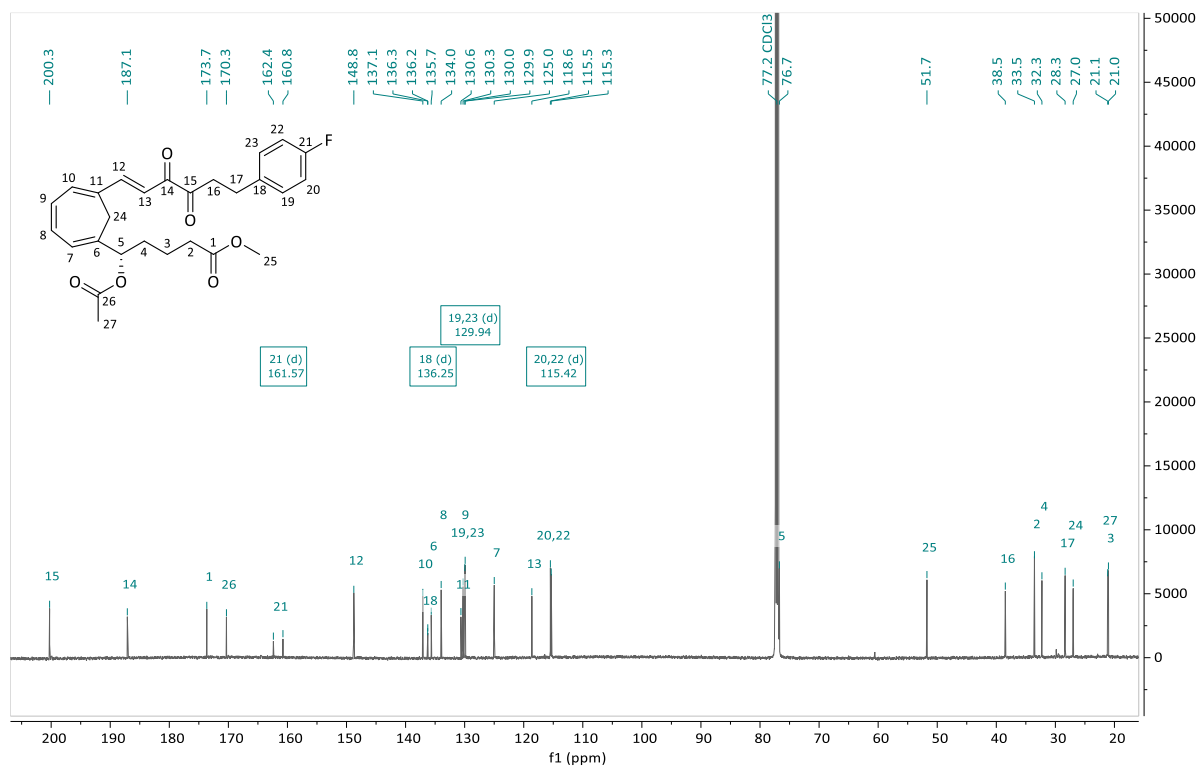


¹H-NMR 400 MHz, CDCl₃

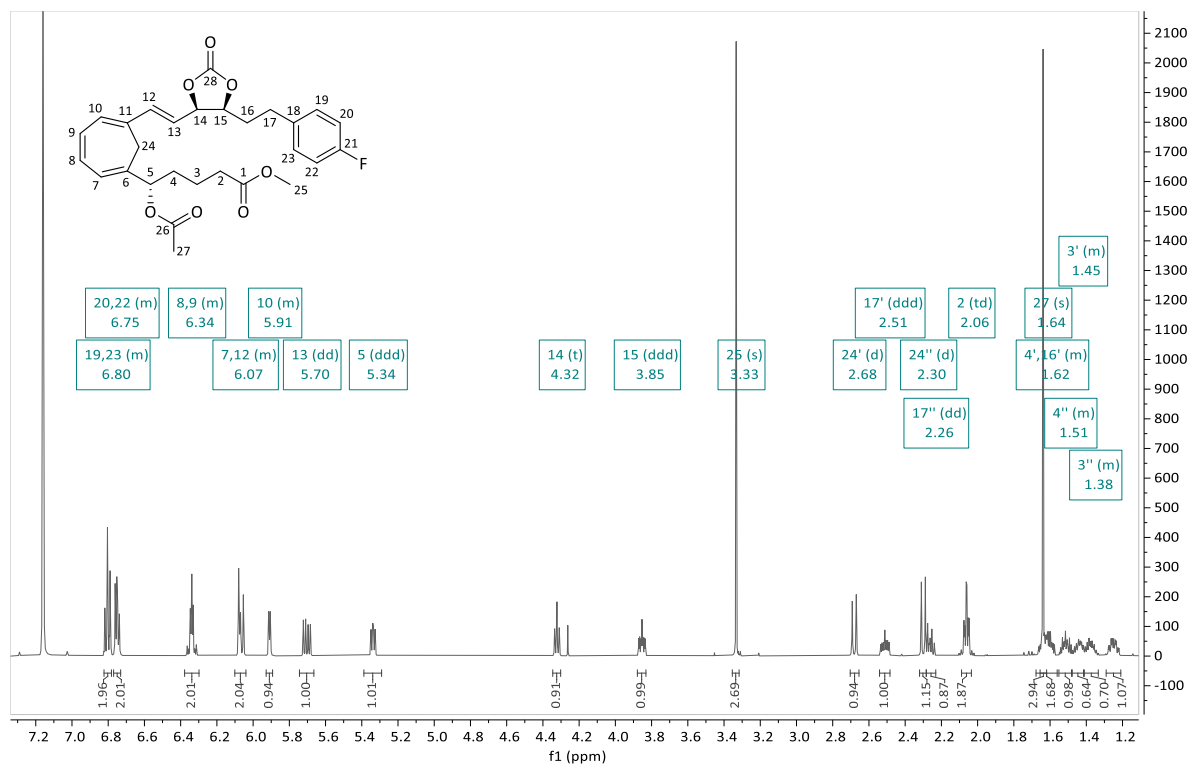


¹³C-NMR 100 MHz, CDCl₃

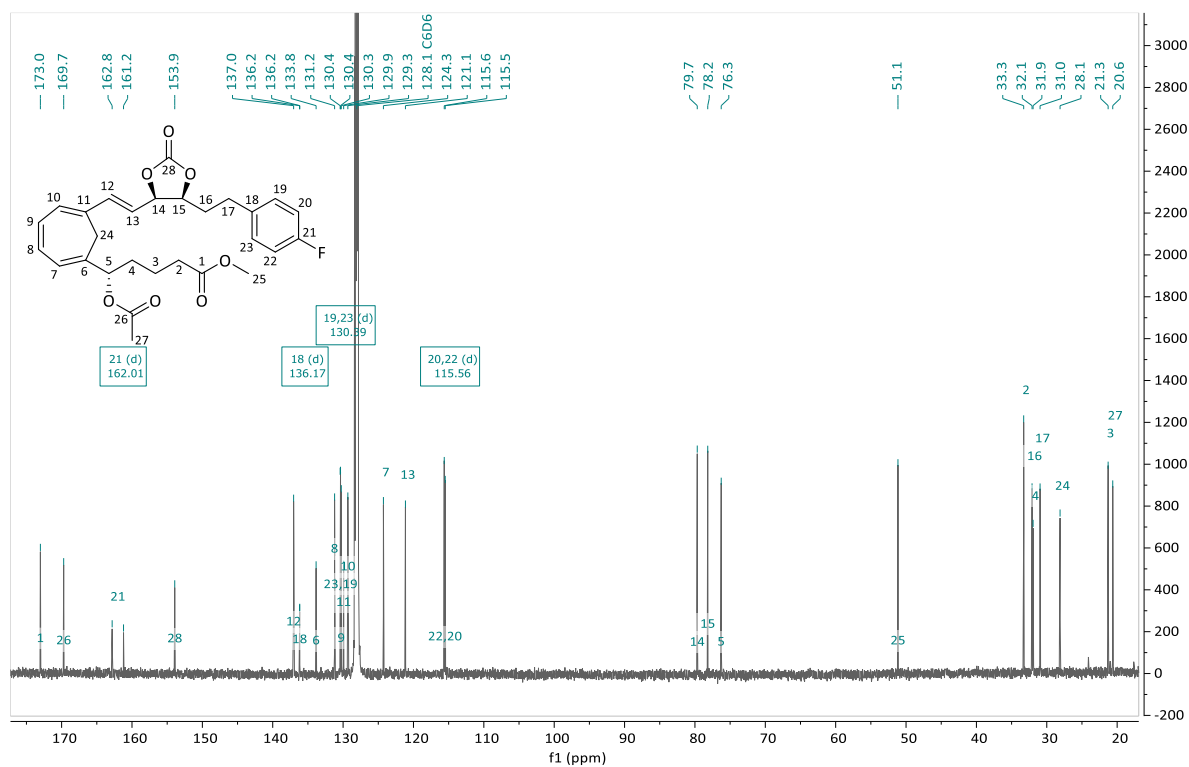
(5S,15S)-5-(O-Acetyl)-17-(*para*-fluorphenyl)-6,11-methylen-14-oxo-LXB₄-methylester (**324**)¹H-NMR 600 MHz, CDCl₃¹³C-NMR 150 MHz, CDCl₃

(5S)-5-(O-Acetyl)-17-(*para*-fluorophenyl)-6,11-methylen-14,15-dioxo-LXB₄-methylester (**326**)**¹H-NMR 600 MHz, CDCl₃****¹³C-NMR 150 MHz, CDCl₃**

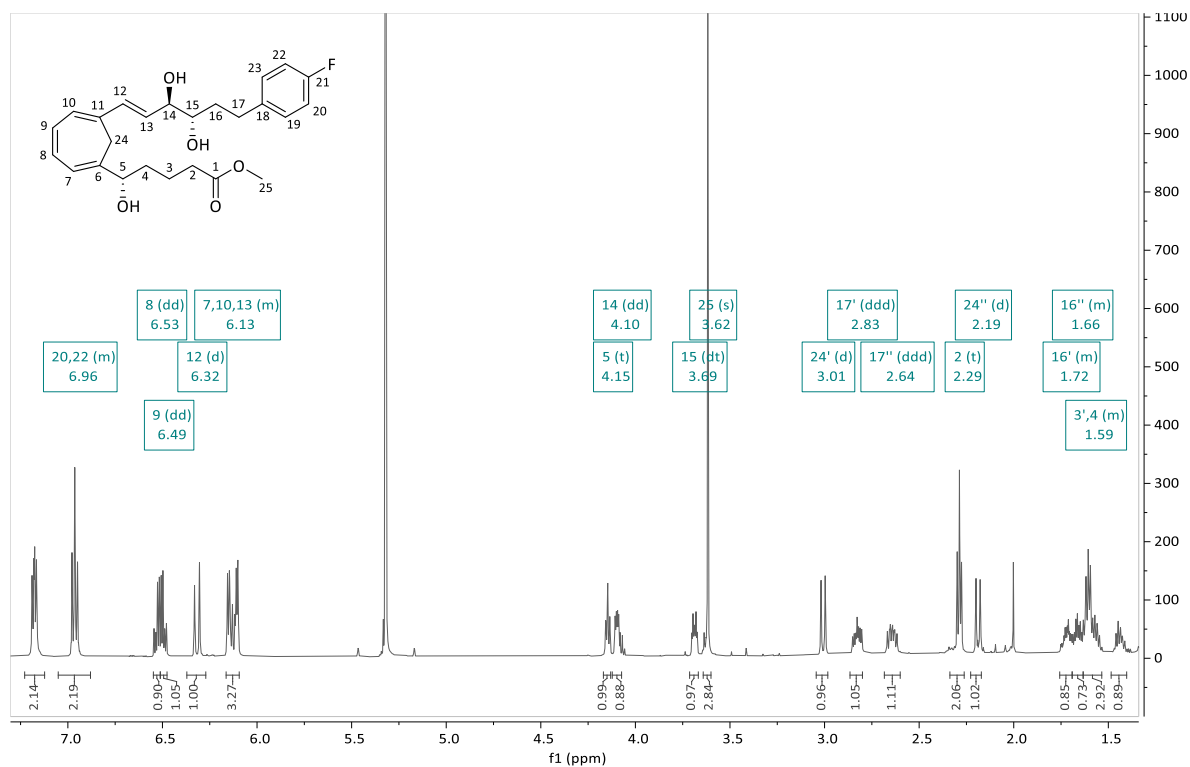
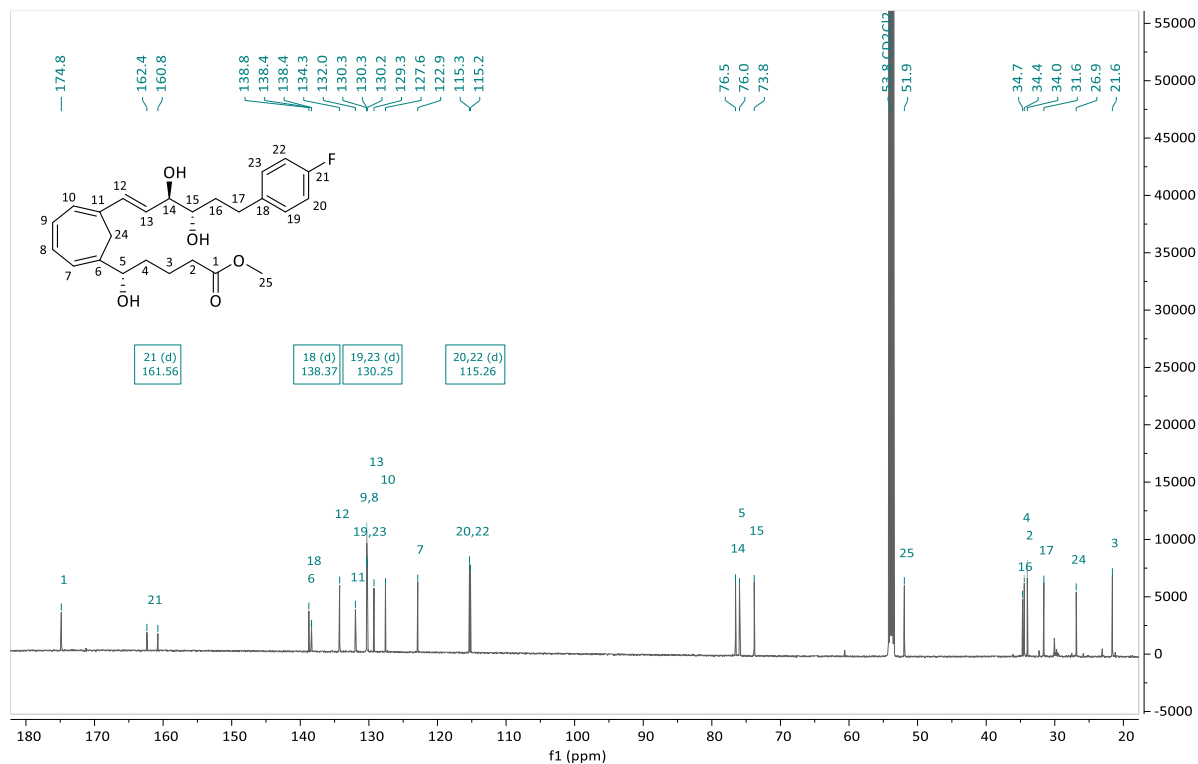
(S)-5-Acetoxy-5-(6-((E)-2-((4R,5S)-5-(2-(*para*-fluorphenyl)ethyl)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-ethenyl)-cyclohepta-1,3,5-trien-1-yl)-pentansäuremethylester (**330a**)



¹H-NMR 600 MHz, C₆D₆

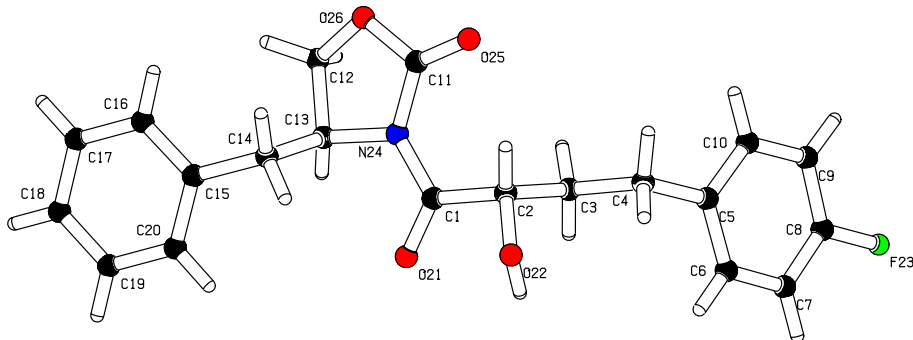


¹³C-NMR 150 MHz, C₆D₆

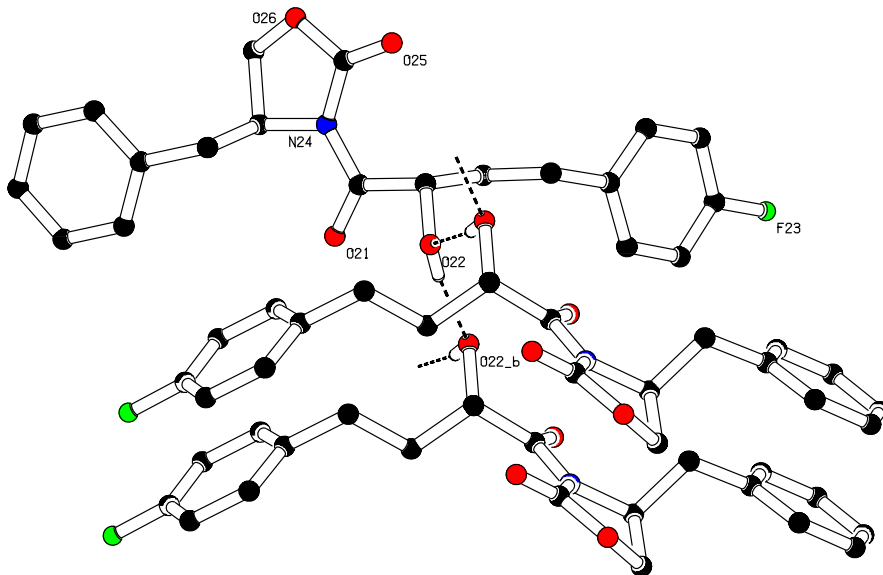
(5S,14R,15S)-17-(*para*-Fluorphenyl)-6,11-methylen-LXB₄-methylester (**130**)**¹H-NMR 600 MHz, CD₂Cl₂****¹³C-NMR 150 MHz, CD₂Cl₂**

5.2 Kristallstruktur

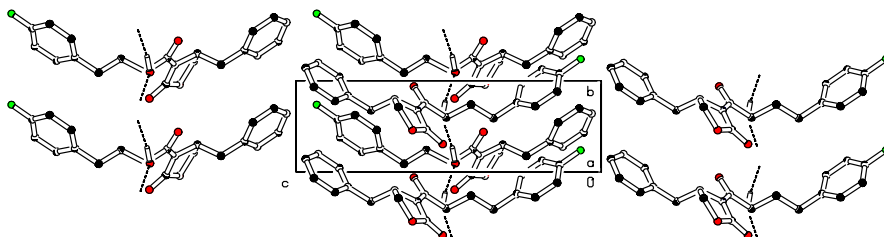
(*S*)-4-Benzyl-3-((*S*)-4-(*para*-fluorphenyl)-2-hydroxybutanoyl)-oxazolidin-2-on (**124**)



Molekülgeometrie



Anordnung der Molekülketten über Wasserstoffbrücken



Kristallgitter mit Elementarzelle

Kristall- und Verfeinerungsdaten für Oxazolidinon (**124**)

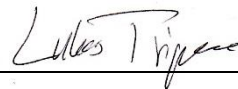
Summenformel	C ₂₀ H ₂₀ FNO ₄	
Molekülformel	C ₂₀ H ₂₀ FNO ₄	
Formelgewicht	357.37	
Temperatur	120(2) K	
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71073 Å, MoK α	
Diffraktometer	STOE IPDS 2T	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppenname, Nummer	P 21, (4)	
Gitterkonstanten	a = 11.1826(8) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 4.8794(2) Å	$\beta = 107.517(6)^\circ$
	c = 17.1316(13) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	891.43(10) Å ³	
Reflexanzahl und	36816	
Messbereich für Gitterkonstanten	2.49° $\leq \Theta \leq$ 28.28°	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.331 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.100 mm ⁻¹	
Methode der Absorptionskorrektur	Integration	
Max. und min. Transmission	0.9828 und 0.9341	
F(000)	376	
Kristallgröße, Form und Farbe	0.260 x 0.360 x 1.000 mm ³ , farblose Nadel	
Theta Bereich der Messung	3.569 bis 27.992°.	
Index Bereich	-14 $\leq h \leq$ 14, -6 $\leq k \leq$ 6, -22 $\leq l \leq$ 22	
Zahl der Reflexe:		
gemessen	10557	
unabhängig	4187 [R _{int} = 0.0234]	
beobachtet [I > 2 σ (I)]	3931	
Vollständigkeit bei $\Theta_{\max} = 25.2^\circ$	99.3 %	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²	
Reflexe / Restraints / Parameter	4187 / 1 / 239	
Fitgüte für F ²	1.071	
Abschließende R Werte [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0415, wR2 = 0.1048	
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0460, wR2 = 0.1103	
Absoluter Strukturparameter	-0.7(9)	
Maximum und Minimum der diff. Map	0.298 und -0.229 eÅ ⁻³	
Bemerkung	H22 lokalisiert und verfeinert, absolute Konfiguration aus Synthese	

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe. Alle Ausführungen, die ich wörtlich oder dem Sinn entsprechend aus anderen Arbeiten entnommen habe, habe ich als solche gekennzeichnet.

Mainz, 06.12.2021

(Ort, Datum)



(Lukas Trippe)