



Synthese funktionalisierter Makrolactone für den Einsatz in der  
Targetidentifizierung und  
Aufklärung und Synthese biologisch-aktiver Naturstoffe

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades

„DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN“

im Promotionsfach Chemie

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

von

**Nina Vierengel**

geboren in Wiesbaden

Mainz, September 2022

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Oktober 2018 bis September 2022 im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Till Opatz am Department Chemie der *Johannes Gutenberg-Universität Mainz* angefertigt.

D77

Datum der mündlichen Prüfung: 01. Februar 2023

Dekanin: Prof. Dr. [REDACTED]

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Till Opatz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. [REDACTED]

Für meine Mama

In Gedenken an meinen Vater





# Erklärung

Mainz, 20. November 2022

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

Nina Vierengel



# Inhaltsverzeichnis

Beiträge anderer Personen .....	XI
Publikationen.....	XI
Abkürzungsverzeichnis .....	XIII
1 Einleitung .....	1
1.1 Identifizierung zellulärer Zielstrukturen niedermolekularer Verbindungen.....	1
1.1.1 Naturstoffe in der Wirkstoffentwicklung.....	1
1.1.2 Einführung in Protein-Liganden Interaktionen.....	4
1.1.3 Relevanz von Targetidentifizierung und -validierung .....	8
1.1.4 Methoden zur Identifizierung von Zielproteinen .....	10
1.2 Die Klasse der zwölfgliedrigen Makrolactone .....	20
1.2.1 Entdeckung und biologische Aktivität.....	20
1.2.2 Totalsynthetische Ansätze .....	25
2 Motivation und Zielsetzung.....	33
3 Ergebnisse und Diskussion.....	35
3.1 Untersuchung der biologischen Targets von Oxacyclododecindion .....	35
3.1.1 Synthese eines zur Targetidentifizierung geeigneten Makrolactons.....	35
3.1.2 Affinitätschromatographie zur Identifizierung der biologischen Targets .....	47
3.1.3 Photoaffinitätsmarkierung zur Identifizierung der biologischen Targets .....	53
3.1.4 Einsatz einer trifunktionalen Sonde zur Identifizierung der biologischen Targets .....	61
3.1.5 Synthese eines Iridium-Komplexes zur Verwendung als Fluoreszenzmarker in biologischen Markierungsexperimenten.....	66
3.2 Erweiterung der Substanzbibliothek.....	72
3.2.1 Experimente zur enantioselektiven Darstellung von 14-Deoxyoxacyclododecindion.....	72
3.2.2 Experimente zur Synthese eine Oxacyclododecindion-ähnlichen Makrolactams .....	78
3.3 Synthese und Aufklärung von fungalen und marinen Sekundärmetaboliten .....	83
3.3.1 Psammaplin B .....	83
3.3.2 Strukturaufklärung dreier Resorcinosid-Verbindungen .....	85
4 Ergebnisse und Ausblick .....	91
5 Experimenteller Teil.....	98
5.1 Materialien und Messmethoden .....	98
5.1.1 Reaktionen .....	98
5.1.2 Lösungsmittel und Chemikalien .....	98
5.1.3 Entfernen von Lösungsmitteln.....	98
5.1.4 Chromatographie .....	99
5.1.5 Massenspektrometer .....	100
5.1.6 NMR-Spektrometer .....	100
5.1.7 Infrarotspektrometer .....	101

5.1.8	Schmelzpunktmessgerät.....	101
5.1.9	UV/VIS-Spektroskopie.....	101
5.1.10	Drehwerte.....	101
5.1.11	Mikrowellenreaktionen.....	101
5.1.12	Kristallstrukturanalyse.....	102
5.2	Synthesen.....	103
5.2.1	Vorschriften zu Kapitel 3.1.1.....	103
5.2.2	Vorschriften zu Kapitel 3.1.4.....	121
5.2.3	Vorschriften zu Kapitel 3.1.2.1.....	137
5.2.4	Vorschriften zu Kapitel 3.1.3.1.....	141
5.2.5	Vorschriften zu Kapitel 3.1.3.2.....	148
5.2.6	Vorschriften zu Kapitel 3.4.....	157
5.2.7	Vorschriften zu Kapitel 3.5.....	165
5.2.8	Vorschriften zu Kapitel 3.2.1.1.....	174
5.2.9	Vorschriften zu Kapitel 3.2.1.2.....	180
5.2.10	Vorschriften zu Kapitel 3.2.2.....	183
5.2.11	Vorschriften zu Kapitel 3.3.1.....	198
5.3	Analytische Daten der identifizierten Naturstoffe.....	202
6	Literaturverzeichnis.....	206
7	Anhang.....	215
7.1	Biologische Aktivität von Makrolactonen des Oxacyclododecindion-Typs.....	215
7.2	Kristallstrukturanalysen.....	217
7.3	NMR-Spektren.....	230
7.3.1	Spektren zu Kapitel 3.1.1.....	230
7.3.2	Spektren zu Kapitel 3.1.2.....	265
7.3.3	Spektren zu Kapitel 3.1.3.....	266
7.3.4	Spektren zu Kapitel 3.1.4.....	274
7.3.5	Spektren zu Kapitel 3.1.5.....	281
7.3.6	Spektren zu Kapitel 3.2.1.....	292
7.3.7	Spektren zu Kapitel 3.2.2.....	298
7.3.8	Spektren zu Kapitel 3.3.1.....	313
7.3.9	Spektren der identifizierten Naturstoffe.....	314
7.4	Danksagung.....	324
7.5	Lebenslauf.....	326





## Beiträge anderer Personen

■■■■■■ unterstützte die Synthesen der Kapitel 3.1.1.2 und 3.2.2 sowie die Optimierung der entsprechenden Vorschriften.

■■■■■■ hat im Rahmen seiner Bachelorarbeit an der Synthese des Diazirin-Photoaffinitätssonde in Kapitel 3.1.3.2 mitgewirkt.

■■■■■■ leistete im Rahmen seines Forschungsmoduls in der Durchführung der in Kapitel 3.2.1.1 vorgestellten Auxiliar-Strategie synthetische Unterstützung.

■■■■■■ wirkte im Rahmen ihres Forschungsmoduls an den unter Kapitel 3.1.1.4 gezeigten Synthesen mit.

■■■■■■ stellte die unter Kapitel 3.1.5.1 gezeigte Trimannose her und half, gemeinsam mit ■■■■■■, bei der Funktionalisierung selbiger mit dem hier hergestellten Iridium(III)-Komplex.

■■■■■■ unterstützte durch die Entwicklung ihrer Methode zur Darstellung von Thiocyanid-Verbindungen und half bei der unter Kapitel 3.3.1 gezeigten Transformation.

■■■■■■ wirkte an der Aufklärung der unter Kapitel 3.3.2 vorgestellten Naturstoffe mit.





## Publikationen

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

„ $\alpha$ -Aminonitriles: From Sustainable Preparation to Applications in Natural Product Synthesis“:

C. Grundke, N. Vierengel, T. Opatz, *Chem. Rec.* **2020**, *20*, 989–1016.

„Synthesis of Morphinans through Anodic Aryl-Aryl Coupling“: N. Vierengel, L. Geske, E. Sato,

T. Opatz, *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 1–11.

„Antimicrobial Activity of *Eucalyptus globulus*, *Azadirachta indica*, *Glycyrrhiza glabra*, *Rheum palmatum* Extracts and Rhein against *Porphyromonas gingivalis*“: L. K. Müller-Heupt, N.

Vierengel, J. Groß, T. Opatz, J. Deschner, F. D. von Loewenich, *Antibiotics* **2022**, *11*, 186.

„Antiplanktonic and Antibiofilm Activity of *Rheum palmatum* against *Streptococcus oralis* and

*Porphyromonas gingivalis*“: N. Kommerein, N. Vierengel, J. Groß, T. Opatz, B. Al-Nawas, L. K.

Müller-Heupt, *Microorganisms* **2022**, *10*, 965.

„Extracts of *Rheum palmatum* and *Aloe vera* Show Beneficial Properties for the Synergistic

Improvement of Oral Wound Healing“: L. K. Müller-Heupt, N. Wiesmann, S. Schröder, Y.

Korkmaz, N. Vierengel, J. Groß, R. Dahm, J. Deschner, T. Opatz, J. Brieger, B. Al-Nawas, P. W.

Kämmerer, *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 2060.



# Abkürzungsverzeichnis

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	DBU
1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid	EDC·HCl
2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	DDQ
2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid	TCBC
7-Azabenzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat	PyAOP
9-Borabicyclo[3.3.1]nonan	9-BBN
13-Hydroxy-14-methylhexadecansäure	HMHS
Abgeschwächte Totalreflexion, <i>attenuated total reflection</i>	ATR
Absolutiert	abs.
Acetylcholinesterase	AChE
Adenosintriphosphatase	ATPase
Aktivitätsbasierte Proteinerfassung, <i>activity-based protein profiling</i>	ABPP
Allyl	All
Allyl	All
Äquivalent	Äq.
<i>Atmospheric pressure chemical ionization</i>	APCI
Azid-Alkin-Cycloaddition, <i>copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition</i>	CuAAC
Benzoyl	Bz
Benzyl	Bn
Camphersulfonsäure	CSA
<i>Corey-Bakshi-Shibata</i>	CBS
Cyclohexan	°Hex
<i>DC-specific ICAM-3 grabbing nonintegrin</i>	DC-SIGN
Dichlormethan	DCM
Diethylazodicarboxylat	DEAD
Diisobutylaluminiumhydrid	DIBAL-H
<i>Electron spray ionization</i>	ESI
Enantiomerenüberschuss	ee
Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung, <i>fluorescence-activated cell sorting</i>	FACS
Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung, <i>Liquid chromatography-mass spectrometry</i>	LC-MS
gesättigt	gesätt.
Hitzeschockprotein 90	Hsp90
Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, <i>high performance liquid chromatography</i>	HPLC
Höchstes besetztes Molekülorbital, <i>highest occupied molecular orbital</i>	HOMO
Induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase	iNOS
Infrarot	IR
Interferon	IFN
Interleukin	IL
<i>Internal Conversion</i>	IC
<i>Intersystem crossing</i>	ISC
Iterative Polyketidsynthetasen	iPKS

Januskinase	Jak
Kaliumhexamethyldisilazid	KHMDS
Katalysator/katalytisch	Kat./kat.
Liganden-zentrierter Singulett-Übergangszustand	<sup>1</sup> LC
Lithiumbis(trimethylsilyl)amid	LiHMDS
Lithiumdiisopropylamid	LDA
Massenspektrometrie	MS
Metall-Ligand Singulett- oder Triplett-Übergangszustand	<sup>1</sup> MLCT oder <sup>3</sup> MLCT
<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	DCC
<i>N,N</i> -Dimethylbarbitursäure	DMBS
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	DMF
<i>N,N</i> -Dimethylpyridin-4-amin	DMAP
<i>N</i> -[[(1 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )-Bicyclo[6.1.0]non-4-in-9-yl)-methylcarbonat	BCN
Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamid-Gelelektrophorese, <i>sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis</i>	SDS-PAGE
<i>N</i> -Bromsuccinimid	NBS
<i>N</i> -Chlorsuccinimid	NCS
negativ	neg.
neu-zugelassene Wirkstoffe, <i>new molecular entities</i>	NMEs
<i>N</i> -Hydroxysuccinimid	NHS
Niedrigstes unbesetzte Molekülorbital, <i>lowest unoccupied molecular orbital</i>	LUMO
Nominale Molekulargewichtsgrenze, <i>nominal molecular weight limit</i>	NMWL
<i>Nuclear magnetic resonance</i>	NMR
<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat	HATU
<i>Parts per million</i>	ppm
Pentamethylethylentriamin	PMDTA
Photoaffinitätslabel	PAL
<i>p</i> -Methoxybenzyl	PMB
Polyethylenglycol	PEG
positiv	pos.
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure/ <i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid	<i>p</i> -TosOH/ <i>p</i> -TosCl
Pyridiniumchlorochromat	PCC
quantitativ	quant.
Raumtemperatur (eigentlich: Zimmertemperatur)	RT
Referenz	Ref.
Rest	R
Retentionsfaktor (Dünnschichtchromatographie)	R <sub>f</sub>
Schwingungsrelaxation	SR
<i>Signal transducers and activators of transcription</i>	STAT
Struktur-Wirkungsbeziehungen, <i>structure-activity relationships</i>	SAR
<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	TBS
<i>tert</i> -Butyl	<sup>t</sup> Bu
Tetrabutylammoniumiodid	TBAI
Tetraethylenglycol	TEG

Tetrahydrofuran	THF
Tetramethylrhodamin-N <sub>3</sub>	TAMRA-N <sub>3</sub>
<i>Transforming Growth Factor β</i>	TGF-β
Trifluoressigsäure	TFA
Trifluoressigsäureanhydrid	TFAA
Trimethylsilyl	TMS
Tumornekrosefaktor α	TNF-α
ultraviolettes/sichtbares Licht	UV/VIS
US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel, <i>U.S. Food and Drug Administration</i>	FDA
Wirkmechanismus, <i>mode of action</i>	MoA



# Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurde die Synthese eines zwölfgliedrigen Makrolactons des Oxacyclododecindion-Typs angestrebt, welches für den Einsatz in der Targetidentifizierung geeignet war. Derartige Moleküle haben sich in vorausgegangenen Studien als potente Inhibitoren mehrerer proinflammatorischer Signaltransduktionswege herausgestellt, was sie als faszinierende Leitstrukturen in der Entwicklung neuer Wirkstoffe für die Therapie chronischer Entzündungskrankheiten empfiehlt. Da jedoch der *mode of action* dieser Verbindungen bislang weitestgehend unbekannt ist, sollten im ersten Teil dieser Arbeit Strategien zu dessen Aufklärung entwickelt werden. Nach Betrachtungen und Synthesen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen wurde 15-Propargyl-14-deoxy-14-methyloxacyclododecindion als dazu geeigneter Kandidat identifiziert und synthetisiert. Dieses Molekül wurde in folgenden Experimenten derart weiter funktionalisiert, dass es sich in weit verbreiteten molekularbiologischen Methoden der Targetidentifizierung, wie der Affinitätschromatografie und der Photoaffinitätsmarkierung, verwenden ließ.

Ferner wurden synthetische Studien zu weiteren Vertretern der oxacyclododecindion-ähnlichen Makrolactonen durchgeführt. Dabei wurde einerseits die Etablierung von Stereozentren und andererseits der Austausch der Ester- gegen eine Amidgruppe betrachtet. Ferner wurde der erste totalsynthetische Zugang zu dem HDAC-inhibierenden Naturstoff Psammaplin B vorgestellt und die Strukturen dreier bislang unbekannter Resorcinosid-Derivate aufgeklärt, welche aufgrund ihrer herausragenden inhibitorischen Aktivität gegen den Sordariomycetes-Pilz *Neonectria ditissima* als potenzielle Fungizide in Frage kommen.

## Abstract

In this dissertation, the aim was to synthesize a twelve-membered macrolactone of the oxacyclododecindione type, which was suitable for use in target identification. Such molecules have been shown in previous studies to be potent inhibitors of several proinflammatory signal transduction pathways, which recommends them as intriguing leads in the development of new agents for the therapy of chronic inflammatory diseases. However, since the mode of action of these compounds is largely unknown so far, strategies to elucidate it should be developed in the first part of this work. After considerations and syntheses on structure-activity relationships, 15-propargyl-14-deoxy-14-methyloxacyclododecindione was identified and synthesized as a suitable candidate for this purpose. This molecule was further functionalized in subsequent

experiments such that it could be applied in widely used molecular biology methods of target identification, such as affinity chromatography and photoaffinity labeling.

Furthermore, synthetic studies were carried out on other representatives of the oxacyclododecindione-like macrolactones. On the one hand, the establishment of stereocenters and, on the other hand, the exchange of the ester group for an amide group were considered. Furthermore, the first total synthetic approach to the HDAC-inhibiting natural product psammaphin B was presented and the structures of three previously unknown resorcinoside derivatives were elucidated, which are potential fungicides due to their outstanding inhibitory activity against the Sordariomycetes fungus *Neonectria ditissima*.







# 1 Einleitung

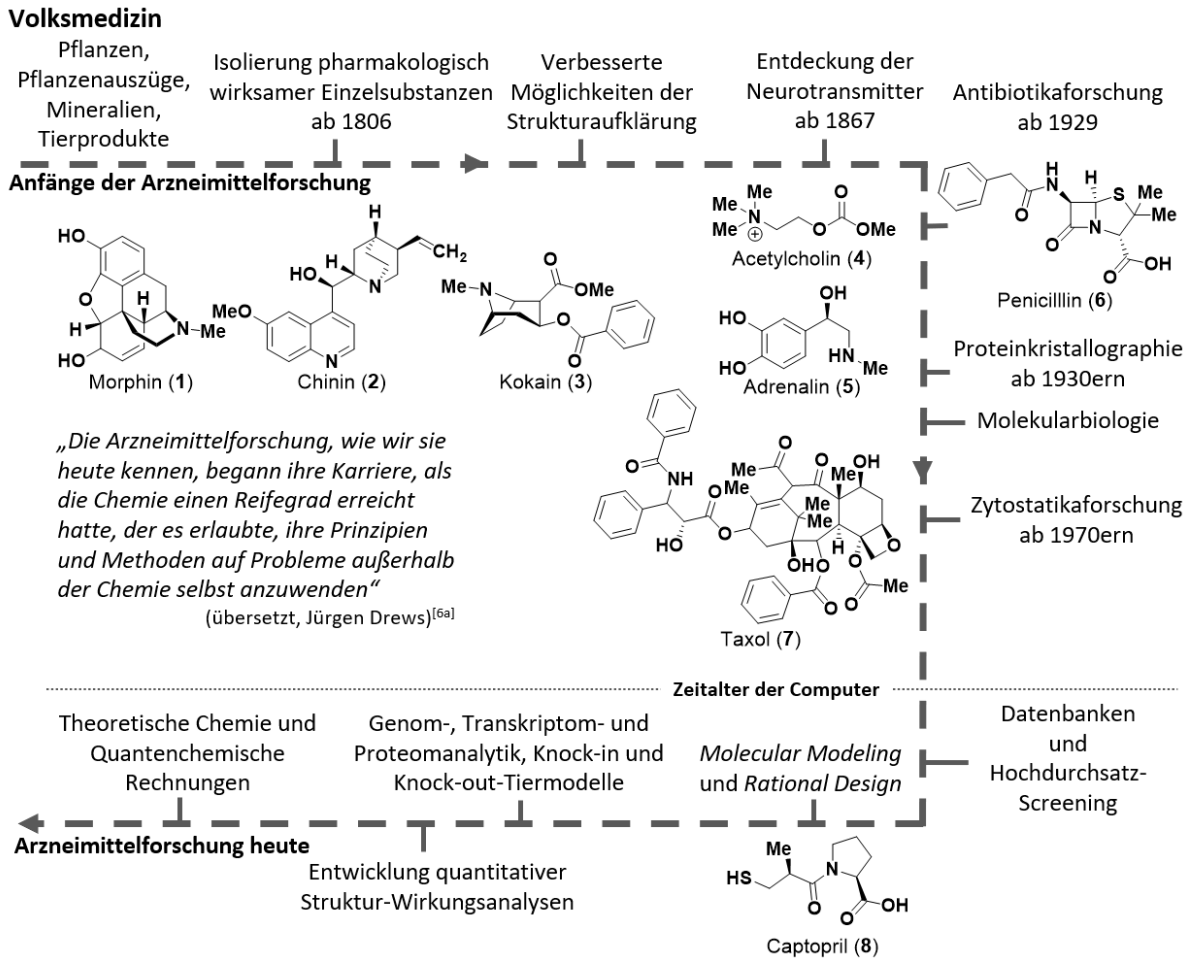
## 1.1 Identifizierung zellulärer Zielstrukturen niedermolekularer Verbindungen

### 1.1.1 Naturstoffe in der Wirkstoffentwicklung

Unter Naturstoffen versteht man organische Verbindungen, die von lebenden Organismen produziert werden. Dabei unterscheidet man primäre Metabolite, welche für den Produzenten lebensnotwendig sind, von sekundären, welche zu Verteidigungs- oder Anpassungszwecken produziert werden, um dem Organismus einen evolutionären Vorteil, beispielsweise gegen feindliche Lebensformen oder Standortbedingungen, zu verschaffen.<sup>[1]</sup> Letztere wurden im Laufe von Jahrtausenden auf natürliche Weise selektiert, um die Spezifität eines Lebewesens an seine jeweilige Umgebung anzupassen. Dementsprechend decken Sekundärmetaboliten ein sehr breites Spektrum an Funktionen ab, die je nach Herkunft, Lebensraum und spezifischen Anpassungsvoraussetzungen auch innerhalb einer Gattung stark variieren können.<sup>[2]</sup> Aufgrund dieser inhärenten Eigenschaften werden Naturstoffe seit Jahrtausenden als Therapeutika eingesetzt und sind auch heute noch eine der wichtigsten Quellen für neuartige Arzneimittel.<sup>[3]</sup>

Doch obwohl die Verwendung von Heilpflanzen zur Bekämpfung diverser Krankheiten wohl schon zu Zeiten der Neandertaler bekannt war,<sup>[4]</sup> wurde erst im Jahre 1806 eine reine chemische Verbindung aus einem Substanzgemisch isoliert, der nachweislich bestimmte pharmakologische Effekte zugeordnet werden konnten. Ihr Entdecker *Friedrich Sertürner* nannte sie Morphin (später Morphin **(1)**), nach Morpheus, dem griechischen Gott des Traumes (Abbildung 1).<sup>[5]</sup> In dieser Zeit begann die Erfolgsgeschichte der Arzneimittelforschung, wie wir sie heute kennen,<sup>[6]</sup> denn *Sertürners* Erfolg veranlasste auch andere Wissenschaftler dazu, nach aktiven Inhaltsstoffen von Heilpflanzen zu suchen und im Laufe des Jahrhunderts wurden weitere bioaktive Naturstoffe beispielsweise in Chinarinde (Chinin **(2)**), *Pelletier* und *Caventou*, 1820<sup>[7]</sup>, Koka<sup>[8]</sup> (Kokain **(3)**), *Niemann*, 1860) und vielen anderen Pflanzen gefunden. Die Fähigkeit, die Struktur dieser Verbindungen zu bestimmen, entwickelte sich langsamer: Die Struktur von Morphin **(1)** wurde 1925 (*Gulland* und *Robinson*)<sup>[9]</sup>, die von Chinin **(2)** 1909 (*Rabe*)<sup>[10]</sup> und die von Kokain **(3)** 1898 (*Willstätter*)<sup>[11]</sup> aufgeklärt. Die Fähigkeit, diese Verbindungen im Labor zu synthetisieren, entwickelte sich dahingegen langsamer; so wurde beispielsweise Morphin **(1)** erst 1956 zum ersten Mal auf totalsynthetischem Weg hergestellt (*Gates* und *Tschudi*).<sup>[12]</sup>

In dieser Zeit der modernen Medizin wurden wichtige physiologische Zusammenhänge mit der Entdeckung der ersten bekannten körpereigenen Botenstoffe, den Neurotransmittern Acetyl-



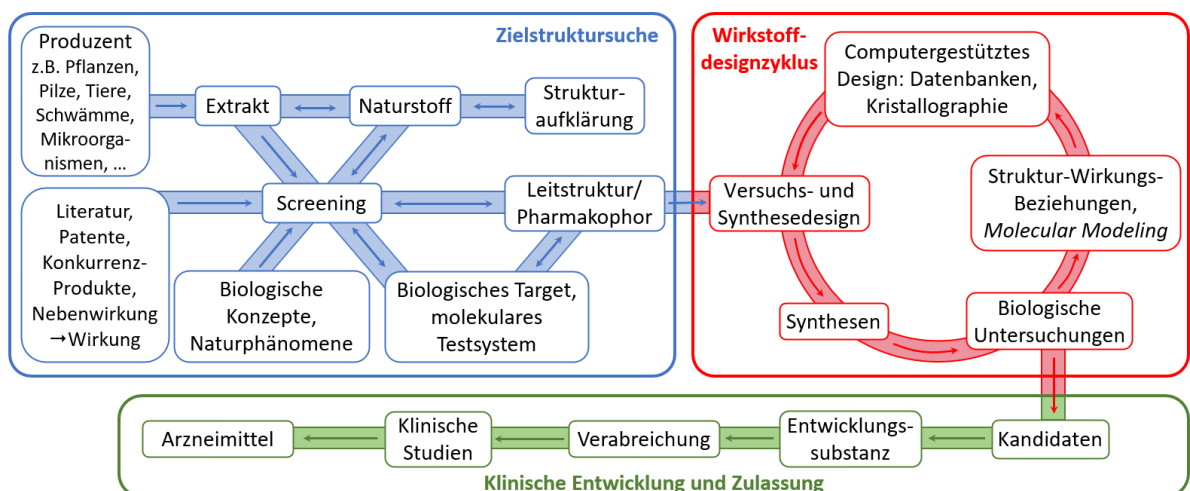
**Abbildung 1** – Übersicht über einige wichtige Errungenschaften der modernen Arzneimittelforschung in den letzten 200 Jahren.

cholin (4) und Adrenalin (5), und ihren Effekten auf das autonome Nervensystem erkannt. Entscheidende Impulse stammten dabei insbesondere von den Physiologen *Henry Hyde Salter*,<sup>[13]</sup> *Henry Hallett Dale*<sup>[14]</sup> und *Otto Loewi*<sup>[15]</sup>. Bald darauf folgte aus dem Feld der Mikrobiologie die Entdeckung der Antibiotika, allen voran Penicillin (6), welches von *Alexander Fleming* 1929 entdeckt wurde.<sup>[16]</sup> Dieses Forschungsfeld blieb eine lange Zeit heiß umkämpft, bis sich Ende der 1970er das Interesse hin zu den Zytostatika verlagerte. Die wichtigsten Errungenschaften aus dieser Zeit waren Taxol (7) und die Camptothecin-Analoga.<sup>[17]</sup> Besonders Taxol (7) stieg, nachdem seine Beschaffungsprobleme gelöst waren, innerhalb kürzester Zeit zu einem bis heute wichtigen Bestandteil der Tumorthherapie auf.<sup>[18]</sup>

Während dieser Zeit machten die Molekularbiologie und die Verwendung computergestützter Methoden, wie die kombinatorische Chemie und den Hochdurchsatz-Screenings, immense Fortschritte. In größeren Forschungseinrichtungen wurden letztere seit den späten 1980er Jahren durch die Fähigkeit zum Bau automatisierter Analysegeräte einerseits und zur Miniaturisierung andererseits zu einem nicht mehr wegzudenkenden Werkzeug zur Zeit- und Kostenersparnis.<sup>[19]</sup> Der erste Wirkstoff, der durch reine *rational design* Methoden, also durch

die Strategie des gezielten Entwurfs von Wirkstoffen, basierend auf zuvor gewonnenen Erkenntnissen über die biophysikalischen Eigenschaften eines Zielproteins, entdeckt und produziert wurde, war der ACE-Hemmer Captopril (**8**).<sup>[20]</sup>

Der Schwerpunkt der Screeningmethoden selbst verlagerte sich rasch von empirischen Messungen des Zellwachstums oder der Zellfunktion, wozu Rohextrakte aus natürlichen Quellen durchaus noch geeignet sind, auf molekulare Ziele, welche besser mit Einzelsubstanzen untersucht werden können. Da die klassische Arzneimittelforschung an Naturstoffen jedoch meist mit einem biologischen Screening von Rohextrakten beginnt, hatte diese Unvereinbarkeit zur Folge, dass die Naturstoffforschung zunächst weniger stark verfolgt wurde.<sup>[21]</sup> Weiterhin waren Isolierung, Charakterisierung und Optimierung von biologisch wirksamen Naturstoffen nach wie vor sowohl sehr material- als auch zeitaufwendig (Abbildung 2).<sup>[22]</sup> Wenn nach einem Rohextrakt-Screening ein Treffer identifiziert wurde, muss das Rohextrakt in der Regel weiter fraktioniert werden, um den oder die aktiven Naturstoffe zu isolieren, was meist durch die Kombination verschiedener chromatographischer Methoden erreicht werden kann. Wenn die infrage kommende Verbindung als Reinsubstanz vorliegt, wird der Assay, aus dem der Treffer erhalten wurde, wiederholt, um ihre biologische Aktivität zu bestätigen. Es folgt die Aufklärung der Struktur, wozu in erster Linie kernspinresonanzspektroskopische (*nuclear magnetic resonance*, NMR) Experimente durchgeführt werden.<sup>[23]</sup> Diese ermöglichen die Bestimmung der Konnektivität aller Wasserstoff- und Kohlenstoffatome in einem Molekül. Eine ebenso wichtige Rolle spielt die hochauflösende Massenspektrometrie (HR-MS), womit die Summenformel der



**Abbildung 2** – Dargestellt ist der Weg zum Arzneimittel. Der obere linke Teil der Abbildung zeigt Wege zur Identifizierung einer Leitstruktur. Der obere rechte skizziert grob den Wirkstoffdesignzyklus, der zumeist mehrfach durchlaufen werden muss, bis die Kandidaten (unterer Teil der Abbildung) nach präklinischer und toxikologischer Prüfung als Entwicklungssubstanzen ausgewählt werden. Nach pharmazeutischer Formulierung und klinischer Prüfung folgt die Zulassung als Arzneimittel. In Anlehnung an *Klebe*, Wirkstoffdesign, Abb. 1.5.<sup>[24]</sup>

Verbindung ermittelt werden kann. Auch andere spektroskopische Verfahren wie die ultraviolette/sichtbares Licht (UV/VIS)- und Infrarot (IR)-Spektroskopie kommen zum Einsatz. Zur Aufklärung der relativen und absoluten Stereokonfiguration eines Moleküls können außerdem Methoden der optischen Rotationsspektroskopie wie die *vibrational-circular-dichroism*-Spektroskopie (VCD, Anregung durch IR-Strahlung) oder die *electronic-circular-dichroism*-Spektroskopie (ECD, Anregung durch UV-Licht) beitragen. Eine weitere Technik zur Strukturaufklärung ist die Röntgenkristallographie. Insbesondere zur Bestimmung der relativen oder absoluten Konfiguration komplexer chiraler Moleküle ist sie oft das einzige Verfahren zum Erfolg, die offensichtliche Einschränkung ist allerdings, dass die untersuchte Verbindung in kristalliner Form vorliegen muss. Doch obwohl sie zum Ende des 20. Jahrhunderts in den Hintergrund gerückt war, erlebt die Naturstoffforschung in letzter Zeit eine Renaissance, was einerseits auf unerfüllte Erwartungen an die derzeitigen Strategien zur Generierung von Leitstrukturen und andererseits auf entscheidende Durchbrüche und Erleichterungen rund um die Naturstoffisolierung und -charakterisierung zurückzuführen ist.<sup>[22, 25]</sup> So gibt es beispielsweise immer besserer Möglichkeiten, schwer kultivierbare Organismen zugänglich zu machen und den Sekundärmetabolismus zielführender zu kontrollieren.<sup>[26]</sup>

### 1.1.2 Einführung in Protein-Liganden Interaktionen

Eine der grundlegenden Fragen in der Arzneistoffforschung ist, wie die Applikation eines Arzneistoffs zu einer spezifischen Wirkung führen kann. Zu ihrer Beantwortung ist es nötig, die Wechselwirkungen zwischen biologisch-aktiven, niedermolekularen Molekülen und ihren zellulären Zielstrukturen (auch: Targets) zu verstehen. Der Begriff Target ist eine sehr weit greifende Bezeichnung für verschiedenste biologische Einheiten, zum Beispiel Proteine, Gene oder auch RNA, die durch Reaktion auf ein externes Signal gezielt auf diverse Prozesse im lebenden Organismus entweder inhibierend oder aktivierend wirken können. Die Anfänge der Forschungen dazu liegen in den Experimenten *Paul Ehrlichs* begründet. Der Medizinstudent im Labor des Anatomen *Wilhelm Waldeyer* (zwischen 1872 und 1874, Universität Straßburg) untersuchte die Affinität von Farbstoffen zu biologischem Gewebe. Seine Ergebnisse veranlassten ihn dazu, die Existenz von "Chemorezeptoren" zu postulieren.<sup>[27]</sup> Anfang des 20. Jahrhunderts wandten sich immer mehr Physio- und Pharmakologen einer Präzisierung dieser Theorie zu; sie forschten besonders intensiv im Bereich der Neurophysiologie, da Nervenzellen besonders schnell und unvermittelt auf verschiedene Substanzen wie Atropin oder Adrenalin reagieren und die Untersuchungen zu den Neurotransmittern schon recht weit vorgangeschritten war.<sup>[28]</sup>

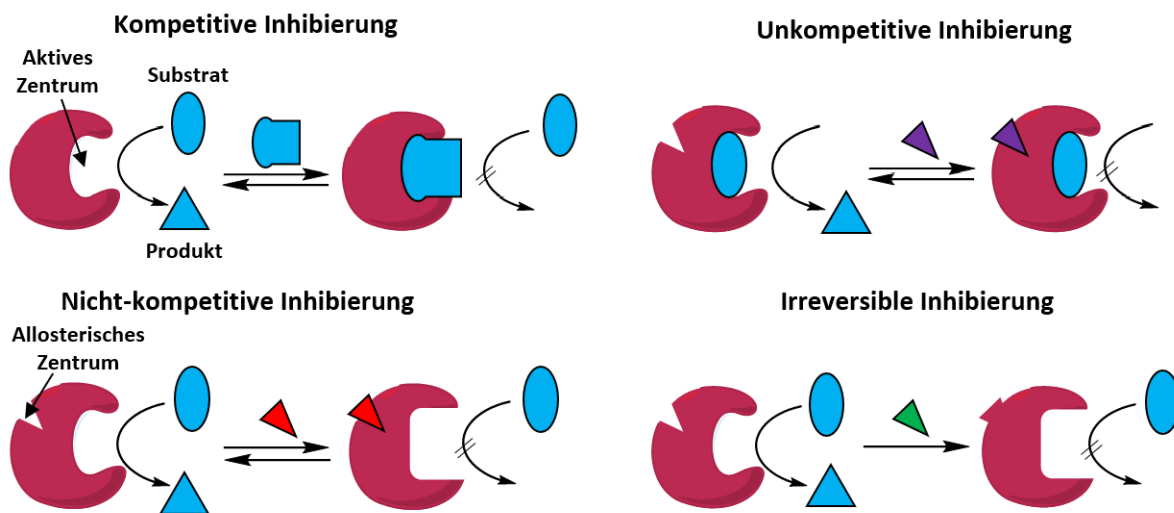
Inzwischen ist bekannt, dass bestimmte Target-Klassen, zum Beispiel Enzyme, Rezeptoren oder Ionenkanäle, besser durch niedermolekulare Moleküle reguliert werden können, während Antikörper besser in der Lage sind, Protein/Protein-Wechselwirkungen zu blockieren.<sup>[29]</sup> Im Folgenden wird es jedoch ausschließlich um die erste erwähnte Klasse gehen. Um pharmakologisch bedeutsam zu sein, muss ein Target, unabhängig von individuellen Besonderheiten eines Patienten, verlässlich in seinem Wirkmechanismus (*mode of action*, MoA) sein und somit eine möglichst nebenwirkungsarme Einflussnahme auf den Organismus ermöglichen. Gleichzeitig muss es den klinischen und kommerziellen Anforderungen entsprechen und vor allem "*druggable*", also durch Pharmaka ansprechbar, beziehungsweise regulierbar sein.<sup>[29a]</sup>

Ein Protein bildet über seine spezifische Quartärstruktur verschiedene Vertiefungen an seiner Oberfläche, die Bindetaschen, aus. Je nachdem, ob an dieser Stelle ein Substrat oder ein aktivitätsregulierender Ligand bindet, wird sie als orthosterisches beziehungsweise allosterisches Zentrum bezeichnet. Jedes Substrat und jeder Ligand bindet spezifisch an das Zentrum seines jeweiligen Zielproteins, was einerseits an Form und Größe derselben und andererseits an den lokalen Oberflächeneigenschaften, bedingt durch die umgebenden Aminosäuren, liegt. Dazu wurde bereits 1894 das „Schlüssel–Schloss–Prinzip“ von *Emil Fischer* postuliert,<sup>[30]</sup> bevor es nach über 50 Jahren durch *Koshlands* „*Induced–Fit–Theory*“, welches eine Konformationsänderung des Enzyms bei Bindung an seinen Liganden vorschlug, weiter verfeinert wurde.<sup>[31]</sup> Die Erkenntnis der modernen Röntgenkristallographie, dass im Wesentlichen alle Enzyme durch Substratbindung eine induzierte Konformationsänderungen erfahren, hat dazu geführt, dass diese Theorie in Lehrbüchern und von Wissenschaftlern allgemein akzeptiert wird.<sup>[32]</sup> Die Konformationsänderung des Proteins kann wiederum, je nach seiner Funktion innerhalb der Zelle, zu ganz unterschiedlichen Reaktionen und Folgeereignissen führen. So kann zum Beispiel eine chemische Reaktion katalysiert oder eine Signalübertragung induziert werden.

In der Arzneimittelforschung ist es häufig das Ziel, die Aktivität von Proteinen, die zum Beispiel durch Überexpression ein Krankheitsbild hervorrufen können, herabzusetzen. Die Klassifizierung der dazu benötigten Inhibitoren und ihrer Bindungsmodi erfolgt zumeist nach Betrachtung der Enzymkinetik unter dem Einfluss des Liganden. Die Stärke dieser Bindung steht häufig in direktem Zusammenhang mit der Effizienz eines Wirkstoffs. Grundlegende Zusammenhänge werden im Folgenden am Beispiel von Enzymen, also Proteinen, die eine chemische Transformation katalysieren, kurz umrissen. Für eine detaillierte Auseinandersetzung sei jedoch auf Referenz [33] verwiesen.

Bei der Klassifizierung der Inhibitoren werden hauptsächlich die folgenden Fälle unterschieden (Abbildung 3): Reversible Inhibitoren gehen keine kovalente Bindung mit ihrem Zielenzym ein. Man unterteilt diese Klasse, je nach Art ihrer Bindung an das Zielprotein, nochmals in kompetitive, nichtkompetitive und unkompetitive Hemmstoffe. Kompetitive Hemmstoffe konkurrieren direkt mit dem eigentlichen Substrat um dieselbe Bindungsstelle im aktiven Zentrum. Allosterische, nichtkompetitive Inhibitoren verursachen durch ihre Bindung eine Änderung der Konformation ihres Zielproteins, wodurch dessen aktives Zentrum so verändert wird, dass das Substrat nicht mehr umgesetzt werden kann. Ein allosterischer, unkompetitiver Inhibitor bindet selektiv an den Komplex aus Enzym und Substrat und verhindert so ebenfalls die Umsetzung zum Produkt.

Irreversible Inhibitoren wiederum binden kovalent an das Enzym, sodass es seine Funktion vollständig verliert und erst durch Proteinbiosynthese neu hergestellt werden muss, bevor der entsprechende Stoffwechselweg wieder verfügbar ist.<sup>[34]</sup> Das bekannteste Beispiel für einen solchen „Suizid-Inhibitor“, wie diese Substanzen auch genannt werden, ist Acetylsalicylsäure, die durch irreversible Blockade der Cyclooxygenasen den initialen Schritt der Prostaglandinsynthese hemmt.<sup>[35]</sup>



**Abbildung 3** – Möglichkeiten der Proteininhibierung. Kompetitive Inhibitoren konkurrieren mit dem eigentlichen Substrat um das aktive Zentrum eines Enzyms. Nicht-kompetitive Inhibitoren binden an ein allosterisches Zentrum, woraufhin das aktive Zentrum so verändert wird, dass das Substrat nicht mehr umgesetzt werden kann. Unkompetitive Inhibitoren binden über ein allosterisches Zentrum an den Enzym-Substrat-Komplex, sodass das Substrat ebenfalls nicht mehr umgesetzt werden kann. Irreversible Inhibitoren binden derart kovalent an ihr Zielmolekül, dass es seine Funktion verliert.



Die Affinität eines Liganden (L) zu seinem Zielprotein (P) lässt sich durch Betrachtung der Bindungskinetik bestimmen, welche über die Formeln



$$k_{on}[P][L] = k_{off}[PL] \quad (2)$$

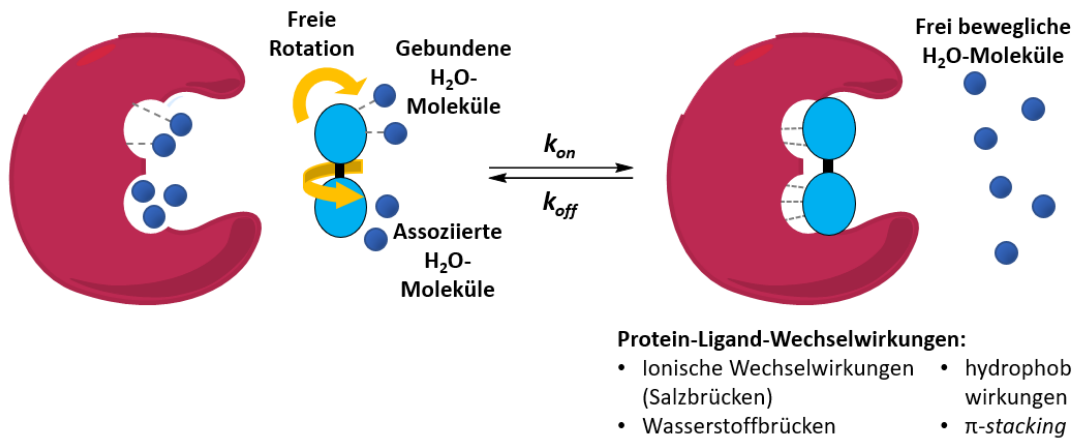
$$K_i = \frac{k_{off}}{k_{on}} = \frac{[P][L]}{[PL]} \quad (3)$$

beschrieben werden kann. Formel (1) beschreibt die zeitabhängige Bildung des Protein-Ligand-Komplex (PL), wobei  $k_{on}$  und  $k_{off}$  die kinetischen Geschwindigkeitskonstanten sind, welche die Assoziation beziehungsweise Dissoziation beschreiben. Die Einheiten von  $k_{on}$  und  $k_{off}$  sind  $M^{-1} \cdot s^{-1}$  und  $s^{-1}$ . Im Gleichgewicht ist die Assoziation durch die Dissoziation ausgeglichen, was durch Formel (2) ausgedrückt werden kann, wobei die eckigen Klammern für die Gleichgewichtskonzentration der jeweiligen Verbindung stehen. Die Bindungs- oder auch Inhibierungskonstante  $K_i$  (in der Einheit  $M^{-1}$ ), welche die Stärke der Protein-Ligand-Wechselwirkung beschreibt, wird definiert als Quotient aus  $k_{off}$  und  $k_{on}$  (Formel (3)). Sie wird oft mit der Dissoziationskonstante  $K_d$  gleichgesetzt,  $K_i$  wird jedoch eher verwendet, wenn diese Bindungskonstante durch Hemmungskinetik gemessen wird, während  $K_d$  bevorzugt wird, wenn die Bindung direkter gemessen wird (beispielsweise durch Fluoreszenzlöschung, isothermische Titrationskalorimetrie oder Oberflächenplasmonenresonanz). Eine schnelle Assoziation, die mit einer langsamen Dissoziationsrate einhergeht, führt daher zu einer niedrigen Dissoziationskonstante und somit zu einer hohen Bindungsaffinität.<sup>[24, 36]</sup>

Die Stärke, mit der ein Ligand an sein Zielprotein bindet, hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab (Abbildung 4). Zu untersuchen ist dabei die Änderung der freien Bindungsenthalpie  $\Delta G$  bei Bindung eines Liganden, welche sich aus den Beiträgen der Enthalpie- und Entropieänderung zusammensetzt und über Formel (4)

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = RT \ln K_i \quad (4)$$

direkt mit  $K_i$  zusammenhängt. Wesentliche Beiträge zu dieser Größe sind die Änderung der Freiheitsgrade sowohl des Liganden als auch des Proteins, die Änderung der Verteilung von Wassermolekülen in Bindetaschen und Solvatationshüllen und die Ausbildung von Protein-Ligand-Wechselwirkungen. Zu letzteren gehören insbesondere Wasserstoffbrücken, ionische Wechselwirkungen, Metallkomplexierungen und hydrophobe Wechselwirkungen. Für eine de-



**Abbildung 4** – Entropische und enthalpische Beiträge zur Protein-Ligand-Komplexbildung und -dissoziation.

tailliertere Diskussion dieser Größen sei auf Referenz [37] verwiesen. Häufig wird statt des  $K_i$ -Wertes der sogenannte  $IC_{50}$ -Wert angegeben. Diese Größe gibt an, bei welcher Ligandenkonzentration die Aktivität des Proteins halbiert ist. Im Gegensatz zum  $K_i$ -Wert hängt der  $IC_{50}$ -Wert zwar von der Enzymkonzentration ab, die Erfahrung zeigt aber, dass sich beide Größen in erster Näherung linear zueinander verhalten, sodass die einfacher zu bestimmenden  $IC_{50}$ -Werte für einen ersten Vergleich der Bindungsaffinitäten verschiedener Liganden desselben Zielproteins gut geeignet sind.

### 1.1.3 Relevanz von Targetidentifizierung und -validierung

Für eine gezielte Verbesserung der Bindungseigenschaften eines Liganden ist es vorteilhaft, die Lage und die Eigenschaften der Bindetasche des zu regulierenden Proteins zu kennen, insbesondere wenn molekulare *Docking*-Rechnungen zu diesem Zweck eingesetzt werden sollen. Dazu muss das entsprechende Zielprotein jedoch zwangsläufig zuvor als solches identifiziert worden sein. Die Analyse des menschlichen Genoms im Jahr 2002 führte zu einer Schätzung der pharmakologisch relevanten Zielproteine auf 6–8 Tausend, doch bislang ist nur ein Bruchteil dieser Gruppe durch zugelassene Arzneimittel zugänglich.<sup>[29b, 38]</sup> Eine fundierte Targetidentifizierung und -validierung erhöht das Verständnis der Beziehung zwischen einem Zielprotein und der damit assoziierten Krankheit und ermöglicht es zu untersuchen, ob eine Modulation der Targetaktivität zu unerwünschten oder sogar potenziell gefährlichen mechanismusbasierten Nebenwirkungen führt.<sup>[39]</sup> Ebendies ist der Grund, warum es heutzutage eher unüblich ist, dass ein Pharmakon ohne Kenntnisse über seine Wirkungsweise durch die zuständigen Behörden zur Anwendung freigegeben wird. Es ist jedoch nicht grundsätzlich unmöglich, besonders wenn der in Frage kommende Wirkstoff bei komplexen Indikationen mit ungedecktem Bedarf eingesetzt werden soll.<sup>[40]</sup> Auch das *molecular modelling* und eine

Quantifizierung von Struktur-Wirkungsbeziehungen wurden erst durch eine umfassende Kenntnis von Protein-Ligand Interaktionen ermöglicht; es wäre also lohnend, zusätzliche Ressourcen in dieses Forschungsfeld zu investieren.<sup>[41]</sup>

Doch obwohl die Vorteile einer ausgeweiteten Kenntnis von Targetproteinen und den dahinterstehenden biochemischen Prozessen schon seit Jahrzehnten bekannt sind, steigt die Anzahl der zugelassenen Wirkstoffe mit bislang unbekanntem biologischem Target jährlich nur zögerlich. So stellte *Overington* in seinem Übersichtsartikel heraus, dass 76% der 361 zwischen 1989 und 2000 von der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (*U.S. Food and Drug Administration*, FDA) zugelassenen neuen Wirkstoffe (*new molecular entities*, NMEs) auf eine bereits bekannte Wirkstoffdomäne abzielen, während nur 6% auf eine zuvor unbekannte Wirkstoffdomäne wirken. Die übrigen Wirkstoffe haben entweder unbekannte Targets (4%) oder es wird angenommen, dass ihre Wirkung nicht auf bestimmten molekularen Targets beruht (17%).<sup>[38]</sup> Bezeichnend für dieses Phänomen ist wohl das berühmte Zitat

*“The most fruitful basis for the discovery of a new drug is to start with an old drug.”*

*Sir James Black*, Träger des Nobelpreises in Physiologie und Medizin, 1998<sup>[42]</sup>

denn ein großer Teil der Forschungsarbeit pharmazeutischer Unternehmen verlagert sich auf die Optimierung bereits zugelassener Arzneimittel in ihren pharmakologischen und -kinetischen Eigenschaften.<sup>[43]</sup> Ein häufig dazu verwendetes Werkzeug ist das computergestützte *rational design*, bei dem mögliche Wirkstoffkandidaten mit dem Ziel einer möglichst hohen Bindungsaffinität zu einer strukturell aufgeklärten Bindetasche eines bereits bekannten Zielproteins sowohl im Hinblick auf ihre Struktur und damit ihre Bindungseigenschaften als auch auf geeignete pharmakokinetischen Eigenschaften optimiert werden.<sup>[44]</sup>

Gründe dafür liegen hauptsächlich in einem recht hohen zeitlichen und finanziellen Aufwand bei einem hohen Risiko bei der Aufklärung pharmakologisch-adressierbarer Zielproteine, womit dieser Forschungszweig als unsicher und schwer kalkulierbar gilt, während die Optimierung eines bereits zugelassenen Arzneimittels als eine relativ sichere Einnahmequelle angesehen wird.<sup>[45]</sup> In der Regel sind es eher seltene Krankheiten, für die Wirkstoffe mit neuem Zielmolekül und MoA zugelassen werden, was darauf hindeutet, dass Innovationen in erster Linie an den Rändern des Marktes stattfinden. Bei häufig auftretenden Krankheiten kommt es durchschnittlich nur einmal pro Jahrzehnt zur Zulassung eines innovativen Medikaments, da es schwierig und kostspielig ist, klinische Studien mit der nötigen Größe durchzuführen, die geeignet sind, um den bestehenden Therapien gegenüber ebenbürtige oder überlegene Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile nachzuweisen.

Die Identifizierung bisher unbeschriebener Targetproteine und der Aufklärung ihrer Rolle in dem komplexen Zusammenwirken zellulärer Prozesse bleibt deshalb ein drängendes Grundlagenfeld in der Arzneistoffforschung, da mutmaßlich erst ein Bruchteil der tatsächlichen Anzahl der im Genom vermuteten Targets identifiziert wurden. Dabei hat insbesondere die aktivitätsbasierte Proteinerfassung (*activity-based protein profiling*, ABPP), um welche es im Folgenden vorrangig gehen wird, das Potenzial, krankheitsbezogene Zielproteine und MoA von Wirkstoffen zu identifizieren.

### 1.1.4 Methoden zur Identifizierung von Zielproteinen

Obwohl die genaue Art und Weise, wie es niedermolekulare Verbindungen vermögen, physiologische Veränderungen im Körper hervorzurufen, lange Zeit im Dunkeln lag, wurde schon im frühen 19. Jahrhundert gemutmaßt, dass sie auf eine Art Rezeptor im Organismus wirken. Zwar wurden die ersten Enzyme schon 1833 entdeckt,<sup>[46]</sup> die erste erfolgreiche Isolation eines einzigen Enzyms gelang an Urease durch *James B. Sumner* 1926.<sup>[47]</sup>

Heute werden, je nach Problemstellung, zahlreiche Methoden aus den Bereichen der molekularen Biochemie und der Bioinformatik zur Identifizierung biologischer Targets herangezogen. Dazu zählen unter anderem Methoden aus dem Bereich der computergestützten Verfahren wie Datenbankabgleiche und Ähnlichkeitssuchen oder aus dem Bereich der Genomanalyse.<sup>[48]</sup> Die Wurzeln dieser Disziplin liegen jedoch im Feld der Affinitätschromatografie, eine Methode entwickelt von *Leonard Lerman* (1953),<sup>[49]</sup> welche nach wie vor häufig zur Identifizierung von Zielproteinen herangezogen wird.<sup>[50]</sup>

#### 1.1.4.1 Affinitätschromatographie

Bei dieser Methode werden bioaktive Moleküle, wie Naturstoffe oder andere synthetische Verbindungen mit biologischer Aktivität, als sogenannte „Sonden“ (engl.: *probes*) verwendet, um ihre zellulären Zielproteine, beispielsweise über Anbindung an eine Festphase, von nicht-bindenden Proteinen trennen zu können.<sup>[51]</sup>

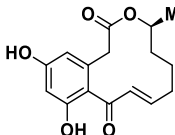
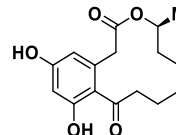
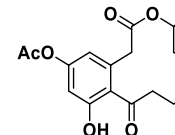
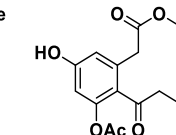
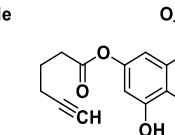
Die Grundlagen dieses Prinzips sollen hier beispielhaft anhand einer Studie von *Zhou* erläutert werden, da diese für die Ergebnisdiskussion der vorliegenden Arbeit relevant ist.<sup>[52]</sup> In ihrer 2019 erschienenen Arbeit untersuchten die Autoren erstmals die Targets des Naturstoffs 10,11-Dehydrocurvularin (**9**) in einem ABPP.

Bevor die eigentlichen Experimente zur Identifizierung von Zielproteinen durchgeführt werden, erfolgen typischerweise zunächst Studien zu Struktur–Wirkungsbeziehungen (*structure–activity*

*relationships*, SAR), bei denen verschiedene funktionelle Gruppen der interessierenden Verbindung verändert oder entfernt werden, um festzustellen, welche für die pharmakologische Aktivität unentbehrlich sind. Diese anfänglichen Untersuchungen sind besonders wichtig, da der Erfolg von ABPP-Experimenten in hohem Maße von der Bindefähigkeit des immobilisierten Liganden abhängt, was gleichzeitig die größte Limitierung dieser Methode darstellt, falls keine oder nur eine bedingt geeignete Position gefunden werden kann.

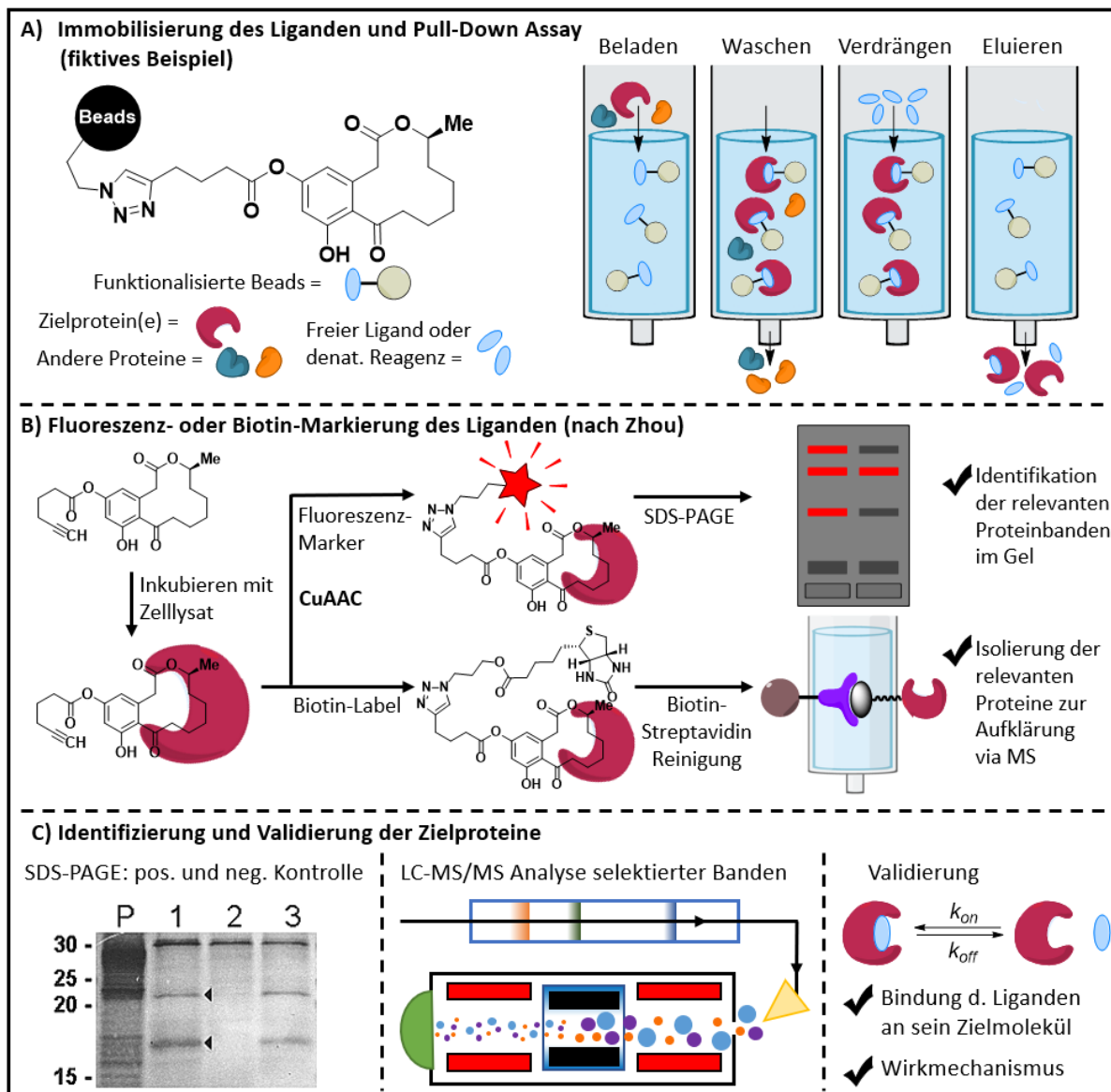
Um dies zu gewährleisten wurden die zellproliferationshemmende Wirkung von (*S*)-Curvularin (**10**) und 5- und 7-Acetatdehydrocurvularin (**11** und **12**) mit der von 10,11-Dehydrocurvularin (**9**) in einem entsprechenden Assay verglichen (Tabelle 1), wobei sich das 5-Acetatderivat **11** mit einer nur unwesentlich geringeren biologischen Aktivität als der Naturstoff **9** für eine Funktionalisierung zur Targetidentifizierung am geeignetsten herausstellte. Diese, für die biologische Wirkung am wenigsten relevante Position, wird dann als Anknüpfungspunkt für einen Linker gewählt, der zur weiteren Funktionalisierung geeignet war. Im Beispiel wurde deshalb im nächsten Schritt ein 5-OH-Hexincarbonsäureester funktionalisiertes Derivat **13**, welches zur Umsetzung durch die häufig genutzte Kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (*copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*, CuAAC)<sup>[53]</sup> geeignet war, hergestellt und ebenfalls auf seine Aktivität geprüft; auch hier konnte gezeigt werden, dass die Wirkung trotz Einführung des Linkers weitestgehend erhalten blieb. An dieser Stelle kann auf verschiedenen Wegen weiterverfahren werden. Für die klassischen *Pulldown*-Assays kann der funktionalisierte Ligand (**13** im Beispiel) beispielsweise an einem Trägermaterial immobilisiert werden (Abbildung 5, A, links). Das funktionalisierte Trägermaterial wird dann mit Proteinextrakten inkubiert und anschließend stringent gewaschen, um ungebundene Proteine zu entfernen. Schließlich werden die bindenden Proteine mit überschüs-

**Tabelle 1** – IC<sub>50</sub>-Werte (μM) von 10,11-Dehydrocurvularin (**9**), seiner acetylierten Derivate (**11** und **12**) und Curvularin (**10**) gegen Krebs- (HeLa, Jurkat) und normale Zellen (CD4).

					
Zelllinie	10,11-Dehydrocurvularin ( <b>9</b> )	Curvularin ( <b>10</b> )	5-O-Acetyldehydrocurvularin ( <b>11</b> )	7-O-Acetyldehydrocurvularin ( <b>12</b> )	5-O-Hexincarbonsäuredehydrocurvularin ( <b>13</b> )
HeLa	3.86 ± 0.66	>100	5.52 ± 0.78	17.60 ± 2.26	6.89 ± 0.81
Jurkat	1.55 ± 0.24	>100	1.64 ± 0.13	8.22 ± 1.38	3.50 ± 0.46
CD4	19.60 ± 0.80	>100	25.80 ± 1.20	>100	28.40 ± 1.35

sigem freiem Liganden oder unter stark denaturierenden Bedingungen eluiert (Abbildung 5, A, rechts) und daraufhin beispielsweise über Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (*sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis*, SDS-PAGE) und Massenspektrometrie (MS) analysiert (Abbildung 5, C).

Der funktionalisierte Ligand kann aber auch, wie in den Experimenten von Zhou, nach der Inkubation mit dem Zellysate entweder mit einem Identifizierungs- oder einem Reporter-Label versehen werden (beispielsweise mit einem Fluoreszenzmarker oder einem Biotin-Label) versehen werden (Abbildung 5, B). Der Fluoreszenzmarker ermöglicht eine Detektion der gelabelten und somit



**Abbildung 5** – Übersichtsschema zu Standardverfahren in der Affinitätschromatographie. A) Skizzierung der Durchführung eines *Pull-down*-Assays mit immobilisierten Liganden. B) Alternatives Verfahren ohne Notwendigkeit der Immobilisierung des Liganden durch Konjugation mit einem Fluoreszenz- oder Biotin-Label. C) Nach der Identifizierung der Zielproteine durch SDS-PAGE und MS-Experimente muss die Bindung des Liganden an sein Zielmolekül durch weitere Experimente bestätigt werden.

der gebundenen Proteine im Gel, während das Biotin-Label eine Reinigung der gebundenen Proteine an Streptavidin-Beads erlaubt.<sup>[54]</sup> Da die Anzahl unspezifisch-bindender Proteine in der Regel deutlich höher als die der tatsächlichen Zielproteine ist, werden gleichzeitig Negativkontrollversuche mit ähnlich markierten, inaktiven Analoga der Ausgangssubstanz (im Beispiel mit Curvularin (**10**) durchgeführt. Im Beispiel wurden Jurkat-Zellen mit dem funktionalisierten Liganden **13** behandelt und ihre Lysate unter CuAAC-Bedingungen mit dem Fluoreszenzmarker Tetramethylrhodamin-N<sub>3</sub> (TAMRA-N<sub>3</sub>) konjugiert, woraufhin eine SDS-PAGE und eine Fluoreszenzanalyse im Gel folgten. Verdrängungs- und Negativexperimente zeigten hier, dass überwiegend eine Proteinbande mit einem Molekulargewicht von etwa 120 kDa markiert wurde. Um dieses Protein zu identifizieren, wurde ein zweiter Ansatz des mit **13** behandelten Zelllysats mit Biotin-N<sub>3</sub> in einer CuAAC umgesetzt, an Streptavidin-Beads angereichert und massenspektrometrisch analysiert. Nach Prozedur der erhaltenen Daten wurden über 200 Proteine in zwei biologischen Replikaten identifiziert, von denen 68 statistisch signifikant waren ( $p$ -Wert  $\geq 0.05$ ). Unter diesen war auch die Adenosintriphosphatase (ATPase) p97 auszumachen, welches bereits zuvor als Target von 10,11-Dehydrocurvularin (**9**) beschrieben worden war.<sup>[55]</sup> Noch deutlicher trat jedoch die ATP-Citrat-Lyase als das am stärksten angereicherte Protein aus der Analyse hervor. Ihr Molekulargewicht (120 kDa) stimmte mit der Höhe der Fluoreszenzbande in den Gel-basierten Experimenten überein.

Sobald potenzielle Targets identifiziert sind, muss in nachfolgenden Studien die tatsächliche Bindung des Liganden an die infrage kommenden Proteine nachgewiesen, sowie die entsprechende biologische Bedeutung untersucht werden (Abbildung 5, C). Die Validierung der Zielproteinbindung kann durch etliche etablierte Assays und biophysikalische Methoden erfolgen, von denen viele die Bindungsaffinität ( $K_i$ -Wert) bestimmen können (für einen umfassenden Übersichtsartikel siehe Ref. [56]).

### 1.1.4.2 Photoaffinitätsmarkierung

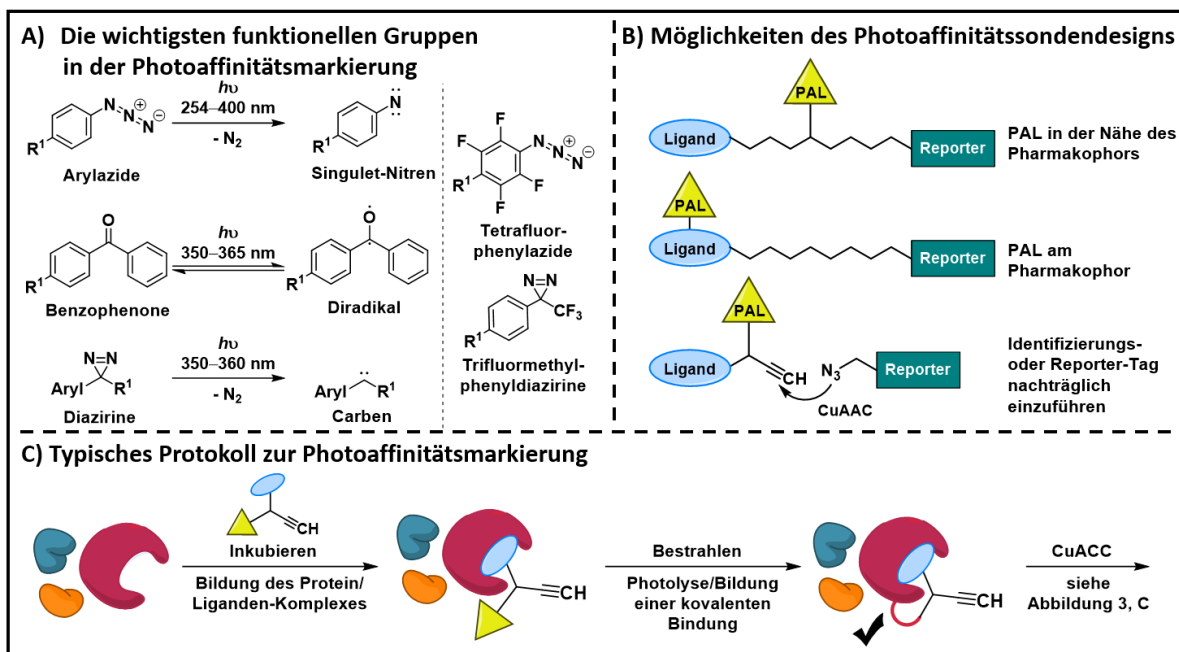
Obwohl die zuvor vorgestellte Affinitätschromatographie die meistgenutzte Methode zur Identifizierung von Zielproteinen ist, kann sie nicht ohne Einschränkungen angewendet werden. Wie durch den Begriff suggeriert, ist eine hohe Bindungsaffinität zwischen den bioaktiven Molekülen und ihren Zielproteinen erforderlich, ebendiese kann allerdings durch die strukturelle Veränderung des Anknüpfens eines funktionalisierbaren Linkers erheblich beeinträchtigt werden. Um diese Einschränkungen zu überwinden, wurde insbesondere die Strategie der sogenannte Photoaffinitätsmarkierung weiterentwickelt. Dabei werden photoaktivierbare funktionelle Gruppen oder Elektrophile (Photoaffinitätslabel, PAL) eingesetzt,

die bei Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge eine kovalente Bindung zwischen dem biologisch-aktiven Molekül und seinem Zielproteinen ausbilden.<sup>[57]</sup>

Das Konzept der Photoaffinitätsmarkierung wurde erstmals von *Westheimer* in den frühen 1960er Jahren angewendet, indem er durch Acylierung eine aliphatische Diazogruppe in das Enzym Chymotrypsin einbaute, das bei Photolyse intramolekular vernetzt wurde und dadurch seine enzymatische Aktivität verlor.<sup>[58]</sup> Aufgrund der chemischen Labilität dieser Gruppe sowie ihrer Tendenz zu Nebenreaktionen bei photolytischer Aktivierung, wie der *Wolff-Umlagerung*, werden aliphatische Diazogruppen heute nicht mehr zu diesem Zweck eingesetzt.

Zu den idealen Merkmalen eines Photoaffinitätslabels gehören die Stabilität im Dunkeln in einem weiten pH-Bereich und ein geringer sterischer Anspruch, um die Aktivitäts- und Affinitätsniveaus des entsprechenden Liganden nicht herabzusetzen. Wichtig ist auch, dass ihre Aktivierung bei Wellenlängen erfolgen kann, die biologische Moleküle nicht schädigen. Gleichzeitig müssen sie nach Photolyse hochreaktive Zwischenprodukte erzeugen, die in der Lage sind, mit vielen Bindungstypen zu stabilen Addukten zu reagieren und die neu gebildete Bindung darf nicht durch die Isolations- oder Detektionsmethodik zerstört werden.<sup>[57]</sup>

Abbildung 6, A zeigt eine Übersicht der meistverwendeten Photoaffinitätslabel.<sup>[59]</sup>



**Abbildung 6** – Übersicht über einige wichtige Aspekte der Photoaffinitätsmarkierung von Zielproteinen. A) Wichtige PAL sowie deren Anregungswellenlänge, resultierende Spezies (links) und modifizierte PAL-Reagenzien mit verbesserter Stabilität der reaktiven Zwischenprodukte (rechts). B) Möglichkeiten des Sondendesigns. C) Skizzierung eines typischen Experiments zur Photoaffinitätsmarkierung.



Jeder dieser photolabilen Spezies hat ihre Existenzberechtigung und in jedem spezifischen Anwendungsfall muss untersucht werden, welche von ihnen am besten geeignet ist, da die Art der photoreaktiven Gruppe die Effizienz und Selektivität von Photoaffinitätsmarkierungen beeinflussen kann.<sup>[60]</sup> Aus Arylazid entstehende Nitrenguppen können sich beispielsweise in XH-Bindungen (X = C, N, O, S) proximaler Aminosäurereste einfügen, können aber auch schnell zu 1,2-Didehydroazepin, einem stabileren Elektrophil, umlagern, was die Markierungseffizienz und Selektivität verringert.<sup>[61]</sup>

Von Benzophenon abgeleitete Triplett-Ketyl-Diradikale können über einen sequenziellen Abstraktions-Rekombinations-Mechanismus in CH-Bindungen insertieren, und weisen im Vergleich zu anderen photoreaktiven Gruppen eine höhere Chemoselektivität und eine geringere Hydrolyseempfindlichkeit auf. Aufgrund der reversiblen Natur seiner Aktivierung benötigen Benzophenone für eine optimale Vernetzungseffizienz jedoch oft eine lange Reaktionszeit, was, wenn die Dissoziationszeit des Protein-Liganden-Komplexes kürzer ist, zu ligandenunabhängigen Vernetzungen führen kann.<sup>[62]</sup>

Diazirine bilden hochreaktive Carbene, die in proximale XH-Bindungen (X = C, N, O, S) von Aminosäureresten insertieren können.<sup>[63]</sup> Diese Spezies kann sich aber auch schnell zu einem relativ inerten Diazo-Zwischenprodukt umlagern, was zu einer geringen Vernetzungsausbeute führt. Aus diesem Grund versucht man, die reaktiven Zwischenprodukte durch die Einführung elektronenziehender Substituenten, wie beispielsweise einer Trifluormethylgruppe, zu stabilisieren.<sup>[64]</sup> Es gibt jedoch nur wenige vergleichende Studien zu den unterschiedlichen photoreaktiven Gruppen, die für die gezielte Auswahl eines PALs für ein individuelles Markierungsproblem hilfreich wären.<sup>[65]</sup> Aufgrund dessen werden vor den eigentlichen Experimenten zur Identifizierung der Zielproteine häufig Screenings mit verschiedenen PALs durchgeführt.

Wird also ein solches Photoaffinitätslabel an einem Liganden angebracht, spricht man bei der resultierenden Verbindung von einer Photoaffinitätssonde. Ebenso wie bei der Affinitätschromatographie ist eine genaue Prüfung der Positionierung eines PALs an einem zu untersuchenden Liganden essenziell für das Gelingen einer Photoaffinitätsmarkierung. So besteht die Möglichkeit, die photolabile Gruppe direkt am Pharmakophor des Moleküls anzubringen (Abbildung 6, B). Die Distanzverringerng erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass eine kovalente Bindung zum gesuchten Protein entsteht, gleichzeitig steigt jedoch die Gefahr, dass die Bindungsaffinität durch eine zu große Veränderung des aktiven Moleküls herabgesetzt wird. Weiterhin ist nicht jeder zu untersuchende Ligand zu einer derartigen nachträglichen Modifikation geeignet, sodass komplizierte Synthesen notwendig werden, um das

Photoaffinitätslabel auf einer früheren Synthesestufe einzuführen. Aus diesen Gründen kann es ratsam sein, die photolabile Gruppe, nach entsprechenden Studien zur Identifizierung einer geeigneten Position (Struktur-Wirkungsbeziehungen, siehe auch Kapitel 1.1.4.1), über einen Linker am Liganden anzubringen, wobei wiederum die Länge des Linkers entscheidend für den Erfolg des Experiments sein kann. Ein zu kurzer Linker könnte zu einer Quervernetzung der Sonde mit sich selbst führen, während ein zu langer Linker die photoreaktive Gruppe in einem zu großen Abstand platzieren könnte, um das Zielprotein effizient einfangen zu können.<sup>[66]</sup> In beiden Fällen des Sondendesigns muss neben dem relevanten Liganden und der photoreaktiven Einheit noch ein Identifizierungs- oder Reporterlabel für den Nachweis und die Isolierung von Sonden-Protein-Addukten angehängt werden oder die Möglichkeit zur nachträglichen Funktionalisierung, zum Beispiel durch CuAAC, bestehen. Letztere hat den Vorteil, dass die Gefahr unspezifischer Bindungsbildungen während der lichtinduzierten Markierung vermindert ist.

Im Experiment selbst werden Zellen oder Zellysate mit der Photoaffinitätssonden inkubiert, bis sich die Sonden mit ihren Zielproteinen assoziieren. Die Proben werden dann mit Licht bestrahlt, um die photolabile Gruppe zu aktivieren und die Sonde kovalent an benachbarte Biomoleküle zu binden. Nachdem eine Bindung erzeugt wurde, kann das entstandene Konjugat, falls noch kein Identifizierungs- oder Reporterlabel vorhanden ist, analog zu Abbildung 5, B beispielsweise in einer CuAAC mit einem Fluoreszenz- oder Biotin-Marker versehen werden, um die Targetidentifizierung entsprechend Abbildung 5, C zu ermöglichen. Eine Besonderheit dieses Vorgehens ist, dass die neue kovalente Bindung zwangsläufig in der Nähe der Bindungsstelle des markierten Proteins entsteht. Diese Methode erlaubt also nicht nur die Identifizierung des Zielproteins selbst, sondern zusätzlich eine Analyse von Lage und Struktur der Bindetasche des zu untersuchenden Liganden.

### 1.1.4.3 Fluoreszenzmarkierung

Die Fluoreszenzbildgebung bietet aufgrund ihres großen Auflösungsvermögens und der hohen Sensitivität einen einzigartigen Ansatz zur Visualisierung zellulärer Details und Strukturen, wozu sogenannte Fluoreszenzsonden eingesetzt werden. In der Vergangenheit wurden dazu vor allem organische Fluoreszenzfarbstoffe,<sup>[67]</sup> zu welchen auch der Cyanin-Farbstoff AF647 gehört, oder fluoreszierende Proteine eingesetzt.<sup>[68]</sup> Allerdings sind sie als Fluorophore aufgrund der vergleichsweise kurzen Lebensdauer ihrer angeregten Zustände und ihrer geringen *Stokes*-Verschiebung, also des Abstands zwischen der Absorptions- und Emissionswellenlänge, nur bedingt für dieses Einsatzgebiet geeignet. Weiterhin sind sie in der Herstellung sehr aufwendig und deshalb nicht uneingeschränkt kommerziell verfügbar.<sup>[69]</sup>

Dennoch sind organische Fluoreszenzfarbstoffe nach wie vor die am häufigsten verwendeten Fluoreszenzlabel in biologischen Studien und klinischen Anwendungen.

Im Vergleich zu rein organischen Fluorophoren weisen phosphoreszierende Schwermetallkomplexe zur Fluoreszenzbildgebung besser geeignete photophysikalische Eigenschaften auf, da sie generell eine höhere Phosphoreszenz-Quantenausbeute und Photostabilität zeigen.<sup>[70]</sup> Aufgrund dessen, den hohen *Stokes*-Verschiebungen und bemerkenswerten Struktur-Funktions-Beziehungen sind insbesondere Iridium(III)-Komplexe zur attraktivsten Klasse der phosphoreszierenden Schwermetallkomplexe geworden und werden in zunehmenden Maße als hocheffiziente Emitter unter anderem auch in biologischen Markierungsexperimenten eingesetzt.<sup>[71]</sup> Die Anzahl der Veröffentlichungen über entsprechende Marker und Sensoren auf Basis cyclometallierter Ir(III)-Komplexe ist in den letzten Jahren rasant gestiegen, obwohl die Entwicklung dieses Forschungsbereichs im Vergleich zu Osmium(II)- oder Ruthenium(II)-haltigen Übergangsmetallkomplexen erst spät begann.<sup>[72]</sup>

Ein cyclometallierter Ir(III)-Komplex weist häufig eine oktaedrische Geometrie auf, die in der Regel zwei oder drei monoanionische (CAN) Liganden beinhaltet. CAN-Liganden bilden zusammen mit einem Ir(III)-Atom einen fünf- oder sechsgliedrigen Metallzyklus. 2-Phenylpyridinato (ppy) ist ein repräsentativer, häufig eingesetzter CAN-Ligand, bei dem der Stickstoff im Pyridin koordinativ und der *ortho*-Kohlenstoff im Phenylring kovalent am Ir(III)-Zentrum gebunden sind. Diese Cyclometallierung ist das zentrale Strukturelement, das für die strukturelle Robustheit und die hocheffiziente Phosphoreszenz, deren Zustandekommen im Folgenden kurz erklärt werden soll, dieser Komplexe sorgt.<sup>[73]</sup>

In cyclometallierten Ir(III)-Komplexen begünstigen die starken elektronischen Wechselwirkungen des Iridium-Kerns die Delokalisierung der Grenzorbitalorbitale über das gesamte Molekül.<sup>[74]</sup> Das höchste besetzte Molekülorbital (*highest occupied molecular orbital*, HOMO) eines Ir(III)-Komplexes ist über das  $\pi$ -Orbital des CAN-Liganden und das d-Orbital des Ir-Atoms verteilt, während das niedrigste unbesetzte Molekülorbital (*lowest unoccupied molecular orbital*, LUMO) ausschließlich am  $\pi^*$ -Orbital des CAN-Liganden lokalisiert ist. Somit führt die Anregung durch Licht zwischen diesen Grenzorbitalen einerseits zu einem ligandenzentrierten Singulett-Übergangszustand ( $^1\text{LC}$ ,  $\pi \rightarrow \pi^*$ ) und andererseits zu einem Singulett-Übergangszustand zwischen Metall und Ligand ( $^1\text{MLCT}$ ,  $d \rightarrow \pi^*$ ), wobei letzterer energetisch niedriger liegt (Abbildung 7). Der hohe elektronische Beitrag des Ir-Atoms ermöglicht ein ultraschnelles und nahezu vollständiges *intersystem crossing* (ISC) vom  $^1\text{MLCT}$ -Zustand zum Triplett-MLCT-Zustand ( $^3\text{MLCT}$ ). Grund für das schnelle ISC in Ir(III)-basierten Komplexen ist

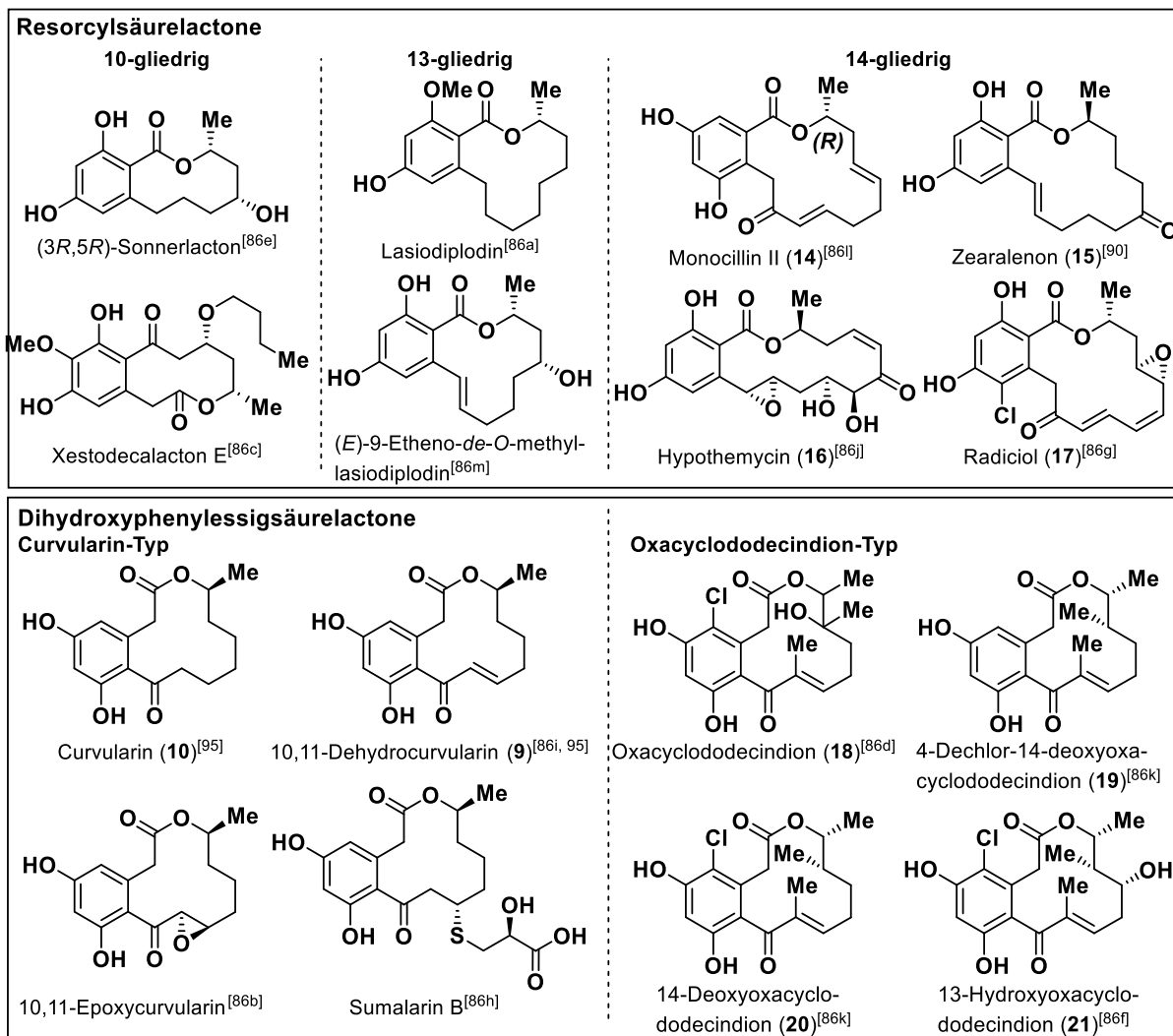


Aufgrund ihrer hervorragenden photophysikalischen Eigenschaften besteht das Bestreben, diese Komplexe auch bei biochemischen Anwendungen einzusetzen. Die primäre Voraussetzung dazu ist, dass sie von zellulären Systemen toleriert werden. In vielen Versuchen hat man ihnen in der Tat eine gute Zellmembrangängigkeit bei geringer Zytotoxizität und eine ligandeninduzierte, spezifische Färbung unterschiedlicher Organellen nachgewiesen,<sup>[71, 82]</sup> weshalb sie seit kurzem auch als Sensoren für die Photolumineszenzmikroskopie in lebenden Zellen untersucht werden.<sup>[70b, 83]</sup>

## 1.2 Die Klasse der zwölfgliedrigen Makrolactone

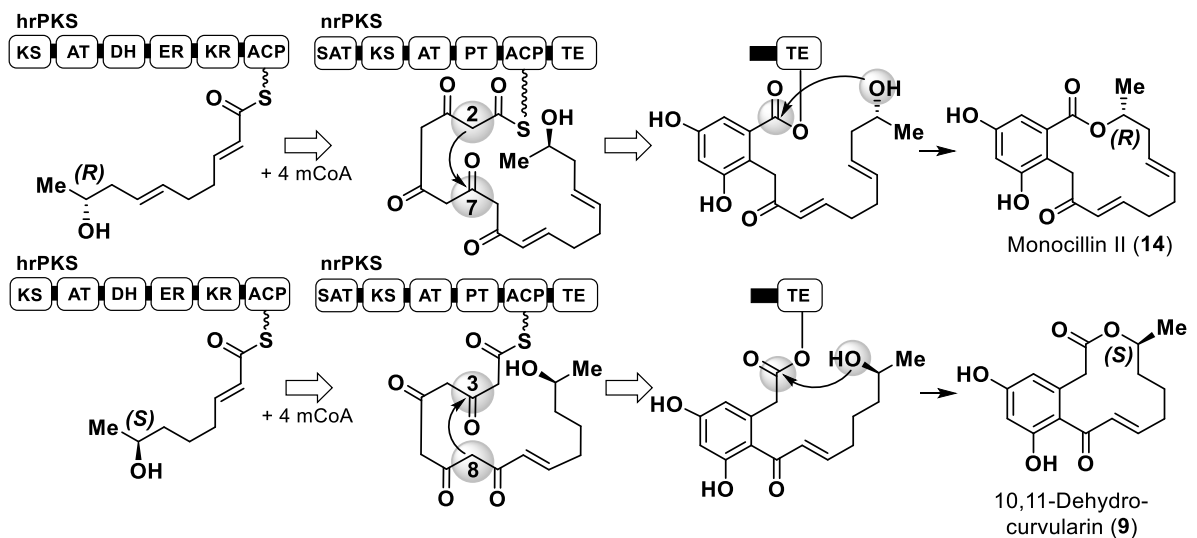
### 1.2.1 Entdeckung und biologische Aktivität

Benzoldiollactone sind eine fungale Klasse von Polyketid-Sekundärmetaboliten, die sich im Laufe der Zeit als vielfältige Pharmakophore mit einer erstaunlichen Bandbreite an biologischen Aktivitäten herausgestellt haben (Abbildung 8).<sup>[84]</sup> Als teilweise irreversibelbindende Verbindungen sind sie wirksame Inhibitoren von ATPasen wie dem Hitzeschockprotein 90 (Hsp90) oder Kinasen wie den Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinasen (MAPK) und dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (VEGFR2).<sup>[85]</sup> Da man ihnen außerdem entzündungshemmende, hitzeschockreaktions- und immunsystemmodulierende Aktivitäten nachweisen kann, ist die Hoffnung groß, sie in Zukunft breit therapeutisch einsetzen zu können.<sup>[84]</sup>



**Abbildung 8** – Übersicht über die beiden Benzoldiollacton-Gruppen der Resorcylsäurelactone und der Dihydroxyphenylessigsäurelactone mit ihren jeweiligen Untergruppen.<sup>[86]</sup>

Benzoldiollactone zeichnen sich durch eine 1,3-substituierte Resorcineinheit aus, welche durch einen makrocyclischen Lactonring überbrückt wird. Ihre Biosynthesen werden durch zwei miteinander arbeitenden Multidomänen-Megasyntasen (iterative Polyketidsynthetasen vom Typ I, iPKS) durchgeführt, die eine Vielzahl an Domänen verwenden, um rekursive Thio-Claisen-Kondensationen von Tetra- oder Pentaketiden unter Verwendung von Malonyl-CoA-Extendereinheiten zu katalysieren und so den Benzoldiolring dieser Verbindungen aufbauen.<sup>[87]</sup> Die Aldokondensation kann entweder zwischen C-2 und C-7 stattfinden, um Resorcylsäurelactone wie Monocillin II (**14**),<sup>[88]</sup> Zearalenon (**15**),<sup>[86]</sup> Hypothemycin (**16**)<sup>[86, 89]</sup> oder Radicol (**17**)<sup>[90]</sup> zu bilden (Abbildung 9, oben; für Strukturen siehe Abbildung 8) oder zwischen C-8 und C-3, um Dihydroxyphenylessigsäurelactone wie 10,11-Dehydrocurvularin (**9**) oder (*S*)-Curvularin (**10**) zu erzeugen (Abbildung 9, unten).<sup>[87b]</sup> Da es im Folgenden ausschließlich um Verbindungen der letzteren Klasse gehen wird, sei für einen extensiven Übersichtsartikel zu biologischen Aktivitäten und Synthesen der Resorcylsäurelactone auf Referenz [91] verwiesen. An dieser Stelle sei erwähnt, dass alle Vertreter der Dihydroxyphenylessigsäurelactone eine *trans*-Ester-Konfiguration aufweisen, jedoch der Übersichtlichkeit halber und im Einklang mit der literarischen Konvention in allen Abbildungen und Schemata dieser Dissertation eine *cis*-Ester-Konfiguration abgebildet ist.<sup>[92]</sup>



**Abbildung 9** – Biosynthese von Resorcylsäurelactonen wie Monocillin II (**14**) und Dihydroxyphenylessigsäurelactonen wie 10,11-Dehydrocurvularin (**9**). Eine hochreduzierende iPKSs (hrPKS) baut eine variabel reduzierte lineare Polyketidkette auf. Diese Einheit wird von der Starter-AT-Domäne (SAT-Domäne) auf die nichtreduzierende Partner-PKS (nrPKS) übertragen, um weitere Verlängerungen ohne Reduktion zu ermöglichen. Die Produkt-Templat-Domäne (PT-Domäne) der nrPKS steuert den Ringschluss, um entweder die Resorcin-Carboxylat-Einheit durch C-2–C-7-, oder die Phenylacetat-Einheit durch C-3–C-8-Aldolkondensation zu erhalten. Weitere verwendete Abkürzungen: Acylträgerprotein (ACP), Malonyl-CoA:ACP-Acyltransferase (AT), C-Methyltransferase (CM), Dehydratase (DH), Enoylreduktase (ER), Ketoreduktase (KR), Ketosynthase (KS), Thioesterase (TE).<sup>[93]</sup>

(*S*)-Curvularin (**10**) wurde als erste Verbindung der heute weit verbreiteten Klasse der Dihydroxyphenylessigsäurelactone 1952 von *Raistrick* und *Rice* aus dem Fungus *Penicillium gilmanii* isoliert, was jedoch erst kurz nach *Raistricks* Tod 1971 veröffentlicht wurde.<sup>[94]</sup> Sein Mitarbeiter *Musgrave* berichtete schon 1956 erstmals über (*S*)-Curvularin (**10**) und die ersten Biosynthese-Studien,<sup>[95]</sup> was 1959, durch Mitwirken von *Birch* und *Smith*, zur finalen Strukturaufklärung beitrug.<sup>[96]</sup> Die Struktur war somit eine der ersten, die mit Hilfe von *Birchs* Acetat-Hypothese aufgeklärt wurden.<sup>[94b]</sup> Das eng verwandte 10,11-Dehydrocurvularin (**9**) wurde ebenfalls 1956 als Verunreinigung von (*S*)-Curvularin (**10**) isoliert, seine Struktur wurde jedoch erst 1967 unter Mitwirken von *Munro* und *Templeton* aufgeklärt.<sup>[86i, 95]</sup> In den folgenden Jahren wurden noch zahlreiche weitere Vertreter dieser Familie, von denen die meisten auf unterschiedliche Oxidationsgrade der C-11- und C-12-Position zurückzuführen sind, beschrieben.

Etwas stärker weichen die Oxacyclododecindion-artigen Dihydroxyphenylessigsäurelactone, von denen der erste Vertreter Oxacyclododecindion (**18**) 2008 von *Erkel* aus *Exserohilum rostratum* isoliert wurde,<sup>[86d]</sup> von den Curvularin-artigen ab, da sie einerseits sowohl am aromatischen als auch am aliphatischen Ring höher substituiert sind und andererseits am C-15 ein invertiertes Stereozentrum aufweisen<sup>1</sup>. Nach Oxacyclododecindion wurden noch 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion, 14-Deoxyoxacyclododecindione (**19** und **20**, beide *Erkel*) und 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**21**, *Shang* und *Lin*) aus *Exserohilum rostratum* isoliert.<sup>[86f, 86k]</sup>

Die biologischen Wirkungen der Dihydroxyphenylessigsäurelactone sind breit gefächert und noch nicht vollständig ergründet. Im Falle von (*S*)-Curvularin (**10**) und 10,11-Dehydrocurvularin (**9**) wurden kurz nach ihrer Entdeckung eine antimikrobielle Wirkung gegen *Mycobacterium tuberculosis* und eine phytotoxische Wirkung gegen *Zinnia elegans*-Sämlinge beschrieben. Ebenso ist ihre Eigenschaft, die Ausbildung des Spindelapparats bei Zellteilungen zu stören, schon lange Gegenstand intensiver Forschungen.<sup>[97]</sup> Man hofft deshalb, dieses Charakteristikum künftig in der Entwicklung potenzieller Kandidaten für neue Zytostatika nutzen zu können. In einigen Studien haben sich die Curvularin-typischen Makrolactone bereits gegen verschiedene humane Krebszelllinien als aktiv bewiesen.<sup>[98]</sup> In diesem Zusammenhang wurde auch die Interaktion mit Hsp90 beschrieben,<sup>[99]</sup> welches als vielversprechendes Zielprotein in der Zytostatika-Forschung angesehen wird.<sup>[100]</sup> Weiterhin konnten *Yu* und *Deng*

---

<sup>1</sup> Die Stereokonfiguration von Oxacyclododecindion selbst wurde noch nicht aufgeklärt, die engen Verwandten 14-Deoxyoxacyclododecindion (**20**) und 13-Hydroxyoxacyclododecindion (**21**) sind jedoch in der 15-Position (*R*)-konfiguriert.



zeigen, dass 10,11-Dehydrocurvularin (**9**) dosisabhängig die Proliferation, Migration und Invasion verschiedener menschlicher Brustkrebszelllinien hemmte und deren Zellapoptose auslöste. Dabei hemmte es selektiv die Phosphorylierung des *signal transducer and activator of transcription*-Proteins STAT3, hatte aber keinen Einfluss auf die Upstream-Januskinasen Jak1 und Jak2 oder die Dephosphorylierung von STAT3.<sup>[101]</sup> Auch *Kumar* applizierte 10,11-Dehydrocurvularin (**9**) und (*S*)-Curvularin (**10**) erfolgreich gegen verschiedene humane Krebszelllinien. (*S*)-Curvularin (**10**) erfuhr in derselben Studie außerdem Aufmerksamkeit als Inhibitor der Acetylcholinesterase (AChE). In *Docking*-Experimenten erzielte die Verbindung einen höheren Score als der bekannte AChE-Inhibitor Galanthamin, welcher für die Behandlung von leichter bis mittelschwerer vaskulärer Demenz und die der Alzheimer-Krankheit zugelassen ist.<sup>[102]</sup>

Eine Studie von *Erkel* und *Kleinert* hat gezeigt, dass (*S*)-Curvularin (**10**) außerdem die Expression der proinflammatorischen, induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) in einem glukocortikoidresistenten Modell der rheumatoiden Arthritis durch Hemmung des Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )-induzierten Jak1-2/STAT1-Signalweges reduziert.<sup>[103]</sup> Vergleichbare Ergebnisse wurden von *He* auch für 10,11-Dehydrocurvularin (**9**) erhalten.<sup>[104]</sup> Eine abnorme Expression der iNOS, die zu einer übersteigerten NO-Produktion führt, wurde bei menschlichen Autoimmunkrankheiten wie rheumatoider Arthritis, multipler Sklerose, Asthma, *Lupus erythematoses* sowie bei neurodegenerativen Krankheiten (wie der Alzheimer- oder Parkinson-Krankheit) festgestellt.<sup>[105]</sup> Eine Möglichkeit zur Hemmung der übermäßigen NO-Produktion durch die iNOS ist deshalb die Inhibition der iNOS selbst oder deren Proteinbiosynthese, wofür (*S*)-Curvularin (**10**) geeignet erschien. Tatsächlich stellte sie sich auch in einer nachfolgenden *in vivo* Studie in einem Mausmodell für Kollagen-induzierte Arthritis heraus, dass der Naturstoff die Expression proinflammatorischer Gene fast genauso wirksam reduziert wie das für diese Indikation etablierte Glucocorticoid Dexamethason.<sup>[106]</sup> Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass (*S*)-Curvularin (**10**) auch in einem glukocortikoidresistenten menschlichen Zellmodell wirksam ist, was die Verbindung zukünftig zu einer besonders interessanten Alternative zu den bislang zugelassenen Wirkstoffen machen könnte.<sup>[106]</sup>

In späteren Studien wurden Oxacyclododecindion (**18**) und dessen Derivate in einem Reporterassay (Reportervektor pGL3-TK-7xN<sub>4</sub>) als Inhibitor des Intereukin-4 (IL-4) abhängigen Jak1-3/STAT6-Signalweges identifiziert (Tabelle 2).<sup>[86d]</sup> Dabei wurde die Bindung der aktivierten STAT6-Transkriptionsfaktoren an die DNA-Bindungsstelle blockiert, sodass die entsprechenden Gene, welche unter anderem mit der Entwicklung entzündlicher Lungenerkrankungen wie allergischem Asthma oder Lungenfibrose in Verbindung gebracht werden, nicht transkribiert werden können.<sup>[107]</sup> Weiterhin konnte gezeigt werden, dass dabei nicht die

Tyrosinphosphorylierung der entsprechenden Januskinasen (Jak1-3 and Tyk2) gehemmt wird, sodass Oxacyclododecindion (**18**) zukünftig als Startpunkt der Erforschung einer alternativen Therapie zu den derzeit zugelassenen Januskinase-Inhibitoren dienen könnte.<sup>[108]</sup> Der genaue MoA ist dazu allerdings noch aufzuklären, wozu die vorliegende Arbeit einen Teil beitragen soll. Auffällig ist, dass die Oxacyclododecindion-ähnlichen Verbindungen gegenüber den weniger stark substituierten, zwölfgliedrigen Makrolactonen eine deutlich gesteigerte Aktivität mit IC<sub>50</sub>-Werten im unteren nanomolaren Bereich aufweisen (Tabelle 2).

Diese Tendenz lässt sich auch in einem weiteren Reporterassay (Reportervektor (CAGA)<sub>9x</sub>MLP-Luc) feststellen, wo die Verbindungen als Inhibitoren des durch *transforming growth factor beta* (TGF-β)-induzierten Signalweges untersucht wurden (Tabelle 2).<sup>[109]</sup> Bei der genaueren Untersuchung der Inhibition wurde festgestellt, dass die Bindung der aktivierten Smad-Transkriptionsfaktoren an die hochaffine CAGA-Sequenz direkt gehemmt wurde, ohne dass die Smad-2/3-Aktivierung durch die vorgeschaltete Typ-I-Rezeptorkinase Alk5 beeinflusst wurde. Das genaue Zielprotein der Verbindungen ist jedoch noch nicht bekannt. TGF-β ist ein multifunktionales Zytokin, welches insbesondere die Zellproliferation und -differenzierung, die Apoptose und die Produktion extrazellulärer Matrix reguliert. Eine Deregulierung der TGF-β-Produktion oder -Signalübertragung spielt eine zentrale Rolle bei einer Reihe von pathologischen Prozessen wie Krebsbildung, Metastasierung, Gefäßbildung und Fibrose, sodass die Inhibition dieses Signalweges einen neuen Zugang zu Zytostatika und innovativen Therapiemöglichkeiten bei chronisch fibrotischen Erkrankungen bieten könnte.<sup>[110]</sup> Den getesteten Verbindungen konnten bei der für ihre spezifische Wirkung notwendige Konzentration im nanomolaren Bereich keine Zytotoxizität nachgewiesen werden, was mit Blick auf ihr Eignung als potenzielle Wirkstoffkandidaten ein wichtiges Kriterium darstellt. Aufgrund des hohen antiinflammatorischen Potenzials von Oxacyclododecindion (**18**) als

**Tabelle 2** – IC<sub>50</sub>-Werte der Naturstoffe **9**, **10** und **18–20** in zwei relevanten Reporterassays des IL-4-induzierten, STAT6-abhängigen und des TGF-β-induzierten, Smad2/3-abhängigen Signalweges.

Naturstoff	pGL3-TK-7xN <sub>4</sub> , (STAT6) IC <sub>50</sub> (nM)	(CAGA) <sub>9x</sub> -MLP-Luc, (Smad2/3) IC <sub>50</sub> (nM)
(S)-Curvularin ( <b>10</b> )	> 86000 <sup>[86k]</sup>	> 34000 <sup>[109]</sup>
(S)-10,11-Dehydrocurvularin ( <b>9</b> )	3400 ± 43 <sup>[111]</sup>	1700 ± 24 <sup>[111]</sup>
4-Dechlor-14-deoxyacacyclododecindion ( <b>19</b> )	139 ± 8 <sup>[111]</sup>	521 ± 16 <sup>[111]</sup>
(14S-15R)-14-Deoxyoxacyclododecindion ( <b>20</b> )	50 ± 3 <sup>[111]</sup>	75 ± 6 <sup>[111]</sup>
Oxacyclododecindion ( <b>18</b> )	25 ± 2 <sup>[112]</sup>	50 ± 5 <sup>[112]</sup>

Alle Werte sind normiert auf die Aktivität des konstitutiv-aktiven Reporterplasmids pRL-EF1α-DsRED.

Transkriptioneninhibitor für induzierbare proinflammatorische und profibrotische Gene in Zellkulturmodellen wurde die Verbindung *in vivo* in einem Mausmodell für systemischen Lupus erythematoses getestet.<sup>[113]</sup> Diese Mäuse entwickeln einer der Lupus-Nephritis ähnliche Nierenschädigung, deren Parameter durch Behandlung mit Oxacyclododecindion (**18**) im klinischen, immunologischen und histologischen Bereich verbessert wurden.

### 1.2.2 Totalsynthetische Ansätze

Seit der Isolierung und strukturellen Aufklärung von Oxacyclododecindion (**18**) 2008 gibt es Bestrebungen, derartige Verbindungen totalsynthetisch herzustellen, da die Ausbeuten bei Fermentation des Pilzes sehr gering sind (< 1 mg/20 L Kulturfiltrat) und eine intensive Aufklärung ihrer biologischen Aktivität, der zellulären Zielproteine und des MoA deshalb bislang verwehrt blieb.<sup>[86d]</sup> Obwohl für die strukturell verwandten Curvularin-Makrolactone zu dieser Zeit schon einige Protokolle der synthetischen Darstellung existierten, blieben Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs aufgrund der hohen Spannung des Zwölftrings, welche aus Prelog- und Pitzer-Spannungen resultieren,<sup>[114]</sup> zunächst ein anspruchsvolles Ziel von totalsynthetischen Bestrebungen. Die retrosynthetische Betrachtung von Oxacyclododecindion (**18**) lässt primär die in Abbildung 10 dargestellten Möglichkeiten zum Aufbau des Zwölftrings zu. Viele dieser Ansätze wurden bereits in Synthesen von Curvularin-artigen Makrolactonen erprobt, was sie aufgrund der hohen strukturellen Ähnlichkeit der Substrate zu guten Modellsynthesen in der Darstellung der Oxacyclododecindion-artigen Verbindungen macht. Sie sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

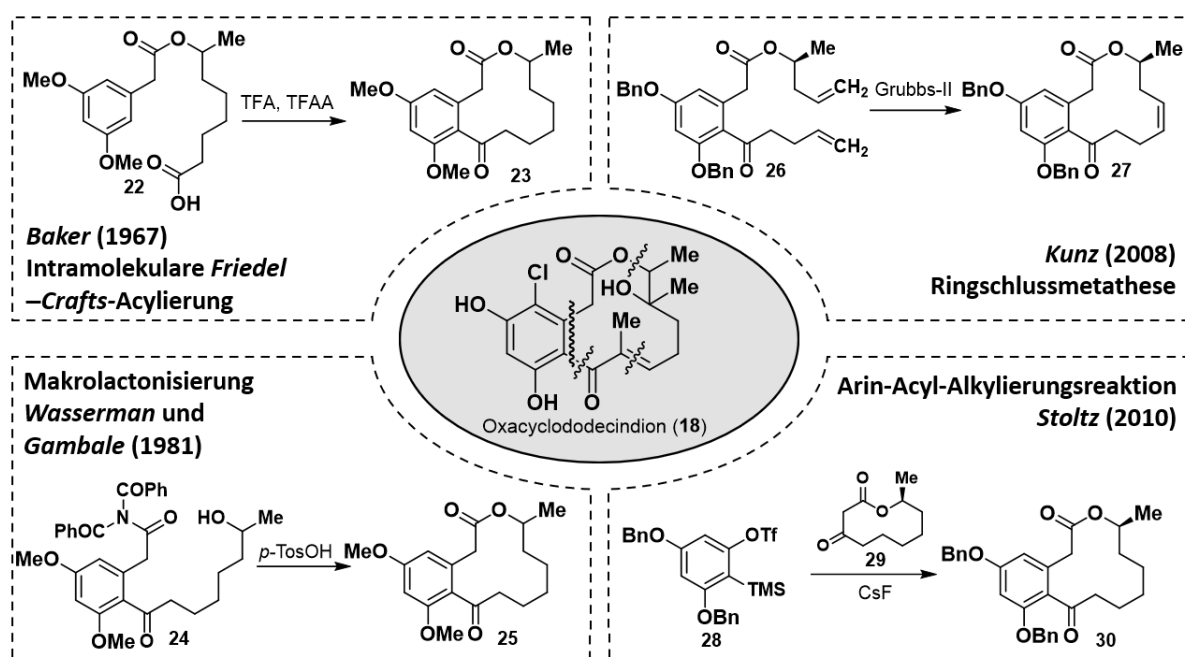
Die älteste Methode, die zum Ringschluss in der Synthese von (*S*)-Curvularin (**10**) erfolgreich eingesetzt wurde, ist die intramolekulare *Friedel–Crafts*-Alkylierung. 1977 gelang *Gerlach* mit der durch Trifluoressigsäure (TFA) und Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) ermöglichten Reaktion, welche erstmals von *Baker* 1967 zur Synthese von Di-*O*-Methylcurvularin (**23**) aus dem Vorläufer **22** eingesetzt worden war, nach Spaltung der Benzylether die erste racemische und in Folge dessen auch die enantioselektive Synthese von (*S*)-Curvularin (**10**) (Abbildung 10, links oben).<sup>[115]</sup>

Die Makrolactonisierung ist eine zum Aufbau von vielgliedrigen Ringen häufig eingesetzte Methode. Diese Art des Ringschlusses wird prinzipiell auch bei hochfunktionalisierten Molekülen erfolgreich angewandt; Beispiele hierfür finden sich in der Literatur in den Synthesen von Epothilon A und B nach *Nicolaou* oder Rhizopodin nach *Menche*.<sup>[116]</sup> Im Falle der zwölfgliedrigen Curvularin-Makrolactone hatte allerdings schon *Gerlach* in seinen Arbeiten

erwähnt, dass die benötigten Substrate unter Standardmakrolactonisierungsbedingungen aufgrund einer Beteiligung des Carbonylkohlenstoffs zur Bildung sechsgliedriger Pseudolactone neigen.<sup>[115b]</sup> Durch Anwendung einer Oxazol-Triamid-Strategie und der Synthese eines geeigneten Bausteins **24** konnten *Wassermann* und *Gambale* dennoch das gewünschte Produkt **25** synthetisieren (Abbildung 10, links unten).<sup>[117]</sup>

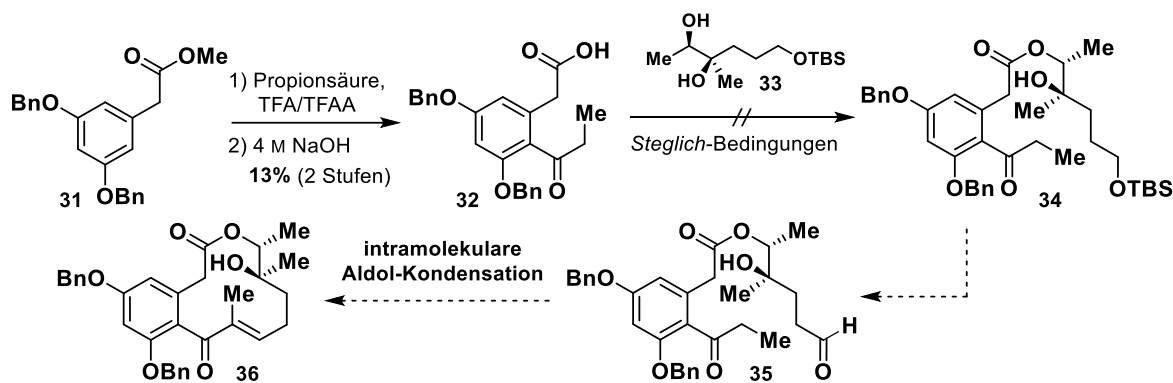
Eine ebenso prominente Methode zur Synthese großer Ringsysteme ist die Ringschlussmetathese durch den Einsatz von *Grubbs*-Katalysatoren (Abbildung 10, rechts oben). Das Beispiel zeigt einen von *Kunz* gewählten Zugang über den Vorläufer **26**, bei dem die Doppelbindung zwischen den Positionen C-12 und -13 entstand.<sup>[118]</sup> Die Hydrierung der Doppelbindung und der Benzylether von **27** lieferte ebenfalls (*S*)-Curvularin (**10**). Metathesereaktionen wurden zur Synthese von Curvularin-artigen Makrolactonen bereits mehrfach erfolgreich eingesetzt (*Kuwahara* 2007, *Kunz* 2008, *Mohapatra* 2008, *Fürstner* 2013 und *He* 2019) und bieten einen guten Zugang zu zwölfgliedrigen Makrolactonen.<sup>[118-119]</sup>

Zuletzt gelang *Stoltz* die Synthese von Curvularinvorläufer **30** durch eine Acylalkylierungsreaktion zwischen einem *ortho*-Silylaryltriflat **28**, welches Fluorid-induziert *in situ* zu einem Arin eliminiert,<sup>[120]</sup> und einem  $\beta$ -Ketolacton **29** (Abbildung 10, rechts unten).<sup>[121]</sup> Da diese Methode auch auf weitere benzannulierten Makrolactone erfolgreich angewendet wurde, könnte diese ringexpansive Arininsertion einen allgemein-nutzbaren synthetischen Zugang zu derartigen Naturstoffen bieten.



**Abbildung 10** – Retrosynthetische Betrachtung von Oxacyclododecindion (**18**) auf der Basis von erprobten Ringschlussmethoden in Curvularin-Synthesen. Bn = Benzyl, *p*-TosOH = *p*-Toluolsulfonsäure.<sup>[115a, 117, 121-122]</sup>

Erste Aufzeichnungen zu Ringschlussversuchen bei Oxacyclododecindion-typischen Makrolactonen wurden von *Carolin Ehrlich* aus der Gruppe um *Kunz* (*Johannes Gutenberg*–Universität Mainz) zur Darstellung von (14*R*,15*R*)-Oxacyclododecindion (14*R*,15*R*-**18**) festgehalten.<sup>[123]</sup> Ein erster Zugang zum Aufbau des Zwölftrings durch eine intramolekulare Aldolkondensation konnte aufgrund von Schwierigkeiten bei der Synthese des benötigten Phenyl-essigsäureesters **34** nicht getestet werden (Schema 1). Auch *Elzner* hatte in seiner Dissertation ähnliche Probleme bei der Veresterung eines wie hier acylierten Phenylessigsäurefragments beschrieben;<sup>[122]</sup> es ist deshalb anzunehmen, dass der Sauerstoff der Carbonsäuregruppe von **32** bei Deprotonierung intramolekular mit dem Carbonylkohlenstoff des Ketons interagiert, bevor es zum Angriff auf den intermediär gebildeten Carbodiimid-Kohlenstoff kommen kann. Ähnliche Schwierigkeiten wurden bereits von *Gerlach* bei dem Versuch einer Makrolactonisierung beschrieben.<sup>[115b]</sup>

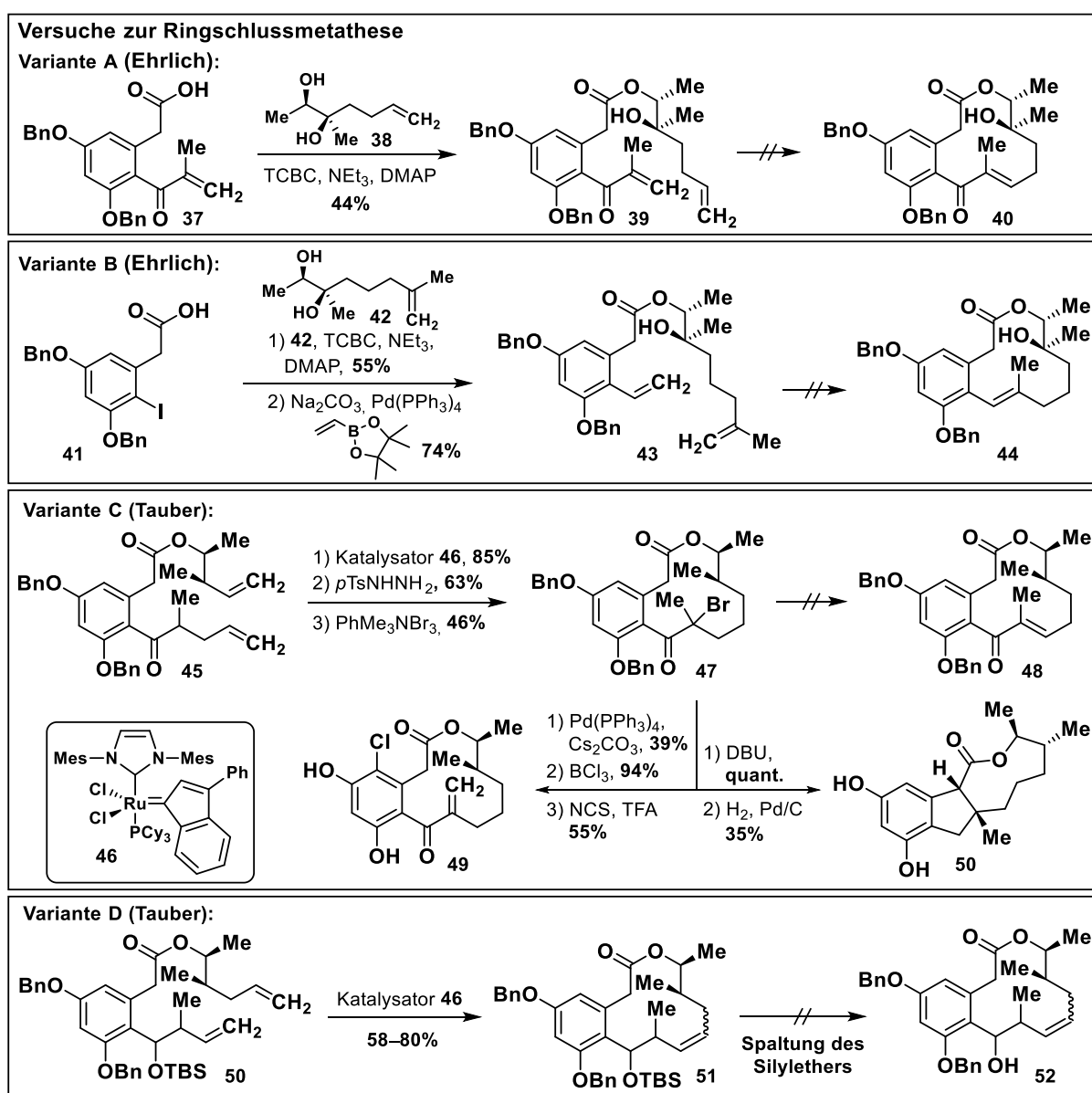


**Schema 1** – Geplante Route zum Vorläufer einer intramolekularen Aldolkondensation **34**.<sup>[123]</sup> TBS: *tert*-Butyldimethylsilyl.

Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurde der Ringschluss über eine intramolekulare Aldolkondensation verworfen und stattdessen eine Ringschlussmetathese zum Aufbau der Doppelbindung geplant; eine Übersicht sämtlicher Versuche dazu ist in Schema 2 dargestellt. In einem ersten Versuch hatte *Ehrlich* Dien **39** erfolgreich aus Phenylessigsäure **37** und Hexendiol **38** hergestellt (Schema 2, Variante A).<sup>[123]</sup> Die anschließende Metathese zu **40** war jedoch trotz eines Screenings verschiedener Katalysatoren in unterschiedlichen Lösungsmitteln und der Anwendung harscher Reaktionsbedingungen nicht erfolgreich. Im Folgenden synthetisierte *Ehrlich* Dien **43**, um das Enon-System anschließend an den Ringschluss aufbauen zu können (Schema 2, Variante B). Jedoch konnte auch hier nicht das gewünschte Metathese-Produkt **44** erhalten werden.<sup>[123]</sup>

Der Ansatz der Ringschlussmetathese wurde anschließend von *Tauber* (*Johannes Gutenberg*–Universität Mainz) in seinen Studien zur Darstellung von 14-Deoxyoxacyclododecindion (**20**)

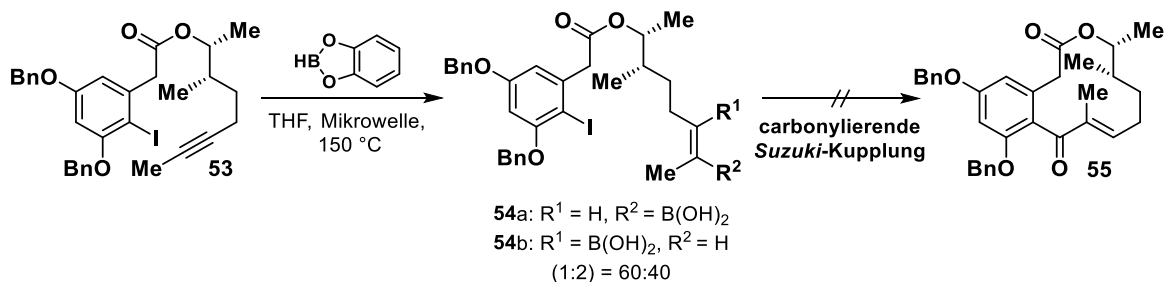
weiterverfolgt.<sup>[112]</sup> Ihm gelang es, Verbindung **45** unter Zuhilfenahme des Ruthenium-Katalysators CatMETium®RF1 (**46**) zwischen den Positionen C-12 und C-13 zum Zwölfring **47** zu zyklisieren (Schema 2, Variante C).<sup>[124]</sup> Die Vollendung der Synthese scheiterte jedoch trotz intensiver Studien an der Eliminierung des in  $\alpha$ -Position eingeführten Bromatoms in die gewünschte 10,11-Position um **48** zu generieren, da entweder ausschließlich die *exo*-Methylen-Verbindung **49** gebildet wurde oder das zwölfgliedrige Ringsystem nach Deprotonierung der aciden benzylichen Position zu einem weniger gespannten [5,9]-bicyklischen System **50** reagierte. Auch weitere Versuche zur Einführung der Doppelbindung im Sinne einer *Saegusa-Ito*-Oxidation schlugen fehl.<sup>[125]</sup> Eine bedeutende Erkenntnis ließ sich jedoch daraus gewinnen,



**Schema 2** – Versuche des Ringschlusses über eine Ringschlussmetathese.<sup>[112, 123-124]</sup> TCBC: 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, DMAP: *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin, DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

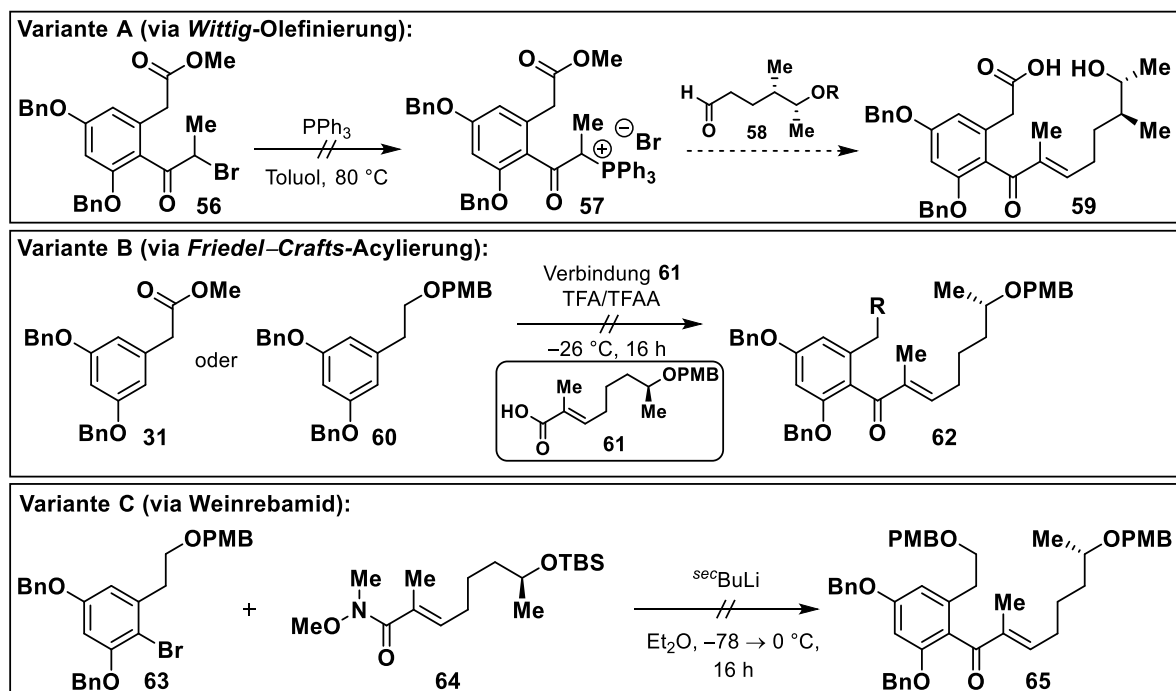
dass sich die geplanten letzten beiden Schritte der Benzyletherspaltung und der Chlorierung des aromatischen Rings mit Bortrichlorid und *N*-Chlorsuccinimid (NCS) zur Synthese von **49** problemlos durchführen ließen, sodass nur noch eine Lösung für den zwölfringschließenden Schlüsselschritt gefunden werden musste. Da dieser Ansatz prinzipiell zum Aufbau des Zwölfrings geeignet schien, variierte *Tauber* die Sequenz dahingehend, dass die Doppelbindung entsprechend der Curvularin-Synthese von *Mohapatra* in der 11,12-Position entstand (Schema 2, Variante D).<sup>[119b, 124]</sup> Da allerdings das benötigte Dien zur Isomerisierung der Doppelbindung zum konjugierten System neigt, wurde die Sequenz auf der Oxidationsstufe des Alkohols **50** durchgeführt. Während sich das Metathese-Produkt **51** in zufriedenstellenden Ausbeuten isolieren ließ, scheiterte die Synthese an der nachfolgenden Spaltung des Silylethers zu **52**, da dazu relative harsche Bedingungen angewendet werden mussten, unter denen die Verbindung zu einem sechsgliedrigen Lacton umesterte.

*Tauber* führte außerdem Versuche zur Darstellung des Ringsystems über eine intramolekulare, carbonylierende *Suzuki*-Kupplung durch (Schema 3).<sup>[112]</sup> Bei diesem Ansatz wurde jedoch schon bei Umsetzung des Alkins **53** mit Catecholboran das Entstehen einer Produktmischung aus dem gewünschten Regioisomer **54a** und dem unerwünschten **54b** erhalten. Trotz dessen wurden Ringschlussversuche mit dieser Rohmischung über eine carbonylierende *Suzuki*-Kupplung unter diversen Bedingungen durchgeführt, das zyklisierte Produkt ( $\pm$ )-**55** konnte auf diesem Weg jedoch nicht erhalten werden.



**Schema 3** – *Taubers* Versuch des Ringschlusses über eine intramolekulare, carbonylierende *Suzuki*-Kupplung.

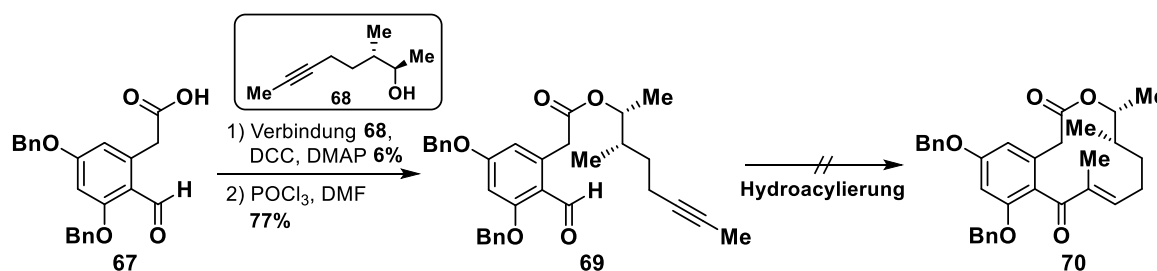
Ebenso führte *Tauber* Versuche zur Herstellung eines Makrolactonisierungs-geeigneten Vorläufers an (Schema 4).<sup>[124]</sup> Im Falle einer geplanten *Wittig*-Olefinierung zum Vorläufer **59** konnte das benötigte Phosphoniumsalz **57** nicht hergestellt werden, da eine Reduktion erfolgte (Schema 4, Variante A). Bei dem Versuch einer *Friedel-Crafts*-Acylierung wurde lediglich der Falle der Verwendung einer Silylschutzgruppe anstelle der *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe (PMB) in **61**, zwar ein Produkt mit dem gewünschten Molekulargewicht detektiert, aber nicht aus dem komplexen Produktgemisch isoliert werden (Schema 4, Variante B). Bei dem Versuch der Umsetzung einer Aryllithiumverbindung mit *Weinreb*-Amid **64** fand die gewünschte Um-



**Schema 4** – Taubers Versuche zur Herstellung eines Makrolactonisierungs-Vorläufers.<sup>[124]</sup>

setzung zu **65** ebenfalls nicht statt (Schema 4, Variante C). Da sämtliche Zugangsoptionen versagten, verfolgte *Tauber* den Ansatz der Makrolactonisierung nicht weiter.

Weiterhin untersucht *Tauber* eine Hydroacylierungsreaktion als Schlüsselschritt (Schema 5). Der dazu benötigte Vorläufer **69** wurde erfolgreich in einer *Steglich-Veresterungs-/Vilsmeier-Formylierungssequenz* synthetisiert, ließ sich jedoch unter verschiedenen Bedingungen nicht zum zyklisierten Produkt **70** umsetzen.<sup>[112]</sup>

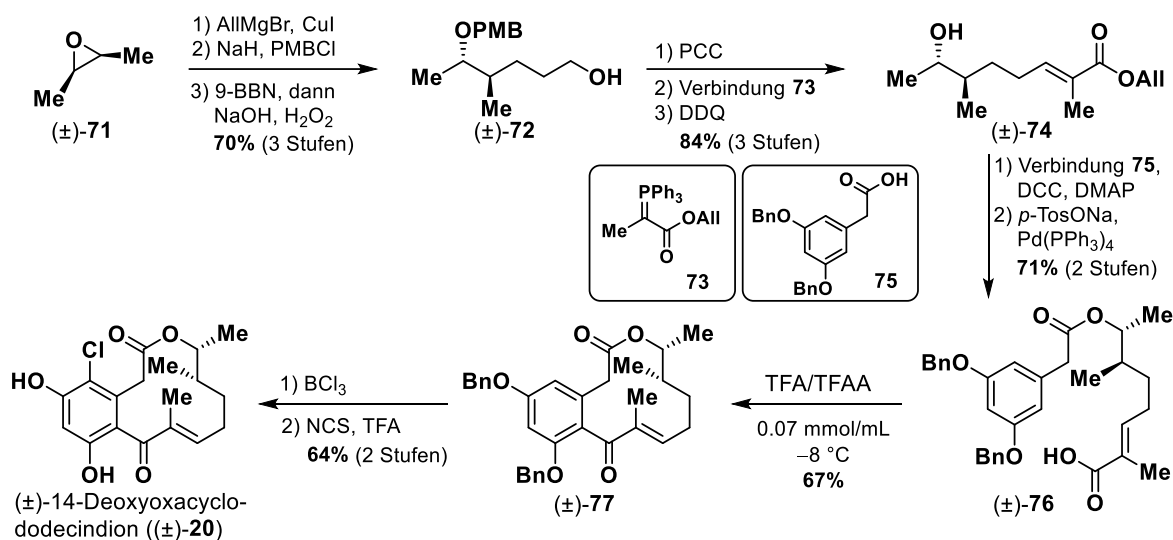


**Schema 5** – Untersuchung einer Hydroacylierung als ringschließender Schlüsselschritt.<sup>[112]</sup> DCC: Dicyclohexylcarbodiimid, DMF: *N,N*-Dimethylformamid.

Die Lösung des Ringschluss-Problems brachte schließlich die TFA/TFAA-induzierte, intramolekulare *Friedel-Crafts-Acylierung*, die schon von *Baker* zur Synthese eines Curvularin-Derivats erfolgreich angewendet wurde.<sup>[115a]</sup> Dazu wurde ausgehend von *cis*-2,3-Epoxybutan ((±)-**71**) das geschützte Hexenol ((±)-**72**) als Racemat dargestellt (Schema 6). Dieses wurde anschließend in einer Sequenz aus Hydroborierung mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN), Oxidation zum Aldehyd durch Pyridiniumchlorochromat (PCC), *Wittig*-Reaktion mit



Phosphonium-Ylid **73** und oxidativer Spaltung des PMB-Ethers durch 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) in den aliphatischen Baustein ( $\pm$ )-**74** überführt. Nach *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)-induzierter *Steglich*-Veresterung mit Phenyllessigsäure **74** und Spaltung des resultierenden Allylesters konnte Vorläufer ( $\pm$ )-**76** den ringschließenden Bedingungen ausgesetzt und das gewünschte zyklisierte Produkt ( $\pm$ )-**77** isoliert werden. Die Spaltung der Benzylether und die aromatische Chlorierung brachte die racemische Synthese von ( $\pm$ )-14-Deoxyoxacyclododecindion (( $\pm$ )-**20**) nach elf linearen Stufen in einer Gesamtausbeute von 18% zum Abschluss.

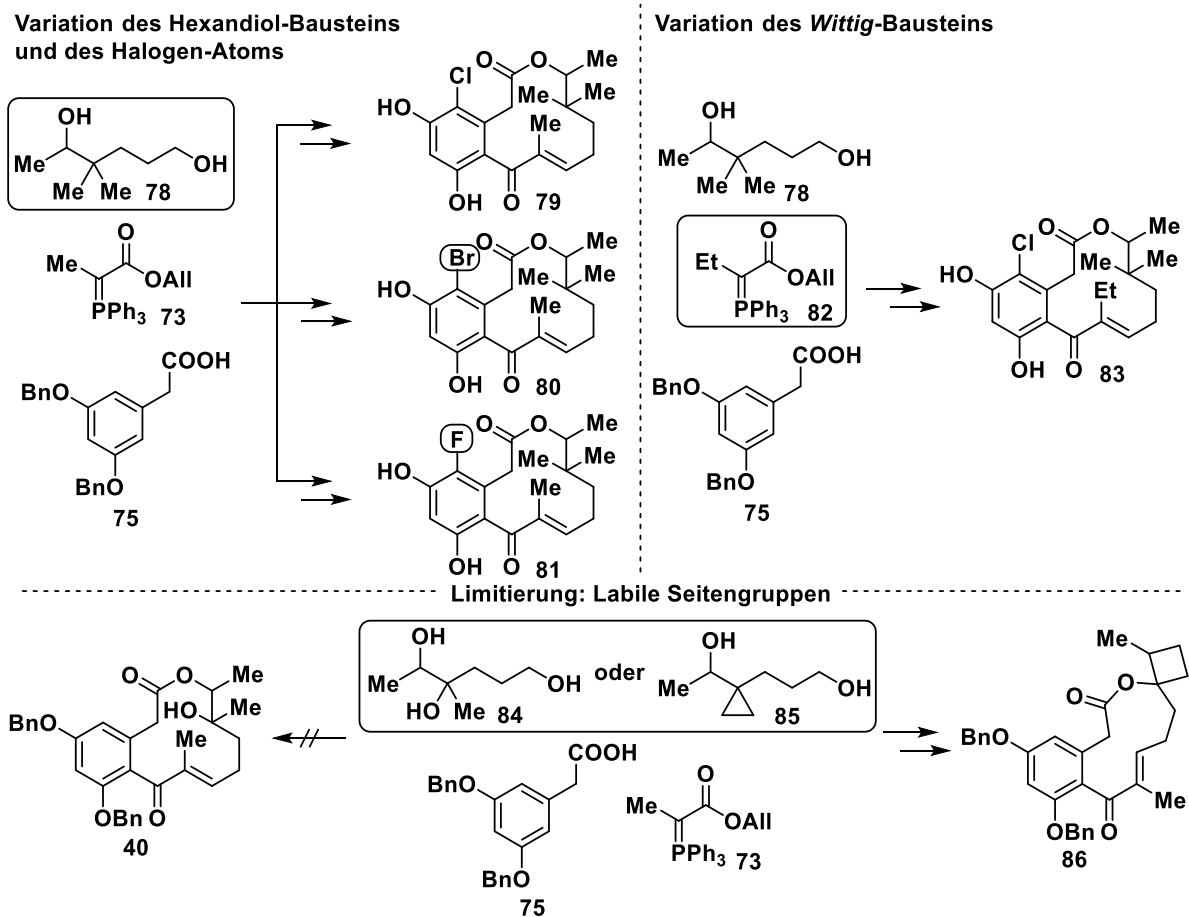


**Schema 6** – Racemische Synthese von 14-Deoxyoxacyclododecindion (( $\pm$ )-**20**) über eine intramolekulare *Friedel–Crafts*-Acylierung.

Weber (Johannes Gutenberg–Universität Mainz) versuchte daraufhin, die von Tauber entwickelte Synthese auf Oxacyclododecindion (**18**) anzuwenden (Schema 7, unten).<sup>[126]</sup> In Anlehnung an Vorschriften von Ehrlich ließ sich der zu verwendende Alkohol **84** ausgehend von Methacrolein in acht Stufen mit einer Ausbeute von 40% herstellen.<sup>[123]</sup> Die Synthese des Vorläufers zum Ringschluss gelang analog zur ( $\pm$ )-14-Deoxyoxacyclododecindion-Synthese nach Tauber (Schema 6). Sämtliche Versuche der Zyklisierung zu **40** waren jedoch nicht erfolgreich. Es wurde entweder kein Umsatz oder, da sich der tertiäre Alkohol **84** unter den benötigten sauren Bedingungen als labil erwies, die Bildung von Eliminierungsprodukten beobachtet.

Weber zeigte jedoch durch Variation des Diol- und des Wittig-Bausteins (**78** und **82**), sowie der Variation der finalen aromatischen Halogenierung (**80** und **81**), dass sich die durch Tauber entwickelte Synthese durchaus auf die Synthesen der nicht-natürlich vorkommenden Oxacyclododecindion-typischen Makrolactone **79–81** und **83** übertragen lässt (Schema 7).<sup>[127]</sup> So konnten weitere Derivate erhalten und ihre biologische Aktivität untersucht werden (Ergebnisse der Reportergerassays sind im Anhang (S. 215f) gelistet). Eine weitere Limitierung

der Synthese zeigte sich beim Einsatz des cyclopropanierten Alkohols **85**, welcher unter den Ringschlussbedingungen nicht das erwartete [3,12]- sondern das weniger gespannte [4,11]-Makrolacton **86** bildete.<sup>[126]</sup>



**Schema 7** – Studie zur Variation der Synthesebausteine in der Darstellung von Oxacyclododecindion-ähnlichen Verbindungen zur Erstellung einer Substanzbibliothek nach *Weber*.<sup>[126-127]</sup>

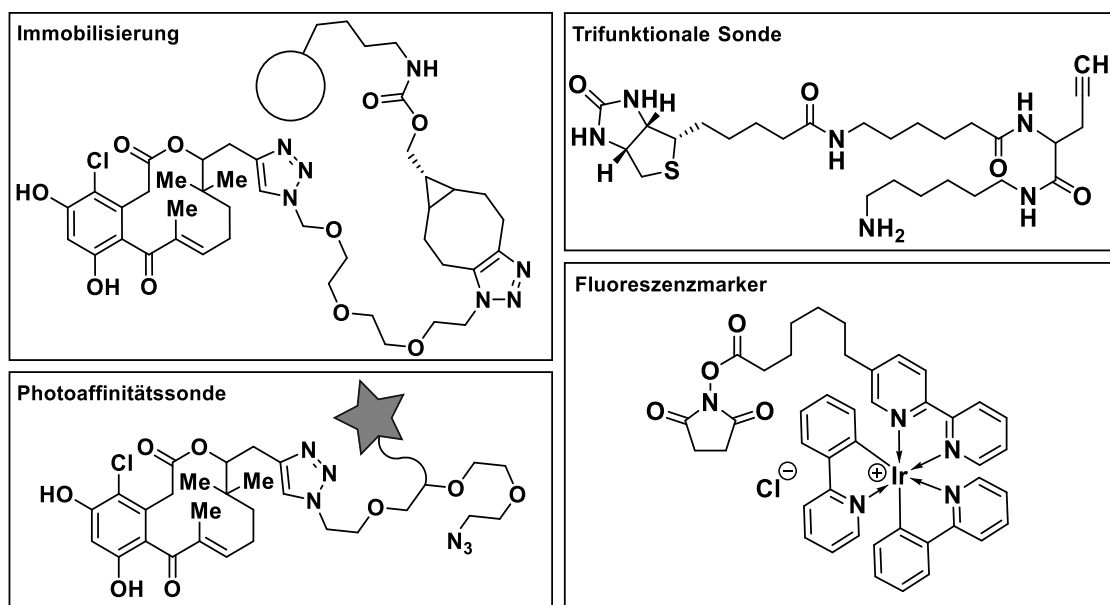
## 2 Motivation und Zielsetzung

Die Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs inhibieren in nanomolaren Konzentrationen sowohl den TGF- $\beta$ , als auch den IL-4-Signalweg. Beide Signalwege werden mit verschiedenen inflammatorischen Prozessen und Krankheitsbildern in Verbindung gebracht, weshalb diese Verbindungen als Leitstrukturen für die Entwicklung neuartiger Wirkstoffe dienen könnten.

Da der MoA dieser Makrolactone weitestgehend unbekannt ist, war es Ziel dieser Dissertation, ein Makrolacton zu synthetisieren, welches zur schonenden, postsynthetischen Modifikation wie der CuAAC geeignet ist. Dieses kann dann, beispielsweise durch Anwendung der Affinitätschromatographie oder der Photoaffinitätsmarkierung, zur Identifizierung seiner biologischen Targets eingesetzt werden. Für die Umsetzung dieser ersten Aufgabenstellung musste zunächst eine geeignete Position zur entsprechenden Funktionalisierung identifiziert werden.

Das so identifizierte Zielmolekül musste nach seiner Synthese an einer geeigneten Festphase immobilisiert werden, sodass das Material der Arbeitsgruppe von [REDACTED] (Technische Universität Kaiserslautern) für *Pulldown*-Assays zur Verfügung stand.

Ein weiterer Ansatz der Target-Identifizierung niedermolekularer Verbindungen besteht in der Photoaffinitätsmarkierung von Proteinen unter dem Einsatz entsprechend funktionalisierter Liganden. Der Vorteil dieses Vorgehens ist, dass eine kovalente Bindung zwischen dem biologisch aktiven Molekül und seinem Zielprotein entsteht. Folgeexperimente wie Fluoreszenz-

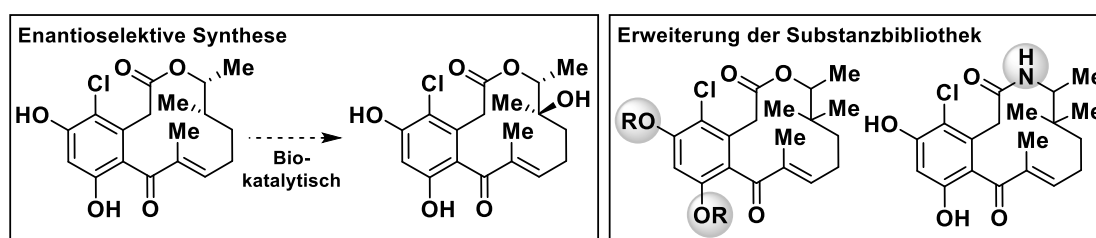


**Abbildung 11** – Zielverbindungen zur Target-Identifizierung der Oxacyclododecindion-Makrolactone.

markierungen oder Biotin-Streptavidinchromatographie-Experimente können dann, auch bei geringer Bindungsaffinität des Liganden, mit hohen Erfolgschancen durchgeführt werden. In dieser Arbeit sollte deshalb ein geeignetes PAL an einem Oxacyclododecindion-artigen Makrolacton angebracht werden, sodass es wiederum der Arbeitsgruppe [REDACTED] der Technischen Universität Kaiserslautern für entsprechende Versuche zur Verfügung stand.

In biochemischen Experimenten werden häufig Fluoreszenzfarbstoffe zur Proteinmarkierung verwendet. Da Iridium(III)-haltige Fluoreszenzfarbstoffe gegenüber den etablierten, rein-organischen Fluoreszenzfarbstoffen einige vorteilhafte Eigenschaften aufweisen (siehe Kapitel 1.1.4.3), sollte ein zur Proteinmarkierung geeigneter Iridium(III)-Fluoreszenzfarbstoff synthetisiert und auf seine Eigenschaften hin untersucht werden.

Der bislang wirksamste Vertreter der Oxacyclododecindion-Familie ist Oxacyclododecindion (**18**) selbst. Aufgrund seiner geringen Verfügbarkeit durch Fermentation wäre ein totalsynthetischer Zugang zu dieser Verbindung hilfreich, bisherige Versuche scheiterten jedoch an der Labilität der tertiären Hydroxygruppe am aliphatischen Ring. Die Betrachtung der Strukturen von 14-Deoxyoxacyclododecindion (**20**), Oxacyclododecindion (**18**) und 13-Hydroxyoxacyclododecindion (**21**) lassen die Hypothese zu, dass diese Hydroxygruppe biosynthetisch erst nach der Assemblierung der Ringsysteme eingeführt wird. Es sollte also ein enantioselektiver Zugang zu 14-Deoxyoxacyclododecindion (**20**) gefunden werden, um die Synthese semibiosynthetisch im produzierenden Organismus vollenden zu können (Abbildung 12, links). Ebenso sollte die Synthese weiterer, nicht natürlich vorkommender Makrolactone geprüft werden, um die bestehenden Studien zu den Struktur-Wirkungsbeziehungen erweitern zu können (Abbildung 12, rechts).



**Abbildung 12** – Zielverbindungen zur Etablierung einer enantioselektiven Synthese und zur Erweiterung der Substanzbibliothek.

Ferner sollten die Strukturen verschiedener Naturstoffe aufgeklärt werden. Diese Verbindungen stammten aus einem Fungus der Ordnung *Diaporthales* und haben sich in diversen Assays als biologisch-aktiv herausgestellt. Die Proben wurden von der Arbeitsgruppe *Thines* (Johannes Gutenberg-Universität Mainz) isoliert.

## 3 Ergebnisse und Diskussion

### 3.1 Untersuchung der biologischen Targets von Oxacyclododecindion

#### 3.1.1 Synthese eines zur Targetidentifizierung geeigneten Makrolactons

Aufgrund der hohen antiinflammatorischen Aktivität der Oxacyclododecindion-ähnlichen Makrolactone und ihres von etablierten Therapien abweichenden MoAs ist ihr Potential in der Behandlung assoziierter Krankheiten entsprechend hoch (Kapitel 1.2.1). Eine Aufklärung des Wirkmechanismus verspricht neue Erkenntnisse über die Zusammenhänge und Behandlungsmöglichkeiten entzündlicher Prozesse, weshalb es ein Hauptanliegen dieser Arbeit war, weitere Erkenntnisse zu den zellulären Zielproteinen der Oxacyclododecindion-typischen Makrolactone zu erlangen.

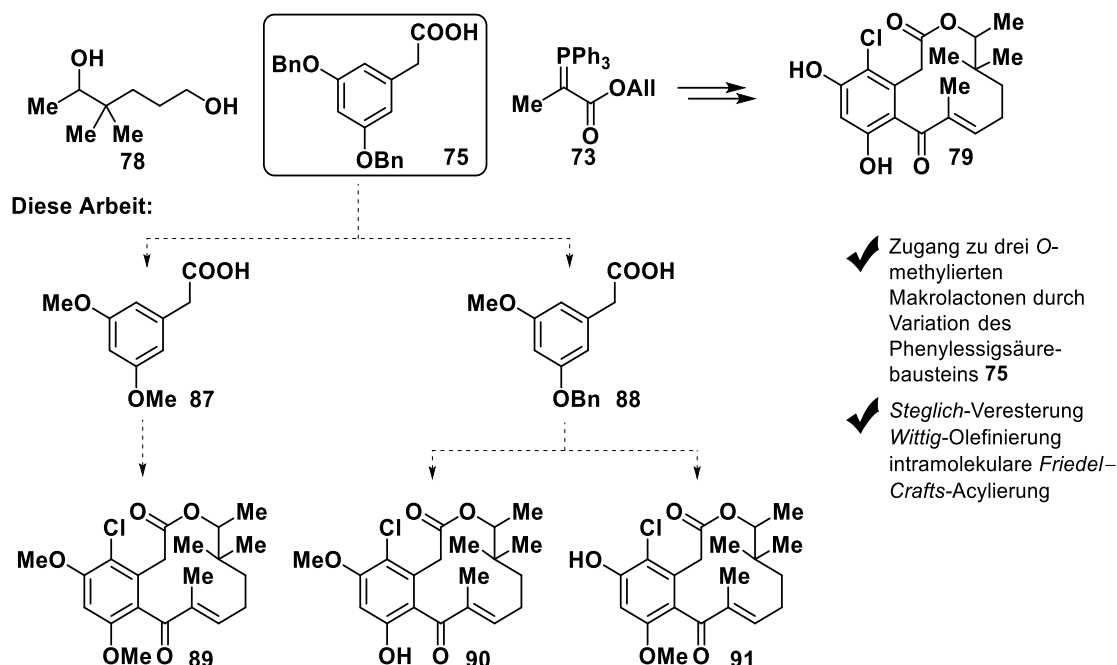
Auf Grundlage der Arbeit von Zhou<sup>[52]</sup> (Kapitel 1.1.4.1) und der strukturellen Ähnlichkeit der Oxacyclododecindion-Derivate zum darin untersuchten 10,11-Dehydrocurvularin (**9**) leitete sich die Frage ab, ob beide Molekülfamilien die gleichen oder teilweise gleiche biologische Zielproteine ansprechen. Zhou derivatisierte 10,11-Dehydrocurvularin (**9**) an den freien Hydroxygruppen und stellte bei der 5-OH-Hexincarbonsäureester funktionalisierten Verbindung **13** die Retention der biologischen Aktivität fest, weshalb die ABPP-Experimente mit derselben durchgeführt wurden.

Analog dazu wurden auch in dieser Arbeit Experimente zur Retention der biologischen Aktivität bei Derivatisierung der Resorcin-Einheit des Makrolacton-Grundgerüsts durchgeführt. In dieser Arbeit wurden jedoch Methyl- statt Acetylsubstituenten zur Blockierung der 5-beziehungsweise 7-OH-Gruppen gewählt, da Carbonsäureester im Gegensatz zu Etherverbindungen unter proteolytischen Bedingungen, wie sie in Zelllysaten durch die Aufhebung der zellulären Proteaseregulation auftreten können, instabil sind.<sup>[128]</sup>

Mit 14-Deoxy-14-methyloxacyclododecindion (**79**,  $IC_{50}(\text{STAT6}) = 79 \pm 27 \text{ nM}$ ,  $IC_{50}(\text{Smad2/3}) = 30 \pm 11 \text{ nM}$ ) hatte Weber in ihrer Arbeit von 2020 ein Derivat synthetisiert, welches dem Naturstoff Oxacyclododecindion (**18**,  $IC_{50}(\text{STAT6}) = 25 \pm 2 \text{ nM}$ ,  $IC_{50}(\text{Smad2/3}) = 50 \pm 5 \text{ nM}$ ) in seiner biologischen Aktivität sehr ähnlich war (siehe Anhang, Seite 215f).<sup>[127]</sup> Da der Naturstoff **18** selbst zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit noch nicht synthetisch zugänglich war, wurde das Substitutionsmuster des Zwölfrings von **79** auf die hier zu synthetisierenden 5,7-O,O-Dimethyl- **89**, 5-O-Methyl- **90** und 7-O-Methyl- **91** übertragen, da das dazu benötigte Diol **78** entsprechend den Vorschriften von Weber unkompliziert darzustellen ist und ein Tausch des Hydroxy- gegen einen Methylsubstituenten in der Zielverbindung keine grundlegende Änderung der biologischen Aktivität mit sich zu bringen schien. Da sich das

Grundgerüst dieser Derivate aus den in Schema 8 gezeigten Bausteinen zusammensetzt, wären sie durch Schutzgruppen-Modifikation der von *Elzner* etablierten 3,5-Bis(benzyloxy)phenyl-essigsäure (**75**) zugänglich.<sup>[118]</sup>

Weber (2020):

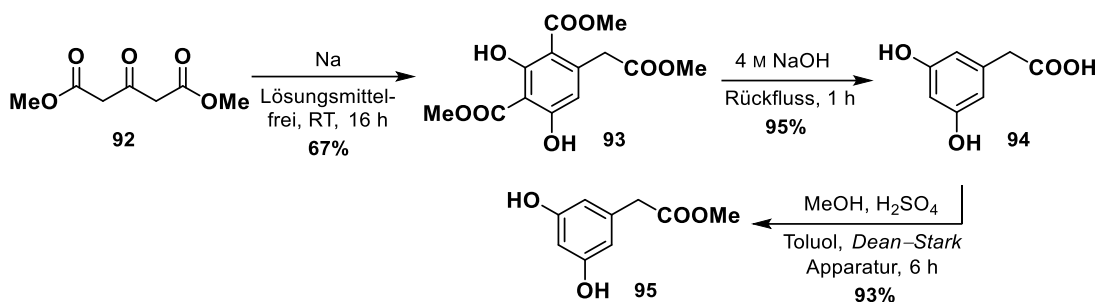


**Schema 8** – Planung der Synthesen von 5,7-*O,O*-Dimethyl- **89**, 5-*O*-Methyl- **90** und 7-*O*-Methyl-14-deoxy-14-methyloxacyclododecindion **91** durch Variation des Phenylessigsäure-Bausteins **75** der *Weber*-Synthese.<sup>[127]</sup>

Dabei wäre das zweifach *O*-methylierte Makrolacton **89** ausgehend von **87** zu synthetisieren, während die einfach *O*-methylierten Makrolactone **90** und **91** beide ausgehend von **88** darzustellen wären, da sich während der ringschließenden *Friedel-Crafts*-Acylierung beide Derivate als Regioisomere bilden sollten.

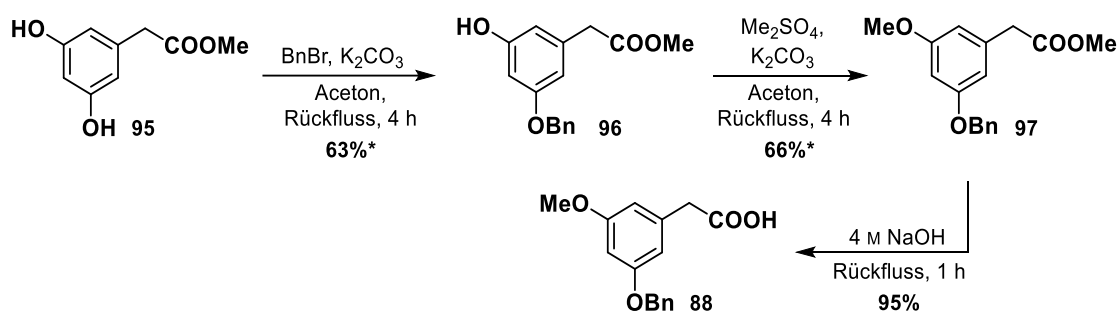
### 3.1.1.1 Synthese von 5-*O*- und 7-*O*-Methyl-14-deoxy-14-methyloxacyclododecindion

Die Synthese des Phenylessigsäurebausteins **88** ging vom Methyl ester der 3,5-Dihydroxyphenylessigsäure **95** aus, welcher entsprechend der *Elzner*-Vorschriften resynthetisiert wurde (Schema 9).<sup>[118]</sup> Die Aldolkondensation des Dimethylacetondicarboxylats (**92**) zu **93** gelang dabei entsprechend der Literatur in moderater Ausbeute, während die Decarboxylierung zur freien Säure **94** in der zweiten und die Veresterung in der dritten Stufe nahezu quantitativ verliefen.



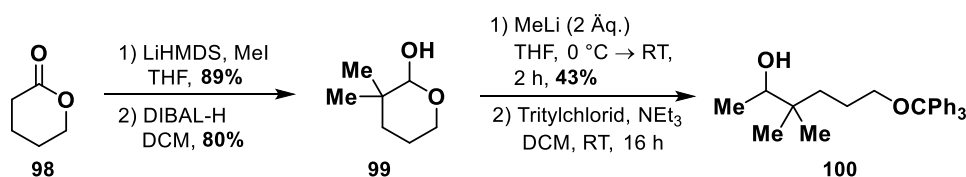
**Schema 9** – Synthese von 2-(3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäuremethylester (**95**) in drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 59% nach *Elzner*.<sup>[118]</sup> RT: Raumtemperatur.

Zur Darstellung von 2-(3-(Benzyloxy)-5-methoxyphenyl)essigsäure (**88**) wurde im nächsten Teil der Synthese auf eine Sequenz bestehend aus Benzylierung der ersten und Methylierung der zweiten phenolischen Hydroxygruppe zurückgegriffen (Schema 10). Nach Verseifung von **97** wurde die zur weiteren Synthese benötigte freie Carbonsäure **88** in einer Gesamtausbeute von 40% erhalten.



**Schema 10** – Synthese von 2-(3-(Benzyloxy)-5-methoxyphenyl)essigsäure (**88**) in drei Stufen. \*Die Ausbeuten wurden auf Basis des zurückgewonnenen Startmaterials berechnet.

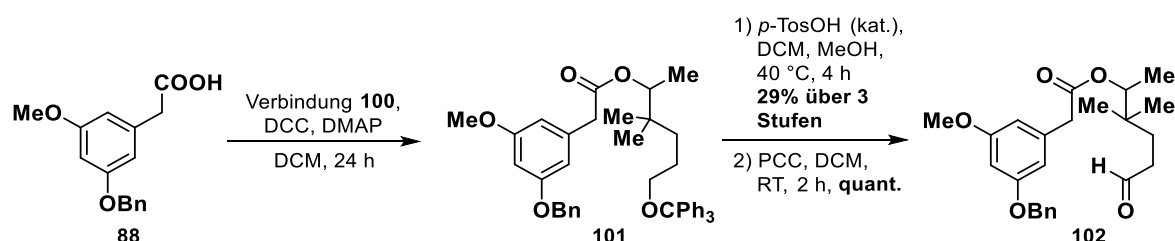
Für die nächste Stufe in der Synthese der einfach *O*-methylierten Makrolactone **90** und **91** wurde das von *Weber* dargestellte 1,5-Hexandiol **78** resynthetisiert (Schema 11).<sup>[127]</sup> Dazu wurde  $\delta$ -Valerolacton (**98**) in  $\alpha$ -Position zweifach methyliert, um es daraufhin zum Halb-acetal **99** reduzieren zu können. Es folgte die Ringöffnung zum 1,5-Hexandiol **78** unter Verwendung von Methylolithium, wobei die Verwendung von nur einem Äquivalent (Äq.) der Organometallverbindung, wie es laut Vorschrift angedacht war, keinen Umsatz erzeugte. Durch die Zugabe eines zweiten Äquivalents Methylolithium ließ sich **78** in moderaten Ausbeuten herstellen und die selektive Blockierung der primären Hydroxygruppe mit Tritylchlorid konnte



**Schema 11** – Synthese des Triphenylmethyl-geschützten 1,5-Hexandiols **100** nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Weber*. LiHMDS: Lithiumbis(trimethylsilyl)amid, DIBAL-H: Diisobutylaluminiumhydrid, DCM: Dichlormethan.

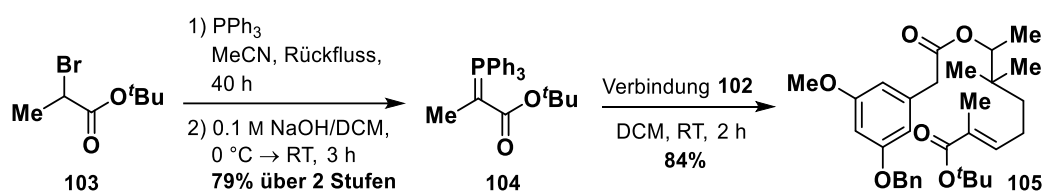
die Synthese des Alkohol-Bausteins **100** vollenden.

Es folgte die Veresterung von **88** mit dem zuvor dargestellten Alkohol-Baustein **100** unter *Steglich*-Bedingungen zur Synthese von **101** und eine Tritylsplittings-/Oxidationsfolge unter Erhalt von Aldehyd **102** in zufriedenstellenden Ausbeuten (Schema 12).



**Schema 12** – Synthese des Aldehyds **102** ausgehend von Phenylelessigsäurebaustein **88**.

Anstelle des von *Tauber* etablierten Allylester-Phosphonium-Ylids **73** wurde ein *tert*-Butylgeschütztes Derivat **104** nach *Giner* hergestellt (Schema 13).<sup>[129]</sup> Der Wechsel von einer Allyl- auf eine *tert*-Butyl-Gruppe hatte den Vorteil, dass letztere nicht, wie es beim Allylester der Fall wäre, in einem zusätzlichen Schritt gespalten werden musste, da deren Hydrolyse bereits unter den Bedingungen der TFA/TFAA-katalysierten *Friedel–Crafts*-Acylierung erfolgte und **105** deshalb direkt in die Ringschlussreaktion eingesetzt werden konnte. Dazu wurde 2-Brompropionsäure-*tert*-butylester (**103**) in 2-Position mit Triphenylphosphin substituiert. Das dabei entstehende Phosphoniumbromid ist bei  $-30\text{ °C}$  lagerstabil und konnte kurz vor Gebrauch zum Ylid **104** deprotoniert werden und als Rohprodukt in einer *Wittig*-Olefinierung mit Aldehyd **102** zur Synthese von **105** verwendet werden.



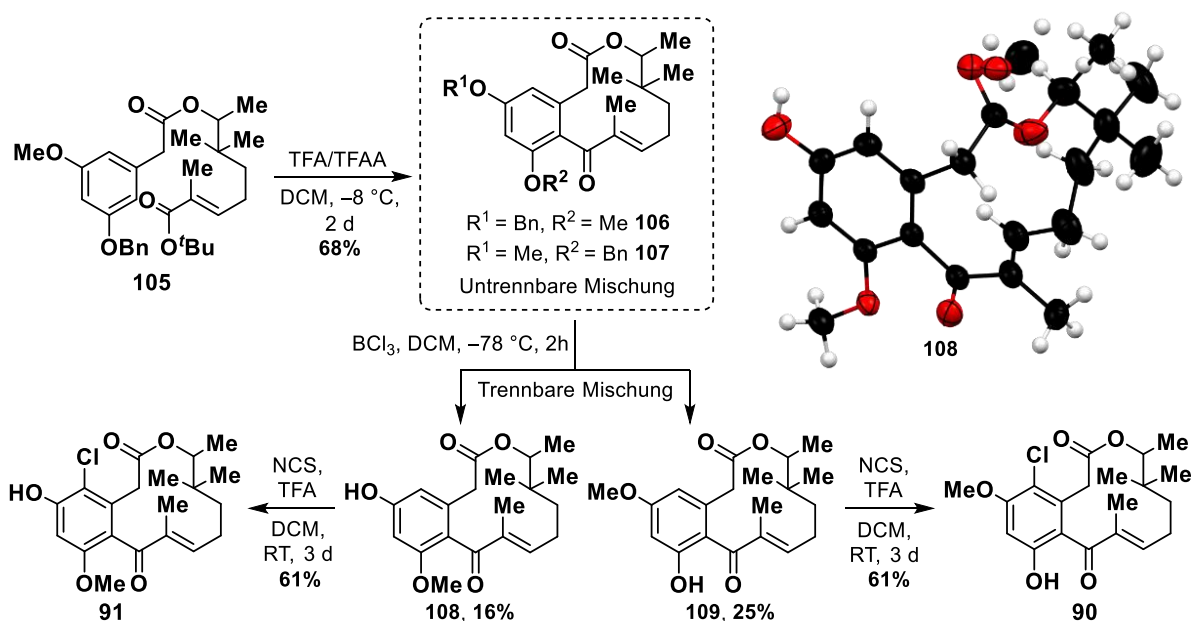
**Schema 13** – Synthese des *Wittig*-Reagenzes **104** nach *Giner*,<sup>[129]</sup> sowie anschließende *Wittig*-Olefinierung zu *Friedel–Crafts*-Vorläufer **105**.

Als der *tert*-Butyl-Ester **105** unter den etablierten *Friedel–Crafts*-Bedingungen umgesetzt wurde, konnte erwartungsgemäß die Bildung zweier Produkte des gleichen Molekulargewichts beobachtet werden (Schema 14). Jedoch war der Retentionsfaktor der entstandenen Verbindungen **106** und **107** sowohl auf Kieselgel als auch auf einer  $C_{18}$ -modifizierten stationären Phase nahezu identisch, weshalb auf dieser Stufe auf eine chromatographische Reinigung verzichtet wurde. Die Polarität der beiden Verbindungen änderte sich jedoch nach Abspaltung der Benzylschutzgruppe in der folgenden Stufe signifikant, da nun **108** zur Ausbildung intermolekularer Wasserstoffbrücken befähigt war, wie nach der Trennung mittels



präparativer Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (*high performance liquid chromatography*, HPLC) anhand der Kristallstruktur gezeigt werden konnte. **109** bildete vermutlich eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen der phenolischen Hydroxy- und der Ketogruppe aus, was eine Kristallisation dieser Verbindung verhinderte. Die schwachen Ausbeuten der Benzylspaltungen mussten in Kauf genommen werden, da bei äquimolarer Zugabe von Bortrichlorid eine unerwünschte partielle Spaltung der Methylether beobachtet wurde und es deshalb im Unterschuss eingesetzt wurde.

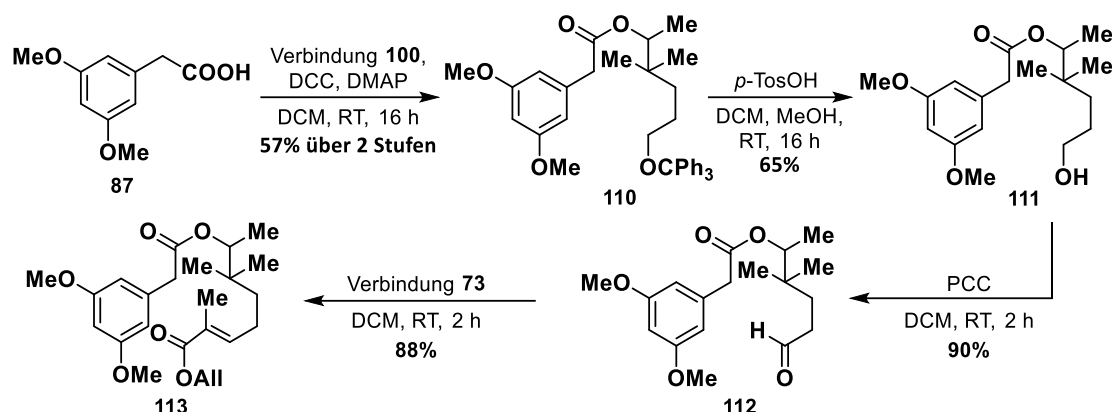
Im letzten Schritt der Synthesen wurde die säurekatalysierte elektrophile aromatische Substitution der Resorcin-Gruppe in 4-Position mit NCS durchgeführt und die gewünschten 7- und 5-O-methylfunktionalisierten Makrolactone **91** und **90** erhalten.



**Schema 14** – Übersicht über die letzten drei Stufen in den Synthesen von 7- und 5-Methoxy-14-deoxy-14-methyloxacyclododecindion **91** und **90**. Der gemeinsame Vorläufer **105** wurde beim Aufbau des Zwölfrings in die beiden Regioisomere **106** und **107** transformiert, welche sich jedoch erst nach der Benzyl-Spaltung chromatographisch voneinander trennen ließen. Die aromatische Chlorierung der Substanzen **108** und **109** wurde dementsprechend in einzelnen Ansätzen durchgeführt. Außerdem ist die Molekülstruktur von **108** im Festkörper dargestellt (Mercury, Ellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit, C: schwarz, H: hellgrau, O: rot).

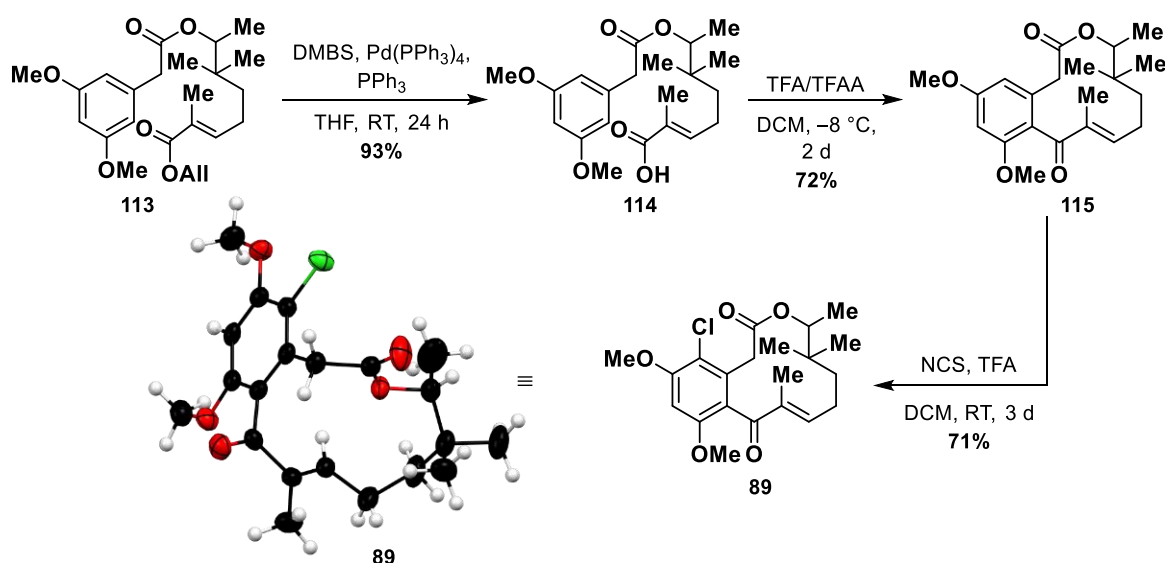
### 3.1.1.2 Synthese von 5,7-*O,O*-Dimethyl-14-deoxy-14-methyloxacyclododecindion

Für die analoge Synthese des zweifach methylierten Derivats wurde 3,5-Dimethoxyphenyl-essigsäure **87** kommerziell erworben. Analog zur obigen Synthese wurde Verbindung **110** nach *Steglich-Veresterung*<sup>[130]</sup> der Detritylierungs-/Oxidations-/ *Wittig*-Reaktionssequenz unterzogen (Schema 15). Im Gegensatz zur vorherigen Synthese der beiden einfach *O*-methylierten Makrolactone wurden Restbestände des allylgeschützten *Wittig*-Ylids **73** zur Olefinierung von **112** verwendet.<sup>[111, 131]</sup>



**Schema 15** – Synthese des Allylesters **113** ausgehend vom Phenylessigsäurebaustein **87**.

Folglich musste vor der *Friedel-Crafts*-Acylierung eine Palladium(0)-katalysierte Allylsplattung durchgeführt werden, bei welcher die Allylgruppe auf das *scavenger*-Molekül *N,N*-Dimethylbarbitursäure (DMBS) übertragen wurde (Schema 16).<sup>[132]</sup> Nach dem TFA/TFAA-katalysierten Ringschluss mussten in dieser Sequenz keine Schutzgruppen entfernt werden, weshalb das Ringschlussprodukt in nur einer weiteren Stufe zum chlorierten 5,7-*O,O*-dimethylierten Deri-



**Schema 16** – Synthese des 5,7-*O,O*-dimethylierten Makrolactons **89** sowie dessen Molekülstruktur im Festkörper (Mercury, Ellipsoide mit 70% Wahrscheinlichkeit, C: schwarz, H: hellgrau, O: rot, Cl: grün).

vat **89** umgesetzt werden konnte. Auch von dieser Verbindung konnte ein zur Röntgenstrukturanalyse geeigneter Kristall gezüchtet werden.

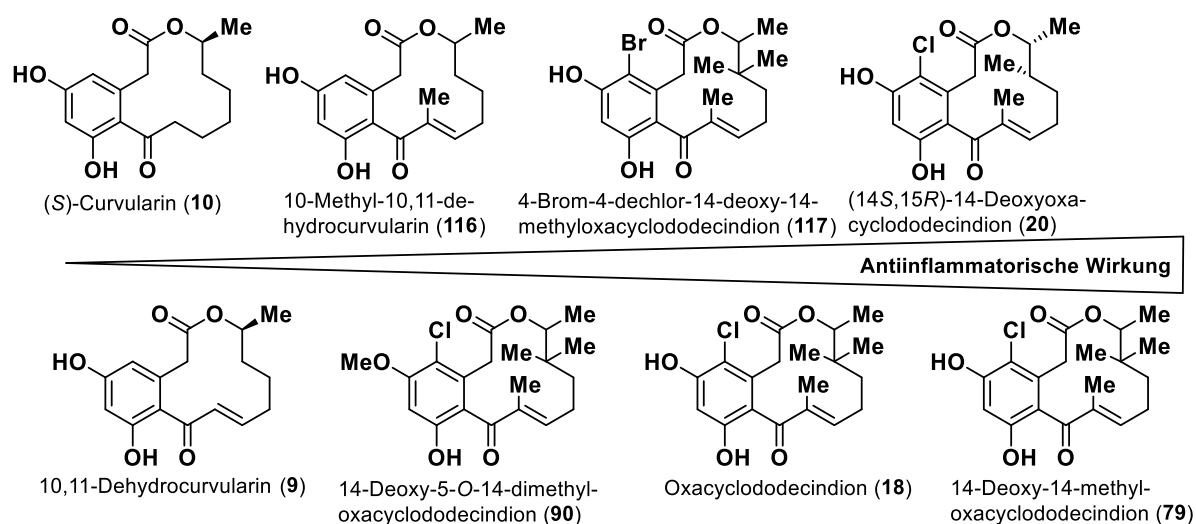
Die Verbindungen **89–91** wurden anschließend zur Evaluierung ihrer biologischen Eigenschaften an die Arbeitsgruppe von [REDACTED] (Technische Universität Kaiserslautern) versendet. Das folgende Kapitel fasst die Ergebnisse und die sich daraus ableitenden Überlegungen zusammen.

### 3.1.1.3 Ergebnisse der Versuche zur Retention der biologischen Aktivität und Betrachtung früherer Studien zu Struktur-Wirkungsbeziehungen

In diesem Abschnitt wird unter anderem ein Ausschnitt der Ergebnisse der Kooperation mit der Arbeitsgruppe von [REDACTED] (Technische Universität Kaiserslautern) gezeigt.

Die zuvor synthetisierten Makrolactone **89–91** wurden entsprechend einer etablierten Vorschrift auf ihre inhibitorische Wirkung auf IL-4-induzierbare STAT6-abhängige und TGF- $\beta$ -induzierbare Smad2/3-abhängige transkriptionelle Luciferase-Reporter in transient transfizierten HepG2-Zellen untersucht.<sup>[86d, 109]</sup> Da Zhou an dieser Stelle die Retention der biologischen Aktivität der dargestellten Derivate eindeutig nachweisen konnte,<sup>[52]</sup> war es überraschend, dass den hier dargestellten Derivaten **90** und **91** keine ( $IC_{50} > 1000$  nM) oder im Falle von **89** nur eine sehr geringe ( $IC_{50}(\text{STAT6}) = \text{ca. } 376$  nM) inhibitorische Wirkung auf die untersuchten Signalwege nachgewiesen werden konnten. Es ist also davon auszugehen, dass die Oxacyclododecindion-Makrolactone auf gänzlich andere biologische Targets als 10,11-Dehydrocurvularin (**9**) wirken. Weiterhin liefert dieses Experiment Hinweise darauf, dass beide Hydroxygruppen am aromatischen Ring einen wichtigen Beitrag zur Bildung des Protein-Ligand-Komplexes leisten.

Eine Veretherung oder Veresterung der Hydroxygruppen kam diesen Ergebnissen zufolge nicht länger in Betracht, um ein geeignet-funktionalisiertes Makrolacton zur Target-identifizierung herzustellen. Stattdessen wurde eine Betrachtung früherer Struktur-Wirkungsbeziehungsstudien durchgeführt (Abbildung 13, sowie S. 215f). Dank der Ergebnisse von Tauber und Weber ist bereits bekannt, dass dem Chlor-Substituenten am aromatischen Ring eine wichtige Rolle zukommt. So haben die dechlorierten Verbindungen gegenüber den chlorierten eine deutlich verminderte biologische Aktivität.<sup>[111, 127]</sup> Es konnte auch gezeigt werden, dass ein zweiter Chlor-Substituent in 6-Position nicht toleriert wird und die Makrolactone in diesem Fall ihre Aktivität fast vollständig verlieren, ebenso wenn ein Brom-

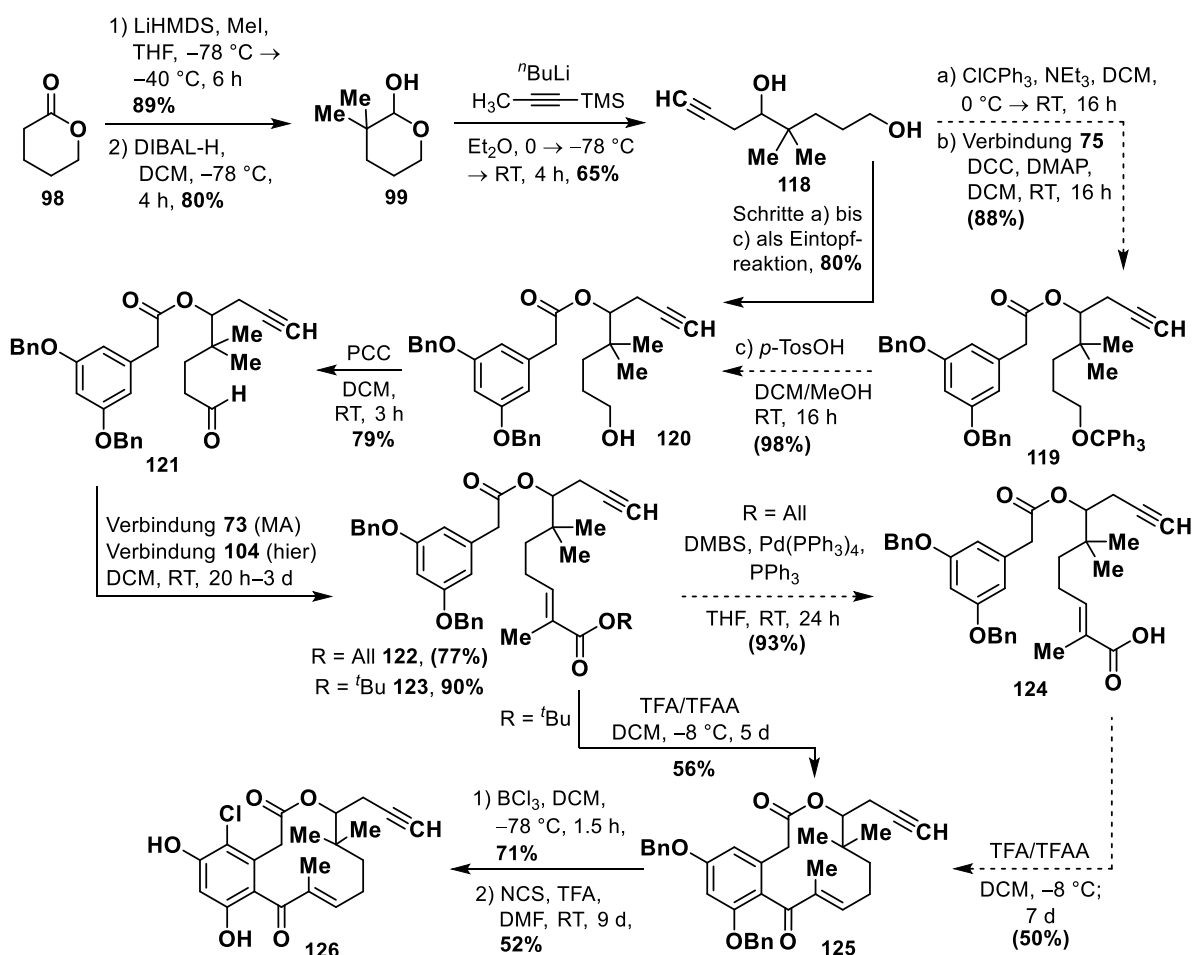


**Abbildung 13** – Verkürzte Darstellung der aktivitätsbasierten Struktur-Wirkungs-Beziehungen der zwölfgliedrigen Phenylsuccinylactone. Für eine vollständige Auflistung siehe S. 215f im Anhang.

(Verbindung **117**) oder Fluoratom anstelle des Chlor-Substituenten gewählt wird.<sup>[127]</sup> Weiterhin ist bekannt, dass die Oxacyclododecindion-typischen Makrolactone und 10,11-Dehydrocurvularin (**9**) in den hier durchgeführten Luciferase-Assays deutlich aktiver als Curvularin (**10**) oder 10,14-Dimethylcurvularin sind.<sup>[112]</sup> Die Anzahl der  $sp^2$ -Zentren scheint demnach für die spezifische Wirkung ebenfalls wichtig zu sein. Kristallstrukturanalysen haben gezeigt, dass der aliphatische Ring bei sechs  $sp^2$ -Zentren, wie sie in Oxacyclododecindion und seinen Verwandten vorkommen, beinahe lotrecht zum aromatischen Ring steht, wodurch die Verbindung eine L-artige Konformation einnimmt, was bei der Bindung an die Zielproteine maßgebend sein könnte. Eine weitere wichtige Funktion scheint den Methylgruppen zuzukommen: Tauber konnte zeigen, dass in 15-Position die (*R*)- gegenüber der (*S*)-konfigurierten Methylgruppe deutlich bevorzugt wird und dass zusätzliche Methyl-Substituenten in der 10- (Verbindung **116**) und 14-Position (Verbindung **20**) die Aktivität gegenüber 10,11-Dehydrocurvularin (**9**) jeweils deutlich zu steigern vermögen.<sup>[92b, 111]</sup> Weber konnte weiterhin zeigen, dass der Tausch des Hydroxy- gegen einen weiteren Methylsubstituenten durchaus toleriert wird, was mit Blick auf die Aktivitäten von **20** und **113** zeigt, dass der zweite Substituent in 14-Position eine weitaus weniger wichtige Rolle zu spielen scheint als der erste. Eine Homologisierung des 10-Substituenten erwies sich, je nach Signalweg, als unterschiedlich tolerabel.<sup>[127]</sup> Das Wissen, dass auch die Hydroxygruppen zur Derivatisierung ungeeignet sind, führte, gemeinsam mit der Erkenntnis, dass sich **18**, **20** und **79** in ihrer Wirkung vergleichsweise wenig unterschieden, zu der Annahme, dass der aliphatische Ring der Verbindung eher eine Variabilität der Substituenten ohne Aktivitätsverlust erlauben würde. Aus diesem Grund wurde im nächsten Teil des Projekts eine Funktionalisierung einer dieser Positionen angestrebt.

## 3.1.1.4 Synthese von 15-Propargyl-14-deoxy-14-methyloxacyclododecindion

Im vorherigen Abschnitt wurde die Eignung unterschiedlicher Positionen zur Funktionalisierung des Makrolactons diskutiert. Da sich der aromatische Teil des Moleküls sowie seine Keto-Gruppe mit der benachbarten Doppelbindung in allen vorangegangenen Studien als obligatorisch für seine spezifische Wirkung erwiesen hat, wurde die Modifikation am aliphatischen Teil des Zwölftrings vorgenommen. Die 15-Position war nach Abwandlung einer von *Weber* entwickelten zwölfstufigen Syntheseroute durch den Austausch des Metallorganyls in der dritten Stufe gut zugänglich.<sup>[127]</sup> Die Synthese von 15-Propargylmakrolacton **126** wurde erstmalig im Rahmen einer Masterarbeit erfolgreich durchgeführt und diskutiert.<sup>[133]</sup> Da es sich jedoch nicht um öffentlich zugängliche Ergebnisse handelt und Verbindung **126** die Grundlage in vielen nachfolgenden Experimenten und Synthesen bildet, werden die entsprechenden Syntheseschritte aus der Masterarbeit dem experimentellen Teil



**Schema 17** – Synthese von 15-Propargylmakrolacton **126** ausgehend von  $\delta$ -Valerolacton (**98**) in zwölf (Masterarbeit) bzw. acht (diese Arbeit) Stufen mit einer Ausbeute von 1.3% (Masterarbeit) bzw. 5.4% (diese Arbeit).<sup>[133]</sup> Gestrichelte Pfeile und Ausbeuten in Klammern zeigen die Route der Masterarbeit,<sup>[133]</sup> durchgezogene Pfeile und Ausbeuten ohne Klammern zeigen die der vorliegenden Dissertation. TMS: Trimethylsilyl.

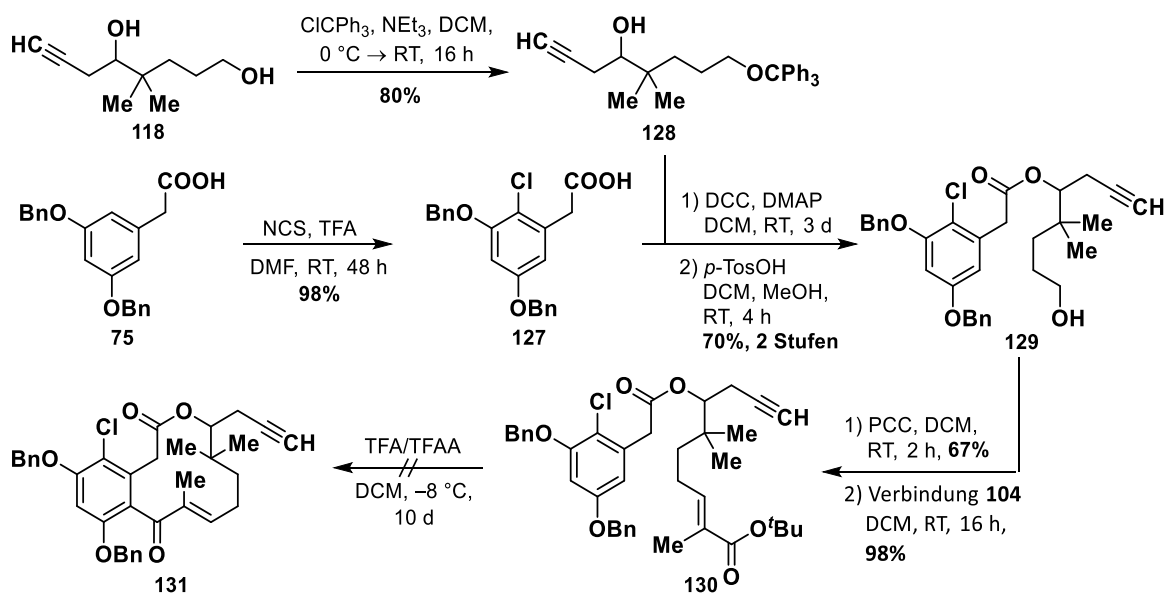
angehängt und entsprechend gekennzeichnet. Die Synthese wurde außerdem im Rahmen des Forschungsmoduls von [REDACTED] im Arbeitskreis *Opatz* (Johannes Gutenberg–Universität Mainz) hinsichtlich der Ausbeuten und der Stufenanzahl reevaluiert und verglichen (Schema 17), entsprechende Ergebnisse wurden ebenfalls gekennzeichnet. Die Synthese von Lactol **99** gelang unter den etablierten Bedingungen in zufriedenstellenden Ausbeuten. Eine erste Anpassung der Synthese gegenüber der Masterarbeit lag in der darauffolgenden alkylierenden Ringöffnung zu Hexandiol **118**. Anstelle des dort verwendeten *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamins wurde ein Überschuss an intermediär hergestellten 1-Trimethylsilyloxypropin-3-ylolithium als Base eingesetzt und es wurde Tetrahydrofuran (THF) anstelle von Diethylether als Lösungsmittel verwendet. Außerdem wurde die Lösung bei der Zugabe des Lactols **99** auf  $-78\text{ °C}$  statt auf  $0\text{ °C}$  gekühlt, wodurch sich die Lösung noch langsamer auf Raumtemperatur erwärmte. Die Ausbeute konnte so von 37% auf 65% gesteigert werden.<sup>[133]</sup>

Ein erster Ansatz, die Synthese zu verkürzen, bestand darin, die Tritylsplaltung zu **120** als integrierter Aufarbeitungsschritt direkt im Anschluss an die Sequenz aus Tritylblockierung und *Steglich*-Veresterung zu Verbindung **119** durchzuführen. Tritylether können aufgrund ihrer Labilität im sauren Milieu insbesondere bei chromatographischen Reinigungsschritten problematisch zu handhaben sein, weswegen die entsprechende Sequenz der Masterarbeit dahingehend überarbeitet wurde, dass auf Aufarbeitungsschritte über zwei Stufen hinweg gänzlich verzichtet werden konnte. Dabei wurde Hexandiol **118** unter Zusatz von Triethylamin mit einem leichten Überschuss an Triphenylmethylchlorid verethert und direkt im Anschluss unter *Steglich*-Bedingungen verestert. Das Produkt **119** wurde hier nicht isoliert, sondern 48 Stunden unter sauren Bedingungen gerührt, wobei der Tritylether wieder gespalten wurde. Allerdings mussten hier deutlich größere Mengen an *p*-TosOH eingesetzt werden, da in der Reaktionslösung noch immer Triethylamin vorhanden war.<sup>[133]</sup> Dies könnte künftig gelöst werden, indem Rohprodukt **119** durch Destillation vollständig von Lösungsmitteln und der Base befreit und die Tritylsplaltung erst im Anschluss daran durchgeführt wird.

Eine zweite Möglichkeit zur Verkürzung der Synthese lag in der Nutzung des bereits unter Kapitel 3.1.1.1 vorgestellten *tert*-Butylester-Ylids **104** anstelle des Allylester-Ylids **73** als *Wittig*-Reagenz.<sup>[111, 129, 133-134]</sup> Da sich *tert*-Butylester **123** unter den etablierten Ringschlussbedingungen leicht spalten ließ und ohne weitere Aufarbeitung die ringschließende *Friedel–Crafts*-Acylierung durchlief, war die Verseifung von **122** und die Aufarbeitung der Carbonsäure **124** nicht mehr notwendig. Durch Verzicht auf die Isolierung der Stufen 4, 5 und 9 und durch Anpassung einiger Reaktionsbedingungen ließ sich das Zielmolekül **126** letztlich in acht statt zwölf linearen Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 5.4% statt 1.3% herstellen.<sup>[133]</sup>

Weiterhin wurde in XXXXXXXXXX Forschungsmodul getestet, ob sich der finale Chlorierungsschritt, welcher sich in der Vergangenheit als aufwendig in der Reaktionskontrolle und als zeitintensiv (bis zu neun Tage bis zum vollständigen Umsatz) erwiesen hat, auch früher durchführen ließe (Schema 18). Phenyllessigsäure **75**, deren Synthese durch Variation der Schutzgruppen der unter Kapitel 3.1.1.1 gezeigten Herstellungsmethode möglich und bereits literaturbekannt ist,<sup>[118]</sup> ließ sich säurekatalysiert mit NCS regioselektiv und zügig in 2-Position zu Verbindung **127** chlorieren. In dieser Sequenz wurde Diol **118** in einem zusätzlichen Schritt zu Tritylether **128** umgesetzt und isoliert. Die nachfolgende Sequenz aus *Steglich*-Veresterung, Tritylsplattung, Oxidation und *Wittig*-Olefinierung mit Baustein **104** lieferte den chlorierten Ringschlussvorläufer **130** in guten Ausbeuten. Entgegen den Erwartungen ließ sich der TFA/TFAA-katalysierte Ringschluss jedoch nicht durchführen. Zwar konnte die Spaltung des *tert*-Butylesters mittels LC-MS verfolgt werden, das gewünschte zyklisierte Produkt ließ sich jedoch weder unter den Standardbedingungen noch unter erhöhten Temperaturen detektieren. Offenbar deaktiviert der Chlor-Substituent mit seinem negativen induktiven Effekt den aromatischen Ring derart, dass ein Angriff auf den aktivierten Carbonyl-Kohlenstoff der Carbonsäuregruppe nicht mehr möglich ist.

Da 15-Propargylmakrolacton **126** jedoch auf anderem Wege erfolgreich hergestellt wurde, wurde die Verbindung anschließend zur Evaluierung ihrer biologischen Eigenschaften an die



**Schema 18** – Versuch der Synthese des propargylierten Makrolactons **126** ausgehend vom chlorierten Phenyllessigsäure-Baustein **127**.

Arbeitsgruppe von [REDACTED] (Technische Universität Kaiserslautern) versendet. Auch sie wurde entsprechend der etablierten Vorschrift auf ihre inhibitorische Wirkung auf TGF- $\beta$ -induzierbare Smad2/3-abhängige transkriptionelle Luciferase-Reporter in transient transfizierten HepG2-Zellen untersucht.<sup>[86d, 109]</sup> Mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von  $478 \pm 13$  nM war die inhibitorische Wirkung zwar deutlich schwächer als die der Vorbildverbindung 14-Deoxy-14-methyloxacyclododecindion (**79**, IC<sub>50</sub>(STAT6) =  $79 \pm 27$  nM, IC<sub>50</sub>(Smad2/3) =  $30 \pm 11$  nM),<sup>[127]</sup> bewirkte jedoch ebenfalls eine vollständige Inhibition der Reporteraktivität. Da diese Bindungsaffinität auch laut Literatur noch im Bereich der zur Durchführung von Affinitätschromatographie-Experimenten geeigneten Werte liegt,<sup>[135]</sup> wurde von einer weiteren Suche nach einer geeigneteren Derivatisierungsposition abgesehen und die folgenden Versuche mit 15-Propargylmakrolacton **126** durchgeführt.

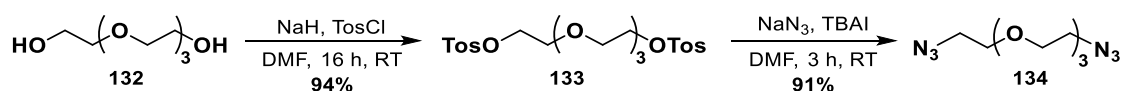


### 3.1.2 Affinitätschromatographie zur Identifizierung der biologischen Targets

#### 3.1.2.1 Immobilisierung des propargylierten Makrolactons zum Einsatz in der Affinitätschromatographie

In einem ersten Ansatz zur Aufklärung der zellulären Zielproteine der Oxacyclododecindion-Makrolactone sollen die gesuchten Proteine in einem *Pulldown*-Assay aus dem Zelllysate Zytokin-induzierter Zellen isoliert und massenspektroskopisch untersucht werden. Diese Methode basiert auf der spezifischen Wechselwirkung der in Frage kommenden Proteine mit ihrem Liganden, welcher zu diesem Zweck auf einem geeigneten Trägermaterial immobilisiert werden sollte (Kapitel 1.1.4.1). Um mögliche sterische Hinderungen zwischen den Zielproteinen und der Matrix zu vermeiden und auch bei schwer zugänglichen Bindetaschen eine effiziente Bindung gewährleisten zu können, war es notwendig, einen Linker zwischen dem Makrolacton und dem Trägermaterial zu installieren. In der Literatur werden in vielen Fällen Polyethylenglykol (PEG)-Linker als geeignet beschrieben.<sup>[136]</sup> Aufgrund seiner guten synthetischen Zugänglichkeit sollte deshalb zunächst auf einen PEG-Linker mit vier Wiederholungseinheiten zurückgegriffen werden. Diese Länge würde eine erhöhte Hydrophilie des Materials sicherstellen, welche für die biomolekularen Experimente in wässriger Umgebung nötig war. Gleichzeitig sind diese Verbindungen synthetisch noch gut händelbar, da sie auch in organischen Lösungsmitteln gut löslich sind. Sie sind ausgehend von Tetraethylenglycol (TEG, **132**) nach wenigen Standardoperationen zugänglich.

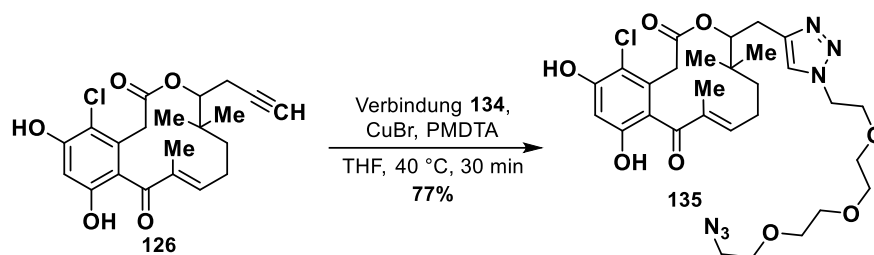
Bevor mit der Synthese des Linkers begonnen werden konnte, musste entschieden werden, ob dieser homo- oder hetero-bifunktionell sein sollte. Zur Anbindung des propargylierten Makrolactons **126** war eine Azidgruppe als erste Funktionalität bereits festgelegt, bei der zweiten kam es auf die Wahl des Trägermaterials und seiner Funktionalisierung an. Aufgrund der chemischen Labilität des Makrolactons wäre auch zur finalen Immobilisierung die besonders milde CuAAC zu bevorzugen, wozu eine zweite Azid-Gruppe benötigt werden würde. Dementsprechend wurde Diazid-PEG<sub>4</sub>-Linker **131** nach zwei Standardoperationen in 86% Gesamtausbeute aus TEG (**132**) hergestellt (Schema 19).



**Schema 19** – Synthese des Diazid-PEG<sub>4</sub>-Linkers **134** aus TEG (**132**) in zwei Stufen. TBAI: Tetrabutylammoniumiodid.

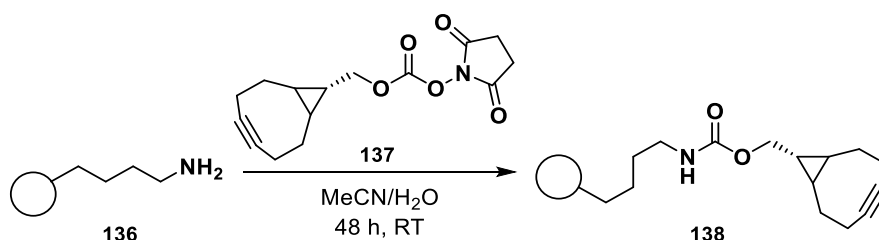
Das Propargyl-funktionalisierte Makrolacton **126** wurde dann in einer CuAAC an Linker **134** gebunden, wobei dieser im achtfachen Überschuss eingesetzt wurde, um eine zweifache Umsetzung eines PEG-Moleküls zu vermeiden (Schema 20). Die Synthese von **135** gelang in

einer Ausbeute von 77%, womit sie gegenüber dem Testansatz einer früheren Arbeit (11% Ausbeute) deutlich gesteigert werden konnte.<sup>[133]</sup>



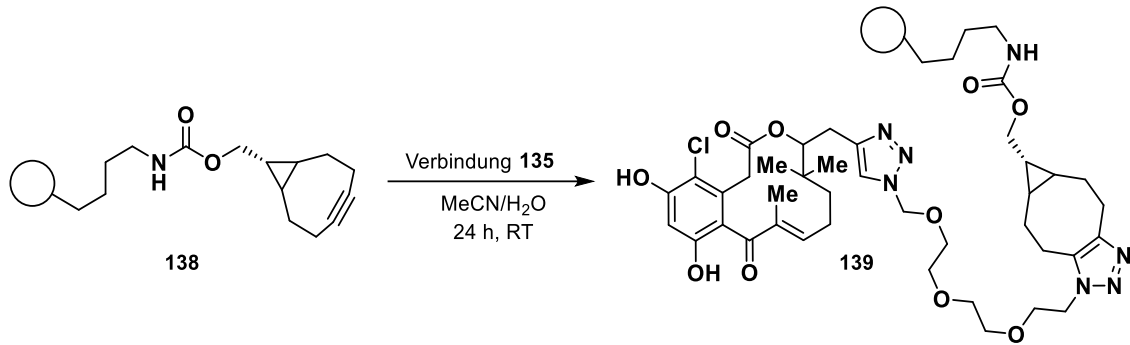
**Schema 20** – CuAAC des propargylierten Makrolactons **126** und des Diazid-PEG<sub>4</sub>-Linkers **134**. PMDTA: Pentamethylethylentriamin.

Bei der finalen Immobilisierung des Makrolactons **135** auf die Festphase stand zur Befürchtung, dass Spuren verbleibender Kupferionen ein Störfaktor bei der Interaktion der Zielproteine mit dem funktionalisierten Säulenmaterial sein könnten, wenn diese ebenfalls durch eine CuAAC erfolgen würde. Aus diesem Grund sollte diese Reaktion mittels kupferfreier Azid-Alkin-Cycloaddition durchgeführt werden. Dazu mussten Affi-Gel 102 Partikel (*Bio-Rad*, Aminoendständige, quervernetzte Agarose-Partikel) mit einem geeigneten Reaktanden funktionalisiert werden (Schema 21). Das Affi-Gel 102 **136** wurde mit dem *N*-Hydroxysuccinimid-Ester (NHS-Ester) von *N*-[[(1*R*,8*S*,9*S*)-Bicyclo[6.1.0]non-4-in-9-yl)-methyloxycarbonyloxy]-succinimid (**137**, BCN) in einer Lösung von MeCN und H<sub>2</sub>O suspendiert. Der BCN-NHS-Ester **137** wurde im großen Überschuss eingesetzt, da die Amidbildung zu **138** unter diesen Bedingungen mit der Hydrolyse des NHS-Esters konkurrierte. Die Durchführung in wasserfreiem Acetonitril war jedoch nicht möglich, da die Agarosepartikel darin aggregierten. Die Mischung wurde für 24 Stunden mithilfe eines Kippmischers durchgemengt. Die Reinigung der Agarose von der Reaktionslösung sowie einige Waschschrte erfolgten in Amicon-Zentrifugenröhrchen (*Merck*, 30 kDa nominale Molekulargewichtsgrenze, NMWL).



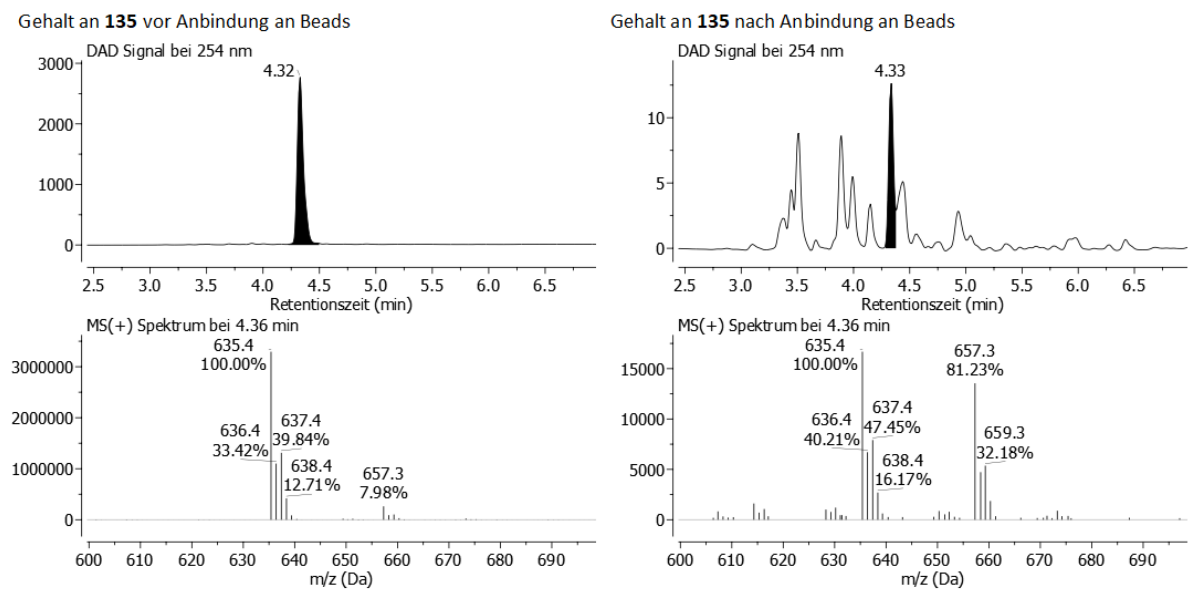
**Schema 21** – Reaktion des Cyclooctin-NHS-Esters **137** mit den Agarose-Partikeln **136**.

Das zuvor dargestellte „PEGylierte“ Makrolacton **135** wurde daraufhin entsprechend der zuvor beschriebenen Prozedur in einer kupferfreien Azid-Alkin-Reaktion an die Cyclooctin-funktionalisierten Agarose-*Beads* **138** gebunden (Schema 22). Die treibende Kraft dieser Reaktion ist die bei Relaxation des Cyclooctinrings freiwerdende Energie.<sup>[137]</sup>



**Schema 22** – Kupferfreie Azid-Alkin-Reaktion zur Herstellung des zur Affinitätschromatografie geeigneten Materials **139**.

Die vollständige Anbindung an der Festphase wurde durch Vergleich der UV- und TIC-Spuren nach LC-MS Analyse der Reaktionslösung vor und nach Zugabe der BCN-Beads bei gleicher Konzentration nachgewiesen (Abbildung 14). Da nach der Funktionalisierung nur noch Spuren des freien Makrolactons detektiert werden konnten, wurde von vollständigem Umsatz und einem entsprechenden Funktionalisierungsgrad von 9% ausgegangen.



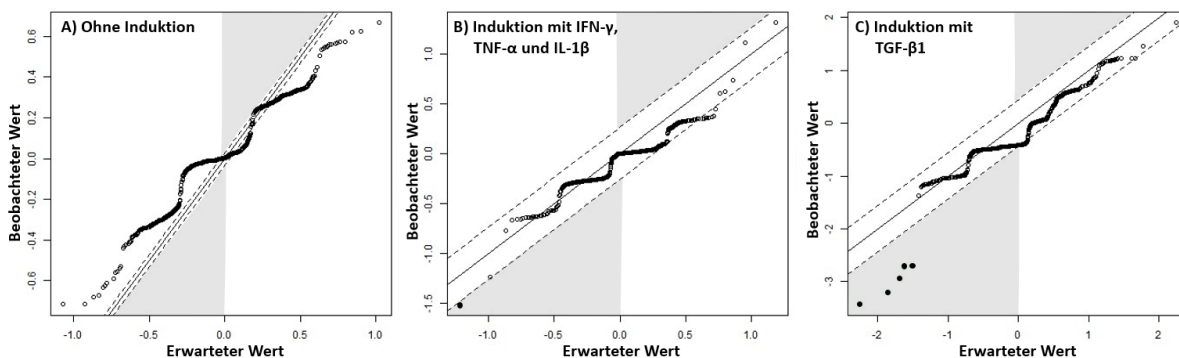
**Abbildung 14** – Überprüfung der vollständigen Anbindung des Makrolactons **135** an die Festphase.

Da keine vollständige Funktionalisierung des Materials erreicht wurde und um unspezifisch bindende Proteine, die mit den BCN- oder Amin-funktionalisierten Bindestellen interagieren, identifizieren zu können, wurden neben den *Pull-down*-Versuchen mit der Makrolacton-funktionalisierten Agarose **136** Vergleichsexperimente mit BCN- **138** und nicht-funktionalisierter Agarose **136** durchgeführt.

### 3.1.2.2 Ergebnisse der molekularbiologischen Untersuchungen mit funktionalisierter Agarose

In diesem Abschnitt wird eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Kooperation mit der Arbeitsgruppe von [REDACTED] (Technische Universität Kaiserslautern) gezeigt, mit dem Ziel ein vollständiges Bild dieser Forschungsk Kooperation abzubilden und die weiteren Schritte in diesem Projekt verständlich zu machen.

In der Vorbereitung zum *Pulldown*-Assay wurden Beas-2b Zellen mit verschiedenen Cytokinen induziert, lysiert und das von Zelltrümmern befreite Lysat zum Säulenmaterial **139** gegeben. Ebenso wurde mit zum Vergleich dienenden, nicht-induzierten Zellen verfahren. In einem weiteren Vergleichsexperiment wurde BCN- und nichtfunktionalisierte-Agarose verwendet, um unspezifisch bindende Proteine zu identifizieren. Zum gleichen Zweck wurde ein Teil der Proben mit einem Überschuss an freiem 14-Deoxy-14-methyloxacyclododecindion **79** versetzt. Diese Proteine sollten im *Pulldown*-Experiment nicht identifiziert werden können, da sie, gebunden an **79**, nicht mit der stationären Phase wechselwirken sollten. Nach der Assoziation der jeweiligen Proteinprobe an das Säulenmaterial folgten mehrere Waschschr itte, um ungebundenen Proteine zu entfernen. Im Anschluss wurden die potenziellen Zielproteine eluiert und für massenspektrometrische Experimente vorbereitet.

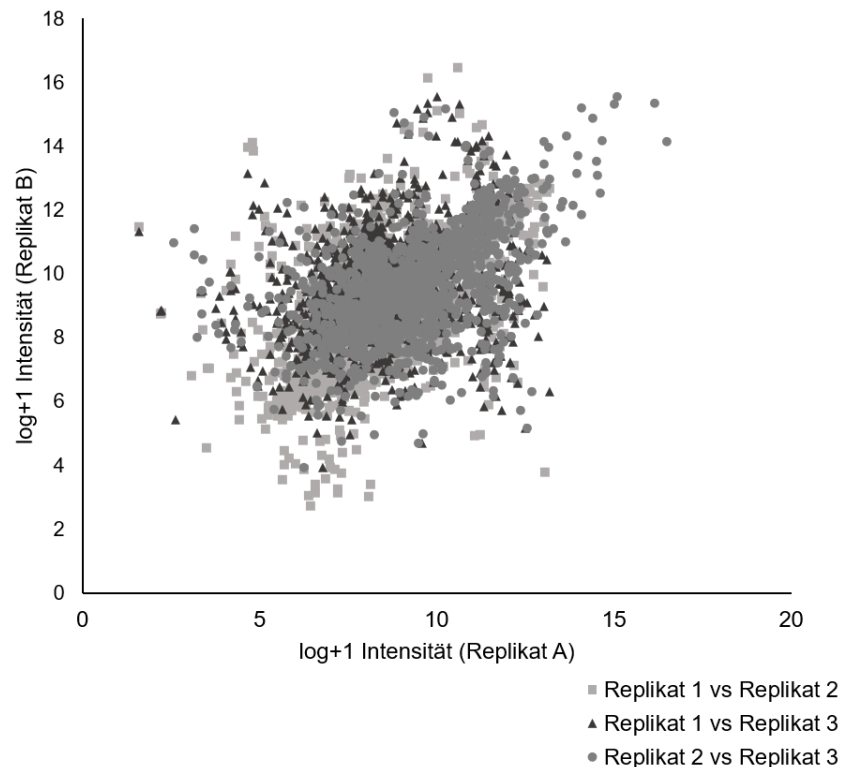


**Abbildung 15** – SAM-Plots ([REDACTED], Technische Universität Kaiserslautern) zur nicht-parametrischen Signifikanzanalyse der massenspektrometrisch erhobenen Daten. Jeder Datenpunkt stellt ein Protein dar, wobei der beobachtete Wert, dem durch Permutationen ermittelten, erwarteten Wert gegenübergestellt wurde. Eine große Abweichung beider Werte lässt auf signifikant veränderte Proteinmengen schließen. Gestrichelte Linien implizieren Signifikanzgrenzen zu einer Falscherkennungsrate < 5%. Grau hinterlegt sind Bereiche, in denen einzelne Proteine im Vergleich zur Verdrängung signifikant mehr oder weniger gebunden wurden.

Aus nicht-induzierten Lysaten konnten keine Proteine identifiziert werden, die durch die Zugabe eines Überschusses an freiem 14-Deoxy-14-methyloxacyclododecindion **79** bei einer tolerierten Falscherkennungsrate von unter 5% signifikant verdrängt wurden, was darauf hindeutete, dass alle identifizierten Proteine unspezifisch gebunden waren (Abbildung 15, A). Für Lysate aus Zellen, die mit einem Gemisch aus IFN- $\gamma$ , Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und IL-1 $\beta$  induziert wurden, konnte eine Verdrängung bei dem Protein Nucleobindin-1 (NUCB1)

nachgewiesen werden (Abbildung 15, B). Bei Induktion mit TGF- $\beta$ 1 wurden die fünf Proteine Erlin-1 (ERLIN1), Calponin-3 (CNN3), DnaJ homolog subfamily C member 9 (DNAJC9), Neuroblast differentiation-associated protein AHNAK (Isoform 1, AHNAK) und 60S acidic ribosomal protein P1 (RPLP1) als solche identifiziert, welche nach Verdrängung signifikant weniger gebunden wurden (Abbildung 15, C).

Obwohl durch diese Versuche einige Proteine als mögliche Zielproteine infrage kamen, war die Aussagekraft dieser Ergebnisse wegen der kaum signifikanten Änderungen durch Induktion oder Verdrängung nicht belastbar. Hinzu kam, dass bei der Anfertigung von Replikaten eine schlechte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse festgestellt wurde, welche eher im Versuchsdesign als in der Variabilität der einzelnen Schritte begründet zu sein schien (Abbildung 16). Als potentielle Ursache hierfür wurde insbesondere die deutlich verringerte Affinität des modifizierten Makrolactons zu seinen Zielproteinen vermutet. Diese führt dazu, dass weniger Proteine in einem Komplex mit ihrem Liganden gebunden sind und somit vermehrt in Lösung vorliegen. Durch die Waschschrte könnten die gesuchten Zielproteine demzufolge schon vor der Elution Zielproteine vom Material gespült worden sein.



**Abbildung 16** – Korrelation der drei gemessenen Replikate (██████████, Technische Universität Kaiserslautern). Proteinintensitäten wurden  $\ln(x+1)$ -transformiert und je zwei Replikate gegeneinander aufgetragen. Um die Korrelation der Intensitäten zwischen Replikate zu ermitteln, wurde der Korrelationskoeffizient nach *Pearson* bestimmt, wobei ein Wert von 1 eine perfekte Korrelation und ein Wert von 0 eine fehlende Korrelation beschreibt.

Ein gänzlich anderer Erklärungsansatz liegt darin begründet, dass die Makrolactone mit ihrer  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigten Ketoneinheit, die als Michael-Akzeptor fungieren kann und auch bei anderen irreversiblen Inhibitoren als *Warhead* fungiert,<sup>[52, 138]</sup> im Verdacht stehen, durch Ausbildung einer kovalenten Bindung irreversible Inhibitoren ihrer jeweiligen Zielproteine zu sein. Wäre das auch bei den Oxacyclododecandion-Makrolactonen der Fall, würden die Zielproteine auf dem funktionalisierten Material gebunden werden und könnten nicht mehr eluiert werden.

Ein Ansatz, der beide Probleme lösen würde, lag im Einsatz der Photoaffinitätsmarkierung (Kapitel 1.1.4.2). Durch die absichtliche Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen dem Liganden und seinen Zielproteinen wäre die Notwendigkeit einer sehr hohen Bindungsaffinität geringer. Gleichzeitig würde der Einsatz eines Identifizierungs- oder Reporterlabels die Notwendigkeit zur Immobilisierung des Liganden aufheben. Im nachfolgenden Projekt sollte deshalb eine Strategie zur Anwendung dieser Methode erarbeitet und die dazu benötigten Photoaffinitätssonden dargestellt werden.

### 3.1.3 Photoaffinitätsmarkierung zur Identifizierung der biologischen Targets

Aus den Experimenten zur Affinitätschromatographie ergab sich, dass die Möglichkeit zur Etablierung einer kovalenten Bindung zwischen dem Liganden und seinen Zielproteinen einen entscheidenden Vorteil zur Targetidentifizierung schaffen könnte. Unter diesem Abschnitt werden deshalb, basierend auf den unter Kapitel 1.1.4.2 beschriebenen Grundlagen, die Synthesen geeigneter Photoaffinitätssonden beschrieben.

Aus den Betrachtungen der Studien zu Struktur-Wirkungsbeziehungen (Kapitel 3.1.1.3) ließ sich bereits erkennen, dass am Pharmakophor nur wenige Möglichkeiten zu strukturellen Adaptionen bestehen. Bestätigt wurde dies durch die Erkenntnis, dass der IC<sub>50</sub>-Wert des propargylierten Makrolactons **126** verglichen mit der Vorbildverbindung **79** etwa um einen Faktor zehn verringert war. Aus diesem Grund wurde entschieden, das zur Photoaffinitätsmarkierung benötigte PAL nicht am Makrolacton-Gerüst selbst zu installieren, sondern es in einem modifizierten PEG-Linker zu inkorporieren. Weiterhin musste entschieden werden, welche funktionellen Gruppen als PAL verwendet werden sollten. Benzophenone sind häufig kommerziell verfügbar und insbesondere 4,4'-Dihydroxybenzophenon **142** würde sich durch Veretherung der beiden Hydroxygruppen in wenigen Stufen zu einem geeigneten Linker transformieren lassen. In der Literatur werden weiterhin häufig 3-(Trifluoromethyl)-3*H*-diazirine zur erfolgreichen lichtinduzierten Markierung von Proteinen beschrieben. Ein entsprechender Vorläufer zur Herstellung dieses Linkers wäre zwar nur über eine deutlich höhere Anzahl an Syntheseschritten zugänglich, der Aufwand wäre jedoch zu rechtfertigen, da mit diesem PAL häufig bessere Ergebnisse hinsichtlich der selektiven Markierung von Zielproteinen erzielt wurden.<sup>[65b, 139]</sup>

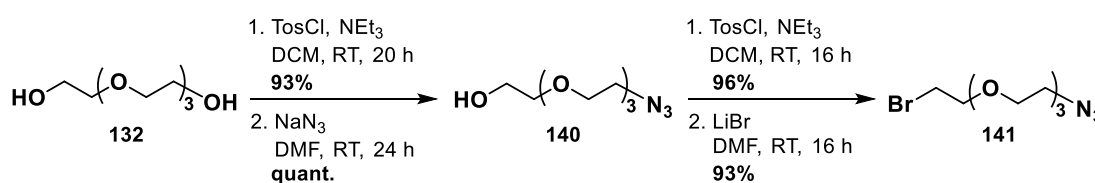
Zuletzt mussten die weiteren funktionellen Gruppen des PEG-Linkers so gewählt werden, dass das bereits synthetisierte 15-Propargylmakrolacton **126** nach Fertigstellung des Linkers über eine CuAAC angebracht werden konnte. Er musste also mindestens eine Azid-Funktionalität beinhalten. Dies hatte zur Folge, dass die zweite funktionelle Gruppe am anderen Ende des PEG-Linkers entweder ebenfalls ein Azid oder eine andere Gruppe sein musste, die Clickreaktionen erlauben würde.<sup>[140]</sup> Der Einsatz einer Alkin-Gruppe war nicht möglich, weil der Linker sonst unter CuAAC-Bedingungen nicht nur dem funktionalisierten Makrolacton, sondern zusätzlich mit anderen Linker-Molekülen oder auch mit sich selbst in einer Cycloaddition reagieren könnte. Ebenso schwierig war der Einsatz gänzlich anderer Gruppen, die eine Click-artige Umsetzung erlauben würden, da die dazu passend-funktionalisierten Identifizierungs- und Reporter-Marker kommerziell nur schwer erhältlich waren und diese Gruppe außerdem

der Photolyse des PALs standhalten müsste, da die kovalente Bindung an das Protein zuerst erzeugt werden sollte.

Aus diesen Gründen wurde entschieden, den Linker zweifach mit Azid-Gruppen zu funktionalisieren und symmetrisch zu gestalten, was allerdings zufolge hatte, dass es bei der CuAAC mit Makrolacton **126** im Überschuss eingesetzt werden musste, um eine zweifache Umsetzung eines PEG-Linkers zu vermeiden.

### 3.1.3.1 Synthese der Benzophenon-Photoaffinitätssonde

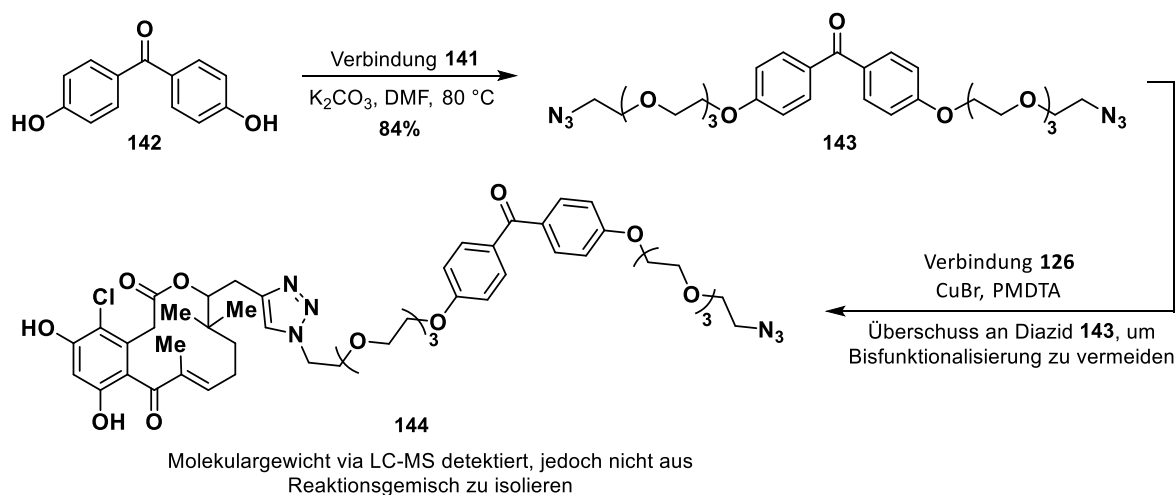
Zu Beginn wurde ein PEG-Linker synthetisiert, der aus den eingangs diskutierten Gründen Azid-funktionalisiert sein sollte und als zweite funktionelle Gruppe eine zur Veretherung phenolischer Hydroxygruppen geeignete Fluchtgruppe tragen sollte. Um ein solches Molekül zu erhalten, wurde erneut von TEG (**132**) ausgegangen (Schema 23). Zunächst wurde eine der beiden Hydroxygruppen in Gegenwart von Tosylchlorid und Triethylamin in DCM mit einer Ausbeute von 93% tosyliert, wozu TEG im Überschuss eingesetzt wurde. Das so erhaltene Tosylat wurde anschließend mit Natriumazid in quantitativer Ausbeute in einer  $S_N2$ -Reaktion zum Azid **140** substituiert. Anschließend wurde die zweite Hydroxygruppe nach dem gleichen Verfahren zum Tosylat umgesetzt, um es in Folge darauf in einer zweiten  $S_N2$ -Reaktion mit Lithiumbromid mit einer Ausbeute von 93% zum Bromid **141** umzusetzen. Die letzte Transformation war nötig, da das entsprechende Tosylat nicht mit 4,4'-Dihydroxybenzophenon (**142**) zur Reaktion zu bringen war.



**Schema 23** – Synthese des Brom-PEG<sub>4</sub>-Azid-Linkers **141** ausgehend von TEG (**132**) über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 83%.

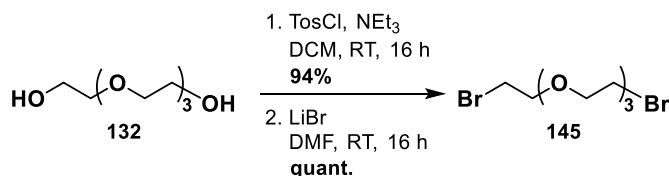
Dieses PEG-Derivat wurde unter basischen Bedingungen mit 4,4'-Dihydroxybenzophenon (**142**) zum Benzophenon-Label **143** umgesetzt (Schema 24). Bei Raumtemperatur erfolgte kein Umsatz, weswegen auf 80 °C erwärmt wurde. Nach CuAAC mit Makrolacton **126** wurde jedoch deutlich, dass sich das Benzophenon-Label **143**, welches im Überschuss eingesetzt werden musste, um die Gefahr einer beidseitigen CuAAC zu verringern, nicht vom gewünschten Produkt **144** trennen ließ, obwohl die Entstehung einer Verbindung mit dessen Molekulargewicht mittels LC-MS verfolgt werden konnte.





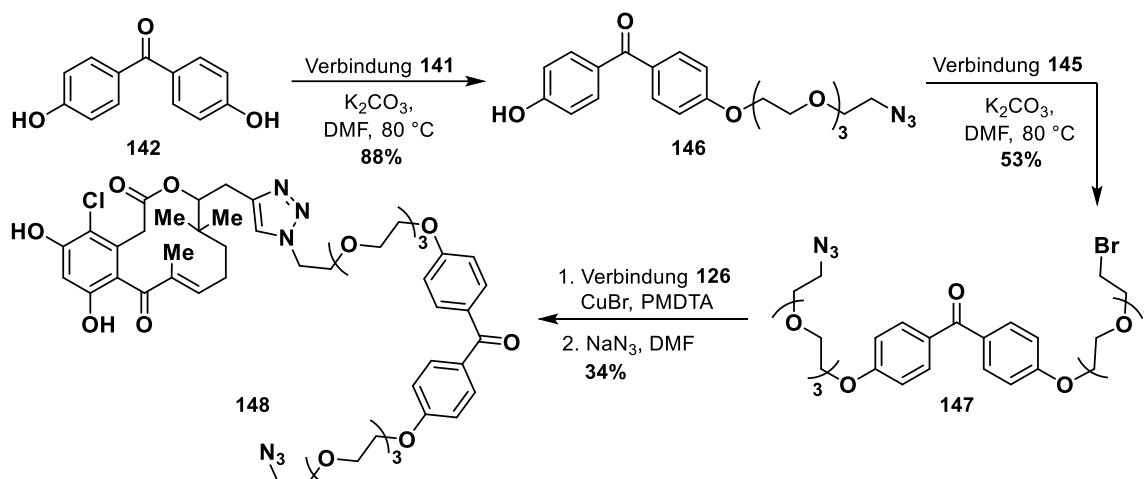
**Schema 24** – Synthese von Benzophenon-Label **140** ausgehend von 4,4'-Dihydroxybenzophenon (**139**) und Brom-PEG<sub>4</sub>-Azid-Linker **138**.

Um dieses Problem zu umgehen, wurde 4,4'-Dihydroxybenzophenon (**142**) in einem nächsten Versuch nur einseitig mit dem Brom-PEG<sub>4</sub>-Azid-Linker **141** verethert (Schema 26). Als zweiter Linker wurde Dibrom-PEG<sub>4</sub>-Derivat **145**, welches nach zweifacher Tosylierung und anschließender Bromid-Substitution ausgehend von Tetraethylglycol erhalten wurde (Schema 25), hergestellt.



**Schema 25** – Synthese des Dibrom-PEG<sub>4</sub>-Linkers **142** über zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 94%.

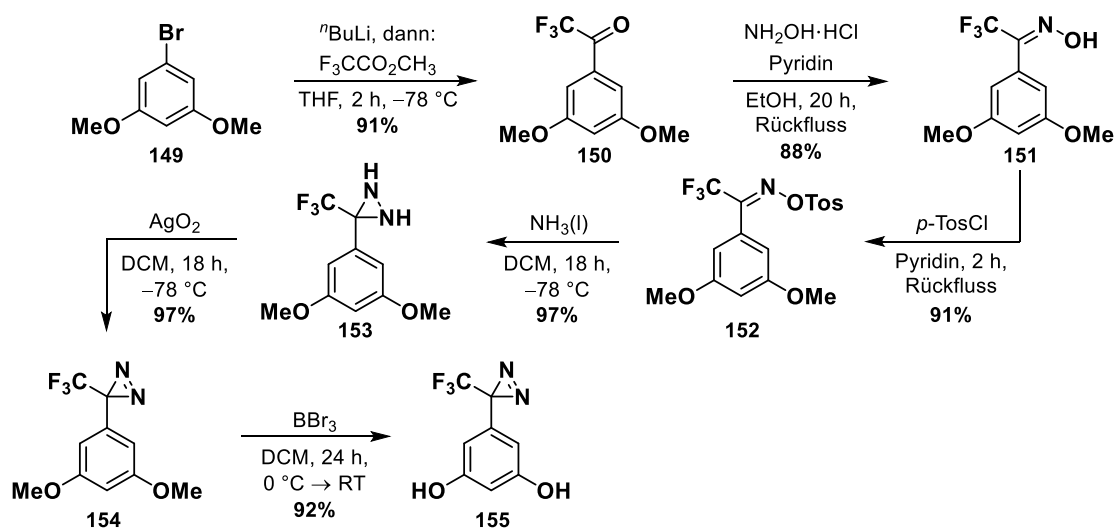
Die vakante Hydroxygruppe von **146** wurde entsprechend der zuvor beschriebenen Vorschrift mit Dibrom-PEG<sub>4</sub>-Linker **145** verethert (Schema 26). Nun war es möglich, Benzophenon-derivat **147** äquimolar in die CuAAC mit Makrolacton **126** einzusetzen und den Brom-Substituenten in der resultierenden Verbindung direkt im Anschluss ohne vorherige Aufarbeitung durch Natriumazid zu substituieren. Die Benzophenon-Photoaffinitätssonde **148** wurde auf diese Weise erfolgreich hergestellt und nach präparativer HPLC als Reinsubstanz erhalten.



**Scheme 26** – Synthese der Benzophenon-Photoaffinitätssonde **148** über das asymmetrisch-funktionalisierte Benzophenon-Label **147**.

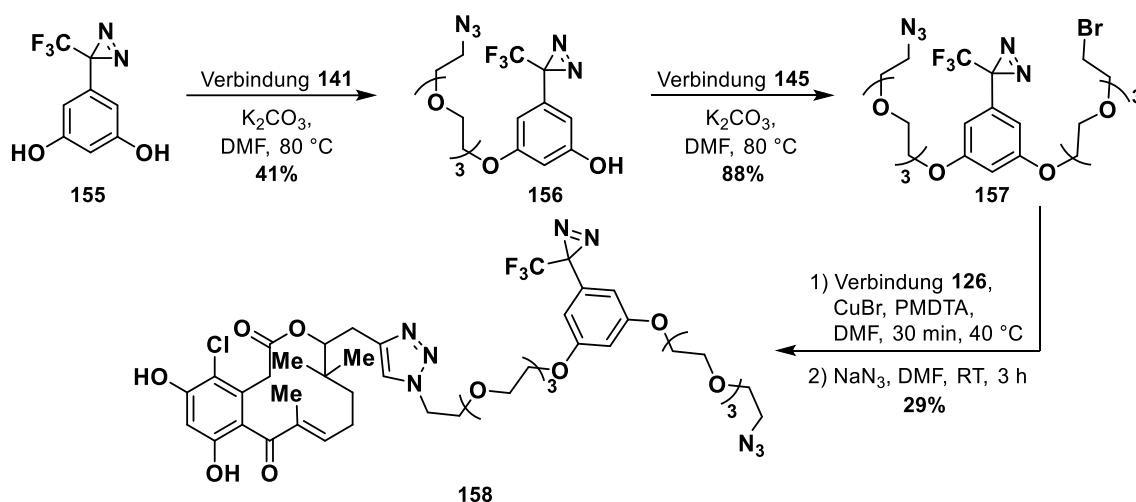
### 3.1.3.2 Synthese der Diazirin-Photoaffinitätssonde

Die Synthese von 5-(3-(Trifluormethyl)-3*H*-diazirin-3-yl)benzen-1,3-diol (**155**) wurde im Rahmen der Bachelorarbeit von [REDACTED] im Arbeitskreis *Opatz* (Johannes Gutenberg-Universität Mainz) durchgeführt (Schema 27). Die Sequenz zur Herstellung von 3-Trifluormethyl-3-phenyldiazirinen, welche 1980 von *Brunner* erdacht und von *Tomohiro* und *Hatanaka* an speziell dieser Verbindung teilweise bereits umgesetzt wurde, ging von 1-Brom-3,5-dimethoxybenzol (**149**) aus und bestand aus einer Lithierung mit darauffolgender Acylierungsreaktion mit Methyltrifluoracetat, Umsetzung zum Oxim **151** und anschließender Tosylierung, welche in einer



**Scheme 27** – Synthese von 5-(3-(Trifluormethyl)-3*H*-diazirin-3-yl)benzen-1,3-diol **155** nach *Tomohiro* und *Hatanaka*, modifiziert und durchgeführt im Rahmen der Bachelorarbeit von [REDACTED] im Arbeitskreis *Opatz* (Johannes Gutenberg-Universität Mainz).

hervorragenden Ausbeute von 73% über drei Stufen verlief.<sup>[64a, 141]</sup> Ebenso gelang die Diazirinbildung zu **154** nach der Behandlung mit Ammoniak und Oxidation mit Silberoxid mit 97%iger Ausbeute. Bei der abschließenden Methyletherspaltung mit Bortribromid konnte nach erheblicher Verlängerung der Reaktionszeit und Erhöhung der Reaktionstemperatur die Zielverbindung **155** in einer Ausbeute von 92% erhalten werden, womit diese sechsstufige Synthese eine hervorragende Gesamtausbeute von 63% aufwies. In der weiteren Sequenz konnten die gewonnenen Erkenntnisse aus der Benzophenon-Photoaffinitäts-sonden-Synthese zur asymmetrischen Funktionalisierung der phenolischen Hydroxylgruppen erneut angewendet werden (Schema 28). So wurde Verbindung **155** zuerst einseitig mit Brom-PEG<sub>4</sub>-Azid-Linker **141** und im Anschluss mit Dibrom-PEG<sub>4</sub>-Linker **145** verethert. Auch hier wurde direkt nach CuAAC mit Makrolacton **126** der Brom-Substituenten durch Azid substituiert, sodass am Ende der zuvor vorgestellten Sequenz Diazirin-Photoaffinitäts-sonde **158** erhalten wurde.



**Schema 28** – Synthese von Diazirin-Photoaffinitäts-sonde **158** ausgehend von **155**.

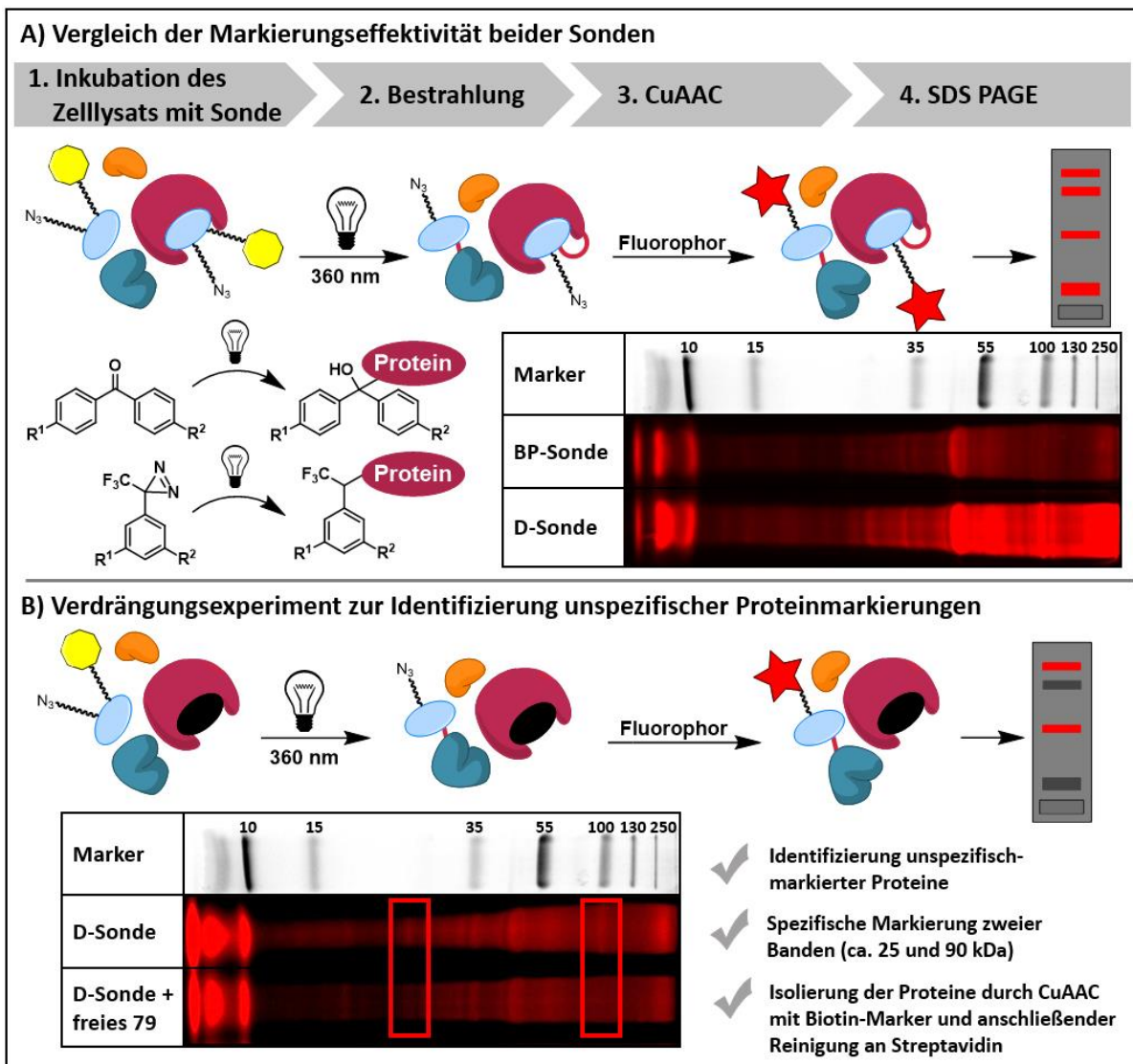
Die beiden so hergestellten Sonden **148** und **158** wurden anschließend für molekularbiologische Untersuchungen an die Arbeitsgruppe von [REDACTED] (Technische Universität Kaiserslautern) versendet.

### 3.1.3.3 Ergebnisse der molekularbiologischen Untersuchungen mit Photoaffinitäts-sonden

In diesem Abschnitt wird eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Kooperation mit der Arbeitsgruppe von [REDACTED] (Technische Universität Kaiserslautern) gezeigt, mit dem Ziel ein vollständiges Bild dieser Forschungsk Kooperation abzubilden.

In der Vorbereitung auf die Photoaffinitätsmarkierungsexperimente wurde zunächst überprüft, welcher der beiden synthetisierten Sonden **148** und **158** (Kapitel 3.1.3.1 und 3.1.3.2) die

besseren Bindungseigenschaften zeigte. Dazu wurde eine Mischung des durch TGF- $\beta$ 1 induzierten Beas-2b Zelllysats zusammen mit der jeweiligen Sonde 30 Minuten inkubiert und dann mit Licht einer Wellenlänge von ca. 360 nm bestrahlt (Abbildung 17, A). Die entstandene Mischung der nun kovalent gebundenen Proteine konnte dann in einer CuAAC mit Alkin-funktionalisiertem AlexaFluor 647 fluoreszenzmarkiert und mittels SDS-PAGE aufgetrennt werden. Die so erhaltenen Gelbilder sind ebenfalls in Abbildung 17, A dargestellt. Aus diesen Versuchen ging hervor, dass beide Sonden kovalent an Proteine zu binden vermochten. Da die Banden mit der Diazirin-Sonde **158** jedoch deutlich intensiver waren und einen eindeutigeren Vergleich lieferte, erschien diese zuverlässiger für die Bestimmung des spezifischen Bindungsproteins und wurde deshalb in den Folgeexperimente verwendet.



**Abbildung 17** – Versuche zum Vergleich des Bindungsvermögens der synthetisierten Benzophenon-Photoaffinitätssonde **148** (BP-Sonde) und der Diazirin-Photoaffinitätssonde **158** (D-Sonde). Gelbilder wurden von [redacted] (Technische Universität Kaiserslautern) angefertigt.

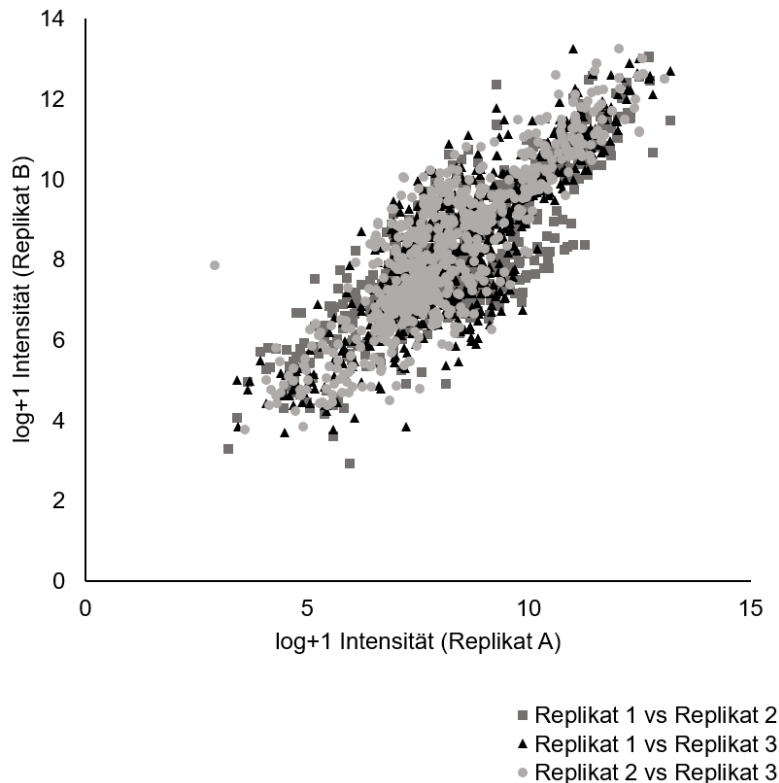
In einem zweiten Versuch wurde dem oben beschriebenen Versuchsansatz vor der Bestrahlung ein Überschuss an freiem 14-Deoxy-14-methyloxacyclododecindion **79** zugesetzt (Abbildung 17, B). Dabei wurden die PAL-funktionalisierten Moleküle aus den Bindetaschen der Zielproteine verdrängt und eben diese waren nach CuAAC und SDS PAGE nicht mehr als Banden auf dem Gel erkennbar. Unspezifisch gebundene Proteine zeigten weiterhin eine Bande. Auf diese Weise ließen sich die spezifisch markierten Proteine von unspezifisch markierten unterscheiden. Beim Vergleich der Gelbilder lässt sich in der zweiten Spur (D-Sonde + freies **79**) das Fehlen zweier Banden im Bereich von ca. 90 kDa und ca. 25 kDa feststellen.

Um nun die Proteine, zu denen diese Banden gehörten, identifizieren zu können, wurden diese in einem weiteren Versuch nach dem Photolabeling durch CuAAC an Alkin-funktionalisierte Agarosepartikel gebunden, welche zusätzlich mit dem durch Hydrazin spaltbaren 1-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohex-1-yliden)ethyl (Dde) funktionalisiert waren. Die gelabelten Proteine wurden durch diverse Waschschriffe gereinigt und konnten anschließend durch Hydrazin-Zugabe eluiert und massenspektrometrisch untersucht werden. Tabelle 3 zeigt die nach T-Test basierter Signifikanzanalyse identifizierten Proteine, die im Verdrängungsexperiment signifikant weniger durch die Diazirin-Photoaffinitätssonde **155** markiert wurden.

**Tabelle 3** – Auflistung der nach T-Test basierter Signifikanzanalyse identifizierten Proteine durch Photoaffinitätsmarkierung.

Proteinbezeichnung	<i>M</i> (kDa)	Proteinbezeichnung	<i>M</i> (kDa)
Desmoplakin (DP)	331.77	Heat shock protein HSP 90-alpha (Hsp90α)	84.66
Fatty acid-binding protein 5 (E-FABP)	15.16	Lysine-specific demethylase 3B (KDM3B)	191.58
Heat shock protein 90 (Hsp90β)	83.26	1-Acyl-sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase alpha (1-AGPAT 1)	31.72
Endoplasmin (GRP-94)	92.47	Elongation factor 1-alpha 1 (EF-1-alpha-1)	50.14
Putative endoplasmin-like protein (Hsp90B2P)	45.86	Putative elongation factor 1-alpha-like 3 (EF-1-alpha-like 3)	50.19
Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)	22.59		

Um eine Aussage über die Reproduzierbarkeit dieses Experiments und damit über seine Qualität treffen zu können, wurden Korrelationskoeffizienten nach *Pearson* berechnet (Abbildung 18).



**Abbildung 18** – Korrelation der drei gemessenen Replikate (██████████, Technische Universität Kaiserslautern). Proteinintensitäten wurden  $\ln(x+1)$ -transformiert und je zwei Replikate gegeneinander aufgetragen. Um die Korrelation der Intensitäten zwischen Replikaten zu ermitteln, wurde der Korrelationskoeffizient nach *Pearson* bestimmt, wobei ein Wert von 1 eine perfekte Korrelation und ein Wert von 0 eine fehlende Korrelation beschreibt.

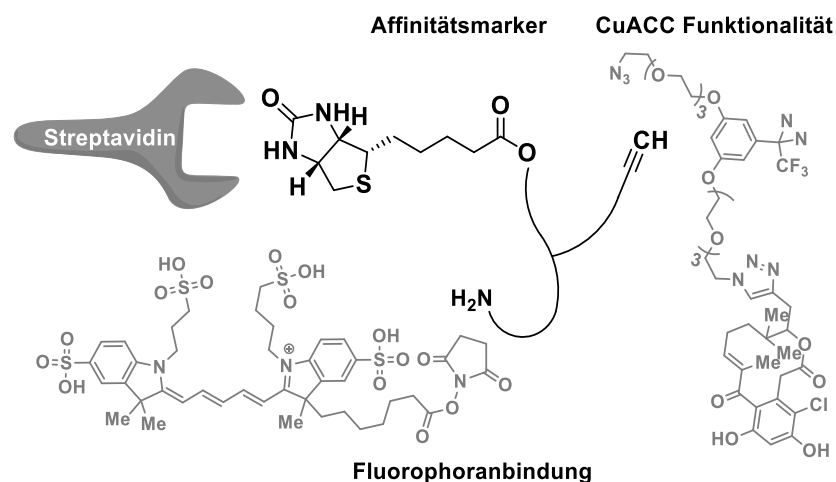
Es zeigt sich, dass die Replikate in diesem Versuch Korrelationskoeffizienten mittlerer Größe aufwiesen, was eine deutlich höhere Reproduzierbarkeit im Vergleich zu den affinitätschromatographischen Experimenten anzeigt (siehe Kapitel 3.1.2.2).

Auffällig war, dass bei diesen Experimenten andere mögliche Zielproteine identifiziert wurden als in den *Pulldown*-Assays. Aufgrund der besseren Reproduzierbarkeit sind die Ergebnisse der Photoaffinitätsmarkierung belastbarer, dennoch wurden weitere Möglichkeiten der aktivitätsbasierten Proteinidentifizierung diskutiert, bevor Untersuchungen an isolierten Proteinen angestellt werden sollten. Unter diesen Optionen war der Einsatz einer trifunktionalen Sonde, deren Synthese im folgenden Kapitel vorgestellt wird.

### 3.1.4 Einsatz einer trifunktionalen Sonde zur Identifizierung der biologischen Targets

Trifunktionale Sonden enthalten neben einer Funktionalität, die der Anreicherung von Zielproteinen im Medium dient, weiterhin eine visualisierende Komponente in Form eines Fluorophors und eine weitere funktionelle Gruppe, über welche die Sonde an dem interessierenden Molekül angebracht werden kann. Die gleichzeitige Applikation eines Affinitätsmarkers und eines Fluorophors in einer trifunktionalen Sonde wurden im aktivitätsbasierten Proteom-Profilung in mehreren Fällen erfolgreich eingesetzt.<sup>[142]</sup> Eine wichtige Voraussetzung für die Anwendbarkeit ist außerdem die Möglichkeit einer kovalenten Anbindung der Sonde an die Zielproteine, so dass die Sonde unter den denaturierenden Bedingungen der SDS-PAGE an den Proteinen haften bleibt. Aus diesem Grund werden trifunktionale Sonden oft auch mit einer photolabilen Gruppe ausgestattet.<sup>[48c]</sup>

Im vorliegenden Fall erschien es am günstigsten, auf der bereits synthetisierten Diazirin-Photoaffinitätssonde **158** aufzubauen und eine daran „clickbare“, trifunktionale Sonde zu synthetisieren (Abbildung 19). Eine Biotin-Einheit würde die Reinigung der Proteine an Streptavidin ermöglichen und als fluoreszierende Komponente sollte erneut AF647 dienen, da es bereits in den vorherigen biomolekularen Versuchen eingesetzt wurde und so ein besserer Vergleich möglich wäre. Der Farbstoff ist als NHS-Ester kommerziell verfügbar, weswegen in der trifunktionalen Sonde neben der Alkin- noch eine Amino-Gruppe benötigt wurde. Als Linker sollten wieder PEG<sub>4</sub>-Ketten zum Einsatz kommen, da sie die Sonde hydrophiler machen würden und so die Gefahr unspezifischer Proteinbindungen geringgehalten werden könnte.

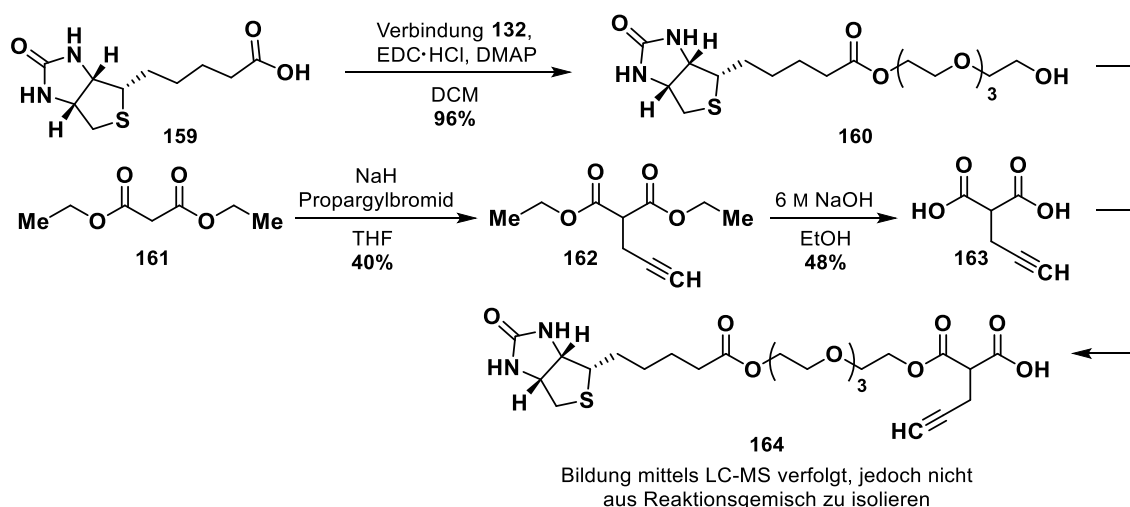


**Abbildung 19** – Planung einer trifunktionalen Sonde mit Möglichkeiten zur Anbindung eines Azids mittels CuAAC, eines Fluorophors über Amin/NHS-Substitution und zur Anlagerung an Streptavidin über eine Biotin-Einheit.

### 3.1.4.1 Synthese der trifunktionalen Sonde

Im ersten Schritt wurde D-Biotin (**159**) mit TEG (**132**) in einer *Steglich*-Veresterung umgesetzt (Schema 29). Zwar bildete sich das gewünschte Produkt **160**, welches massenspektrometrisch detektiert werden konnte, jedoch wäre eine säulenchromatographische Trennung an Kieselgel aufgrund der sehr ähnlichen Retentionsfaktoren des Produkts und des entstandenen Harnstoffderivats nur unter sehr hohem Aufwand möglich. Gleichzeitig wurde ein unvollständiger Umsatz der eingesetzten Substanzen beobachtet, weshalb die Reaktion in einem zweiten Versuch mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid (EDC·HCl) wiederholt wurde. Bei der Reaktionskontrolle mittels LC-MS konnte hierbei eine vollständige Transformation zum gewünschten Ester **160** verfolgt werden. Bei der Reinigung der Rohmischung zeigte sich, dass auch das im Überschuss eingesetzte TEG ein ähnliches Laufverhalten wie das Produkt aufwies, es konnte jedoch durch den Einsatz eines entsprechend langen Chromatographierohrs erfolgreich vom Produkt **160**, welches so in einer Ausbeute von 96% erhalten wurde, getrennt werden.

Als Alkin-funktionalisiertes Element wurde zunächst ein Inkorporieren von Propargylmalonat (**163**) angestrebt, da es sich nach zwei Standardoperationen synthetisieren ließ und dadurch kostengünstig zu erhalten war (ebenfalls Schema 29). Propargylmalonsäurediethylester (**162**) wurde durch Destillation nach Alkylierung von Malonsäurediethylester (**161**) erhalten und konnte anschließend zu **163** verseift werden. Im Folgenden wurde Verbindung **160** mit Propargylmalonsäure (**163**), welches in fünffachem Überschuss eingesetzt wurde, um eine beidseitige Veresterung zu vermeiden, umgesetzt. Zwar konnte die Bildung des gewünschten Produkts mittels LC-MS verfolgt werden, bei der Reinigung musste jedoch festge-

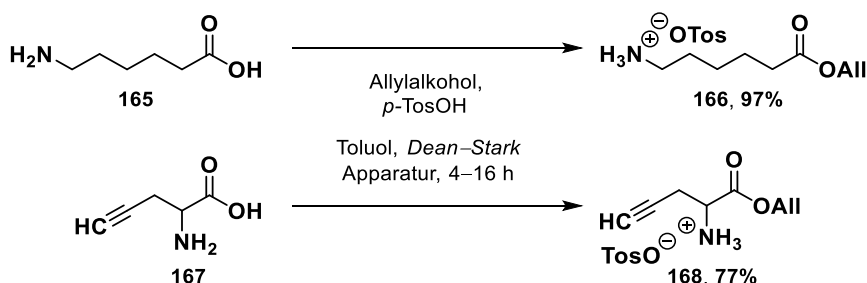


**Schema 29** – Erster Versuch der Synthese einer trifunktionalen Sonde ausgehend von D-Biotin (**159**) und Malonsäurediethylester (**161**).



stellt werden, dass es zu polar war, um vom Kieselgel eluiert werden zu können. Da die Verbindung keine aromatische Komponente aufwies, war eine Reinigung an einer Umkehrphase wie C<sub>18</sub>-funktionalisiertem Kieselgel unpraktisch, weshalb die Strategie zur Synthese der trifunktionalen Sonde überdacht wurde. Es wurde entschieden, dass anstelle der PEG<sub>4</sub>-Einheit  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure (**165**) als Linker zum Einsatz kommen sollte. Dieses wurde von *Galons* erfolgreich in der Targetidentifizierung eingesetzt und würde aufgrund seiner geringeren Polarität den Einsatz weniger polarer Laufmittel bei der Reinigung erlauben.<sup>[143]</sup> Deshalb wurde  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure (**165**) nach einer Vorschrift von *Kunz* zum Tosylat des entsprechenden Allylesters **166** umgesetzt (Schema 30).<sup>[144]</sup> Dieser Ester ist im Anschluss, wie bereits unter Kapitel 3.1.1.2 beschrieben, in einer besonders milden Methode der Allylübertragung auf ein *scavenger*-Molekül unter Einsatz von Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, ebenfalls nach einer Vorschrift von *Kunz*, wieder zu spalten.<sup>[132]</sup>

Weiterhin wurde entschieden, dass die Einheiten durch Amid- anstelle von Estergruppen verknüpft werden sollten, da die Sonde so bei Kontakt mit Zellysate eine höhere Stabilität gegenüber den dort herrschenden proteolytischen Bedingungen aufweisen würde. Aus diesem Grund bot sich Propargylglycin als Alkin-funktionalisierter Kern des Konstrukts an. Kommerziell erworbenes L-Propargylglycin (**167**) wurde entsprechend der zuvor beschriebenen Vorgehensweise nach *Kunz* umgesetzt und als Tosylat des Allylesters **168** erhalten.

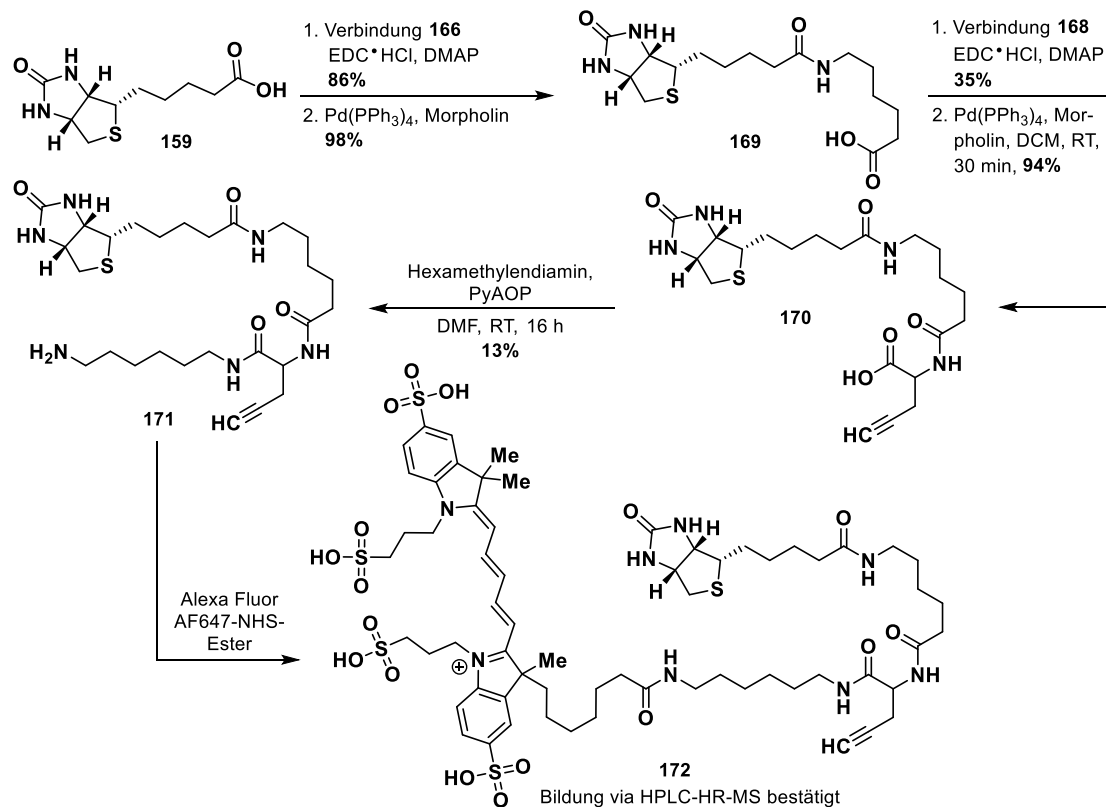


**Schema 30** – Synthese der Tosylate von  $\epsilon$ -Aminocaprinsäureallylester (**166**) und L-Propargylglycinallylester (**168**).

Das Tosylat des  $\epsilon$ -Aminocaprinsäureallylesters (**166**) konnte in einer EDC·HCl-unterstützten Reaktion mit D-Biotin (**159**) zum entsprechenden Amid umgesetzt werden (Schema 31). Dieses wurde im Anschluss verseift. Das Produkt **169** ließ sich durch Waschen der Rohmischung mit DCM gut reinigen, da es sich als einzige Reaktionskomponente nicht darin löste. Eine chromatographische Reinigung der Verbindung **169** war aufgrund ihrer hohen Polarität nicht möglich. Auf dieselbe Weise wurde im Folgenden die Propargylglycin-Einheit **168** angebracht: Nach EDC-vermittelter Reaktion mit Carbonsäure **169** zum Amid und Palladium(0)-katalysierter Allylspaltung wurde **170** erhalten.

Da zum Anbringen des Alexa Fluor AF647-NHS-Esters eine endständige Aminogruppe benötigt wurde und bereits festgestellt worden war, dass PEG-Einheiten die Polarität des Moleküls zu weit erhöhen würden, wurde die Kette im nächsten Schritt mit Hexamethyldiamin verlängert. An dieser Stelle musste auf 7-Azabenzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinphosphonium-hexafluorophosphat (PyAOP) als Kupplungsreagenz zurückgegriffen werden, da unter Verwendung von EDC·HCl keine Reaktion erfolgte. Hexamethyldiamin wurde im Überschuss eingesetzt, um eine beidseitige Amidbildung eines Moleküls zu vermeiden. Das Produkt **171** wurde nach präparativer HPLC in einer Ausbeute von 3.6% über fünf Stufen erhalten.

Da das Fluorophor wegen der hohen Gefahr des Photobleachings erst kurz vor ihrem Einsatz im Proteinmarkierungsexperiment an der Sonde **171** angebracht werden sollte, wurden beide Substanzen einzeln versandt. Zuvor wurde jedoch getestet, ob sich das Konjugat aus beiden Substanzen vorstellungsgemäß bildete. Dazu wurde **171** in Methanol gelöst und 1  $\mu$ L wurde zu 1  $\mu$ L einer Lösung von AF647-NHS in Acetonitril gegeben. Die Lösung wurde 15 min stehen gelassen, danach konnte die Masse des Zielmoleküls **172** mittels hochauflösender HPLC-MS (berechnet für **[172]<sup>+</sup>**:  $m/z = 1405.5257$ , gefunden  $m/z = 1405.5228$ ) nachgewiesen und die gewünschte Reaktion bestätigt werden.



**Schema 31** – Synthese der trifunktionalen Sonde **171** ausgehend von D-Biotin (**159**) in einer Ausbeute von 3.6% über fünf Stufen, sowie Testreaktion zum AF647-markierten Konjugat.

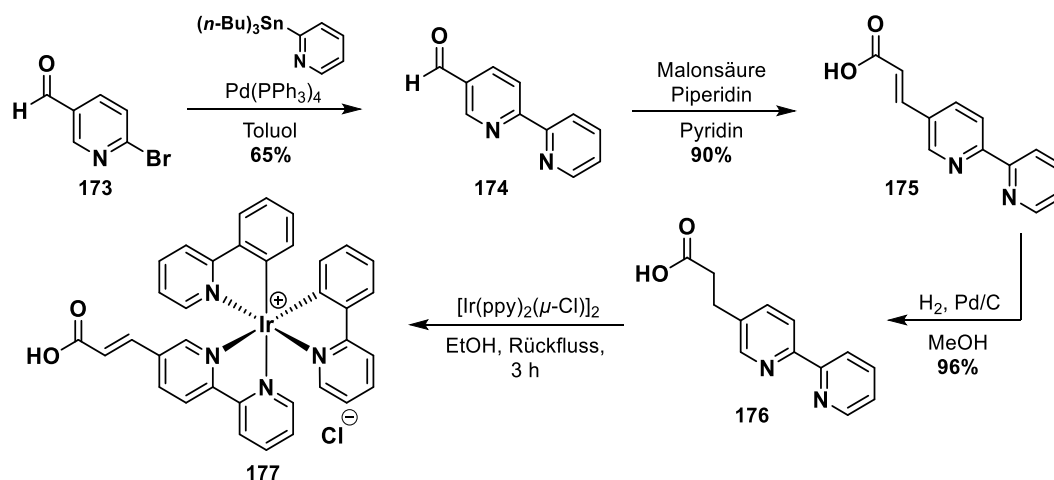
Die trifunktionale Sonde **171** und AF647-NHS-Ester wurden für die molekularbiologischen Untersuchungen an die Arbeitsgruppe von [REDACTED] (Technische Universität Kaiserslautern) versendet. Die Experimente waren jedoch zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit noch nicht abgeschlossen und sind deshalb nicht dargestellt.

### 3.1.5 Synthese eines Iridium-Komplexes zur Verwendung als Fluoreszenzmarker in biologischen Markierungsexperimenten

In diesem Teil der Arbeit sollte ein fluoreszierender Iridium(III)-Komplex für den Einsatz in biomolekularen Markierungsexperimente hergestellt werden. Die meisten Iridium(III)-Komplexe, die bisher in biologischen Bildgebungsverfahren eingesetzt wurde, sind strukturell als monokationische  $[\text{Ir}(\text{N}\Lambda\text{C})_2(\text{N}\Lambda\text{N})]^+$ -Komplexe mit zwei negativ geladenen cyclo-metallisierenden Liganden (NAC) und einem neutralen Diimin-Liganden (NAN) konzipiert worden. Diese Komplexe weisen aufgrund ihrer formal positiven Ladung, welche die Anziehung der Komplexe durch negativ geladene Zelloberflächen ermöglicht, und ihrer ligandenkontrollierten Lipophilie, welche die Diffusion in das Zytoplasma erleichtert, eine hohe zelluläre Aufnahmeeffizienz auf.<sup>[145]</sup> Da sich kationische Iridium(III)-Komplexe unkompliziert aus dem kommerziell erhältlichen Dimer Bis- $[\mu\text{-chloro-bis-(2-phenylpyridinato-}C^2,M)\text{-iridium(III)}]$  herstellen lassen, musste lediglich ein geeigneter Diimin-Ligand und dessen Synthese erdacht werden.

#### 3.1.5.1 Synthese von Diimin-Liganden

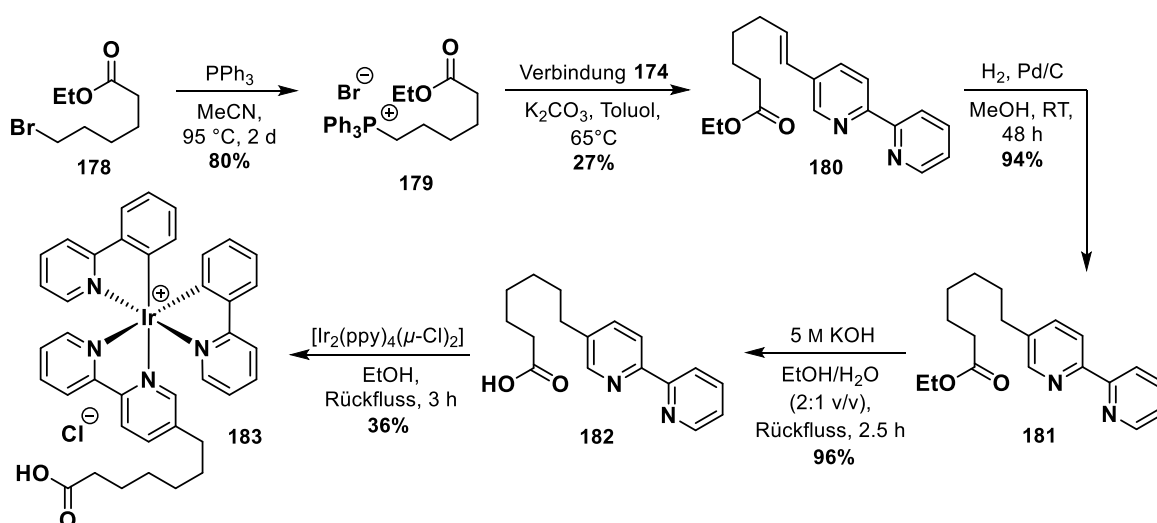
In einer ersten Synthese wurde ausgehend von 6-Bromnicotinaldehyd (**173**) zunächst durch eine *Stille*-Kupplung mit Tri-*n*-butylstannyl-2-pyridin Bipyridylcarbaldehyd **174** dargestellt (Schema 32). Nach einer Aldolkondensation entsprechend der *Knoevenagel-Doebner*-Variante und anschließender Hydrierung der Doppelbindung wurde die gewünschte Bipyridylpropansäure **176** in einer Ausbeute von 56% erhalten. Auffällig war, dass im zugehörigen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{DMSO-}d_6$ ) kleine Signalgruppen vorhanden waren, deren chemische Verschiebung auf die Präsenz einer Doppelbindung hindeuteten und mit den Signalen der vorherigen Stufe überein-



**Schema 32** – Dreistufige Synthese des Liganden **176** ausgehend von 6-Bromnicotinaldehyd (**173**) mit einer Gesamtausbeute von 56%.

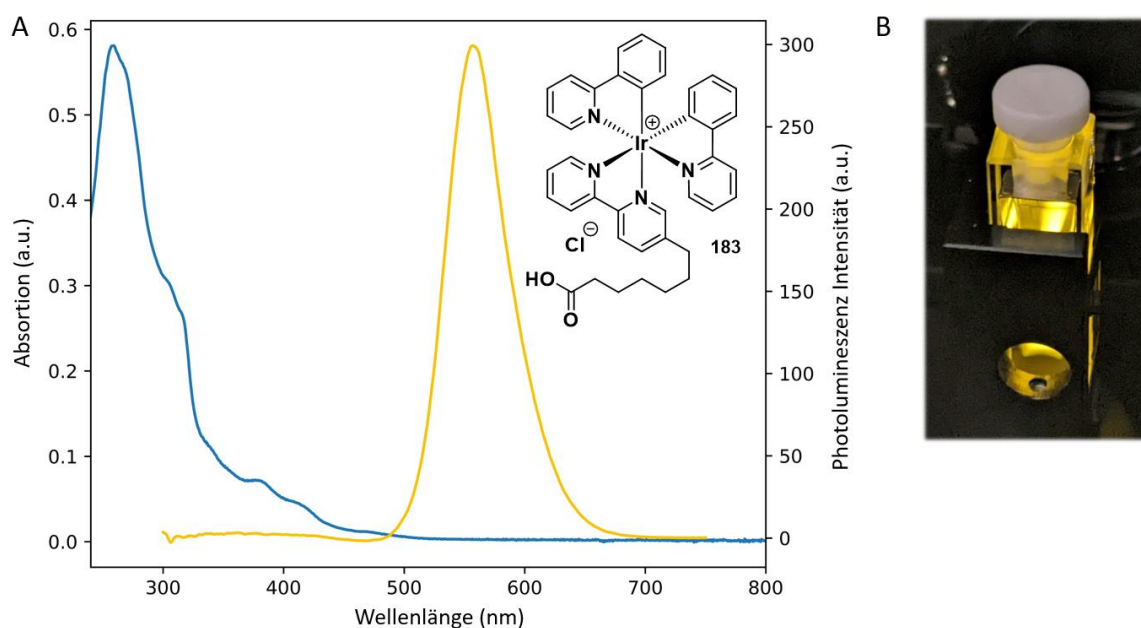
stimmten. Da jedoch vor Reaktionsabbruch eine vollständige Hydrierung der Substanz mittels LC-MS beobachtet wurde, lag die Vermutung nahe, dass es sich nicht um Verunreinigungen durch nicht-umgesetztes Startmaterial handelte, sondern dass das Produkt zur Oxidation neigte. Durch Messung der NMR-Spektren in MeOD-d<sub>4</sub> konnte die Oxidation zunächst unterdrückt werden. Das Problem trat jedoch erneut auf, als der Iridium-Komplex mit dem Liganden **176** hergestellt werden sollte. Bei der Reaktionskontrolle mittels LC-MS ließ sich zwar die Bildung eines neuen Komplexes verfolgen, jedoch konnte lediglich das Molekulargewicht des Komplexes **177** mit dem oxidierten Liganden **175** detektiert werden. Es wurde vermutet, dass die Neigung des Bipyridylliganden **176** zur Rückbildung der Doppelbindung in der Ausbildung eines energetisch günstigeren, konjugierten Systems begründet lag.

In einem zweiten Ansatz sollte deshalb die aliphatische Kette zwischen der Carbonsäure- und der Bipyridylgruppe verlängert werden (Schema 33). Dies gelang, indem Bipyridylcarbaldehyd **174** in einer *Wittig*-Reaktion mit Phosphonium-Salz **179**, welches zuvor aus 6-Bromhexansäureethylester (**178**) durch Substitution mit Triphenylphosphin hergestellt worden war, umgesetzt wurde. Das entstandene Olefin **177** ließ sich problemlos in hohen Ausbeuten reduzieren und basisch verseifen, wodurch der gewünschte Ligand **179** erhalten wurde. Diese Verbindung erwies sich erwartungsgemäß als oxidationsstabil und bildete mit [Ir(ppy)<sub>2</sub>(μ-Cl)]<sub>2</sub> einen stabilen Komplex **180**. Bei der Reinigung fiel auf, dass die Verbindung auf Silica nicht stabil war, sich jedoch mittels präparativer HPLC isolieren ließ. Ihre hohe Stabilität in wässriger Umgebung unterstrich ihre Eignung als Fluoreszenzmarker für biochemische Anwendungen, da derartige Experimente häufig in wässriger Umgebung durchgeführt werden müssen.



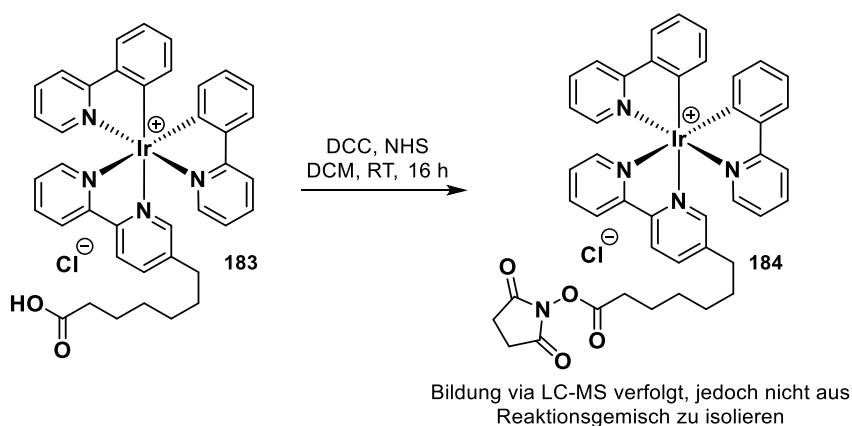
**Schema 33** – Synthese des Ir(III)-Komplexes **183** ausgehend von 6-Bromhexansäureethylester (**178**) in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 7%.

Die photophysikalischen Eigenschaften des Ir(III)-Komplexes **183** wurden bei einer Konzentration von  $3 \cdot 10^{-5}$  M in Acetonitril untersucht (Abbildung 20). Der Komplex zeigt intensive Absorptionsbanden bei 250–420 nm, die dem gemischten ligandenzentrierten Übergang, dem Ligand-zu-Ligand-Ladungstransfer (LC) und dem Singulett- und Triplett-Metall-zu-Ligand-Ladungstransfer ( $^1\text{MLCT}$  und  $^3\text{MLCT}$ ) zugeordnet werden können. Nach Anregung bei 258 nm zeigte der Komplex eine gelb-phosphoreszierende Emission mit einem Maximum bei 580 nm.



**Abbildung 20** – A) Absorptions- (blau) und Fluoreszenzspektrum (gelb) des Ir(III)-Komplexes **183** (MeCN,  $3 \cdot 10^{-5}$  M). B) Foto der phosphoreszierenden Verbindung in der Küvette nach Anregung bei 258 nm (Foto: Johannes Rucker).

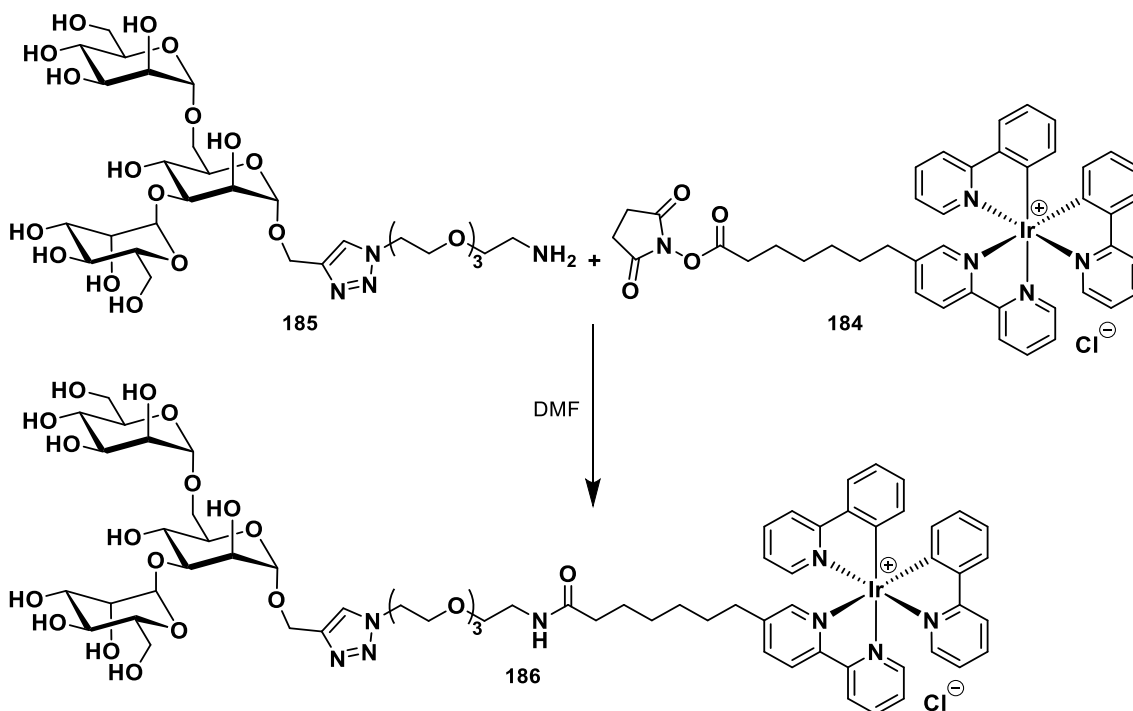
Da dieser Komplex im Bereich der Biomolekülmarkierung eingesetzt werden sollte, muss er mit geeigneten reaktiven Gruppen, wie z.B. Aminen, leicht umzusetzen sein. Um eine möglichst Reaktanden-arme Konjugation zu ermöglichen, sollte der entsprechende NHS-Aktivester hergestellt werden (Schema 34). NHS-Ester haben sich in diesem Bereich etabliert, obwohl sie



**Schema 34** – DCC-vermittelte Bildung des Aktivesters **184**.

in wässriger Umgebung rasch hydrolysieren, da sie mit Aminen, also gleich mit mehreren Aminosäureresten in Proteinen, zuverlässig reagieren.<sup>[146]</sup> Die DCC-vermittelte Veresterung des Komplexes **183** mit NHS zum Aktivester **184** konnte mittels LC-MS verfolgt werden. Die Reinigung des Produkts **184** gestaltete sich jedoch schwierig, da der Komplex auf der Normalphase zerfiel und der NHS-Ester auf der Umkehrphase hydrolysierte, bevor er isoliert werden konnte. Auf eine Reinigung dieser Verbindung wurde deshalb verzichtet.

In Studien von trimannosylierten Polyetherlipiden und ihrer liposomalen Formulierung vor dem Hintergrund ihrer möglichen Eignung als Wirkstofftransportsysteme wurde festgestellt, dass sich diese Verbindungen im Vergleich zu nichtmannosylierten Polyetherlipiden zunehmend in Milz, Leber und BM anreicherten. Diese Beobachtung wurde darauf zurückgeführt, dass Trimannose **185** als aktive Targeting-Einheit durch *DC-specific ICAM-3 grabbing nonintegrin*-Rezeptoren (DC-SIGN-Rezeptoren) erkannt, gebunden und anschließend von den DC-SIGN-tragenden, dendritischen Zellen aufgenommen wird. Im Zuge dieser Experimente wurde auch eine Bindung an andere Immunzelltypen wie Makrophagen festgestellt. Da diese, ebenso wie die dendritischen Zellen, eine starke endozytisch-phagozytäre Kapazität aufweisen, sollte überprüft werden, ob Trimannose-markierte Verbindungen von diesem Zelltyp ebenfalls aufgenommen werden. Um gleichzeitig die Funktionalität des Iridium(III)-Fluoreszenzfarbstoffs **183** zu testen, sollte dieser an eine von [REDACTED] (Johannes Gutenberg-Universität Mainz) synthetisierte Trimannose **185** angehängt werden (Schema 35).



**Schema 35** – Synthese der Ir(III)-markierten Trimannose **186**.

Die direkte EDC·HCl-vermittelte Umsetzung der Trimannose **185** mit der freien Carbonsäure des Ir-(III)-Komplexes **183** war nicht erfolgreich, die gewünschte Verbindung **186** konnte jedoch in Zusammenarbeit mit [REDACTED] und [REDACTED] mit dem Rohprodukt der NHS-aktivierten Verbindung **184** in DMF hergestellt werden.

Die Ir(III)-markierte Trimannose **186** wurde an die Arbeitsgruppe von *Matthias Bros* (Unimedizin Mainz) versendet und dort auf ihre Aufnahmefähigkeit durch Makrophagen untersucht. Zuvor wurde das Detektionsvermögen der Verbindung in CD45-positiven (viablen) Leukozyten geprüft und dabei ein dosisabhängiger Anstieg der Fluoreszenzdetektion festgestellt. Durch Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung (*fluorescence-activated cell sorting*, FACS) sollte dann geprüft werden, ob die markierte Trimannose **186** von Makrophagen aufgenommen wird. Die Tests wurde an murinen Knochenmarks-differenzierten, polarisierten M2-Makrophagen durchgeführt, da diese den anzusprechenden Mannoserezeptor auf hohem Niveau exprimieren. Die Aufnahme der Verbindung **186** konnte jedoch nicht festgestellt werden.

### 3.1.5.2 Phenylpyridyl mit Propancarbonsäure

Aus den fehlgeschlagenen Untersuchungen der endozytischen Aufnahme der Ir(III)-markierten Trimannose-Verbindung **186** ergab sich die Frage, ob die positive Ladung des Komplexes für die Aufnahme hinderlich war. Während kationische Iridium(III)-Komplexe als bildgebende Reagenzien bereits ausgiebig untersucht worden sind, sind elektronisch neutrale Iridium(III)-Komplexe für das *Bioimaging* aufgrund ihrer ineffizienten zellulären Internalisierung relativ selten. So haben beispielsweise Studien von *Zhou* gezeigt, dass Zellen, die mit den kationischen Komplexen behandelt wurden, eine viel intensivere intrazelluläre Phosphoreszenz zeigen als Zellen, die mit neutralen Analoga inkubiert wurden, was auf eine bevorzugte zelluläre Aufnahme der kationischen Verbindungen hindeutet.<sup>[145b]</sup> Diese Tendenz wurde jedoch bisher nur für die passive Diffusion über Zellmembranen festgestellt, während für den Fall der endozytischen Internalisierung von Ir(III)-Komplexen zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit noch keine Untersuchungen vorlagen. Aus diesem Grund sollte ein ähnlicher Ir(III)-Komplex mit neutraler Ladung synthetisiert werden. Ein geeigneter Phenylpyridyl-Ligand wurde ausgehend von 6-Bromnicotinaldehyd (**173**) hergestellt (Schema 36). Dieses wurde zunächst in eine *Knoevenagel-Doebner*-Kondensation zu Verbindung **187** transformiert, welche dann in einer *Suzuki*-Kupplung mit einer Ausbeute von 82% zur Acrylsäure **188** umgesetzt werden konnte. Die anschließende Hydrierung ergab den gewünschten Phenylpyridyl-Liganden **189**. Der geplante neutrale Iridium-Komplex ließ sich jedoch unter den etablierten



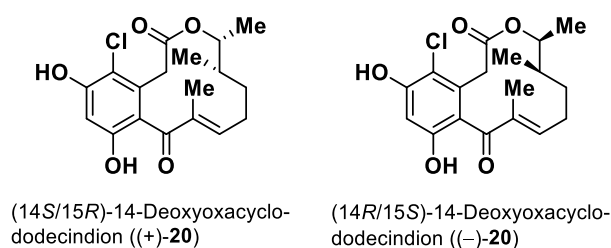


## 3.2 Erweiterung der Substanzbibliothek

### 3.2.1 Experimente zur enantioselektiven Darstellung von 14-Deoxyoxacyclododecindion

Die zwölfgliedrigen Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs faszinieren nicht nur aufgrund ihrer herausragenden biologischen Aktivität, sondern auch wegen ihrer ungewöhnlichen dreidimensionalen, L-förmigen Struktur, bei der der aromatische Resorcin-Teil auf Grund der hohen Ringspannung, welche dem Vorhandensein von sechs  $sp^2$ -Zentren im Zwölfiring resultiert, beinahe perpendicular zum Rest des Moleküls steht. Diese macht die Verbindungen zu einem anspruchsvollen Ziel für Totalsynthesen, gleichzeitig sind diese aber besonders erstrebenswert, da die bisher bekannten Vertreter bei sehr interessanter biologischer Aktivität nur eine sehr schlechte Verfügbarkeit durch Fermentation aufweisen (Kapitel 1.2.1 und 1.2.2).

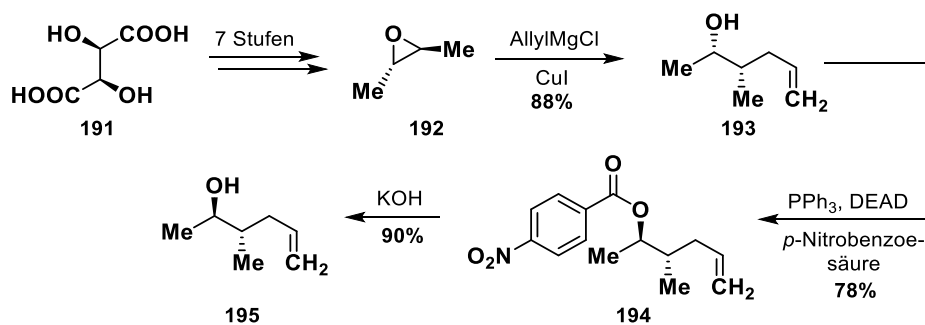
*Tauber* und *Rohr* haben in ihren wegweisenden Arbeiten zur Synthese und biologischen Aktivität von 14-Deoxyoxacyclododecindion (**20**) herausgefunden, dass das natürlich vorkommende Enantiomer ((+)-(14*S*,15*R*)-**20**,  $IC_{50}(\text{STAT6}) = 20 \pm 1 \text{ nM}$ ,  $IC_{50}(\text{Smad2/3}) = 90 \pm 10 \text{ nM}$ ) eine deutlich höhere Aktivität aufweist als das nicht-natürlich vorkommende ((-)-(14*R*,15*S*)-**20**,  $IC_{50}(\text{STAT6}) = 343 \pm 1 \text{ nM}$ ,  $IC_{50}(\text{Smad2/3}) = 2400 \pm 12 \text{ nM}$ ).<sup>[92b]</sup> Demnach kommt der Konfiguration an diesen Positionen eine bedeutende Rolle zu und es wäre effizienter, einen direkt synthetischen Zugang zur Etablierung der korrekten Stereoinformation zu finden, da *Tauber* seinerzeit das Racemat dieser Verbindung hergestellt und anschließend über einen präparativen chiralen HPLC-Lauf getrennt hatte (Kapitel 1.2.2, Schema 6).



**Abbildung 21** – Strukturen des natürlich vorkommenden (14*S*/15*R*)-14-Deoxyoxacyclododecindion ((+)-**20**) und des nicht natürlich vorkommenden (14*R*/15*S*)-14-Deoxyoxacyclododecindion ((-)-**20**).

Der einzige synthetische Zugang zu Oxacyclododecindion-typischen Makrolactonen wurde jedoch in eben diesen Studien etabliert. Alle darauffolgenden Arbeiten gingen von strukturell sehr ähnlichen drei Bausteinen aus und die TFA/TFAA induzierte *Friedel–Crafts*-Acylierung hat sich bis zu diesem Zeitpunkt als einzig erfolgreiche Methode zum Ringschluss des Zwölfirings herausgestellt. Für eine stereoselektive Synthese wären lediglich die in Frage stehenden Stereozentren des Hexandiol-Bausteins aufzubauen, was Gegenstand dieses Kapitels ist.

Verbindung **195**, die nach Hydroborierung mit 9-BBN zum Anti-*Markownikow*-Produkt den von *Tauber* verwendeten Alkohol **72** (Kapitel 1.2.2, Schema 6) enantioselektiv liefern würde und deshalb zu diesem Vorhaben geeignet wäre, wurde von *Kociński* bereits in drei Stufen aus (2*S*,3*S*)-2,3-Dimethyloxiran **192** hergestellt (Schema 37).<sup>[148]</sup> Nach Cu(I)-katalysierter Ringöffnung mit Allylmagnesiumchlorid folgte eine *Mitsunobu*-Inversion des oxygenierten Stereozentrums, um Alkohol **195** zu erhalten.



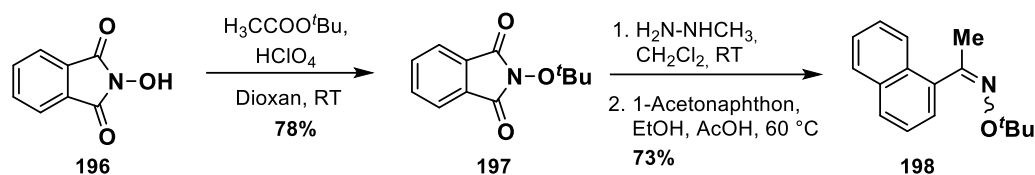
**Schema 37** – Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Methylhex-5-en-2-ol (**195**) nach *Kociński*.<sup>[148]</sup> DEAD: Diethylazodicarboxylat.

Da (2*S*,3*S*)-2,3-Dimethyloxiran (**192**) jedoch nicht kommerziell erhältlich ist, sondern in sieben Stufen aus L-(+)-Tartrat (**191**) hergestellt werden muss, sollten unter diesem Kapitel effizientere Syntheserouten zur Etablierung der beiden Stereozentren untersucht werden.

### 3.2.1.1 Synthese und Verwendung eines chiralen *Weinreb*-Amids als Auxiliär

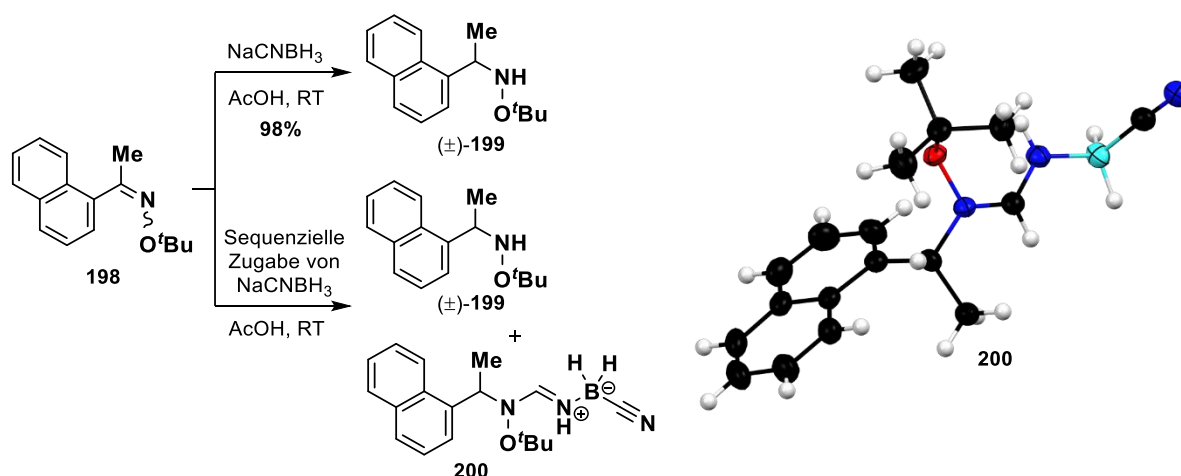
Als erster Ansatz sollte in diesem Projekt zur Herstellung von Alkohol **195** ein chirales *Weinreb*-Auxiliär, welches erstmals durch *Davies* dargestellt wurde, verwendet werden.<sup>[149]</sup> Der Vorteil dieser Synthese wäre, dass das Auxiliär nach der Abspaltung der erdachten Verbindung wiederzuverwenden wäre, wodurch sich die Synthese formal verkürzen würde und deutlich effizienter wäre als die *Kociński*-Synthese.

Die Reproduktion dieser Synthese wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls im Arbeitskreis *Opatz* (Johannes Gutenberg-Universität Mainz) durchgeführt. Zuerst wurde das zur stereoselektiven Synthese verwendete *Weinreb*-Auxiliär (+)-**199** in einer vierstufigen Synthese hergestellt. Dazu wurde im ersten Schritt *N*-Hydroxyphthalimid (**196**) mit *tert*-Butylacetat unter Anwesenheit von Perchlorsäure zu *N-tert*-Butyloxyphthalimid (**197**) umgesetzt und in einer Ausbeute von 78% isoliert (Schema 38). Das entsprechende Amin wurde anschließend in einer Hydrazinolyse freigesetzt und direkt mit 1-Acetonaphthon zu Oxim **198** umgesetzt.



**Schema 38** – Synthese von 1-Acetylnaphthalen-*O*-*tert*-butylloxim (**198**).

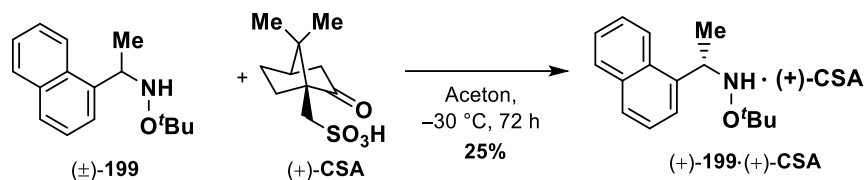
Die anschließende Reduktion des Oxims **198** erfolgte nach einer Vorschrift von *Breit* bei Raumtemperatur mit Natriumcyanoborhydrid (Schema 39), wobei das Racemat des gewünschten Amins ((±)-**199**) mit einer Ausbeute von 98% isoliert wurde.<sup>[150]</sup> Es ist zu beachten, dass erhebliche Mengen des in Schema 39 dargestellten Nebenprodukts **200** erhalten werden, wenn das Reduktionsmittel sehr langsam (je ein Äquivalent pro Tag über vier Tage) zugegeben wurde. Hierbei handelte es sich um eine Organoborverbindung, deren Struktur mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls aufgeklärt werden konnte. Hierbei hatte statt einer bloßen Reduktion der Imin-Bindung zusätzlich eine Cyanid-Insertion stattgefunden. Ein möglicher Mechanismus hierfür wurde 2011 von *Fernández-Bolaños* postuliert, als er eine ähnliche Entdeckung bei der Reduktion von β-halogenierten *O*-Methylacetaldehydoximen gemacht hat.<sup>[151]</sup> Bis heute scheinen diese Beispiele und das hier gezeigte die einzigen zu sein, die bisher für eine derartige Reaktion dokumentiert wurden und es bleibt zu prüfen, ob aus dieser Entdeckung ein präparativer Nutzen gezogen werden kann.



**Schema 39** – Reduktion des Oxims **198** mit Natriumcyanoborhydrid zu ((±)-*N*-1-(1'-Naphthyl)ethyl-*O*-*tert*-butylhydroxylamin ((±)-**199**) und Nebenreaktion zur Organoborverbindung **200**, sowie dessen Molekülstruktur im Festkörper (Mercury, Ellipsoide mit 70% Wahrscheinlichkeit, C: schwarz, H: hellgrau, O: rot, N: blau, B: cyan).

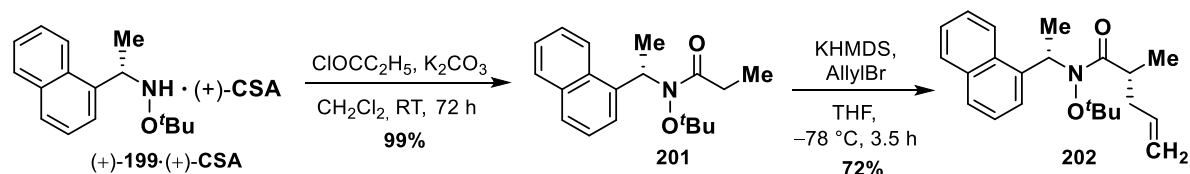
Die Racematspaltung von ((±)-**199**) erfolgte durch Kristallisation (Schema 40) mit enantiomerenreiner Camphersulfonsäure (CSA). Zum Fällen des für die weitere Synthese benötigten (*S*)-*N*-1-(1'-Naphthyl)ethyl-*O*-*tert*-butylhydroxylamins ((+)-**199**) wurde die Mischung mit (+)-CSA versetzt und für 72 h auf  $-30\text{ °C}$  gekühlt. Das entsprechende (+)-Camphersulfonat

(+)-**199**·(+)-**CSA** fiel als farbloser, kristalliner Feststoff aus und konnte filtriert werden. Die Originalsynthese konnte mit einer Gesamtausbeute von 14% über vier Stufen reproduziert werden, der spezifische Drehwert stimmte mit dem der Literatur überein (Schema 40).



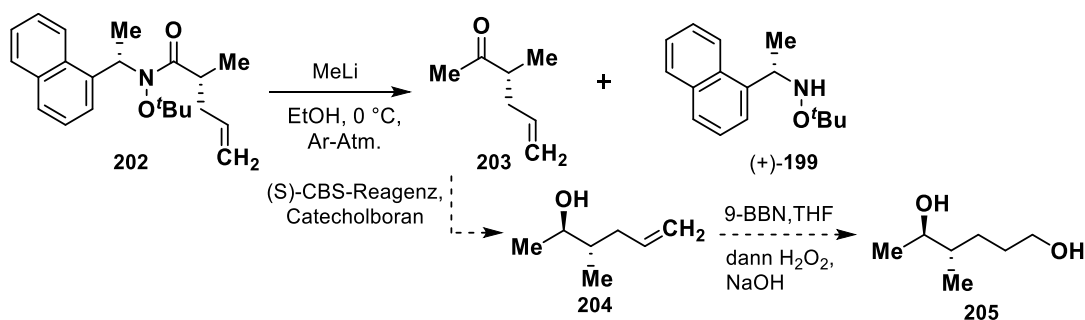
**Schema 40** – Deracemisierende Kristallisation von (*S*)-*N*-1-(1'-Naphthyl)ethyl-*O*-*tert*-butylhydroxyl-amin-(1''*S*)-(+)-camphersulfonat (+)-**199**·(+)-**CSA**.

Das hergestellte Auxiliar (+)-**199** konnte nun in der stereoselektiven Synthese von Alkohol **205** verwendet werden. Dazu wurde im ersten Schritt *Weinreb*-Auxiliar (+)-**199**·(+)-**CSA** mit Propionylchlorid zu Propanamid **201** umgesetzt (Schema 41). Im zweiten Schritt wurde das Amid **201** diastereoselektiv in  $\alpha$ -Stellung zum Amid **202** alkyliert. Der spezifische Drehwert dieser Verbindung entspricht mit  $-5.4$  nahezu exakt dem Wert, den *Davies* für das Enantiomer von **202** erhalten hatte ( $+5.1$ ), jedoch mit umgekehrten Vorzeichen.<sup>[149]</sup>



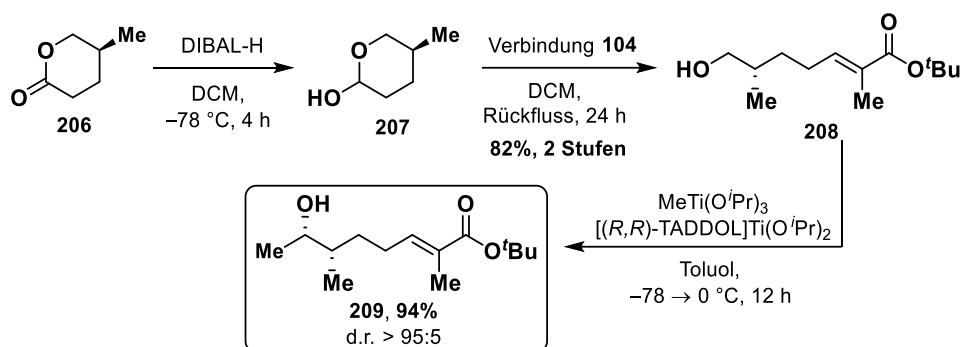
**Schema 41** – *N*-Acetylierung zur Darstellung von **201** und diastereoselektive Alkylierung mit Allylbromid zu Amid **202**. KHMDS: Kaliumhexamethyldisilazid.

Zuletzt wurde das alkylierte Amid **202** durch eine Amidspaltung mit Methylolithium zu (*R*)-3-Methylhex-5-en-2-on **203** transformiert (Schema 42). Da diese Reaktion zunächst im kleinen Maßstab durchgeführt wurde, konnten nur geringe Mengen an Keton **203** isoliert werden, was insbesondere der hohen Flüchtigkeit der Verbindung geschuldet war. (+)-**199** wurde aus der Reaktionsmischung zurückgewonnen.



**Schema 42** – Abspaltung des Ketons **203** mit Methylolithium, sowie geplante Syntheseschritte zu Alkohol **205**. CBS: Corey-Bakshi-Shibata.

Bevor jedoch die Reaktion im größeren Maßstab wiederholt werden konnte, um die letzten beiden geplanten Stufen der Synthese umzusetzen, publizierte *Jiang* eine enantioselektive Synthese von (+)-Deoxyoxacyclododecindion ((+)-**20**), bei der ein geeigneter Alkohol **209** in nur drei linearen Stufen aus dem in der industriellen Synthese einiger Steroidhormone anfallenden Abfallprodukt (*S*)-5-Methyltetrahydropyran-2-on (**206**) synthetisiert wurde (Schema 43).<sup>[134]</sup>



**Schema 43** – Synthese von (6*S*,7*S*,2*E*)-7-Hydroxy-2,6-dimethyloct-2-en-*tert*-butylester (**209**) nach *Jiang*.<sup>[134]</sup>

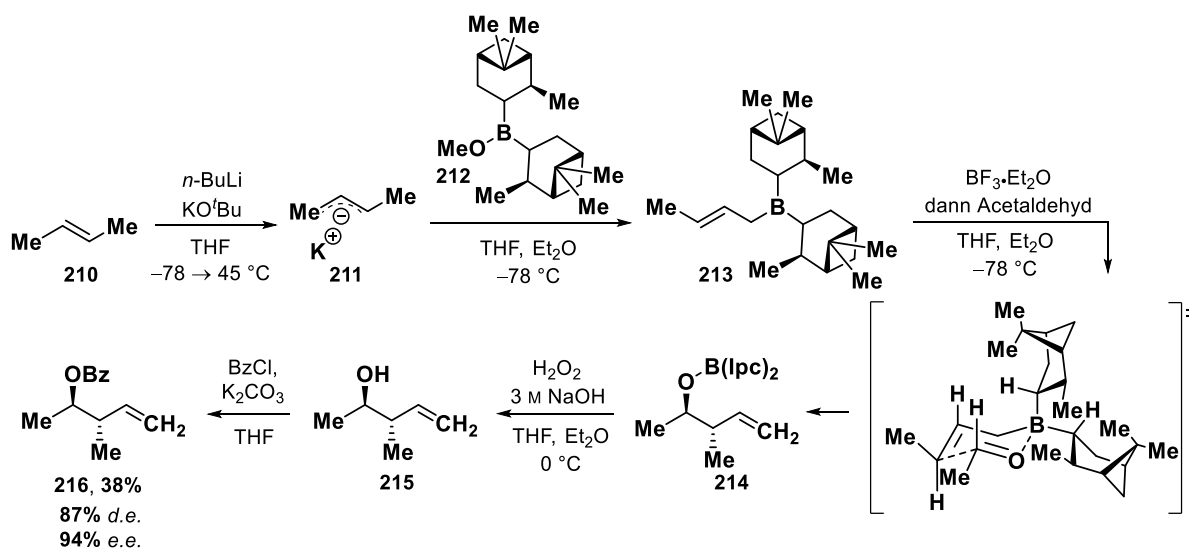
Da die geplante *Weinreb*-Amid-Route, selbst wenn die ersten vier Stufen der Auxiliarsynthese aufgrund der Möglichkeit des Auxiliärrecyclings nicht miteinbezogen werden, fünf Stufen beinhaltet, wurde ein neuer Ansatz erdacht. Denn obwohl Verbindung **206** ein Abfallprodukt der Industrie ist, war es zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit bei nur einem Anbieter kommerziell erhältlich (*BLDPharm*, 580€/g). Für die publizierte Synthese zur enantioselektiven Darstellung von (+)-Deoxyoxacyclododecindion ((+)-**20**) wurde es von den Autoren aus Sarsasapogenin nach einer Vorschrift von *Tian* hergestellt.<sup>[134]</sup> Das Ziel war deshalb, eine konkurrenzfähige Synthese zu finden, die von besser verfügbaren und kostengünstigeren Chemikalien ausgeht.

### 3.2.1.2 Studien über die *Brown*-Crotylierung zum simultanen Aufbau zweier Stereozentren

Eine Möglichkeit, beide fragile Stereozentren von Alkohol **72** in einer Stufe herzustellen, wurde von *Brown* in seinen wegweisenden Studien zur Crotylierung von Aldehyden unter Zuhilfenahme von Diisopinocampheylboranen etabliert.<sup>[152]</sup> Da die dabei entstehende Doppelbindung entweder durch Hydroformylierung oder durch Metathese mit Acrolein ebenfalls zu einem geeigneten Alkohol-Baustein umgesetzt werden könnte, wurde dieser Ansatz für das Vorhaben als geeignet befunden.

Dazu wurde zunächst *trans*-Buten (**210**) bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  kondensiert und in THF gelöst (Schema 44). Dieses wurde mit *Schlossers* Base deprotoniert um Kalium-(*E*)-crotylat (**211**) zu erzeugen. (–)

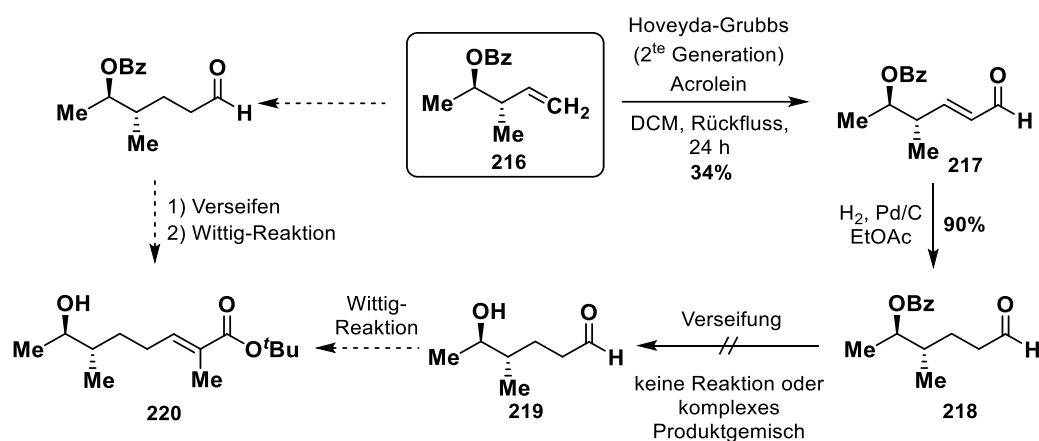
Methoxydiisopinocampheylboran (**212**) wurde der Lösung zugegeben, wonach sich der sogenannte „at-Komplex“ bildete. Selbiger spaltete bei Behandlung mit Bortrifluorid-Etherat unter Bildung von Crotyldialkylboran **213** die Methoxygruppe ab. Dieses wurde sofort mit Acetaldehyd versetzt, wobei sich über einen sesselartigen Übergangszustand **214** bildete. Durch Aufarbeitung mit basischer Wasserstoffperoxid-Lösung wurde **215** erhalten, welches *in situ* mit Benzoylchlorid verestert wurde. Dieses Vorgehen hatte den Vorteil, dass **215** direkt mit einer für die weitere Umsetzung benötigten Schutzgruppe versehen wurde und **216** gleichzeitig weniger flüchtig und aufgrund der Aromatizität der Benzoyl-Schutzgruppe unter UV-Licht sichtbar war. Ester **216** wurde in 87%igem Diastereomenüberschuss (bestimmt aus dem Diastereomenverhältnis im  $^1\text{H-NMR}$ ) und in 90%igem Enantiomenüberschuss (bestimmt mittels analytische chirale HPLC) mit einer Ausbeute von 38% erhalten.



**Schema 44** – Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Methylpent-4-en-2-ol (**215**) in einer Crotylierung von Acetaldehyd im Sinne einer *Brown-Crotonylierung* nach einer Vorschrift von *Arndt* und *Waldmann*.<sup>[152-153]</sup>

Von Verbindung **216** ausgehend gab es verschiedene Möglichkeiten der Syntheseführung. Denkbar war einerseits eine Hydroformylierungsreaktion, bei der direkt der  $\text{C}_6$ -Baustein entstünde, welcher zur anschließenden *Wittig*-Reaktion benötigt wurde (Schema 45). Da zu diesem Zeitpunkt weder Synthesegas noch ein geeigneter Rhodium-Katalysator verfügbar waren, wurde stattdessen auf eine Sequenz bestehend aus Olefin-Metathese mit Acrolein und anschließender Hydrierung der Doppelbindung zurückgegriffen. Da auf diese Weise der gleiche Baustein **220** wie nach einer Hydroformylierung erhalten werden würde, konnte so die Durchführbarkeit der Route getestet werden, ohne dass die Materialien für eine klassische Hydroformylierung angeschafft werden mussten. Die Metathese erwies sich allerdings als wenig effizient, obwohl einige Bedingungen getestet wurden. Die höchste erreichte Ausbeute betrug 65% in einem kleinen Maßstab, in einem größeren Ansatz fiel die Ausbeute jedoch auf 34%. Dennoch wurde Aldehyd **217** im Anschluss hydriert, wobei die Reaktion nur in

Ethylacetat erfolgreich war. Die Verseifung zu **219** war jedoch unter verschiedenen Bedingungen nicht erfolgreich. Unter den milden *Zemplén*-Bedingungen trat weder bei Raumtemperatur,<sup>[154]</sup> noch bei 60 °C oder dem Zusatz von Pyridin eine Reaktion ein und unterer harscheren Bedingungen wie der Verwendung verdünnter Natronlauge als Base wurde ein komplexes Reaktionsgemisch erhalten, was vermutlich auf eine Beteiligung der Aldehydfunktion zurückzuführen war. Es wäre möglich gewesen, die *Wittig*-Olefinierung vor der Verseifung durchzuführen, allerdings wäre in diesem Fall in der folgenden Verseifung die Schutzgruppe der Carbonsäure ebenfalls hydrolysiert worden und hätte in einem zusätzlichen Schritt reinstalled werden müssen. Aus diesen Gründen wurde die Synthese an dieser Stelle unterbrochen.



**Schema 45** – Routen zu (6*S*,7*R*,2*E*)-7-Hydroxy-2,6-dimethyloct-2-en-*tert*-butylester (**220**).

Eine denkbare Alternative wäre beispielsweise eine Sequenz bestehend aus *Brown*-Crotonylierung, Hydroformylierung und *Wittig*-Reaktion ohne Schutzgruppenoperationen, womit der benötigte Alkohol **219** in nur drei Stufen aus kommerziell-erhältlichen Materialien herzustellen wäre.

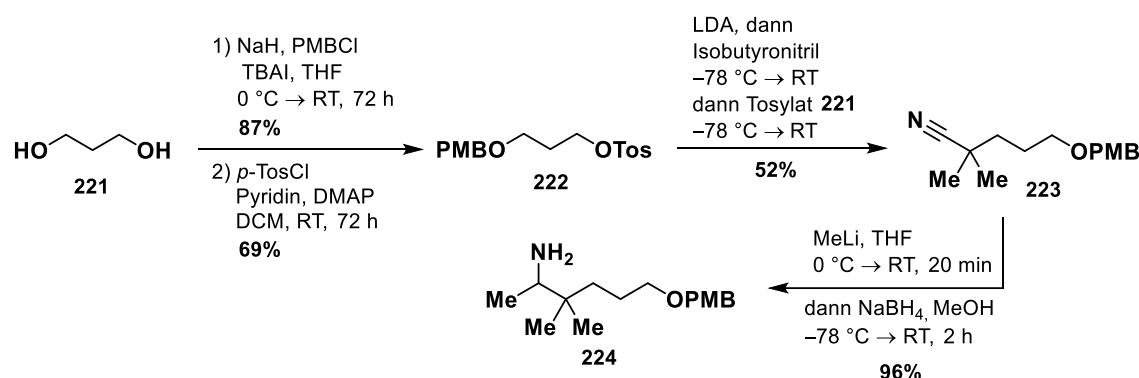
### 3.2.2 Experimente zur Synthese eine Oxacyclododecindion-ähnlichen Makrolactams

In den bisherigen Synthesen von nicht-natürlich vorkommenden Makrolactonen lag das Augenmerk hauptsächlich auf Derivaten, die bei der Bestimmung des Pharmakophors, also der Identifizierung der für die biologische Wirkungen entscheidenden Strukturmerkmalen, hilfreich sein würden. Zusammenfassend kann man über diese Studien sagen, dass die Zielproteine dieser Verbindungen keine weiten Abweichungen von der Originalstruktur erlauben. Interessant wäre, ob die Estergruppe im Zwölfring mit einer Amidgruppe zu ersetzen wäre, was



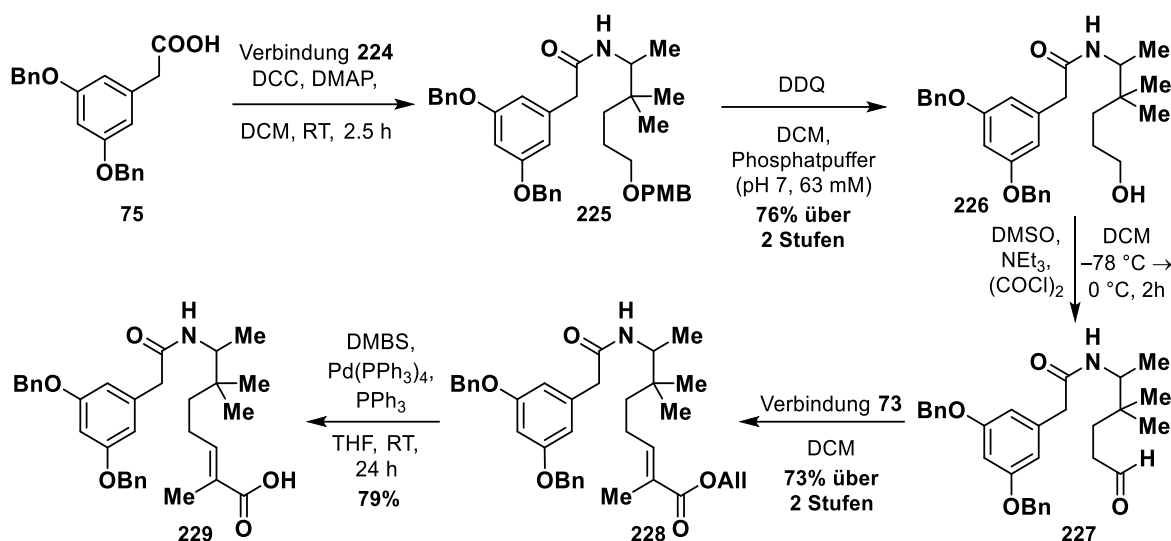
dem Molekül gegenüber Proteasen in Zellen eines lebenden Organismus eine verbesserte Stabilität und somit einer längeren Wirkdauer verleihen könnte.

Dazu würde man anstelle eines Alkohols wie **78** (Kapitel 3.1.1.1) oder **118** (Kapitel 3.1.1.4) ein primäres Amin **224** benötigen (Schema 46). Dazu wurde nach *para*-Methoxybenzyl-Blockierung und Tosylierung von 1,3-Propanediol (**221**) und anschließender Substitution der Tosylat-Gruppe von **222** durch Isobutyronitril der Vorläufer **223** erhalten. Dieser konnte nach Methylierung und unmittelbarer Reduktion des intermediär auftretenden Imins in die Zielverbindung **224** überführt werden.



**Schema 46** – Synthese von Amin **224** ausgehend von 1,3-Propanediol (**221**) in vier Stufen. LDA: Lithiumdiisopropylamid.

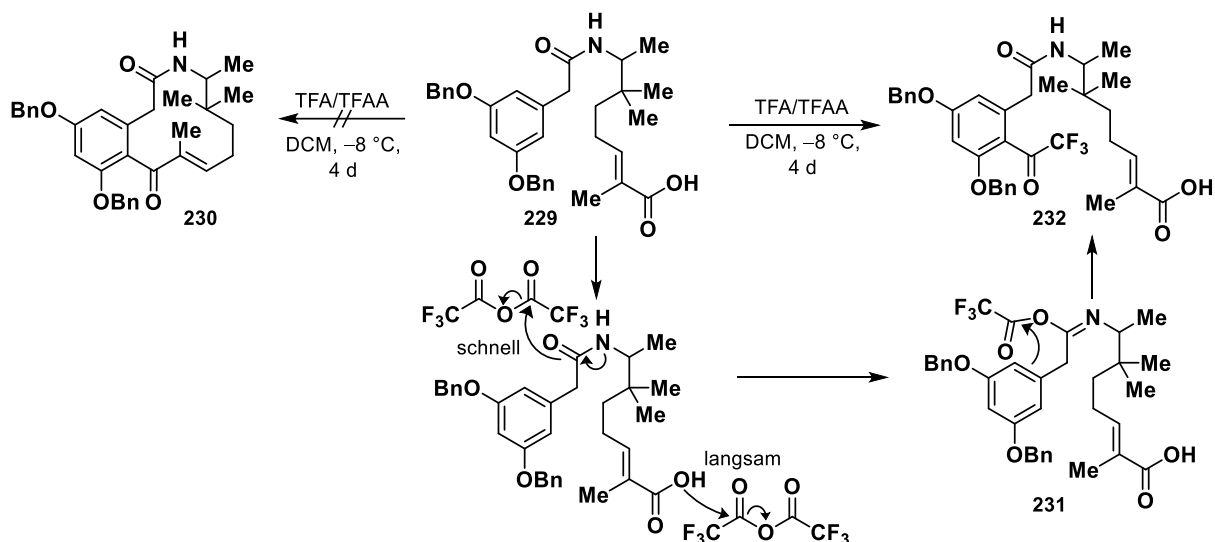
Mit Amin **224** in den Händen konnte die Synthese mit den etablierten Transformationen fortgesetzt werden (Schema 47). Bei der nun folgenden Amidbildung fiel auf, dass die Reaktion, wenn als Reaktionspartner ein Amin anstelle der zuvor verwendeten Alkohole eingesetzt wurde, deutlich schneller beendet war. Da das Produkt **225** den gleichen Retentionsfaktor wie das als Nebenprodukt entstehende Harnstoffderivat besaß und eine vollständige Isolierung durch eine chromatographische Trennung nicht möglich war, wurde die Ausbeute erst nach der PMB-Spaltung mit DDQ berechnet. Die Oxidation zum Aldehyd **227** gelang nicht mit PCC und zunächst auch nicht unter *Swern*-Bedingungen. Stattdessen wurde ein Produkt isoliert, welches einen Sechsring enthielt und nach dem nucleophilen Angriff des Amid-Stickstoffs auf den Carbonyl-Kohlenstoff und anschließender  $\beta$ -Eliminierung der intermediär-resultierenden Hydroxygruppe entstanden sein musste. Diese unerwünschte Reaktion ließ sich jedoch durch konsequentes Kühlen der Oxidationsreaktion, des gewünschten Aldehyd-Produkts und der folgenden *Wittig*-Olefinierung auf 0 °C vollständig unterdrücken. Die nachfolgende Allylsplaltung zu **229** verlief hingegen problemlos.



**Schema 47** – Synthese des Ringschlussvorläufers **229**.

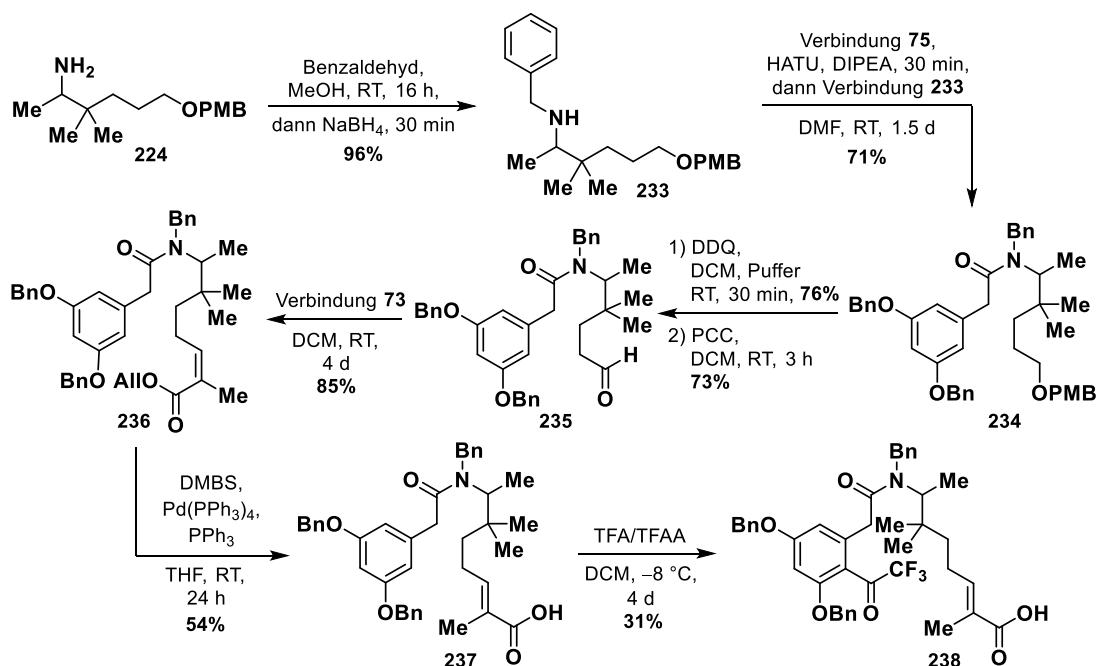
Als die Carbonsäure **229** jedoch den Ringschlussbedingungen ausgesetzt wurde, konnte das gewünschte Produkt **230** nicht detektiert werden. Stattdessen ließ sich als Hauptprodukt eine Verbindung mit dem Molekulargewicht eines Addukts aus dem Startmaterial und einem Trifluoracetyl-Rest ausmachen. Auffällig war auch die kirschrote Farbe der Reaktionslösung, die bei einer erfolgreichen Ringschlussreaktion eher gelblich wäre. Nach Isolation und struktureller Aufklärung des Hauptprodukts wurde erkannt, dass anstelle der Ringschlussreaktion eine nucleophile Substitution des Aromaten zu **232** stattgefunden hatte, bei der eine Trifluoracetyl-Gruppe übertragen worden war. Da diese Art der Reaktion bei den entsprechenden Ester-Verbindungen bislang nicht aufgetreten war, wurde, da diese unverändert aus der Reaktion hervorging, eine Partizipation der Amid-Gruppe unter Durchlaufen einer Zwischenstufe **231** vorgeschlagen (Schema 48). Weiterhin wurde mittels LC-MS das Molekulargewicht eines Dimers detektiert, wie es nach einer zweiten intermolekularen *Friedel-Crafts*-Acylierung zwischen zwei Molekülen von Verbindung **232** entstehen könnte. Diese Beobachtung wies darauf hin, dass eine intermolekulare Reaktion gegenüber einer internen Ringschluss-Reaktion auch bevorzugt wäre, wenn die Trifluoracetyl-Substitution nicht erfolgen würde. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Rotationsbarriere und der Bindungswinkel der Amidbindung keine Ringschlussreaktion erlaubt, selbst wenn die Acylierung unter anderen Bedingungen durchgeführt werden könnte.

Es stand zur Überlegung, ob sich diese unerwünschte Reaktion unterdrücken lassen würde, wenn der dritte Substituent des Stickstoff-Atoms kein Proton wäre. Aus diesem Grund wurde Amin **224** in einer reduktiven Aminierung mit einer Benzyl-Schutzgruppe versehen (Schema 49). Diese würde sich nach einem erfolgreichen Ringschluss gemeinsam mit den *O*-Benzylschutzgruppen spalten lassen. Die gewohnte Sequenz wurde mit dem sekundären



**Schema 48** – Trifluoracetyl-Substitution am aromatischen Ring durch Partizipation der Amid-Gruppe unter Bildung von **232**.

Amin **233** fortgesetzt, wobei sich allerdings die nun folgende Amidierung von Phenyllessigsäure **75** nicht unter *Steglich*-Bedingungen durchführen ließ. Da dieses Verfahren in der vorherigen Synthese erfolgreich angewendet wurde, musste es sich hierbei um ein sterisches Problem handeln. Deshalb wurde an dieser Stelle ein alternatives Protokoll unter dem Einsatz von *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorphosphat (HATU) angewendet und Amid **233** konnte in einer zufriedenstellenden Ausbeute erhalten werden. Da diese Verbindung im Gegensatz zu **227** nicht zur Zyklisierung in der Lage war, ließ sich, nach PMB-Spaltung, PCC für die Oxidation zum Aldehyd **235** verwenden. Die folgenden Transformationen zum Olefin **236** und zur freien Carbonsäure **237** ließen sich, wenn auch mit



**Schema 49** – Synthese eines benzyl-blockierten Ringschlussvorläufers **237** und abschließende Aromatensubstitution zum unerwünschten **238**.

einer leicht verminderten Ausbeute, wie gewohnt durchführen. Der Ringschluss scheiterte jedoch aus den gleichen Gründen, wie zuvor wurde ein Trifluoracetyl-substituierter Aromat **238** erzeugt.

Offenbar war die Fähigkeit des Stickstoffatoms zur Abstraktion eines Protons nicht der ausschlaggebende Faktor bei dieser Reaktion, sondern vielmehr lag es an der Resonanzwechselwirkung des freien Elektronenpaars und dem sich daraus ergebenden  $sp^2$ -Hybridisierungscharakter der Amid-Bindung. Diese kommt wegen des guten Überlapp zwischen dem LUMO des Carbonylkohlenstoffs und dem HOMO des Stickstoffs zustande. Der hypothetische Zwölfring, der bei einem erfolgreichen Ringschluss entstehen müsste, würde demnach nicht nur sechs, sondern formal sieben  $sp^2$ -Zentren beinhalten, was offenbar eine zu große Ringspannung zur Folge hat. Um also die Bildung eines gemischten Anhydrids und somit die Formierung des Makrolactams zu fördern, müsste dieser Überlapp verringert werden, beispielsweise durch die Wahl einer stark elektronenziehenden Schutzgruppe,<sup>[155]</sup> oder indem das Stickstoffatom entweder durch zwei stark elektronegative Substituenten<sup>[156]</sup> oder eine Verbrückung<sup>[157]</sup> in eine pyramidale Konformation gezwungen wird. Da diese Möglichkeiten jedoch einen erheblichen Aufwand bedeuteten, wurde der Ansatz in dieser Arbeit nicht weiterverfolgt.

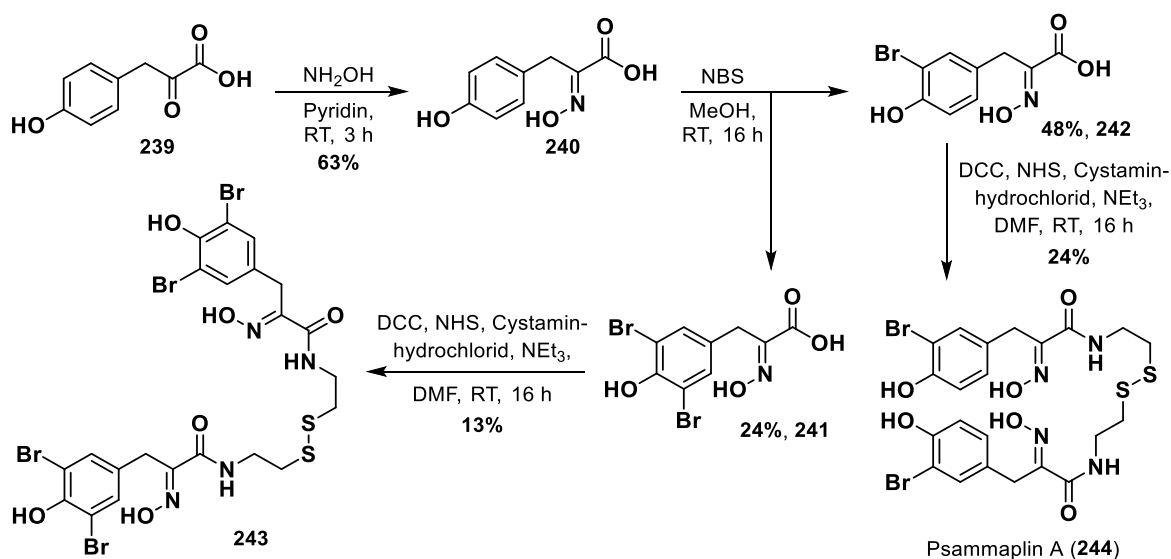
### 3.3 Synthese und Aufklärung von fungalen und marinen Sekundärmetaboliten

#### 3.3.1 Psammaplin B

Meeresschwämme gehören zu den reichhaltigsten Quellen für pharmakologisch wirksame Chemikalien aus Meeresorganismen. So werden jährlich über 200 neue Metaboliten aus Schwämmen isoliert, in ihren Strukturen aufgeklärt und beschrieben.<sup>[158]</sup>

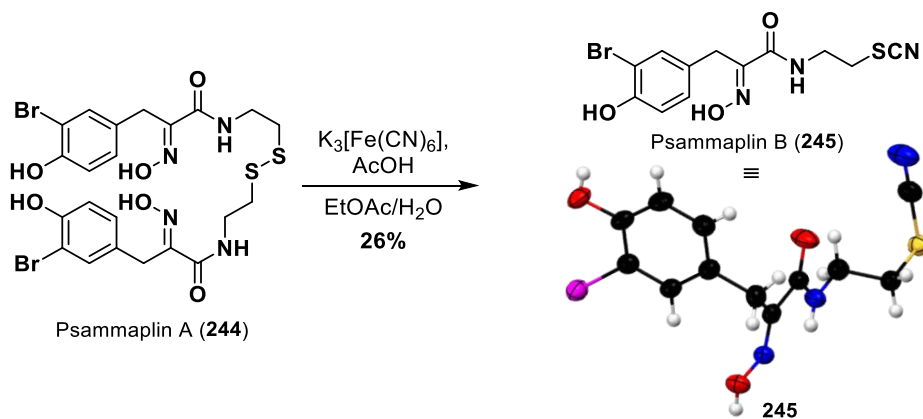
Psammaplin B ist ein Bromtyrosin-Cystein Derivat, was erstmals 1991 von *Crews* aus dem Meeresschwamm der Spezies *Psammaplysilla purpurea* isoliert wurde.<sup>[159]</sup> Sein bekannterer Verwandter, Psammaplin A, ist ein hochaktiver Inhibitor der Histon-Deacetylase (HDAC) und der DANN-Methyltransferase (DNMT) und wurde als partielles Pharmakophor zur Entwicklung des HDAC Inhibitors Dacinostat eingesetzt.<sup>[160]</sup> Psammaplin B selbst ist nur ein moderater Inhibitor der HDAC, weshalb zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit noch keine Anstrengungen unternommen worden waren, die Verbindung totalsynthetisch herzustellen.<sup>[160]</sup> Mit einer von [REDACTED] (Johannes Gutenberg–Universität Mainz) etablierten Methode sollte sie jedoch nach nur einer Transformation aus Psammaplin A darzustellen sein.

Psammaplin A wurde deshalb in Anlehnung an eine dreistufige Synthese von *Sufrin* (2006) hergestellt (Schema 50).<sup>[161]</sup> Während die Transformation von 4-Hydroxyphenylbrenztraubensäure (**239**) zum entsprechenden Oxim **240** problemlos nachvollzogen werden konnte, wurde bei der vorgeschlagenen Bromierung mit Kaliumbromid unter dem Zusatz katalytischer Mengen an Kaliumbromat kein Umsatz erzielt. Der Schritt wurde aus diesem Grund schließ-



**Schema 50** – Synthese von Psammaplin A **243** und 5,5'-Dibrompsammaplin A **244** nach einer modifizierten Synthese von *Sufrin*.<sup>[161]</sup>

lich mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) durchgeführt. Das gewünschte Produkt **241** konnte nach einigen Problemen bei der Aufarbeitung dieser Verbindungen aufgrund ihrer hohen Acidität und Polarität schließlich durch chromatographische Reinigung an C<sub>18</sub>-Kieselgel in einer Ausbeute von 48% erhalten werden. Das dibromierte Nebenprodukt **242** konnte in einer Ausbeute von 13% isoliert werden. Die DCC-vermittelte Kupplung an Cystamin konnte wiederum mit beiden Verbindungen **241** und **242** reproduziert werden, sodass Psammaplin A **243** und 5,5'-Dibrompsammaplin A **244** erhalten wurden. Psammaplin A (**243**) wurde daraufhin in einem zweiphasigen Lösungsmittelgemisch mit der ungiftigen Cyanidquelle K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] unter Zusatz von Essigsäure umgesetzt (Schema 51). Die Produktbildung konnte mittels LC-MS verfolgt werden, sie schritt zwar sehr langsam, dafür aber ohne Nebenproduktbildung fort. Psammaplin B (**245**) konnte schließlich nach chromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 26% isoliert werden. Daraufhin gelang auch die erste zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristallisation dieser Substanz.



**Schema 51** – Synthese von Psammaplin B (**245**) durch eine Methode von [REDACTED], sowie dessen Molekülstruktur im Festkörper (Mercury, Ellipsoide mit 70% Wahrscheinlichkeit, C: schwarz, H: hellgrau, O: rot, N: blau, Br: pink, S: gelb).

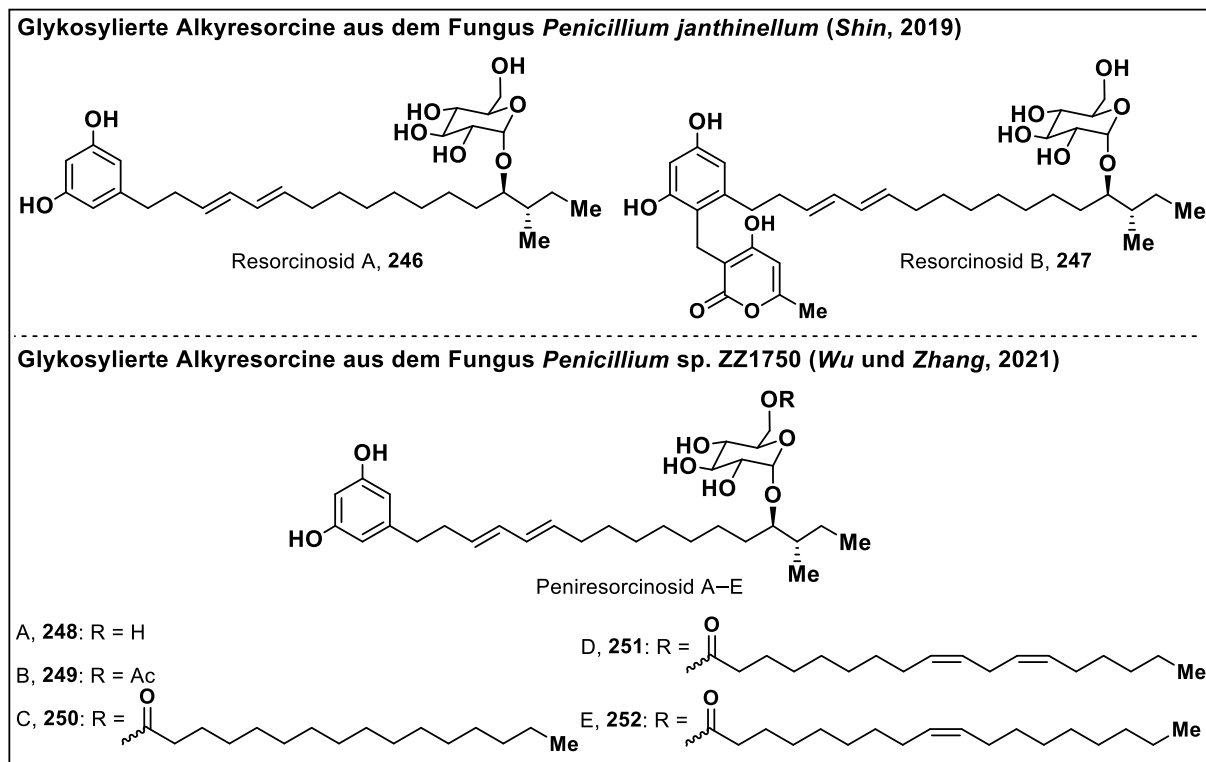
### 3.3.2 Strukturaufklärung dreier Resorcinosid-Verbindungen

Die unter diesem Kapitel aufgeführten Verbindungen wurden von [REDACTED] (Johannes Gutenberg–Universität Mainz) isoliert und ihre Strukturen in Zusammenarbeit mit [REDACTED] (Johannes Gutenberg–Universität Mainz) aufgeklärt.

Alkylresorcine gehören zu einer Familie von Verbindungen, die als phenolische Lipide bezeichnet werden und in zahlreichen Pflanzen, Pilzen und Bakterien zu finden sind. Ihr ubiquitäres Vorkommen lässt vermuten, dass ihre Biosynthese von einer hoch konservierten Enzymgruppe durchgeführt wird.<sup>[162]</sup> Besonders in Getreiden kommen diese Substanzen in größeren Mengen vor, was sie zum Gegenstand eines hochinterdisziplinären Forschungsfeldes zwischen industrieller Chemie, Agrar-, Ernährungs- und biomedizinischen Wissenschaften macht.<sup>[163]</sup> Es ist wahrscheinlich, dass natürlich vorkommende Alkylresorcine und Alkylresorcinderivate in erster Linie eine Rolle in pflanzlichen Abwehrmechanismen spielen, da ihnen eine starke antimikrobielle Aktivität, welche auf wachstumshemmenden Eigenschaften zurückzuführen ist, in einer Vielzahl von *in vitro* Experimenten gegen Bakterien, Pilzen, Protozoen und Parasiten nachgewiesen wurde.<sup>[164]</sup>

Der Sordariomycetes-Pilz *Neonectria ditissima* ist ein bekannter Krankheitserreger, der insbesondere Apfelbäume befällt und dabei Baumkrebs verursacht. Der Baumkrebs hat den Verderb vieler Früchte zur Folge, weswegen dieser Krankheitserreger ein kritischer und potenziell produktionsbegrenzender Faktor ist.<sup>[165]</sup> Neben einem konsequenten und regelmäßigen Baumschnitt hat sich der Einsatz von Fungiziden als wesentlicher Bestandteil der Krebsbekämpfung durchgesetzt, wobei die bewährten Formulierungen allerdings als umweltgefährdend eingestuft sind und einige sogar die menschliche Gesundheit gefährden.

Ein Pilz der Ordnung *Diaporthales*, der aus einem Apfelbaumexemplar gewonnen wurde, hat in einem einfachen Agardiffusionstest eine signifikante Wachstumshemmung von *Neonectria ditissima* gezeigt. Die chromatographische Trennung der Rohextraktbestandteile des aktiven Pilzes führte zu der Erkenntnis, dass die im Folgenden beschriebenen, bislang unbeschriebenen Verbindungen hauptsächlich für die starke antimykotische Aktivität verantwortlich sind. Strukturaufklärungsexperimente ergaben, dass es sich dabei um Alkylresorcinoside, also glykosylierte Alkylresorcine, handelt. Im Jahr 2019 beschrieb *Shin* als erster die beiden D-Glukose-haltigen 5-Alkylresorcinole **246** und **247** als isolierte Sekundärmetaboliten des Fungus *Penicillium janthinellum* (Abbildung 22).<sup>[166]</sup> *Wu* und *Zhang* beschrieben die Gruppe der Peniresorcinoside A–E (**248–252**) im Jahr 2021. Alle bislang beschriebenen Substanzen wurden bisher lediglich auf ihre zytotoxische Aktivität untersucht.<sup>[167]</sup>



**Abbildung 22** – Strukturen der bislang literaturbekannten glykosylierten Alkyresorcine.<sup>[166-167]</sup>

Die Verbindungen **253**, **254** und **255** wurden als farblose Öle isoliert, die sich nach einiger Zeit gelblich oder bräunlich verfärben. Die HR-ESI-MS-Spektren von **253** ließen mit Peaks von  $m/z = 649.3588$  (neg. Ionisierung,  $[M-H]^-$ ) und  $651.3749$  (pos. Ionisierung,  $[M+H]^+$ ) wiesen auf eine Summenformel von  $C_{35}H_{54}O_{11}$  (neun Doppelbindungsäquivalente) schließen. Die HR-ESI-MS-Spektren von **254** mit Peaks von  $m/z = 665.3891$  (pos. Ionisierung,  $[M+H]^+$ ) und  $687.3709$  (pos. Ionisierung,  $[M+Na]^+$ ) zeigten eine Summenformel von  $C_{36}H_{56}O_{11}$  (neun Doppelbindungsäquivalente) an. Die HR-ESI-MS-Spektren von **255** mit einem Peak von  $m/z = 691.3696$  (neg. Ionisierung,  $[M-H]^-$ ) wiesen auf eine Summenformel von  $C_{37}H_{56}O_{12}$  (zehn Doppelbindungsäquivalente) hin.

Da alle Substanzen sehr ähnliche Signale in den NMR-Spektren zeigten und eindeutig dieselbe Kernstruktur aufwiesen, werden Signaltypen und Aufbau der Gesamtstruktur exemplarisch für Verbindung **253** diskutiert (Abbildung 24). Auf die Unterschiede zu Verbindung **254** und **255** wird am Ende des jeweiligen Absatzes hingewiesen.

Die  $^1H$ -NMR-Spektren von **253** zeigten drei aromatische Protonen (zweimal 6.19, 6.17 ppm), vier olefinische Protonen (zweimal 5.51–5.43, zweimal 5.43–5.36 ppm), sechs sauerstoffgebundene Methingruppen (5.14, 4.95, 3.80–3.71, 3.58, zweimal 3.55–3.49 ppm), eine sauerstoffgebundene Methylengruppe (3.80–3.71 ppm), drei endständige Methylgruppen (zweimal 0.93–0.89, 0.87 ppm), sieben Methylen (zweimal 2.69–2.56, 2.27–2.19, 2.52–2.44, zweimal 2.03–



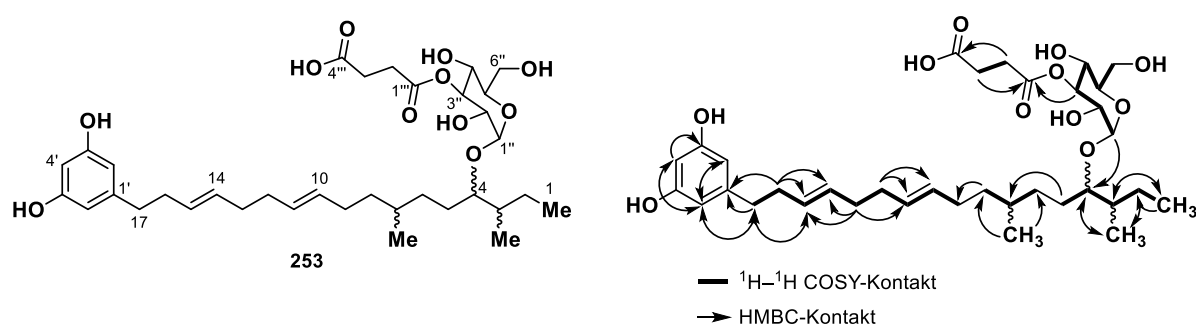
2.00, 1.99–1.92 ppm) und stark überlappende Methin- und Methylen-signale im Hochfeld (1.72–1.13 ppm). Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten und die HR-MS-Ergebnisse von **253** deuten zusammen mit dem *heteronuclear single quantum coherence*- (HSQC)-Spektrum auf das Vorhandensein von 35 Kohlenstoffen hin, davon zwei Carbonylkohlenstoffe, sechs aromatische Kohlenstoffe, vier olefinische Kohlenstoffe, sechs sauerstoffgebundene Methine, ein sauerstoffgebundenes Methylen, drei Methylgruppen, 13  $\text{sp}^3$ -Methylene, zwei  $\text{sp}^3$ -Methine und fünf nicht-protonierte Kohlenstoffe. Verbindung **254** wies die gleichen Signale wie **253** auf, zeigte aber eine zusätzliche sauerstoffgebundene Methylgruppe. Verbindung **255** hingegen enthielt im Vergleich zu **253** einen zusätzlichen Carbonylkohlenstoff und eine Methylgruppe.

Die vollständige Struktur der Verbindung **253** wurde durch eine kombinierte Analyse von *correlated spectroscopy*- (COSY-), *heteronuclear multiple bond correlation*- (HMBC)- und *nuclear overhauser enhancement spectroscopy*- (NOESY)-Korrelationen aufgeklärt. Das typische Dublett (H-2' und H-6') und Triplett (H-4') bei 6.19 und 6.17 ppm mit Kopplungskonstanten von 2.2 Hz zeigte die Anwesenheit eines symmetrischen 1,3,5-trisubstituierten Benzolrings mit den *ortho*-Kohlenstoffen bei 107.9 ppm (C-2' und C-6') und dem *para*-Kohlenstoff bei 101.3 ppm (C-4'). HMBC-Kontakte zu quaternären sauerstoffgebundenen Kohlenstoffen bei 159.3 ppm in *meta*-Position (C-3' und C-5') enthüllten, dass es sich bei letzterem um eine Resorcin-Einheit mit dem Signal des *ipso*-Kohlenstoffs bei 145.2 ppm (C-1') handelt. Anhand der HMBC-Korrelationen zwischen H-2' und C-17, H-17 und C-1'/-2' sowie H-16 und C-1' wurde gefolgert, dass der Benzolring mit einer Alkylkette verbunden sein musste. Die  $\Delta^{14}$ -Doppelbindung wurde aufgrund der COSY-Korrelation zwischen H-16 und dem olefinischen Proton bei 5.51–5.43 ppm sowie aufgrund der HMBC-Kontakte von H-17 zu C-15 (130.8 ppm) und von H-16 zu C-15 und C-14 (131.1 ppm) zugeordnet. Ein ähnliches Signal in unmittelbarer Nähe deutete auf das Vorhandensein einer zweiten Doppelbindung in der Alkylkette hin. Stark überlappende Signale in den COSY-, HMBC- und NOESY-Spektren zwischen einem Multiplett bei 2.03–2.00 ppm und den olefinischen Protonen und Kohlenstoffen ließen den Schluss zu, dass die beiden Doppelbindungen durch eine Ethylenbrücke getrennt waren, wobei die beiden Kohlenstoffe selbiger (C-13 und C-12) bei 33.5 ppm übereinander lagen. Anhand der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen der allylischen Kohlenstoffe wurde beiden Doppelbindungen eine *trans*-Konfiguration zugewiesen.<sup>[168]</sup>

Das nächste Strukturmerkmal wurde ausgehend von der Methylgruppe der inneren Kette mit einem Dublett bei 0.87 ppm und dem entsprechenden Kohlenstoff bei 20.0 ppm identifiziert. Durch einen COSY-Kontakt zu H-7 (Methin) und HMBC-Kontakten zu C-8 und C-9 (Methylene) konnten die benachbarten Atome identifiziert werden. Da H-8 HMBC-Kontakte zu C-9

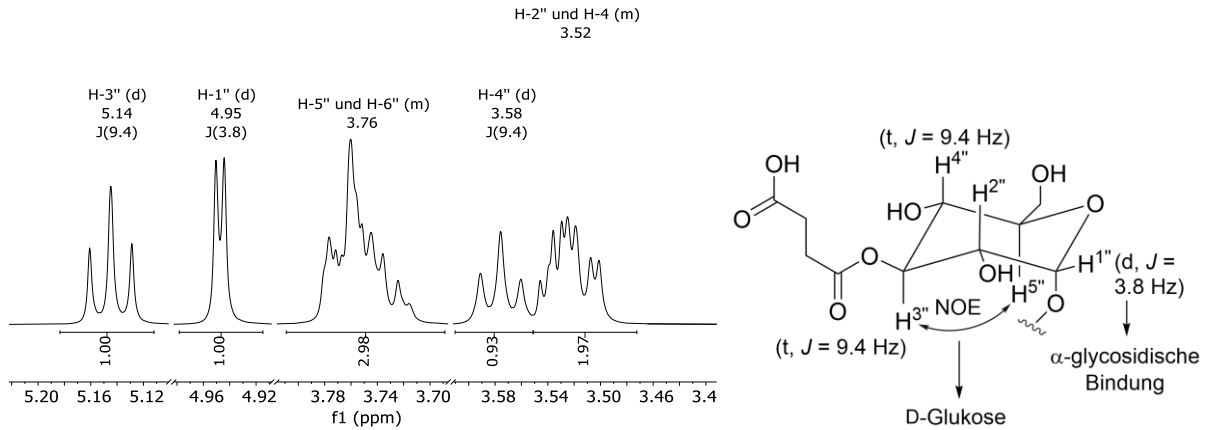
(30.8 ppm) hatte, konnten die Signale wie beschrieben zugeordnet und die beiden Strukturelemente miteinander verbunden werden.

Der letzte Teil der Alkylkette konnte als sauerstoffgebundener *sec*-Butylrest identifiziert werden, nachdem festgestellt wurde, dass C-1 (12.5 ppm) mit einem Methylen (C-2, 26.3 ppm) und 3-CH<sub>3</sub> mit einem Methin (C-3, 39.1 ppm) verbunden war, die aufgrund ihres COSY-Kontakts benachbart sein mussten. Das Methin wiederum zeigte einen COSY-Kontakt zu einem tieffeldverschobenen, sauerstoffgebundenen Methin (H-4). Letzteres hatte einen COSY-Kontakt zu einem Methylen (H-5) mit HMBC-Kontakten zu (C-7, 33.3 ppm), womit die Zuordnung der Alkylkette abgeschlossen war.



**Abbildung 23** – Struktur der hier aufgeklärten Verbindungen **253**, sowie eine graphische Darstellung der erläuterten COSY- und HMBC-Kontakten.

Die verbleibenden fünf sauerstoffgebundenen Methine, das sauerstoffgebundene Methylen und ein Kohlenstoff mit einer deutlichen Verschiebung von 99.0 ppm, die für ein anomeres Zentrum typisch ist, wiesen auf eine Pyranose als letzte Teilstruktur hin (Abbildung 24). Da H-3'' (Triplett) eine Kopplungskonstante von 9.4 Hz aufwies und einen starken NOESY-Kontakt zu H-5'' hatte, wurde sie als D-Glucose identifiziert. Da H-1'' (Dublett) eine Kopplungskonstante von 3.8 ppm und einem HMBC-Kontakt zu C-4 (83.3 ppm) hatte, wurde die Bindung zum Alkylresorcin an der sauerstoffgebundenen *sec*-Butylgruppe als  $\alpha$ -glykosidisch bestimmt. Die ungewöhnlich starke Tieffeldverschiebung von H-3'' ließ außerdem den Schluss zu, dass eine Estergruppe daran gebunden sein muss. Ein entsprechender HMBC-Kontakt zu einem Kohlenstoff bei 173.3 ppm und entsprechende ESI-MS<sup>n</sup>-Messungen von **253** bestätigten diesen Verdacht. Die COSY- und HMBC-Analyse ergab, dass an dieser Stelle ein Succinylrest gebunden war. Die Signale dessen Ethen-Brücke waren besser aufgelöst, als die Substanz in DMSO-*d*<sub>6</sub> gemessen wurde. Hier enthüllte die deutlich getrennten Methylensignale im <sup>1</sup>H-Spektrum und das kreuzförmige Signal in der HMBC zu den Carbonylkohlenstoffen zweifelsfrei das Strukturelement.

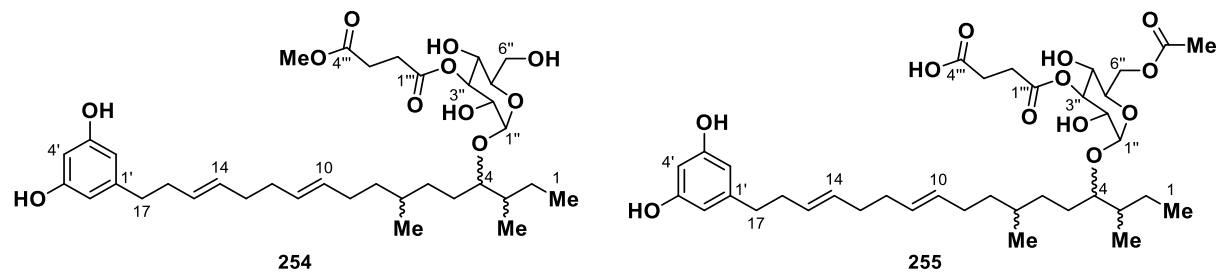


**Abbildung 24** – Zuordnung der Pyranose-Signale und Bestimmung der Stereozentren am Beispiel von Verbindung **253**.

Im Falle des zweiten Naturstoffs **254** zeigte das  $^1\text{H}$ -Spektrum ein auf drei Protonen integrierendes Singulett bei 3.64 ppm, das zusätzlich zu den zuvor besprochenen Signalen vorhanden war. Daher wurde es als sauerstoffgebundene Methylgruppe mit einem Kohlenstoff bei 52.1 ppm identifiziert. Da es im HMBC-Spektrum ein starkes Signal für C-4''' (173.6 ppm) lieferte, wurde Verbindung **254** als Methylester von **253** bestimmt (Abbildung 25).

Die dritte in dieser Studie isolierte Verbindung **255** zeigte ebenfalls ein zusätzliches, auf drei Protonen integrierendes Singulett bei 2.01 ppm. Aufgrund der Hochfeld-Verschiebung und des HMBC-Kontakts zu einem dritten Carbonylkohlenstoff (171.0 ppm) wurden die zusätzlichen Signale als eine Acetylgruppe identifiziert. Diese Carbonylgruppe zeigte auch einen HMBC-Kontakt zur exozyklischen Methylengruppe des Glucoseteils. Daher wurde Verbindung **255** als die 6''-acetylierte Version von **253** identifiziert. Es ist erwähnenswert, dass diese zusätzliche Gruppe zu einer noch besseren Auflösung der  $\alpha$ -Pyranose-Signale führte.

Während die Atomkonnectivitäten, die Doppelbondskonfiguration und das Hexose-Stereoisomer schließlich durch NMR-Spektroskopie aufgeklärt werden konnten, ließen sich die



**Abbildung 25** – Strukturen der ebenfalls aufgeklärten Verbindungen **254** und **255**.

drei verbleibenden drei Stereozentren der Alkylkette mit dieser Methode nicht identifizieren. *Shin, Wu* und *Zhang* hatten ihrerzeit die Stereochemie der verwandten Strukturen durch Anwendung der *Mosher*-Methode gelöst, wozu das Aglycon hergestellt werden musste. Diesem Beispiel folgend wurde auch Verbindung **253** hydrolysiert und nach Reinigung mittels präparativer HPLC wurde Aglycon **256** erhalten. Allerdings trat die erwartete Signalverschiebung nach Veresterung mit (*R*)- bzw. (*S*)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid nicht auf, sodass die absolute Konfiguration mit der Methode von *Mosher* nicht geklärt werden konnte. Die NMR-spektroskopische Untersuchung in CDCl<sub>3</sub> ermöglichte jedoch einen Vergleich (Tabelle 4) der <sup>13</sup>C-Signale mit denen der vier Stereoisomere der strukturell verwandten 13-Hydroxy-14-methylhexadecansäuren (HMHS).<sup>[169]</sup> Dementsprechend wurde der 3- und 4-Position eine *syn*-Konfiguration zugewiesen. Das Stereozentrum an C-7, sowie die absolute Konfiguration können jedoch nur durch eine Kristallstrukturanalyse aufgeklärt werden, welche bisher aufgrund der geringen Fähigkeit der Substanz zur Kristallbildung nicht gelang.

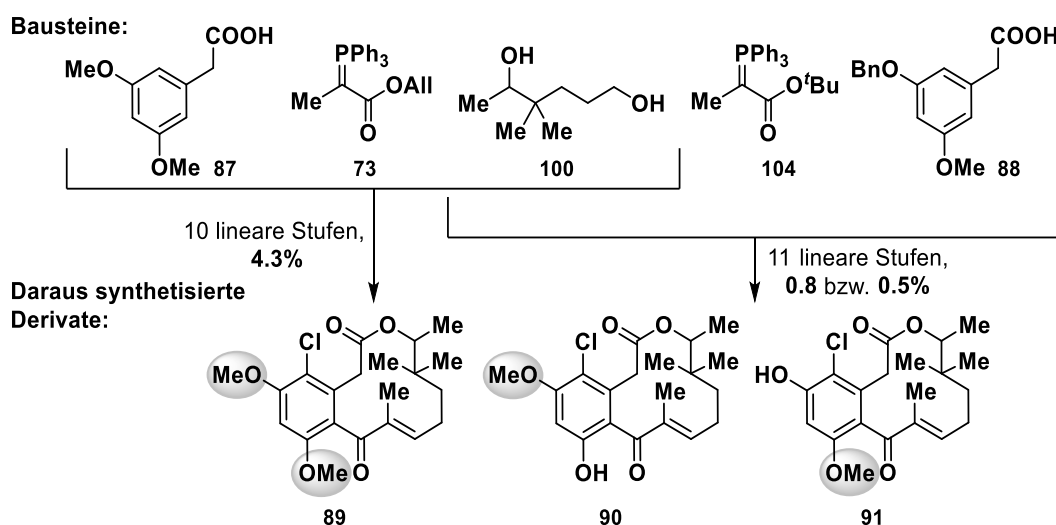
Tabelle 4 – Chemische Verschiebungen der Positionen C-1 bis C-5, sowie die der Methylgruppe an C-3 der Verbindung **256** und der vier HMDS-Stereoisomere in ppm.

	$\delta_{C-1}$	$\delta_{C-2}$	$\delta_{C-3}$	$\delta_{C-3-Me}$	$\delta_{C-4}$	$\delta_{C-5}$
Verbindung <b>256</b>	12.0	26.2	39.9	13.3	76.0	31.6
(13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> )-HMHS	14.2	27.2	38.8	15.3	75.9	31.8
(13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> )-HMHS	14.1	27.2	38.8	15.3	75.9	31.8
(13 <i>S</i> ,14 <i>S</i> )-HMHS	11.9	26.2	40.0	13.2	75.9	31.9
(13 <i>R</i> ,14 <i>R</i> ) HMHS	11.9	26.2	40.0	13.2	75.0	33.8

## 4 Ergebnisse und Ausblick

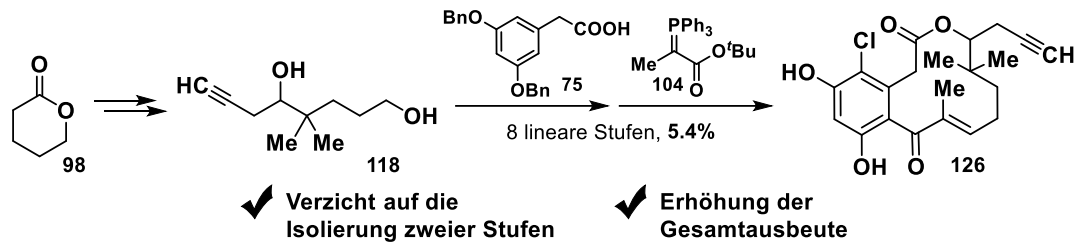
Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die Eignung der Oxacyclododecindion-Makrolactone als neue Leitstrukturen in der Wirkstoffforschung besser beurteilen zu können, wozu einerseits Möglichkeiten der Evaluierung ihres Wirkmechanismus entworfen werden sollten und andererseits Erweiterungen der bestehenden Substanzbibliothek gesucht werden sollten. Darüber hinaus sollten einige isolierte Naturstoffe, die sich durch ihre außergewöhnliche biologische Aktivität als pharmakologische Leitstrukturen oder Biozide eignen könnten, in ihren Strukturen aufgeklärt, beziehungsweise totalsynthetisch dargestellt werden.

Das erste Ziel dieser Dissertation war deshalb die Herstellung entsprechend funktionalisierter Makrolactone, die eine Aufklärung ihrer zellulären Targets und damit die Entwicklung einer Theorie über ihren bislang weitestgehend unbekanntes MoA ermöglichen würden. Dazu wurden zunächst verschiedene Positionen im Molekül auf ihre Eignung zur Derivatisierung untersucht. Auf Grundlage der Arbeiten von *Zhou*, der ähnliche Untersuchungen an dem strukturell-verwandten 10,11-Dehydrocurvularin (**9**) durchgeführt hatten, wurden zunächst drei neuartige, Hydroxy-funktionalisierte Vertreter **89–91** dieser Familie synthetisiert (Schema 52).



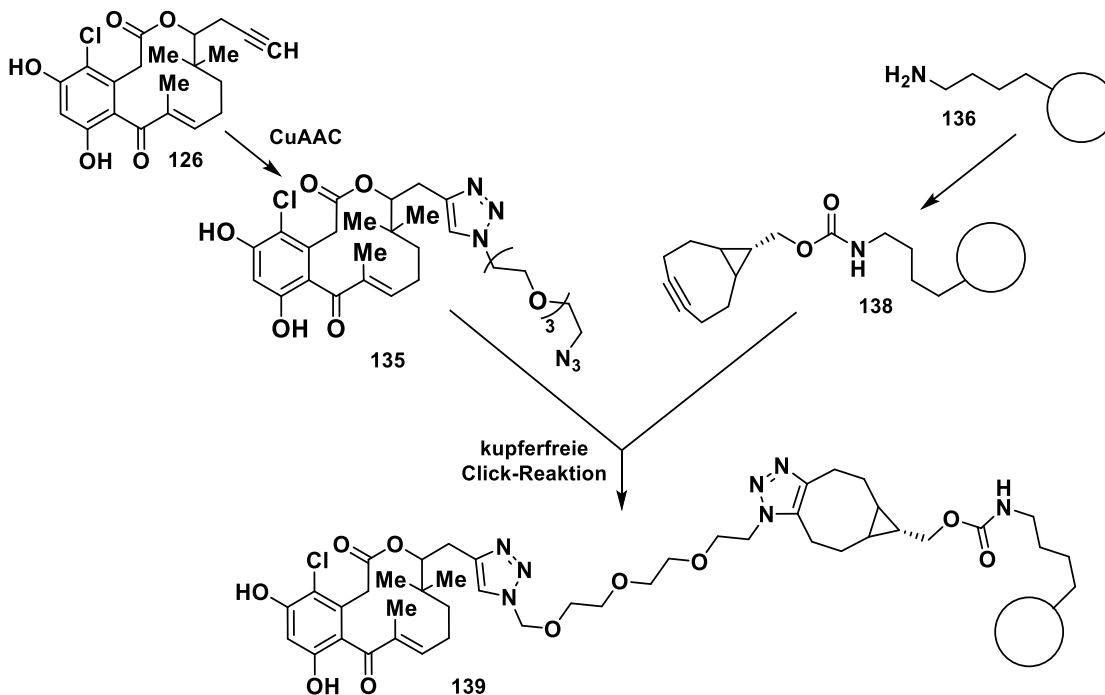
**Schema 52** – In dieser Arbeit synthetisierte, Methoxy-funktionalisierte Makrolactone **89–91**.

Da bei keinem dieser Derivate eine inhibitorische Wirkung auf die untersuchten Signalwege nachgewiesen werden konnte, wurde eine Betrachtung der zuvor durchgeführten Studien zu den Struktur-Wirkungsbeziehungen hinzugezogen, wonach besonders die 15-Position zur Funktionalisierung geeignet erschien. Die Synthese des erstmalig in einer Masterarbeit synthetisierten 15-Propargyl-Makrolactons **126** wurde daraufhin überarbeitet, sodass die Anzahl der Stufen von elf auf acht reduziert und die Gesamtausbeute von 1.3 auf 5.4% erhöht werden konnte (Schema 53).<sup>[133]</sup>



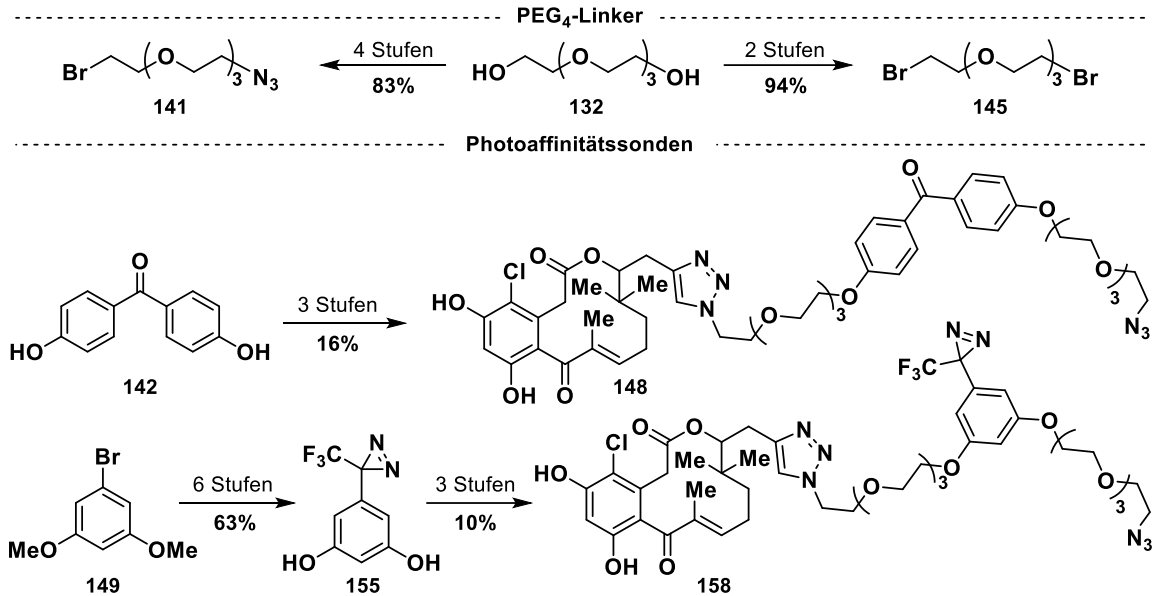
**Schema 53** – Verkürzung der Synthese von 15-Propargyl-Makrolacton **126**.

Das propargylierte Makrolacton **126** wurde über eine CuAAC mit PEG<sub>4</sub>-Linker **134** versehen und über eine kupferfreie Click-Reaktion auf Agarose-Partikeln immobilisiert, sodass diese der Arbeitsgruppe [REDACTED] für *Pull-down*-Experimente zur Verfügung standen (Schema 54).



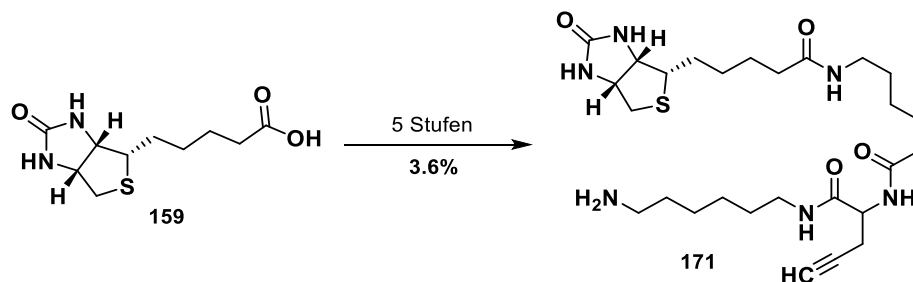
**Schema 54** – Syntheseübersicht zur Darstellung der für *Pull-down*-Experimente funktionalisierten Agarosepartikel **139** ausgehend von Makrolacton **126**.

Aufgrund der hohen Varianz der biologischen Replikate wurde zur Verminderung der Fehlerquellen der Einsatz von Photoaffinitätssonden geplant (Schema 55). Dazu wurden das kommerziell erhältliche 4,4'-Dihydroxybenzophenon (**142**) und 5-(3-(Trifluormethyl)-3H-diazirin-3-yl)benzen-1,3-diol (**155**), welches im Rahmen seiner Bachelorarbeit von [REDACTED] in sechs Stufen mit einer Ausbeute von 63% aus 1-Brom-3,5-dimethoxybenzol (**149**) synthetisiert wurde, zunächst durch zwei Substitutionsreaktionen asymmetrisch mit einem Br-PEG<sub>4</sub>-N<sub>3</sub>- **141** und einem Br-PEG<sub>4</sub>-Br-Linker **145** funktionalisiert. Nach Anbindung des 15-Propargyl-Makrolactons **126** an die beiden so erhaltenen PAL-funktionalisierten Linker durch CuAAC wurde Bromid *in situ* durch Azid substituiert und die beiden Photoaffinitätssonden **148** und **158** erhalten. Bei der Prüfung der dieser beiden Verbindungen durch die Arbeitsgruppe



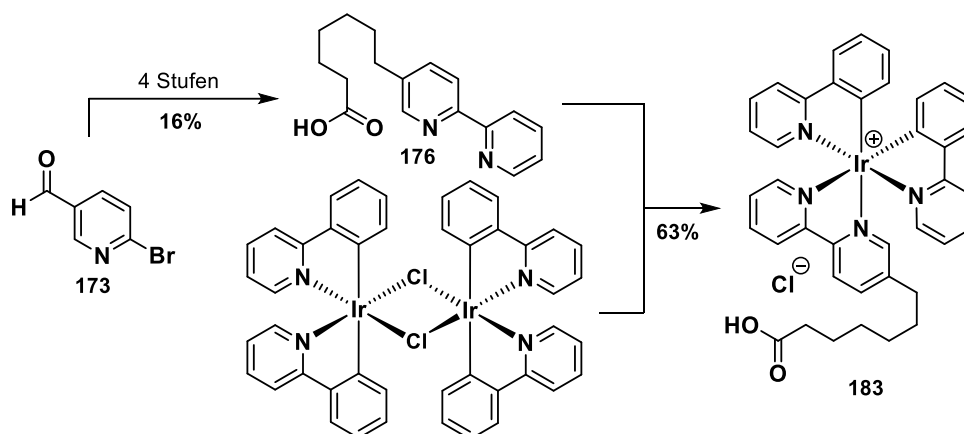
**Schema 55** – Syntheseübersicht zur Darstellung der Photoaffinitätssonden **148** und **158** aus 4,4'-Dihydroxybenzophenon (**142**) und 5-(3-(Trifluormethyl)-3*H*-diazirin-3-yl)benzen-1,3-diol (**155**), welches von [REDACTED] synthetisiert wurde.

[REDACTED] erwies sich das Diazirin-Photoaffinitätslabel **158** als effektiver in seiner Bindungseffizienz. In der Auswertung ließen sich elf Proteine identifizieren, die durch die Diazirin-Photoaffinitätssonde **158** spezifisch markiert wurden. Da aus den Affinitätschromatographie- und den Photoaffinitätsexperimenten unterschiedliche Proteine als mögliche Zielproteine der Oxacyclododecindion-Makrolactone in Frage kamen, sollte eine trifunktionale Sonde synthetisiert werden, die eine gleichzeitige Fluoreszenzanalyse und Isolierungsmöglichkeit durch eine Biotin-Funktionalisierung bieten würde (Schema 56). Dazu wurde die trifunktionale Sonde **171** ausgehend von D-Biotin (**159**) in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 3.6% hergestellt.



**Schema 56** – Syntheseübersicht zur Darstellung der trifunktionalen Sonde **171** ausgehend von D-Biotin (**159**) in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 3.6%.

Als alternativer Fluoreszenzfarbstoff zur Proteinmarkierung wurde der Iridium(III)-Komplex **183** aus dem zweikernigen Komplex Bis- $[\mu\text{-Chloro-bis-(2-phenylpyridinato-}C^2,M)\text{-iridium(III)}]$  und dem Bipyridyl-Liganden **176** synthetisiert (Schema 57). Letzterer wurde nach vierstufiger Synthese ausgehend von 6-Brompyridin-3-carbaldehyd (**173**) mit einer Ausbeute von 16% erhalten.



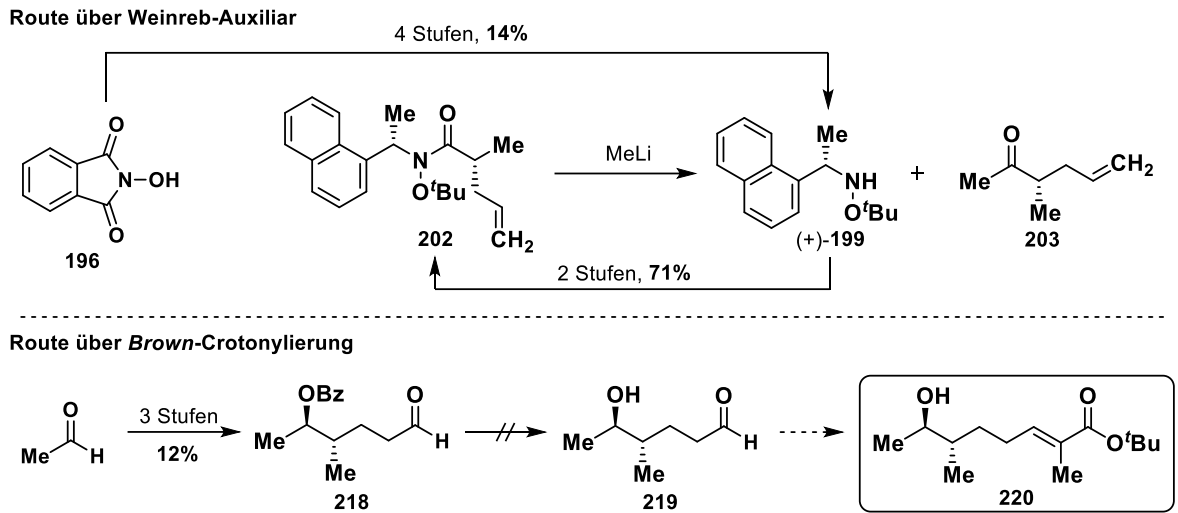
**Schema 57** – Syntheseübersicht zur Darstellung des Iridium(III)-Komplexes **180** ausgehend von 6-Brompyridin-3-carbaldehyd (**170**) in vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 10%.

Das Vermögen des entsprechenden NHS-Esters von **183** zur Fluoreszenzmarkierung von Biomolekülen wurde anhand der Veresterung eines Trimannose-Derivats **185** von Rob ████████ getestet. In Experimenten zum phagozytären Verhalten von Makrophagen erwies sich das Konjugat als zuverlässig detektierbar, es wurde jedoch nicht von den Zellen aufgenommen.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde nach einem enantioselektiven, synthetischen Zugang zu dem erstmal von *Tauber* racemisch hergestellten 14-Deoxyoxacyclododecindion (( $\pm$ )-**20**) gesucht (Schema 58). Die Auxiliarstrategie von *Davies* konnte bis zur Abspaltung des Ketons **203** erfolgreich nachvollzogen werden, wurde jedoch an dieser Stelle nicht weiterverfolgt, da *Jiang* zur gleichen Zeit über eine deutlich kürzere Route mit hervorragender Diastereo- und Enantioselektivität berichtete. Aufgrund der limitierten Verfügbarkeit des darin verwendeten Startmaterials wurde ein alternativer Zugang über eine *Brown*-Crotonylierung von Acetaldehyd untersucht. Diese Route scheiterte jedoch an der Verseifung von **218**, da unter den mildereren *Zemplén*-Bedingungen keine Reaktion erfolgte und unter harscheren Bedingungen mehrere Reaktionsprodukte entstanden, die vermutlich auf eine Aldol-Reaktion des Aldehyds zurückzuführen war. Eine denkbare Alternative wäre beispielsweise eine Sequenz bestehend aus *Brown*-Crotonylierung, Hydroformylierung und *Wittig*-Reaktion ohne Schutzgruppenoperationen, womit der benötigte Alkohol **220** in nur drei Stufen aus kommerziell-erhältlichen Materialien herzustellen wäre. Das damit herzustellende (14*S*,15*R*)-14-Deoxyoxacyclododecindion ((+)-**20**) könnte dann für Versuche der biosynthetischen Herstellung von

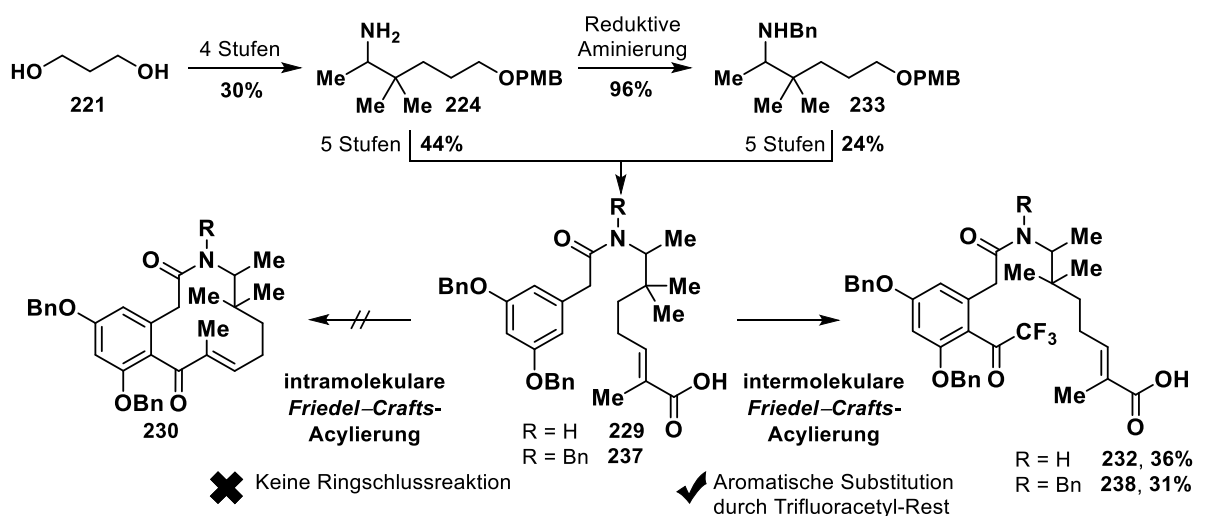


Oxacyclododecindion im produzierenden Organismus verwendet werden. Denkbar wäre auch eine synthetische Oxidation durch C–H-Aktivierungsreaktionen.



**Schema 58** – Studien zur enantioselektiven Synthese eines zur Herstellung von (14*S*,15*R*)-14-Deoxyoxacyclododecindion ((+)-**20**) geeigneten Alkohols **220** über eine Auxiliarstrategie und über *Brown-Crotonylierung* von Acetaldehyd.

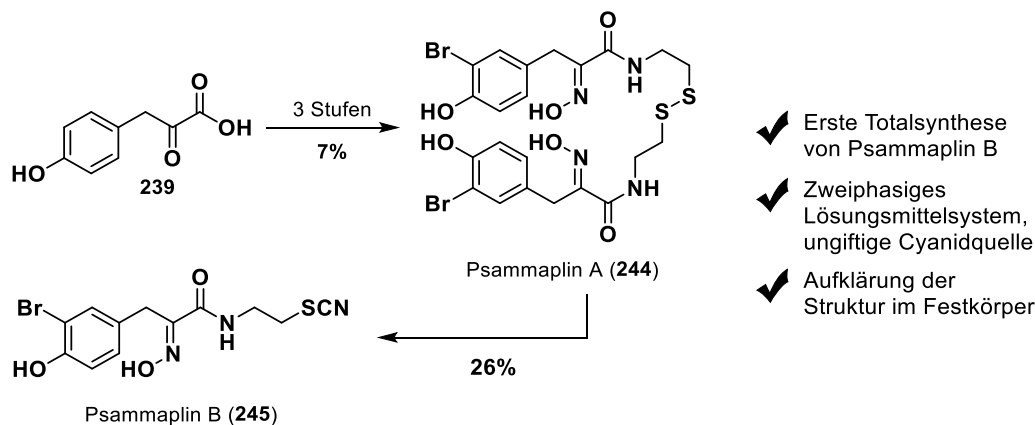
In einem Versuch, die bestehende Substanzbibliothek der Oxacyclododecindion-typischen Makrolactone zu erweitern, sollte eine Lactam-Variante des Naturstoffs synthetisiert werden (Schema 59). Eine solche Verbindung wäre aufgrund ihrer veränderten pharmakokinetischen Eigenschaften ein interessantes Ziel für weitere Studien zu Struktur-Wirkungsbeziehungen. Dazu wurden die primären Amine **224** und **233** ausgehend von 1,3-Propandiol (**221**) synthetisiert und entsprechend der etablierten Route in die Ringschlussvorläufer **229** und **237**



**Schema 59** – Syntheseübersicht zur Darstellung der Lactam-Ringschlussvorläufer **229** und **237** ausgehend von 1,3-Propandiol (**221**) in neun beziehungsweise zehn Stufen mit einer Gesamtausbeute von 13 beziehungsweise 7%.

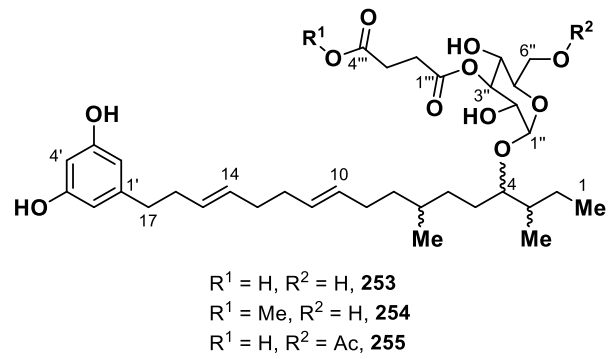
in fünf, beziehungsweise sechs Stufen und Ausbeuten von 44 beziehungsweise 23% transformiert. Als diese den etablierten *Friedel-Crafts*-Bedingungen ausgesetzt wurden, konnte jedoch in beiden Fällen lediglich eine aromatische Substitution durch einen Trifluoracetyl-Rest festgestellt werden, was der Amid-Iminol-Tautomerie der Amid-Bindung geschuldet war.

Im dritten und letzten Teil dieser Dissertation wurde zunächst der Naturstoff Psammaplin B (**245**) zum ersten Mal totalsynthetisch hergestellt (Schema 60). Dazu wurde eine Synthese des verwandten Psammaplin A (**244**) nachvollzogen und dieses mithilfe einer ungiftigen Cyanierungsmethode, welche von [REDACTED] entwickelt wurde, umgesetzt. Die Transformation gelang in einer Ausbeute von 26%, wodurch Psammaplin B (**245**) nach vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1.8% hergestellt wurde. Ferner gelangt die Aufklärung der Molekülstruktur dieser Verbindung im Festkörper.



**Schema 60** – Synthese von Psammaplin B (**245**) ausgehend von 4-Hydroxyphenylbrenztraubensäure (**239**) in vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1.8%.

Einige Naturstoffe aus einem Pilz der Ordnung *Diaporthales* haben sich als wirksame Fungizide gegen den Baumkrebs-auslösenden Erreger *Neonectria ditissima* und einige Humanpathogene der Gattung *Candida* herausgestellt. Die Verbindungen wurden von der Arbeitsgruppe [REDACTED] (*Johannes Gutenberg-Universität Mainz*) isoliert und sollten im Rahmen dieser Dissertation in ihren Strukturen aufgeklärt werden. Mithilfe von NMR- und HR-ESI-MS und -MS<sup>n</sup>-Experimenten wurde Verbindung **253** als glykosyliertes Alkylresorcinosid, welches mit den jüngst isolierten Resorcinosiden A und B und den Peniresorcinosiden A bis E verwandt ist, identifiziert (Abbildung 26). Die Verbindungen **254** und **255** stellten sich als der Methylester, beziehungsweise das 6“-Acetat von **253** heraus. Die Aufklärung der Stereozentren der Pyranose-Einheit gelang durch Betrachtung der jeweiligen Kopplungskonstanten.



**Abbildung 26** – Strukturen der hierin aufgeklärten Verbindungen **253**, **254** und **255**.



## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Materialien und Messmethoden

#### 5.1.1 Reaktionen

Reaktionen unter Intergasbedingungen ( $N_2$  oder Argon) wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter Anwendung der *Schlenk*-Technik durchgeführt (jeweils drei Vakuum/Intertgas-Zyklen). Reaktionskontrollen wurden mittels Dünnschichtchromatographie, LC/MS, HPLC oder  $^1H$ -NMR Spektroskopie durchgeführt.

#### 5.1.2 Lösungsmittel und Chemikalien

Alle verwendeten Chemikalien wurden, sofern nicht anders angegeben, von kommerziellen Anbietern bezogen und ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Für alle Synthesen wurden, wenn nicht anders beschrieben, Lösungsmittel der Qualität p.a. verwendet. Alkohole, Toluol und THF wurden über Natrium unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter  $N_2$ -Atmosphäre destilliert. DCM und Acetonitril wurden über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert. Alternativ wurden DCM, THF, Diethylether, Toluol und Acetonitril von einer Lösungsmitteltrocknungsanlage (SPS 5) von *MBraun* bezogen. DMF (99.8% über Molekularsieb, AcroSeal®) und Pyridin (99.5% über Molekularsieb, AcroSeal®) wurden kommerziell bei *Acros* erworben und ohne weitere Reinigung verwendet. Die Lösungsmittel für LC/MS- und HPLC-Messungen und -reinigungen wurden im entsprechenden Reinheitsgrad erworben.

Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer mit Membranpumpenvakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 42 °C (DMF bei 70 °C) entfernt, wenn nicht anders angegeben.

$CDCl_3$  wurde zur Entfernung von Säurespuren über basischem  $Al_2O_3$  gelagert.

Metallorganische Katalysatoren wurden in einer *Glovebox* bei -30 °C gelagert und unter Stickstoff-Atmosphäre abgewogen.

#### 5.1.3 Entfernen von Lösungsmitteln

Sofern nicht anders kenntlich gemacht, wurden organische Lösungsmittel im Membranpumpenvakuum an einem Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 42 °C oder im Ölpumpenvakuum an einem Rotationsverdampfer mit Kühlfalle (gekühlt mit  $N_2(l)$ ) entfernt. Acetonitril/Wasser Mischungen und Wasser wurden durch Gefriertrocknung entfernt, wozu eine *Alpha 2-4 LDplus*-Gefriertrocknungsanlage der Firma *Martin Christ* verwendet wurde.

## 5.1.4 Chromatographie

Bei allen angegebenen Laufmittelverhältnissen handelt es sich um Volumenverhältnisse (v/v).

### 5.1.4.1 Dünnschichtchromatographie

Für analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurden kommerziell erhältliche DC-Platten der Firma *Merck* (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) verwendet. Die Detektion zur Auswertung erfolgte unter UV-Licht ( $\lambda = 254 \text{ nm}$  und  $\lambda = 365 \text{ nm}$ ) und/oder durch folgende Anfärbereagenzien:

- Seebach-Reagenz: 1.0 g Cer(IV)sulfat-Tetrahydrat und 2.5 g Molybdätophosphorsäure, 4 mL konz. Schwefelsäure, 96 mL Wasser.
- Kaliumpermanganat-Lösung: 2.0 g Kaliumpermanganat und 5.5 g Natriumcarbonat, 250 mL Wasser.
- Vanillin-Reagenz: 1.0 g Vanillin, 12 mL konz. Essigsäure, 4 mL konz. Schwefelsäure, 100 mL Methanol.

### 5.1.4.2 Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Reinigungen wurden nach dem Verfahren der Flashchromatographie mithilfe des Isolera™ *Flash Purification Systems* oder manuell unter Stickstoffdruck durchgeführt. Als feste Phase wurde *Acros Organics* Kieselgel mit einer Partikelgröße von 35–70  $\mu\text{m}$  verwendet. Die für die Säulenchromatographie verwendeten Lösungsmittel Cyclohexan (<sup>c</sup>Hex) und Essigsäureethylester (EtOAc) wurden in technischer Qualität bezogen und vor Gebrauch destillativ gereinigt. Außerdem wurden Chloroform, Methanol, Toluol, Acetonitril und Wasser der Qualität p.a. verwendet.

### 5.1.4.3 HPLC

Für analytische Anwendungen wurde ein *Agilent* Infinity II 1260 System mit Hochdruckgradientenmischung und DAD verwendet. Als Eluenten wurden Acetonitril/Wasser-Lösungen unterschiedlicher Zusammensetzungen bei einer Flussrate von 1 mL/min verwendet. Dabei kamen folgende Trennsäulen der Firmen *Advanced Chromatography Technologies* oder *Macherey-Nagel* zum Einsatz: ACE C18-PFP (150 mm×4.6 mm, 3  $\mu\text{m}$ , 40 °C), MN PFP (150 mm×4.6 mm, 3  $\mu\text{m}$ , 40 °C), MN C18HTEC (150 mm×4.6 mm, 3  $\mu\text{m}$ , 40 °C).

Für präparative Anwendung wurde entweder ein Smartline-HPLC-System der Firma *Knauer* mit Hochdruckgradientenmischung und DAD oder ein *Agilent* Infinity II 1260 System mit Hochdruckgradientenmischung, DAD und Fraktionssammler verwendet. Als Eluenten wurden Acetonitril/Wasser-Mischungen bei einer Flussrate von 37.5 mL/min oder 42.5 mL/min verwendet. Als Trennsäulen kamen eine ACE C18-PFP Säule (150 mm×30 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), eine

MN PFP Säule (150 mm×40 mm, 5 µm) oder eine MN C18HTEC (150 mm×40 mm, 5 µm) zum Einsatz.

### 5.1.5 Massenspektrometer

*Electron-Spray-Ionization* (ESI)-Massenspektren wurden an einem *Agilent* Infinity II 1200 oder 1260 HPLC-System mit einer binären Pumpe und DAD gemessen, an die ein LC/MSD-Trap-Massenspektrometer der Firma *Bruker* oder ein LC/MSD Infinitylab (G6125B LCMS) gekoppelt sind. Als Eluent wurden Mischungen von Wasser (mit 0.1% Ameisensäure) und Acetonitril mit einer Flussrate von 1.0 mL/min verwendet. Es wurde eine Ascentis Express C18 Säule der Firma *Supelco* (2.7 µm Partikelgröße, 3 cm Säulenlänge, 2.1 mm Durchmesser) bei einer Temperatur von 40 °C verwendet.

Exakte Massenbestimmungen wurden an einem 6545 Q-ToF-Massenspektrometer der Firma *Agilent* mit ESI oder *atmospheric pressure chemical ionization* (APCI) und Schleifeneinlass durch die Abteilung für Massenspektrometrie des Department Chemie der *Johannes Gutenberg-Universität Mainz* durchgeführt. Die Massenkalisierung erfolgte am Tag der Messung mittels eines externen Standards. Alle durchgeführten Messungen wurden, sofern nicht anders angegeben, in einer Probenkonzentration von 0.1 mg/mL in H<sub>2</sub>O/MeCN (1:1 v/v). Als Laufmittel wurde ein Acetonitril/H<sub>2</sub>O-Gemisch, dem 0.1% TFA zugesetzt wurde, verwendet.

### 5.1.6 NMR-Spektrometer

NMR-Spektren wurden an folgenden Geräten gemessen:

- 300 MHz <sup>1</sup>H-NMR und 75 MHz <sup>13</sup>C-NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden: *Bruker* AC300 (5 mm Dual-13C-Kopf, B-ACS 60 Probenwechsler).
- 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR und 100.6 MHz <sup>13</sup>C-NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden *Bruker* Avance-II 400 (400 MHz, 5 mm BBFO-Kopf mit z-Gradient und ATM, SampleXPress 60 Probenwechsler).
- 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR und 100.6 MHz <sup>13</sup>C-NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden *Bruker* Avance-III HD 400 (400 MHz, 5 mm BBFO-SmartProbe mit z-Gradient und ATM, SampleXPress 60 Probenwechsler).
- 600 MHz <sup>1</sup>H-NMR und 151 MHz <sup>13</sup>C-NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden *Bruker* Avance-III 600 (600 MHz, 5 mm TCI-CryoProbe mit z-Gradient und ATM, SampleXPress Lite 16 Probenwechsler).

Sämtliche Spektren wurden, sofern nicht anders angegeben, bei 294 K aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen, angegeben in ppm, beziehen sich auf das Signal des verwendeten deuterierten Lösungsmittels relativ zu Tetramethylsilan als Standard:

$\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 7.26$  ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 77.16$  ppm);  $\text{DMSO-d}_6$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 2.50$  ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 39.52$  ppm);  $\text{MeOD-d}_4$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 3.31$  ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 49.00$  ppm),  $\text{CD}_3\text{CN}$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 1.94$  ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 118.26$ ,  $1.32$  ppm),  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 2.05$  ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 206.26$ ,  $29.84$  ppm),  $\text{Pyridin-d}_5$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 8.74$ ,  $7.58$ ,  $7.22$  ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 150.35$ ,  $135.91$ ,  $123.87$  ppm).<sup>[170]</sup>

Die Spektren wurden mit der Software MestReNova der Firma *Mestrelab Research* ausgewertet.

### 5.1.7 Infrarotspektrometer

Die Infrarotspektren wurden an einem Tensor 27 FT-IR Spektrometer mit eingebauter Diamant-ATR-Einheit der Firma *Bruker* gemessen.

### 5.1.8 Schmelzpunktmessgerät

Die Bestimmung von Schmelzbereichen erfolgte an dem *A. Krüss Optronic* Schmelzpunktmessgerät KSP1N.

### 5.1.9 UV/VIS-Spektroskopie

UV/VIS-Absorptionsspektren wurden an einem Evolution 201-Spektrometer von *Thermo Fisher Scientific* aufgenommen. Es wurde eine Quarzküvette mit einer Schichtdicke von 1 cm verwendet.

### 5.1.10 Drehwerte

Die Bestimmung der Drehwerte optisch aktiver Verbindungen erfolgte an einem Polarimeter des Typs 241 von *Perkin Elmer* bei einer Wellenlänge von 589 nm (Na-Lampe) unter Verwendung einer Quarzküvette (Länge: 10 cm). Das jeweils verwendete Lösungsmittel sowie die Konzentration der Probe (in g/100 mL) sind an entsprechender Stelle aufgeführt.

### 5.1.11 Mikrowellenreaktionen

Mikrowellenunterstützte Reaktionen wurden in einem Discover® SP Monomode-Mikrowellenreaktor der Firma *CEM* durchgeführt. Es wurden Mikrowellengefäße des Herstellers verwendet und diese mit einem teflonbeschichteten Silikon Septum verschlossen. Der Druck wurde mit einem Piezo-Drucksensor gemessen und die Kontrolle der Temperatur erfolgte über eine Infrarotmessung am Gefäßboden.

### 5.1.12 Kristallstrukturanalyse

Kristallstrukturanalysen wurden von Herrn *Dieter Schollmeyer* (*Johannes Gutenberg-Universität Mainz*) unter Verwendung eines IPDS 2T (STOE) durchgeführt. Für die graphische Darstellung der Molekülstrukturen im Festkörper wurde die Software Mercury eingesetzt.

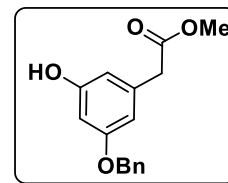


## 5.2 Synthesen

### 5.2.1 Vorschriften zu Kapitel 3.1.1

#### 2-(3-(Benzyloxy)-5-hydroxyphenyl)essigsäuremethylester (96)

Eine Lösung von 2-(3,5-Dihydroxyphenyl)essigsäuremethylester **95** (16.76 g, 92 mmol, 5.0 Äq.) in DMF (100 mL) wurde mit Benzylbromid (3.08 g, 18 mmol, 1.0 Äq.) und  $K_2CO_3$  (25.43 g, 184 mmol, 10.0 Äq.) versetzt und bei 80 °C für 2 h gerührt.



Die Lösung wurde vorsichtig mit 0.5 M HCl(aq) (100 mL) versetzt und mit DCM verdünnt (100 mL). Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert (2×50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit Toluol (4 x) destilliert. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}Hex:EtOAc = 10:1 \rightarrow 2:1$ ) wurden die Titelverbindung (4.27 g, 15.7 mmol) und das dibenzylierte Nebenprodukt (417 mg, 1.2 mmol) als dunkelgelbes Öl und als gelber Feststoff erhalten. Ein Teil des Startmaterials (12.21 g, 67 mmol) konnte zurückgewonnen werden.

**Ausbeute:** 4.27 g (15.7 mmol, 87%), dunkelgelbes Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.43 ( $^{\circ}Hex/EtOAc$  2:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.45–7.29 (m, 5H, H-Ph), 6.51–6.47 (m, 1H, H-2), 6.40–6.37 (m, 2H, H-4, H-6), 5.80 (s, 1H, OH), 4.99 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.69 (s, 3H, H<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 2H, H<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[171]</sup>

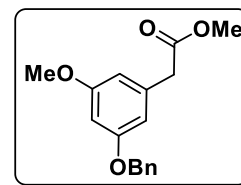
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 172.5 (H<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 160.3 (C-3), 157.2 (C-5), 136.9 (*i*-C-Ph), 136.1 (C-1), 128.7 (*o*-C-Ph), 128.1 (*p*-C-Ph), 127.7 (*m*-C-Ph), 109.2 (C-5), 108.5 (C-3), 101.4 (C-4), 70.1 (OCH<sub>2</sub>Ph), 52.4 (H<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 41.4 (H<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3399, 1714, 1597, 1453, 1301, 1148, 1046, 1016, 737.

**HR-ESI-MS:** berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 273.1122$ , gefunden:  $m/z = 273.1126$ , berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 295.0941$ , gefunden:  $m/z = 295.0944$ .

**2-(3-(Benzyloxy)-5-methoxyphenyl)essigsäuremethylester (97)**

Eine Lösung von **96** (4.80 g, 17.6 mmol, 1.00 Äq.) in Aceton (50 mL) wurde mit Dimethylsulfat (1.29 g, 10.2 mmol, 0.55 Äq.) und  $K_2CO_3$  (5.14 g, 37.2 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und bei 80 °C für 2 h gerührt.



Die Lösung wurde vorsichtig mit 0.5 M HCl(aq) (50 mL) versetzt und mit DCM verdünnt (50 mL). Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert (2×25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^c$ Hex:EtOAc = 10:1) wurde die Titelverbindung als dunkelgelbes Öl erhalten. Ein Teil des Startmaterials (1.06 g, 3.9 mmol) konnte zurückgewonnen werden.

**Ausbeute:** 2.60 g (9.1 mmol, 66% auf Grundlage des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials), dunkelgelbes Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.59 ( $^c$ Hex/EtOAc 2:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.48–7.29 (m, 5H, H-Ph), 6.54 (t,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-2), 6.47 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 2H, H-4, H-6), 5.04 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 3.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[172]</sup>

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 171.9 (CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 160.9, 160.1 (C-3), 136.9 (*i*-C-Ph), 136.1 (C-1), 128.7 (*o*-C-Ph), 128.1 (*p*-C-Ph), 127.7 (*m*-C-Ph), 108.2 (C-2), 107.8 (C-6), 100.1 (C-4), 70.2 (OCH<sub>2</sub>Ph), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 52.2 (CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>).

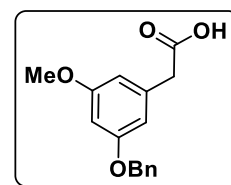
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1737, 1595, 1498, 1293, 1151, 1196, 1063, 738.

**HR-ESI-MS:** berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 287.1278, gefunden:  $m/z$  = 287.1284, berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 309.1097, gefunden:  $m/z$  = 309.1100.

**2-(3-(Benzyloxy)-5-methoxyphenyl)essigsäure (88)**

**97** (2.60 g, 9.09 mmol) wurde in 2 M NaOH(aq) (30 mL) aufgeschlämmt und über Nacht refluxiert.

Die Lösung wurde mit 2 M HCl(aq) (50 mL) versetzt und mit EtOAc extrahiert (2×25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Titelverbindung wurde so in genügender Reinheit erhalten.



**Ausbeute:** 2.45 g (9.01 mmol, 99%), gelbes Öl.

**R<sub>f</sub>**: 0.25 (°Hex/EtOAc 3:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ [ppm] = 7.50–7.29 (m, 5H, H-Ph), 6.57–6.51 (m, 1H, H-2), 6.51–6.42 (m, 2H, H-4, H-6), 5.03 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COOH).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ [ppm] = 177.5 (CH<sub>2</sub>COOH), 161.0 (C-5), 160.2 (C-3), 136.9 (*i*-C-Ph), 135.4 (C-1), 128.7 (*o*-C-Ph), 128.2 (*p*-C-Ph), 127.7 (*m*-C-Ph), 108.4 (C-2), 108.0 (C-6), 100.4 (C-4), 70.2 (OCH<sub>2</sub>Ph), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>COOH).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2939, 1709, 1597, 1455, 1294, 1153, 1063, 737.

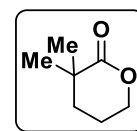
**ESI-MS**: (neg.) 271.1 ([M–H]<sup>-</sup>, berechnet: 271.1).

**HR-ESI-MS**: (neg.) berechnet für ([C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>]–H)<sup>-</sup>:  $m/z$  = 271.0976, gefunden:  $m/z$  = 271.0983.

### 3,3-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-on

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Weber*.<sup>[127]</sup>

Zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung von  $\delta$ -Valerolacton **98** (4.55 g, 4.3 mL, 45 mmol, 1.0 Äq.) und Iodmethan (14.1 g, 6.2 mL, 100 mmol, 2.2 Äq.) in abs. THF (80 mL) wurde unter Argonatmosphäre eine 1.0 M Lösung von LiHMDS in *n*-Hexan (100 mL, 100 mmol, 2.2 Äq.) unter Rühren innerhalb von 2 h zugetropft. Nach dem langsamen Erwärmen der Lösung auf –40 °C über 4 h wurde mit 1 M HCl(aq) (150 mL) ein pH-Wert von 3 eingestellt. Nach Zugabe von Et<sub>2</sub>O (120 mL) wurde die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (2×60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter (gesätt.) NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit gesätt. NaCl-Lösung (2×100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel vakuumfiltriert (°Hex/EtOAc = 4:1).



**Ausbeute**: 5.11 g (39.9 mmol, 89%), gelbe Flüssigkeit.

**R<sub>f</sub>**: 0.26 (°Hex/EtOAc 4:1).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ [ppm] = 4.33 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H, H-6), 1.93–1.82 (m, 2H, H-5), 1.78–1.70 (m, 2H, H-4), 1.28 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

Diese spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur im Einklang.<sup>[173]</sup>

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ [ppm] = 177.2 (C-2), 70.7 (C-6), 38.9 (C-3), 35.2 (C-4), 28.0 (2×CH<sub>3</sub>), 20.8 (C-5).

**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2966, 2869, 1719, 1471, 1456, 1397, 1386, 1364, 1343, 1296, 1221, 1135, 1016, 968, 931, 755, 669.

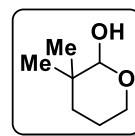
**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[C_7H_{12}O_2Na]$ :  $m/z = 151.0735$ , gefunden:  $m/z = 151.0738$ .

Diese spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur im Einklang.<sup>[127]</sup>

### 3,3-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-ol (99)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Weber*.<sup>[127]</sup>

Zu einer auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 3,3-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-on (3.20 g, 25.0 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DCM (60 mL) wurde unter Argonatmosphäre innerhalb von 30 min eine 1.0 M Lösung von DIBAL-H in *n*-Hexan (27.5 mL, 27.5 mmol, 1.1 Äq.) unter Rühren zugetropft. Nach weiteren 30 min wurde durch Zugabe von MeOH (10 mL) gequencht und mit EtOAc (85 mL) verdünnt. Es wurde gesättigte Natrium-Kaliumtetratatlösung (10 mL) zugegeben und nach lebhaftem Rühren des Gemischs über Nacht wurde unter reduziertem Druck über Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen wurde mit DCM (250 mL) und  $H_2O$  (250 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase wurde mit EtOAc ( $2 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Die Titelverbindung wurde als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten.



**Ausbeute:** 2.38 g (18.3 mmol, 80%), schwach gelbe Flüssigkeit.

**R<sub>f</sub>:** 0.29 ( $^t$ Hex/EtOAc 3:1).

**$^1H$ -NMR, COSY (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 4.45 (s, 1H, H-2), 4.01–3.93 (m, 1H, H-6<sub>a</sub>), 3.55–3.45 (m, 1H, H-6<sub>b</sub>), 2.98 (s, 1H, OH), 1.68–1.58 (m, 2H, H-4), 1.58–1.43 (m, 1H, H-5<sub>a</sub>), 1.37–1.18 (m, 1H, H-5<sub>b</sub>), 0.96 (s, 3H,  $CH_3$ ), 0.93 (s, 3H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 100.9 (C-2), 64.5 (C-6), 35.0 (C-4), 34.4 (C-3), 25.9 ( $CH_3$ ), 22.1 (C-5), 20.5 ( $CH_3$ ).

**IR (ATR):**  $\bar{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3397, 2944, 2925, 2856, 1478, 1453, 1383, 1362, 1185, 1164, 1138, 1051, 1028, 990, 976, 950, 897, 843.

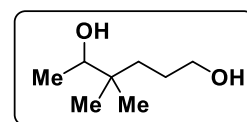
**HR-ESI-MS:** (pos.): berechnet für  $[C_7H_{14}O_2Na]^+$ :  $m/z = 153.0891$ , gefunden:  $m/z = 153.0898$ .

Diese spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur im Einklang.<sup>[127]</sup>

### 4,4-Dimethylhexan-1,5-diol

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Weber*.<sup>[127]</sup>

Zu einer Lösung von 1-(Trimethylsilyl)propin (13.8 mL, 93 mmol, 3 Äq.) in abs. THF (100 mL) wurde bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  eine 2.5 M Lösung von  $n$ BuLi in Hexan (37.2 mL, 93 mmol, 3 Äq.) unter Argonatmosphäre zugetropft.



Nachdem die resultierende Lösung 30 min gerührt wurde, wurde **99** (3.89 g, 31 mmol, 1 Äq.) in abs. THF (10 mL) gelöst und langsam bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zugetropft. Die Lösung wurde langsam auf RT erwärmt und anschließend noch 3 h gerührt. Die Lösung wurde auf 50 g zerstoßenes Eis gegeben und das erhaltene Gemisch wurde noch 30 min gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck destilliert und die wässrige Phase wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 100\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc} = 3:1$ ) wurde die Titelverbindung als gelbe Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 3.06 g (18.2 mmol, 65%), gelbe Flüssigkeit.

**R<sub>f</sub>:** 0.26 ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  30:9).

**$^1\text{H NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 3.63 (t,  $J = 6.4\text{ Hz}$ , 2H, H-1), 3.53 (dd,  $J = 10.0, 2.8\text{ Hz}$ , 1H, H-5), 2.42 (dt,  $J = 16.6, 2.6\text{ Hz}$ , 1H, H-6<sub>a</sub>), 2.27 (ddd,  $J = 16.6, 10.0, 2.6\text{ Hz}$ , 1H, H-6<sub>b</sub>), 2.05 (t,  $J = 2.6\text{ Hz}$ , 1H, H-8), 1.66–1.48 (m, 2H, H-2), 1.52–1.38 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 1.31–1.18 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 0.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 82.5 (C-7), 76.2 (C-5), 70.7 (C-8), 63.8 (C-1), 36.9 (C-4), 35.0 (C-3), 27.1 (C-2), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 (C-6).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3359, 2959, 2899, 2174, 1472, 1389, 1367, 1249, 1054, 1009, 842, 760, 665.

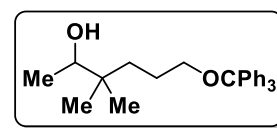
**HR-ESI-MS:** berechnet für  $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2]^+$ :  $m/z = 169.1223$ , gefunden:  $m/z = 169.1219$ .

Diese spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur im Einklang.<sup>[127]</sup>

### 3,3-Dimethyl-6-(trityloxy)hexan-2-ol (**100**)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Weber*.<sup>[127]</sup>

Zu einer Lösung von 4,4-Dimethyl-8-(trimethylsilyl)oct-7-in-1,5-diol (3.06 g, 18.1 mmol, 1.0 eq) und abs. Triethylamin (6.3 mL, 45.3 mmol, 2.5 Äq.) in abs. DCM (150 mL) wurde bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  Tritylchlorid (5.55 g,



19.9 mmol, 1.1 Äq.) gegeben, die resultierende Lösung wurde auf RT erwärmt und 16 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionslösung mit gesätt. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $1 \times 50\text{ mL}$ ) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc} = 3:1$ ) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 5.97 g (14.5 mmol, 80%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>**: 0.89 (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 300:95).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.45–7.40 (m, 6H, 3×H-2, 3×H-6, Ph), 7.30–7.07 (m, 9H, 3×H-3, 3×H-4, 3×H-5), 3.46 (dt, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 1H, H-5), 3.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-1), 2.40 (dd, *J* = 16.7, 2.8 Hz, 1H, H-6<sub>A</sub>), 2.27 (dd, *J* = 16.7, 10.0 Hz, 1H, H-6<sub>B</sub>), 2.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 5-OH), 2.14 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 1.75–1.47 (m, 2H, H-3), 1.32 (ddd, *J* = 13.3, 10.0, Hz, 1H, H-2<sub>A</sub>), 1.17 (ddd, *J* = 13.3, 10.0, Hz, 1H, H-2<sub>B</sub>), 0.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.14 (s, 9H, Si(Me)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 144.5 (3×C-1, Ph), 128.8 (3×CH-3, 3×CH-5, Ph), 127.8 (2×CH-2, 2×CH-6, Bn), 104.7 (C-7), 87.5 (C-8), 86.5 (C-CPh<sub>3</sub>), 75.9 (C-5), 75.8, 64.6 (C-1), 36.8 (C-4), 35.2 (C-3), 27.1 (C-2), 24.5, 23.9, 23.9, 22.8 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>), 0.2 (3×Si(Me)<sub>3</sub>).

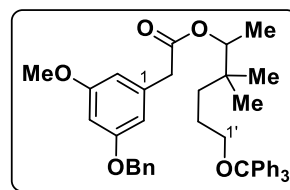
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3359, 2959, 2174, 1491, 1389, 1367, 1249, 1157, 1070, 842, 747, 665.

**HR-ESI-MS:** berechnet für [C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>O<sub>2</sub>Si]<sup>+</sup>: *m/z* = 485.2870, gefunden: *m/z* = 485.2878.

Diese spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur im Einklang.<sup>[127]</sup>

#### 4,4-Dimethyl-1-(trityloxy)hexan-5-yl-[3-(benzyloxy)-5-(methoxy)phenyl]acetat (101)

3-(Benzyloxy)-5-(methoxy)phenyllessigsäure (**88**, 1.399 g, 5.14 mmol, 1.0 Äq.), **100** (1.996, 5.14 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP (0.13 g, 1.03 mmol, 0.2 Äq.) wurden in abs. DCM (100 mL) gelöst und mit in DCM (10 mL) gelöstem DCC (1.272 g, 6.17 mmol, 1.2 Äq.) versetzt.



Die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt, dann wurde die Rohmischung unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Aus einem Aliquot von 75 mg wurde nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 10:1) die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten. Der Rest des Rohprodukts wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt.

**R<sub>f</sub>**: 0.61 (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 3:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.49–7.17 (m, 20H, H-Ph), 6.52 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.43 (dt, *J* = 6.3, 2.2 Hz, 2H, H-4, H-6), 4.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 4.76 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-5'), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 3.01 (td, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 2H, H-1'), 1.62–1.46 (m, 2H, H-2'), 1.30–1.17 (m, 2H, H-3'), 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-6'), 0.84 (s, 6H, 2x CH<sub>3</sub>).

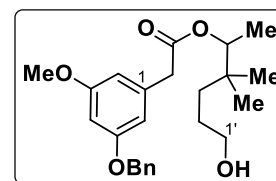
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 171.0 (CH<sub>2</sub>COO), 160.8 (C-5), 160.1 (C-3), 144.6 (3×C-1, OCPh<sub>3</sub>), 137.0 (C-1, Bn), 136.5 (C-1), 128.8 (3×CH-3, 3×CH-5, OCPh<sub>3</sub>), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.1 (CH-4, Bn), 127.9 (3×CH-2, 3×CH-6, OCPh<sub>3</sub>), 127.6 (CH-2, CH-6, Bn), 127.0 (3×C-4, OCPh<sub>3</sub>), 108.2 (C-2), 107.7 (C-6), 100.2 (C-4), 86.5 (OCPh<sub>3</sub>), 77.3 (C-5'), 70.1 (CH<sub>2</sub>, Bn), 64.5 (C-1'), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>COO), 36.6 (C-4'), 35.2 (C-3'), 24.6 (C-2'), 23.3 (CH<sub>3</sub>A), 22.8 (CH<sub>3</sub>B), 14.7 (C-6').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2944, 1726, 1596, 1449, 1152, 1066, 747, 699.

**HR-ESI-MS:** berechnet für [C<sub>43</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 665.3243, gefunden: *m/z* = 665.3247.

**4,4-Dimethylhexan-1-ol-5-yl-[3-(benzyloxy)-5-(methoxy)phenyl]acetat**

Die Rohmischung von **101** wurde mit *p*-TosOH (0.2 g, ca. 1 mmol, 20 mol%) in einer Lösung aus DCM (50 mL) und MeOH (12 mL) gelöst und 2 h refluxiert.



Die Lösung wurde mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) versetzt, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM gewaschen (2×20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex: EtOAc = 3:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 724 mg (1.81 mmol, 38% über 2 Stufen), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.05 (Hex: EtOAc = 3:1).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47–7.26 (m, 5H, H-Ph), 6.57–6.50 (m, 1H, H-2), 6.50–6.41 (m, 2H, H-4, H-6), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 4.74 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-5), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 3.50 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-1'), 1.54–1.34 (m, 2H, H-2'), 1.34–1.15 (m, 2H, H-3'), 1.13 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-6), 0.83 (d, *J* = 4.9 Hz, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 171.0 (CH<sub>2</sub>COO), 160.8 (C-5), 160.0 (C-3), 136.9 (C-1, Bn), 136.5 (C-1), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.1 (CH-4, Bn), 127.6 (CH-2, CH-6, Bn), 108.2 (C-2), 107.8 (C-6), 100.0 (C-4), 77.0 (C-5'), 70.1 (CH<sub>2</sub>, Bn), 63.6 (C-1'), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>COO), 36.5 (C-4'), 34.7 (C-3'), 27.1 (C-2'), 23.0 (2×CH<sub>3</sub>), 14.7 (C-6').

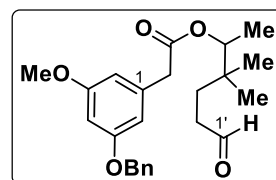
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3435, 2944, 1724, 1595, 1454, 1292, 1195, 1151, 1062.

**ESI-MS:** (pos.) 423.2 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 423.2).

**HR-ESI-MS:** berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 423.2155, gefunden: *m/z* = 423.2142.

**4,4-Dimethylhexan-1-al-5-yl-[3-benzyloxy-5-methoxyphenyl]acetat (102)**

Zu einer Lösung von 4',4'-Dimethylhexan-1'-ol-5'-yl-[3-(benzyloxy)-5-(methoxy)phenyl]acetat (665 mg, 1.66 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DCM (30 mL) wurde unter Argonatmosphäre bei RT PCC (429 mg, 1.99 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Nach vollständigem Umsatz wurde die



resultierende dunkelbraune Suspension mit Et<sub>2</sub>O (50 mL) verdünnt und über Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Et<sub>2</sub>O (200 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach

chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}$ : EtOAc = 4:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 662 mg (1.66 mmol, quant.), gelbes Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.60 ( $^{\circ}\text{Hex}$ : EtOAc = 2:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 9.65 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, H-1'), 7.49–7.28 (m, 5H, H-Ph), 6.52 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.45 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 2H, H-4, H-6), 5.03 (s, 2H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.72 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, H-5'), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.30 (dddd,  $J$  = 9.5, 6.3, 2.9, 1.6 Hz, 2H, H-2'), 1.63–1.36 (m, 2H, H-3'), 1.13 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H, H-6'), 0.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>A), 0.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>B).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 202.4 (C-1'), 170.9 (CH<sub>2</sub>COO), 160.9 (C-5), 160.1 (C-3), 136.9 (*i*-C, Ph), 136.4 (C-1), 128.7 (2x *m*-CH, Ph), 128.1 (*p*-CH, Ph), 127.7 (2x *o*-CH, Ph), 108.2 (C-2), 107.8 (C-6), 100.1 (C-4), 76.7 (C-5'), 70.1 (CH<sub>2</sub>, Bn), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>COO), 39.0 (C-2'), 36.3 (C-4), 30.1 (C-3'), 23.1 (CH<sub>3</sub>A), 23.0 (CH<sub>3</sub>B), 14.7 (C-6').

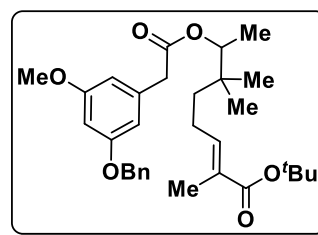
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2926, 1723, 1595, 1455, 1251, 1152, 1063, 835.

**ESI-MS:** (pos.) 421.2 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 421.2).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 399.2166, gefunden:  $m/z$  = 399.2166; berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 416.2431, gefunden:  $m/z$  = 416.2431; berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 421.1985, gefunden:  $m/z$  = 421.1985.

### (*E*)-7-(2-(3-(Benzyloxy)-5-methoxyphenyl)acetoxy)-2,6,6-trimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (105)

2-(Bromtriphenylphosphanyl)propansäure-*tert*-butylester **104**<sup>[129]</sup> (889 mg, 1.89 mmol, 1.2 Äq.) wurde bei RT für 1 h in einem Zweiphasen-Gemisch von 1 M NaOH und DCM (100 mL, 1:1 v/v) heftig gerührt, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM gewaschen (2×20 mL). Die



vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter Argonatmosphäre zu einer Lösung von **102** (628 mg, 1.575 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DCM (30 mL) gegeben und 72 h gerührt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}$ /EtOAc 12:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 675 mg (1.323 mmol, 84%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.84 ( $^{\circ}\text{Hex}$ : EtOAc = 2:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.47–7.28 (m, 5H, H-Ph), 6.63–6.54 (m, 1H, H-3'), 6.53 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.48–6.42 (m, 2H, H-4, H-6), 5.03 (s, 2H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.76 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, H-7'), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.12–1.96 (m, 2H, H-4'), 1.75 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H, C-2'-CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9H, O<sup>t</sup>Bu), 1.43–1.19 (m, 2H), 1.13 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, H-8'), 0.86 (s, 6H, 2×C-6-CH<sub>3</sub>).



**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 170.9 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 167.6 ( $\text{COOCCH}_3$ ), 160.9 (C-5), 160.1 (C-3), 141.2 (C-3'), 137.0 (*i*-C, Ph), 136.4 (C-1), 129.2 (C-2'), 128.7 (2x *m*-CH, Ph), 128.1 (*p*-CH, Ph), 127.6 (2x *o*-CH, Ph), 108.2 (C-2), 107.7 (C-6), 100.2 (C-4), 80.0 ( $\text{COOCCH}_3$ ), 76.9 (C-7'), 70.1 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 42.2 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 37.4 (C-5'), 36.8 (C-6'), 28.2 ( $\text{COOCCH}_3$ ), 23.3 (C-4'), 23.1 (C-6- $\text{CH}_3\text{A}$ ), 22.8 (C-6- $\text{CH}_3\text{B}$ ), 14.7 (C-8'), 12.4 (C-2'- $\text{CH}_3$ ).

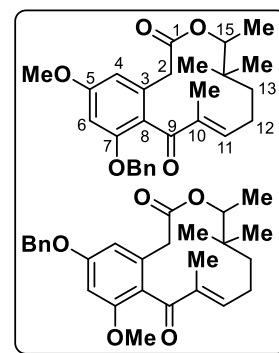
**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2973, 1701, 1595, 1346, 1290, 1150, 1063, 736, 698.

**ESI-MS:** (pos.) 511.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , berechnet: 511.3), 533.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , berechnet: 533.3); (neg.) 509.2 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ , berechnet: 509.3).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{NaO}_6]^+$ :  $m/z = 533.2873$ , gefunden:  $m/z = 533.2870$ , berechnet für  $[\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{KO}_6]^+$ :  $m/z = 549.2613$ , gefunden:  $m/z = 549.2613$ .

### 7-Benzoyloxy-5-methoxy-10,14,14,15-tetramethyldehydrocurvularin (106) und 5-Benzoyloxy-7-methoxy-10,14,14,15-tetramethyldehydrocurvularin (107)

Eine Lösung von **105** (325 mg, 0.637 mmol) in abs. DCM (900 mL) wurde auf  $-8^\circ\text{C}$  gekühlt und mit TFA (60 mL) und TFAA (30 mL) versetzt. Die Lösung wurde über Nacht bei  $-8^\circ\text{C}$  stehen gelassen. Die Lösung wurde auf 300 mL eingengt und mit 300 mL gesätt.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung neutralisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM ( $2 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und



unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^e\text{Hex}/\text{EtOAc}$  10:1) wurden die Titelverbindungen als farbloses Öl erhalten. Die Trennung der Regioisomere erfolgte nach der folgenden Stufe (Benzyl-Spaltung).

#### Regioisomere 1 und 2:

**Ausbeute:** 188 mg (0.430 mmol, 68%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.23 ( $^e\text{Hex}$ :  $\text{EtOAc} = 10:1$ ).

**$^1\text{H}$  NMR, COSY (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta$  [ppm] = 7.52–7.23 (m, 5H, H-Ph), 6.57 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, Regioisomer 2, H-6), 6.54 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, Regioisomer 1, H-6), 6.56–6.41 (m, 1H, H-4), 6.39–6.29 (m, 1H, H-11), 5.10 (s, 2H, Regioisomer 1,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.06 (s, 2H, Regioisomer 2,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.60–4.41 (m, 1H, H-15), 3.76 (s, 3H, Regioisomer 1,  $\text{OCH}_3$ ), 3.69 (s, 3H, Regioisomer 2,  $\text{OCH}_3$ ), 3.46–3.10 (m, 2H, H-2), 2.52–2.23 (m, 2H, H-12), 1.90–1.71 (m, 4H, C-10- $\text{CH}_3$ , H-13<sub>A</sub>), 1.49–1.35 (m, 1H, H-13<sub>B</sub>), 1.07–0.93 (m, 4H), 0.85 (s, 6H,  $2 \times \text{C-14-CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta$  [ppm] = 197.5 (C-9), 171.2 (C-1), 161.5 (Regioisomer 1,  $\text{COCH}_3$ ), 160.8 (Regioisomer 1,  $\text{COCH}_2\text{Ph}$ ), 158.7 (Regioisomer 2,  $\text{COCH}_3$ ),

157.5 (Regioisomer 2, COCH<sub>2</sub>Ph), 156.0 (br, C-11), 2×138.1 (*i*-Ph), 136.1 (br, C-10)<sup>2</sup>, 134.2 (C-3), 129.5, 129.4, 129.0, 128.9, 128.7, 128.3 (je C-Ph beider Regioisomere), 124.5 (br, C-8)<sup>2</sup>, 107.3 (C-4)<sup>1</sup>, 100.1 (Regioisomer 2, C-6), 99.2 (Regioisomer 2, C-6), 79.1 (C-15), 71.0 (Regioisomer 2, OCH<sub>2</sub>Ph), 70.8 (Regioisomer 1, OCH<sub>2</sub>Ph), 56.5 (Regioisomer 2, OCH<sub>3</sub>), 56.2 (Regioisomer 1, OCH<sub>3</sub>), 40.1 (C-2), 37.1 (C-14), 35.4 (br, C-13)<sup>2</sup>, 26.8 (C-12), 14.9 (br, 2×C-14-CH<sub>3</sub>), 10.4 (C-10-CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2963, 1726, 1634, 1604, 1328, 1156, 1067, 742.

**ESI-MS:** (pos.) 437.2 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 437.2).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 437.2323, gefunden:  $m/z$  437.2323, berechnet für [C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 459.2142, gefunden:  $m/z$  = 459.2142.

### 7-Methoxy-10,14,14,15-tetramethyldehydrocurvularin (**108**) und 5-Methoxy-10,14,14,15-tetramethyldehydrocurvularin (**109**)

Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung des Regioisomerengemischs (188 mg, 430 μmol, 1.0 Äq.) in abs. DCM (10 mL) wurde unter Argonatmosphäre eine 1 M Lösung von Bortrichlorid in DCM (860 μL, 0.86 mmol, 2.0 Äq.) unter Rühren langsam zugetropft. Die Lösung wurde 1.5 h gerührt. Es wurde mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) gequenchet und mit DCM (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 20:1 → 7:1) wurde **108** (24 mg) als farbloses Öl erhalten. In einer weiteren Fraktion wurden das Startmaterial (**106** und **107**, 41 mg) und **109** (37 mg) als Mischfraktion erhalten, sie wurden über eine präparative HPLC getrennt (C<sub>18</sub>PFP, 60% MeCN).

### 7-Methoxy-10,14,14,15-tetramethyldehydrocurvularin (**108**)

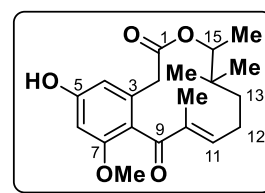
**Ausbeute:** 24 mg (69 μmol, 16%), farbloser Feststoff.

**R<sub>f</sub>:** 0.21 (°Hex: EtOAc = 2:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  [ppm] = 6.48–6.39 (m, 1H, H-4), 6.38 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H-6), 6.12 (s, 1H, H-11), 4.55 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, H-15), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (d,  $J$  = 15.1 Hz, 1H, H-2<sub>A</sub>), 3.30 (d,  $J$  = 15.1 Hz, 1H, H-2<sub>B</sub>), 2.32 (s, 2H, H-12), 1.90–1.85 (m, 3H, C-10-CH<sub>3</sub>), 1.86–1.73 (m, 1H, H-13<sub>A</sub>), 1.57–1.39 (m, 1H, H-13<sub>B</sub>), 1.05 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, H-16), 0.91 (s, 3H, C-14-CH<sub>3</sub>A), 0.88 (s, 3H, C-14-CH<sub>3</sub>B).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  [ppm] = 201.5 (br, C-9)<sup>2</sup>, 171.4 (br, C-1), 162.9 (br, C-5, C-7)<sup>2</sup>, 136.4 (br, C-3)<sup>2</sup>, 124.2 (br, C-8)<sup>2</sup>, 109.6 (br, C-4)<sup>2</sup>, 101.1 (C-6), 78.9 (C-15), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 40.9 (C-2), 37.4 (C-14, C-13), 26.6 (2×C-14-CH<sub>3</sub>), 26.1 (C-12), 15.2 (C-16), 11.8 (C-10-CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2936, 1722, 1646, 1603, 1293, 1154, 1007, 833.



<sup>2</sup> Aufgrund der starken Signalverbreiterung wurde der <sup>13</sup>C-Shift aus dem HMBC-Spektrum abgelesen.

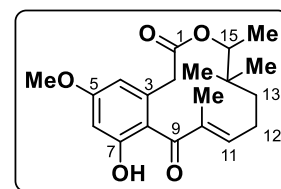
**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[C_{20}H_{27}O_5]^+$ :  $m/z = 347.1853$ , gefunden:  $m/z 347.1859$ , berechnet für  $[C_{20}H_{26}O_5Na]^+$ :  $m/z = 369.1672$ , gefunden:  $m/z = 369.1676$ .

#### 4-Dechlor-14-deoxy-5-methoxy-14-methyloxacyclododecindion (**109**)

**Ausbeute:** 37 mg (107  $\mu$ mol, 25%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.58 ( $^{\circ}$ Hex: EtOAc = 2:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 6.54–6.28 (m, 3H, H-4, H-6, H-11), 4.49 (q,  $J = 6.3$  Hz, 1H, H-15), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.28–3.08 (m, 2H, H-2), 2.65–2.21 (m, 2H, H-12), 1.96–1.75 (m, 4H, C-10-CH<sub>3</sub>, H-13<sub>A</sub>), 1.54–1.38 (m, 1H, H-13<sub>B</sub>), 1.03 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-16), 0.89 (s, 6H, 2 $\times$ C-14-CH<sub>3</sub>).



**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 202.1 (br, C-9)<sup>3</sup>, 171.8 (C-1), 160.4 (C-7), 159.3 (C-5), 134.3 (br, C-3)<sup>3</sup>, 124.0 (br, C-8)<sup>3</sup>, 108.7 (C-4), 99.0 (C-6), 79.9 (C-15), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 40.1 (C-2), 37.3 (C-14), 35.22 (C-13), 27.2 (C-12), 14.8 (C-16), 10.3 (C-10-CH<sub>3</sub>).

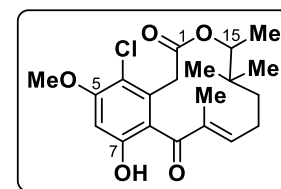
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2936, 1722, 1646, 1603, 1293, 1154, 1007, 833.

**ESI-MS:** (pos.) (pos.) 347.1 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 347.2).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[C_{20}H_{27}O_5]^+$ :  $m/z = 347.1853$ , gefunden:  $m/z 347.1859$ , berechnet für  $[C_{20}H_{26}O_5Na]^+$ :  $m/z = 369.1672$ , gefunden:  $m/z = 369.1676$ .

#### 14-Deoxy-5-methoxy-14-methyloxacyclododecindion (**90**)

Zu einer Lösung von **109** (19.4 mg, 56  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in abs. DMF (1 mL) wurde bei RT TFA gegeben (4  $\mu$ L, 5.6  $\mu$ mol, 0.1 Äq.). Über 8 Tage wurden jeweils ca. 3.7 mg NCS (insgesamt 19.1 mg, 143  $\mu$ mol, 2.55 Äq.) zugegeben, der Reaktionsfortschritt wurde dabei täglich via LC-MS kontrolliert.



Die Reaktionslösung wurde mit Et<sub>2</sub>O (30 mL) verdünnt und mit Wasser (2 $\times$ 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck bei 70 °C vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung über präparative HPLC (HTec, 50% MeCN) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 12.9 mg (34  $\mu$ mol, 61%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.36 ( $^{\circ}$ Hex: EtOAc = 3:1).

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  [ppm] = 6.63 (s, 1H, H-6), 6.49–6.36 (m, 1H, H-11), 4.69 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-15), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54–3.45 (m, 1H, H-2<sub>A</sub>), 3.22–3.13 (m, 1H, H-2<sub>B</sub>), 2.58–

<sup>3</sup> Aufgrund der starken Signalverbreiterung wurde der <sup>13</sup>C-Shift aus dem HMBC-Spektrum abgelesen.

2.45 (m, 1H, H-12<sub>A</sub>), 2.17–2.08 (m, 1H, H-12<sub>B</sub>), 1.92–1.84 (m, 1H, H-13<sub>A</sub>), 1.81 (s, 3H, C-10-CH<sub>3</sub>), 1.38–1.31 (m, 1H, H-13<sub>B</sub>), 0.98 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-16), 0.84 (s, 3H, C-14-CH<sub>3</sub>A), 0.80 (s, 3H, C-14-CH<sub>3</sub>B).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  [ppm] = 198.5 (C-9), 169.2 (C-1), 156.6 (C-5, C-11), 154.2 (C-7), 135.7 (br, C-10)<sup>4</sup>, 132.1 (C-3), 124.7 (C-8), 113.4 (C-4), 100.1 (C-6), 78.7 (C-15), 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 38.8 (C-2), 37.1 (C-14), 33.9 (C-13), 28.0 (C-14-CH<sub>3</sub>A), 27.1 (C-12), 25.4 (C-14-CH<sub>3</sub>B), 15.1 (C-16), 10.2 (C-10-CH<sub>3</sub>).

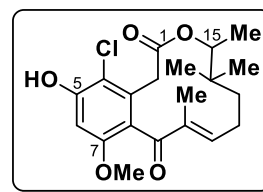
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3396, 2963, 1729, 1605, 1334, 1302, 1253, 1091.

**ESI-MS:** (pos.) 381.1 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 381.1).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>ClO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 381.1463$ , gefunden:  $m/z = 381.1460$ , berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClO<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 403.1283$ , gefunden:  $m/z = 403.1278$ .

### 14-Deoxy-7-methoxy-14-methyloxacyclododecindion (91)

Zu einer Lösung von **108** (12.3 mg, 36  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in abs. DMF (1 mL) wurde bei RT TFA gegeben (2.7  $\mu$ L, 3.6  $\mu$ mol, 0.1 Äq.). Über 8 Tage wurden jeweils ca. 2.4 mg NCS (insgesamt 14.6 mg, 110  $\mu$ mol, 3.0 Äq.) zugegeben, der Reaktionsfortschritt wurde dabei täglich via LC-MS kontrolliert.



Die Reaktionslösung wurde mit Et<sub>2</sub>O (30 mL) verdünnt und mit Wasser (2×30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck bei 70 °C vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung über präparative HPLC (HTec, 50% MeCN) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 8.5 mg (22  $\mu$ mol, 61%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.21 (°Hex: EtOAc = 2:1).

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 6.53–6.46 (m, 2H, H-6, H-11), 4.70 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-15), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H, H-2<sub>A</sub>), 3.14 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H, H-2<sub>B</sub>), 2.60–2.46 (m, 1H, H-12<sub>A</sub>), 2.25–2.12 (m, 1H, H-12<sub>B</sub>), 1.92–1.85 (m, 1H, H-13<sub>A</sub>), 1.83 (t,  $J = 1.4$  Hz, 3H, C-10-CH<sub>3</sub>), 1.43–1.33 (m, 1H, H-13<sub>B</sub>), 0.98 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-16), 0.83 (s, 3H, C-14-CH<sub>3</sub>A), 0.80 (s, 3H, C-14-CH<sub>3</sub>B).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 201.1 (C-9), 170.3 (C-1), 157.3 (C-7), 155.0 (C-6), 136.3 (C-3), 132.5 (C-10), 123.1 (C-8), 114.6 (C-4), 100.0 (C-6), 79.5 (C-15), 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 39.1 (C-2), 37.4 (C-14), 34.6 (br, C-13)<sup>5</sup>, 27.9 (br, C-14-CH<sub>3</sub>A)<sup>5</sup>, 27.4 (C-12), 25.7 (C-14-CH<sub>3</sub>B), 15.0 (C-16), 10.2 (C-10-CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3338, 2965, 1730, 1628, 1598, 1583, 1461, 1295, 1253, 1018.

<sup>4</sup> Aufgrund der starken Signalverbreiterung wurde der <sup>13</sup>C-Shift aus dem HMBC-Spektrum abgelesen.

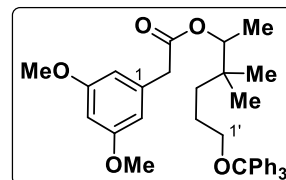
<sup>5</sup> Aufgrund der starken Signalverbreiterung wurde der <sup>13</sup>C-Shift aus dem HMBC-Spektrum abgelesen.

**ESI-MS:** (pos.) 381.1 ( $[M+H]^+$ , berechnet: 381.1).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[C_{20}H_{26}ClO_5]^+$ :  $m/z = 381.1463$ , gefunden:  $m/z = 381.1462$ ,  
berechnet für  $[C_{20}H_{25}ClO_5Na]^+$ :  $m/z = 403.1283$ , gefunden:  $m/z = 403.1276$ .

#### 4,4-Dimethyl-1-(trityloxy)hexan-5-yl-[3,5-bis(methoxy)phenyl]acetat (110)

3,5-Dimethoxyphenyllessigsäure **87** (2.21 g, 6.33 mmol, 1.0 Äq.), 4,4-Dimethyl-1-(trityloxy)hexan-5-ol und DMAP (0.16 g, 1.27 mmol, 0.2 Äq.) wurden DCM (100 mL) gelöst und mit in DCM (10 mL) gelöstem DCC (1.57 g, 2.53 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde 5 d bei RT gerührt. Dann wurde erneut DCC (0.52 g, 7.60 mmol, 0.4 Äq.) in DCM (5 mL) zugegeben und weitere 16 h bei RT gerührt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Toluol) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.



**Ausbeute:** 4.15 g (5.59 mmol, 88% über 2 Stufen), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.48 (Toluol).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.48–7.40 (m, 6H, 3×H-2'', 3×H-6''), 7.35–7.25 (m, 6H, 3×H-3'', 3×H-5''), 7.26–7.19 (m, 3H, 3×H-4''), 6.42 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H, H-2, H-6), 6.34 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H-4), 4.75 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H, H-5'), 3.73 (s, 6H, 2×-OCH<sub>3</sub>), 3.55 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, CH<sub>2a</sub>COO), 3.51 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, CH<sub>2b</sub>COO), 3.07–2.94 (m, 2H, H-1'), 1.59–1.47 (m, 2H, H-2'), 1.29–1.16 (m, 2H, H-3'), 1.12 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-6'), 0.83 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

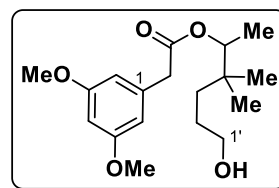
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 170.9 (CH<sub>2</sub>COO), 160.7 (C-3, C-5), 144.5 (3×C-1''), 136.4 (C-1), 128.7 (3×C-2'', 3×C-6''), 127.7 (3×C-3'', 3×C-5''), 126.8 (3×C-4''), 107.3 (C-2, C-6), 99.3 (C-4), 86.4 (C-CPh<sub>3</sub>), 77.1 (C-5'), 64.4 (C-1'), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>COO), 36.4 (C-4'), 35.1 (C-3'), 24.4 (C-2'), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (C-6').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2944, 1726, 1596, 1461, 1252, 1151, 1067, 706.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[C_{37}H_{42}O_5Na]^+$ :  $m/z = 589.2924$ , gefunden:  $m/z = 589.2922$ ,  
berechnet für  $[C_{37}H_{42}O_5K]^+$ :  $m/z = 605.2664$ , gefunden:  $m/z = 605.2663$ .

**4,4-Dimethylhexan-1-ol-5-yl-[3,5-bis(methoxy)phenyl]acetat (111)**

**110** (1.093 g, 1.929 mmol, 1.0 Äq.) und *p*-TosOH (0.040 g, 0.193 mmol, 10 mol%) wurden in einer Lösung aus DCM (15 mL) und MeOH (3 mL) gelöst und 16 h bei RT gerührt.



Die Lösung wurde mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) versetzt, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM gewaschen (2×20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex: EtOAc = 4:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 409 mg (1.26 mmol, 65%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.11 (°Hex: EtOAc = 4:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 6.46 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-2, H-6), 6.38 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-4), 4.75 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-5'), 3.79 (s, 6H, 2×-OCH<sub>3</sub>), 3.57–3.49 (m, 4H, CH<sub>2</sub>COO, H-1'), 1.50–1.41 (m, 2H, H-2'), 1.33–1.16 (m, 2H, H-3'), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-6'), 0.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 170.9 (CH<sub>2</sub>COO), 160.8 (C-3, C-5), 136.4 (C-1), 107.4 (C-2, C-6), 99.1 (C-4), 77.0 (C-5'), 63.5 (C-1'), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>COO), 36.4 (C-4'), 34.7 (C-3'), 27.1 (C-2'), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (C-6').

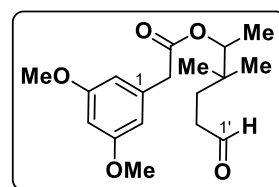
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2943, 1724, 1596, 1462, 1205, 1150, 1060, 834.

**ESI-MS:** (pos.) 347.1 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 347.2).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 347.1829, gefunden: *m/z* = 347.1832.

**4,4-Dimethylhexan-1-al-5-yl-[3,5-bis(methoxy)phenyl]acetat (112)**

Zu einer Lösung von **111** (409 mg, 1.26 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DCM (30 mL) wurde unter Argonatmosphäre bei RT PCC (407 mg, 4.48 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Nach vollständigem Umsatz wurde die resultierende schwarze Suspension mit Et<sub>2</sub>O (50 mL) verdünnt und



über Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Et<sub>2</sub>O (200 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 366 mg (1.13 mmol, 90%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.49 (°Hex: EtOAc = 2:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 9.65 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-1') 6.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-2, H-6), 6.35 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-4), 4.71 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-5'), 3.76 (s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>),

3.53 (*s<sub>br</sub>*, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.37–2.23 (m, 2H, H-2'), 1.54 (ddd, *J* = 14.0, 9.9, 6.4 Hz, 1H, H-3'<sub>a</sub>), 1.43 (ddd, *J* = 14.1, 10.1, 6.3 Hz, 1H, H-3'<sub>b</sub>), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-6'), 0.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

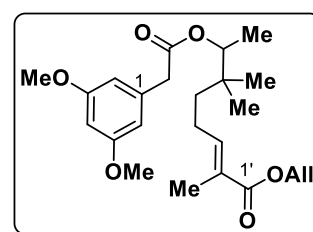
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 202.3 (C-1'), 170.8 (CH<sub>2</sub>COO), 160.8 (C-3, C-5), 136.2 (C-1), 107.3 (C-2, C-6), 99.1 (C-4), 76.6 (C-5'), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>COO), 38.9 (C-2'), 36.2 (C-4'), 30.0 (C-3'), 23.0 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (C-6').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2942, 1723, 1587, 1459, 1201, 1154, 1064, 836.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 323.1853, gefunden: *m/z* = 323.1854, berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 345.1672, gefunden: *m/z* = 345.1677, berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>K]<sup>+</sup>: *m/z* = 361.1412, gefunden: *m/z* = 361.1413.

### (*E*)-7-(2-(3,5-Bis(methoxy)phenyl)acetoxy)-2,6,6-trimethyloct-7-ensäureallylester (**113**)

Eine Lösung von **112** (470.8 mg, 1.13 mmol, 1.0 Äq.) und 2-(Triphenylphosphoranyliden)propionsäureallylester **73**<sup>[111]</sup> (658.9 mg, 1.67 mmol, 1.4 Äq.) in abs. DCM (30 mL) wurde unter Argonatmosphäre 20 h bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.



**Ausbeute:** 415.9 mg (0.99 mmol, 88%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.70 (°Hex: EtOAc = 2:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 6.69 (tq, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H, H-3'), 6.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-2, H-6), 6.35 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-4), 5.96 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.33 (dq, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2A</sub>), 5.23 (dq, *J* = 10.4, 1.5 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2B</sub>), 4.75 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-7'), 4.64 (dt, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.19–1.94 (m, 2H, H-4'), 1.80 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-2'), 1.39–1.18 (m, 2H, H-5'), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-8'), 0.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 170.8 (CH<sub>2</sub>COO), 167.7 (COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 160.8 (C-3, C-5), 142.7 (C-3'), 136.2 (C-1), 132.6 (OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 127.4 (C-2'), 117.8 (OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 107.3 (C-2, C-6), 99.2 (C-4), 76.7 (C-5'), 65.1 (OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 55.3 (2×OCH<sub>3</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>COO), 37.2 (C-5'), 36.7 (C-6'), 23.2 (C-4'), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>), 14.6 (C-8'), 12.2 (CH<sub>3</sub>-8').

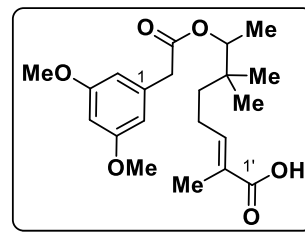
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2964, 1710, 1596, 1461, 1252, 1205, 1155, 1065.

**ESI-MS:** (pos.) 419.2 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 419.2), 441.2 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 441.2).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 419.2428, gefunden: *m/z* = 419.2431, berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>O<sub>6</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 441.2248, gefunden: *m/z* = 441.2247.

**(E)-7-(2-(3,5-bis(methoxy)phenyl)acetoxy)-2,6,6-trimethyloct-7-ensäure (114)**

Einer Lösung von **113** (343.2 mg, 0.82 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (50 mL) wurden DMBS (153 mg, 0.98 mmol, 1.2 Äq.), PPh<sub>3</sub> (236 mg, 0.90 mmol, 1.1 Äq.) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (49.7 mg, 0.04 mmol, 5 mol%) bei RT im Argon-Gegenstrom zugegeben, die resultierende Lösung wurde bei RT 24 h gerührt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex/EtOAc 4:1 + 1% HOAc) wurde die Titelverbindung als gelbes, hochviskoses Öl erhalten.



**Ausbeute:** 288.5 mg (0.762 mmol, 93%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.73 (Hex: EtOAc = 2:1 + 1% HOAc).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 6.78 (tq, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H, H-3'), 6.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-2, H-6), 6.36 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-4), 4.76 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-7'), 3.77 (s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.17–1.97 (m, 2H, H-4'), 1.79 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-2'), 1.41–1.19 (m, 2H, H-5'), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-8'), 0.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 173.0 (COOH), 171.0 (CH<sub>2</sub>COO), 160.9 (C-3, C-5), 145.3 (C-3'), 136.4 (C-1), 126.9 (C-2'), 107.4 (C-2, C-6), 99.3 (C-4), 77.4 (C-7'), 55.4 (2×OCH<sub>3</sub>), 42.4 (CH<sub>2</sub>COO), 37.2 (C-5'), 36.8 (C-6'), 23.6 (C-4'), 23.0 (2×CH<sub>3</sub>), 14.7 (C-8'), 12.0 (CH<sub>3</sub>-2').

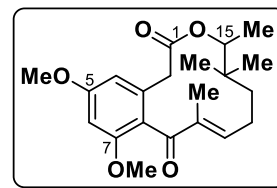
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2964, 1722, 1683, 1596, 1461, 1290, 1150, 1064.

**ESI-MS:** (pos.) 401.2 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 401.2).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>6</sub>]<sup>-</sup>: *m/z* = 377.1970, gefunden: *m/z* = 377.1973.

**4-Dechlor-14-deoxy-5,7-bis(methoxy)-14-methyloxacyclododecindion (115)**

Eine Lösung von **114** (50 mg, 0.132 mmol) in abs. DCM (200 mL) wurde auf -8 °C gekühlt und mit TFA (12 mL) und TFAA (6 mL) versetzt. Die Lösung wurde 2 Tage bei -8 °C stehen gelassen.



Die Lösung wurde mit 400 mL gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert.

Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (2×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex/EtOAc 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 34.1 mg (0.095 mmol, 72%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.51 (Hex: EtOAc = 2:1).



**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  [ppm] = 6.49 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, H-4), 6.43 (s<sub>br</sub>, 1H, H-6), 6.34 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, H-11), 4.49 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, H-15), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.37–3.10 (m, 2H, H-2), 2.42 (s<sub>br</sub>, 1H, H-12a), 2.27 (s, 1H, H-12b), 1.90–1.72 (m, 4H, CH<sub>3</sub>-10, H-13a), 1.54–1.33 (m, 1H, H-13b), 0.99 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-15), 0.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-14), 0.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-14).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 197.5 (C-9), 168.9 (C-1), 159.9, 156.9 (C-5, C-7), 154.0 (br, C-11), 134.3 (br, C-10), 132.4 (C-8), 122.3 (C-3), 104.8 (C-6), 96.5 (C-4), 77.3 (C-15), 54.6 (OCH<sub>3</sub>), 54.3 (OCH<sub>3</sub>), 38.2 (C-2), 35.2 (C-14), 26.4 (br, CH<sub>3</sub>-14), 24.9 (C-12), 23.6 (br, CH<sub>3</sub>-14), 13.9 (CH<sub>3</sub>-15), 8.6 (CH<sub>3</sub>-10).

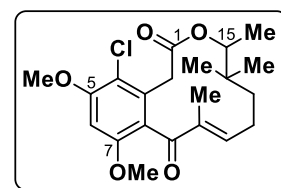
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2961, 1724, 1603, 1457, 1293, 1227, 1202, 1066, 734.

**ESI-MS:** (pos.) 361.2 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 361.2), 383.2 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 383.2), 399.2 ([M+K]<sup>+</sup>, berechnet: 399.2).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 361.2010, gefunden:  $m/z$  361.2015, berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 383.1829, gefunden:  $m/z$  = 383.1833.

#### 5,7-*O,O*-Dimethyl-14-deoxy-14-methyloxacyclododecindion (89)

Zu einer Lösung von **115** (47.3 mg, 130  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in abs. DMF (5 mL) wurde bei RT TFA gegeben (22.2 mg, 195  $\mu$ mol, 1.5 Äq.). Über 5 Tage wurden jeweils 200  $\mu$ L einer Lösung von NCS (11.2 mg, 84  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in abs. DMF (1 mL) zugegeben. Am 7. Tag wurde nach Reaktionskontrolle via LC-MS nochmals NCS (3.4 mg, 25  $\mu$ mol, 0.3 Äq.) in abs. DMF (400  $\mu$ L) zugegeben.



Die Reaktionslösung wurde mit Et<sub>2</sub>O (30 mL) verdünnt und mit Wasser (2×30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck bei 70 °C vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 8:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 36.5 mg (92  $\mu$ mol, 71%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.45 (°Hex: EtOAc = 2:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  [ppm] = 6.70 (s, 1H, H-6), 6.47–6.35 (m, 1H, H-11), 4.69 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, H-15), 3.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OA), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OB), 3.53 (d,  $J$  = 16.3 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-2), 3.32–3.03 (d,  $J$  = 16.3 Hz, 1H, H<sub>b</sub>-2), 2.18–2.13 (m, 1H, H<sub>a</sub>-12), 2.18–2.13 (m, 1H, H<sub>b</sub>-12), 1.91–1.83 (m, 1H, H<sub>a</sub>-13), 1.82 (t,  $J$  = 1.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-10), 1.45–1.26 (m, 1H, H<sub>b</sub>-13), 0.97 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>C-15), 0.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>A -14), 0.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>B -14).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  [ppm] = 198.4 (C-9), 169.2 (C-1), 156.8 (C-5, C-7), 156.4 (br, C-10), 135.7 (C-8), 132.3 (C-3), 124.8 (C-8), 115.1 (C-4), 97.2 (C-6), 78.7 (C-15), 57.2 (CH<sub>3</sub>OA), 56.9 (CH<sub>3</sub>OB), 38.8 (C-2), 37.1, 34.1 (C-13), 28.0 (CH<sub>3</sub>A-14), 27.1 (C-12), 25.5 (CH<sub>3</sub>B -14), 15.1 (CH<sub>3</sub>-15), 10.2 (CH<sub>3</sub>-10).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2964, 1727, 1653, 1456, 1335, 1263, 1210, 1065, 735.

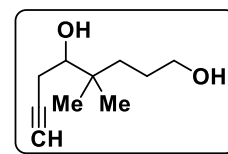
**ESI-MS:** (pos.) 395.2 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 395.2), 417.1 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 417.1).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>ClO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 395.1620$ , gefunden:  $m/z = 395.1617$ ,  
berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClO<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 417.1439$ , gefunden:  $m/z = 417.1438$ .

## 5.2.2 Vorschriften zu Kapitel 3.1.4

4,4-Dimethyl-oct-7-in-1,5-diol (118)<sup>6</sup>

Zu einer Lösung von 1-(Trimethylsilyl)propin (13.8 mL, 93 mmol, 3 Äq.) in abs. THF (100 mL) wurde bei 0 °C eine 2.5 M Lösung von <sup>n</sup>BuLi in *n*-Hexan (37.2 mL, 93 mmol, 3 Äq.) unter Argonatmosphäre zugetropft.



Nachdem die resultierende Lösung 30 min gerührt wurde, wurde **99**

(3.89 g, 31 mmol, 1 Äq.) in abs. THF (10 mL) gelöst und langsam bei -78 °C zugetropft. Die Lösung wurde langsam auf RT erwärmt und anschließend noch 3 h gerührt.

Die Lösung wurde auf 50 g zerstoßenes Eis gegeben und das erhaltene Gemisch wurde noch 30 min gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck destilliert und die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc = 3:1) wurde die Titelverbindung als gelbe Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 3.06 g (18.2 mmol, 65%), gelbe Flüssigkeit.

**R<sub>f</sub>:** 0.26 (°Hex/EtOAc 30:9).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 3.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1), 3.53 (dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 1H, H-5), 2.42 (dt, *J* = 16.6, 2.6 Hz, 1H, H-6<sub>a</sub>), 2.27 (ddd, *J* = 16.6, 10.0, 2.6 Hz, 1H, H-6<sub>b</sub>), 2.05 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-8), 1.66–1.48 (m, 2H, H-2), 1.52–1.38 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 1.31–1.18 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 0.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 82.5 (C-7), 76.2 (C-5), 70.7 (C-8), 63.8 (C-1), 36.9 (C-4), 35.0 (C-3), 27.1 (C-2), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 22.4 (C-6).

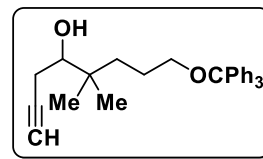
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3359, 2899, 2174, 1472, 1389, 1249, 1054, 1009, 842, 760.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 169.1223, gefunden: *m/z* = 169.1219.

<sup>6</sup> Diese Synthese wurde bereits in der Masterarbeit durchgeführt, wobei eine Ausbeute von 37% erreicht wurde. Die Reaktionsführung wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertation hinsichtlich der Base, des Lösungsmittels, der Reaktionstemperatur und der Extraktionsvolumina optimiert, wodurch die Ausbeute auf 65% gesteigert werden konnte. Die vollständige spektroskopische Charakterisierung erfolgte ebenfalls in der Masterarbeit.

**5,5-Dimethyl-8-(trityloxy)oct-1-in-4-ol (118)**

Zu einer Lösung von **118** (3.06 g, 18.1 mmol, 1.0 Äq.) und abs. Triethylamin (6.3 mL, 45.3 mmol, 2.5 Äq.) in abs. DCM (150 mL) wurde bei 0 °C Tritylchlorid (5.55 g, 19.9 mmol, 1.1 Äq.) gegeben, die resultierende Lösung wurde auf RT erwärmt und 16 h gerührt. Nach



vollständigem Umsatz wurde die Reaktionslösung mit gesätt. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (1×50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (c<sub>6</sub>Hex/EtOAc = 3:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 5.97 g (14.5 mmol, 80%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.89 (c<sub>6</sub>Hex/EtOAc 300:95).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.45–7.40 (m, 6H, 3×H-2, 3×H-6, Ph), 7.30–7.07 (m, 9H, 3×H-3, 3×H-4, 3×H-5), 3.46 (dt, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 1H, H-5), 3.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-1), 2.40 (dd, *J* = 16.7, 2.8 Hz, 1H, H-6<sub>A</sub>), 2.27 (dd, *J* = 16.7, 10.0 Hz, 1H, H-6<sub>B</sub>), 2.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 5-OH), 2.14 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 1.75–1.47 (m, 2H, H-3), 1.32 (ddd, *J* = 13.3, 10.0, Hz, 1H, H-2<sub>A</sub>), 1.17 (ddd, *J* = 13.3, 10.0, Hz, 1H, H-2<sub>B</sub>), 0.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.14 (s, 9H, Si(Me)<sub>3</sub>).

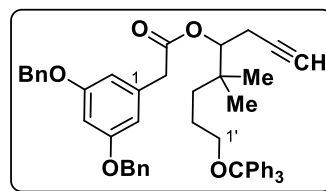
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 144.5 (3×C-1, Ph), 128.8 (3×CH-3, 3×CH-5, Ph), 127.8 (2×CH-2, 2×CH-6, Bn), 104.7 (C-7), 87.5 (C-8), 86.5 (C-CPh<sub>3</sub>), 75.9 (C-5), 75.8, 64.6 (C-1), 36.8 (C-4), 35.2 (C-3), 27.1 (C-2), 24.5, 23.9, 23.9, 22.8 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>), 0.2 (3×Si(Me)<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3359, 2959, 2174, 1491, 1389, 1249, 1157, 1070, 842, 747.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>O<sub>2</sub>Si]<sup>+</sup>: *m/z* = 485.2870, gefunden: *m/z* = 485.2878.

**5',5'-Dimethyl-8'-(trityloxy)oct-1'-in-4'-yl-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (119)<sup>7</sup>**

Zu einer Lösung von **118** (1.53 g, 6.33 mmol, 1.00 Äq.) und Triethylamin (2.2 mL, 15.83 mmol, 2.5 Äq.) in DCM (60 mL) wurde bei 0 °C Tritylchlorid (2.08 g, 7.60 mmol, 1.2 Äq.), gelöst in DCM (5 mL), gegeben, es wurde auf RT erwärmt und 16 h lang



gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10%iger Zitronensäurelösung (10 mL) und mit gesätt. NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. 3,5-Bis(benzyloxy)phenylelessigsäure<sup>[118]</sup> **75** (2.21 g, 6.33 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP

<sup>7</sup> Diese Verbindung wurde erstmals in der Masterarbeit synthetisiert.

(0.16 g, 1.27 mmol, 0.2 Äq.) wurden in der erhaltenen Rohmischung gelöst und mit in DCM (10 mL) gelöstem DCC (1.57 g, 2.53 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde 64 h bei RT gerührt. Dann wurde erneut DCC (0.52 g, 7.60 mmol, 0.4 Äq.) in DCM (5 mL) zugegeben und weitere 16 h bei RT gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Toluol) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 4.15 g (5.59 mmol, 88% über 2 Stufen), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.48 (Toluol).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.45–7.18 (m, 25H, H-Ph), 6.56 (d,  $J$  = 2.3, 2H, H-2, H-6), 6.51 (t,  $J$  = 2.3, 1H, H-4), 5.02 (dd,  $J$  = 9.1, 3.9, 1H, H-5), 4.98 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>, Bn), 3.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 3.02 (m, 2H, ), 2.47 (ddd,  $J$  = 16.9, 3.9, 2.6, 1H, H-6'<sub>a</sub>), 2.37 (ddd,  $J$  = 16.9, 9.1, 2.6, 1H, H-6'<sub>b</sub>), 1.86 (t,  $J$  = 2.6, 1H, H-8'), 1.66–1.48 (m, 2H, H-2'), 1.30–1.18 (m, 2H, H-3'), 0.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

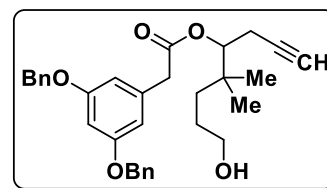
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 170.8 (CH<sub>2</sub>COO), 160.0 (C-3, C-5), 144.5 (3×C-1, Ph), 137.0 (2×C-1, Bn), 136.4 (C-1), 128.8 (3×CH-3, 3×CH-5, Ph), 128.7 (2×CH-3, 2×CH-5, Bn), 128.1 (2×CH-4, Bn), 127.9 (3×CH-2, 3×CH-6, Ph), 127.6 (2×CH-2, 2×CH-6, Bn), 127.0 (3×CH-4, Ph), 108.8 (C-2, C-6), 101.0 (C-4), 86.5 (C-CPh<sub>3</sub>), 80.9 (C-7'), 77.7 (C-5'), 70.1 (2×CH<sub>2</sub>Bn), 70.1 (C-8'), 64.3 (C-1'), 41.9 (CH<sub>2</sub>COO), 37.1 (C-4'), 35.3 (C-3'), 24.5 (C-2'), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 20.0 (C-6').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3293, 3058, 3031, 2959, 2872, 1596, 1491, 1471, 1153, 1072, 763, 747, 648.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>51</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 765.3550, gefunden:  $m/z$  = 765.3550.

### 8'-Hydroxy-5',5'-dimethyloct-1'-in-4'-yl-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**120**)

**Variante A:**<sup>8</sup> **119** (2.26 g, 3.04 mmol, 1 Äq.) und *p*-TosOH (0.01 g, 0.30 mmol, 10 mol%) wurden in einer Lösung aus DCM (25 mL) und MeOH (6 mL) gelöst und 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) versetzt, die



organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM gewaschen (2×20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (100% Toluol, dann Toluol/MeOH 5:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Variante B:** Zu einer Lösung von **118** (0.82 g, 4.85 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (1.6 mL, 12.1 mmol, 2.5 Äq.) in DCM (175 mL) wurde bei 0 °C Tritylchlorid (1.23 g, 4.41 mmol, 1.1 Äq.) gegeben, es wurde auf RT erwärmt und 16 h lang gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch

<sup>8</sup> Diese Synthese wurde erstmals in der Masterarbeit durchgeführt.

mit 3,5-Bis(benzyloxy)phenylessigsäure<sup>[118]</sup> **75** (1.69 g, 4.85 mmol, 1.0 Äq.), DMAP (0.12 g, 1.0 mmol, 0.2 Äq.) und mit in DCM (25 mL) gelöstem DCC (1.20 g, 5.82 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde 4 d bei RT gerührt. Anschließend wurde *p*-TosOH (2.50 g, 14.6 mmol, 3.0 Äq.) in MeOH (80 mL) zugegeben und für weitere 48 h gerührt. Anschließend wurde das Volumen auf ca. 80 mL verkleinert und gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben. Es wurde mit dest. H<sub>2</sub>O verdünnt, bis alle Salze gelöst waren, dann wurde mit DCM (4×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc = 3:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** Variante A: 1.50 g (2.99 mmol, 98%), farbloses Öl,  
Varinate B: 1.94 g (3.89 mmol, 80%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.49 (Toluol/MeOH 5:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.43–7.28 (m, 10H, H-Ph), 6.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-2, H-6), 6.53 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-4), 5.02 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>, Bn), 4.99 (dd, *J* = 9.1, 3.9 Hz, 1H, H-5), , 3.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 3.51 (t, *J* = 6.5, 2H, H-1'), 2.48 (ddd, *J* = 17.0, 4.0, 2.7 Hz 1H, H-6'<sub>a</sub>), 2.39 (ddd, *J* = 17.0, 9.1, 2.7 Hz, 1H, H-6'<sub>b</sub>), 1.88 (t, *J* = 2.7, 1H Hz, H-8'), 1.56–1.36 (m, 2H, H-2'), 1.31–1.10 (m, 2H, H-3'), 0.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

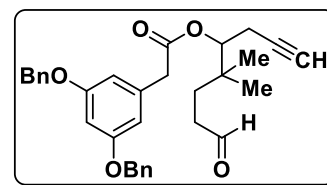
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 170.9 (CH<sub>2</sub>COO), 160.1 (C-3, C-5), 137.0 (2×C-1, Bn), 136.4 (C-1), 128.7 (2×CH-3, 2×CH-5, Bn), 128.1 (2×CH-4, Bn), 127.7 (2×CH-2, 2×CH-6, Bn), 108.9 (C-2, C-6), 100.9 (C-4), 80.9 (C-7'), 77.6 (C-5'), 70.1 (2×CH<sub>2</sub>Bn), 70.1 (C-8'), 63.5 (C-1'), 42.0 (CH<sub>2</sub>COO), 37.1 (C-4'), 34.8 (C-3'), 27.1 (C-2'), 23.3 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 20.1 (C-6').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3688, 3293, 2970, 2901, 1734, 1595, 1453, 1407, 1291, 1250, 1153, 1056, 1028, 900, 738, 698.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 523.2455, gefunden: *m/z* = 523.2454.

**5',5'-Dimethyl-8'-oxooct-1'-in-4'-yl-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (121)<sup>9</sup>**

Zu einer Lösung von **120** (1.94 g, 3.89 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DCM (100 mL) wurde unter Argonatmosphäre bei RT PCC (1.26 g, 5.83 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Nach 3 h wurde die resultierende schwarze Suspension über Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen



wurde mit DCM (700 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Die Titelverbindung wurde als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 1.54 g (3.09 mmol, 79%), gelbliches Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.51 (Toluol/MeOH = 50:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 9.65 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1'), 7.43–7.30 (m, 10 H, H-Ph), 6.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-2, H-6), 6.53 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-4), 5.02 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>, Bn), 4.95 (dd, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 1H, H-5), 3.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.53–2.22 (m, 4H, H-2', H-6'), 1.89 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-8'), 1.61–1.49 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 1.43 (m, 1H, H-3'<sub>b</sub>), 0.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

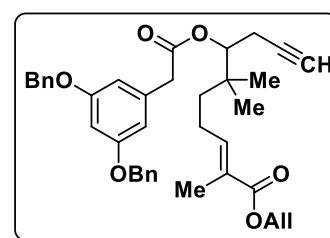
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 202.1 (C-1'), 170.8 (CH<sub>2</sub>COO), 160.1 (C-3, C-5), 136.9 (2×C-1, Bn), 136.4 (C-1), 128.7 (2×CH-3, 2×CH-5, Bn), 128.1 (2×CH-4, Bn), 127.8 (2×CH-2, 2×CH-6, Bn), 108.8 (C-2, C-6), 101.0 (C-4), 80.5 (C-7'), 77.2 (C-5'), 70.4 (C-8'), 70.2 (2×CH<sub>2</sub>, Bn), 64.3 (C-1'), 41.9 (CH<sub>2</sub>COO), 37.1 (C-4'), 35.3 (C-3'), 24.5 (C-2'), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 20.0 (C-6').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3291, 3064, 3032, 2875, 2724, 1722, 1593, 1492, 1290, 1246, 1147, 1055, 1028, 1005, 832, 737, 698, 684, 638.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 521.2298, gefunden: *m/z* = 521.2310.

**(E)-7'-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2',6',6'-trimethyldec-2'-en-9'-inosäureallylester (122)<sup>10</sup>**

Eine Lösung von **121** (1.08 g, 2.17 mmol, 1.0 Äq.) und 2-(Triphenylphosphoranyliden)propionsäureallylester **73**<sup>[11]</sup> (1.14 g, 3.04 mmol, 1.4 Äq.) in abs. DCM (50 mL) wurde unter Argonatmosphäre 20 h bis zum vollständigen Umsatz gerührt.



<sup>9</sup> Diese Synthese wurde bereits in der Masterarbeit durchgeführt, wobei eine Ausbeute von 73% erreicht wurde. Durch eine Erhöhung des Waschvolumens und Änderung des Lösungsmittels konnte die Ausbeute leicht gesteigert werden.

<sup>10</sup> Diese Synthese wurde erstmals in der Masterarbeit durchgeführt.

Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}$ Hex/EtOAc 20:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 0.99 g (1.67 mmol, 77%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.13 ( $^{\circ}$ Hex/EtOAc 20:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.41-7.28 (m, 10H, H-Ph), 6.69 (tq,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 1H, H-3'), 6.57 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 2H, H-2, H-6), 6.53 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1H, H-4), 5.94 (ddt,  $J$  = 17.3, 10.5, 5.6 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.31 (dq,  $J$  = 17.3, 1.6 Hz, 1H, CH=CH<sub>2A</sub>), 5.22 (dq,  $J$  = 10.5, 1.6 Hz, 1H, CH=CH<sub>2B</sub>), 5.02 (s, 4H, 2 $\times$ CH<sub>2</sub>, Bn), 5.03-4.97 (m, 1H, H-7'), 4.61 (dt,  $J$  = 5.6, 1.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.48 (ddd,  $J$  = 17.0, 4.0, 2.7 Hz, 1H, H-8'<sub>A</sub>), 2.38 (ddd,  $J$  = 17.0, 9.0, 2.7 Hz, 1H, H-8'<sub>B</sub>), 2.20-1.99 (m, 2H, H-4'), 1.88 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, H-10'), 1.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-2'), 1.35 (ddd,  $J$  = 13.7, 11.7, 5.5 Hz, 1H, H-5'<sub>A</sub>), 1.25 (ddd,  $J$  = 13.7, 11.7, 5.5 Hz, 1H, H-5'<sub>B</sub>), 0.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-6'), 0.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-6').

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 170.8 (COO), 167.8 (COOAll), 160.1 (C-3, C-5), 142.5 (CH-3'), 137.0 (2 $\times$ C-1, Bn), 136.3 (C-1), 132.7 (CH=CH<sub>2</sub>), 128.7 (2 $\times$ CH-3, 2 $\times$ CH-5, Bn), 128.1 (2 $\times$ CH-4, Bn), 127.8 (C-2'), 127.6 (2 $\times$ CH-2, 2 $\times$ CH-6, Bn), 117.9 (CH=CH<sub>2</sub>), 108.8 (CH-2, CH-6), 101.0 (CH-4), 80.7 (C-9'), 77.4 (C-7'), 70.3 (C-10'), 70.2 (2 $\times$ CH<sub>2</sub>, Bn), 65.3 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 41.9 (CH<sub>2</sub>COO), 37.4 (C-6'), 37.3 (C-5'), 23.4 (CH<sub>3</sub>-6'), 23.3 (CH<sub>3</sub>-6'), 23.0 (C-4'), 20.1 (C-8'), 12.4 (CH<sub>3</sub>-2').

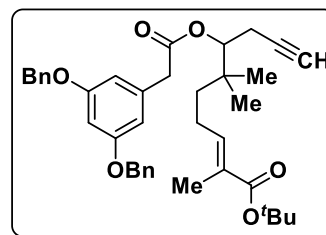
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2966, 2876, 1733, 1709, 1649, 1453, 1150, 1058, 738, 698.

**ESI-MS:** (pos.) 596.0 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 595.3), 612.7 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, berechnet: 612.7), 617.5 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 617.3).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 595.3054, gefunden:  $m/z$  = 595.3049.

### (E)-7'-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2',6',6'-trimethyldec-2'-en-9'-insäure-*tert*-butylester (123)

Ein Zweiphasengemisch von 2-(Triphenylphosphonium)propionsäure-*tert*-butylester<sup>[134]</sup> (3.20 g, 8.20 mmol, 2.6 Äq.) in DCM (60 mL) und 0.1 M NaOH(aq) (60 mL) wurde 1 h lang bei 0 °C und 2 h lang bei RT kräftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (2 $\times$ 60 mL) extrahiert. Die



vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Zur resultierenden Lösung des 2-(Triphenylphosphoranyliden)propionsäure-*tert*-butylesters (**104**)<sup>[129]</sup> wurde **121** (1.54 g, 3.09 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in DCM (20 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für drei Tage bei RT gerührt und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}$ Hex/EtOAc 19:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 1.70 g (2.78 mmol, 90%), farbloses Öl.



**R<sub>f</sub>**: 0.21 (cHex/EtOAc 20:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.50–7.29 (m, 10H, H-Ph), 6.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-2, H-6), 6.64–6.51 (m, 1H, H-3'), 6.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-4), 5.03 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>, Bn), 5.09–4.94 (m, 1H, H-7'), 3.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.56–2.31 (m, 2H, H-8'), 2.08 (ddp, *J* = 20.7, 14.0, 7.0, 6.5 Hz, 2H, H-4'), 1.89 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-10'), 1.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-2'), 1.47 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 1.43–1.19 (m, 2H, H-5'), 0.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-6'), 0.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-6').

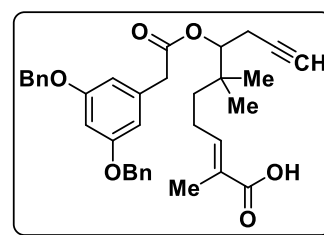
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 170.8 (COO), 167.5 (COO<sup>tBu</sup>), 160.0 (C-3, C-5), 140.8 (C-3'), 136.9 (C-1, Bn), 136.2 (C-1), 129.4 (C-2'), 128.7 (2×CH-3, 2×CH-5, Bn), 128.0 (C-4, Bn), 127.6 (2×CH-2, 2×CH-6, Bn), 108.8 (C-2, C-6), 101.0 (C-4), 80.7 (C-9'), 80.1 (C<sup>tBu</sup>), 77.4 (C-7'), 70.2 (C-10'), 70.1 (OCH<sub>2</sub>Ph), 41.9 (CH<sub>2</sub>COO), 37.4 (C-6'), 37.2 (C-5'), 28.2 (3×CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 23.4 (CH<sub>3</sub>-6'), 23.2 (CH<sub>3</sub>-6'), 22.9 (C-4'), 20.0 (C-8'), 12.4 (CH<sub>3</sub>-2').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3297, 3034, 2972, 2873, 1736, 1700, 1594, 1453, 1368, 1290, 1249, 1148, 1058, 1007, 847, 738, 698, 637.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>39</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub>NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 628.3633, gefunden: *m/z* = 628.3637.

**(E)-7-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6,6-trimethyldec-2-en-9-insäure (124)**<sup>11</sup>

Zu einer Lösung von **122** (0.95 g, 1.60 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (100 mL) wurden DMBS (0.30 g, 1.92 mmol, 1.2 Äq.), PPh<sub>3</sub> (0.46 g, 1.76 mmol, 1.1 Äq.) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.09 g, 0.08 mmol, 5 mol%) bei RT im Argon-Gegenstrom zugegeben, die resultierende Lösung wurde bei RT 24 h gerührt. Nach chromatographischer Reinigung



an Kieselgel (cHex/EtOAc 6:1 + 1% HOAc) wurde die Titelverbindung als gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 0.83 g (1.50 mmol, 93%), gelbes, hochviskoses Öl.

**R<sub>f</sub>**: 0.1 (cHex/EtOAc 6:1 + 1% HOAc).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.42–7.27 (m, 10H, 2×Ph), 6.76 (tq, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H, H-3'), 6.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-2, H-6), 6.52 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-4), 5.01 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>, Bn), 5.04–4.94 (m, 1H, H-7'), 3.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.48 (ddd, *J* = 16.9, 4.0, 2.7 Hz, 1H, H-8'<sub>A</sub>), 2.38 (ddd, *J* = 16.9, 9.0, 2.7 Hz, 1H, H-8'<sub>B</sub>), 2.20–1.99 (m, 2H, H-4'), 1.88 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-10'), 1.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-2'), 1.35 (ddd, *J* = 13.7, 11.6, 5.5 Hz, 1H, H-5'<sub>A</sub>), 1.25 (ddd, *J* = 13.7, 11.6, 5.5 Hz, 1H, H-5'<sub>B</sub>), 0.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-6'), 0.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-6').

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 172.8 (COOH), 170.8 (COO), 160.1 (C-3, C-5), 144.9 (CH-3'), 137.0 (2×C-1, Bn), 136.2 (C-1), 128.7 (2×CH-3, 2×CH-5, Bn), 128.1 (2×CH-4, Bn), 127.6 (2×CH-2, 2×CH-6, Bn), 127.1 (C-2'), 108.8 (CH-2, CH-6), 101.0 (CH-4),

<sup>11</sup> Diese Synthese wurde erstmals in der Masterarbeit durchgeführt.

80.6 (C-9'), 77.4 (C-7'), 70.2 (C-10'; 2×CH<sub>2</sub>, Bn), 42.0 (CH<sub>2</sub>COO), 37.3 (C-6'), 37.2 (C-5'), 23.5 (CH<sub>3</sub>-6'), 23.4 (CH<sub>3</sub>-6'), 23.1 (C-4'), 20.1 (C-8'), 12.1 (CH<sub>3</sub>-2').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3034, 2964, 2933, 2874, 1734, 1685, 1640, 1594, 1452, 1422, 1372, 1344, 1291, 1247, 1216, 1154, 1081, 1058, 1029, 1005, 832, 737, 698, 639.

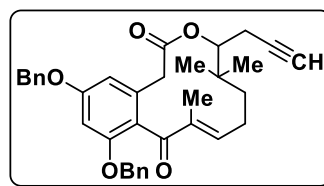
**ESI-MS:** (pos.) 596.0 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 595.3), 612.7 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, berechnet: 612.7), 617.5 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 617.3).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 595.3054, gefunden:  $m/z$  = 595.3049.

### 5,7-(Bis(benzyloxy))-10,14,14-trimethyl-10,11-dehydro-15-(prop-2-in-1-yl)curvularin (**125**)

**Variante A:**<sup>12</sup> Eine Lösung von **124** (60 mg, 0.118 mmol, 1.0 Äq.)

in abs. DCM (200 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und mit TFA (12 mL) und TFAA (6 mL) versetzt. Die Lösung wurde bis zum vollständigen Umsatz 7 Tage bei 0 °C stehen gelassen. Die



Lösung wurde mit 400 mL gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (2×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Variante B:** Eine Lösung von **123** (60 mg, 0.098 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DCM (200 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und mit TFA (12 mL) und TFAA (6 mL) versetzt. Die Lösung wurde bis zum vollständigen Umsatz 5 Tage bei 0 °C stehen gelassen. Die Lösung wurde mit 400 mL gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (2×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** Variante A 31.6 mg (0.059 mmol, 50%), farbloses Öl,  
Variante B 29.5 mg (0.055 mmol, 56%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.15 (°Hex/EtOAc 3:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.45–7.20 (m, 10H, 2×H-Ph), 6.64 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, H-6), 6.59–6.54 (m, 2H, H-4, H-11), 5.10–4.98 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>, Bn), 4.70 (dd,  $J$  = 8.2, 4.1 Hz, 1H, H-15), 3.55–3.35 (m, 1H, H-2<sub>A</sub>), 3.30–3.17 (m, 1H, H-2<sub>B</sub>), 2.48 (ddd,  $J$  = 17.2, 4.1, 2.7 Hz, 1H, CH<sub>2A</sub>C≡CH), 2.51–2.45 (m, 1H, H-12<sub>A</sub>), 2.25 (dd,  $J$  = 17.7, 8.2 Hz, 1H, CH<sub>2B</sub>C≡CH, ),

<sup>12</sup> Diese Synthese wurde erstmals in der Masterarbeit durchgeführt.

2.28–2.22 (m, 1H, H-12<sub>B</sub>), 2.1 (s, 1H, CH<sub>2</sub>C≡CH), 1.98–1.90 (m, 1H, H-13<sub>A</sub>), 1.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-10), 1.52–1.38 (m, 1H, H-13<sub>B</sub>), 0.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-14), 0.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-14).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):** δ [ppm] = 201.8 (CO), 171.3 (COO), 161.4 (C-5), 157.7 (C-7), 157.6 (br, C-11), 138.3 (C-1, Bn), 138.2 (C-1, Bn), 136.8 (br, C-10), 134.2 (C-3), 129.6 (CH-3, CH-5, Bn), 129.4 (CH-3, CH-5, Bn), 129.0 (CH-4, Bn), 128.9 (CH-4, Bn), 128.7 (CH-2, CH-6, Bn), 128.3 (CH-2, CH-6, Bn), 125.0 (br, C-8), 109.6 (C-4), 101.2 (C-6), 81.7 (CH<sub>2</sub>C≡CH), 80.9 (C-15), 71.7 (CH<sub>2</sub>C≡CH), 71.2 (CH<sub>2</sub>, Bn), 71.2 (CH<sub>2</sub>, Bn), 40.0 (C-2), 37.9 (C-13), 34.8 (br, C-14), 27.4 (C-12), 23.4 (CH<sub>3</sub>-14), 22.3 (CH<sub>3</sub>-14), 20.9 (CH<sub>2</sub>C≡CH), 10.2 (CH<sub>3</sub>-10).

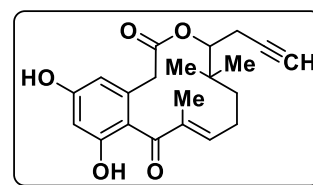
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3292, 3064, 2958, 2924, 2872, 1730, 1651, 1634, 1603, 1455, 1432, 1370, 1334, 1295, 1151, 1133, 1085, 832, 738, 640.

**ESI-MS:** (pos.) 537.7 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 537.3), 559.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 559.2).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 537.2636, gefunden: *m/z* = 537.2641.

### 10,14,14-Trimethyl-10,11-dehydro-15-(prop-2-in-1-yl)curvularin<sup>13</sup>

Zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung von **125** (80.0 mg, 149 μmol, 1.0 Äq.) in abs. DCM (22 mL) wurde unter Argonatmosphäre eine 1 M Lösung von Bortrichlorid in DCM (1.49 mL, 1490 μmol, 10 Äq.) unter Rühren langsam zugetropft. Die Lösung wurde 1.5 h gerührt.



Es wurde mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (40 mL) gequench und mit DCM (4×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 3:1) wurde die Titelverbindung als hellbraunes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 37.6 mg (105.6 μmol, 71%), hellbraunes Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.15 (°Hex/EtOAc 3:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):** δ [ppm] = 6.57–6.48 (m, 1H, H-11), 6.31 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-4), 6.26 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-6), 4.75 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H, H-15), ), 3.37 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-2<sub>A</sub>), 3.25 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-2<sub>B</sub>), 2.53 (ddd, *J* = 17.1, 4.3, 2.7 Hz, 1H, CH<sub>2A</sub>C≡CH), 2.48–2.29 (m, 2H, H-12), 2.36 (ddd, *J* = 17.1, 8.2, 2.7 Hz, 1H, CH<sub>2B</sub>C≡CH, ), 2.20 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C≡CH), 2.01–1.92 (m, 1H, H-13<sub>A</sub>), 1.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-10), 1.57–1.47 (m, 1H, H-13<sub>B</sub>), 0.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-14), 0.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-14).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):** δ [ppm] = 203.0 (CO), 172.0 (COO), 160.2 (C-5), 157.6 (C-7), 154.8 (br, C-11), 137.2 (br, C-3), 134.2 (C-10), 120.7 (br, C-8), 110.1 (C-4),

<sup>13</sup> Diese Synthese wurde bereits in der Masterarbeit durchgeführt, wobei eine Ausbeute von 62% erreicht wurde. Durch eine genauere Kontrolle des Umsatzes konnte die Ausbeute leicht verbessert werden.

102.5 (C-6), 81.5 (CH<sub>2</sub>C≡CH), 80.7 (C-15), 71.5 (CH<sub>2</sub>C≡CH), 71.2 (CH<sub>2</sub>, Bn), 40.3 (C-2), 38.0 (C-13), 36.7 (br, C-14), 27.4 (C-12), 26.8 (br, CH<sub>3</sub>-14, CH<sub>3</sub>-14), 20.9 (CH<sub>2</sub>C≡CH), 10.6 (CH<sub>3</sub>-10).

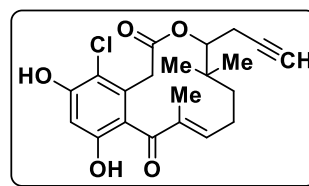
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3670, 3366, 3291, 2968, 2924, 1731, 1614, 1455, 1301, 1159, 1075, 1066, 1056, 641, 588.

**ESI-MS:** (pos.) 357.2 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 357.2), 379.2 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 379.2).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 357.1697, gefunden:  $m/z$  = 357.1705.

#### 4-Chlor-10,14,14-trimethyl-10,11-dehydro-15-(prop-2-in-1-yl)curvularin (126)<sup>14</sup>

Zu einer Lösung von 10,14,14-Trimethyl-10,11-dehydro-15-(prop-2-in-1-yl)curvularin (37.6 mg, 105  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in abs. DMF (15 mL) wurde bei RT TFA (12  $\mu$ L, 157  $\mu$ mol, 1.5 Äq.) und NCS (14.0 mg, 105 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Nach 5 Tagen wurden



nochmals 400  $\mu$ L TFA und 5.4 mg NCS zugegeben. Nach 4 weiteren Tagen wurde die Reaktionslösung mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) versetzt und mit DCM (3×50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck bei 70 °C vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 3:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 21.5 mg (55.1  $\mu$ mol, 52%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.08 (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 3:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 6.71–6.60 (m, 1H, H-11), 6.44 (s, 1H, H-4), 4.80 (dd,  $J$  = 7.0, 4.5 Hz, 1H, H-15), 3.62 (d,  $J$  = 16.3 Hz, 1H, H-2<sub>A</sub>), 3.27–3.11 (m, 1H, H-2<sub>B</sub>), 2.60–2.18 (m, H-12<sub>A</sub>), 2.48 (ddd,  $J$  = 17.4, 4.5, 2.7 Hz, 1H, CH<sub>2A</sub>C≡CH), 2.30 (ddd,  $J$  = 17.4, 7.1, 2.7 Hz, 1H, CH<sub>2A</sub>C≡CH), 2.23–2.18 (m, 1H, H-12<sub>B</sub>), 2.11 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C≡CH), 1.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-10), 1.75–1.70 (m, 1H, H-13<sub>A</sub>), 1.47–1.39 (m, 1H, H-13<sub>B</sub>), 0.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-14), 0.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-14)

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 201.5 (CO), 170.5 (COO), 156.7 (C-11), 155.5 (C-5), 154.9 (C-7), 136.7 (C-10), 132.0 (C-3), 122.9 (C-8), 113.9 (C-4), 103.6 (C-6), 81.3 (CH<sub>2</sub>C≡CH), 80.9 (C-15), 71.7 (CH<sub>2</sub>C≡CH), 38.8 (C-2), 38.2 (C-13), 34.8 (br, C-14), 28.3 (br, CH<sub>3</sub>-14), 27.5 (C-12), 25.8 (br, CH<sub>3</sub>-14), 20.7 (CH<sub>2</sub>C≡CH), 10.2 (CH<sub>3</sub>-10).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3685, 3386, 3294, 2986, 2970, 2924, 1731, 1604, 1438, 1370, 1248, 1173, 1067, 1057, 898, 880, 654.

**ESI-MS:** (pos.) 391.2 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 391.1), 413.1 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 413.1).

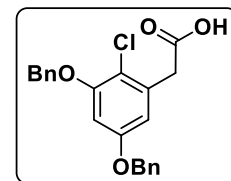
<sup>14</sup> Diese Synthese wurde bereits in der Masterarbeit durchgeführt, wobei eine Ausbeute von 37% erreicht wurde. Durch eine genauere Kontrolle des Umsatzes konnte die Ausbeute verbessert werden.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[C_{21}H_{24}ClO_5]^+$ :  $m/z = 391.1307$ , gefunden:  $m/z = 391.1308$ .

**HR-APCI-MS:** (pos.) berechnet für  $[C_{21}H_{24}ClO_5]^+$ :  $m/z = 391.1307$ , gefunden:  $m/z = 391.1302$ .

### 3,5-Bis(benzyloxy)-2-chlorphenylessigsäure (**127**)

Eine Lösung von 3,5-Bis(benzyloxy)phenylessigsäure<sup>[118]</sup> (**75**, 0.50 g, 1.44 mmol, 1.00 Äq.), NCS (0.19 g, 1.44 mmol, 1.00 Äq.) und TFA (0.17 mL) in abs. DMF (7 mL) wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in



30 mL EtOAc gelöst. Die organische Phase wurde mit Wasser (3×30 mL) gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 0.54 g (1.41 mmol, 98%), farbloser Feststoff.

**R<sub>f</sub>:** 0.28 (°Hex/EtOAc 3:1 + 1% HOAc).

**Schmelzpunkt:** 140–142 °C (MeOH).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.48–7.26 (m, 10H, H-Ph), 6.68 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H-4), 6.63 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H, H-6), 5.09 (s, 2H, 3-OCH<sub>2</sub>Ph), 5.01 (s, 2H, 5-OCH<sub>2</sub>Ph), 3.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO).

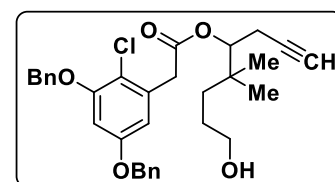
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 174.4 (COO), 159.3 (C-5), 156.3 (C-3), 138.3 (*ipso*-C-5), 138.1 (*ipso*-C-3), 135.8 (C-1), 129.5 (*m*-C), 129.0 (*p*-C), 128.7 (*o*-C-5), 128.3 (*o*-C-3), 116.6 (C-2), 110.7 (C-6), 102.1 (C-4), 71.8 (3-OCH<sub>2</sub>Ph), 71.3 (5-OCH<sub>2</sub>Ph), 48.4 (CH<sub>2</sub>COO).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2917, 1700, 1595, 1454, 1319, 1283, 1219, 1168, 1094, 1030, 822, 732, 704, 673, 611, 462.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[C_{22}H_{19}ClO_4Na]^+$ :  $m/z = 405.0864$ , gefunden:  $m/z = 405.0865$ .

### 8'-Hydroxy-5',5'-dimethyloct-1'-in-4'-yl-[3,5-bis(benzyloxy)-2-chlorphenyl]-acetat (**129**)<sup>15</sup>

Zu einer Lösung von **127** (1.04 g, 2.72 mmol, 1.00 Äq.), **128** (1.06 g, 2.72 mmol, 1.00 Äq.) und DMAP (0.066 g, 0.54 mmol, 0.2 Äq.) in DCM (90 mL) wurde DCC (0.67 g, 3.26 mmol, 1.2 Äq.) gelöst in DCM (15 mL) gegeben und es wurde 20 h bei RT gerührt. Danach wurden Methanol (50 mL) und *p*-TosOH (0.20 g, 1.16 mmol, 0.4 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben und es wurde weitere 24 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung



<sup>15</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen ihres Forschungsmoduls synthetisiert.

wurde auf ca. 50 mL eingengt und mit 100 mL gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (4×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesätt. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex/EtOAc 3:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 1.01 g (1.90 mmol, 70% über zwei Stufen), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (Hex/EtOAc 3:1 + 1% HOAc).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.51–7.29 (m, 10H, H-Ph), 6.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-6), 6.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-4), 5.12 (s, 2H, 3-OCH<sub>2</sub>Ph), 5.06–5.00 (m, 1H, H-5'), 5.02 (s, 2H, 5-OCH<sub>2</sub>Ph), 3.85 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 3.56 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1'), 2.58–2.33 (m, 2H, H-6'), 1.95 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-8'), 1.50 (tdd, *J* = 11.3, 6.4, 3.1 Hz, 2H, H-2'), 1.37–1.18 (m, 2H, H-3'), 0.89 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

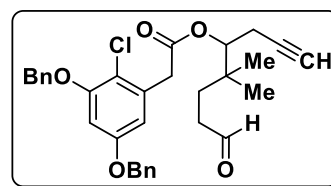
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 170.1 (COO), 157.8 (C-5), 155.1 (C-3), 136.6 (*ipso*-C-5), 136.5 (*ipso*-C-3), 134.4 (C-1), 128.7 (*m*-C), 128.2 (*p*-C), 127.7 (*o*-C-5), 127.2 (*o*-C-3), 116.0 (C-2), 109.2 (C-6), 101.4 (C-4), 80.9 (C-7'), 77.8 (C-5'), 71.0 (3-OCH<sub>2</sub>Ph), 70.5 (5-OCH<sub>2</sub>Ph), 70.1 (C-8'), 63.5 (C-1'), 39.8 (CH<sub>2</sub>COO), 37.0 (C-4'), 34.8 (C-3'), 27.1 (C-2'), 23.4 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 20.0 (C-6').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3294, 3032, 2945, 2875, 1735, 1592, 1455, 1372, 1341, 1165, 1062, 1029, 1005, 834, 738, 698.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>ClO<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 557.2065, gefunden: *m/z* = 557.2060.

#### 5',5'-Dimethyl-8'-oxooct-1'-in-4'-yl-[3,5-bis(benzyloxy)-2-chlorphenyl]acetat<sup>16</sup>

Zu einer Lösung von **129** (1.13 g, 2.11 mmol, 1.0 Äq.) in DCM (50 mL) wurde PCC (0.68 g, 3.17 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei RT gerührt. Die resultierende schwarze Suspension wurde über Kieselgel filtriert und der



Filterkuchen wurde mit DCM (500 mL) gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 0.75 g (1.41 mmol, 67%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.55 (Hex/EtOAc 2:1).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 9.68 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1'), 7.51–7.28 (m, 10H, H-Ph), 6.64–6.56 (m, 2H, H-4, H-6), 5.12 (s, 2H, 3-OCH<sub>2</sub>Ph), 5.02 (s, 2H, 5-OCH<sub>2</sub>Ph), 5.07–4.95 (m,

<sup>16</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen ihres Forschungsmoduls synthetisiert.

$^1\text{H}$ , H-5'), 3.85 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.59–2.42 (m, 2H, H-6'), 2.42–2.23 (m, 2H, H-2'), 1.95 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H-8'), 1.62 (ddt,  $J = 10.9, 7.7, 4.1$  Hz, 2H, H-3'), 0.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

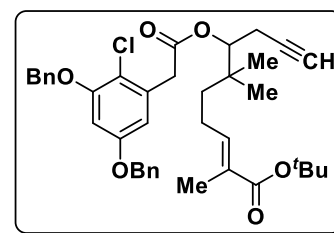
$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 202.2 (C-1'), 169.9 (COO), 157.8 (C-5), 155.2 (C-3), 136.6 (*ipso*-C-5), 136.4 (*ipso*-C-3), 134.2 (C-1), 128.8 (*m*-C), 128.7 (*m*-C), 128.3 (*p*-C), 128.1 (*p*-C), 127.7 (*o*-C-5), 127.2 (*o*-C-3), 115.9 (C-2), 109.2 (C-6), 101.5 (C-4), 80.5 (C-7'), 77.5 (C-5'), 71.0 (3- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 70.5 (5- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 70.4 (C-8'), 39.8 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 38.9 (C-2'), 36.8 (C-4'), 30.2 (C-3'), 23.8 ( $\text{CH}_3$ ), 23.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.1 (C-6').

IR:  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3293, 2965, 2875, 1723, 1593, 1454, 1372, 1342, 1318, 1253, 1165, 1077, 1029, 910, 834, 739, 699.

HR-ESI-MS: (pos.) berechnet für  $[\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClO}_5\text{Na}]^+$ :  $m/z = 555.1909$ , gefunden:  $m/z = 555.1905$ .

**(E)-7'-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-chlorphenyl)acetoxy)-2',6',6'-trimethyldec-2'-en-9'-insäure-tert-butylester (130)<sup>17</sup>**

Zur Herstellung des 2-(Triphenylphosphonium)propionsäure-*tert*-butylesters wurde zunächst 2-Brompropionsäure-*tert*-butylester (3.45 mL, 20 mmol, 1.0 Äq.) mit Triphenylphosphin (7.34 g, 28 mmol, 1.4 Äq.) in abs. Acetonitril (100 mL) 40 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde die Lösung mit Toluol (80 mL)



versetzt und unter reduziertem Druck auf ca. 20 mL eingengt. Der ölige Rückstand wurde im Ultraschallbad mit *n*-Hexan (3×60 mL) und Toluol (3×60 mL) gewaschen und bei 40 °C unter reduziertem Druck getrocknet. Das Phosphoniumbromid wurde als farbloser, schaum-artiger Feststoff erhalten.

Zur Darstellung des Phosphoniumylids **104**<sup>[129]</sup> wurde ein Zweiphasengemisch des 2-(Triphenylphosphonium)propionsäure-*tert*-butylesters (0.78 g, 1.99 mmol, 1.4 Äq.) in DCM (20 mL) und 0.1 M NaOH(aq) (20 mL) 1 h lang bei 0 °C und 2 h lang bei RT kräftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (2×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert. Zur resultierenden Lösung des 2-(Triphenylphosphoranyliden)propionsäure-*tert*-butylesters **104** wurde in DCM (40 mL) gelöstes 5',5'-Dimethyl-8'-oxooct-1'-in-4'-yl-[3,5-bis(benzyloxy)-2-chlorphenyl]acetat (0.75 g, 1.41 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 Tage bei RT gerührt und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  12:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

<sup>17</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen ihres Forschungsmoduls synthetisiert.

**Ausbeute:** 0.90 g (1.39 mmol, 98%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.25 (°Hex/EtOAc 12:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.47–7.27 (m, 10H, H-Ph), 6.60 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-6), 6.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, H-4), 6.65–6.50 (m, 1H, H-3'), 5.09 (s, 2H, 3-OCH<sub>2</sub>Ph), 5.06–4.98 (m, 1H, H-7'), 4.99 (s, 2H, 5-OCH<sub>2</sub>Ph), 3.81 (d, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.56–2.32 (m, 2H, H-8'), 2.19–1.96 (m, 2H, H-4'), 1.92 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-10'), 1.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-2'), 1.47 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 1.32 (dddd, *J* = 42.1, 13.6, 11.6, 5.5 Hz, 2H, H-5'), 0.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-6'), 0.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-6').

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 170.0 (COO), 167.6 (COO<sup>tBu</sup>), 157.8 (C-5), 155.2 (C-3), 140.9 (C-3'), 136.6 (*ipso*-C-5), 136.5 (*ipso*-C-3), 134.3 (C-1), 129.4 (C-2'), 128.8 (*m*-C), 128.7 (*m*-C), 128.3 (*p*-C), 128.1 (*p*-C), 127.7 (*o*-C-5), 127.2 (*o*-C-3), 116.0 (C-2), 109.2 (C-6), 101.5 (C-4), 80.7 (C-9'), 80.1 (C<sup>tBu</sup>), 77.7 (C-7'), 71.0 (3-OCH<sub>2</sub>Ph), 70.5 (5-OCH<sub>2</sub>Ph), 70.2 (C-10'), 39.7 (CH<sub>2</sub>COO), 37.5 (C-6'), 37.3 (C-5'), 28.4 (3×CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 23.5 (CH<sub>3</sub>-6'), 23.3 (CH<sub>3</sub>-6'), 23.0 (C-4'), 20.1 (C-8'), 12.4 (CH<sub>3</sub>-2').

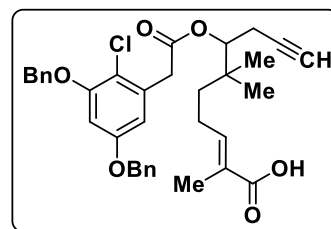
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3293, 2970, 2929, 2875, 1737, 1700, 1593, 1455, 1390, 1343, 1317, 1284, 1160, 1109, 1078, 1029, 1005, 910, 848, 736, 698, 642.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>ClO<sub>6</sub>NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 662.3243, gefunden: *m/z* = 662.3244.

### (*E*)-7'-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-chlorphenyl)acetoxyl)-2',6',6'-trimethyldec-2'-en-9'-insäure<sup>18</sup>

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *del Campo*.<sup>[32]</sup>

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von **130** (0.82 g, 1.27 mmol, 1.0 Äq.) in DCM (25 mL) wurde TFA (15 mL) gegeben und es wurde 3 h bei 0 °C gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit 100 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase wurde mit DCM (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organische Extrakte



wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einem Gradienten von °Hex und EtOAc wurde die Titelverbindung als gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 0.43 g (0.74 mmol, 58%), gelbes, hochviskoses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.54 (°Hex/EtOAc 2:1 + 1% HOAc).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.48–7.25 (m, 10H, H-Ph), 6.79 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-3'), 6.59 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-6), 6.57 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-4), 5.09 (s, 2H, 3-OCH<sub>2</sub>Ph), 5.05–4.95 (m, 1H, H-7'), 4.99 (s, 2H, 5-OCH<sub>2</sub>Ph), 3.91–3.73 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.56–

<sup>18</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen ihres Forschungsmoduls synthetisiert.



2.31 (m, 2H, H-6'), 2.12 (dd,  $J = 12.4, 6.1$  Hz, 2H, H-4'), 1.92 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H-10'), 1.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-2'), 1.46–1.17 (m, 2H, H-5'), 0.90 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>-6').

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 172.9 (COOH), 170.0 (COO), 157.8 (C-5), 155.2 (C-3), 144.9 (C-3'), 136.6 (*ipso*-C-5), 136.5 (*ipso*-C-3), 134.3 (C-1), 128.8 (*m*-C), 128.7 (*m*-C), 128.3 (*p*-C), 128.1 (*p*-C), 127.7 (*o*-C-5), 127.2 (*o*-C-3), 116.0 (C-2), 109.2 (C-6), 101.5 (C-4), 80.7 (C-9'), 77.4 (C-7'), 71.0 (3-OCH<sub>2</sub>Ph), 70.5 (5-OCH<sub>2</sub>Ph), 70.3 (C-10'), 39.8 (CH<sub>2</sub>COO), 37.3 (C-6'), 37.2 (C-5'), 23.5 (CH<sub>3</sub>-6'), 23.1 (CH<sub>3</sub>-6'), 20.1 (C-8'), 12.1 (CH<sub>3</sub>-2').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3296, 2965, 2874, 1734, 1684, 1593, 1498, 1456, 1436, 1373, 1285, 1166, 1086, 1030, 1006, 832, 738, 698.

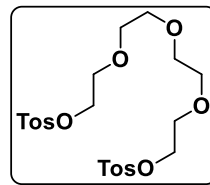
**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>ClO<sub>6</sub>NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 606.2617$ , gefunden:  $m/z = 606.2619$ .

### 5.2.3 Vorschriften zu Kapitel 3.1.2.1

#### 1,11-Ditosyl-3,6,9-trioxaundecan (133)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Bonger*.<sup>[174]</sup>

Zu einer Lösung von Tetraethylenglycol (**132**, 26.7 mL, 0.16 mol, 1.0 Äq.) in DCM (150 mL) wurde bei 0 °C *p*-TosCl (58.9 g, 0.32 mol, 2.0 Äq.) gegeben. Die Lösung wurde 1 h bei 0 °C gerührt, dann wurde zerstoßenes KOH (70.0 g, 1.25 mol, 7.9 Äq.) portionsweise langsam zugegeben. Dann wurden weitere 4 h gerührt.



Die Reaktionslösung wurde mit DCM (150 mL) verdünnt und mit Eiswasser (300 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit dest. Wasser (200 mL) und gesätt. NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Die Titelverbindung wurde in genügender Reinheit als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 74.3 g (0.15 mol, 94%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.34 (<sup>1</sup>Hex/EtOAc 1:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.83–7.72 (m, 4H, 2×H-2', 2×H-6'), 7.37–7.30 (m, 4H, 2×H-3', 2×H-5'), 4.22–4.07 (m, 4H, H-1, H-11), 3.74–3.62 (m, 4H, H-2, H-10), 3.55 (d, *J* = 1.1 Hz, 8H, H-4, H-5, H-7, H-8), 2.43 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 144.9 (2×C-4'), 133.0 (2×C-1'), 129.9 (4×C-3'), 128.1 (4×C-2'), 70.8 (C-5, C-7), 70.6 (C-4, C-8), 69.4 (C-1, C-11), 68.8 (C-2, C-10), 21.7 (2×CH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[174]</sup>

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2878, 1354, 1176, 1079, 921, 817, 665, 555.

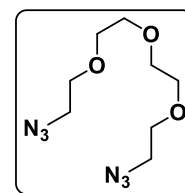
**ESI-MS:** (pos.): 503.1 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 503.1).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>9</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 525.1229, gefunden: *m/z* = 525.1213; berechnet für [C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>9</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 520.1675, gefunden: *m/z* = 520.1657, berechnet für [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>KO<sub>9</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 541.0968, gefunden: *m/z* = 541.0957.

**1,11-Diazid-3,6,9-trioxaundecan (134)**

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Davila*.<sup>[175]</sup>

Eine Lösung von **133** (74.3 g, 0.15 mol, 1.0 Äq.),  $\text{NaN}_3$  (24.0 g, 0.37 mol, 2.5 Äq.) und TBAI (2.8 g, 7.4 mmol, 5 mol%) in DMF (280 mL) wurde unter Rühren für 5 h auf 85 °C erhitzt.



Die Reaktionslösung wurde über Kieselgel filtriert und es wurde mit DMF (200 mL) gespült. Die Lösung wurde unter reduziertem Druck bei 70 °C vom Lösemittel befreit. Um restliches DMF zu entfernen, wurde das erhaltene Öl mit Toluol (100 mL) versetzt und erneut unter reduziertem Druck bei 70 °C vom Lösemittel befreit. Diese Prozedur wurde noch zweimal wiederholt. Danach wurde die Titelverbindung in genügender Reinheit als schwach gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 32.7 g (0.13 mmol, 91%), schwach gelbes Öl.

**$^1\text{H NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 7.83–7.72 (m, 4H, 2×H-2', 2×H-6'), 7.37–7.30 (m, 4H, 2×H-3', 2×H-5'), 4.22–4.07 (m, 4H, H-1, H-11), 3.74–3.62 (m, 4H, H-2, H-10), 3.55 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 8H, H-4, H-5, H-7, H-8), 2.43 (s, 6H, 2× $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 144.9 (2×C-4'), 133.0 (2×C-1'), 129.9 (4×C-3'), 128.1 (4×C-2'), 70.8 (C-5, C-7), 70.6 (C-4, C-8), 69.4 (C-1, C-11), 68.8 (C-2, C-10), 21.7 (2× $\text{CH}_3$ ).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2868, 2093, 1442, 1283, 1117, 1035, 936, 852.

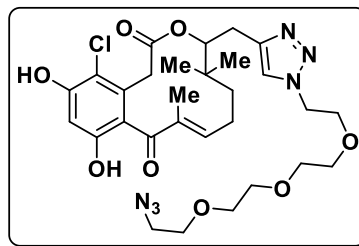
Die spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[175]</sup>

**ESI-MS:** (pos.): 217.1 ( $[\text{M}+\text{H}-\text{N}_2]^+$ , berechnet: 217.1).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_3]^+$ :  $m/z$  = 245.1362, gefunden:  $m/z$  = 245.1354; berechnet für  $[\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_6\text{NaO}_3]^+$ :  $m/z$  = 267.1182, gefunden:  $m/z$  = 267.1173, berechnet für  $[\text{C}_8\text{H}_{20}\text{N}_7\text{O}_3]^+$ :  $m/z$  = 262.1628, gefunden:  $m/z$  = 262.1617, berechnet für  $[\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_6\text{KO}_3]^+$ :  $m/z$  = 283.0921, gefunden:  $m/z$  = 283.0915.

**4-Chlor-10,14,14-trimethyl-10,11-dehydro-15-[4'-(1'-3'',6'',9''-trioxoundecan)-4'-methyl-1',2',3'-triazole]curvularin (135)<sup>19</sup>**

Zu einer Lösung von **134** (62.1 mg, 254  $\mu\text{mol}$ , 8.7 Äq.) und PMDTA (60  $\mu\text{L}$ , 288  $\mu\text{mol}$ , 8.7 Äq.) in entgastem, abs. THF (4 mL) Kupferbromid (0.43 mg, 3  $\mu\text{mol}$ , 10mol%) gegeben. Die Mischung wurde für 20 min unter Durchleiten eines stetigen Argonstroms im Ultraschallbad entgast. Danach wurde auf



40 °C erwärmt und tropfenweise mit einer Lösung von **126** (12.8 mg, 33  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in entgastem, abs. THF (1 mL) versetzt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Lösung mit EtOAc (20 mL) verdünnt und mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (2×20 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt, bis alle Salze gelöst waren und mit EtOAc (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex/EtOAc 1:1, dann  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$ ) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 16 mg (25.2  $\mu\text{mol}$ , 77%), farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (600 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.46–7.41 (m, 1H, H-18), 6.71–6.63 (m, 1H, H-11), 6.49 (s, 1H, H-6), 5.19 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, H-15), 4.68–4.56 (m, 2H, H-19), 3.94 (ddd,  $J = 10.8, 5.9, 4.0$  Hz, 1H, H-20<sub>A</sub>), 3.89 (ddd,  $J = 10.8, 6.8, 4.0$  Hz, 1H, H-20<sub>B</sub>), 3.68–3.66 (m, 2H, H-25), 3.66–3.60 (m, 8H, H-21, H-22, H-23, H-24), 3.52–3.46 (m, 1H, H-2<sub>A</sub>), 3.40–3.35 (m, 2H, H-26), 3.18–3.10 (m, 1H, H-2<sub>B</sub>), 2.96 (dd,  $J = 15.2, 2.6$  Hz, 1H, H-16<sub>A</sub>), 2.88 (dd,  $J = 15.4, 9.9$  Hz, 1H, H-16<sub>B</sub>), 2.68–2.56 (m, 1H, H-12<sub>A</sub>), 2.32–2.24 (m, 1H, H-12<sub>B</sub>), 2.06–1.98 (m, 1H, H-13<sub>A</sub>), 1.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-10), 1.54–1.48 (m, 1H, H-13<sub>B</sub>), 1.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-14), 0.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-14).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 201.4 (CO), 170.3 (COO), 156.2 (C-11), 155.4 (C-5), 154.6 (C-7), 144.9 (C-17), 136.9 (C-10), 132.2 (C-3), 125.3 (C-18), 122.5 (C-8), 113.8 (C-4), 103.7 (C-6), 81.8 (C-15), 71.6 (-CH<sub>2</sub>-), 71.6 (-CH<sub>2</sub>-), 71.5 (-CH<sub>2</sub>-), 71.5 (-CH<sub>2</sub>-), 71.1 (C-26), 70.4 (C-20), 51.7 (C-26), 51.4 (C-19), 38.9 (C-2), 38.4 (C-13), 33.8 (br, C-14), 30.0 (br, CH<sub>3</sub>-14), 27.6 (C-12), 27.2 (C-16), 25.0 (br, CH<sub>3</sub>-14), 10.4 (CH<sub>3</sub>-10).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2967, 2956, 2894, 2866, 2360, 2349, 2122, 2104, 1301, 1244, 1169, 1139, 1070, 1018, 1011, 949, 834, 679

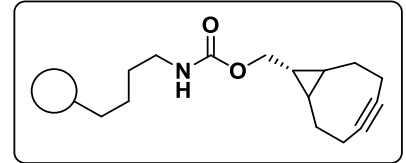
**ESI-MS:** (pos.) 635.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , berechnet: 635.3), 657.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , berechnet: 657.2).

<sup>19</sup> Diese Synthese wurde bereits in der Masterarbeit durchgeführt, wobei eine Ausbeute von 11% erreicht wurde. Durch Wechsel des Lösungsmittels, Verringerung der Reaktionstemperatur und einer genaueren Beobachtung des Umsatzes konnte die Ausbeute verbessert werden.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[C_{29}H_{40}ClN_6O_8]^+$ :  $m/z = 635.2591$ , gefunden:  $m/z = 635.2594$ , berechnet für  $[C_{29}H_{39}ClN_6O_8Na]^+$ :  $m/z = 657.2410$ , gefunden:  $m/z = 657.2413$ .

### Octin-funktionalisierte Agarose-Partikel (138)

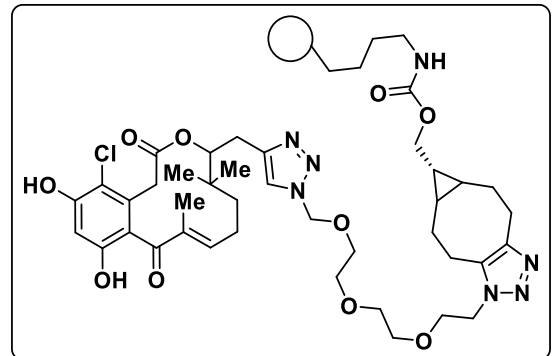
Affi-Gel 102-Partikel (*Bio-Rad*, Kapazität von  $15 \mu\text{M}/\text{mL}$  an verfügbaren Endgruppen,  $1 \text{ mL}$ ) wurden viermal mit jeweils  $4 \text{ mL}$  25%iger wässriger Acetonitril-Lösung gewaschen. Dann wurden sie in  $3 \text{ mL}$   $0.1 \text{ M}$  Natriumphosphat-Puffer



suspendiert und in ein Greiner-Röhrchen überführt. (1*R*,8*S*,9*S*)-Bicyclo[6.1.0]non-4-in-9-ylmethyl]-*N*-succinimidylcarbonat (BCN-NHS,  $1.78 \text{ mg}$ ,  $6.11 \mu\text{mol}$ ) wurde in Acetonitril ( $1 \text{ mL}$ ) gelöst und den Partikeln zugesetzt. Die Suspension wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur auf einer Schüttelplatte durchmischt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden die Partikel in Zentrifugen-Filter-Röhrchen (*Merck Amicon Ultra 4 mL Filters for Protein Purification and Concentration* (30k NMWL)) überführt und bei  $7500g$  zentrifugiert. Die Beads wurden viermal mit jeweils  $4 \text{ mL}$  25%iger wässriger Acetonitril-Lösung gewaschen. Das Filtrat wurde aufgefangen.

### Makrolacton-funktionalisierte Agarose-Partikel (139)

Die BCN-funktionalisierten Partikel **138** wurden in  $3 \text{ mL}$   $0.1 \text{ M}$  Natriumphosphat-Puffer suspendiert und in ein Greiner-Röhrchen überführt. **135** ( $0.755 \text{ mg}$ ,  $1.19 \mu\text{mol}$ ) wurde in Acetonitril  $1 \text{ mL}$  gelöst und zu den Partikeln gegeben. Die Suspension wurde 6 Tage bei Raumtemperatur auf einer Schüttelplatte durchmischt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden die Partikel in



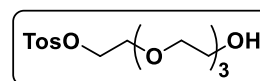
Zentrifugen-Filter-Röhrchen (*Merck Amicon Ultra 4 mL, 30 kDa NMWL*) überführt und bei  $7500g$  zentrifugiert. Die Partikel wurden viermal mit jeweils  $4 \text{ mL}$  2%iger wässriger Natriumazid-Lösung gewaschen. Das Filtrat wurde aufgefangen.

Es wird ein vollständiger Umsatz angenommen, was einem Funktionalisierungsgrad von 9% entspricht.

### 5.2.4 Vorschriften zu Kapitel 3.1.3.1

#### 2-(2-(2-(2-4-Methylbenzolsulfonsäureesterethoxy)ethoxy)ethoxy)ethanol

Tetraethylenglycol (**132**, 50 mL) wurde mit *p*-TosCl (5.00 g, 26.2 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (5.5 mL, 39.3 mmol, 1.5 Äq.) in DCM (50 mL) gelöst und bei RT für 20 h gerührt.



Die Lösung wurde mehrfach mit H<sub>2</sub>O (5×50 mL) gewaschen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (1×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organische Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Titelverbindung wurde so in genügender Reinheit erhalten.

**Ausbeute:** 6.34 g (24.4 mmol, 93%), gelbes Öl.

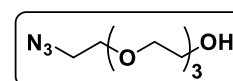
**<sup>1</sup>H NMR, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.88–7.68 (m, 2H), 7.36–7.29 (m, 2H), 4.23–4.04 (m, 2H), 3.69–3.64 (m, 4H), 3.64–3.61 (m, 2H), 3.60 (dt, *J* = 6.0, 1.8 Hz, 2H), 3.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 2.42 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 144.9, 132.9, 129.9, 128.0, 77.4, 72.5, 70.7, 70.7, 70.5, 70.3, 69.3, 68.7, 61.7, 21.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[176]</sup>

#### 2-(2-(2-(2-Azidethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl-4-methylbenzolsulfonsäureester (**140**)

2-(2-(2-(2-4-Methylbenzolsulfonsäureesterethoxy)ethoxy)ethoxy)ethanol (8.48 g, 24.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Natriumazid (1.91 g, 29.4 mmol, 1.2 Äq.) in DMF (100 mL) gelöst und bei 60 °C für 24 h gerührt.



Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand wurde mit Toluol destilliert (4 x). Der Feststoff wurde in H<sub>2</sub>O (100 mL) und EtOAc (100 mL) aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit EtOAc (5×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organische Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Titelverbindung wurde so in genügender Reinheit erhalten.

**Ausbeute:** 5.34 g (24.4 mmol, quant.), gelbes Öl.

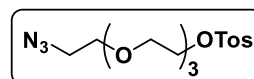
**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 3.73–3.68 (m, 2H), 3.67–3.63 (m, 12H), 3.61–3.56 (m, 2H), 3.41–3.35 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 72.6, 70.8, 70.7, 70.7, 70.4, 70.1, 61.8, 50.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[177]</sup>

**2-(2-(2-(2-Azidethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl-4-methylbenzolsulfonsäureester**

**140** (4.38 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit *p*-TosCl (3.80 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (4.1 mL, 30.0 mmol, 1.5 Äq.) in DCM (50 mL) gelöst und bei RT für 16 h gerührt.



Der Lösung wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) zugesetzt und nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (5×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organische Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Titelverbindung wurde so in genügender Reinheit erhalten.

**Ausbeute:** 7.16 g (19.2 mmol, 96%), braunes, hochviskoses Öl.

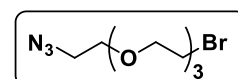
**$^1\text{H}$  NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 7.82–7.73 (m, 2H), 7.36–7.29 (m, 2H), 4.17–4.10 (m, 2H), 3.70–3.53 (m, 12H), 3.41–3.33 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 144.9, 133.0, 129.9, 128.0, 70.8, 70.8, 70.7, 70.7, 70.1, 69.3, 68.7, 50.7, 21.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[178]</sup>

**1-Azid-2-(2-(2-(2-bromethoxy)ethoxy)ethoxy)ethan (141)**

2-(2-(2-(2-Azidethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl-4-methylbenzenesulfonsäureester (500 mg, 1.33 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Lithiumbromid (274 mg, 3.16 mmol, 2.4 Äq.) in DMF (5 mL) gelöst und bei RT für 16 h gerührt.



Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand wurde mit Toluol destilliert (4 x). Der Feststoff wurde in  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) und DCM (50 mL) aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (5×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organische Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Titelverbindung wurde so in genügender Reinheit erhalten.

**Ausbeute:** 347 mg (1.23 mmol, 93%), schwach gelbes, hochviskoses Öl.

**$^1\text{H}$  NMR, COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 3.80 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 3.66 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 12H), 3.46 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 3.38 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 2H).

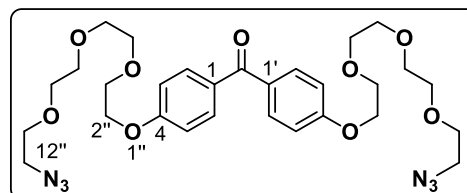
**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 71.3, 70.8, 70.8, 70.6, 70.2, 50.8, 30.4.

**ESI-MS:** (pos.) 254.0 ( $[M-N_2]^+$ , berechnet: 254.0)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[179]</sup>

### Bis(4-(13-azido-1,4,7,10-tetraoxatridecyl)phenyl)methanon (**144**)

4-4'-Dihydroxybezophenon (**142**, 105 mg, 0.49 mmol, 1.0 Äq.) und (**141**, 346 mg, 1.23 mmol, 2.5 Äq.) wurden in abs. DMF (5 mL) gelöst und mit KOH (137 mg, 2.45 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Nachdem die Lösung für



2 d gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und es wurde mit *n*-Heptan (3×10 mL) destilliert. Das Rohprodukt wurde in EtOAc (50 mL) aufgenommen und mit HO (2×25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Titelverbindung wurde nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex: EtOAc = 5:1→1:1) als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 250 mg, 0.41 mmol, 84%, farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.26 (°Hex: EtOAc = 1:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, H-2, H-2', H-6, H-6'), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, H-3, H-3', H-5, H-5'), 4.19 (dd, *J* = 5.7, 3.9 Hz, 4H, H-2''), 3.97–3.82 (m, 4H, H-3''), 3.79–3.58 (m, 20H, H-5'', H-6'', H-8'', H-9'', H-11''), 3.36 (dd, *J* = 5.6, 4.5 Hz, 4H, H-12'').

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 194.5 (CO), 162.1 (C-4, C-4'), 132.2 (C-2, C-2', C-6, C-6'), 130.9 (C-1, C-1'), 114.1 (C-3, C-3', C-5, C-5'), 71.0, 70.8, 70.7, 70.1 (je C-5'', C-6'', C-8'', C-9'', C-11''), 69.6 (C-3''), 67.7 (C-2''), 50.7 (C-12, C-12').

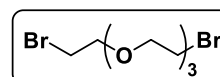
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2873, 1600, 1509, 1306, 1253, 1169, 1111, 927.

**ESI-MS:** berechnet für [C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 617.3, gefunden: *m/z* = 617.3.

**HR-ESI-MS:** berechnet für [C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 617.2930, gefunden: *m/z* = 617.2931, berechnet für [C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 639.2749, gefunden: *m/z* = 639.2755.

### 1-Brom-2-(2-(2-(2-bromethoxy)ethoxy)ethoxy)ethane (**145**)

Tosylat **133** (5.00 g, 9.95 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Lithiumbromid (2.15 g, 24.87 mmol, 2.5 Äq.) in DMF (50 mL) gelöst und bei RT für 16 h gerührt.



Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand wurde mit Toluol destilliert (4 x). Der Feststoff wurde in H<sub>2</sub>O (50 mL) und DCM (50 mL) aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (5×50 mL) extrahiert. Die



vereinigten organische Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Titelverbindung wurde so in genügender Reinheit erhalten.

**Ausbeute:** 3.18 g (9.95 mmol, quant), gelbes Öl.

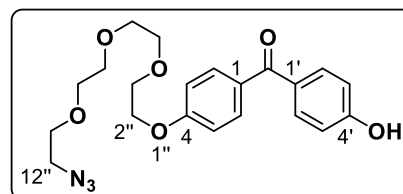
**$^1\text{H NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 3.79 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 4H), 3.65 (s, 8H), 3.45 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 4H).

**$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 71.3, 70.7, 70.6, 30.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[180]</sup>

**(4-(13-Azido-1,4,7,10-tetraoxatridecyl)phenyl)-(4'-hydroxyphenyl)methanon (146)**

4-4'-Dihydroxybezophenon (**142**, 1.43 g, 6.70 mmol, 5.0 Äq.) und **141** (504 mg, 1.34 mmol, 1.0 Äq.) wurden in abs. DMF (20 mL) gelöst und mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (925 mg, 6.70 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Nachdem die Lösung für 4 h bei 80 °C gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel im



Hochvakuum entfernt und es wurde mit *n*-Heptan (3×10 mL) destilliert. Das Rohprodukt wurde in EtOAc (50 mL) aufgenommen und mit  $\text{H}_2\text{O}$  (2×25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Titelverbindung wurde nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex: EtOAc = 5:1) als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 492 mg, 1.18 mmol, 88%, farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.06 (Hex:EtOAc = 1:1).

**$^1\text{H NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 8.40 (s<sub>br</sub>, 1H, OH), 7.76–7.68 (m, 2H, H-2, H-6), 7.69–7.60 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.99–6.78 (m, 4H, H-3, H-5, H-3', H-5'), 4.14 (dd,  $J$  = 5.8, 3.6 Hz, 2H, H-2''), 3.94–3.79 (m, 2H, H-3''), 3.79–3.49 (m, 10H, H-5'', H-6'', H-8'', H-9'', H-11''), 3.33 (dd,  $J$  = 5.6, 4.5 Hz, 2H, H-12'').

**$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 195.4 (CO), 162.1 (C-4), 161.0 (C-4'), 132.7 (C-2', C-6'), 132.4 (C-2, C-6), 130.7 (C-1), 129.6 (C-1'), 115.4 (C-3', C-5'), 114.1 (C-3, C-5), 70.8, 70.7, 70.6, 70.6, 70.0 (je C-5'', C-6'', C-8'', C-9'', C-11''), 69.6 (C-3''), 67.5 (C-2''), 50.6 (C-12'').

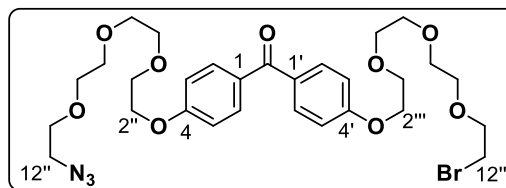
**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3249, 2874, 2102, 1600, 1252, 1165, 1059, 732.

**ESI-MS:** berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6]^+$ :  $m/z$  = 416.2, gefunden:  $m/z$  = 416.2; berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}]^+$ :  $m/z$  = 438.2, gefunden:  $m/z$  = 438.2.

**HR-ESI-MS:** berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6]^+$ :  $m/z$  = 416.1816, gefunden:  $m/z$  = 416.1814.

**(4-(13-Azid-1,4,7,10-tetraoxatridecyl)phenyl)-4-((13-brom-1,4,7,10-tetraoxatridecyl)phenyl)-methanon (147)**

**146** (441 mg, 1.06 mmol, 1.0 Äq.) und **145** (1.236 g, 4.26 mmol, 5.0 Äq.) wurden in abs. DMF (20 mL) gelöst und mit  $K_2CO_3$  (295 mg, 2.13 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Nachdem die Lösung für 2 h bei 80 °C



gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und es wurde mit *n*-Heptan (3×10 mL) destilliert. Das Rohprodukt wurde in EtOAc (50 mL) aufgenommen und mit  $H_2O$  (2×25 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (5×20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Titelverbindung wurde nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex: EtOAc = 1:2.5) als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 370 mg, 0.55 mmol, 53%, farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.70 (DCM + 7% MeOH).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.79–7.68 (m, 4H, H-2, H-6, H-2', H-6'), 6.99–6.89 (m, 4H, H-3, H-5, H-3', H-5'), 4.18 (dd,  $J$  = 5.7, 3.8 Hz, 4H, H-2'', H-2'''), 3.86 (dd,  $J$  = 5.7, 3.9 Hz, 4H, H-3'', H-3'''), 3.77 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H, H-11'''), 3.74–3.59 (m, 18H, H-5'', H-6'', H-8'', H-9'', H-11'', H-5''', H-6''', H-8''', H-9''', H-11'''), 3.43 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H, H-12'''), 3.38–3.30 (m, 2H (H-12'')).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 194.4 (CO), 162.1 (C-4, C-4'), 132.2 (C-2, C-6, C-2', C-6'), 130.8 (C-1, C-1'), 114.1 (C-3, C-5, C-3', C-5'), 71.2, 70.9, 70.7, 70.7, 70.6, 70.5, 70.0 (je C-5'', C-6'', C-8'', C-9'', C-11'' und '''), 69.6 (C-2'', C-2'''), 67.6 (C-3'', C-3'''), 50.7 (C-12''), 30.4 (C-12''').

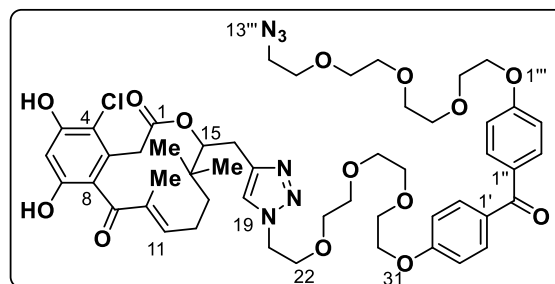
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2871, 2102, 1599, 1249, 1106, 926, 852, 769.

**ESI-MS:** berechnet für  $[C_{29}H_{41}BrN_3O_9]^+$ :  $m/z$  = 654.2, gefunden:  $m/z$  = 654.2.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[(C_{21}H_{25}N_3O_6)+H]^+$ :  $m/z$  = 416.1816, gefunden:  $m/z$  = 416.1843; berechnet für  $[(C_{21}H_{25}N_3O_6)+Na]^+$ :  $m/z$  = 438.1636, gefunden:  $m/z$  = 438.1664.

**Benzophenon-Photoaffinitätssonde (148)**

**147** (25 mg, 38.19  $\mu\text{mol}$ , 1.5 Äq.) wurde mit **126** (10 mg, 25.69  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) und PMDTA (9.65  $\mu\text{L}$ , 46.15  $\mu\text{mol}$ , 1.8 Äq.) in abs. DMF (1 mL) gelöst und für 15 min unter einem steten Argon-Strom entgast. Nachdem die Lösung mit Kupfer(I)bromid (2 mg, 13.94  $\mu\text{mol}$ , 0.5 Äq.)



versetzt worden war, wurde unter Rühren für 90 min auf 45 °C erwärmt. Es wurde mit gesätt.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. gequench und die Mischung wurde lyophilisiert. Das Lyophilisat wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (DCM + 2% MeOH  $\rightarrow$  DCM + 5% MeOH). Die Produktfraktionen wurden unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit und anschließend mit DMF (0.5 mL) und  $\text{NaN}_3$  (11 mg) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde vom Lösungsmittel befreit und über präparative HPLC (ACE C18FPF, iso48) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden gefriergetrocknet, wonach die Titelverbindung als farbloses Lyophilisat erhalten wurde.

**Ausbeute:** 8.9 mg, 8.84 mmol, 35%, farbloses Lyophilisat.

**R<sub>f</sub>:** 0.36 (DCM + 7% MeOH).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (600 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.81–7.71 (m, 4H, H-2, H-6, H-2', H-6'), 7.41 (s<sub>br</sub>, 1H, H-18), 7.12–7.01 (m, 4H, H-3, H-5, H-3', H-5'), 6.62 (s<sub>br</sub>, 1H, H-11), 6.49 (s, 1H, H-6), 5.19–5.12 (m, 1H, H-15), 4.63–4.51 (m, 2H, H-20), 4.26–4.18 (m, 4H, H-30, H-2'''), 3.95–3.81 (m, 6H, H-21, H-29, H-3'''), 3.76–3.57 (m, 16H, PEG-H), 3.49–3.41 (m, 1H, H-2<sub>A</sub>), 3.35 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H, H-12'''), 3.16–3.06 (m, 1H, H-2<sub>B</sub>), 2.90 (dd,  $J = 15.5, 2.6$  Hz, 1H, H-16<sub>A</sub>), 2.81 (dd,  $J = 15.4, 9.9$  Hz, 1H, H-16<sub>B</sub>), 2.56 (s, 1H, H-12<sub>A</sub>), 2.25–2.16 (m, 1H, H-12<sub>B</sub>), 1.99–1.91 (m, 1H, H-13<sub>A</sub>), 1.87 (s, 3H, C10-CH<sub>3</sub>), 1.48–1.40 (m, 1H, H-13<sub>B</sub>), 1.03 (s, 3H, C-14-CH<sub>3</sub>A), 0.85 (s, 3H, C-14-CH<sub>3</sub>B).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 199.0 (C-9), 194.4 (CO), 168.0 (C-1), 161.8, 161.8 (je C-4' und C-4''), 154.2 (br, C-11), 153.1, 153.0 (je C-5 und C-7), 142.7 (C-17), 134.7 (br, C-3), 132.2 (C-3), 131.2 (C-2', C-6', C-2'', C-6''), 129.6, 129.5 (je C-1' und C-1''), 123.1 (C-18), 120.7 (br, C-8), 113.1 (C-3', C-5', C-3'', C-5''), 111.3 (C-4), 101.5 (C-6), 79.6 (C-15), 69.6, 69.6, 69.5, 69.5, 69.4, 69.4, 69.4, 69.4, 69.4, 69.3, 69.2, 69.0, 68.5 (je C-24, C-24, C-26, C-27, C-4''', C-5''', C-7''', C-8''', C-10'''), 68.4 (C-29, C-3'''), 68.2 (C-21), 66.7, 66.7 (je C-30 und C-2'''), 49.6 (C-12'''), 49.2 (C-20), 36.7 (C-2), 36.2 (C-14), 31.6 (br, C-13), 27.7 (br, C-14-CH<sub>3</sub>A), 25.4 (C-12), 25.0 (C-16), 22.8 (br, C-14-CH<sub>3</sub>B), 8.2 (C10-CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2922, 2873, 2100, 1731, 1645, 1600, 1252, 1169, 1123.

**ESI-MS:** berechnet für [C<sub>50</sub>H<sub>64</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>14</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 1007.4$ , gefunden:  $m/z = 1007.2$ ; berechnet für [C<sub>50</sub>H<sub>65</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>14</sub>]<sup>2+</sup>:  $m/z = 504.2$ , gefunden:  $m/z = 504.2$ .

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>50</sub>H<sub>65</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>14</sub>]<sup>2+</sup>:  $m/z = 504.2118$ , gefunden:  $m/z = 504.2131$ ; berechnet für [C<sub>50</sub>H<sub>63</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>14</sub>Na<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>:  $m/z = 526.1938$ , gefunden:  $m/z = 526.1944$ ;

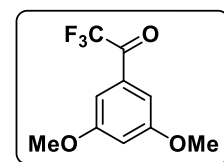
berechnet für  $[\text{C}_{50}\text{H}_{64}\text{ClN}_6\text{O}_{14}]^+$ :  $m/z = 1007.4164$ , gefunden:  $m/z = 1007.4167$ ; berechnet für  $[\text{C}_{50}\text{H}_{63}\text{ClN}_6\text{O}_{14}\text{Na}]^+$ :  $m/z = 1029.3983$ , gefunden:  $m/z = 1029.3988$ .

### 5.2.5 Vorschriften zu Kapitel 3.1.3.2

Die Synthese der Diazirin-Photoaffinitätssonde erfolgte nach einer teilweise modifizierten Synthesevorschrift von Mayer.<sup>[181]</sup>

#### 2,2,2-Trifluor-1-(3,5-dimethoxyphenyl)ethan-1-on (150)<sup>20</sup>

Zu einer auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von 1-Brom-3,5-dimethoxybenzol (**149**, 10.00 g, 46.1 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (100 mL) wurde unter Argonatmosphäre eine 2.5 M Lösung von  $n\text{BuLi}$  in  $n\text{-Hexan}$  (20 mL, 50.0 mmol, 1.1 Äq.) innerhalb von 20 min tropfenweise unter Rühren zugegeben. Anschließend wurde eine Lösung von Methyltrifluoacetat (7.56 g, 6.0 mL, 59.0 mmol, 1.3 Äq.) in abs. THF (40 mL) tropfenweise zugegeben. Die erhaltene Reaktionslösung wurde weitere 2 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde durch Zugabe von Methanol (10 mL) und einer Lösung von konz. HCl (14 mL) in Methanol (15 mL) gequencht. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in DCM (150 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit gesätt. NaCl-Lösung (3×50 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit DCM (2×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Das Rohprodukt wurde mittels Kugelrohrdestillation ( $119\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 15 mbar) gereinigt.



**Ausbeute:** 9.80 g (41.8 mmol, 91%), gelbes Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.36 ( $n\text{-Hex}/\text{EtOAc}$  6:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.21–7.15 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.77 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1H, H-4'), 3.85 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 180.4 (q,  $^2J_{\text{CF}}$  = 35.0 Hz, CCF<sub>3</sub>), 161.2 (C-3', C-5'), 131.6 (C-1'), 116.7 (q,  $^1J_{\text{CF}}$  = 291.2 Hz, CF<sub>3</sub>), 108.1 (C-4'), 107.8 (q,  $^4J_{\text{CF}}$  = 2.2 Hz, C-2', C-6'), 55.8 (2×CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] =  $-71.1$ .

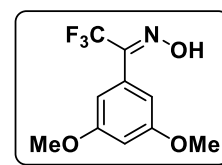
Die vorangegangenen spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[141]</sup>

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 1717, 1594, 1285, 1209, 1146, 1068, 1004, 720.

<sup>20</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit synthetisiert.

**2,2,2-Trifluor-1-(3,5-dimethoxyphenyl)ethan-1-onoxim (151)**<sup>21</sup>

Eine Lösung von **150** (491 mg, 2.10 mmol, 1.0 Äq.) und Hydroxylaminhydrochlorid (180 mg, 2.59 mmol, 1.2 Äq.) in Pyridin (4.3 mL) und Ethanol (2.2 mL) wurde für 20 h zum Sieden erhitzt. Danach wurden die Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand mit Et<sub>2</sub>O (5 mL) und



Wasser (8 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde nach Abtrennen der wässrigen Phase mit 1 M HCl(aq) (3×10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Das Rohprodukt wurde aus Petrolether umkristallisiert.

**Ausbeute:** 460 mg (1.85 mmol, 88%), farbloser Feststoff.

**R<sub>f</sub>:** 0.36 (°Hex/EtOAc 3:1).

**Schmelzbereich:** 115.4–118.2 °C.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 9.01 (s, 1H, NOH), 6.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.58 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-4'), 3.82 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

Die vorangegangenen spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[141]</sup>

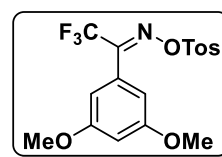
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 160.9 (C-3', C-5'), 148.0-147.6 (m, CCF<sub>3</sub>), 127.6 (C-1'), 120.5 (q, <sup>1</sup>*J* = 274.8 Hz, CF<sub>3</sub>), 106.7 (C-2', C-6'), 102.7 (C-4'), 55.6 (2×CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = -66.9.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 250.0686, gefunden: *m/z* = 250.0684.

**2,2,2-Trifluor-1-(3,5-dimethoxyphenyl)-*N*-{[(4-methylphenyl)sulfonyl]-oxy}ethan-1-imin (152)**<sup>21</sup>

*p*-TosCl (3.88 g, 20.3 mmol, 1.5 Äq.) wurde zu einer Lösung von **151** (3.38 g, 13.6 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (50 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 2 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und der Rückstand wurde mit Et<sub>2</sub>O (250 mL) und



Wasser (60 mL) verdünnt. Nach Trennung von der wässrigen Phase wurde die organische Phase mit 1 M HCl (3×15 mL) und dann mit Wasser (2×10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 100:1) wurde das Produkt als schwach gelber Feststoff erhalten.

<sup>21</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit synthetisiert.

**Ausbeute:** 4.97 g (12.3 mmol, 91%), schwach gelber Feststoff.

**R<sub>f</sub>:** 0.39 (°Hex/EtOAc 3:1).

**Schmelzbereich:** 107.2–116.8 °C.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.88 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.39 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 6.58 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1H, H-4'), 6.45 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.79 (s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Die vorangegangenen spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[141]</sup>

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 161.0 (C-3', C-5'), 154.4–154.0 (m, CCF<sub>3</sub>), 146.3 (C-4''), 131.3 (C-1''), 130.0 (C-3'', C-5''), 129.4 (C-2'', C-6''), 126.2 (C-1'), 121.5–117.8 (m, CF<sub>3</sub>), 106.4 (C-2', C-6'), 103.5 (C-4'), 55.7 (2×OCH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = –67.1.

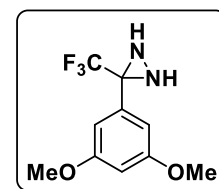
**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 2970, 1595, 1196, 1181, 1160, 894, 769, 714, 549.

**ESI-MS:** (pos.) 404.1 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 404.1).

**HR-APCI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 250.0686, gefunden:  $m/z$  = 250.0688.<sup>22</sup>

### 3-(Trifluormethyl)-3-(3',5'-dimethoxyphenyl)diaziridine (**153**)<sup>23</sup>

Eine Lösung von **152** (4.77 g, 11.8 mmol, 1.0 Äq.) in DCM (65 mL) wurde unter Rühren tropfenweise zu NH<sub>3</sub>(l) (50 mL) bei –78 °C gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei dieser Temperatur gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Abdampfen des überschüssigen



Ammoniaks wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat mit Wasser (3×10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit.

**Ausbeute:** 2.83 (11.4 mmol, 97%), farbloser Feststoff.

**R<sub>f</sub>:** 0.27 (°Hex/EtOAc 6:1).

**Schmelzbereich:** 97.5–99.0 °C.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 6.76 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.51 (t,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, H-4'), 3.80 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>), 2.76 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H, NH), 2.25 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H, NH).

Die vorangegangenen spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[141]</sup>

<sup>22</sup> Bei der Ionisierung wurde trotz milder Bedingungen stets Tosylat abgespalten.

<sup>23</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit synthetisiert.

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 161.7 (C-3', C-5'), 133.7 (C-1'), 123.6 (q,  $^1J_{CF}$  = 276.8 Hz, CF<sub>3</sub>), 106.2 (C-2', C-6'), 102.2 (C-4'), 58.2 (q,  $^2J_{CF}$  = 35.9 Hz, CCF<sub>3</sub>), 55.6 (2×CH<sub>3</sub>).

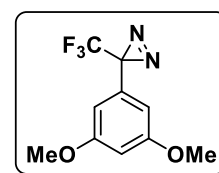
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = -75.3.

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 3254, 2970, 1599, 1461, 1429, 1207, 1156, 1066, 1052, 703.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 249.0845, gefunden:  $m/z$  = 249.0850.

### 3-(Trifluormethyl)-3-(3',5'-dimethoxyphenyl)-3H-diazirin (**154**)<sup>24</sup>

Zu einer Lösung von **153** (2.21 g, 8.91 mmol, 1.0 Äq.) in Et<sub>2</sub>O (80 mL) wurde Silber(I)-oxid (7.86 g, 33.9 mmol, 3.8 Äq.) gegeben und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend filtriert und das Filtrat wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, erneut filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit.



**Ausbeute:** 1.94 (7.88 mmol, 88%), schwach gelbe Flüssigkeit.

**R<sub>f</sub>:** 0.64 (°Hex/EtOAc 3:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 6.48 (t,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, H-4'), 6.29 (dd,  $J$  = 2.2, 0.8 Hz, 2H, H-2', H-6'), 3.78 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

Die vorangegangenen spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[141]</sup>

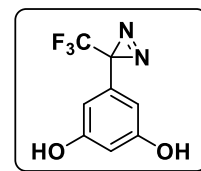
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 161.2 (C-3', C-5'), 131.3 (C-1'), 122.2 (q,  $^1J_{CF}$  = 273.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 104.9 (q,  $^4J_{CF}$  = 1.5 Hz, C-2', C-6'), 101.7 (C-4'), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (q,  $^2J_{CF}$  = 39.8 Hz, CCF<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = -65.1.

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 1594, 1289, 1207, 1148, 999, 989, 706, 685.

### 5-[3'-(Trifluormethyl)-3'H-diazirin-3'-yl]benzol-1,3-diol (**155**)<sup>24</sup>

Eine auf -20 °C gekühlten Lösung von **154** (500 mg, 2.03 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DCM (6 mL) wurde unter Argonatmosphäre tropfenweise mit einer 1 M Lösung von Tribromboran in DCM (6.8 mL, 6.8 mmol, 3.3 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser



(4.4 mL) gequenchet. Das Gemisch wurde mit DCM (24 mL) verdünnt und nach Trennung von der wässrigen Phase wurde die organische Phase mit gesätt. NaCl-Lösung (3×10 mL)

<sup>24</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit synthetisiert.



gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1) wurde das Produkt als braunes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 406 mg (1.86 mg, 92%), braunes Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.19 ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  3:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 6.32 (t,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, H-2), 6.07 (dd,  $J$  = 2.1, 2.1 Hz, 2H, H-4, H-6).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 160.5 (C-1, C-3), 131.9 (C-5), 123.6 (q,  $^1J_{\text{CF}}$  = 273.6 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 105.7 (C-4, C-6), 105.1 (C-2).

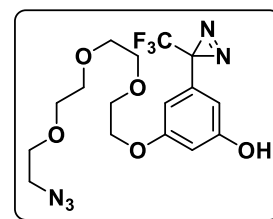
**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = -67.6.

**IR:**  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3665, 2988, 2972, 2901, 1406, 1394, 1382, 1075, 1066, 1056.

**ESI-MS:** (neg.) 217.0 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ , berechnet: 217.0).

#### 5-(13-Azid-1,4,7,10-tetraoxatridecyl)phenyl-(3'-(trifluormethyl)-3'H-diazirin-3'-yl)phenol (156)<sup>25</sup>

Zu einer Lösung von **155** (175 mg, 0.62 mmol, 1.0 Äq.) und **141** (542 mg, 2.48 mmol, 4.0 Äq.) in DMF (20 mL) wurde  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (172 mg, 1.24 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3.5 h bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und der Rückstand in EtOAc (10 mL) aufgenommen und mit Wasser (15 mL)



gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1) wurde das Produkt als schwach gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 108 mg (0.26 mmol, 42%), schwach gelbes Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.45 ( $^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  1:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 6.47 (t,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, H-2), 6.26 (t,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.24 (dd,  $J$  = 2.3, 1.4 Hz, 1H) (H-4, H-6), 4.11–3.77 (m, 4H, H-1'', H-2''), 3.73–3.53 (m, 10H, H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-7''), 3.34 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H, H-8'').

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 162.0 (C-3), 160.6 (C-1), 159.5 (C-5), 138.9 (C-3), 123.57 (q,  $J_{\text{CF}}$  = 273.7 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 107.2, 104.0 (C-4, C-6), 104.2 (C-2), 73.2 (q,  $J_{\text{CF}}$  = 31.1 Hz,  $\text{CN}_2\text{CF}_3$ ) 71.7, 71.6, 71.6, 71.5 71.1 (C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', C-7''), 70.7, 68.8 (C-1'', C-2''), 51.7 (C-8'').

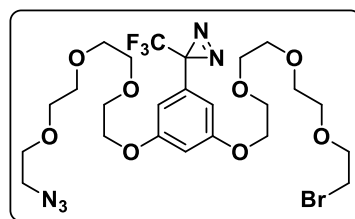
<sup>25</sup> Diese Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit synthetisiert.

**IR:**  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3350, 1601, 1295, 1263, 1203, 1166, 1127, 1080, 1067.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5\text{Na}]^+$ :  $m/z$  = 442.1309, gefunden:  $m/z$  = 442.1317.

**3-(13-Azid-1,4,7,10-tetraoxatridecyl)-5-(13-brom-1,4,7,10-tetraoxatridecyl)-phenyl-(3-(trifluoromethyl)-3H-diazirin (157)**

Zu einer Lösung von **156** (96 mg, 0.229 mmol, 1.0 Äq.) und **145** (293 mg, 2.48 mmol, 4.0 Äq.) in DMF (10 mL) wurde  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (96 mg, 0.687 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt, der Rückstand in EtOAc (10 mL)



aufgenommen und mit Wasser (15 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (5×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM + 1% MeOH) wurde das Produkt als schwach gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 133 mg (0.202 mmol, 88%), schwach gelbes Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.02 (DCM + 2% MeOH)

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 6.51 (t,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, H-4), 6.34–6.27 (m, 2H, H-2, H-6), 4.08 (dd,  $J$  = 5.7, 3.8 Hz, 4H, H-2', H-2''), 3.84 (dd,  $J$  = 4.9, 3.1 Hz, 4H, H-3', H-3''), 3.80 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 2H, H-11''), 3.74–3.62 (m, 18H, H-5', H-6', H-8', H-9', H-11' und ''), 3.46 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H, H-12''), 3.38 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 2H, H-12').

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 160.3 (C-3, C-5), 131.2 (C-1), 122.1 (q,  $J_{\text{CF}}$  = 272.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 105.8 (C-2, C-6), 102.8 (C-4), 83.5 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 31.7 Hz, CN<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 71.3 (C-11''), 71.0, 70.8, 70.8, 70.7, 70.2, 69.7 (je C-5', C-6', C-8', C-9', C-11' und ''), 69.6 (C-3', C-3''), 67.8 (C-2', C-2''), 50.8 (C-12'), 30.5 (C-12'').

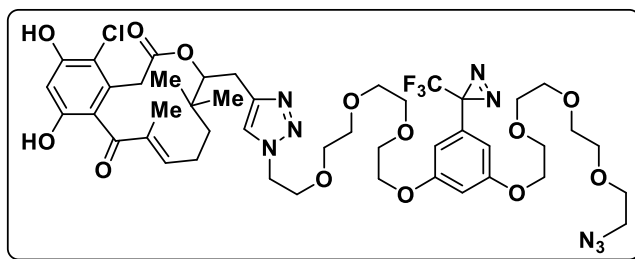
**IR:**  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2871, 2102, 1593, 1444, 1291, 1202, 1109, 848.

**ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{BrF}_3\text{N}_5\text{O}_8\text{N}]^+$ :  $m/z$  = 675.2, gefunden:  $m/z$  = 675.1.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{BrF}_3\text{N}_5\text{O}_8\text{N}]^+$ :  $m/z$  = 675.1959, gefunden:  $m/z$  = 675.1977; berechnet für  $[\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{BrF}_3\text{N}_5\text{O}_8\text{Na}]^+$ :  $m/z$  = 680.1513, gefunden:  $m/z$  = 680.1534; berechnet für  $[\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{BrF}_3\text{N}_5\text{O}_8\text{K}]^+$ :  $m/z$  = 696.1253, gefunden:  $m/z$  = 696.1264.

**Diazirin-Photoaffinitätssonde (158)**

**126** (8 mg, 20.5  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.), **157** (16 mg, 24.6  $\mu\text{mol}$ , 1.2 Äq.) und PMDTA (8.55  $\mu\text{L}$ , 40.9  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äq.) wurden in abs. DMF (0.5 mL) gelöst und für 15 min unter Durchleiten eines steten Argon-



Stroms im Ultraschallbad entgast. Kupfer(I)bromid (0.6 mg, 4.0  $\mu\text{mol}$ , 0.2 Äq.) wurde hinzugegeben und die Lösung wurde für 30 min bei 45 °C gerührt. Die Produktmasse ((pos.), berechnet für  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ :  $m/z = 524.7$ , gefunden:  $m/z = 524.9$ ) wurde via LC-MS detektiert und die Reaktion wurde durch Zugabe von gesätt.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (2 mL) gequencht und mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt, bis alle Salze gelöst waren. Die Mischung wurde mit DCM (5 $\times$ 2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und von den Lösungsmitteln befreit.

Der Rückstand wurde erneut in abs. DMF (0.5 mL) gelöst und mit  $\text{NaN}_3$  (1.6 mg, 24.6  $\mu\text{mol}$ , 1.2 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde für 3 h bei 45 °C gerührt und danach vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde via präparative HPLC (ACE C18PFP, iso. 53% MeCN) gereinigt und die Titelverbindung wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 5.9 mg (5.9  $\mu\text{mol}$ , 29%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.21 (7% MeOH in DCM).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (600 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.42 (s, 1H, H-18), 6.64 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H-4'), 6.61 (s<sub>br</sub>, 1H, H-11), 6.48 (s, 1H, H-6), 6.38–6.28 (m, 2H, H-2', H-6'), 5.26–5.09 (m, 1H, H-15), 4.62–4.53 (m, 2H, H-20), 4.23–4.01 (m, 4H, H-30, H-2''), 3.94–3.88 (m, 1H, H-21<sub>A</sub>), 3.88–3.79 (m, 5H, H-21<sub>B</sub>, H-29, H-3'''), 3.72–3.56 (m, 16H, PEG-H), 3.50–3.42 (m, 1H, H-2<sub>A</sub>), 3.35–3.33 (m, 2H, H-12), 3.20–3.07 (m, 1H, H-2<sub>B</sub>), 2.91 (dd,  $J = 15.2, 2.6$  Hz, 1H, H-16<sub>A</sub>), 2.83 (dd,  $J = 15.4, 9.9$  Hz, 1H, H-16<sub>B</sub>), 2.63–2.50 (m, 1H, H-12<sub>A</sub>), 2.28–2.17 (m, 1H, H-12<sub>B</sub>), 2.05–1.92 (m, 1H, H-13<sub>A</sub>), 1.88 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H, C-10-CH<sub>3</sub>), 1.50–1.41 (m, 1H, H-13<sub>B</sub>), 1.04 (s, 3H, C-14-CH<sub>3</sub>A), 0.86 (s, 3H, C-14-CH<sub>3</sub>B).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 201.2 (C-9), 170.2 (C-1), 2 $\times$ 162.0 (C-3', C-5'), 156.3 (br, C-11), 155.4, 155.2 (je C-5 und C-7), 144.9 (C-17), 136.9 (br, C-10), 133.6 (C-1'), 132.2 (C-3), 132.1 (d<sub>app.</sub>, C-1'), 125.4 (C-18), 123.5 (q,  $J = 273$  Hz, CF<sub>3</sub>), 122.9 (C-4), 113.5 (C-8), 106.7, 106.5 (je H-2', H-6'), 103.7 (C-6 und C-4'), 81.8 (C-15), 71.7, 71.7, 71.6, 71.5, 71.5, 71.4, 71.2, 70.7, 70.6 (PEG-C), 70.3 (C-21), 69.0 (C-30, C-2''), 51.7 (C-12''), 51.4 (C-20), 38.4 (C-14), 31.6 (br, C-13), 30.0 (C-14-CH<sub>3</sub>A), 27.6 (C-12), 27.2 (C-16), 24.9 (C-14-CH<sub>3</sub>B), 24.1, 10.3 (C-10-CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 2926, 2873, 1733, 1594, 1443, 1295, 1178, 1150.

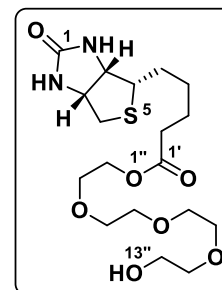
**ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[\text{C}_{45}\text{H}_{59}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_{13}]^+$ :  $m/z = 1011.4$ , gefunden:  $m/z = 1011.3$ ; berechnet für  $[\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_{13}\text{Na}]^+$ :  $m/z = 1033.4$ , gefunden:  $m/z = 1033.3$ .

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[\text{C}_{45}\text{H}_{59}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_{13}]^+$ :  $m/z = 1011.3837$ , gefunden:  $m/z = 1011.3831$ ; berechnet für  $[\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_{13}\text{Na}]^+$ :  $m/z = 1033.3656$ , gefunden:  $m/z = 1033.3656$ .

## 5.2.6 Vorschriften zu Kapitel 3.4

**5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-Oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentansäure-2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethylester (160)**

D-Biotin (**159**, 250 mg, 1.02 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit EDC·HCl (235 mg, 1.23 mmol, 1.2 Äq.) und DMAP (10 mg, 0.08 mmol, 8 mol%) in DCM (15 mL) gelöst und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Tetraethylenglykol (2.00 g, 10.29 mmol, 10 Äq.) wurde in DCM (1 mL) gelöst und der Reaktionslösung tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde 24 h bei RT gerührt, dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in DCM (50 mL) aufgenommen und mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen (2×20 mL). Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit DCM (2×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM:MeOH = 15:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.



**Ausbeute:** 411 mg (0.98 mmol, 96%) farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.78 (DCM:MeOH = 1:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, MeOD-*d*4):** δ [ppm] = 4.49 (ddd, *J* = 7.9, 5.0, 1.0 Hz, 1H, H-6a), 4.31 (dd, *J* = 7.9, 4.5 Hz, 1H, H-3a), 4.25–4.19 (m, 2H, H-3''), 3.72–3.68 (m, 2H, H-12''), 3.68–3.63 (m, 12H, H-2'', H-5'', H-6'', H-8'', H-9'', H-11''), 3.21 (ddd, *J* = 8.9, 5.8, 4.4 Hz, 1H, H-4), 2.93 (dd, *J* = 12.7, 5.0 Hz, 1H, H-6<sub>a</sub>), 2.71 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H-6<sub>b</sub>), 2.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-2'), 1.82–1.53 (m, 4H, H-3', H-4'), 1.53–1.40 (m, 2H, H-5').

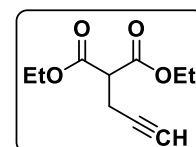
Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit denen der Literatur.<sup>[182]</sup>

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 173.8 (C-1'), 163.8 (C-2), 73.0 (C-11''), 72.8 (C-3''), 70.7, 70.6, 70.3, 70.1 (C-4''–C-9''), 69.3 (C-3''), 63.5 (C-3a), 62.1 (C-2''), 61.7 (C-12''), 60.2 (C-6a), 55.6 (C-4), 40.7 (C-6), 33.9 (C-2'), 28.4 (C-5'), 28.3 (C-4'), 24.8 (C-3').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3368, 2920, 2868, 1696, 1457, 1255, 1102, 1070.

**Propargylmalonsäurediethylester (162)**

Zu einer Suspension von NaH (60% w/w in Mineralöl, 1.92 g, 48.00 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (100 mL) wurde bei 0 °C langsam Diethylmalonat (**161**, 7.33 mL, 48.00 mmol, 1.0 Äq.) getropft. Die Mischung wurde über 2 h auf RT erwärmt und nachdem die Gasentwicklung beendet war, wurde erneut auf 0 °C gekühlt und Propargylbromid (5.15 mL, 48.00 mmol, 1.0 Äq.) langsam zugetropft. Es wurde 22 h bei RT gerührt, dann wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in EtOAc (100 mL) und H<sub>2</sub>O (100 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde



abgetrennt und die wässrige mit EtOAc extrahiert (3×50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach Destillation der Rohmischung wurde die Titelverbindung (Sdb.: 70 °C, 6.3 mbar) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 3.85 g (19.42 mmol, 40%), farbloses Öl.

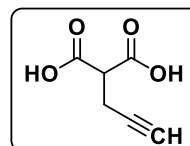
**R<sub>f</sub>:** 0.34 (°Hex:EtOAc = 10:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 7.7, 2.7 Hz, 2H), 2.01 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 7H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit denen der Literatur.<sup>[183]</sup>

### Propargylmalonsäure (163)

Zu einer Lösung von Propargylmalonsäurediethylester (**162**, 8.29 g, 41.8 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (75 mL) wurde unter Eiskühlung 6 M NaOH (35 mL) gegeben. Es wurde auf RT erwärmt und nach 45 min wurde 6 M HCl (40 mL) zugegeben. Die Mischung wurde mit EtOAc (3×100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Das Rohprodukt wurde aus DCM/EtOH umkristallisiert, wonach die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten wurde.



**Ausbeute:** 2.87 g (20.20 mmol, 48%), farbloses Öl.

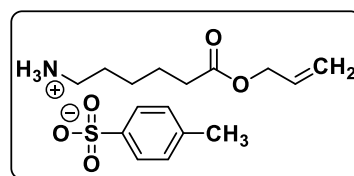
**R<sub>f</sub>:** 0.20 (°Hex + 33% HAc).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ [ppm] = 3.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.86 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 7.7, 2.7 Hz, 2H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit denen der Literatur.<sup>[184]</sup>

### 6-(Allyloxy)-6-oxohexan-1-ammoniumtosylat (166)

6-Aminohexansäure (**165**, 3.27 g, 25 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Allylalkohol (25 g, 431 mmol, 17 Äq.) und *p*-TosOH Monohydrat (5.7 g, 30 mmol, 1.2 Äq.) für 4 h in Toluol (200 mL) in einer Dean–Stark-Apparatur unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen



wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt und so lange mit Et<sub>2</sub>O versetzt, bis kein Feststoff mehr ausfiel. Dieser wurde unter vermindertem Druck filtriert und in DCM gelöst. Die Lösung wurde mit Et<sub>2</sub>O versetzt, bis sich die entstandene Trübung auch nach kurzem Schwenken nicht mehr

löste. Die Mischung wurde zum Kristallisieren stehen gelassen und am folgenden Tag unter vermindertem Druck filtriert.

**Ausbeute:** 8.34 g, 24.3 mmol, 97%, farbloser Feststoff.

**Schmelzbereich:** 65.2–67.8 (DCM, Et<sub>2</sub>O).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.80–7.70 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.23–7.16 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.89 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.34–5.19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.54 (dt,  $J$  = 5.7, 1.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 2.75 (ddd,  $J$  = 9.5, 7.4, 5.5 Hz, 2H, H-6), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.19 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, H-2), 1.57–1.41 (m, 4H, H-3, H-5), 1.25–1.13 (m, 2H, H-4).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 172.9 (C-1), 141.1 (C-1'), 140.9 (C-4'), 132.2 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 129.1 (C-3', C-5'), 125.9 (C-2', C-6'), 118.2 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 65.0 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 39.7 (C-6), 33.8 (C-2), 27.0 (C-5), 25.8 (C-4), 24.2 (C-3), 21.3 (CH<sub>3</sub>).

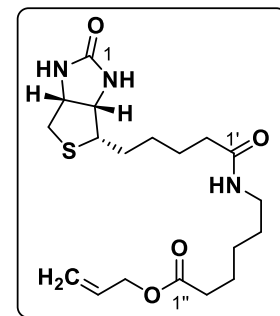
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2945, 1731, 1173, 1123, 1034, 1010, 907, 726, 683, 568.

**ESI-MS:** berechnet für [M-TosO]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 172.1, gefunden:  $m/z$  = 172.1.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 172.1332, gefunden:  $m/z$  = 172.1327.

#### 6-(5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-Oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid)hexanallylester

D-Biotin (**159**, 532 mg, 2.179 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit EDC·HCl (460 mg, 2.397 mmol, 1.1 Äq.) und DMAP (53 mg, 0.436 mmol, 0.2 Äq.) in DMF (10 mL) gelöst und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. 6-(Allyloxy)-6-oxohexan-1-ammoniumtosylat (823 mg, 2.397 mg, 1.1 Äq.) wurde in DMF (1 mL) gelöst und der Reaktionslösung tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt, dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck



entfernt und der Rückstand wurde in DCM (50 mL) aufgenommen und mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen (2×20 mL). Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit DCM (2×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM:MeOH = 15:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 748 mg, 1.88 mmol, 86%, farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 5.94 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.5, 5.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.30 (dq,  $J$  = 17.2, 1.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2a</sub>), 5.21 (dq,  $J$  = 10.5, 1.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2b</sub>), 4.57 (dt,  $J$  = 5.6, 1.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.50 (ddd,  $J$  = 7.9, 5.0, 0.9 Hz, 1H, H-6a), 4.31 (dd,  $J$  = 7.9, 4.4 Hz, 1H, H-3a), 3.22 (ddd,  $J$  = 9.0, 4.4, 1.7 Hz, 1H, H-4), 3.19–3.14 (m, 2H, H-6''), 2.93 (dd,  $J$  = 12.7, 4.9 Hz, 1H, H-6<sub>a</sub>), 2.71 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1H, H-6<sub>b</sub>), 2.36 (t,  $J$  =

7.4 Hz, 2H, H-2'') 2.20 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-2'), 1.83–1.21 (m, 12H, H-3', H-4', H-5', H-3'', H-4'', H-5'').

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, MeOD- $d_4$ ):**  $\delta$  [ppm] = 175.9 (C-1'), 174.9 (C-1''), 166.1 (C-1), 133.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 118.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 66.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 63.3 (C-3a), 61.6 (C-6a), 57.0 (C-4), 41.1 (C-6), 40.1 (C-6''), 36.8 (C-2'), 34.8 (C-2''), 30.1 (C-5'), 29.8 (C-4'), 29.5 (C-5''), 27.4 (C-4''), 26.9 (C-3'), 25.7 (C-3'').

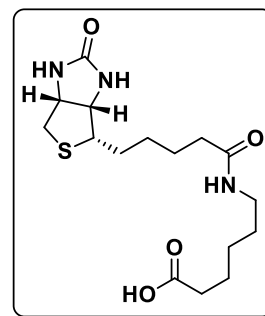
**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2928, 2857, 2406, 1735, 1681, 1631, 1459, 1169, 990, 926.

**ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 398.2$ , gefunden:  $m/z = 398.2$ , berechnet für  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ :  $m/z = 420.2$ , gefunden:  $m/z = 420.2$ .

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}]^+$ :  $m/z = 398.2108$ , gefunden:  $m/z = 398.2111$ , berechnet für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{SNa}]^+$ :  $m/z = 420.1927$ , gefunden:  $m/z = 420.1918$ .

### 6-(5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-Oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid)hexansäure (169)

Eine Lösung von 6-(5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-Oxohexahydro-1*H*-thien[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid)hexanallylester (500 mg, 1.25 mmol, 1.0 Äq.) und Morpholin (162  $\mu\text{L}$ , 1.88 mmol, 1.5 Äq.) in abs. DMF (15 mL) wurde für 15 min im Ultraschallbad entgast, während ein Argonstrom durch die Lösung geleitet wurde. Im Argon-Gegenstrom wurde  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  zugesetzt und die Lösung wurde 16 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit und der Rückstand mit MeOH (3 $\times$ 5 mL) gewaschen. Nach Entfernen von Lösungsmittelresten wurde die Titelverbindung in genügender Reinheit als farbloser Feststoff erhalten.



**Ausbeute:** 440 mg, 1.239 mmol, 98%, farbloser Feststoff.

**Schmelzbereich:** 215–216  $^{\circ}\text{C}$  (MeOH).

**$^1\text{H}$  NMR, COSY (400 MHz, Pyridin- $d_5$ ):**  $\delta$  [ppm] = 4.60–4.49 (m, 1H), 4.42–4.31 (m, 1H), 3.56–3.37 (m, 2H), 3.21 (ddd,  $J = 8.3, 6.5, 4.4$  Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J = 12.5, 4.8$  Hz, 1H), 2.87 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 2.47 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.36 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.99–1.70 (m, 5H), 1.69–1.53 (m, 4H), 1.53–1.41 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, Pyridin- $d_5$ ):**  $\delta$  [ppm] = 176.4 (C-1'), 173.3 (C-1''), 164.9 (C-2), 62.8 (C-4), 60.9 (C-8), 56.8 (C-5), 41.5 (C-7), 39.8 (C-6''), 36.7 (C-2''), 35.2 (C-2'), 30.4 (C-5''), 29.5 (C-4''), 27.5 (C-4'), 26.6 (C-3'), 25.8 (C-3'').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2924, 2848, 2410, 1735, 1691, 1439, 1172, 936.

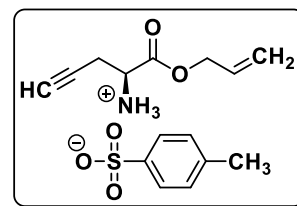
**ESI-MS:** (neg.) berechnet für  $[\text{M}-\text{H}]^-$ :  $m/z = 356.2$ , gefunden:  $m/z = 356.1$ .

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{SNa}]^+$ :  $m/z = 380.1614$ , gefunden:  $m/z = 380.1604$ .



**1-(Allyloxy)-1-oxopent-4-in-2-ammoniumtosylat (168)**

2-Propargylglycin (**167**, 917 mg, 8.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Allylalkohol (4700 mg, 81.0 mmol, 10 Äq.) und *p*-TosOH Monohydrat (1845 mg, 9.7 mmol, 1.2 Äq.) für 16 h in Toluol (50 mL) in einer *Dean–Stark*-Apparatur unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch eingengt und so lange mit Petrolether versetzt, bis kein Feststoff mehr ausfiel. Dieser wurde unter vermindertem Druck filtriert und in DCM gelöst. Die Lösung wurde mit Petrolether versetzt, bis sich die entstandene Trübung auch nach kurzem Schwenken nicht mehr löste. Die Mischung wurde zum Kristallisieren stehen gelassen und nach drei Tagen unter vermindertem Druck filtriert.



**Ausbeute:** 2.02 g, 6.2 mmol, 77%, bräunlicher, amorpher Feststoff.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 8.33–8.27 (m, 3H, NH<sub>3</sub>), 7.78–7.70 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.14–7.07 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.78 (ddt,  $J$  = 17.1, 10.4, 5.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.34–5.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.60 (ddt,  $J$  = 13.1, 5.8, 1.4 Hz, 1H, CH<sub>2A</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.51 (ddt,  $J$  = 13.1, 5.8, 1.4 Hz, 1H, CH<sub>2B</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.28 (q,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, H-2), 2.90 (ddd,  $J$  = 17.5, 5.3, 2.6 Hz, 1H, H-3<sub>A</sub>), 2.79 (ddd,  $J$  = 17.5, 5.3, 2.6 Hz, 1H, H-3<sub>B</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.96 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, H-5).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 167.6 (C-1), 141.3 (C-1'), 140.6 (C-4'), 131.1 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 129.0 (C-3', C-5'), 126.3 (C-2', C-6'), 119.2 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 76.2 (C-4'), 74.0 (C-5), 67.2 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 51.8 (C-2), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (C-4).

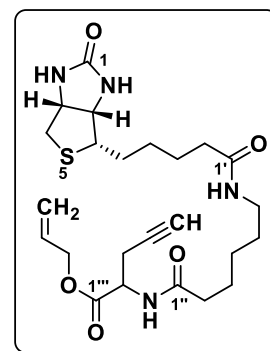
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2949, 1750, 1601, 1522, 1207, 1166, 1122, 1033, 1009, 938, 816, 682, 567.

**ESI-MS:** berechnet für [M-TosO]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 154.1, gefunden:  $m/z$  = 154.1.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 154.0863, gefunden:  $m/z$  = 154.0857.

**2-(6-(5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-Oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid)hexanamid)pent-4-insäureallylester**

**169** (440 mg, 1.23 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit EDC·HCl (307 mg, 1.60 mmol, 1.3 Äq.) und DMAP (30 mg, 0.27 mmol, 0.2 Äq.) in DMF (15 mL) gelöst und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. **168** (518 mg, 1.60 mmol, 1.3 Äq.) wurde in DMF (1 mL) gelöst und der Reaktionslösung tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde 36 h bei RT gerührt, dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in DCM (50 mL) aufgenommen und mit gesätt.



NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen (2×20 mL). Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit DCM (2×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet,

filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM:MeOH = 15:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 211 mg, 0.428 mmol, 35%, farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 8.38 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, OC-1'-NH), 7.74 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, OC-1'-NH), 6.44 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, NH-2), 6.37 (s, 1H, NH-7), 5.88 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.5, 5.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.32 (dq,  $J$  = 17.2, 1.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2a</sub>), 5.21 (dq,  $J$  = 10.5, 1.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2b</sub>), 4.67–4.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.42 (td,  $J$  = 7.6, 6.1 Hz, 1H, H-2''), 4.30 (dd,  $J$  = 7.7, 5.1 Hz, 1H, H-6a), 4.12 (ddd,  $J$  = 7.7, 4.4, 1.8 Hz, 1H, H-3a), 3.09 (ddd,  $J$  = 8.6, 6.1, 4.3 Hz, 1H, H-4), 3.06–2.92 (m, 3H, H-6<sub>a</sub>, H-6''), 2.92 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, H-5''), 2.81 (dd,  $J$  = 12.4, 5.1 Hz, 1H, H-6<sub>b</sub>), 2.63–2.57 (m, 2H, H-3''), 2.12 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, H-2'), 2.03 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, H-2'), 1.66–1.15 (m, 12H, H-3', H-4', H-5', H-3'', H-4'', H-5'').

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 172.4 (C-1''), 171.8 (C-1'), 170.2 (C-1'''), 162.7 (C-2), 132.3 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 117.7 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 80.2 (C-4'''), 73.3 (C-5'''), 65.1 (CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 61.1 (C-3a), 59.2 (C-6a), 55.5 (C-4), 51.0 (C-2'''), 38.3 (C-6), 35.2 (C-6''), 34.9 (C-2''), 29.0 (C-2'), 28.3 (C-5''), 28.1 (C-4'), 26.0 (C-5'), 25.4 (C-3'), 25.0 (C-3'', C-4''), 20.9 (C-3''').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3272, 2925, 2857, 1738, 1680, 1563, 1503, 1132.

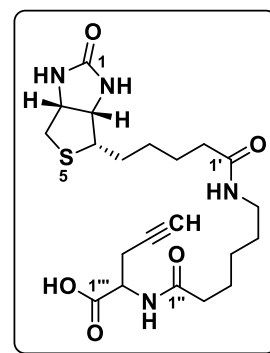
**ESI-MS:** (neg.) 491.2 (berechnet für [M-H]<sup>-</sup>:  $m/z$  = 491.2, (pos.) 493.2 (berechnet für [M-H]<sup>-</sup>:  $m/z$  = 493.2.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [(C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S)+Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 515.2299, gefunden:  $m/z$  = 515.2307.

## 2-(6-(5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-Oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid)hexanamid)pent-4-ensäure (170)

Eine Lösung von 2-(6-(5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid)hexanamid)pent-4-ensäureallylester

(159 mg, 0.323 mmol, 1.0 Äq.) und Morpholin (47.7  $\mu$ L, 0.485 mmol, 1.5 Äq.) in abs. DMF (10 mL) wurde für 15 min im Ultraschallbad entgast, während ein Argonstrom durch die Lösung geleitet wurde. Im Argon-Gegenstrom wurde Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6.4 mg, 1.7 mol%) zugesetzt und die Lösung wurde 30 min bei RT gerührt, wobei sich die Einhaltung



dieser Zeit als ausschlaggebend erwiesen hat. Die Mischung wurde unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit und der Rückstand in DCM ausgekocht und filtriert (3×5 mL). Nach Entfernen von Lösungsmittelresten wurde die Titelverbindung in genügender Reinheit als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 137 mg, 0.303 mmol, 94%, gelbes Öl.

**$^1\text{H}$  NMR, COSY (400 MHz, Pyridin- $d_5$ ):**  $\delta$  [ppm] = 5.16 (q,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, H-1'''), 4.53 (dd,  $J$  = 7.8, 4.7 Hz, 1H, H-8), 4.36 (dd,  $J$  = 7.9, 4.5 Hz, 1H, H-4), 3.52–3.35 (m, 2H, H-6''), 3.34–3.26 (m, 1H, H-2''<sub>A</sub>), 3.24–3.15 (m, 2H, H-2''<sub>A</sub>, H-5), 2.99–2.80 (m, 3H, H-7, H-4'''), 2.44 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, H-2'), 2.36 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H, H-2''), 1.97–1.70 (m, 6H, H-3'', H-4', H-5''), 1.67–1.39 (m, 6H, H-4'', H-5', H-3').

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, Pyridin- $d_5$ ):**  $\delta$  [ppm] = 175.0 (COOH), 173.4 (C-1'), 173.3 (C-1''), 164.9 (C-2), 82.3 (C-3'''), 72.3 (C-4'''), 62.7 (C-4), 60.9 (C-8), 56.7 (C-5), 53.3 (C-1'''), 41.4 (C-7), 36.6 (C-2' und C-2''), 30.1 (C-5'), 29.2 (C-4''), 27.2 (C-4'), 26.5 (C-3'), 26.1 (C-3''), 23.7 (C-2''').

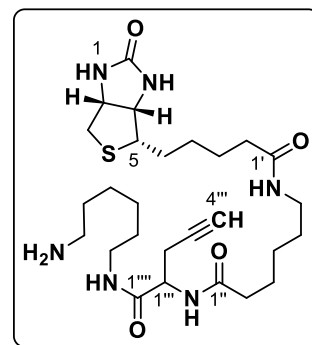
**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3274, 2929, 1694, 1639, 1545, 1458, 1114.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}]^+$ :  $m/z$  = 453.2166, gefunden:  $m/z$  = 453.2151.

### Trifunktionale Sonde (171)

**170** (20 mg, 44.2  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}q.$ ) wurde mit PyAOP (34 mg, 65.2  $\mu\text{mol}$ , 1.1  $\text{\AA}q.$ ) und Hexamethyldiamin (26 mg, 224  $\mu\text{mol}$ , 5.0  $\text{\AA}q.$ ) in DMF gelöst und für 16 h bei RT gerührt.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde mit Toluol destilliert (x 4). Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit DCM (2x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung via präparative HPLC (Macherey-Nagel  $\text{C}_{18}$ PFP, iso10) wurden die Produktfraktionen gefriergetrocknet, wonach die Titelverbindung als farbloses Lyophilisat erhalten wurde.



**Ausbeute:** 3.22 mg, 5.8  $\mu\text{mol}$ , 13%, farbloses Lyophilisat.

**$^1\text{H}$  NMR, COSY (600 MHz, MeOD- $d_4$ ):**  $\delta$  [ppm] = 4.50 (dd,  $J$  = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 4.42 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J$  = 7.9, 4.4 Hz, 1H), 3.23–3.18 (m, 2H, C-3'''), 3.16 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, H-6''), 2.97–2.89 (m, 3H, H-6a, H-8'''), 2.71 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1H, H-7<sub>B</sub>), 2.65 (ddd,  $J$  = 16.8, 6.4, 2.7 Hz, 1H, H-2''<sub>A</sub>), 2.57 (ddd,  $J$  = 16.8, 7.7, 2.7 Hz, 1H, H-2''<sub>B</sub>), 2.41 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, H-4'''), 2.28 (td,  $J$  = 7.4, 1.9 Hz, 2H, C-2''), 2.20 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, C-2'), 1.79–1.57 (m, 8H), 1.57–1.48 (m, 4H), 1.47–1.32 (m, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, MeOD- $d_4$ ):**  $\delta$  [ppm] = 176.1 (C-1''), 176.0 (C-1'), 172.5 (C-1'''), 166.1 (C-2), 80.4 (C-3'''), 72.3 (C-4'''), 63.4 (C-4), 61.6 (C-8), 57.0 (C-5), 53.9 (C-1'''), 41.1 (C-7), 40.6 (C-8'''), 40.2 (C-6''), 40.1 (C-3'''), 36.8 (C-2'), 36.8 (C-2''), 36.6, 30.1, 30.1, 30.1, 29.8, 29.5, 28.5, 27.5, 27.5, 27.2, 27.0, 26.9, 26.5, 22.6 (C-2''').

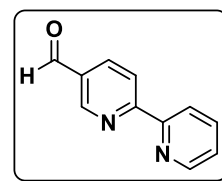
**ESI-MS:** berechnet für  $[\text{M}+\text{H}^+]^+$ :  $m/z$  = 551.3, gefunden:  $m/z$  = 551.3.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}]^+$ :  $m/z = 551.3374$ , gefunden:  $m/z = 551.3381$ .

## 5.2.7 Vorschriften zu Kapitel 3.5

**[2,2'-Bipyridyl]-5-carbaldehyd (174)**

2-(Tri-*n*-butylstannylpyridin) (1.890 g, 5.13 mmol, 1.00 Äq.) und 6-Brom-3-pyridincarbaldehyd (**173**, 1.000 g, 5.41 mmol, 1.05 Äq.) wurden in abs. Toluol (20 mL) gelöst. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.285 g, 0.25 mmol, 4.8 mol%) wurde im Stickstoffgegenstrom zugegeben und die Mischung wurde für 72 h unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) aufgenommen und mit gesätt. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (3×50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 4:1 + 1% NEt<sub>3</sub>) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.



**Ausbeute:** 0.648 g, 3.52 mmol, 65%, farbloser Feststoff.

**R<sub>f</sub>:** 0.53 (DCM/MeOH).

**Schmelzbereich:** 224.6–227.1 °C (MeOH).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 10.14 (s, 1H, CHO), 9.10 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H, H-6), 8.70 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 1H, H-6'), 8.59 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H, H-3'), 8.48 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H-3), 8.26 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H, H-4), 7.84 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.36 (ddd, *J* = 7.8, 4.8, 1.1 Hz, 1H, H-5').

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 190.7 (CHO), 160.8 (C-2), 154.8 (C-2'), 151.8 (C-6), 149.6 (C-6'), 137.2 (C-4'), 137.0 (C-4), 131.2 (C-5), 124.9 (C-5'), 122.3 (C-3), 121.4 (C-3').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 1699, 1588, 1555, 1306, 1208, 1023, 854, 795, 738.

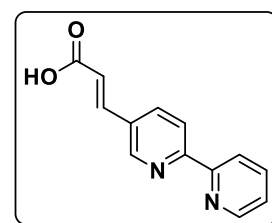
**ESI-MS:** (pos.) berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* = 185.1, gefunden: *m/z* = 185.1.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 185.0709, gefunden: *m/z* = 185.0713.

Die spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[185]</sup>

**(E)-3-([2,2'-Bipyridyl]-5-yl)acrylsäure (175)**

Carbaldehyd **174** (163 mg, 0.886 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Malonsäure (186 mg, 1.772 mmol, 2.0 Äq.) und Piperidin (16 µL) in Pyridin (8 mL) unter Reflux für 5 h erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Lösung mit 70 mL 2 M HCl-Lösung versetzt und für 5 min gerührt. Es wurde mit EtOAc extrahiert (50 mL), die organische Phase wurde verworfen. Die wässrige Phase wurde mit 6 M HCl-Lösung auf pH 5 eingestellt und erneut mit EtOAc



extrahiert (3×50 mL). Die Lösung wurde mit Toluol versetzt und unter vermindertem Druck eingengt. Der dabei gebildete Feststoff wurde filtriert und mit kaltem Toluol gewaschen. Es wurden 93 mg des Produkts als grünliche-gelbe Nadeln erhalten. Weitere 87 mg wurden nach *Kutscher–Stuedel*-Extraktion der wässrigen Phase erhalten.

**Ausbeute:** 180 mg, 0.796 mmol, 90%, grünliche-gelbe Nadeln.

**Schmelzbereich:** 234.4–238.1 °C (DMSO, unter Zersetzung).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ [ppm] = 8.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-6), 8.71 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 1H, H-6'), 8.55–8.37 (m, 2H, H-3, H-3'), 8.30 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H-4), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.70 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-3''), 7.48 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-2'').

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ [ppm] = 167.3 (COOH), 156.1 (C-2), 154.6 (C-2'), 149.7 (C-6), 149.5 (C-6'), 140.3 (C-3''), 137.5 (C-4'), 135.7 (C-4), 130.4 (C-5), 124.6 (C-5'), 121.5 (C-2''), 120.8 (C-3'), 120.4 (C-3).

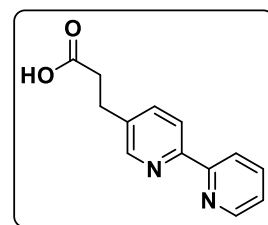
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2973, 2591, 1693, 1626, 1415, 1214, 912, 797, 752, 692.

**ESI-MS:** (pos.) berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* = 227.1, gefunden: *m/z* = 227.1, berechnet für [M-H]<sup>-</sup>: *m/z* = 225.1, gefunden: *m/z* = 225.1.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 225.0670, gefunden: *m/z* = 225.0665.

### 3-([2,2'-Bipyridyl]-5-yl)propansäure (176)

Carbonsäure **175** (92 mg, 0.368 mmol) wurde in MeOH (5 mL) gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (10%ig, 5 mol%) versetzt. Das Gemisch wurde unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre gesetzt und an der Hydrierblase für 16 h bei RT lebhaft gerührt. Nach Filtration über Celite® *Hyflo* wurde die Titelverbindung in genügender Reinheit erhalten.



**Ausbeute:** 89 mg, 0.391 mmol, 96%, rosafarbenes Öl.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):** δ [ppm] = 8.62 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H, H-6'), 8.54 (s, 1H, H-6), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3'), 8.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-3), 7.96–7.86 (m, 1H, H-4'), 7.86–7.78 (m, 1H, H-4), 7.45–7.37 (m, 1H, H-5'), 3.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-3''), 2.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-2'').

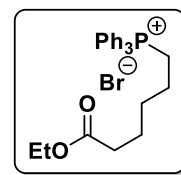
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):** δ [ppm] = 176.5 (C-1''), 157.0 (C-2'), 155.1 (C-2), 150.4 (C-6), 150.2 (C-6'), 138.7 (C-4'), 138.6 (C-4), 125.1 (C-5'), 122.5 (C-3'), 122.3 (C-3), 36.2 (C-2''), 28.9 (C-3'').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2930, 1712, 1574, 1493, 1394, 1199, 1068, 797, 750.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>-</sup>: *m/z* = 227.0826, gefunden: *m/z* = 227.0830.

**(6-Ethoxy-6-oxohexyl)triphenylphosphoniumbromid (179)**

6-Bromhexansäureethylester (**178**, 1.00 g, 4.482 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Triphenylphosphin (1.187 g, 4.482 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (40 mL) gelöst und für 48 h unter Reflux erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck verdampft, der Rückstand wurde mit Toluol (2×50 mL) und *n*-Hexan (2×50 mL) im Ultraschallbad behandelt. Das Produkt wurde in genügender Reinheit als farbloses Öl erhalten.



**Ausbeute:** 1.736 g, 3.576 mmol, 80%, farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.86–7.59 (m, 15H, 3×Ph), 4.01 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.81–3.63 (m, 2H, H-6), 2.20 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, H-2), 1.73–1.47 (m, 6H, H-3, H-4, H-5), 1.16 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 173.5 (COO), 135.1 (*p*-Ph), 135.1 (*p*-Ph), 133.7 (*m*-Ph), 133.6 (*m*-Ph), 130.6 (*o*-Ph), 130.6 (*o*-Ph), 130.5 (*o*-Ph), 118.8 (*i*-Ph), 117.7 (*i*-Ph), 60.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33.7 (C-2), 29.7 (d, C-3), 24.4 (C-4), 22.6 (d, C-6), 22.3 (C-5), 14.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

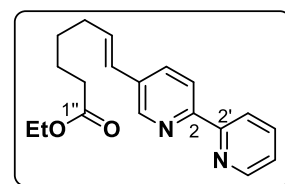
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3396, 2986, 2933, 2866, 1723, 1438, 1112, 724, 692.

**ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>P]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 405.2, gefunden:  $m/z$  = 405.1.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>P]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 405.1978, gefunden:  $m/z$  = 405.1980.

**(*E*)-7-([2,2'-Bipyridyl]-5-yl)hept-6-ensäureethylester (180)**

**179** (1.29 g, 2.65 mmol, 4.0 Äq.) wurde mit [2,2'-Bipyridyl]-5-carbaldehyd (**174**, 122 mg, 0.662 mmol, 1.0 Äq.) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.0 Äq.) in Toluol (15 mL) auf 95 °C erwärmt und für 24 h gerührt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit H<sub>2</sub>O (2×15 mL) gewaschen und die wässrigen Phasen wurden mit EtOAc (3×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an C<sub>18</sub> (H<sub>2</sub>O:MeCN, 100% H<sub>2</sub>O → 100% MeCN) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.



**Ausbeute:** 114 mg, 0.367 mmol, 55%, farbloser kristalliner Feststoff.

**R<sub>f</sub>:** 0.34 (DCM/MeOH = 20:1).

**Schmelzbereich:** 96.8–98.2 °C (MeCN).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 8.75–8.65 (m, 1H, H-6), 8.66–8.57 (m, 1H, H-6'), 8.45–8.27 (m, 2H, H-3, H-3'), 7.88–7.78 (m, 1H, H-4), 7.72 (dd,  $J$  = 8.3, 2.3 Hz, 1H, H-4'), 7.38–7.29 (m, 1H, H-5), 6.58–6.26 (m, 1H, H-7''), 5.84 (dt,  $J$  = 11.7, 7.3 Hz, 1H, H-6''), 4.14 (d,  $J$

= 7.3 Hz, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.46–2.35 (m, 2H), 2.32 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H-5''), 1.78–1.63 (m, 2H, H-3''), 1.62–1.47 (m, 2H, H-4''), 1.27 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 173.6 (C-1''), 156.0 (C-2), 154.0 (C-2'), 149.3 (C-6'), 149.2 (C-6), 136.9 (C-4), 136.7 (C-4'), 135.2 (C-6''), 133.3 (C-5'), 125.6 (C-7''), 123.6 (C-5), 121.0 (C-3), 120.5 (C-3'), 60.3 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 34.1 (C-2''), 29.3 (C-4''), 28.5 (C-5''), 24.6 (C-3''), 14.3 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

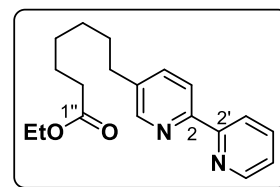
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2935, 1732, 1588, 1460, 1349, 1146, 992, 756.

**ESI-MS:** (pos.) berechnet für [M+H]<sup>+</sup>:  $m/z = 311.2$ , gefunden:  $m/z = 311.1$ .

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 311.1754$ , gefunden:  $m/z = 311.1748$ ; berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 333.1573$ , gefunden:  $m/z = 333.1568$ .

### 7-([2,2'-Bipyridyl]-5-yl)heptansäureethylester (181)

Ester **180** (114 mg, 0.368 mmol) wurde in MeOH (5 mL) gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (10%ig, 5 mol%) versetzt. Das Gemisch wurde unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre gesetzt und an der Hydrierblase für 16 h bei RT kräftig gerührt. Nach Filtration über Celite<sup>®</sup> Hyflo wurde die Titelverbindung in genügender Reinheit erhalten.



**Ausbeute:** 108 mg, 0.346 mmol, 96%, farblose Kristalle.

**Schmelzbereich:** 72.3–74.2 °C (MeOH).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, MeOD-*d*4):**  $\delta$  [ppm] = 8.61 (ddd,  $J = 4.9, 1.8, 0.9$  Hz, 1H, H-6'), 8.48–8.42 (m, 1H, H-6), 8.33–8.23 (m, 1H, H-3'), 8.20 (dd,  $J = 8.1, 0.9$  Hz, 1H, H-3), 7.88 (td,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H, H-4'), 7.71 (dd,  $J = 8.2, 2.3$  Hz, 1H, H-4), 7.38 (ddd,  $J = 7.6, 4.9, 1.2$  Hz, 1H, H-5'), 4.08 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.63 (dd,  $J = 8.6, 6.7$  Hz, 2H, H-7''), 2.26 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-2''), 1.69–1.49 (m, 4H, H-3'', H-6''), 1.42–1.26 (m, 4H, H-4'', H-5''), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, MeOD-*d*4):**  $\delta$  [ppm] = 175.3 (C-1''), 157.1 (C-2'), 154.7 (C-2), 150.2 (C-6'), 150.1 (C-6'), 140.0 (C-5), 138.6 (C-4'), 138.4 (C-4), 125.0 (C-5'), 122.3 (C-3'), 122.2 (C-3), 61.3 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 34.9 (C-2''), 33.5 (C-7''), 32.0 (C-6''), 29.8 (2C, C-4'', C-5''), 25.9 (C-3''), 14.6 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

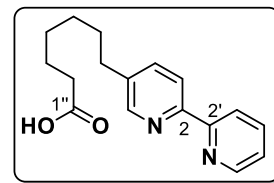
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2931, 2857, 1727, 1574, 1438, 1162, 1013, 800.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 313.1911$ , gefunden:  $m/z = 313.1908$ .



**7-([2,2'-Bipyridyl]-5-yl)heptansäure (182)**

Ester **181** wurde in EtOH (10 mL) gelöst und mit 5 M KOH(aq) (250 µL) versetzt. Das Gemisch wurde für 2.5 h unter Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen wurde EtOH unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der wässrigen Lösung wurden 1.2 mL 1 M HCl(aq) zugesetzt und es wurde mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.



**Ausbeute:** 94.7 mg, 0.333 mmol, 96%, schwach gelbe Kristalle.

**Schmelzbereich.:** 77.3–78.3 °C (EtOAc).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, MeOD-*d*4):** δ [ppm] = 8.61 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H, H-6'), 8.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-6), 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-3'), 8.19 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H, H-3), 7.90 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.73 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H, H-4), 7.39 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.2 Hz, 1H, H-5'), 2.81–2.58 (m, 2H, H-7''), 2.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-2''), 1.73–1.49 (m, 4H, H-3'', H-6''), 1.47–1.29 (m, 4H, H-4'', H-5'').

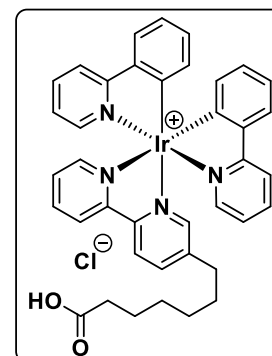
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, MeOD-*d*4):** δ [ppm] = 177.5 (C-1''), 157.1 (C-2'), 154.7 (C-2), 150.2 (C-6), 150.1 (C-6'), 140.2 (C-5), 138.7 (C-4'), 138.5 (C-4), 125.0 (C-5'), 122.4 (C-3'), 122.3 (C-3), 34.9 (C-2''), 33.5 (C-7''), 32.0 (C-6''), 29.9 (2C, CC-4'', C-5''), 25.9 (C-3'').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2929, 2856, 1709, 1575, 1461, 1392, 1196, 795, 751.

**HR-ESI-MS:** (neg.) berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>-</sup>: *m/z* = 283.1452, gefunden: *m/z* = 283.1449.

***fac*-Bis-(2-phenylpyridinato-*N,C*<sup>2'</sup>)(5-hexansäure-7-yl-2,2'-bipyridinato-*N,C*<sup>2'</sup>)iridium(III)chlorid (183)**

7-([2,2'-Bipyridyl]-5-yl)heptansäure (**182**, 10.6 mg, 37.310 µmol, 2.0 Äq.) wurde mit [Ir(ppy)<sub>2</sub>(μ-Cl)]<sub>2</sub> (20 mg, 18.655 µmol, 1.0 Äq.) für 2 h in abs. Ethanol (1 mL) refluxiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels und chromatographischer Reinigung des Rohprodukts an C<sub>18</sub>-Kieselgel (H<sub>2</sub>O:MeCN, 100% H<sub>2</sub>O → 100% MeCN) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff erhalten.



**Ausbeute:** 9.7 mg, 12.357 µmol, 63%, gelber Feststoff.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 9.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 9.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (td, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 7.90 (dt, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 5.5, 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.79 (ddd, *J* = 8.3, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.3, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 5.8, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 5.9, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.6,

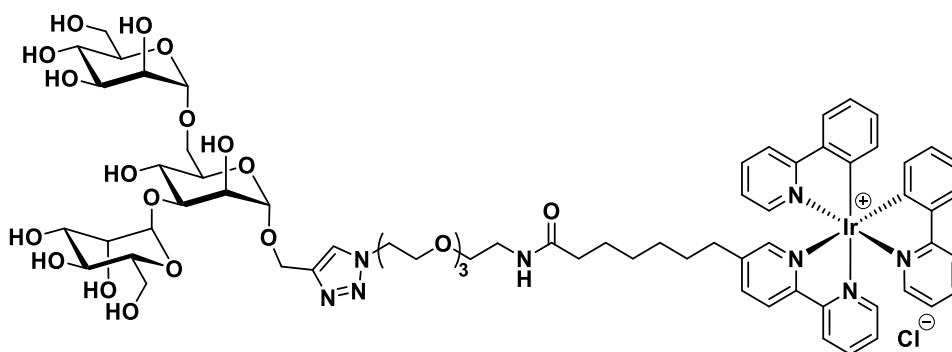
5.4, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (ddd,  $J = 7.3, 5.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.00 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 2H), 6.94 (ddd,  $J = 7.3, 5.8, 1.4$  Hz, 1H), 6.89 (tdd,  $J = 7.4, 2.7, 1.3$  Hz, 2H), 6.32 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 2.50–2.36 (m, 2H, C<sub>bpy</sub>-7''), 2.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, C<sub>bpy</sub>-2''), 1.56 (p,  $J = 7.5$  Hz, 2H, C<sub>bpy</sub>-6''), 1.44–1.36 (m, 2H, C<sub>bpy</sub>-3''), 1.28–1.18 (m, 4H, C<sub>bpy</sub>-4'', C<sub>bpy</sub>-5'').

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 179.4 (C<sub>bpy</sub>-1''), 167.9, 167.9, 156.6, 153.7, 151.0, 150.6, 149.7, 149.6, 148.6, 148.3, 143.6, 143.5, 143.4, 140.1, 138.4, 138.2, 132.0, 131.7, 130.9, 130.8, 127.4, 126.6, 126.5, 125.0, 124.9, 123.5, 123.2, 122.9, 122.6, 120.0, 119.7, 41.1 (C<sub>bpy</sub>-2''), 38.8 (C<sub>bpy</sub>-7''), 32.6 (C<sub>bpy</sub>-6''), 29.7 (C<sub>bpy</sub>-4''), 29.4 (C<sub>bpy</sub>-5''), 26.9 (C<sub>bpy</sub>-3'').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2955, 2924, 2855, 1728, 1466, 1269, 1123, 1033, 842.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>39</sub>H<sub>36</sub>IrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 785.2463$ , gefunden:  $m/z = 785.2451$ .

### Ir(III)-markierte Trimannose (**186**)<sup>26</sup>



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Hackenberger* und *Leonhardt*.<sup>[186]</sup>

**182** (4 mg, 9  $\mu$ mol) wurde mit dem Rohprodukt **181** (7 mg, 8  $\mu$ mol) in DMF (200  $\mu$ L) gelöst und für 18 h bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde nach chromatographischer Reinigung via präparativer HPLC (MN C18PFP, iso30) gereinigt und die Titelverbindung als farbloses Lyophilisat erhalten.

**Ausbeute:** 0.77 mg (0.5  $\mu$ mol, 6%), farbloses Lyophilisat.

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -18.5$  (H<sub>2</sub>O).

**R<sub>f</sub>:** 0 (MeCN:H<sub>2</sub>O 9:1 + 1% HOAc).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (600 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 8.65 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.62–8.53 (m, 2H), 8.16 (q,  $J = 7.8$  Hz, 3H), 8.06–7.99 (m, 3H), 7.91–7.81 (m, 4H), 7.79 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 7.9, 6.0$  Hz, 2H), 7.53 (dd,  $J = 7.6, 5.5$  Hz, 1H), 7.06 (dq,  $J = 15.5, 6.9$  Hz, 4H), 6.91 (dt,  $J = 15.8, 7.4$  Hz, 2H), 6.32 (dd,  $J = 18.8, 7.5$  Hz, 2H), 5.04 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.82 (dd,  $J = 28.6, 1.8$  Hz, 2H), 4.76 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 4.53 (td,  $J = 5.1, 2.3$  Hz, 2H), 4.09–3.49 (m, 26H), 3.37 (t,  $J =$

<sup>26</sup> Die Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] und [REDACTED] synthetisiert.

5.5 Hz, 2H), 2.63–2.49 (m, 2H), 2.15 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.55–1.11 (m, 12H), 1.04 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 0.97–0.80 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, MeOD- $d_4$ ):**  $\delta$  [ppm] = 176.2, 170.3, 169.3, 169.2, 157.4, 154.9, 151.6, 151.1, 149.9, 145.2, 144.8, 144.1, 140.6, 139.8, 139.7, 132.9, 132.8, 131.6, 131.5, 129.1, 126.1, 126.1, 125.5, 124.5, 123.8, 123.7, 121.1, 121.1, 104.0, 101.3, 100.8, 74.9, 72.6, 72.4, 72.1, 71.5, 71.4, 71.3, 71.2, 70.6, 70.3, 68.6, 62.8, 60.7, 57.6, 57.5, 57.3, 57.0, 56.2, 55.1, 51.4, 40.4, 36.9, 33.1, 30.6, 29.8, 29.2, 26.8.

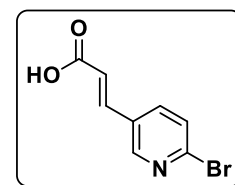
**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3317, 2928, 1606, 1478, 1360, 1263, 1099, 1065.

**ESI-MS:** (pos.) 764.3 ( $z = 2$ , berechnet für  $[\text{C}_{68}\text{H}_{86}\text{IrN}_8\text{O}_{20}]^+$   $m/z = 764.3$ )

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[\text{C}_{68}\text{H}_{86}\text{IrN}_8\text{O}_{20}]^+$ :  $m/z = 1527.5582$ , gefunden:  $m/z = 1527.5548$ .

### (*E*)-3'-(6-Brompyridin-3-yl)acrylsäure (**187**)

6-Bromnicotinaldehyd (**173**, 2.00 g, 10.75 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Malonsäure (2.23 g, 21.50 mmol, 2.0 Äq.) und Piperidin (200  $\mu\text{L}$ ) in Pyridin (5 mL) unter Reflux für 5 h erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Lösung mit 100 mL 2 M HCl(aq) versetzt und für 5 min gerührt. Der ausgefallene



Feststoff wurde unter vermindertem Druck filtriert und mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Nach Umkristallisieren aus MeOH wurde die Titelverbindung in guter Reinheit erhalten.

**Ausbeute:** 1.72 g, 7.58 mmol, 71%, helllilafarbener Feststoff.

**Schmelzbereich:** 241–243  $^\circ\text{C}$ , unter Zersetzung ( $\text{H}_2\text{O}$ ).

**$^1\text{H}$  NMR, COSY (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  [ppm] = 12.61 (s, 1H, COOH), 8.68 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H-2), 8.12 (dd,  $J = 8.4, 2.5$  Hz, 1H, H-4), 7.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-5), 7.59 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, H-3'), 6.72 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, H-2').

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  [ppm] = 167.1 (C-1'), 150.5 (C-2), 142.5 (C-6), 139.2 (C-3'), 137.7 (C-4), 129.9 (C-3), 128.2 (C-5), 122.3 (C-2').

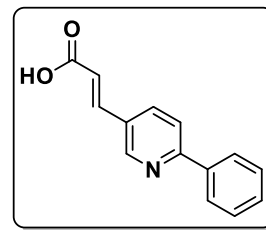
**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2839, 1667, 1632, 1305, 1225, 1087, 991, 830.

**ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[\text{M}-\text{H}]^-$ :  $m/z = 225.9$ , gefunden:  $m/z = 226.0$ .

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für  $[\text{C}_8\text{H}_5\text{BrNO}_2]^-$ :  $m/z = 225.9509$ , gefunden:  $m/z = 225.9511$ .

**(E)-3'-(6-Phenylpyridin-3-yl)acrylsäure (188)**

(E)-3'-(6-Bromopyridin-3-yl)acrylsäure (**187**, 400 mg, 1.77 mmol, 1.0) wurde mit Phenylboronsäure (300 mg, 2.48 mmol, 1.4 Äq.) in einer Lösung von THF, Wasser und 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (1:1:1 (v/v/v), 30 mL) gelöst und die Mischung wurde für 15 min im Ultraschallbad entgast (Ar). Nach Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (51 mg, 25 mol%) im Argon-Gegenstrom wurde für 5 h unter Rückfluss gerührt.



Unter vermindertem Druck wurde THF entfernt und der Rückstand wurde zunächst mit DCM extrahiert (2×10 mL). Die vereinigten wässrige Phasen wurde mit 2 M HCl-Lösung angesäuert, bis das Kupplungsprodukt vollständig ausfiel, wobei darauf zu achten war, dass sich der Feststoff bei einem pH < 4 wieder löste. Der Feststoff wurde unter vermindertem Druck filtriert und aus MeOH umkristallisiert, wonach die Titelverbindung in guter Reinheit erhalten wurde.

**Ausbeute:** 324 mg, 1.44 mmol, 81%, rosafarbener Feststoff.

**Schmelzbereich:** 208–211 °C (MeOH); Lit.: <sup>[187]</sup> 204–206 °C (Ethanol/Hexan).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ [ppm] = 12.54 (s, 1H, COOH), 8.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2), 8.25 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H, H-4), 8.18–8.10 (m, 2H, *m*-Ph), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5), 7.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-3'), 7.56–7.42 (m, 3H, 2×*o*-Ph, *p*-Ph), 6.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-2').

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ [ppm] = 167.3 (C-1'), 156.9 (C-6), 149.9 (C-2), 140.3 (C-3'), 137.9 (*i*-Ph), 135.6 (C-4), 129.6 (*p*-Ph), 128.8 (C-3), 128.8 (*o*-Ph), 126.7 (*m*-Ph), 120.9 (C-2'), 120.1 (C-5).

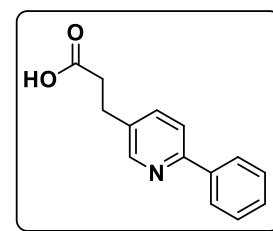
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3685, 2987, 2901, 1407, 1394, 1250, 1229, 1066, 880.

**ESI-MS:** (pos.) berechnet für [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* = 226.1, gefunden: *m/z* = 226.1.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 226.0863, gefunden: *m/z* = 226.0858.

**3-(6-Phenylpyridin-3-yl)propansäure (189)**

(E)-3'-(6-Phenylpyridin-3-yl)acrylsäure (**188**, 180 mg, 0.8 mmol) wurde in MeOH (5 mL) gelöst und die Lösung wurde für 15 min im Ultraschallbad entgast. Im Argon-Gegenstrom wurde Pd/C (10%, 18 mg) zugegeben, die Apparatur wurde unter eine H<sub>2</sub>-Atmosphäre gesetzt und es wurde für 8 h bei 45 °C lebhaft gerührt. Es wurde über



Celite® filtriert, der Filterkuchen wurde mit MeOH gewaschen. Nach Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt chromatographisch an

Kieselgel gereinigt (Toluol/MeOH = 10:1) und die Titelverbindung wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 179 mg, 0.78 mmol, 98%, farbloser Feststoff.

**R<sub>f</sub>:** 0.22 (Toluol/MeOH = 5:1).

**Schmelzbereich:** 215–217 °C (MeOH).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 8.52 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, H-2), 7.94–7.85 (m, 2H, *m*-Ph), 7.81 (dd,  $J$  = 8.1, 2.2 Hz, 1H, H-4), 7.75 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-5), 7.55–7.39 (m, 3H, *o*-Ph, *p*-Ph), 3.00 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, C-3'), 2.57 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, C-2').

Diese spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang. (WO2015/172196)

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 178.5 (C-1'), 153.8 (C-6), 147.3 (C-2), 137.5 (*i*-Ph), 135.9 (C-4), 135.0 (C-3), 127.0 (*p*-Ph), 126.9 (*o*-Ph), 125.1 (*m*-Ph), 119.3 (C-5), 36.5 (C-2'), 27.3 (C-3').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3405, 2926, 1730, 1557, 1476, 1422, 690, 647.

**ESI-MS:** (pos.) berechnet für [M+H]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 228.1, gefunden:  $m/z$  = 228.1.

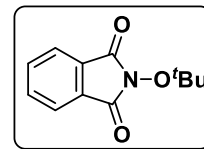
**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 228.1019, gefunden:  $m/z$  = 228.1016.

### 5.2.8 Vorschriften zu Kapitel 3.2.1.1

#### *N*-(*tert*-Butyloxy)phthalimid (**197**)<sup>27</sup>

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Davies*.<sup>[149]</sup>

Zu einer Lösung von *N*-Hydroxyphthalimid (**196**, 27.5 g, 168.6 mmol, 17.5 Äq.) in 1,4-Dioxan (800 mL) und *tert*-Butylacetat (270 mL) wurde Perchlorsäure (2 mL) gegeben, die entstandene Lösung wurde 30 h bei RT gerührt.



Die Reaktionslösung wurde eingengt, in gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (200 mL) gegeben und mit 2 M NaOH(aq) auf einen pH-Wert von 11 gebracht. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert (3×100 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Die Titelverbindung wurde als gelber Feststoff in genügender Reinheit erhalten. Durch Umkristallisieren aus <sup>t</sup>Hex/EtOAc 6:1 kann die Reinheit gesteigert werden.

**Ausbeute:** 29.53 g (134.8 mmol, 80%), gelber Feststoff.

**Schmelzbereich:** 110.1–111.5 °C (<sup>t</sup>Hex/EtOAc).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.87–7.80 (m, 2H, H-4, H-7), 7.77–7.71 (m, 2H, H-5, H-6), 1.42 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 165.8 (C-1, C-3), 134.5 (C-5, C-6), 129.4 (C-3a, C-7a), 123.6 (C-4, C-7), 86.8 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.5 (3×CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2976, 1788, 1729, 1465, 1369, 1188, 1169, 1016, 967, 879, 698, 522.

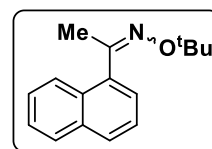
**HR-APCI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 220.0968, gefunden: *m/z* = 220.0968.

Diese spektroskopischen Daten sind im denen der Literatur im Einklang.<sup>[149]</sup>

#### 1-Acetylnaphthalen-*O*-*tert*-butyloxim (**198**)<sup>17</sup>

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Davies*.<sup>[149]</sup>

Zu einer Lösung von *N*-*tert*-Butyloxyphthalimid (**197**, 31.03 g, 141.5 mmol, 1.0 eq) in DCM (150 mL) wurde unter Eiskühlung Methylhydrazin (7.41 mL, 141.5 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT 12 h gerührt. Nach dieser Zeit wurde eine Lösung von 1-Acetylnaphthalen



<sup>27</sup> Die Verbindung wurde von ██████████ im Rahmen seines Forschungsmoduls hergestellt.

(24.08 g, 141.5 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (40 mL) and AcOH (8.1 mL, 141.5 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und die entstandene Mischung wurde 12 h unter Rückfluss erhitzt.

Zu der Lösung wurde 1 M HCl(aq) (200 mL) gegeben und die organische Phase wurde getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2×100 mL) gewaschen und die wässrigen Waschlösungen wurde mit DCM (3×50 mL). Alle vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit, wonach ein gelbes Öl erhalten wurde. Dieses wurde in n-Hex/Et<sub>2</sub>O (5:1, 100 mL) gelöst und über Kieselgel filtriert, wobei mit reichlich n-Hex/Et<sub>2</sub>O (5:1, 100 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

**Ausbeute:** 24.93 g (103.3 mmol, 73%), gelbes Öl.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 8.25–8.13 (m, 1H, H-8), 7.94–7.79 (m, 2H, H-6, H-7), 7.60–7.44 (m, 4H, H-2, H-3, H-4, H-5), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, tBu).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 154.4 (N=C), 136.6, 134.0, 131.1, 128.7, 128.4, 126.3, 126.0, 125.9, 125.9, 125.2 (Ar), 78.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.9 (3×CH<sub>3</sub>), 17.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2975, 1362, 1308, 1250, 1197, 980, 861, 837, 799, 773, 625.

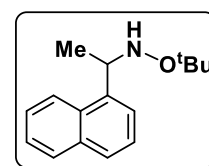
**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 242.1539, gefunden:  $m/z$  = 242.1540.

Die spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur im Einklang.<sup>[149]</sup>

### **(R,S)-N-[1-(1'-Naphthyl)ethyl]-O-tert-butylhydroxylamin ((±)-199)<sup>28</sup>**

**Vorschrift A:** Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Breit.<sup>[150]</sup>

Zu einer Lösung von 1-Acetylnaphthalen-O-tert-butyloxim (**198**, 14.03 g, 57.9 mmol, 1.0 Äq.) in Essigsäure (100 mL) wurde bei RT Natriumcyanoborhydrid (17.75 g, 289.7 mmol, 5.0 Äq.) gegeben, die entstandene Lösung wurde 2 Tage gerührt.

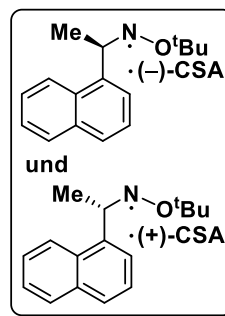


Das Reaktionsgemisch wurde in ges. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (100 mL) gegeben und mit 1 M NaOH-Lösung basisch gestellt. Die resultierende Mischung wurde mit DCM (3×200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl in genügender Reinheit erhalten.

<sup>28</sup> Die Verbindung wurde von [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls hergestellt.

**Vorschrift zur Trennung der Enantiomere:**<sup>29</sup>

In Aceton (130 mL) wurde (*R,S*)-*N*-1-(1'-naphthyl)ethyl-*O*-*tert*-butylhydroxylamin ((±)-**199**, 13.66 g, 56 mmol, 1 Äq.) mit enantiomerenreiner (+)-CSA vorgelegt und für 72 h auf –30 °C gekühlt. Es bildete sich ein kristalliner Feststoff, der unter vermindertem Druck filtriert und mit kaltem Aceton gewaschen wurde. Das Rohprodukt wurde aus Aceton umkristallisiert.



Das (*S*)-*N*-1-(1'-Naphthyl)ethyl-*O*-*tert*-butylhydroxylamin-Salz wurde mit (+)-CSA, das (*R*)-*N*-1-(1'-Naphthyl)ethyl-*O*-*tert*-butylhydroxylamin-Salz wurde mit (–)-CSA gefällt.

**Ausbeute:** 6.77 g (14 mmol, 25%), farblose Kristalle.

**R<sub>f</sub>:** 0.66 (°Hex:EtOAc = 20:1).

**Schmelzbereich:** 123.4–125.8 °C (Aceton).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 8.17 (dt, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 8.8, 1.3 Hz, 2H), 7.61–7.44 (m, 3H), 5.62 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.48–2.27 (m, 1H), 2.10–2.04 (m, 1H), 2.01 (dd, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 3H), 1.94–1.84 (m, 1H), 1.72 (ddd, *J* = 13.8, 9.3, 4.4 Hz, 1H), 1.46–1.33 (m, 1H), 1.22–1.11 (m, 12H), 0.86 (s, 3H).

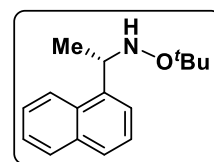
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 216.8, 133.7, 133.6, 132.1, 132.0, 129.7, 129.0, 128.9, 126.7, 126.1, 126.0, 125.9, 125.5, 123.2, 123.1, 83.8, 83.7, 58.7, 56.0, 55.8, 48.0, 47.6, 43.0, 42.9, 27.2, 26.3, 26.3, 24.8, 20.3, 20.0, 17.1, 17.0.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>–1</sup>] = 2976, 2759, 1741, 1236, 1158, 1033, 786, 580.

Die spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur im Einklang.<sup>[149]</sup>

**(*S*)-*N*-1-(1'-Naphthyl)ethyl-*O*-*tert*-butylhydroxylamin ((+)-**199**)**<sup>29</sup>

Verbindung (+)-**199** wurde erhalten, wenn das Salz (+)-**199**·(+)-CSA in Petrolether gelöst und mit 1 M NaOH(aq) gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit, wonach die Titelverbindung als blasgelbes Öl erhalten wurde.



Die Verbindung wird außerdem nach Spaltung von **202** erhalten.

<sup>29</sup> Die Verbindungen wurden von ██████████ im Rahmen seines Forschungsmoduls hergestellt.



**R<sub>f</sub>**: 0.40 (Hex:EtOAc = 40:1).

**Drehwert**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{27\text{°C}} = +26.1$  (2.83, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  [ppm] = 8.26 (dd,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.91–7.83 (m, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 7.1, 1.3$  Hz, 1H), 7.57–7.39 (m, 4H), 5.15 (s, 1H), 4.89 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.56 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.21 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>).

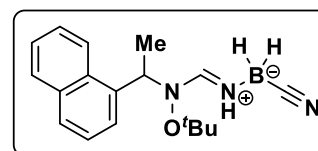
**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  [ppm] = 138.9, 134.0, 131.5, 129.0, 127.9, 126.0, 125.6, 125.6, 124.1, 123.6, 56.0, 27.2, 20.2.

**IR**:  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2973, 2929, 1360, 1195, 925, 881, 797, 776.

Die spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur im Einklang.<sup>[149]</sup>

### ***N*-tert-Butoxy-*N*-(1-(naphthalin-1-yl)ethyl)formimidylidenamid-*N'*-borancarbonitrile (200)<sup>20</sup>**

Die Titelverbindung wurde als Nebenprodukt der Synthese von (*R,S*)-*N*-[1-(1'-Naphthyl)ethyl]-*O*-tert-butylhydroxylamin ((±)-**199**) erhalten, wenn nach Vorschrift A gearbeitet wurde und Natriumcyanoborhydrid langsam (je ein Äq. pro Tag über 4 Tage) zugegeben wurde.



**R<sub>f</sub>**: 0.40 (Hex:EtOAc = 40:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  [ppm] = 8.07–7.83 (m, 3H, H-8, H-5, H-4), 7.66–7.46 (m, 3H, H-2, H-6, H-7), 7.36 (s, 1H, h-3), 6.80 (s, 1H, H-2), 5.73 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H, NCHCH<sub>3</sub>), 1.84 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, NCHCH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, O'tBu).

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  [ppm] = 156.2 (N-HC=N), 134.2, 130.8, 130.0, 129.6, 127.3, 126.4, 125.7, 121.9, 86.3 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 61.3 (NCHCH<sub>3</sub>), 27.7 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.2 (NCHCH<sub>3</sub>).

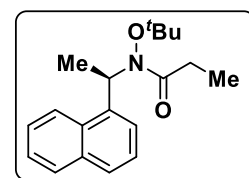
**IR**:  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2982, 2377, 1660, 1371, 1171, 1119, 779, 755.

**HR-ESI-MS**: (pos.) berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>BN<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>:  $m/z = 310.2085$ , gefunden:  $m/z = 310.2099$ .

### **(1*S*,2*R*)-*N*-tert-Butoxy-*N*-[1-(1-naphthyl)ethyl]-2-methylpent-4-enamid (201)<sup>30</sup>**

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Davies.<sup>[149]</sup>

Das Salz (+)-**199**·(+)-**CSA** (6.74 g, 14.2 mmol, 1 Äq.) wurden in 140 mL Dichlormethan vorgelegt und mit Propionylchlorid (3.28 g, 35.4 mmol, 3 mL, 2.5 Äq.) und Kaliumcarbonat (19.62 g, 142 mmol, 10 Äq.) versetzt. Der Umsatz wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach



24 h wurden weitere 2.5 Äq Propionylchlorid zugegeben. Nach 48 h wurden weitere 2.5 Äq

<sup>30</sup> Die Verbindung wurde von ██████████ im Rahmen seines Forschungsmoduls hergestellt.

Propionylchlorid und 3 Äq Kaliumcarbonat (5.87 g) zugegeben und die Reaktion für weitere 24 h gerührt. Anschließend wurden 500 mL H<sub>2</sub>O zugegeben und dreimal mit Dichlormethan (150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesätt. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Titelverbindung wurde nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (C<sub>6</sub>Hex:EtOAc = 50:2) als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 4.24 g (14 mmol, 99%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.40 (C<sub>6</sub>Hex:EtOAc = 50:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ [ppm] = 8.21 (s<sub>br</sub>, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.54–7.40 (m, 4H), 2.58–2.28 (m, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 0.65 (s<sub>br</sub>, 9H).

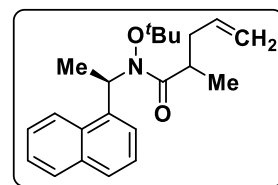
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ [ppm] = 133.2, 128.7, 128.3, 126.3, 125.9, 125.6, 125.1, 123.6, 81.6, 54.5, 27.3, 27.1, 15.9, 9.0.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2976, 1665, 1599, 1366, 1234, 1113, 1044, 777.

### (1'*S*,2*R*)-*N*-*tert*-Butoxy-*N*-[1'-(1''-naphthyl)ethyl]-2-methylpent-4-enamid (**202**)<sup>31</sup>

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Davies*.<sup>[149]</sup>

In 50 mL abs. THF wurde bei –78 °C KHDMS (2.82 g, 14 mmol, 1 Äq.) vorgelegt und unter Rühren langsam eine Mischung aus (*S*)-*N*-*tert*-Butoxy-*N*-1'-(1''-naphthyl)ethyl-propanamid (**201**, 4.24 g, 14 mmol, 1 Äq.) und 50 mL abs. THF zugegeben. Nach 30 min wurde Allyl-



bromid (3.43 g, 28 mmol, 2 Äq.) zugegeben und die Mischung für weitere 3 h gerührt. Anschließend wurde mit DCM (3×50 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (C<sub>6</sub>Hex: EtOAc = 50:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 3.41 g (10 mmol, 72%), farbloses Öl.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{24\text{ °C}} = -5.4$  (1.38, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 8.21 (s, 1H), 7.88–7.90 (m, 1H), 7.81–7.84 (m, 1H), 7.56–7.58 (m, 1H), 7.42–7.52 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.91–5.06 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.62 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.99 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 0.69 (s, 9H).

<sup>31</sup> Die Verbindung wurde von ██████████ im Rahmen seines Forschungsmoduls hergestellt.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 181.8, 135.8, 133.2, 128.7, 128.4, 126.2, 125.6, 125.1, 123.7, 116.6, 81.9, 54.4, 37.0, 37.0, 35.4, 27.3, 16.0.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2976, 1661, 1510, 1366, 1211, 1113, 846, 777.

**HR-ESI-MS:** berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Na}]^+$ :  $m/z = 362.2091$ , gefunden:  $m/z = 362.2087$ .

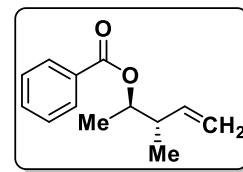
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[149]</sup>

## 5.2.9 Vorschriften zu Kapitel 3.2.1.2

### (2*R*,3*S*)-3-Methylpent-4-en-2-yl-benzoat (**216**)

Angelehnt an Synthesevorschriften von *Brown, Arndt* und *Waldmann*.<sup>[152-153]</sup>

*trans*-2-Buten (**210**, 14.3 mL, 158.4 mmol, 1.67 Äq.) wurde unter Argon-Atmosphäre bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  kondensiert und via Transferkanüle in eine auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlte Lösung von KO<sup>t</sup>Bu (8.83 g, 78.7 mmol, 0.83 Äq.) in abs. THF (40 mL) überführt. Innerhalb von 20 min wurde eine Lösung von



<sup>n</sup>BuLi in *n*-Hexan (2.5 M, 31.5 mL, 78.7 mmol, 0.83 Äq.) zugetropft. Die resultierende orangefarbene Lösung wurde für 30 min bei  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Lösung wurde erneut auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt bevor eine frisch hergestellte Lösung von (-)-*B*-Methoxydiisopinocampheylboran (**212**, 30.0 g, 94.8 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Et<sub>2</sub>O (60 mL) über 25 min zugetropft wurde, wobei sich die Reaktionslösung entfärbte. Es wurde noch weitere 30 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, bevor die Lösung zuerst mit BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (13.3 mL, 106.2 mmol, 1.12 Äq.) und anschließend mit frisch destilliertem Acetaldehyd (6.2 mL, 111.0 mmol, 1.17 Äq.) versetzt wurde. Da das Reaktionsgemisch bei diesem Schritt sehr viskos wird, empfiehlt sich ein mechanischer Rührer. Es wurde 5 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, bevor die Mischung auf Raumtemperatur gebracht, mit NaOH-Lösung (3 M, 175 mL) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung (30% m/m, 14.5 mL) versetzt und 1 h zum Reflux erhitzt wurde.

Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O und NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck (nicht unter 650 mbar) eingeeengt. Die resultierende Lösung wurde unter Eiskühlung mit Pyridin und Benzoylchlorid versetzt und es wurde 10 h bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde die Mischung mit NH<sub>4</sub>Cl(aq) verdünnt und mit Et<sub>2</sub>O (3×50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Das Rohprodukt wurde mittels Kugelrohrdestillation gereinigt.

**Ausbeute:** 7.283 g (35.6 mmol, 38%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.76 (<sup>c</sup>Hex: EtOAc = 10:1).

**Siedebereich:** 130–135 °C bei 0.4 mbar.

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{22.0\text{ }^{\circ}\text{C}} = -20.0$  (2.2 mg/mL in CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 8.11–8.04 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.63–7.53 (m, 1H, H-4'), 7.50–7.43 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.87 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 7.8 Hz, 1H, H-4), 5.19–5.06

(m, 3H, H-2, H-5), 2.61–2.46 (m, 1H, H-3), 1.32 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-1), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

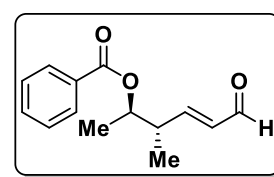
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 166.5 (COO), 140.0 (C-4), 133.2 (*p*-Ph), 131.2 (*i*-Ph), 130.0 (2×*o*-Ph), 128.8 (2×*m*-Ph), 116.0 (C-5), 74.6 (C-2), 43.2 (C-3), 17.6 (C-1), 16.0 (CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2978, 1715, 1451, 1355, 1314, 1271, 1176, 1112, 1070, 1026, 999, 916.

**HR-ESI-MS:** berechnet für [C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 205.1223$ , gefunden:  $m/z = 205.1221$ .

### (2*R*,3*S*,4*E*)-3-Methyl-6-oxohex-4-en-2-ylbenzoesäureester (217)

Frisch destilliertes Acrolein (2.551 g, 45.51 mmol, 5.0 Äq.) wurde mit (2*R*,3*S*)-3-Methylpent-4-en-2-yl-benzoat (**216**, 1.859 g, 9.10 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DCM (45 mL) gelöst. Die Lösung wurde für 30 min unter Durchleiten eines Argon-Stroms im Ultraschallbad entgast. Der



Lösung wurde im Argon-Gegenstrom Hoveyda–Grubbs-Katalysator der 2. Generation (280 mg, 0.45 mmol, 5mol%) zugesetzt und es wurde für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel gereinigt (°Hex/EtOAc 15:1 → 1:1) und die Titelverbindung wurde als gelbe Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 721 mg (3.10 mmol, 34%), gelbe Flüssigkeit.

**R<sub>f</sub>:** 0.17 (°Hex: EtOAc = 10:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{22.5\text{ }^\circ\text{C}} = -2.6$  (1.9 mg/mL in CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 9.53 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-6), 8.07–7.93 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.61–7.50 (m, 1H, H-4'), 7.49–7.36 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.86 (dd,  $J = 15.7, 7.9$  Hz, 1H, H-4), 6.19 (ddd,  $J = 15.7, 7.8, 1.1$  Hz, 1H, H-5), 5.28–5.12 (m, 1H, H-2), 2.89–2.71 (m, 1H, H-3), 1.34 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-1), 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

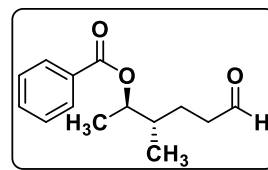
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 193.8 (C-6), 165.9 (COO), 158.2 (C-4), 133.5 (C-5), 133.1 (C-4'), 130.2 (C-1'), 129.5 (C-2, C-6), 128.5 (C-3', C-5'), 73.2 (C-2), 42.2 (C-3), 17.7 (C-1), 15.5 (C-3).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2980, 1714, 1690, 1314, 1269, 1110, 1070, 1026, 978, 750, 710, 666.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 233.1172$ , gefunden:  $m/z = 233.1174$ , berechnet für [C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 255.0991$ , gefunden:  $m/z = 255.0996$ .

**(2R,3S)-3-Methyl-6-oxohex-2-ylbenzoesäureester (218)**

**217** (575 mg, 2.48 mmol) wurde in EtOAc (10 mL) gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (10%ig, 5 mol%) versetzt. Das Gemisch wurde unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre gesetzt und an der Hydrierblase für 5 h bei RT lebhaft gerührt. Nach Filtration über Celite<sup>®</sup> Hyflo wurde die Titelverbindung in genügender Reinheit erhalten.



**Ausbeute:** 523 mg g (2.24 mmol, 90%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.31 (°Hex: EtOAc = 5:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -16.8$  (12.8 mg/mL in CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 9.79 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, H-6), 8.10–7.96 (m, 2H, *o*-Ph), 7.62–7.50 (m, 1H, *p*-Ph), 7.48–7.40 (m, 2H, *m*-Ph), 5.12–5.01 (m, 1H, H-2), 2.65–2.31 (m, 2H, H-5), 1.95–1.78 (m, 2H, H-3, H-4<sub>A</sub>), 1.62–1.46 (m, 1H, H-4<sub>B</sub>), 1.31 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, H-1), 0.99 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H, C-3-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 202.4 (C-6), 166.2 (COO), 133.0 (*p*-Ph), 130.8 (*i*-Ph), 129.7 (*o*-Ph), 128.6 (*m*-Ph), 74.5 (C-2), 41.7 (C-5), 37.3 (C-3), 24.6 (C-4), 16.5 (C-1), 15.0 (C-3-CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2926, 1714, 1452, 1274, 1110, 713.

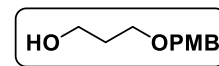
**HR-ESI-MS:** berechnet für [C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 257.1148, gefunden:  $m/z$  = 257.1150.

## 5.2.10 Vorschriften zu Kapitel 3.2.2

## 3-((4-Methoxybenzyl)oxy)-propan-1-ol

Nach einer Synthesevorschrift von *Kalesse*.<sup>[188]</sup>

Zu einer Lösung von 1,3-Propanediol (**221**, 2.24 g, 29.40 mmol, 2.0 Äq.) in THF (220 mL) wurde bei 0 °C unter Argon NaH (0.74 g einer 60% igen Dispersion in Mineralöl, 30.87 mmol, 2.1 Äq.) gegeben. Die Suspension wurde auf RT erwärmt und 1 h bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Die Mischung wurde erneut auf 0 °C gekühlt und mit Tetra-*N*-butylammoniumiodid (1.09 g, 2.94 mmol, 0.2 Äq.) und *p*-Methoxybenzylchlorid (2.3 g, 2 mL, 14.70 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Mischung wurde auf RT erwärmt und für weitere 20 h gerührt.



Der Mischung wurde gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 mL) zugesetzt und THF wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Die wässrige Mischung wurde mit Diethylether (250 mL) extrahiert und die vereinigten organische Phase wurden mit gesätt. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (75 mL), H<sub>2</sub>O (2×75 mL) und gesätt. NaCl-Lösung (2×75 mL) gewaschen. Die vereinigte wässrigen Phasen wurden mit Diethylether (2×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex/EtOAc = 10:1 → 1:1) wurde die Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 2.51 g (12.79 mmol, 87%).

**R<sub>f</sub>:** 0.05 (Hex/EtOAc 10:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.31–7.20 (m, 2H, H-2, H-6), 6.93–6.82 (m, 2H, H-3, H-5), 4.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (dd, *J* = 7.5, 2.8 Hz, 2H, H-1'), 3.64 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-3'), 2.36 (s, 1H, OH), 1.85 (p, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-2').

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 159.2 (C-4), 130.1 (C-1), 129.3 (C-2, C-6), 113.8 (C-3, C-5), 72.9 (CH<sub>2</sub>, Bn), 69.2 (C-3'), 62.0 (C-1'), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 32.1 (C-2').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3388, 2936, 2863, 1612, 1512, 1246, 1173, 1086, 973.

**ESI-MS:** (pos.) 219.1 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 219.1).

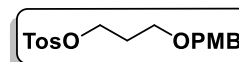
**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ONa]<sup>+</sup>: *m/z* = 219.0992, gefunden: *m/z* = 219.0986.

Die spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[188]</sup>

**1-((4-Methoxybenzyl)oxy)-3-propanol-*p*-toluenesulfonate (222)**

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Forsyth*.<sup>[189]</sup>

Einer Lösung von 3-((4-Methoxybenzyl)oxy)-propan-1-ol (200.0 mg, 1.019 mmol, 1.0 Äq.) in DCM (20 mL) wurde bei 0 °C unter Argon Pyridin (258.0 mg, 3.261 mmol, 3.2 Äq.), 4-DMAP (25 mg, 0.204 mmol, 0.2 Äq.) und *p*-TosCl (291 mg, 1.529 mmol, 1.5 Äq.) zugesetzt. Die resultierende Lösung wurde auf RT erwärmt und 48 h gerührt. Die Mischung wurde mit Et<sub>2</sub>O (20 mL) verdünnt und mit gesätt. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (25 mL), H<sub>2</sub>O (2×25 mL) und gesätt. NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen. Die vereinigte wässrigen Phasen wurden mit Diethylether (2×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex/EtOAc = 8:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.



**Ausbeute:** 245 mg (0.699 mmol, 69%).

**R<sub>f</sub>:** 0.24 (Hex/EtOAc 10:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.82–7.74 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.37–7.30 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.22–7.13 (m, 2H, H-2, H-6), 6.90–6.81 (m, 2H, H-3, H-5), 4.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 4.15 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-1'), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-3'), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.92 (p, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-2').

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 159.2 (C-4), 144.7 (C-4''), 133.0 (C-1''), 130.2 (C-1), 129.8 (C-2'', C-6''), 129.2 (C-2, C-6), 127.9 (C-3'', C-5''), 113.8 (C-3, C-5), 72.7 (CH<sub>2</sub>, Bn), 67.8 (C-1'), 65.4 (C-3'), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 29.3 (C-2'), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

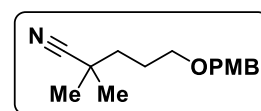
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2954, 1500, 1246, 1188, 1098, 134, 932, 665, 555.

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>SNa]<sup>+</sup>: *m/z* = 373.1080, gefunden: *m/z* = 373.1072.

Die spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[189]</sup>

**5-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2,2-dimethylpentan-1-nitril (223)**

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (350 µL, 2.50 mmol, 17.5 Äq.) in absolutiertem THF (4 mL) wurde unter Eiskühlung *n*-BuLi (1 mL einer 2.5 M Lösung in Hexan, 2.50 mmol, 17.5 Äq.) gegeben, die entstandene Lösung wurde 30 min gerührt. Nach der Zugabe von Isobutyronitril (230 µL, 2.50 mmol, 17.5 Äq.) wurde weitere 30 min bei 0 °C gerührt. Dieser Mischung wurde bei 0 °C eine Lösung von Tosylat **222** (50 mg, 0.143 mmol, 1.0 Äq.) in THF (0.9 mL) zugetropft, das entstandene Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt.





Nach dem Quenchen mit dest. Wasser (15 mL) wurde mit organische Phase mit EtOAc (10 mL) verdünnt und abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex/EtOAc = 15:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 18.5 mg (0.048 mmol, 52%).

**R<sub>f</sub>:** 0.05 (Hex/EtOAc 10:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.31–7.20 (m, 2H, H-2, H-6), 6.92–6.85 (m, 2H, H-3, H-5), 4.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.85–1.72 (m, 2H), 1.66–1.57 (m, 2H), 1.34 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 159.2 (C-4), 130.4 (C-1), 129.3 (C-2, C-6), 125.1 (C-1'), 113.8 (C-3, C-5), 72.6 (CH<sub>2</sub>, Bn), 69.4 (C-5'), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 37.9 (C-3'), 32.2 (C-2'), 26.6 (2C, 2×CH<sub>3</sub>), 25.7 (C-4').

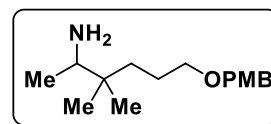
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2936, 2858, 1612, 1512, 1245, 1096, 1033, 819.

**ESI-MS:** (pos.) 270.2 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 270.1).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 248.1645, gefunden: *m/z* = 248.1641, berechnet für [C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 270.1465, gefunden: *m/z* = 270.1463.

#### 1-((4-Methoxybenzyl)oxy)-4,4-dimethylhexan-5-amin (**224**)

Zu einer Lösung von Nitril **223** (10.0 g, 40.5 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (300 mL) wurde unter Argon bei 0 °C Methyllithium (1.5 M Lösung in Et<sub>2</sub>O, 81.0 mmol, 2.0 Äq.) gegeben. Nach 15 min wurde die Lösung auf RT erwärmt und mit abs. THF (100 mL) verdünnt. Nach Kühlen auf –78 °C wurden erst NaBH<sub>4</sub> (81 mmol, 2 Äq.), dann MeOH (140 mL) zugesetzt und die Suspension wurde langsam auf RT erwärmt.



Nach 2 h wurde die Reaktion durch die Zugabe von 1 M HCl(aq) (1 L) gequencht und es wurde 30 min gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3×200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl(aq) (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurde durch die Zugabe von 2 M NaOH(aq) auf pH 12 gebracht und mit EtOAc (3×200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Die Titelverbindung wurde ohne weitere Aufreinigung in genügender Reinheit als dunkelgelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 10.29 g (28.88 mmol, 96%), dunkelgelbes Öl.

**R<sub>f</sub>**: 0.27 (°Hex/EtOAc 1:1 + 5% einer 33%igen Lösung von Trimethylamin in EtOH).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ [ppm] = 7.31–7.20 (m, 2H, H-2, H-6), 6.93–6.82 (m, 2H, H-3, H-5), 4.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.42 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-1'), 2.69 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-5'), 1.65–1.46 (m, 2H, H-2'), 1.37–1.14 (m, 2H, H-3'), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-6'), 0.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ [ppm] = 159.1 (C-4), 130.7 (C-1), 129.3 (C-2, C-6), 113.8 (C-3, C-5), 72.6 (CH<sub>2</sub>, Bn), 71.1 (C-1'), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 54.1 (C-5'), 36.4 (C-4'), 35.3 (C-3'), 24.3 (C-2'), 23.0 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (C-6').

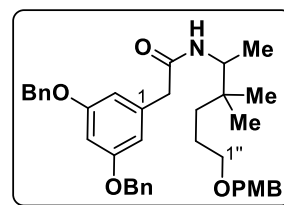
**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2957, 2855, 1613, 1512, 1465, 1364, 1301, 1247, 1173, 1097, 1036, 820.

**ESI-MS**: (pos.) 266.2 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 266.2).

**HR-ESI-MS**: (pos.) berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 266.2115, gefunden: *m/z* = 266.2119.

## 2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)-*N*-(6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3,3-dimethylhexan-2-yl)acetamid (225)

Amin **224** (1.90 g, 7.18 mmol, 1.0 Äq.), 3,5-Bis(benzyloxy)phenylessigsäure<sup>[118]</sup> (**75**, 2.5 g, 7.18 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP (0.17 g, 1.44 mmol, 0.2 Äq.) wurden in DCM gelöst und mit in DCM (10 mL) gelöstem DCC (1.78 g, 8.62 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde 24 h bei RT gerührt. Bei unvollständigem Umsatz wurde erneut DCC (0.4 Äq.)



in DCM (5 mL) zugegeben und weitere 16 h bei RT gerührt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**R<sub>f</sub>**: 0.53 (°Hex/EtOAc 1:1).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ [ppm] = 7.46–7.27 (m, 10H, H-Ph), 7.27–7.18 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.91–6.81 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.55 (t, *J* = 2.2, 1H, H-4), 6.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-2, H-6), 5.29 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, NH), 5.01 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>, Bn), 4.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 3.91 (dq, *J* = 9.7, 6.8 Hz, 1H, H-5''), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>2A</sub>CONH), 3.48 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>2B</sub>CONH), 3.36 (tt, *J* = 5.4, 2.7 Hz, 2H, H-1''), 1.62–1.41 (m, 2H, H-2''), 1.29–1.06 (m, 2H, H-3''), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-6''), 0.72 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ [ppm] = 169.7 (CH<sub>2</sub>COO), 160.5 (C-3, C-5), 159.2 (C-4'), 137.5 (C-1), 136.7 (2×C-1, Bn), 130.8 (C-1'), 129.3 (C-2', C-6'), 128.7 (2×C-3, 2×C-5, Bn), 128.2 (2×C-4, Bn), 127.5 (2×C-2, 2×C-6, Bn), 113.8 (C-3', C-5'), 108.6 (C-2, C-6), 101.2 (C-4), 72.5 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.8 (C-1''), 70.2 (2×CH<sub>2</sub>, Bn), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 51.4 (C-5''), 44.5 (CH<sub>2</sub>COO), 36.4 (C-4''), 35.8 (C-3''), 24.2 (C-2''), 23.3 (CH<sub>3A</sub>), 23.1 (CH<sub>3B</sub>), 15.8 (C-6'').

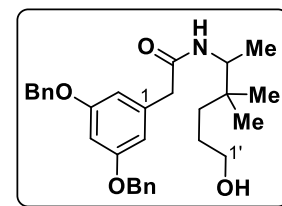
**IR**:  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3305, 2939, 2859, 1640, 1593, 1512, 1452, 1298, 1151, 1030, 735, 697.

**ESI-MS**: (pos.) 596.5 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 596.3).

**HR-ESI-MS**: berechnet für [C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 596.3371, gefunden: *m/z* = 596.3369; berechnet für [C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 618.3190, gefunden: *m/z* = 618.3189.

**2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)-N-(6-hydroxy-3,3-dimethylhexan-2-yl)acetamid (226)**

Zu einer Lösung von Amid **225** (1.0 Äq.) in DCM und Phosphatpuffer (pH 7, 63 mM) wurde bei RT DDQ (1.2 Äq.) zugegeben. Die resultierende Lösung wurde 30 min bei RT gerührt, dann wurde gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten



organischen Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 76% über 2 Stufen, farbloses, hochviskoses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.03 (°Hex:EtOAc = 2:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.45–7.28 (m, 10H, H-Ph), 6.56 (t, *J* = 2.2, 1H, H-4), 6.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-2, H-6), 5.28 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, NH), 5.03 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>, Bn), 3.93 (dq, *J* = 9.8, 6.8 Hz, 1H, H-5'), 3.64–3.47 (m, 2H, H-1'), 3.52 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>2A</sub>CONH), 3.46 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>2B</sub>CONH), 1.60–1.38 (m, 2H, H-2'), 1.28–1.06 (m, 2H, H-3'), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-6'), 0.75 (s, 3H, CH<sub>3A</sub>), 0.70 (s, 3H, CH<sub>3B</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 169.9 (CH<sub>2</sub>COO), 160.4 (C-3, C-5), 137.3 (C-1), 136.6 (2×C-1, Bn), 128.6 (2×C-3, 2×C-5, Bn), 128.1 (2×C-4, Bn), 127.5 (2×C-2, 2×C-6, Bn), 108.5 (C-2, C-6), 101.1 (C-4), 70.1 (2×CH<sub>2</sub>, Bn), 63.3 (C-1'), 50.7 (C-5'), 44.4 (CH<sub>2</sub>COO), 36.4 (C-4'), 35.4 (C-3'), 23.3 (C-2'), 23.0 (CH<sub>3A</sub>), 23.0 (CH<sub>3B</sub>), 15.7 (C-6').

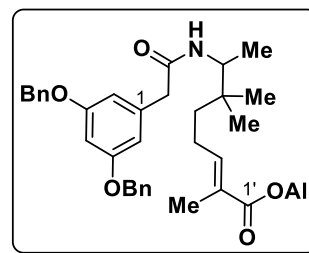
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3305, 2942, 1643, 1594, 1452, 1156, 1057, 736, 698.

**ESI-MS:** (pos.) 467.4 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 467.3), 498.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 498.3).

**HR-ESI-MS:** berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 476.2795, gefunden: *m/z* = 476.2816; berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 498.2615, gefunden: *m/z* = 498.2633; berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NKO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 514.2354, gefunden: *m/z* = 514.2376.

**(E)-7-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetamid)-2,6,6-trimethyloct-2-encarbonsäureallylester (228)**

Zu einer Lösung von Oxalyldichlorid (0.78 g, 6.14 mmol, 1.1 Äq.) in 100 mL abs. DCM wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Argonatmosphäre unter Rühren eine Lösung von Dimethylsulfoxid (0.96 g, 12.28 mmol, 2.2 Äq.) in 20 mL abs. DCM getropft. Nach 10 min wurde innerhalb von 5 min Alkohol **226** (2.65 mg, 5.58 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DCM (20 mL) portionsweise zugesetzt. Nach weiteren 15 min wurde die



Lösung mit Triethylamin (4.0 mL, 27.90 mmol, 5 Äq.) versetzt und 5 min gerührt. Danach wurde die Lösung auf RT erwärmt und für weitere 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 mL Wasser versetzt und die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit je 100 mL ges. NaCl-Lösung, 50 mL 1%iger HCl, 50 mL Wasser und abschließend mit 50 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Die Titelverbindung wurde als gelbes Öl erhalten. Da die Verbindung bei RT nicht stabil war und die im folgenden Abschnitt charakterisierte Verbindung bildete, wurde auf die Reinigung verzichtet und sofort weiter umgesetzt.

Eine Lösung von 2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)-N-(3,3-dimethyl-6-oxohexan-2-yl)acetamid und 2-(Triphenylphosphoranyliden)propionsäureallylester (**73**, 1.77 g, 4.73 mmol, 1.4 Äq.) in abs. DCM (150 mL) wurde unter Argonatmosphäre bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  4 d bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex/EtOAc 3:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 1.94 g, 4.07 mmol, 73% über 2 Stufen.

**R<sub>f</sub>:** 0.24 (Hex:EtOAc = 2:1).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.43–7.28 (m, 10H, H-Ph), 6.72 (td,  $J$  = 7.4, 1.5 Hz, 1H, H-3'), 6.56 (t,  $J$  = 2.2, 1H, H-4), 6.48 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 2H, H-2, H-6), 5.94 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.38–5.16 (m, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, NH), 5.02 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>, Bn), 4.60 (dt,  $J$  = 5.6, 1.4 Hz, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.94 (dq,  $J$  = 9.8, 6.8 Hz, 1H, H-5'), 3.52 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H, CH<sub>2A</sub>CONH), 3.46 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H, CH<sub>2B</sub>CONH), 2.23–1.97 (m, 2H, H-2'), 1.83 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>C-2'), 1.32–1.14 (m, 2H, H-3'), 0.94 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, H-6'), 0.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>A), 0.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>B).

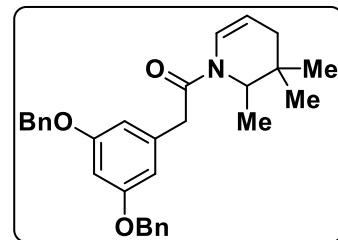
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 169.8 (CH<sub>2</sub>COO), 167.9 (C-1'), 160.5 (C-3, C-5), 142.8 (C-3'), 137.4 (C-1), 136.7 (2×C-1, Ph), 132.7 (COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 128.8 (2×C-3, 2×C-5, Ph), 128.2 (2×C-4, Ph), 127.7 (C-2'), 127.6 (2×C-2, 2×C-6, Ph), 118.0 (COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 108.6 (C-2, C-6), 101.3 (C-4), 70.2 (2×CH<sub>2</sub>, Bn), 65.3 ((COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)), 50.9 (C-7'), 44.6 (CH<sub>2</sub>COO), 36.7 (C-4'), 23.4 (C-3'), 23.3 (C-2'), 23.1 (CH<sub>3</sub>A), 23.0 (CH<sub>3</sub>B), 15.9 (C-8'), 12.4 (CH<sub>3</sub>C-2').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3303, 2943, 1723, 1593, 1454, 1161, 1052, 731, 702.

**HR-ESI-MS:** berechnet für [C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 570.3214, gefunden:  $m/z$  = 570.3221.

### 2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)-1-(2,3,3-trimethyl-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)ethan-1-on

Die nebenstehende Verbindung wurde im Anschluss an die zuvor beschriebene Oxidation zum Aldehyd erhalten, wenn oberhalb von 0 °C gearbeitet wurde.



**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.53–7.31 (m, 10H, 2×Ph), 6.66–6.53 (m, 3H, H-2, H-4, H-6), 6.49 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-6'), 5.05 (s, 4H, 2×Bn), 4.85 (ddd,  $J$  = 7.9, 5.2, 2.3 Hz, 1H, H-5'), 4.33 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1H, H-2'), 3.87–3.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CON), 2.10–1.93 (m, 1H, H<sub>A</sub>-4'), 1.77–1.58 (m, 1H, H<sub>B</sub>-4'), 1.04 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>C-2'), 1.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>A-C-2'), 0.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>B-C-1').

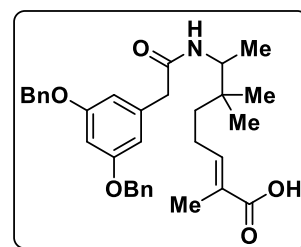
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 168.3 (CH<sub>2</sub>COO), 160.2 (C-3, C-5), 137.3 (C-1), 136.8 (2×C-1, Bn), 128.6 (2×C-3, 2×C-5, Bn), 128.0 (2×C-4, Bn), 127.5 (2×C-2, 2×C-6, Bn), 122.9 (C-6'), 107.7 (C-2, C-6), 107.2 (C-5'), 100.9 (C-4), 70.1 (2×CH<sub>2</sub>, Bn), 57.8 (C-2'), 41.5 (CH<sub>2</sub>COO), 31.4 (C-4'), 35.5 (C-4'), 27.2 (CH<sub>3</sub>A), 26.7 (CH<sub>3</sub>B), 15.7 (CH<sub>3</sub>C-2').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2968, 1636, 1593, 1452, 1373, 1155, 1098, 736, 698.

**HR-ESI-MS:** berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 456.2533, gefunden:  $m/z$  = 456.2538.

### (E)-7-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetamid)-2,6,6-trimethyloct-2-encarbonsäure (229)

Zu einer Lösung von Ester **228** (0.95 g, 1.60 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (100 mL) wurden DMBS (0.30 g, 1.92 mmol, 1.2 Äq.), PPh<sub>3</sub> (0.46 g, 1.76 mmol, 1.1 Äq.) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.09 g, 0.08 mmol, 5 mol%) bei RT im Argon-Gegenstrom zugegeben, die resultierende Lösung wurde bei RT 24 h gerührt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex/EtOAc 6:1 + 1% HOAc) wurde die Titelverbindung als gelbes, hochviskoses Öl erhalten.



**Ausbeute:** 0.670 mg, 1.264 mmol, 79%, gelbes, hochviskoses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.08 (Hex:EtOAc = 2:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.43–7.29 (m, 10H, H-Ph), 6.80 (tt,  $J$  = 6.1, 1.6 Hz, 1H, H-3'), 6.56 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1H, H-4), 6.48 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 2H, H-2, H-6), 5.28 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H, NH), 5.02 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>, Bn), 3.95 (dq,  $J$  = 9.8, 6.8 Hz, 1H, H-7'), 3.53 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H, CH<sub>2A</sub>CONH), 3.48 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H, CH<sub>2B</sub>CONH), 2.20–2.02 (m, 2H, H-4'), 1.81 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>C-2), 1.29–1.12 (m, 2H, H-5'), 0.95 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, H-8'), 0.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>A), 0.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>B).

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  [ppm] = 172.7 (COOH), 169.9 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 160.4 (C-3, C-5), 144.8 (C-3'), 137.2 (C-1), 136.6 (C-1, Bn), 128.6 ( $2\times\text{C-3}$ ,  $2\times\text{C-5}$ , Bn), 128.1 ( $2\times\text{C-4}$ , Bn), 127.4 ( $2\times\text{C-2}$ ,  $2\times\text{C-6}$ , Bn), 127.0 ( $\text{CH}_3\text{C-2}$ ), 108.5 (C-2, C-6), 101.2 (C-4), 70.1 ( $2\times\text{CH}_2$ , Bn), 50.8 (C-7'), 44.3 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 38.0 (C-5'), 36.6 (C-6'), 23.4 (C-4'),  $2\times 23.1$  ( $2\times\text{CH}_3$ ), 15.7 (C-8'), 12.0 ( $\text{CH}_3\text{C-2}$ ).

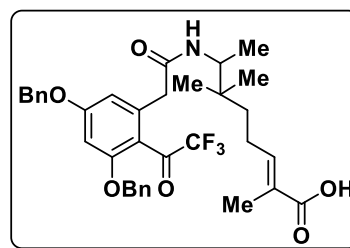
**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2965, 1683, 1642, 1593, 1452, 1153, 736, 698.

**ESI-MS:** (neg.) 528.3 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ , berechnet: 528.3); (pos.) 530.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , berechnet: 530.3).

**HR-ESI-MS:** berechnet für  $[\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{NO}_5]^+$ :  $m/z$  = 530.2901, gefunden:  $m/z$  = 530.2888; berechnet für  $[\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Na}]^+$ :  $m/z$  = 552.2720, gefunden:  $m/z$  = 552.2703.

**(E)-7-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2,2,2-trifluoroacetyl)phenyl)acetamid)-2,6,6-trimethyloct-2-encarbonsäure (232)**

Eine Lösung von Carbonsäure **229** (60 mg, 0.118 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DCM (200 mL) wurde auf  $-8\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und mit TFA (12 mL) und TFAA (6 mL) versetzt. Die Lösung wurde bis zum vollständigen Umsatz 2 Tage bei  $-8\text{ }^\circ\text{C}$  stehen gelassen. Die Lösung wurde mit 400 mL gesätt.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung neutralisiert.



Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM ( $2\times 100\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( ${}^c\text{Hex}:\text{EtOAc} = 10:1$ ) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 26.6 mg, 0.042 mmol, 36%, farbloses Öl.

**$R_f$ :** 0.48 ( ${}^c\text{Hex}:\text{EtOAc} = 1:1$ ).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta$  [ppm] = 7.51–7.19 (m, 10H,  $2\times\text{Ph}$ ), 6.81–6.63 (m, 2H, H-4, H-3'), 6.60 (d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ , 1H, H-6), 6.41 (d,  $J = 9.4\text{ Hz}$ , 1H, NH), 5.13 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OC-3}$ ), 5.10 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{OC-5}$ ), 3.81 (dq,  $J = 9.4, 6.5\text{ Hz}$ , 1H, H-7'), 3.58 (d,  $J = 15.1\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{CON}$ ), 3.53 (d,  $J = 15.1\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{CON}$ ), 2.19–2.00 (m, 2H, H-4'), 1.38–1.16 (m, 2H, H-5'), 1.73 (d,  $J = 1.5\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{C-2}$ ), 0.99 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 3H, H-8'), 0.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{A}$ ), 0.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{B}$ ).

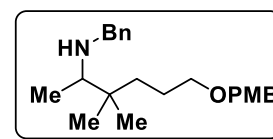
**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):**  $\delta$  [ppm] = 186.4 (q,  $\text{CF}_3$ ), 168.7 (C-1'), 167.9 ( $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 161.7 ( $\text{CH}_2\text{OC-5}$ ), 158.8 ( $\text{CH}_2\text{OC-3}$ ), 143.0 (C-3'), 138.2 (C-1), 135.6 ( $i_1\text{-Ph}$ ), 135.0 ( $i_2\text{-Ph}$ ), 127.8, 127.7, 127.5, 127.4, 127.0, 126.0 ( $\text{CH}_3\text{C-2}'$ ), 116.1 (C-2), 109.3 (C-6), 97.7 (C-4), 70.2 ( $\text{CH}_2\text{OC-3}$ ), 69.3 ( $\text{CH}_2\text{OC-5}$ ), 50.3 (C-7'), 38.3 ( $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 36.9 (C-5'), 35.6 (C-6'), 22.3 (C-4'), 21.9 ( $\text{CH}_3\text{A}$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3\text{B}$ ), 14.2 (C-8'), 10.5 ( $\text{CH}_3\text{C-2}'$ ).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2966, 1682, 1601, 1377, 1143, 838, 735, 697.

**HR-ESI-MS:** berechnet für  $[\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{NO}_6]^+$ :  $m/z$  = 626.2724, gefunden:  $m/z$  = 626.2735.

**N-Benzyl-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3,3-dimethylhexan-2-amin (233)**

Zu einer Lösung von 1-((4-Methoxybenzyl)oxy)-4,4-dimethylhexan-5-amin (**224**, 1.00 g, 3.77 mmol, 1.0 Äq.) und Benzaldehyd (0.40 g, 3.77 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (15 mL) wurde bei RT über Nacht



gerührt. Der Lösung wurde bei RT  $\text{NaBH}_4$  (0.22 g, 81 mmol, 2 Äq.) zugesetzt und die Suspension wurde weitere 30 min gerührt. Nach 2 h wurde die Reaktion durch die Zugabe von 1 M wässriger HCl-Lösung (1 L) gequencht und es wurde 30 min gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3×200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl(aq) (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurde durch die Zugabe von 2 M NaOH(aq) auf pH 12 gebracht und mit EtOAc (3×200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Die Titelverbindung wurde ohne weitere Aufreinigung in genügender Reinheit als dunkelgelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 10.29 g (28.88 mmol, 96%), dunkelgelbes Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.27 (Hex:EtOAc = 1:1 + 5% einer 33%igen Lösung von Trimethylamin in EtOH).

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.31–7.20 (m, 2H, H-2, H-6), 6.93–6.82 (m, 2H, H-3, H-5), 4.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.42 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, H-1'), 2.69 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1H, H-5'), 1.65–1.46 (m, 2H, H-2'), 1.37–1.14 (m, 2H, H-3'), 0.98 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, H-6'), 0.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 159.1 (C-4), 130.7 (C-1), 129.3 (C-2, C-6), 113.8 (C-3, C-5), 72.6 (CH<sub>2</sub>, Bn), 71.1 (C-1'), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 54.1 (C-5'), 36.4 (C-4'), 35.3 (C-3'), 24.3 (C-2'), 23.0 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (C-6').

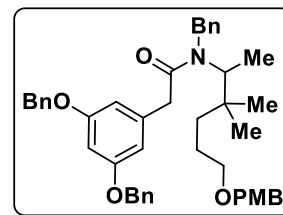
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2957, 2855, 1613, 1512, 1465, 1364, 1301, 1247, 1173, 1097, 1036, 820.

**ESI-MS:** (pos.) 266.2 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 266.2).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 266.2115, gefunden:  $m/z$  = 266.2119.

***N*-Benzyl-2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)-*N*-(6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3,3-dimethylhexan-2-yl)acetamid (234)**

3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessigsäure (**75**, 0.70 g, 2.01 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. DMF (20 mL) zusammen mit HATU (0.84 g, 2.21 mmol, 1.1 Äq.) und frisch destilliertem DIPEA (0.43 mL, 2.51 mmol, 1.25 Äq.) unter Argonatmosphäre gelöst und die erhaltene Mischung für 60 Minuten gerührt.



*N*-Benzyl-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3,3-dimethylhexan-2-amin (**233**, 0.89 g, 2.51 mmol, 1.25 Äq.) wurde in abs. DMF (3 mL) unter Argonatmosphäre in Lösung gebracht und langsam der Mischung der Säure zugetropft. Die erhaltene Mischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Da am nächsten Tag noch kein vollständiger Umsatz nachgewiesen werden konnte, wurden der Mischung erneut 0.5 eq des Amins zugegeben und weitere 24 h gerührt.

Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer bei 80 °C Wasserbadtemperatur eingengt. Durch viermaliges azeotropes Destillieren mit Toluol (je 10 mL) wurde Reste an DMF entfernt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex/EtOAc 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 0.974 g, 1.42 mmol, 71%, farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.19 (Hex/EtOAc 4:1).

Die Signale im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR wurden nur dem Hauptrotamer zugeordnet.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.46–7.26 (m, 13H, H-Ph), 7.26–7.14 (m, 4H, *o*-NBn, *o*-PMB), 6.95–6.83 (m, 2H, *m*-PMB), 6.59–6.42 (m, 3H, H-2, H-4, H-5), 5.05–4.94 (m, 5H, H-2', 2×OBn-CH<sub>2</sub>), 4.65 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H, NBn-CH<sub>2</sub>A), 4.50 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H, NBn-CH<sub>2</sub>B), 4.44–4.37 (m, 2H, PMB-CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, PMB-OCH<sub>3</sub>), 3.52–3.31 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CON, H-6'), 1.79–1.48 (m, 1H, H-5'), 1.39–1.17 (m, 2H, H-4'), 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-1'), 0.88 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 172.9 (CON), 160.0 (C-3, C-5), 159.2 (*p*-PMB), 139.2 (*i*-NBn), 137.6 (C-1), 137.0 (*i*-OBn), 130.9 (*i*-PMB), 129.3, 128.9, 128.7, 128.1, 127.6, 125.7, 113.8 (*m*-PMB), 108.4 (C-2, C-6), 100.8 (C-4), 72.5 (PMB-CH<sub>2</sub>), 71.0 (OBn-CH<sub>2</sub>), 70.1 (C-6'), 55.4 (PMB-OCH<sub>3</sub>), 55.0 (C-2'), 48.3 (NBn-CH<sub>2</sub>), 42.4 (CH<sub>2</sub>CON), 39.0 (C-3'), 36.5 (C-4'), 24.6 (CH<sub>3</sub>A), 24.4 (C-5'), 24.0 (CH<sub>3</sub>B), 12.9 (C-1').

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2947, 1640, 1593, 1497, 1247, 1153, 1096, 733, 697.

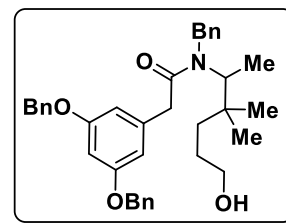
**ESI-MS:** (pos.) 686.3 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 686.4, 708.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 708.4, 724.3 ([M+K]<sup>+</sup>, berechnet: 724.3).

**HR-ESI-MS:** berechnet für [C<sub>45</sub>H<sub>52</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 686.3840, gefunden: *m/z* = 686.3837, berechnet für [C<sub>45</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 708.3659, gefunden: *m/z* = 708.3657, berechnet für [C<sub>45</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>5</sub>K]<sup>+</sup>: *m/z* = 724.3399, gefunden: *m/z* = 724.3394.



***N*-Benzyl-2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)-*N*-(6-hydroxy-3,3-dimethylhexan-2-yl)acetamid**

Zu einer Lösung von **234** (0.974 g, 1.42 mmol, 1.0 Äq.) in DCM (20 mL) und Phosphatpuffer (pH 7, 63 mM, 7 mL) wurde bei RT DDQ (0.387 g, 1.70 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Die resultierende Lösung wurde 30 min bei RT gerührt, dann wurde gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) zugegeben. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.



**Ausbeute:** 610 mg, 1.08 mmol, 76%, farbloses, hochviskoses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.48 (Hex:EtOAc = 2:1).

Die Signale im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR wurden nur dem Hauptrotamer zugeordnet.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 7.44–7.27 (m, 13H, H-Ph), 7.24–7.16 (m, 2H, *o*-NBn), 6.61–6.40 (m, 3H, H-2, H-4, H-5), 5.08–4.90 (m, 5H, H-2', 2×OBn-CH<sub>2</sub>), 4.64 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H, NBn-CH<sub>2</sub>A), 4.49 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H, NBn-CH<sub>2</sub>B), 3.65–3.49 (m, 2H, H-6'), 3.47 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>A CON), 3.41 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>B CON), 1.75–1.60 (m, 2H, H-5'A), 1.60–1.43 (m, 1H, H-5'B), 1.35 (td, *J* = 12.9, 3.8 Hz, 1H, H-4'A), 1.29–1.13 (m, 1H, H-4'B), 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-1'), 0.87 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ [ppm] = 173.3 (CON), 160.0 (C-3, C-5), 139.1 (*i*-NBn), 137.5 (C-1), 137.0 (*i*-OBn), 129.0, 128.7, 128.1, 127.7, 127.2, 125.7, 108.4 (C-2, C-6), 100.8 (C-4), 70.1 (OBn-CH<sub>2</sub>), 63.4 (C-6'), 54.5 (C-2'), 48.3 (NBn-CH<sub>2</sub>), 42.5 (CH<sub>2</sub>CON), 39.0 (C-3'), 36.3 (C-4'), 27.4 (C-5'), 24.9 (CH<sub>3</sub>A), 23.9 (CH<sub>3</sub>B), 12.9 (C-6').

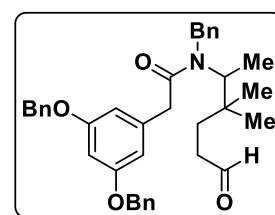
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3429, 2942, 1630, 1594, 1452, 1156, 1057, 1028, 734, 697.

**ESI-MS:** (pos.) 566.3 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 566.3), 588.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 588.3).

**HR-ESI-MS:** berechnet für [C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 566.3265, gefunden: *m/z* = 566.3290; berechnet für [C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>4</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 588.3084, gefunden: *m/z* = 588.3111; berechnet für [C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>4</sub>K]<sup>+</sup>: *m/z* = 604.2824, gefunden: *m/z* = 604.2847.

***N*-Benzyl-2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)-*N*-(3,3-dimethyl-6-oxohexan-2-yl)acetamid (235)**

Zu einer Lösung von *N*-Benzyl-2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)-*N*-(6-hydroxy-3,3-dimethylhexan-2-yl)acetamid (0.63 g, 1.11 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DCM (30 mL) wurde unter Argonatmosphäre bei RT PCC (0.36 g, 1.65 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Nach vollständigem Umsatz wurde die resultierende schwarze Suspension mit EtOAc (50 mL) verdünnt und über Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen wurde mit EtOAc (200 mL) gewaschen.



Das Filtrat wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 1.08 g (2.17 mmol, 73%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.39 (<sup>c</sup>Hex:EtOAc = 2:1).

Die Signale im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR wurden nur dem Hauptrotamer zugeordnet.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 9.72 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, H-6'), 7.44–7.28 (m, 13H, H-Ph), 7.25–7.11 (m, 2H, *o*-NBn), 6.59–6.34 (m, 3H, H-2, H-4, H-5), 4.98 (s, 5H, H-2', 2×OBn-CH<sub>2</sub>), 4.66 (d,  $J$  = 18.0 Hz, 1H, NBn-CH<sub>2</sub>A), 4.49 (d,  $J$  = 18.0 Hz, 1H, NBn-CH<sub>2</sub>B), 3.45 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>A CON), 3.41 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>B CON), 2.67–2.53 (m, 1H, H-5'A), 2.49–2.37 (m, 1H, H-5'B), 1.53 (ddd,  $J$  = 10.3, 6.0, 4.1 Hz, 2H), 1.07 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, H-1'), 0.87 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 202.8 (C-6'), 173.2 (CON), 160.1 (C-3, C-5), 138.9 (*i*-NBn), 137.4 (C-1), 137.0 (*i*-OBn), 129.0, 128.7, 128.1, 127.7, 127.3, 125.7, 108.4 (C-2, C-6), 100.9 (C-4), 70.1 (OBn-CH<sub>2</sub>), 54.0 (C-2'), 48.3 (NBn-CH<sub>2</sub>), 42.4 (CH<sub>2</sub>CON), 39.4 (C-5'), 38.7 (C-3'), 31.9 (C-4'), 24.9 (CH<sub>3</sub>A), 24.0 (CH<sub>3</sub>B), 12.9 (C-1').

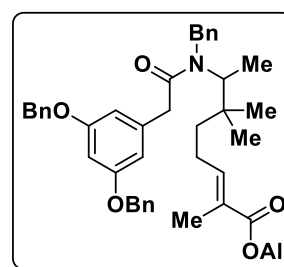
**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2965, 1721, 1640, 1594, 1452, 1154, 1057, 734, 697.

**ESI-MS:** (pos.) 564.3 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 564.3).

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 564.3109, gefunden:  $m/z$  = 564.3137; berechnet für [C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 581.3374, gefunden:  $m/z$  = 581.3379.

#### (*E*)-7-(*N*-Benzyl-2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetamid)-2,6,6-trimethyloct-2-encarbonsäureallylester (**236**)

Eine Lösung von Aldehyd (**235**) (621 mg, 1.10 mmol, 1.0 Äq.) und 2-(Triphenylphosphoranylid)propionsäureallylester<sup>[131]</sup> (**73**, 468 mg, 2.64 mmol, 2.4 Äq.) in abs. DCM (30 mL) wurde unter Argonatmosphäre 4 Tage bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex:EtOAc = 10:1→6:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.



**Ausbeute:** 615 mg (0.93 mmol, 85%), farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.68 (<sup>c</sup>Hex:EtOAc = 2:1).

Die Signale im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR wurden nur dem Hauptrotamer zugeordnet.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.49–7.28 (m, 13H, H-Ph), 7.25–7.13 (m, 2H, *o*-NBn), 6.78 (tt,  $J$  = 7.4, 1.8 Hz, 1H, H-3'), 6.61–6.37 (m, 3H, H-2, H-4, H-5), 5.96 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.44–5.18 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.13–4.94 (m, 5H, H-7', 2×OBn-CH<sub>2</sub>), 4.75–4.58 (m, 3H, NBn-CH<sub>2</sub>A, COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.57–4.44 (m, 1H, NBn-CH<sub>2</sub>B), 3.49 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>A CON), 3.43 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>B CON), 2.22 (tt,  $J$  =

17.3, 7.3 Hz, 2H, H-4'), 1.87 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H, C-2'-CH<sub>3</sub>), 1.50–1.25 (m, 2H, H-5'), 1.09 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-8'), 0.93 (d,  $J = 1.9$  Hz, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 173.0 (CON), 167.8 (COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 160.0 (C-3, C-5), 143.1 (C-3'), 139.0 (*i*-NBn), 137.4, 137.0 (*i*-OBn), 132.6 (COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 128.9, 128.6, 128.2, 128.0, 128.0, 127.6, 127.5, 127.5, 127.2 (C-2'), 127.0, 125.7, 117.8 (COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 108.3 (C-2, C-6), 100.8 (C-4), 70.0 (OBn-CH<sub>2</sub>), 65.2 (COOCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 54.5 (C-7'), 48.3 (NBn-CH<sub>2</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>CON), 39.2 (C-6'), 38.9 (C-5'), 24.4 (CH<sub>3A</sub>), 24.1 (CH<sub>3B</sub>), 23.6 (C-4'), 12.8 (C-8'), 12.4 (C-2'-CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2966, 1708, 1643, 1593, 1451, 1264, 1151, 1058, 732, 697.

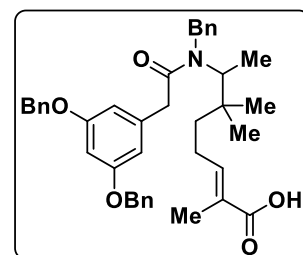
**ESI-MS:** (pos.) 660.4 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 660.4).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>43</sub>H<sub>50</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 660.3684$ , gefunden:  $m/z = 660.3715$ ; berechnet für [C<sub>43</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>5</sub>N]<sup>+</sup>:  $m/z = 677.3949$ , gefunden:  $m/z = 677.3982$ ; berechnet für [C<sub>43</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 682.3503$ , gefunden:  $m/z = 682.3533$ .

### (*E*)-7-(*N*-Benzyl-2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetamido)-2,6,6-trimethyloct-2-encarbonsäure (**237**)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Kunz.<sup>[144]</sup>

Zu einer Lösung von Ester (**236**, 542 mg, 0.822 mmol, 1.0 Äq.) in abs. THF (20 mL) wurden DMBS (154 mg, 0.986 mmol, 1.2 Äq.), PPh<sub>3</sub> (237 mg, 0.904 mmol, 1.1 Äq.) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (19 mg, 0.016 mmol, 2 mol%) bei RT im Argon-Gegenstrom zugegeben, die resultierende Lösung wurde bei RT 20 h gerührt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 6:1 + 1% HOAc) wurde die Titelverbindung als gelbes, hochviskoses Öl erhalten.



**Ausbeute:** 276 mg, 4.444 mmol, 54%, gelbes, hochviskoses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.44 (°Hex/EtOAc 2:1 + 1% HOAc).

Die Signale im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR wurden nur dem Hauptrotamer zugeordnet.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.45–7.30 (m, 13H, H-Ph), 7.24–7.13 (m, 2H, *o*-NBn), 6.85 (td,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 1H, H-3'), 6.60–6.38 (m, 3H, H-2, H-4, H-5), 5.09–4.92 (m, 5H, H-7', 2×OBn-CH<sub>2</sub>), 4.67 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H, NBn-CH<sub>2A</sub>), 4.50 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H, NBn-CH<sub>2B</sub>), 3.49 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H, CH<sub>2A</sub>CON), 3.43 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H, CH<sub>2B</sub>CON), 2.36–2.10 (m, 2H, H-4'), 1.86–1.81 (m, 3H, C-2'-CH<sub>3</sub>), 1.46–1.24 (m, 2H, H-5'), 1.08 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H, H-8'), 0.91 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 173.3 (CON, COOH), 160.0 (C-3, C-5), 145.3 (C-3'), 138.9 (*i*-NBn), 137.3 (C-1), 137.0 (*i*-OBn), 129.0, 128.7, 128.6, 128.1, 128.0, 127.6, 127.6, 127.2 (C-2'), 125.7, 108.3 (C-2, C-6), 100.9 (C-4), 70.1 (OBn-CH<sub>2</sub>), 54.6 (C-7'), 48.3 (NBn-CH<sub>2</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>CON), 39.3 (C-6'), 38.8 (C-5'), 24.5 (CH<sub>3A</sub>), 24.1 (CH<sub>3B</sub>), 23.8 (C-4'), 12.8 (C-8'), 12.1 (C-2'-CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2967, 1685, 1593, 1451, 1152, 1057, 732, 697.

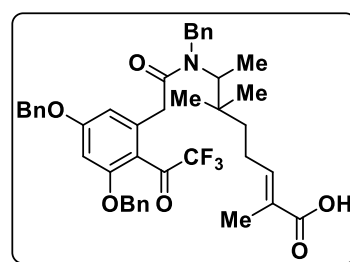
**ESI-MS:** (pos.) 620.4 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 620.3), 642.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, berechnet: 642.3); (neg.) 618.3 ([M-H]<sup>-</sup>, berechnet: 618.3).

**HR-ESI-MS:** (pos.) berechnet für [C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 620.3371, gefunden:  $m/z$  = 620.3397; berechnet für [C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 642.3190, gefunden:  $m/z$  = 642.3215.

**(E)-7-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2,2,2-trifluoroacetyl)phenyl)acetamid)-2,6,6-trimethyloct-2-encarbonsäure (238)**

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Tauber.<sup>[111]</sup>

Eine Lösung von Carbonsäure **237** (60 mg, 0.097 mmol) in abs. DCM (200 mL) wurde auf -8 °C gekühlt und mit TFA (12 mL) und TFAA (6 mL) versetzt. Die Lösung wurde bis zum vollständigen Umsatz 3 Tage bei -8 °C stehen gelassen. Die Lösung wurde mit 400 mL gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert.



Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (2×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (°Hex/EtOAc 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 21.4 mg, 0.030 mmol, 31%, farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>:** 0.61 (°Hex/EtOAc 1:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  [ppm] = 7.52–7.31 (m, 15H, H-Ph), 6.89 (td,  $J$  = 7.4, 1.6 Hz, 1H, H-3'), 6.50 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, H-4), 6.14 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, H-6), 5.09 (s, 2H, C-3-OCH<sub>2</sub>Ph), 5.06–4.89 (m, 3H, C-5-OCH<sub>2</sub>Ph, H-7'), 4.71 (d,  $J$  = 18.3 Hz, 1H, NCH<sub>2A</sub>Ph), 4.64 (d,  $J$  = 18.3 Hz, 1H, NCH<sub>2B</sub>Ph), 3.81 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H, CH<sub>2A</sub>CON), 3.39 (d,  $J$  = 16.3 Hz, 1H, CH<sub>2B</sub>CON), 2.35–2.14 (m, 2H, H-4'), 1.86 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H, C-2'-CH<sub>3</sub>), 1.46–1.32 (m, 2H, H-5'), 1.13 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, H-8'), 0.98 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN):**  $\delta$  [ppm] = 187.2 (d<sub>app.</sub>, COCF<sub>3</sub>), 173.5 (COOH), 171.5 (CON), 162.1 (C-5), 159.6 (C-3), 145.5 (C-3'), 2×138.7 (NCH<sub>2</sub>-Ph-C<sub>i</sub>, C-1), 136.1 (C-5-OCH<sub>2</sub>-Ph-C<sub>i</sub>), 135.7 (C-3-OCH<sub>2</sub>-Ph-C<sub>i</sub>), 128.9, 128.7, 128.6, 128.6, 128.3, 128.2, 127.8, 127.6, 127.6, 127.2, 126.9 (C-2'), 125.7, 117.9 (C-2), 115.8 (q, COCF<sub>3</sub>), 110.1 (C-6), 98.9 (C-4), 71.2 (C-3-OCH<sub>2</sub>-Ph), 70.2 (C-3-OCH<sub>2</sub>-Ph), 54.9 (C-7'), 48.3 (NCH<sub>2</sub>-Ph), 38.9 (C-6'), 38.7 (C-5'), 38.2 (CH<sub>2</sub>CON), 24.4 (C-6'-CH<sub>3A</sub>), 23.8 (C-6'-CH<sub>3B</sub>), 23.7 (C-4'), 12.7 (C-8'), 11.9 (C-2'-CH<sub>3</sub>).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2928, 1711, 1685, 1644, 1603, 1333, 1203, 1147, 735, 697.

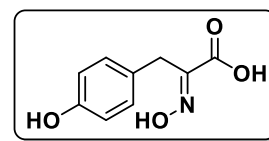
**ESI-MS:** (pos.) 716.3 ([M+H]<sup>+</sup>, berechnet: 716.3).

**HR-ESI-MS:** berechnet für [C<sub>42</sub>H<sub>45</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 716.3199, gefunden:  $m/z$  = 716.3215.

## 5.2.11 Vorschriften zu Kapitel 3.3.1

**(E)-2-(Hydroxyimino)-3-(4-hydroxyphenyl)propansäure (240)**

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Sufrin*.<sup>[161]</sup>



Eine Lösung von Hydroxyphenylbrenztraubensäure (**239**, 1.103 g, 6.122 mmol, 1.0 Äq.) und Hydroxylamin-hydrochlorid (638 mg, 9.184 mmol, 1.5 Äq.) in abs. Pyridin (20 mL) wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wobei das Pyridiniumsalz erhalten wurde. Das Salz wurde in 2 M HCl(aq) (50 mL) gelöst und die wässrige Phase mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wobei die Titelverbindung als beiger Feststoff erhalten wurde.

**Ausbeute:** 750 mg (3.843 mmol, 63%), beiger Feststoff.

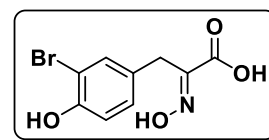
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.09 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.66 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H).

**LC-ESI-MS:** (pos.) 196.0 (berechnet für [M+H]<sup>+</sup>  $m/z$  = 196.0); (neg.) 194.1 (berechnet für [M-H]<sup>-</sup>  $m/z$  = 194.0).

Die spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[190]</sup>

**(E)-3-(3-Brom-4-hydroxyphenyl)-2-(hydroxyimino)propansäure (242)**

Eine Lösung von **240** (248 mg, 1.271 mmol) und NBS (180 mg, 1.017 mmol, 0.8 Äq.) in Methanol (5 mL) wurde 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und nach



chromatographischer Reinigung (C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O:MeCN = 90:10 → 100% MeCN) wurde die Titelverbindung in der ersten Fraktion als braunes Lyophilisat erhalten.

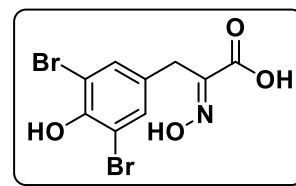
**Ausbeute:** 135 mg (0.493 mmol, 48%), braunes Lyophilisat.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.37 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J$  = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H).

**LC-ESI-MS:** (pos.) 274.0 (berechnet für [M+H]<sup>+</sup>  $m/z$  = 274.0); (neg.) 271.9 (berechnet für [M-H]<sup>-</sup>  $m/z$  = 272.0).

Die spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[191]</sup>

Als Nebenprodukt wurde (*E*)-3-(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)-2-(hydroxyimino)propansäure **241** in einer zweiten Fraktion als beiges Lyophilisat erhalten.



**Ausbeute:** 45 mg (0.128 mmol, 13%), beiges Lyophilisat.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.40 (s, 2H), 3.80 (s, 2H).

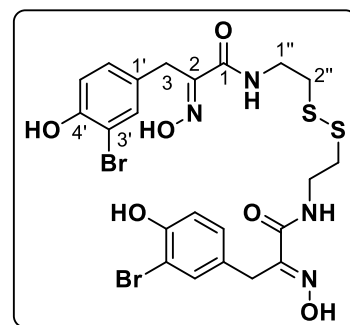
**LC-ESI-MS:** (pos.) 351.9 (berechnet für [M+H]<sup>+</sup>  $m/z$  = 352.0); (neg.) 349.9 (berechnet für [M-H]<sup>-</sup>  $m/z$  = 350.0).

Die spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[192]</sup>

### Psammaplin A (**244**)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Sufrin*.<sup>[161]</sup>

Zu einer gerührten Lösung von **242** (135 mg, 0.492 mmol), *N*-Hydroxysuccinimid (85 mg, 0.739 mmol, 1.5 Äq.) und DCC (152 mg, 0.739 mmol, 1.5 Äq.) in abs. DMF (10 mL), wurden Cystamin (55 mg, 0.246 mmol, 0.5 Äq.) und TEA (136  $\mu$ L, 0.984 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Reaktion wurde 16 h bei



Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (MN C18HTec, iso40) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Lyophilisat erhalten.

**Ausbeute:** 78.1 mg (0.118 mmol, 24%), farbloses Lyophilisat.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 7.37 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 2H, H-2'), 7.07 (dd,  $J$  = 8.3, 2.1 Hz, 2H, H-6'), 6.76 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, H-5'), 3.79 (s, 4H, H-3), 3.51 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 4H, H-1''), 2.79 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 4H, H-2'').

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):**  $\delta$  [ppm] = 165.8 (C-1), 153.6 (C-4'), 153.0 (C-2), 134.4 (C-2), 130.5 (C-1'), 130.3 (C-6'), 117.0 (C-5'), 110.4 (C-3'), 39.5 (C-1''), 38.4 (C-2''), 28.6 (C-3).

Die spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[193]</sup>

**HR-ESI-MS:** (pos.) gefunden für [C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 684.9396, berechnet  $m/z$  = 684.9396.

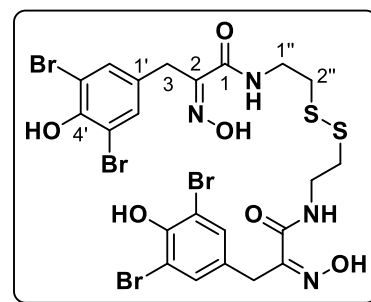
**LC-ESI-MS:** (pos.) 662.9 (berechnet für [M+H]<sup>+</sup>  $m/z$  = 663.0); (neg.) 661.0 (berechnet für [M-H]<sup>-</sup>  $m/z$  = 660.9).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3357, 2930, 2853, 1659, 1625, 1534, 1494, 1255, 1211, 1015.

Die spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[194]</sup>

### 5, 5'-Dibromopsammaplin A (**243**)

Zu einer gerührten Lösung von **241** (48 mg, 0.136 mmol), *N*-Hydroxysuccinimid (24 mg, 0.204 mmol, 1.5 Äq.) und DCC (42 mg, 0.204 mmol, 1.5 Äq.) in abs. DMF (5 mL), wurden Cystamin (15 mg, 0.068 mmol, 0.5 Äq.) und Triethylamin (38 µL, 0.272 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Reaktion 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC (MN C18HTec, iso50) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Lyophilisat erhalten.



**Ausbeute:** 21.1 mg (0.026 mmol, 13%), farbloses Lyophilisat.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)** δ [ppm] = 7.39 (s, 4H, H-2', H-6'), 3.79 (s, 4H, H-3), 3.53 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H, H-1''), 2.82 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H, H-2'').

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)** δ [ppm] = 165.6 (C-1), 152.5 (C-2), 150.7 (C-4'), 133.9 (C-2', C-6'), 132.2 (C-1'), 111.9 (C-3', C-5'), 39.6 (C-1''), 38.6 (C-2''), 28.4 (C-3).

**HR-ESI-MS:** (pos.) gefunden für [C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>: *m/z* = 840.7597, berechnet *m/z* = 840.7606.

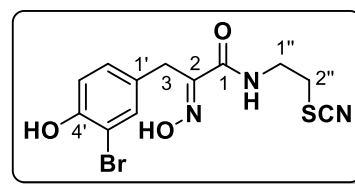
**LC-ESI-MS:** (pos.) 818.8 (berechnet für [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 818.8); (neg.) 816.8 (berechnet für [M-H]<sup>-</sup> *m/z* = 816.8).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3222, 2872, 1656, 1556, 1474, 1408, 1317, 1258, 997.

Die spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[195]</sup>

### Psammaplin B (245)<sup>32</sup>

In ein 10 mL Reaktionsgefäß wurde Psammaplin A (**244**, 24.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äq.) und K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (24.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt und in einem zweiphasigen Lösungsmittelgemisch aus EtOAc und H<sub>2</sub>O (1:1 v/v, 0.108 mL)



gelöst. Essigsäure (2.3 µL) wurde zugegeben und das dicht verschlossene Reaktionsgefäß auf 80 °C erhitzt. Nach 7 h wurde dem Reaktionsgemisch weiteres K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (3.0 Äq.) zugesetzt und nach 23 h wurden nochmals 1.5 Äq., sodass insgesamt 7.5 Äq. K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] eingesetzt wurden. Nach 79 h wurde das Reaktionsgemisch mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) verdünnt und mit EtOAc (3×15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesätt. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Titelverbindung wurde nach Reinigung

<sup>32</sup> Diese Verbindung wurde in Zusammenarbeit mit ██████████ synthetisiert.

des Rohprodukts mittels präparativer HPLC (MN C18HTec, iso29) als farbloses Lyophilisat erhalten.

**Ausbeute:** 3.405 mg (9.511 nmol, 26%), farbloses Lyophilisat.

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 7.37 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, H-2'), 7.07 (dd,  $J$  = 8.3, 2.2 Hz, 1H, H-6'), 6.76 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-5'), 3.79 (s, 2H, H-3), 3.62 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, H-1''), 3.14 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, H-2'').

**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 166.2 (C-1), 153.7 (C-4'), 152.8 (C-2), 134.5 (C-2'), 130.5 (C-1'), 130.4 (C-6'), 116.9 (C-5'), 113.3 (SCN), 110.4 (C-3'), 40.1 (C-1''), 34.1 (C-2''), 28.6 (C-3).

**HR-ESI-MS:** (pos.) gefunden für [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SNa]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 379.9668, berechnet  $m/z$  = 379.9675; gefunden für [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 395.9404, berechnet  $m/z$  = 395.9415.

**LC-ESI-MS:** (pos.) 358.0 (berechnet für [M+H]<sup>+</sup>  $m/z$  = 358.0).

**IR:**  $\bar{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3325, 2928, 2514, 2158, 1657, 1493, 1466, 1421, 1206, 996.

Die spektroskopischen Daten sind mit denen der Literatur in Einklang.<sup>[159]</sup>



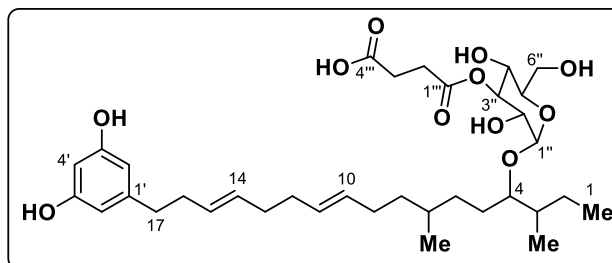
### 5.3 Analytische Daten der identifizierten Naturstoffe

#### Glykosylierte Alkylresorcinoside

Für eine Zuordnung der NMR-Signale sei auf Tabelle 5 am Ende dieses Kapitels verwiesen.

Verbindung **253**: Farbloses Öl, welches bei längerem Stehen braun wird.

**$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 324 K):**  $\delta$  [ppm] = 6.19 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 6.17 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 5.51–5.43 (m, 2H), 5.43–5.36 (m, 2H), 5.14 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.95 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 3.80–3.71 (m, 3H), 3.58 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 3.55–3.49 (m, 2H), 2.69–2.56 (m, 4H), 2.52–2.44 (m, 2H), 2.27–2.19 (m, 2H), 2.03–2.00 (m, 5H), 1.99–1.92 (m, 1H), 1.72–1.64 (m, 1H), 1.64–1.55 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 1H), 1.53–1.32 (m, 3H), 1.29–1.13 (m, 3H), 0.93–0.80 (m, 6H), 0.87 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).



**$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 324 K):**  $\delta$  [ppm] = 174.2, 173.3, 159.3, 145.2, 131.7, 131.1, 130.8, 130.5, 107.9, 101.3, 99.0, 83.3, 77.8, 73.7, 71.9, 69.9, 62.6, 39.1, 37.7, 37.0, 35.0,  $3 \times 33.5$ , 33.3, 30.8, 30.2, 29.7, 28.2, 26.3, 20.0, 14.9, 12.5.

**HR-ESI-MS:** (neg.) gefunden  $m/z = 649.3588$ , berechnet für  $[\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{O}_{11}-\text{H}]^-$   $m/z = 649.3593$ ; (pos.) gefunden  $m/z = 651.3749$ , berechnet für  $[\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{O}_{11}+\text{H}]^+$   $m/z = 651.3739$ .

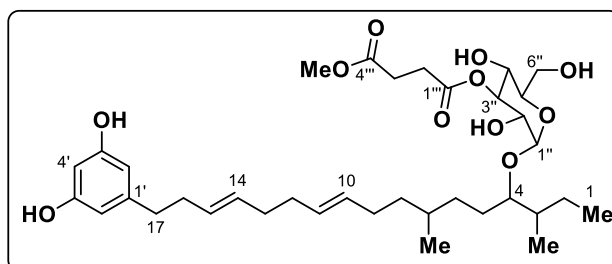
**LC-ESI-MS:** (neg.) gefunden  $m/z = 649.4$ , berechnet für  $[\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{O}_{11}-\text{H}]^-$   $m/z = 649.4$ ; (pos.) gefunden  $m/z = 673.4$ , berechnet für  $[\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{O}_{11}+\text{Na}]^+$   $m/z = 673.4$ .

**IR:**  $\bar{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3362, 2959, 2925, 2853, 1723, 1598, 1376, 1161, 1044.

**Spezifischer Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +47.5$  (1.2; MeOH).

Verbindung **254**: Farbloses Öl, welches bei längerem Stehen braun wird.

**$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 324 K):**  $\delta$  [ppm] = 7.85 (s, 2H), 6.20 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 6.18 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 5.49–5.45 (m, 2H), 5.44–5.41 (m, 2H), 5.13 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.96 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.84–3.70 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.61–3.54 (m, 2H), 3.51 (td,  $J = 9.6, 3.9$  Hz, 1H), 3.40–3.38 (s<sub>br</sub>, 1H), 3.12 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 2.68–2.64 (m, 2H), 2.64–2.58 (m, 2H), 2.55–2.45 (m, 2H), 2.28–2.22 (m, 2H), 2.04–2.02 (m, 5H), 2.02–1.94 (m, 1H), 1.74–1.66 (m, 1H), 1.66–1.58 (m, 2H), 1.56–1.49 (m, 1H), 1.49–1.34 (m, 3H), 1.31–1.24 (m, 1H), 1.24–1.16 (m, 2H), 0.97–0.91 (m, 6H), 0.89 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).



**$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 324 K):**  $\delta$  [ppm] = 173.6, 173.4, 159.6, 145.5, 132.0, 131.3, 131.0, 130.7, 108.1, 101.5, 99.3, 83.5, 78.1, 74.0, 72.2, 70.1, 62.9, 52.1, 39.3, 37.9, 37.2, 35.2,  $3 \times 33.7$ , 33.5, 31.0, 30.4, 30.0, 28.4, 26.5, 20.2, 15.1, 12.6.

**HR-ESI-MS:** (pos.) gefunden  $m/z = 665.3891$ , berechnet für  $[C_{36}H_{56}O_{11}+H]^+$   $m/z = 665.3895$ ; gefunden  $m/z = 687.3709$ , berechnet für  $[C_{36}H_{56}O_{11}+Na]^+$   $m/z = 687.3715$ , gefunden  $m/z = 703.3453$ , berechnet für  $[C_{36}H_{56}O_{11} + K]^+$   $m/z = 703.3454$ , gefunden  $m/z = 682.4158$  berechnet für  $[C_{36}H_{56}O_{11}+NH_4]^+$   $m/z = 682.4161$ .

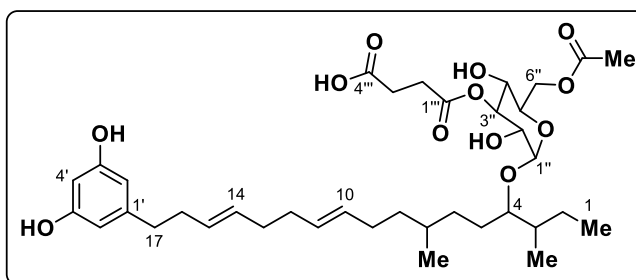
**LC-ESI-MS:** (neg.) gefunden  $m/z = 663.4$ , berechnet für  $[C_{36}H_{56}O_{11}-H]^-$   $m/z = 663.4$ ; (pos.) gefunden  $m/z = 665.3$ , berechnet für  $[C_{36}H_{56}O_{11}+H]^+$   $m/z = 665.4$ ; gefunden  $m/z = 687.4$ , berechnet für  $[C_{36}H_{56}O_{11}+Na]^+$   $m/z = 687.4$ .

**IR:**  $\bar{\nu} [cm^{-1}] = 3402, 2929, 1722, 160, 1452, 1359, 1161, 1072$ .

**Spezifischer Drehwert:**  $[\alpha]_D^{21} = +57.6$  (1.7; MeOH).

Verbindung **255:** Farbloses Öl, welches bei längerem Stehen braun wird.

**$^1H$  NMR (600 MHz,  $(CD_3)_2CO$ , 324 K):**  $\delta$  [ppm] = 6.19 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 6.18 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 5.52–5.44 (m, 2H), 5.45–5.33 (m, 2H), 5.13 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.95 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 11.8, 2.1$  Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J = 11.8, 6.2$  Hz, 1H), 3.97 (ddd,  $J = 10.0, 6.2, 2.1$  Hz, 1H), 3.58–3.52 (m, 2H), 3.50 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 2.69–2.59 (m, 4H), 2.49 (dd,  $J = 8.9, 6.7$  Hz, 2H), 2.28–2.21 (m, 2H), 2.05–2.01 (m, 5H), 2.01 (s, 3H), 2.00–1.94 (m, 1H), 1.74–1.67 (m, 1H), 1.67–1.57 (m, 2H), 1.55–1.48 (m, 1H), 1.48–1.44 (m, 1H), 1.45–1.33 (m, 2H), 1.34–1.25 (m, 1H), 1.27–1.15 (m, 2H), 0.98–0.91 (m, 6H), 0.89 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).



**$^{13}C$  NMR (151 MHz,  $(CD_3)_2CO$ , 324 K):**  $\delta$  [ppm] = 174.3, 173.3, 171.0, 159.4, 159.4, 145.1, 131.7, 131.0, 130.8, 130.5, 107.8, 101.3, 99.2, 83.8, 77.5, 71.8, 71.5, 69.9, 64.5, 39.1, 37.7, 36.9, 35.0, 3×33.5, 33.3, 30.8, 30.1, 29.9, 28.3, 26.3, 20.7, 20.0, 14.9, 12.4.

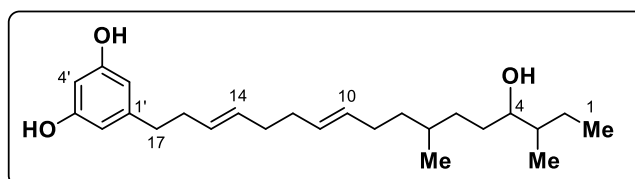
**HR-ESI-MS:** (neg.) gefunden  $m/z = 691.3696$ , berechnet für  $[C_{37}H_{56}O_{12}-H]^-$   $m/z = 691.3699$ .

**LC-ESI-MS:** (neg.) gefunden  $m/z = 691.4$ , berechnet für  $[C_{37}H_{56}O_{12}-H]^-$   $m/z = 691.4$ ; (pos.) gefunden  $m/z = 715.4$ , berechnet für  $[C_{37}H_{56}O_{12}+Na]^+$   $m/z = 715.4$ .

**IR:**  $\bar{\nu} [cm^{-1}] = 3382, 2959, 2927, 1721, 1594, 1456, 1375, 1248, 1164, 1044$ .

**Spezifischer Drehwert:**  $[\alpha]_D^{22} = +40.0$  (0.6; MeOH).

Verbindung **256:** Aglycon von **253**, farbloses Lyophilisat. **253** wurde für 3 h mit 1 M HCl(aq) (200  $\mu$ L) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit  $H_2O$



(500  $\mu$ L) verdünnt und mit EtOAc (5×500  $\mu$ L) extrahiert. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC (MN C18HTec, iso83) gereinigt und als farbloses Lyophilisat erhalten.

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 294 K):**  $\delta$  [ppm] = 6.24 (s, 2H, H-4, H-6), 6.18 (s, 1H, H-2), 5.46–5.36 (m, 2H, H-3', H-4'), 5.35–5.22 (m, 2H, H-7', H-8'), 3.56 (dt,  $J = 8.2, 4.3$  Hz, 1H, H-14'), 2.63 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, OH), 2.54 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H, H-1'), 2.32–2.22 (m, 2H, H-2'), 2.08–1.98 (m, 5H, H-5', H-6', H-9'A), 1.98–1.90 (m, 1H, H-9'B), 1.51–1.39 (m, 5H, H-11', H-13', H-15', H-16'A), 1.39–1.26 (m, 3H, H-10'A, H-12), 1.25–1.15 (m, 3H, H-10'B, H-12'), 0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, C-15'-CH<sub>3</sub>), 0.87 (dd,  $J = 13.0, 6.7$  Hz, 6H, C-11'-CH<sub>3</sub>, C-17').

**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 294 K):**  $\delta$  [ppm] = 157.1, (C-1, C-3), 145.1 (C-5), 131.2 (C-7'), 130.5 (C-4'), 129.8 (C-3'), 129.6 (C-8'), 107.9 (C-4, C-6), 100.4 (C-2), 76.0 (C-14'), 39.9 (C-15'), 36.9 (C-10'), 36.0 (C-1'), 33.9 (C-2'), 33.6 (C-12'), 32.6 + 32.4 (C-5' + C-6'), 32.1 (C-11'), 31.6 (C-13'), 30.2 (C-9'), 26.2 (C-16'), 19.4 (C-11'-CH<sub>3</sub>), 13.3 (C15'-CH<sub>3</sub>), 12.0 (C-17').

**LC-ESI-MS:** (neg.) gefunden  $m/z = 387.3$ , berechnet für [C<sub>37</sub>H<sub>56</sub>O<sub>12</sub>-H]<sup>-</sup>  $m/z = 387.3$ .

**HR-ESI-MS:** (neg.) gefunden  $m/z = 387.2915$ , berechnet für [C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>-H]<sup>-</sup>  $m/z = 387.2905$ .

**Spezifischer Drehwert:**  $[\alpha]_D^{21} = -5.0$  (0.6; CHCl<sub>3</sub>).

**Tabelle 5** –  $^1\text{H}$ (600 MHz)- und  $^{13}\text{C}$ (151 MHz)-Daten für **253–255** in  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  bei 324 K.

253			254			255		
Pos.	$\delta_H$ (ppm), Typ	$\delta_C$ (ppm)	Pos.	$\delta_H$ (ppm), Typ	$\delta_C$ (ppm)	Pos.	$\delta_H$ (ppm), Typ	$\delta_C$ (ppm)
1	0.93–0.89 (m)	12.5	1	0.97–0.91 (m)	12.6	1	0.98–0.91 (m)	14.9
2	1.64–1.55 (m)	26.3	2	1.66–1.58 (m)	26.5	2	1.67–1.57 (m)	26.3
3	1.29–1.13 (m)	39.1	3	1.24–1.16 (m)	39.3	3	1.27–1.15 (m)	39.1
3-CH <sub>3</sub>	0.93–0.80 (m)	14.9	3-CH <sub>3</sub>	0.97–0.91 (m)	15.1	3-CH <sub>3</sub>	0.98–0.91 (m)	12.4
4	3.55–3.49 (m)	83.3	4	3.61–3.54 (m)	83.5	4	3.58–3.52 (m)	83.8
5	1.64–1.55 (m)	28.2	5	1.66–1.58 (m)	28.4	5	1.67–1.57 (m)	28.3
	1.54–1.46 (m)			1.56–1.49 (m)			1.55–1.48 (m)	
6	1.45–1.32 (m)	33.5	6	1.49–1.34 (m)	33.7	6	1.45–1.33 (m)	33.5
	1.29–1.13 (m)	(links)		1.31–1.24 (m)	(links)		1.34–1.25 (m)	
7	1.45–1.32 (m)	33.3	7	1.49–1.34 (m)	33.5	7	1.48–1.44 (m)	33.3
7-CH <sub>3</sub>	0.87 (d, $J = 6.5$ Hz)	20.0	7-CH <sub>3</sub>	0.89 (d, $J = 6.5$ Hz)	20.2	7-CH <sub>3</sub>	0.89 (d, $J = 6.5$ Hz)	20.0
8	1.45–1.32 (m)	37.7	8	1.49–1.34 (m)	37.9	8	1.45–1.33 (m)	37.7
	1.29–1.13 (m)			1.24–1.16 (m)			1.27–1.15 (m)	
9	2.03–2.00 (m)	30.8	9	2.04–2.02 (m)	31.0	9	2.05–2.01 (m)	30.8
	1.99–1.92 (m)			2.02–1.94 (m)			2.00–1.94 (m)	
10	5.43–5.36 (m)	131.7	10	5.44–5.41 (m)	132.0	10	5.45–5.33 (m)	131.7
11	5.43–5.36 (m)	130.5	11	5.44–5.41 (m)	130.7	11	5.45–5.33 (m)	130.5
12	2.03–2.00 (m)	33.5	12	2.04–2.02 (m)	33.7	12	2.05–2.01 (m)	33.5
		(rechts)			(rechts)			
13	2.03–2.00 (m)	33.5	13	2.04–2.02 (m)	33.7	13	2.05–2.01 (m)	33.5
		(rechts)			(rechts)			
14	5.51–5.43 (m)	131.1	14	5.49–5.45 (m)	131.3	14	5.52–5.44 (m)	131.0
15	5.51–5.43 (m)	130.8	15	5.49–5.45 (m)	131.0	15	5.52–5.44 (m)	130.8
16	2.27–2.19 (m)	35.0	16	2.28–2.22 (m)	35.2	16	2.28–2.21 (m)	35.0
17	2.52–2.44 (m)	37.0	17	2.55–2.45 (m)	37.2	17	2.49 (dd, $J = 8.9, 6.7$ Hz)	36.9
1'		145.2	1'		145.5	1'		145.1
2'+6'	6.19 (d, $J = 2.2$ Hz)	107.9	2'+6'	6.20 (d, $J = 2.2$ Hz)	108.1	2'+6'	6.19 (d, $J = 2.2$ Hz)	107.8
3'+5'		159.3	3'+5'		159.6	3'+5'		159.4
3'+5'-OH	nicht beobachtet		3'+5'-OH	7.85 (s, 2H)		3'+5'-OH	nicht beobachtet	
4'	6.17 (t, $J = 2.2$ Hz)	101.3	4'	6.18 (t, $J = 2.2$ Hz)	101.5	4'	6.18 (d, $J = 2.2$ Hz)	101.3
1''	4.95 (d, $J = 3.8$ Hz)	99.0	2''	4.96 (d, $J = 3.9$ Hz)	99.3	2''	4.95 (d, $J = 3.9$ Hz)	99.2
2''	3.55–3.49 (m)	71.9	3''	3.51 (td, $J = 9.6, 3.9$ Hz)	72.2	3''	3.58–3.52 (m)	71.8
2''-OH	nicht beobachtet		3''-OH	3.12 (d, $J = 9.4$ Hz)		3''-OH	nicht beobachtet	
3''	5.14 (t, $J = 9.4$ Hz)	77.8	4''	5.13 (t, $J = 9.2$ Hz)	78.1	4''	5.13 (t, $J = 9.6$ Hz)	77.5
4''	3.58 (t, $J = 9.4$ Hz)	69.9	5''	3.61–3.54 (m)	70.1	5''	3.50 (t, $J = 9.6$ Hz)	69.9
4''-OH	nicht beobachtet		5''-OH	4.23 (d, $J = 5.3$ Hz)		5''-OH	nicht beobachtet	
5''	3.80–3.71 (m)	73.7	6''	3.84–3.70 (m)	74.0	6''	3.97 (ddd, $J = 10.0, 6.2, 2.1$ Hz)	71.5
6''	3.80–3.71 (m)	62.6	7''	3.84–3.70 (m)	62.9	7''	4.36 (dd, $J = 11.8, 2.1$ Hz)	64.5
6''-OH	nicht beobachtet		7''-OH	3.40–3.38 (s <sub>br</sub> )		7''-OH	4.19 (dd, $J = 11.8, 6.2$ Hz)	
1'''		173.3	1'''		173.4	1'''	nicht beobachtet	173.3
2'''	2.69–2.56 (m)	30.2	2'''	2.64–2.58 (m)	30.0	2'''	2.69–2.59 (m)	29.9
3'''	2.69–2.56 (m)	29.7	3'''	2.68–2.64 (m)	30.4	3'''	2.69–2.59 (m)	30.1

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, Wiley, **2002**.
- [2] S. M. Colegate, R. J. Molyneux, *Bioactive Natural Products: Detection, Isolation, and Structural Determination, Second Edition*, CRC Press, **2007**.
- [3] a) S. Bernardini, A. Tiezzi, V. Laghezza Masci, E. Ovidi, *Nat. Prod. Res.* **2018**, *32*, 1926-1950; b) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770-803.
- [4] a) J. Lietava, *J. Ethnopharmacol.* **1992**, *35*, 263-266; b) R. S. Solecki, *Science* **1975**, *190*, 880-881.
- [5] Sertuerner, *Ann Phys.* **1817**, *55*, 56-89.
- [6] a) J. Drews, *Science* **2000**, *287*, 1960-1964; b) A. S. Pina, A. Hussain, A. C. A. Roque, in *Ligand-Macromolecular Interactions in Drug Discovery: Methods and Protocols* (Ed.: A. C. A. Roque), Humana Press, Totowa, NJ, **2010**, pp. 3-12.
- [7] a) P. J. Pelletier, *Analyse chimique des quinquina*, L. Colas, Paris, **1821**; b) P. J. Pelletier, J.-B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1820**, *15*.
- [8] A. Niemann, *Arch. Pharm.* **1860**, *153*, 129-155.
- [9] J. M. Gulland, R. Robinson, *Mem Proc Manchester Lit Phil Soc* **1925**, *69*, 79-86.
- [10] P. Rabe, *Liebigs Ann. Chem.* **1909**, *365*, 353-365.
- [11] R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1534-1553.
- [12] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1380-1393.
- [13] H. H. Salter, *On Asthma: its Pathology and Treatment: Beilage zur Zeitschrift "The medical News."*, Blanchard, **1864**.
- [14] a) H. Dale, *Br. Med. J.* **1948**, *2*, 451-455; b) H. Dale, *Edinb. Med. J.* **1938**, *45*, 461.
- [15] a) O. Loewi, *Pfluegers Arch. Gesamte Physiol. Menschen Tiere* **1921**, *189*, 239-242; b) O. Loewi, *Pfluegers Arch. Gesamte Physiol. Menschen Tiere* **1936**, *237*, 504-514.
- [16] A. Fleming, *Brit. J. Exp. Path.* **1929**, *10*, 226.
- [17] a) M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327; b) M. C. Wani, M. E. Wall, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1364-1367.
- [18] a) G. M. Cragg, S. A. Schepartz, M. Suffness, M. R. Grever, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1657-1668; b) J. Gallego-Jara, G. Lozano-Terol, R. A. Sola-Martínez, M. Cánovas-Díaz, T. de Diego Puente, *Molecules* **2020**, *25*, 5986.
- [19] R. H. Baltz, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *33*, 507-513.
- [20] D. W. Cushman, M. A. Ondetti, E. M. Gordon, S. Natarajan, D. S. Karanewsky, J. Krapcho, E. W. Petrillo, Jr., *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1987**, *10*.
- [21] J. W.-H. Li, J. C. Vederas, *Science* **2009**, *325*, 161-165.
- [22] A. G. Atanasov, S. B. Zotchev, V. M. Dirsch, I. E. Orhan, M. Banach, J. M. Rollinger, D. Barreca, W. Weckwerth, R. Bauer, E. A. Bayer, M. Majeed, A. Bishayee, V. Bochkov, G. K. Bonn, N. Braidy, F. Bucar, A. Cifuentes, G. D'Onofrio, M. Bodkin, M. Diederich, A. T. Dinkova-Kostova, T. Efferth, K. El Bairi, N. Arkells, T.-P. Fan, B. L. Fiebich, M. Freissmuth, M. I. Georgiev, S. Gibbons, K. M. Godfrey, C. W. Gruber, J. Heer, L. A. Huber, E. Ibanez, A. Kijjoo, A. K. Kiss, A. Lu, F. A. Macias, M. J. S. Miller, A. Mocan, R. Müller, F. Nicoletti, G. Perry, V. Pittalà, L. Rastrelli, M. Ristow, G. L. Russo, A. S. Silva, D. Schuster, H. Sheridan, K. Skalicka-Woźniak, L. Skaltsounis, E. Sobarzo-Sánchez, D. S. Brecht, H. Stuppner, A. Sureda, N. T. Tzvetkov, R. A. Vacca, B. B. Aggarwal, M. Battino, F. Giampieri, M. Wink, J.-L. Wolfender, J. Xiao, A. W. K. Yeung, G. Lizard, M. A. Popp, M. Heinrich, I. Berindan-Neagoe, M. Stadler, M. Daglia, R. Verpoorte, C. T.

- Supuran, T. the International Natural Product Sciences, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2021**, *20*, 200-216.
- [23] S. Berger, D. Sicker, *Classics in Spectroscopy: Isolation and Structure Elucidation of Natural Products*, Wiley, **2009**.
- [24] G. Klebe, *Wirkstoffdesign: Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen*, Spektrum Akademischer Verlag, **2009**.
- [25] a) B. Shen, *Cell* **2015**, *163*, 1297-1300; b) F. E. Koehn, G. T. Carter, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 206-220; c) C. W. Coley, N. S. Eyke, K. F. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 22858-22893; d) C. W. Coley, N. S. Eyke, K. F. Jensen, *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 23054-23091.
- [26] a) E. M. Molloy, C. Hertweck, *Curr. Opin. Microbiol.* **2017**, *39*, 121-127; b) D. Newman, *F1000Research* **2017**, *6*; c) S. R. Vartoukian, R. M. Palmer, W. G. Wade, *FEMS Microbiol. Lett.* **2010**, *309*, 1-7.
- [27] a) C.-R. Prüll, *Med. Hist.* **2003**, *47*, 332-356; b) F. Himmelweit, *The Collected Papers of Paul Ehrlich: in Four Volumes Including a Complete Bibliography*, Elsevier Science, **2017**.
- [28] R. P. Ahlquist, *Am. J. Physiol. Leg. Content* **1948**, *153*, 586-600.
- [29] a) I. Gashaw, P. Ellinghaus, A. Sommer, K. Asadullah, *Drug Discov. Today* **2012**, *17*, S24-S30; b) Y. Landry, J.-P. Gies, *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2008**, *22*, 1-18.
- [30] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985-2993.
- [31] a) D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1958**, *44*, 98-104; b) D. E. Koshland, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2468-2472; c) D. E. Koshland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *33*, 2375-2378.
- [32] L. Maveyraud, L. Mourey, *Molecules* **2020**, *25*, 1030.
- [33] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, G. J. Gatto jr, L. Stryer, in *Stryer Biochemie* (Eds.: J. M. Berg, J. L. Tymoczko, G. J. Gatto jr, L. Stryer), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2018**, pp. 255-297.
- [34] L. Boike, N. J. Henning, D. K. Nomura, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2022**.
- [35] L. Tóth, L. Muszbek, I. Komáromi, *J. Mol. Graph.* **2013**, *40*, 99-109.
- [36] X. Du, Y. Li, Y.-L. Xia, S.-M. Ai, J. Liang, P. Sang, X.-L. Ji, S.-Q. Liu, *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 144.
- [37] G. Klebe, H.-J. Böhm, *J. Recept. Signal Transduct.* **1997**, *17*, 459-473.
- [38] J. P. Overington, B. Al-Lazikani, A. L. Hopkins, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, *5*, 993-996.
- [39] J. G. Moffat, F. Vincent, J. A. Lee, J. Eder, M. Prunotto, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2017**, *16*, 531-543.
- [40] R. L. Davis, *iScience* **2020**, *23*, 101487.
- [41] S. G. Dahl, I. Sylte, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2005**, *96*, 151-155.
- [42] T. N. K. Raju, *Lancet.* **2000**, *355*, 1022.
- [43] J. K. Aronson, A. R. Green, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2020**, *86*, 2114-2122.
- [44] I. V. Korendovych, in *Protein Engineering: Methods and Protocols* (Eds.: U. T. Bornscheuer, M. Höhne), Springer New York, New York, NY, **2018**, pp. 15-23.
- [45] I. Khanna, *Drug Discov. Today* **2012**, *17*, 1088-1102.
- [46] L. B. G. de Morveau, J. L. Gay-Lussac, F. Arago, M. E. Chevreul, M. Berthelot, É. É. N. Mascart, A. Haller, *Annales de chimie et de physique*, Masson., **1833**.
- [47] J. B. Sumner, in *A Source Book in Chemistry, 1900-1950* (Ed.: M. L. Henry), Harvard University Press, Cambridge, MA and London, England, **2013**, pp. 322-327.

- [48] a) M. Schenone, V. Dančik, B. K. Wagner, P. A. Clemons, *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 232-240; b) S. Ziegler, V. Pries, C. Hedberg, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2744-2792; c) S. Ziegler, V. Pries, C. Hedberg, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2808-2859.
- [49] L. S. Lerman, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1953**, *39*, 232-236.
- [50] C. R. Lowe, in *Advances in Molecular and Cell Biology, Vol. 15* (Eds.: E. E. Bittar, B. Danielsson, L. Bülow), Elsevier, **1996**, pp. 513-522.
- [51] M. Wilchek, I. Chaiken, in *Affinity Chromatography: Methods and Protocols* (Eds.: P. Bailon, G. K. Ehrlich, W.-J. Fung, W. Berthold), Humana Press, Totowa, NJ, **2000**, pp. 1-6.
- [52] Z. Deng, N.-K. Wong, Z. Guo, K. Zou, Y. Xiao, Y. Zhou, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4194-4197.
- [53] a) V. Hong, S. I. Presolski, C. Ma, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9879-9883; b) V. Hong, S. I. Presolski, C. Ma, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 10036-10067.
- [54] J.-N. Rybak, S. B. Scheurer, D. Neri, G. Elia, *Proteomics* **2004**, *4*, 2296-2299.
- [55] J. Tillotson, B. P. Bashyal, M. Kang, T. Shi, F. De La Cruz, A. A. L. Gunatilaka, E. Chapman, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5918-5921.
- [56] J.-P. Renaud, C.-w. Chung, U. H. Danielson, U. Egner, M. Hennig, R. E. Hubbard, H. Nar, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2016**, *15*, 679-698.
- [57] E. Smith, I. Collins, *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 159-183.
- [58] A. Singh, E. R. Thornton, F. H. Westheimer, *J. Biol. Chem.* **1962**, *237*, PC3006-PC3008.
- [59] S. A. Fleming, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12479-12520.
- [60] A. Walrant, E. Sachon, *Bioconjugate Chem.* **2021**, *32*, 1503-1514.
- [61] M. S. Rizk, X. Shi, M. S. Platz, *Biochemistry* **2006**, *45*, 543-551.
- [62] G. Dorman, G. D. Prestwich, *Biochemistry* **1994**, *33*, 5661-5673.
- [63] S. F. Musolino, Z. Pei, L. Bi, G. A. DiLabio, J. E. Wulff, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 12138-12148.
- [64] a) J. Brunner, H. Senn, F. M. Richards, *J. Biol. Chem.* **1980**, *255*, 3313-3318; b) M. Hashimoto, Y. Hatanaka, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2513-2523.
- [65] a) J. T. Bush, L. J. Walport, J. F. McGouran, I. K. H. Leung, G. Berridge, S. S. van Berkel, A. Basak, B. M. Kessler, C. J. Schofield, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4115-4120; b) K. Sakurai, S. Ozawa, R. Yamada, T. Yasui, S. Mizuno, *ChemBioChem* **2014**, *15*, 1399-1403; c) J. J. Tate, J. Persinger, B. Bartholomew, *Nucleic Acids Res.* **1998**, *26*, 1421-1426; d) P. J. A. WEBER, A. G. BECK-SICKINGER, *J. Pept. Res.* **1997**, *49*, 375-383.
- [66] S.-Y. Han, S. H. Choi, M. H. Kim, W. G. Lee, S. H. Kim, Y. K. Min, B. T. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2915-2919.
- [67] M. S. T. Gonçalves, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 190-212.
- [68] D. M. Chudakov, M. V. Matz, S. Lukyanov, K. A. Lukyanov, *Physiol. Rev.* **2010**, *90*, 1103-1163.
- [69] W.-Y. Leung, C.-Y. Cheung, S. Yue, **2015**.
- [70] a) P.-T. Chou, Y. Chi, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 380-395; b) Q. Zhao, M. Yu, L. Shi, S. Liu, C. Li, M. Shi, Z. Zhou, C. Huang, F. Li, *Organometallics* **2010**, *29*, 1085-1091.
- [71] Y. You, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2013**, *17*, 699-707.
- [72] Y. Chi, P.-T. Chou, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1421-1431.
- [73] L. Flamigni, A. Barbieri, C. Sabatini, B. Ventura, F. Barigelletti, in *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds II* (Eds.: V. Balzani, S. Campagna), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2007**, pp. 143-203.

- [74] Y. You, W. Nam, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7061-7084.
- [75] J. C. Koziar, D. O. Cowan, *Accounts of Chemical Research* **1978**, *11*, 334-341.
- [76] G. J. Hedley, A. Ruseckas, I. D. W. Samuel, *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 8961-8968.
- [77] a) S. DiLuzio, V. Mdluli, T. U. Connell, J. Lewis, V. VanBenschoten, S. Bernhard, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 1179-1194; b) J.-H. Kim, S.-Y. Kim, Y.-J. Cho, H.-J. Son, D. W. Cho, S. O. Kang, *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122*, 4029-4036.
- [78] S. Lee, W.-S. Han, *Inorg. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2396-2422.
- [79] a) X. Wang, M. Zhu, F. Gao, W. Wei, Y. Qian, H.-K. Liu, J. Zhao, *J. Inorg. Biochem.* **2018**, *180*, 179-185; b) X.-Y. Wang, A. Kimyonok, M. Weck, *Chem. Commun.* **2006**, 3933-3935.
- [80] a) V. N. Kozhevnikov, M. E. Deary, T. Mantso, M. I. Panayiotidis, M. T. Sims, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 14283-14286; b) K. K.-W. Lo, B. T.-N. Chan, H.-W. Liu, K. Y. Zhang, S. P.-Y. Li, T. S.-M. Tang, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4271-4273.
- [81] K. K.-W. Lo, J. S.-Y. Lau, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 700-709.
- [82] M. Yu, Q. Zhao, L. Shi, F. Li, Z. Zhou, H. Yang, T. Yi, C. Huang, *Chem. Commun.* **2008**, 2115-2117.
- [83] L. Hua-Wei, K. Y. Zhang, W. H.-T. Law, K. K.-W. Lo, *Organometallics* **2010**, *29*, 3474-3476.
- [84] W. Shen, H. Mao, Q. Huang, J. Dong, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 747-777.
- [85] A. Schirmer, J. Kennedy, S. Murli, R. Reid, D. V. Santi, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 4234-4239.
- [86] a) D. C. Aldridge, S. Galt, D. Giles, W. B. Turner, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1623-1627; b) A. H. Aly, A. Debbab, C. Clements, R. Edrada-Ebel, B. Orlikova, M. Diederich, V. Wray, W. Lin, P. Proksch, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 414-421; c) W. Ebrahim, A. H. Aly, A. Mándi, F. Totzke, M. H. G. Kubbutat, V. Wray, W.-H. Lin, H. Dai, P. Proksch, T. Kurtán, A. Debbab, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3476-3484; d) G. Erkel, H. Belahmer, A. Serwe, T. Anke, H. Kunz, H. Kolshorn, J. Liermann, T. Opatz, *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 285-290; e) K.-K. Li, Y.-J. Lu, X.-H. Song, Z.-G. She, X.-W. Wu, L.-K. An, C.-X. Ye, Y.-C. Lin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3326-3328; f) P.-C. Lin, Y.-Z. Wu, T.-W. Bao, Y.-N. Wang, X.-Y. Shang, S. Lin, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2018**, *20*, 1093-1100; g) E. J. Mejia, S. T. Loveridge, G. Stepan, A. Tsai, G. S. Jones, T. Barnes, K. N. White, M. Drašković, K. Tenney, M. Tsiang, R. Geleziunas, T. Cihlar, N. Pagratis, Y. Tian, H. Yu, P. Crews, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 618-624; h) L.-H. Meng, X.-M. Li, C.-T. Lv, C.-S. Li, G.-M. Xu, C.-G. Huang, B.-G. Wang, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 2145-2149; i) H. D. Munro, O. C. Musgrave, R. Templeton, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 947-948; j) M. S. R. Nair, S. T. Carey, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2011-2012; k) J. Richter, L. P. Sandjo, J. C. Liermann, T. Opatz, G. Erkel, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 556-563; l) M. Stob, R. S. Baldwin, J. Tuite, F. N. Andrews, K. G. Gillette, *Nature* **1962**, *196*, 1318-1318; m) S. Sultan, L. Sun, J. W. Blunt, A. L. J. Cole, M. H. G. Munro, K. Ramasamy, J.-F. F. Weber, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 453-455.
- [87] a) Y. Xu, T. Zhou, S. Zhang, L.-J. Xuan, J. Zhan, I. Molnár, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10783-10791; b) Y. Xu, T. Zhou, Z. Zhou, S. Su, S. A. Roberts, W. R. Montfort, J. Zeng, M. Chen, W. Zhang, M. Lin, J. Zhan, I. Molnár, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2013**, *110*, 5398-5403.
- [88] W. A. Ayer, S. P. Lee, A. Tsuneda, Y. Hiratsuka, *Can. J. Microbiol.* **1980**, *26*, 766-773.
- [89] M. Nishino, J. W. Choy, N. N. Gushwa, J. A. Osés-Prieto, K. Koupparis, A. L. Burlingame, A. R. Renslo, J. H. McKerrow, J. Taunton, *eLife* **2013**, *2*, e00712.



- [90] P. Delmotte, J. Delmotte-Plaquee, *Nature* **1953**, *171*, 344-344.
- [91] N. Winssinger, S. Barluenga, *Chem. Commun.* **2007**, 22-36.
- [92] a) A. Świzdor, A. Panek, P. Ostrowska, *Microb. Cell Factories* **2018**, *17*, 100; b) J. Tauber, M. Rohr, T. Walter, D. Schollmeyer, K. Rahn-Hotze, G. Erkel, T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3695-3698.
- [93] a) Y.-H. Chooi, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9933-9953; b) H. Zhou, K. Qiao, Z. Gao, J. C. Vederas, Y. Tang, *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 41412-41421; c) Y. Xu, T. Zhou, S. Zhang, P. Espinosa-Artiles, L. Wang, W. Zhang, M. Lin, A. A. L. Gunatilaka, J. Zhan, I. Molnár, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2014**, *111*, 12354-12359; d) Y. Xu, P. Espinosa-Artiles, V. Schubert, Y.-m. Xu, W. Zhang, M. Lin, A. A. L. Gunatilaka, R. Süßmuth, I. Molnár, *Appl. Environ. Microbiol.* **2013**, *79*, 2038-2047; e) Y. Xu, P. Espinosa-Artiles, V. Schubert, Y.-m. Xu, W. Zhang, M. Lin, A. A. L. Gunatilaka, R. Süßmuth, I. n. Molnár, *Appl. Environ. Microbiol.* **2013**, *79*, 2038-2047.
- [94] a) H. Raistrick, F. A. H. Rice, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 3069-3070; b) R. Schor, R. Cox, *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 230-256.
- [95] O. C. Musgrave, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4301-4305.
- [96] A. Birch, O. Musgrave, R. Rickards, H. Smith, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3146-3152.
- [97] A. Kobayashi, T. Hino, S. Yata, T. J. Itoh, H. Sato, K. Kawazu, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 3119-3123.
- [98] J. He, E. M. K. Wijeratne, B. P. Bashyal, J. Zhan, C. J. Seliga, M. X. Liu, E. E. Pierson, L. S. Pierson, H. D. VanEtten, A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1985-1991.
- [99] L. Whitesell, R. Bagatell, R. Falsey, *Curr. Cancer Drug Targets* **2003**, *3*, 349-358.
- [100] F. H. Schopf, M. M. Biebl, J. Buchner, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2017**, *18*, 345-360.
- [101] Q. Zhao, Y. Bi, J. Zhong, X. Li, J. Guo, Y.-x. Liu, L.-r. Pan, Y. Tan, Z.-s. Deng, X.-j. Yu, *Acta Pharmacol. Sin.* **2021**, *42*, 791-800.
- [102] C. G. Kumar, P. Mongolla, P. Sujitha, J. Joseph, K. S. Babu, G. Suresh, K. V. S. Ramakrishna, U. Purushotham, G. N. Sastry, A. Kamal, *SpringerPlus* **2013**, *2*, 122.
- [103] Y. Yao, M. Hausding, G. Erkel, T. Anke, U. Förstermann, H. Kleinert, *Mol. Pharmacol.* **2003**, *63*, 383-391.
- [104] Y.-H. Wu, Z.-H. Zhang, Y. Zhong, J.-J. Huang, X.-X. Li, J.-Y. Jiang, Y.-Y. Deng, L.-H. Zhang, F. He, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 40015-40019.
- [105] K.-D. Kröncke, K. Fehsel, V. Kolb-Bachofen, *Clin. Exp. Immunol.* **2001**, *113*, 147-156.
- [106] N. Schmidt, J. Art, I. Forsch, A. Werner, G. Erkel, M. Jung, S. Horke, H. Kleinert, A. Pautz, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2012**, *343*, 106-114.
- [107] H. H. Walford, T. A. Doherty, *JAK-STAT* **2013**, *2*, e25301.
- [108] R. Roskoski, *Pharmacol. Res.* **2016**, *111*, 784-803.
- [109] K. Rudolph, A. Serwe, G. Erkel, *Cytokine* **2013**, *61*, 285-296.
- [110] S. H. Wrzesinski, Y. Y. Wan, R. A. Flavell, *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 5262-5270.
- [111] J. Tauber, M. Rohr, T. Walter, G. Erkel, T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7813-7821.
- [112] J. Tauber, K. Rudolph, M. Rohr, G. Erkel, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3587-3608.
- [113] J. Henke, G. Erkel, C. Brochhausen, H. Kleinert, A. Schwarting, J. Menke, A. Pautz, *Kidney Int.* **2014**, *86*, 780-789.
- [114] a) A. D. McNaught, A. Wilkinson, *Compendium of Chemical Terminology: IUPAC Recommendations (the "Gold Book")*, Blackwell Science, Oxford, **1997**; b) A. Parenty,

- X. Moreau, J. M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911-939; c) K. B. Wiberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 312-322; d) K. B. Wiberg, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 312-322.
- [115] a) P. M. Baker, B. W. Bycroft, J. C. Roberts, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1913-1915; b) H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 3039-3044.
- [116] a) K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, F. Sarabia, D. Vourloumis, Y. He, H. Vallberg, M. R. V. Finlay, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7974-7991; b) E. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614-5616; c) M. Dieckmann, M. Kretschmer, P. Li, S. Rudolph, D. Herkommer, D. Menche, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5667-5670; d) M. Dieckmann, M. Kretschmer, P. Li, S. Rudolph, D. Herkommer, D. Menche, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5765-5768.
- [117] H. H. Wasserman, R. J. Gambale, M. J. Pulwer, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4059-4067.
- [118] S. Elzner, D. Schmidt, D. Schollmeyer, G. Erkel, T. Anke, H. Kleinert, U. Förstermann, H. Kunz, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 924-939.
- [119] a) T. Miyagi, S. Kuwahara, *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2007**, *71*, 1592-1594; b) D. K. Mohapatra, H. Rahaman, R. Pal, M. K. Gurjar, *Synlett* **2008**, *2008*, 1801-1804; c) P. Persich, J. Llaveria, R. Lhermet, T. de Haro, R. Stade, A. Kondoh, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13047-13058; d) S. R. Allu, S. Banne, J. Jiang, N. Qi, J. Guo, Y. He, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7227-7237.
- [120] U. K. Tambar, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5340-5341.
- [121] P. M. Tadross, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1612-1614.
- [122] S. Elzner, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2005**.
- [123] C. Ehrlich, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2011**.
- [124] J. Tauber, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2015**.
- [125] Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011-1013.
- [126] C. Weber, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2020**.
- [127] C. Weber, N. Vierengel, T. Walter, T. Behrendt, T. Lucas, G. Erkel, T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5906-5917.
- [128] J. M. Walker, *The Protein Protocols Handbook*, Humana Press, **2009**.
- [129] J.-L. Giner, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5457-5459.
- [130] a) B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-524; b) B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557.
- [131] Y. Shi, K. E. Roth, S. D. Ramgren, S. A. Blum, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18022-18023.
- [132] a) H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 71-72; b) H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 49-50.
- [133] N. Vierengel, Master-Thesis, Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Mainz), **2018**.
- [134] X. Liu, H. Nie, L. Yao, R. Jiang, W. Chen, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 16882-16885.
- [135] M. Urh, D. Simpson, K. Zhao, in *Methods Enzymol.*, Vol. 463 (Eds.: R. R. Burgess, M. P. Deutscher), Academic Press, **2009**, pp. 417-438.
- [136] a) S. Basu, B. Ellinger, S. Rizzo, C. Deraeve, M. Schürmann, H. Preut, H.-D. Arndt, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2011**, *108*, 6805-6810; b) T. Knoth, K. Warburg, C. Katzka, A. Rai, A. Wolf, A. Brockmeyer, P. Janning, T. F. Reubold, S. Eschenburg, D. J. Manstein, K. Hübel, M. Kaiser, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7240-7245; c) T. Knoth, K. Warburg, C. Katzka, A. Rai, A. Wolf, A. Brockmeyer, P. Janning, T. F. Reubold, S. Eschenburg, D. J. Manstein, K. Hübel, M. Kaiser, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7376-7381.
- [137] J. C. Jewett, C. R. Bertozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1272-1279.

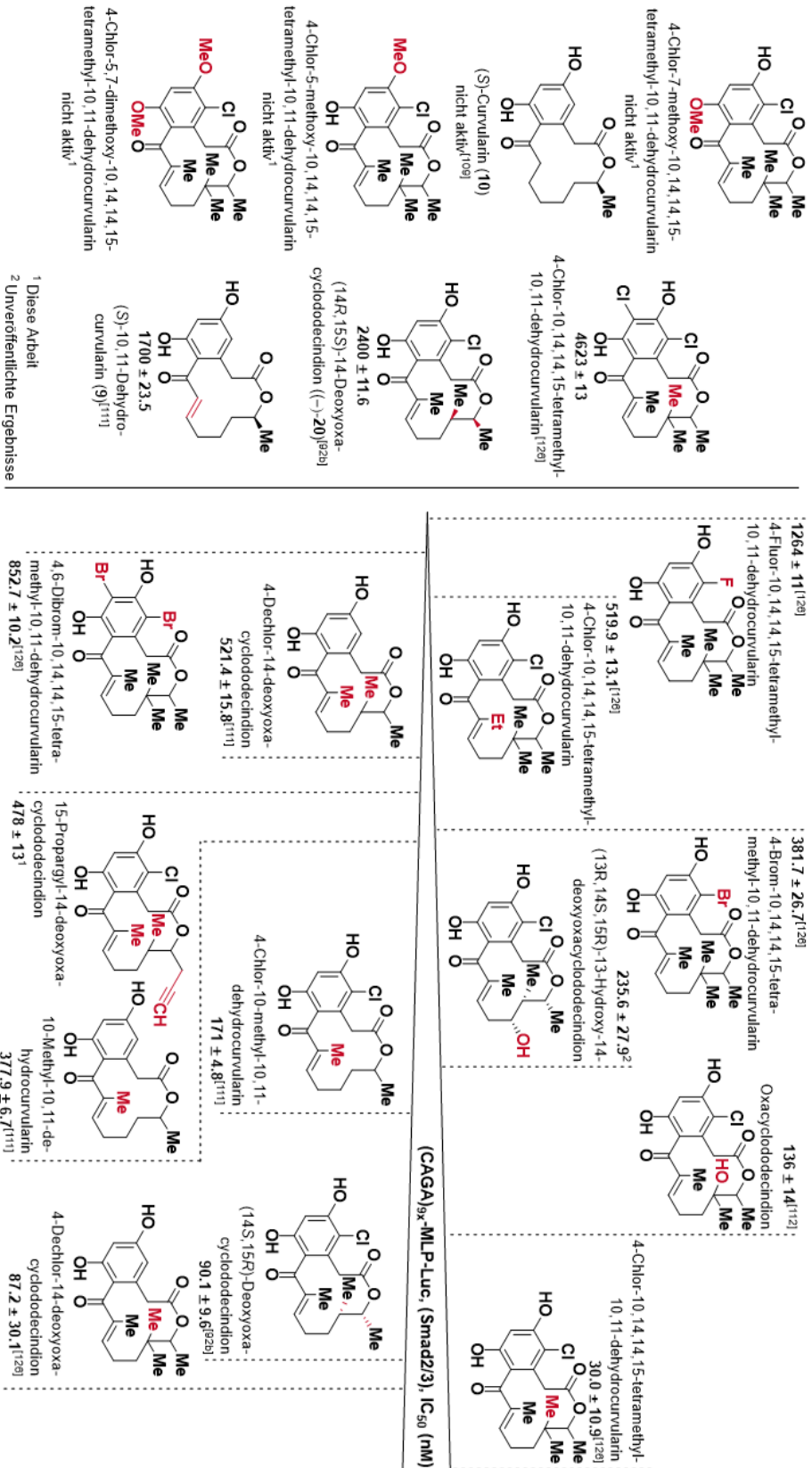
- [138] P. A. Jackson, J. C. Widen, D. A. Harki, K. M. Brummond, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 839-885.
- [139] T. Yang, Z. Liu, X. D. Li, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1011-1017.
- [140] W. Tang, M. L. Becker, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7013-7039.
- [141] T. Tomohiro, A. Yamamoto, Y. Tatsumi, Y. Hatanaka, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11551-11553.
- [142] a) M. Rusch, T. J. Zimmermann, M. Bürger, F. J. Dekker, K. Görmer, G. Triola, A. Brockmeyer, P. Janning, T. Böttcher, S. A. Sieber, I. R. Vetter, C. Hedberg, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9838-9842; b) M. Rusch, T. J. Zimmermann, M. Bürger, F. J. Dekker, K. Görmer, G. Triola, A. Brockmeyer, P. Janning, T. Böttcher, S. A. Sieber, I. R. Vetter, C. Hedberg, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10012-10016; c) M. H. Kunzmann, I. Staub, T. Böttcher, S. A. Sieber, *Biochemistry* **2011**, *50*, 910-916.
- [143] F. Gug, N. Oumata, D. Tribouillard-Tanvier, C. Voisset, N. Desban, S. Bach, M. Blondel, H. Galons, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 279-288.
- [144] H. Waldmann, H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, *1983*, 1712-1725.
- [145] a) K. Y. Zhang, S. Liu, Q. Zhao, F. Li, W. Huang, in *Luminescent and Photoactive Transition Metal Complexes as Biomolecular Probes and Cellular Reagents* (Ed.: K. K.-W. Lo), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2015**, pp. 131-180; b) Y. Zhou, J. Jia, W. Li, H. Fei, M. Zhou, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3230-3232.
- [146] G. T. Hermanson, in *Bioconjugate Techniques (Third Edition)* (Ed.: G. T. Hermanson), Academic Press, Boston, **2013**, pp. 229-258.
- [147] K. Hideo, S. Yoshiyuki, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 252-253.
- [148] A. Takle, P. Kociński, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4503-4516.
- [149] A. N. Chernega, S. G. Davies, C. J. Goodwin, D. Hepworth, W. Kurosawa, P. M. Roberts, J. E. Thomson, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3254-3257.
- [150] S. Diezel, B. Breit, *Synthesis* **2014**, *46*, 1311-1320.
- [151] J. M. Márquez, E. Martínez-Castro, S. Gabrielli, Ó. López, I. Maya, M. Angulo, E. Álvarez, J. G. Fernández-Bolaños, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5617-5619.
- [152] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293-294.
- [153] R. Tannert, L.-G. Milroy, B. Ellinger, T.-S. Hu, H.-D. Arndt, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3063-3077.
- [154] G. Zemplén, E. Pacsu, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1929**, *62*, 1613-1614.
- [155] a) Z. Mucsi, G. A. Chass, I. G. Csizmadia, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 7885-7893; b) Z. Mucsi, A. Tsai, M. Szori, G. A. Chass, B. Viskolcz, I. G. Csizmadia, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 13245-13254.
- [156] S. A. Glover, A. A. Rosser, *Molecules* **2018**, *23*, 2834.
- [157] R. Szostak, M. Szostak, *Molecules* **2019**, *24*, 274.
- [158] a) G.-P. Hu, J. Yuan, L. Sun, Z.-G. She, J.-H. Wu, X.-J. Lan, X. Zhu, Y.-C. Lin, S.-P. Chen, *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 514-525; b) M. F. Mehubub, J. Lei, C. Franco, W. Zhang, *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 4539-4577.
- [159] C. Jiménez, P. Crews, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2097-2102.
- [160] I. C. Piña, J. T. Gautschi, G.-Y.-S. Wang, M. L. Sanders, F. J. Schmitz, D. France, S. Cornell-Kennon, L. C. Sambucetti, S. W. Remiszewski, L. B. Perez, K. W. Bair, P. Crews, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3866-3873.

- [161] A. M. Godert, N. Angelino, A. Woloszynska-Read, S. R. Morey, S. R. James, A. R. Karpf, J. R. Sufrin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3330-3333.
- [162] S. R. Baerson, J. Schröder, D. Cook, A. M. Rimando, Z. Pan, F. E. Dayan, B. P. Noonan, S. O. Duke, *Plant Signal. Behav.* **2010**, *5*, 1286-1289.
- [163] S. Tian, Y. Sun, Z. Chen, R. Zhao, *J. Food Qual.* **2020**, *2020*, 5781356.
- [164] M. Stasiuk, A. Kozubek, *Cell. Mol. Life Sci.* **2010**, *67*, 841-860.
- [165] R. W. S. Weber, *Erwerbs-Obstbau* **2014**, *56*, 95-107.
- [166] B.-K. Choi, T. H. T. Phan, S. Hwang, D.-C. Oh, J. S. Kang, H.-S. Lee, T. D. N. Ngo, T. T. V. Tran, H. J. Shin, *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 3186-3190.
- [167] K. Yong, S. Kaleem, B. Wu, Z. Zhang, *Mar. Drugs* **2021**, *19*, 483.
- [168] R. Rossi, A. Carpita, M. G. Quirici, C. A. Veracini, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 639-644.
- [169] L. Wang, Y. Zhou, X. Wang, G. Yuan, C. Yuan, Y. Yang, Q. Bian, M. Wang, J. Zhong, *Chirality* **2021**, *33*, 797-809.
- [170] 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.
- [171] G. Lyne, G. Brigitte, WO2016054728A1, **2016**.
- [172] T. Maekawa, R. Hara, H. Odaka, H. Kimura, H. Mizufune, K. Fukatsu, WO03099793A1, **2003**.
- [173] S. Munnuri, A. M. Adebessin, M. P. Paudyal, M. Yousufuddin, A. Dalipe, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18288-18294.
- [174] K. M. Bongers, R. J. B. H. N. van den Berg, L. H. Heitman, A. P. Ijzerman, J. Oosterom, C. M. Timmers, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4841-4856.
- [175] J. Davila, A. Chassepot, J. Longo, F. Boulmedais, A. Reisch, B. Frisch, F. Meyer, J.-C. Voegel, P. J. Mésini, B. Senger, M.-H. Metz-Boutigue, J. Hemmerlé, P. Lavalley, P. Schaaf, L. Jierry, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 83-86.
- [176] L. Stricker, E.-C. Fritz, M. Peterlechner, N. L. Doltsinis, B. J. Ravoo, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4547-4554.
- [177] D. J. Welsh, P. Posocco, S. Pricl, D. K. Smith, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3177-3186.
- [178] P. Gobbo, S. Novoa, M. C. Biesinger, M. S. Workentin, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3982-3984.
- [179] K. Maruyama, T. Ishiyama, Y. Seki, K. Sakai, T. Togo, K. Oisaki, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 19844-19855.
- [180] I. Neira, O. Domarco, J. L. Barriada, P. Franchi, M. Lucarini, M. D. García, C. Peinador, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5228-5233.
- [181] T. Mayer, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 4711-4720.
- [182] D. Vinciguerra, A. Degrassi, L. Mancini, S. Mura, J. Mougin, P. Couvreur, J. Nicolas, *Biomacromolecules* **2019**, *20*, 2464-2476.
- [183] L. W. L. Woo, H. J. Smith, K. J. Barrell, P. J. Nicholls, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2549-2553.
- [184] H. Struthers, B. Spingler, T. L. Mindt, R. Schibli, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6173-6183.
- [185] a) T. Nakamura, H. Ube, M. Shiro, M. Shionoya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 720-723; b) T. Nakamura, H. Ube, M. Shiro, M. Shionoya, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 748-751.
- [186] a) D. Schumacher, J. Helma, F. A. Mann, G. Pichler, F. Natale, E. Krause, M. C. Cardoso, C. P. R. Hackenberger, H. Leonhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13787-

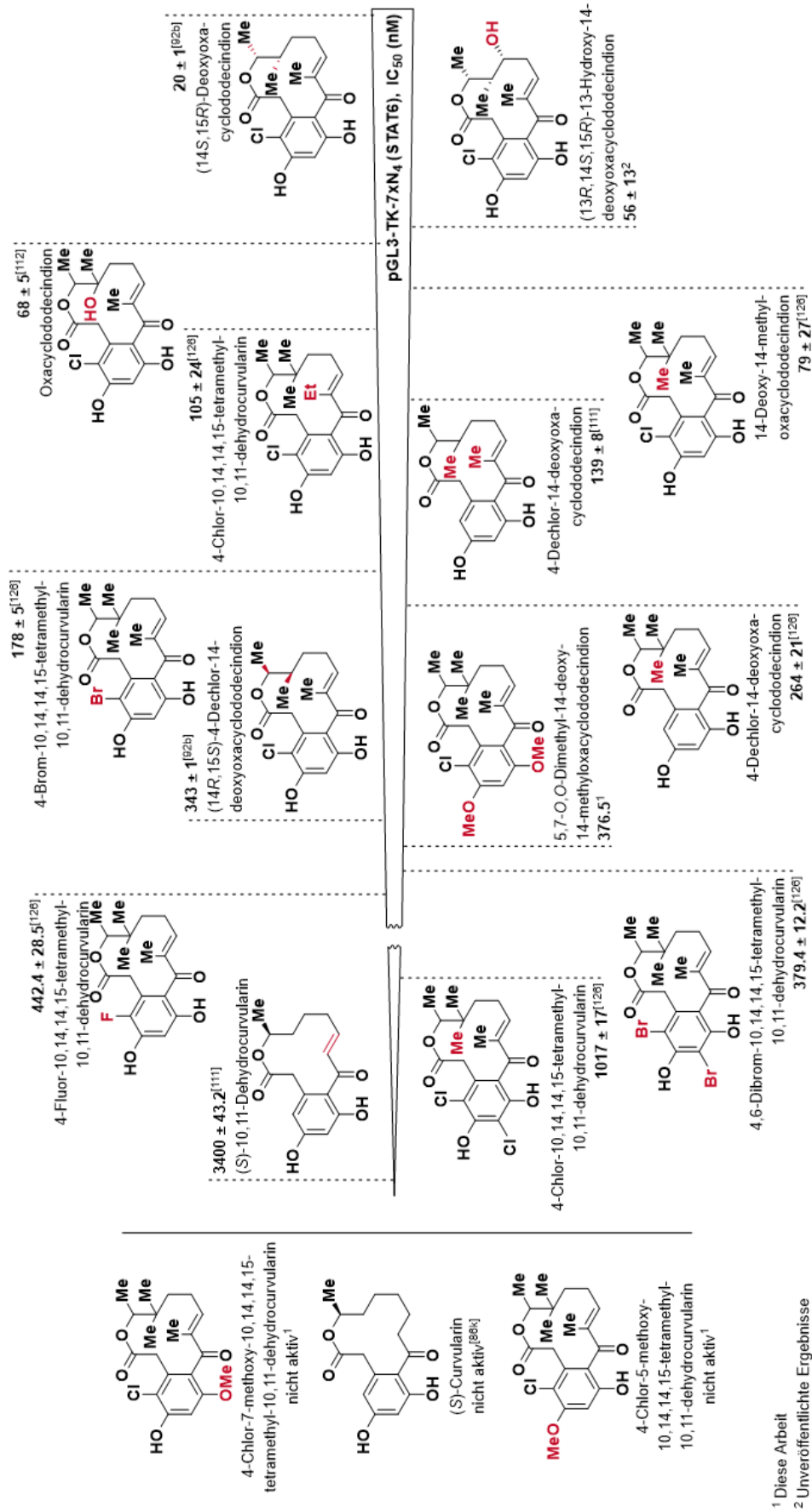
- 13791; b) D. Schumacher, J. Helma, F. A. Mann, G. Pichler, F. Natale, E. Krause, M. C. Cardoso, C. P. R. Hackenberger, H. Leonhardt, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 13992-13996.
- [187] Y. Nishikawa, T. Shindo, K. Ishii, H. Nakamura, T. Kon, H. Uno, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 583-593.
- [188] C. Poock, M. Kalesse, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 1615-1619.
- [189] R. A. Urbanek, S. F. Sabes, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2523-2533.
- [190] S. Korwar, B. L. Morris, H. I. Parikh, R. A. Coover, T. W. Doughty, I. M. Love, B. J. Hilbert, W. E. Royer, G. E. Kellogg, S. R. Grossman, K. C. Ellis, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2707-2715.
- [191] S. Knapp, B. Amorelli, E. Darout, C. C. Ventocilla, L. M. Goldman, R. A. Huhn, E. C. Minnihan, *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, *24*, 103-130.
- [192] J. García, G. Franci, R. Pereira, R. Benedetti, A. Nebbioso, F. Rodríguez-Barrios, H. Gronemeyer, L. Altucci, A. R. d. Lera, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3637-3649.
- [193] Y.-D. Zhou, J. Li, L. Du, F. Mahdi, T. P. Le, W.-L. Chen, S. M. Swanson, K. Watabe, D. G. Nagle, *Mar. Drugs* **2018**, *16*, 442.
- [194] M. G. J. Baud, T. Leiser, F.-J. Meyer-Almes, M. J. Fuchter, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 659-662.
- [195] M. G. J. Baud, T. Leiser, P. Haus, S. Samlal, A. C. Wong, R. J. Wood, V. Petrucci, M. Gunaratnam, S. M. Hughes, L. Buluwela, F. Turlais, S. Neidle, F.-J. Meyer-Almes, A. J. P. White, M. J. Fuchter, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1731-1750.

## 7 Anhang

### 7.1 Biologische Aktivität von Makrolactonen des Oxacyclododecindion-Typs



Übersicht zu bisherigen Studien zu Struktur-Wirkungsbeziehungen der Oxacyclododecindion-ähnlichen Makrolactonen auf den TGF- $\beta$ -induzierten, Smad2/3-abhängigen Signalwegs (Reportergenassay mit Reportergenvektor (CAGA)<sub>9x</sub>-MLP-Luc).



<sup>1</sup> Diese Arbeit

<sup>2</sup> Unveröffentlichte Ergebnisse

Übersicht zu bisherigen Studien zu Struktur-Wirkungsbeziehungen der Oxacyclododecindion-ähnlichen Makrolactonen auf den IL-4-induzierten, STAT6-abhängigen Signalwegs (Reportergenassay mit Reportergenvektor pGL3-TK-7xN<sub>4</sub>).

## 7.2 Kristallstrukturanalysen

### Daten der Kristallstrukturanalyse von 7-Methoxy-10,14,14,15-tetramethyldehydrocurvularin (108)

Summenformel	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub>	Methode der Absorptionskorrektur	None
Molekülformel	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub>	F(000)	1488
Formelgewicht	346.41	Kristallgröße, Form und Farbe	0.210×0.260×0.380 mm <sup>3</sup> , farbloser Block
Temperatur	120(2) K	Theta Bereich der Messung	2.630 bis 27.974°.
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71073Å, MoKα	Index Bereich	-40 ≤ h ≤ 39, -13 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 15
Diffraktometer	STOE IPDS 2T	Zahl der Reflexe:	
Kristallsystem	Monoklin	gemessen	9028
Raumgruppenname, Nummer	C 2/c, (15)	unabhängig	4416 [R <sub>int</sub> = 0.0294]
Gitterkonstanten	a = 30.6693(12) Å α = 90° b = 10.4501(5) Å β = 100.707(4)° c = 11.7622(6) Å γ = 90°	beobachtet [I>2σ(I)]	3359
		Vollständigkeit bei θ <sub>max</sub> = 25.2°	99.90%
		Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F <sub>2</sub>
Volumen	3704.1(3) Å <sup>3</sup>	Reflexe / Restriktions / Parameter	4416 / 0 / 256
Reflexanzahl	10823	Fitgüte für F <sub>2</sub>	1.126
Messbereich für Gitterkonstanten	2.63° ≤ θ ≤ 28.40°	Abschließende R Werte [I>2σ(I)]	R1 = 0.0649, wR2 = 0.1413
Z	8	R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0885, wR2 = 0.1552
Dichte (berechnet)	1.242 Mg/m <sup>3</sup>	Maximum und Minimum der diff. Map	0.265 und -0.222 eÅ <sup>-3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.088 mm <sup>-1</sup>	Bemerkung	O2 und C20 sind fehlgeordnet, Wasserstoff am O3 lokalisiert und verfeinert



Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) für **108**,  $U_{\text{äq}} = (1/3) \sum_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$ .

Atom	x	y	z	U <sub>äq</sub>	Atom	x	y	z	U <sub>äq</sub>
O1	0.09140(6)	0.70979(18)	0.54526(17)	0.0621(5)	C9	0.18553(7)	0.5763(2)	0.39849(17)	0.0356(4)
O2A	0.02691(9)	0.6192(4)	0.4769(3)	0.0508(12)	C10	0.19741(7)	0.6523(2)	0.50589(18)	0.0378(5)
O2B	0.02938(14)	0.6982(7)	0.4222(4)	0.061(2)	C11	0.17777(8)	0.7655(2)	0.5128(2)	0.0427(5)
O3	0.05401(6)	0.73094(18)	0.02017(15)	0.0520(5)	C12	0.18575(10)	0.8540(3)	0.6147(2)	0.0596(7)
O4	0.20504(5)	0.69819(15)	0.21006(12)	0.0376(3)	C13	0.14609(10)	0.9300(2)	0.6386(2)	0.0586(7)
O5	0.20406(5)	0.47534(16)	0.38583(13)	0.0462(4)	C14	0.11053(9)	0.8646(3)	0.6964(2)	0.0525(6)
C1	0.06608(8)	0.6382(3)	0.4722(2)	0.0493(6)	C15	0.07214(9)	0.8069(3)	0.6103(3)	0.0593(7)
C2	0.09028(8)	0.5440(2)	0.41055(19)	0.0423(5)	C16	0.21877(7)	0.7552(2)	0.11180(19)	0.0419(5)
C3	0.10455(7)	0.6032(2)	0.30485(18)	0.0368(5)	C17	0.23072(8)	0.5931(2)	0.60221(19)	0.0450(5)
C4	0.07199(7)	0.6382(2)	0.21139(19)	0.0400(5)	C18	0.13151(12)	0.7610(4)	0.7810(3)	0.0837(11)
C5	0.08413(7)	0.6937(2)	0.11553(19)	0.0393(5)	C19	0.09037(13)	0.9681(4)	0.7637(3)	0.0841(11)
C6	0.12855(7)	0.7159(2)	0.11131(18)	0.0376(5)	C20A	0.0365(2)	0.7319(8)	0.6905(6)	0.061(2)
C7	0.16071(7)	0.68002(19)	0.20469(17)	0.0336(4)	C20B	0.04876(18)	0.9135(5)	0.5198(5)	0.0697(16)
C8	0.14916(7)	0.6228(2)	0.30277(17)	0.0346(4)					

Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) für **108**. Die anisotropen Auslenkungsparameter haben die Form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$ .

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
O1	0.0466(10)	0.0596(11)	0.0764(13)	-0.0253(10)	0.0022(9)	0.0078(8)
O2A	0.0360(15)	0.059(2)	0.059(2)	0.0017(18)	0.0137(13)	0.0044(13)
O2B	0.040(2)	0.097(5)	0.045(3)	-0.005(3)	0.0080(18)	0.005(2)
O3	0.0371(9)	0.0632(11)	0.0543(10)	0.0198(9)	0.0050(7)	-0.0012(8)
O4	0.0363(7)	0.0456(9)	0.0321(7)	-0.0010(6)	0.0096(6)	-0.0081(6)
O5	0.0534(9)	0.0427(9)	0.0420(8)	-0.0051(7)	0.0078(7)	0.0104(7)
C1	0.0385(12)	0.0701(17)	0.0407(12)	-0.0032(12)	0.0107(10)	0.0019(11)
C2	0.0428(12)	0.0450(12)	0.0415(12)	0.0018(10)	0.0139(9)	-0.0039(10)
C3	0.0414(11)	0.0325(10)	0.0391(11)	0.0001(8)	0.0143(9)	-0.0006(9)
C4	0.0361(10)	0.0372(11)	0.0482(12)	0.0031(9)	0.0120(9)	-0.0015(9)
C5	0.0391(11)	0.0365(11)	0.0420(11)	0.0041(9)	0.0067(9)	-0.0004(9)
C6	0.0418(11)	0.0352(11)	0.0373(11)	0.0005(9)	0.0113(9)	-0.0053(9)
C7	0.0355(10)	0.0311(10)	0.0355(10)	-0.0047(8)	0.0102(8)	-0.0031(8)
C8	0.0392(11)	0.0309(10)	0.0349(10)	-0.0035(8)	0.0103(8)	-0.0006(8)
C9	0.0388(11)	0.0358(11)	0.0345(10)	0.0004(8)	0.0126(8)	-0.0027(9)
C10	0.0444(11)	0.0365(11)	0.0346(10)	-0.0012(9)	0.0128(9)	-0.0102(9)
C11	0.0549(13)	0.0362(11)	0.0403(12)	-0.0033(9)	0.0172(10)	-0.0093(10)
C12	0.0778(18)	0.0467(14)	0.0584(16)	-0.0190(12)	0.0236(14)	-0.0153(13)
C13	0.094(2)	0.0372(13)	0.0512(14)	-0.0055(11)	0.0295(14)	-0.0070(13)
C14	0.0719(17)	0.0458(14)	0.0414(13)	0.0028(10)	0.0146(12)	-0.0019(12)
C15	0.0583(15)	0.0547(16)	0.0640(16)	-0.0128(13)	0.0091(13)	0.0134(13)
C16	0.0425(12)	0.0457(13)	0.0406(11)	0.0027(10)	0.0156(9)	-0.0080(10)
C17	0.0511(13)	0.0452(13)	0.0379(11)	-0.0006(10)	0.0059(10)	-0.0110(10)
C18	0.089(2)	0.098(3)	0.0606(18)	0.0367(18)	0.0052(16)	-0.009(2)

Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) für **108** (fortgesetzt).

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C19	0.108(3)	0.084(2)	0.071(2)	-0.0284(18)	0.0447(19)	-0.020(2)
C20A	0.058(4)	0.088(6)	0.039(3)	0.010(3)	0.014(3)	0.002(4)
C20B	0.080(3)	0.057(3)	0.070(3)	0.016(2)	0.010(3)	0.015(2)

Koordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome ( $\text{\AA}^2$ ) für **108**.

Atom	x	y	z	U(iso)	Atom	x	y	z	U(iso)
H3O	0.027(1)	0.705(4)	0.031(3)	0.099(12)	H17A	0.247	0.525	0.571	0.068
H2A	0.071	0.47	0.386	0.051	H17B	0.215	0.557	0.661	0.068
H2B	0.117	0.513	0.464	0.051	H17C	0.252	0.659	0.638	0.068
H4	0.042	0.624	0.214	0.048	H18A	0.143	0.692	0.738	0.126
H6	0.137	0.755	0.045	0.045	H18B	0.109	0.727	0.822	0.126
H11	0.157	0.792	0.447	0.051	H18C	0.156	0.798	0.837	0.126
H12A	0.209	0.915	0.604	0.071	H19A	0.08	1.04	0.712	0.126
H12B	0.198	0.803	0.684	0.071	H19B	0.113	0.999	0.828	0.126
H13A	0.131	0.965	0.564	0.07	H19C	0.065	0.932	0.794	0.126
H13B	0.158	1.004	0.688	0.07	H20A	0.014	0.684	0.638	0.091
H15A	0.056	0.874	0.558	0.071	H20B	0.022	0.797	0.732	0.091
H15B	0.05	0.767	0.652	0.071	H20C	0.054	0.673	0.747	0.091
H16A	0.21	0.701	0.044	0.063	H20D	0.072	0.96	0.488	0.104
H16B	0.251	0.764	0.127	0.063	H20E	0.032	0.974	0.56	0.104
H16C	0.205	0.84	0.097	0.063	H20F	0.028	0.872	0.457	0.104

**Daten der Kristallstrukturanalyse von 5,7-O,O-Dimethyl-14-deoxy-14-methyloxacyclododecindi-on (89)**

Summenformel	$C_{21}H_{27}ClO_5$	Max. und min. Transmission	0.9584 und 0.8619
Molekülformel	$C_{21}H_{27}ClO_5$	F(000)	840
Formelgewicht	$394.87 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	Kristallgröße, Form und Farbe	$0.700 \times 0.560 \times 0.170 \text{ mm}^3$ , farblose Platte
Temperatur	120(2) K	Theta Bereich der Messung	2.736 bis 27.883°.
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71073 Å, MoKa	Index Bereich	$-11 \leq h \leq 11$ , $-16 \leq k \leq 16$ , $-23 \leq l \leq 24$
Diffraktometer	STOE IPDS 2T	Zahl der Reflexe:	
Kristallsystem	Monoklin	gemessen	16255
Raumgruppenname, Nummer	P 21, (4)	unabhängig	9421 [ $R_{\text{int}} = 0.0176$ ]
Gitterkonstanten	$a = 8.5732(4) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 12.6673(4) \text{ \AA}$ $\beta = 99.577(4)^\circ$ $c = 18.6679(9) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$	beobachtet [ $I > 2\sigma(I)$ ]	9172
Volumen	$1999.07(15) \text{ \AA}^3$	Vollständigkeit bei $\Theta_{\text{max}} = 25.2^\circ$	99.80%
Reflexanzahl	27272	Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on $F_2$
Messbereich für Gitterkonstanten	$2.74^\circ \leq \Theta \leq 28.41^\circ$	Reflexe / Restraints / Parameter	9421 / 1 / 499
Z	4	Fitgüte für $F^2$	1.065
Dichte (berechnet)	$1.312 \text{ Mg}/\text{m}^3$	Abschließende R Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0298$ , $wR2 = 0.0750$
Absorptionskoeffizient	$0.220 \text{ mm}^{-1}$	R Wert (alle Daten)	$R1 = 0.0312$ , $wR2 = 0.0763$
Methode der Absorptionskorrektur	Integration	Absoluter Strukturparameter	0.11(4)
		Maximum und Minimum der diff. Map	0.285 und $-0.156 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) für **89**,  $U_{\text{äq}} = (1/3) \cdot \sum_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$ .

Atom	x	y	z	$U_{\text{äq}}$	Atom	x	y	z	$U_{\text{äq}}$
C11A	1.06272(5)	0.73777(4)	0.04806(3)	0.02028(10)	C11B	0.03346(6)	0.24534(4)	0.25459(3)	0.02807(11)
C1A	0.9242(2)	0.79318(15)	0.20508(10)	0.0165(3)	C1B	0.3052(3)	0.15485(17)	0.38822(11)	0.0218(4)
C2A	0.8240(2)	0.83091(15)	0.13502(10)	0.0166(3)	C2B	0.3090(3)	0.10437(16)	0.31470(11)	0.0213(4)
C3A	0.7639(2)	0.74839(15)	0.07859(9)	0.0148(3)	C3B	0.3369(2)	0.18190(15)	0.25630(10)	0.0185(4)
C4A	0.8637(2)	0.70336(15)	0.03544(10)	0.0155(3)	C4B	0.2153(2)	0.24961(17)	0.22556(10)	0.0197(4)
C5A	0.8082(2)	0.62964(15)	-0.01864(10)	0.0159(3)	C5B	0.2362(2)	0.31931(16)	0.16995(10)	0.0199(4)
C6A	0.6504(2)	0.59787(15)	-0.02852(10)	0.0168(3)	C6B	0.3819(3)	0.32515(16)	0.14646(10)	0.0204(4)
C7A	0.5498(2)	0.64354(15)	0.01412(10)	0.0160(3)	C7B	0.5036(2)	0.25863(16)	0.17764(10)	0.0202(4)
C8A	0.6050(2)	0.71916(14)	0.06672(10)	0.0149(3)	C8B	0.4809(2)	0.18550(16)	0.23134(10)	0.0189(4)
C9A	0.4903(2)	0.76710(15)	0.11065(10)	0.0166(4)	C9B	0.6110(2)	0.10745(16)	0.25869(11)	0.0206(4)
C10A	0.4807(2)	0.72048(16)	0.18260(10)	0.0194(4)	C10B	0.7196(2)	0.13095(17)	0.32759(11)	0.0217(4)
C11A	0.5587(2)	0.63009(17)	0.20065(11)	0.0203(4)	C11B	0.7096(2)	0.22585(17)	0.35773(10)	0.0215(4)
C12A	0.5702(3)	0.56758(19)	0.26925(12)	0.0263(4)	C12B	0.8025(3)	0.2648(2)	0.42783(12)	0.0293(5)
C13A	0.7392(3)	0.53164(18)	0.30031(12)	0.0266(4)	C13B	0.7135(3)	0.3405(2)	0.47190(13)	0.0343(5)
C14A	0.8622(3)	0.61431(17)	0.33556(11)	0.0227(4)	C14B	0.5788(3)	0.29847(18)	0.50965(11)	0.0261(4)
C15A	0.9828(2)	0.64606(17)	0.28653(11)	0.0216(4)	C15B	0.4125(3)	0.30002(18)	0.46396(12)	0.0276(4)
O16A	0.89655(17)	0.69150(11)	0.21926(8)	0.0197(3)	O16B	0.40919(17)	0.23450(14)	0.39969(8)	0.0249(3)
O17A	1.01342(18)	0.85023(12)	0.24351(8)	0.0245(3)	O17B	0.2252(3)	0.12490(17)	0.43070(10)	0.0417(5)
O18A	0.91393(17)	0.59389(12)	-0.05960(8)	0.0197(3)	O18B	0.10760(19)	0.37777(12)	0.14194(8)	0.0255(3)
C19A	0.8564(2)	0.52348(16)	-0.11821(11)	0.0196(4)	C19B	0.1233(3)	0.44914(19)	0.08417(13)	0.0298(5)
O20A	0.39400(16)	0.61949(12)	0.00949(8)	0.0207(3)	O20B	0.65058(18)	0.25795(13)	0.15911(8)	0.0265(3)
C21A	0.3259(2)	0.54933(17)	-0.04728(11)	0.0209(4)	C21B	0.6865(3)	0.3334(2)	0.10719(12)	0.0288(5)
O22A	0.41198(17)	0.84388(12)	0.08755(8)	0.0237(3)	O22B	0.6189(2)	0.02537(13)	0.22589(9)	0.0312(4)
C23A	0.3846(3)	0.7821(2)	0.22854(13)	0.0310(5)	C23B	0.8296(3)	0.0434(2)	0.35709(14)	0.0333(5)
C24A	0.7844(3)	0.7152(2)	0.35780(14)	0.0329(5)	C24B	0.6120(3)	0.1849(2)	0.53680(14)	0.0333(5)
C25A	0.9561(3)	0.5649(2)	0.40466(12)	0.0342(5)	C25B	0.5707(4)	0.3701(2)	0.57577(13)	0.0381(6)
C26A	1.0858(3)	0.5590(2)	0.26370(14)	0.0354(5)	C26B	0.3480(5)	0.4061(3)	0.43477(18)	0.0577(9)

Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) für **89**. Die anisotropen Auslenkungsparameter haben die Form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$ .

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C11A	0.01113(18)	0.0228(2)	0.0271(2)	-0.00180(18)	0.00363(15)	-0.00197(17)
C1A	0.0136(8)	0.0187(9)	0.0178(8)	-0.0021(7)	0.0043(7)	0.0009(7)
C2A	0.0141(8)	0.0149(8)	0.0201(9)	-0.0004(7)	0.0011(7)	-0.0007(6)
C3A	0.0145(7)	0.0132(8)	0.0161(8)	0.0028(7)	0.0010(6)	0.0003(7)
C4A	0.0104(7)	0.0165(8)	0.0195(8)	0.0028(7)	0.0021(6)	-0.0008(6)
C5A	0.0158(8)	0.0153(8)	0.0172(8)	0.0022(7)	0.0046(7)	0.0018(6)
C6A	0.0154(8)	0.0186(8)	0.0167(8)	-0.0012(7)	0.0029(7)	0.0005(7)
C7A	0.0134(8)	0.0174(8)	0.0172(8)	0.0003(7)	0.0022(6)	-0.0010(6)
C8A	0.0131(7)	0.0163(9)	0.0155(8)	0.0013(6)	0.0027(6)	0.0003(6)
C9A	0.0110(7)	0.0187(9)	0.0196(8)	-0.0047(7)	0.0009(6)	-0.0024(6)
C10A	0.0131(8)	0.0273(10)	0.0180(8)	-0.0044(7)	0.0031(6)	-0.0037(7)

Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) für **89** (fortgesetzt).

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C11A	0.0175(9)	0.0266(10)	0.0170(9)	-0.0011(7)	0.0030(7)	-0.0043(7)
C12A	0.0233(10)	0.0334(11)	0.0220(10)	0.0048(8)	0.0033(8)	-0.0084(8)
C13A	0.0302(11)	0.0252(10)	0.0224(10)	0.0058(8)	-0.0009(8)	-0.0048(9)
C14A	0.0225(10)	0.0278(11)	0.0173(9)	0.0007(7)	0.0022(7)	-0.0024(8)
C15A	0.0218(9)	0.0244(10)	0.0183(9)	0.0045(8)	0.0021(7)	0.0025(8)
O16A	0.0212(7)	0.0184(6)	0.0179(6)	0.0020(5)	-0.0015(5)	-0.0018(5)
O17A	0.0239(7)	0.0215(7)	0.0256(7)	-0.0024(6)	-0.0030(6)	-0.0045(6)
O18A	0.0151(6)	0.0243(7)	0.0211(7)	-0.0030(6)	0.0068(5)	-0.0003(5)
C19A	0.0203(9)	0.0200(9)	0.0188(9)	0.0006(7)	0.0043(7)	0.0049(7)
O20A	0.0121(6)	0.0280(7)	0.0225(7)	-0.0087(6)	0.0046(5)	-0.0047(5)
C21A	0.0156(8)	0.0262(10)	0.0209(9)	-0.0061(7)	0.0029(7)	-0.0053(7)
O22A	0.0189(7)	0.0216(7)	0.0303(8)	-0.0006(6)	0.0035(6)	0.0045(6)
C23A	0.0278(11)	0.0422(13)	0.0254(10)	-0.0065(9)	0.0117(8)	0.0052(10)
C24A	0.0298(11)	0.0389(14)	0.0323(12)	-0.0132(10)	0.0116(9)	-0.0036(9)
C25A	0.0293(11)	0.0513(15)	0.0201(10)	0.0096(10)	-0.0011(9)	-0.0083(11)
C26A	0.0387(13)	0.0356(13)	0.0347(12)	0.0093(10)	0.0145(10)	0.0160(11)
C11B	0.0224(2)	0.0318(3)	0.0320(2)	0.0098(2)	0.01018(18)	0.0027(2)
C1B	0.0233(10)	0.0235(10)	0.0188(9)	0.0043(7)	0.0044(7)	0.0019(8)
C2B	0.0244(10)	0.0209(9)	0.0190(9)	0.0038(7)	0.0049(7)	-0.0025(8)
C3B	0.0237(9)	0.0177(9)	0.0139(8)	-0.0006(7)	0.0024(7)	-0.0025(7)
C4B	0.0199(8)	0.0209(9)	0.0189(8)	-0.0001(8)	0.0047(7)	-0.0014(8)
C5B	0.0242(10)	0.0180(9)	0.0169(9)	-0.0005(7)	0.0012(7)	-0.0001(7)
C6B	0.0273(10)	0.0195(9)	0.0145(8)	0.0006(7)	0.0039(7)	-0.0037(8)
C7B	0.0225(9)	0.0222(10)	0.0164(8)	-0.0024(7)	0.0047(7)	-0.0038(7)
C8B	0.0211(9)	0.0192(9)	0.0160(8)	-0.0011(7)	0.0017(7)	-0.0009(7)
C9B	0.0235(10)	0.0201(9)	0.0199(9)	0.0023(7)	0.0082(7)	0.0012(7)
C10B	0.0177(9)	0.0277(10)	0.0204(9)	0.0037(8)	0.0052(7)	0.0004(8)
C11B	0.0198(8)	0.0277(11)	0.0178(8)	0.0027(8)	0.0054(7)	-0.0020(8)
C12B	0.0263(10)	0.0408(13)	0.0208(9)	-0.0024(9)	0.0036(8)	-0.0096(9)
C13B	0.0452(14)	0.0356(12)	0.0238(10)	-0.0061(9)	0.0105(10)	-0.0191(11)
C14B	0.0356(12)	0.0252(10)	0.0179(9)	-0.0023(8)	0.0054(8)	-0.0058(9)
C15B	0.0346(12)	0.0264(11)	0.0216(10)	-0.0040(8)	0.0038(8)	0.0064(9)
O16B	0.0256(7)	0.0309(8)	0.0191(6)	-0.0044(6)	0.0063(5)	-0.0045(7)
O17B	0.0521(12)	0.0479(11)	0.0304(9)	-0.0022(8)	0.0222(8)	-0.0161(9)
O18B	0.0264(8)	0.0255(7)	0.0245(7)	0.0080(6)	0.0039(6)	0.0041(6)
C19B	0.0364(12)	0.0271(11)	0.0253(11)	0.0104(9)	0.0032(9)	0.0025(9)
O20B	0.0235(7)	0.0323(9)	0.0259(7)	0.0052(6)	0.0104(6)	-0.0003(6)
C21B	0.0304(11)	0.0318(11)	0.0264(10)	0.0014(9)	0.0108(9)	-0.0065(9)
O22B	0.0381(9)	0.0249(8)	0.0308(8)	-0.0056(7)	0.0064(7)	0.0035(7)
C23B	0.0280(11)	0.0339(12)	0.0368(12)	0.0066(10)	0.0015(9)	0.0089(10)
C24B	0.0321(12)	0.0360(13)	0.0329(12)	0.0120(10)	0.0084(10)	0.0064(10)
C25B	0.0542(16)	0.0393(14)	0.0227(11)	-0.0074(10)	0.0118(10)	-0.0135(12)
C26B	0.090(3)	0.0374(15)	0.0417(15)	0.0014(13)	-0.0021(16)	0.0279(17)

Koordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome ( $\text{\AA}^2$ ) für **89**.

Atom	x	y	z	U(iso)	Atom	x	y	z	U(iso)
H2A	0.731	0.869	0.148	0.02	H2C	0.394	0.05	0.32	0.026
H2B	0.887	0.883	0.112	0.02	H2D	0.207	0.068	0.299	0.026
H6A	0.612	0.546	-0.064	0.02	H6B	0.398	0.374	0.11	0.024
H11A	0.614	0.602	0.165	0.024	H11B	0.636	0.274	0.332	0.026
H12A	0.502	0.504	0.26	0.032	H12C	0.898	0.301	0.417	0.035
H12B	0.529	0.611	0.306	0.032	H12D	0.838	0.203	0.459	0.035
H13A	0.783	0.497	0.26	0.032	H13C	0.793	0.373	0.51	0.041
H13B	0.731	0.477	0.337	0.032	H13D	0.669	0.398	0.439	0.041
H15A	1.054	0.702	0.312	0.026	H15B	0.337	0.269	0.494	0.033
H19A	0.76	0.553	-0.147	0.029	H19D	0.152	0.41	0.043	0.045
H19B	0.832	0.455	-0.099	0.029	H19E	0.206	0.501	0.101	0.045
H19C	0.937	0.514	-0.149	0.029	H19F	0.023	0.486	0.069	0.045
H21A	0.347	0.576	-0.094	0.031	H21D	0.617	0.322	0.061	0.043
H21B	0.211	0.545	-0.048	0.031	H21E	0.797	0.325	0.101	0.043
H21C	0.373	0.479	-0.038	0.031	H21F	0.67	0.405	0.125	0.043
H23A	0.277	0.791	0.202	0.046	H23D	0.77	-0.012	0.377	0.05
H23B	0.433	0.852	0.239	0.046	H23E	0.911	0.071	0.395	0.05
H23C	0.382	0.744	0.274	0.046	H23F	0.88	0.014	0.318	0.05
H24A	0.725	0.749	0.315	0.049	H24D	0.618	0.138	0.495	0.05
H24B	0.866	0.764	0.381	0.049	H24E	0.527	0.161	0.562	0.05
H24C	0.713	0.697	0.392	0.049	H24F	0.713	0.183	0.57	0.05
H25A	0.996	0.496	0.393	0.051	H25D	0.565	0.444	0.56	0.057
H25B	0.887	0.557	0.441	0.051	H25E	0.665	0.359	0.612	0.057
H25C	1.045	0.611	0.424	0.051	H25F	0.477	0.352	0.597	0.057
H26A	1.019	0.501	0.241	0.053	H26D	0.423	0.439	0.407	0.087
H26B	1.157	0.532	0.306	0.053	H26E	0.334	0.452	0.475	0.087
H26C	1.149	0.587	0.229	0.053	H26F	0.246	0.396	0.403	0.087

**Daten der Kristallstrukturanalyse von *N-tert*-Butoxy-*N*-(1-(naphthalin-1-yl)ethyl)formimidylidenamid-*N'*-borancarbonitril (200)**
**Kristalldaten**

Summenformel	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> BN <sub>3</sub> O	Kristallgröße	0.11×0.37×0.42 mm <sup>3</sup> , farblose Platte
Molekulargewicht	309.21 g·mol <sup>-1</sup>	Gitterkonstanten	$a = 8.1258(3) \text{ \AA}$ , $b = 28.6328(13) \text{ \AA}$ , $\beta = 114.752(3)^\circ$ $c = 8.3048(3) \text{ \AA}$ , $V = 1754.71(13) \text{ \AA}^3$
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	Temperatur	120 K
Absorptionskoeffizient ( $\mu$ )	0.073 mm <sup>-1</sup>	Dichte (berechnet)	1.17 g·cm <sup>-3</sup>

**Datensammlung**

Diffraktometer	STOE IPDS 2T	Messbereich	2° ≤ $\theta$ ≤ 28° -10 ≤ $h$ ≤ 10 -37 ≤ $k$ ≤ 37 -10 ≤ $l$ ≤ 9
Strahlung	Mo-K $\alpha$ Graphitmonochromator	Gemessene Reflexe	9782
Scan-Typ	$\omega$ -Scans	Unabhängige Reflexe	4171 ( $R_{\text{int}} = 0.0194$ )
Scan-Breite	1°	Beobachtete Reflexe	3620 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

**Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung**

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung	Programm: SHELTEX-2014
Verfeinerung	Programm: SHELXL-2018 (Vollmatrixverfahren); 223 verfeinerte Parameter; gewichtete Verfeinerung $w = [\sigma^2(F_0^2) + (0.0471 \cdot P)^2 + 1.037 \cdot P]^{-1}$ mit $P = \frac{1}{3} [\max(F_0^2, 0) + 2 \cdot F_c^2];$ Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, NH und BH's lokalisiert und isotrop verfeinert; Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert
Diskrepanzfaktoren	wR2 = 0.0999 (R1 = 0.038 für beobachtete Reflexe, 0.0453 für alle Reflexe)
Fitgüte ( <i>S</i> )	1.037
Max. Änderung d. Parameter	0.001·e.s.d
Max. Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.31, -0.2 eÅ <sup>-3</sup>

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) für **200**,  $U_{\text{äq}} = (1/3) \cdot \sum_{ij} a_i \cdot a_j \cdot a_{ij}$ .

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$	Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	0.2326(1)	0.64562(4)	0.1603(1)	0.0195(3)	N13	0.4499(1)	0.58320(3)	0.3260(1)	0.0192(3)
C2	0.0847(1)	0.67517(3)	0.1463(1)	0.0197(3)	O14	0.58694(9)	0.61467(2)	0.42426(9)	0.0202(2)
C3	-0.0292(2)	0.66562(4)	0.2334(1)	0.0238(4)	C15	0.6519(1)	0.61142(4)	0.6203(1)	0.0223(3)
C4	-0.1770(2)	0.69311(4)	0.2049(2)	0.0297(4)	C16	0.5131(2)	0.63146(4)	0.6798(2)	0.0313(4)
C5	-0.2185(2)	0.73173(4)	0.0898(2)	0.0320(4)	C17	0.8193(2)	0.64190(4)	0.6803(2)	0.0308(4)
C6	-0.1097(2)	0.74248(4)	0.0076(2)	0.0290(4)	C18	0.6980(2)	0.56131(4)	0.6825(1)	0.0265(4)
C7	0.0446(1)	0.71493(4)	0.0333(1)	0.0232(3)	C19	0.5020(1)	0.54795(4)	0.2536(1)	0.0191(3)
C8	0.1540(2)	0.72510(4)	-0.0569(2)	0.0295(4)	N20	0.6671(1)	0.53710(3)	0.2843(1)	0.0208(3)
C9	0.2954(2)	0.69691(4)	-0.0393(2)	0.0312(4)	B21	0.7188(2)	0.49243(4)	0.2087(2)	0.0217(4)
C10	0.3337(2)	0.65672(4)	0.0688(1)	0.0256(4)	C22	0.8493(1)	0.46029(4)	0.3688(1)	0.0220(3)
C11	0.2624(1)	0.60053(3)	0.2647(1)	0.0190(3)	N23	0.9424(1)	0.43579(3)	0.4788(1)	0.0275(3)
C12	0.1263(1)	0.56345(4)	0.1565(2)	0.0237(4)					

Anisotrope Auslenkungsparameter für **200**.

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C1	0.0194(5)	0.0197(5)	0.0167(4)	-0.0002(4)	0.0049(4)	-0.0009(4)
C2	0.0209(5)	0.0178(5)	0.0171(4)	-0.0008(4)	0.0046(4)	-0.0026(4)
C3	0.0260(5)	0.0218(5)	0.0234(5)	0.0023(4)	0.0099(4)	-0.0018(4)
C4	0.0287(6)	0.0298(6)	0.0322(6)	0.0054(5)	0.0142(5)	-0.0034(5)
C5	0.0298(6)	0.0272(6)	0.0341(6)	0.0096(5)	0.0085(5)	-0.0044(5)
C6	0.0332(6)	0.0189(5)	0.0264(5)	0.0046(4)	0.0042(5)	-0.0012(4)
C7	0.0257(5)	0.0177(5)	0.0206(5)	-0.0010(4)	0.0042(4)	-0.0021(4)
C8	0.0332(6)	0.0245(5)	0.0265(5)	-0.0027(5)	0.0084(5)	0.0056(4)
C9	0.0296(6)	0.0358(6)	0.0299(6)	-0.0024(5)	0.0141(5)	0.0082(5)
C10	0.0226(5)	0.0300(6)	0.0248(5)	0.0020(4)	0.0106(4)	0.0038(4)
C11	0.0175(4)	0.0203(5)	0.0188(4)	0.0029(4)	0.0071(4)	0.0006(4)
C12	0.0187(5)	0.0217(5)	0.0281(5)	0.0005(4)	0.0072(4)	-0.0020(4)
N13	0.0164(4)	0.0190(4)	0.0187(4)	-0.0004(3)	0.0039(3)	-0.0031(3)
O14	0.0202(4)	0.0194(4)	0.0172(3)	-0.0029(3)	0.0041(3)	-0.0022(3)
C15	0.0246(5)	0.0223(5)	0.0160(5)	-0.0001(4)	0.0046(4)	-0.0029(4)
C16	0.0356(6)	0.0338(6)	0.0243(5)	0.0051(5)	0.0124(5)	-0.0052(5)
C17	0.0308(6)	0.0285(6)	0.0249(5)	-0.0066(5)	0.0035(5)	-0.0054(5)
C18	0.0325(6)	0.0242(5)	0.0201(5)	0.0022(4)	0.0082(4)	0.0017(4)
C19	0.0200(5)	0.0197(5)	0.0158(4)	0.0010(4)	0.0055(4)	-0.0002(4)
N20	0.0187(4)	0.0232(4)	0.0184(4)	0.0013(3)	0.0055(3)	-0.0026(3)
B21	0.0220(5)	0.0240(6)	0.0187(5)	0.0030(4)	0.0081(4)	-0.0017(4)
C22	0.0197(5)	0.0242(5)	0.0236(5)	0.0000(4)	0.0104(4)	-0.0036(4)
N23	0.0233(4)	0.0281(5)	0.0288(5)	0.0020(4)	0.0085(4)	0.0014(4)



Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome( $\text{\AA}^2$ ).

<b>Atom</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>U<sub>iso</sub></b>	<b>Atom</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>U<sub>iso</sub></b>
H3	-0.00274	0.63986	0.31244	0.0286	H16B	0.56997	0.63644	0.80838	0.0469
H4	-0.25231	0.68601	0.2636	0.0357	H16C	0.41188	0.60955	0.64977	0.0469
H5	-0.32237	0.75024	0.06949	0.0384	H17A	0.90188	0.62961	0.63201	0.0463
H6	-0.13741	0.76891	-0.06841	0.0348	H17B	0.88019	0.64196	0.81008	0.0463
H8	0.12864	0.75192	-0.13077	0.0354	H17C	0.78403	0.67386	0.63752	0.0463
H9	0.36856	0.7043	-0.09997	0.0374	H18A	0.59129	0.54151	0.62215	0.0398
H10	0.4314	0.63702	0.0783	0.0307	H18B	0.73516	0.55973	0.81087	0.0398
H11	0.24028	0.6072	0.37214	0.0228	H18C	0.79732	0.55032	0.65459	0.0398
H12A	0.13672	0.55836	0.04446	0.0355	H19	0.4089	0.52893	0.17134	0.0229
H12B	0.00334	0.574	0.13187	0.0355	H20	0.753(2)	0.5560(5)	0.353(2)	0.033(4)
H12C	0.15143	0.53418	0.22372	0.0355	H21B	0.793(2)	0.5018(5)	0.126(2)	0.029(2)
H16A	0.46801	0.6613	0.61971	0.0469					

**Daten der Kristallstrukturanalyse von Psammaphin B (245)**

Summenformel	$C_{16}H_{20}BrN_3O_5S$	Max. und min. Transmission	0.8995 und 0.5126
Molekülformel	$C_{12}H_{12}BrN_3O_3S,$ $C_4H_8O_2$	F(000)	912
Formelgewicht	446.32	Kristallgröße, Form und Farbe	$0.030 \times 0.230 \times 0.570$ mm <sup>3</sup> , farblose Platte
Temperatur	120(2) K	Theta Bereich der Messung	2.813 bis 28.017°.
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71073 Å, MoK $\alpha$	Index Bereich	$-19 \leq h \leq 26,$ $-8 \leq k \leq 8,$ $-19 \leq l \leq 19$
Diffraktometer	STOE IPDS 2T	Zahl der Reflexe:	
Kristallsystem	Monoklin	gemessen	9405
Raumgruppenname, Nummer	P 2 <sub>1</sub> /c, (14)	unabhängig	4610 [ $R_{int} = 0.0253$ ]
Gitterkonstanten	a = 19.9760(12) Å $\alpha = 90^\circ$	beobachtet [ $I > 2\sigma(I)$ ]	3789
	b = 6.7233(3) Å $\beta = 100.337(5)^\circ$	Vollständigkeit bei $\theta_{max} = 25.2^\circ$	99.20%
	c = 14.7489(10) Å $\gamma = 90^\circ$	Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F <sub>2</sub>
Volumen	1948.7(2) Å <sup>3</sup>	Reflexe / Restraints / Parameter	4610 / 0 / 286
Reflexanzahl	13589	Fitgüte für F2	1.134
Messbereich für Gitterkonstanten	$2.70^\circ \leq \theta \leq 28.31^\circ$	Abschließende R Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0437, wR2 = 0.0869
Z	4	R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0619, wR2 = 0.0966
Dichte (berechnet)	1.521 Mg/m <sup>3</sup>	Maximum und Minimum der diff. Map	0.646 und $-0.439$ eÅ <sup>-3</sup>
Absorptionskoeffizient	2.248 mm <sup>-1</sup>	Bemerkung	H-Atome teilweise isotrop verfeinert
Methode der Absorptionskorrektur	Integration		

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) für **245**,  $U_{\text{äq}} = (1/3) \cdot \sum_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$ .

Atom	x	y	z	$U_{\text{äq}}$	Atom	x	y	z	$U_{\text{äq}}$
N1	0.57491(17)	0.8306(5)	0.6390(3)	0.0442(8)	C14	0.25806(15)	0.0506(5)	0.3995(2)	0.0230(6)
C2	0.60525(17)	0.6886(5)	0.6611(2)	0.0294(7)	C15	0.22704(15)	0.0948(5)	0.3098(2)	0.0230(6)
S3	0.64907(4)	0.47819(12)	0.69310(6)	0.02713(17)	Br16	0.23843(2)	-0.08463(5)	0.21417(2)	0.02936(10)
C4	0.57551(17)	0.3158(5)	0.6943(2)	0.0259(6)	C17	0.18932(15)	0.2687(5)	0.2889(2)	0.0241(6)
C5	0.53352(17)	0.2960(5)	0.5983(2)	0.0277(7)	O18	0.15945(12)	0.3032(4)	0.19895(16)	0.0311(5)
N6	0.47634(14)	0.1630(4)	0.59747(19)	0.0253(5)	C19	0.18351(17)	0.3980(5)	0.3603(2)	0.0290(7)
C7	0.41192(16)	0.2261(5)	0.5842(2)	0.0236(6)	C20	0.21462(17)	0.3550(5)	0.4501(2)	0.0280(7)
O8	0.39587(13)	0.4035(3)	0.57851(18)	0.0363(6)	C1A	0.0242(2)	0.9544(6)	0.1528(3)	0.0428(9)
C9	0.35782(15)	0.0674(5)	0.57676(19)	0.0216(6)	C2A	0.05894(17)	0.7668(5)	0.1316(2)	0.0310(7)
N10	0.37972(13)	-0.1118(4)	0.57602(17)	0.0213(5)	O3A	0.07982(13)	0.6407(4)	0.18787(17)	0.0372(6)
O11	0.32734(12)	-0.2511(4)	0.56738(16)	0.0267(5)	O4A	0.06259(14)	0.7530(4)	0.04285(16)	0.0407(6)
C12	0.28514(16)	0.1323(5)	0.5697(2)	0.0249(6)	C5A	0.0946(2)	0.5739(6)	0.0141(3)	0.0412(9)
C13	0.25146(15)	0.1808(5)	0.4712(2)	0.0232(6)	C6A	0.0830(2)	0.5738(6)	-0.0885(3)	0.0402(8)

Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) für **245**. Die anisotropen Auslenkungsparameter haben die Form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$ .

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N1	0.0406(18)	0.0240(15)	0.066(2)	0.0020(15)	0.0045(16)	0.0014(14)
C2	0.0291(16)	0.0243(16)	0.0350(17)	-0.0005(13)	0.0062(13)	-0.0027(14)
S3	0.0240(4)	0.0237(4)	0.0322(4)	0.0026(3)	0.0010(3)	-0.0006(3)
C4	0.0269(16)	0.0236(16)	0.0257(15)	0.0030(12)	0.0006(12)	-0.0016(13)
C5	0.0305(17)	0.0266(17)	0.0253(15)	0.0010(13)	0.0030(13)	-0.0032(14)
N6	0.0249(13)	0.0188(13)	0.0306(14)	0.0001(11)	0.0001(10)	0.0004(11)
C7	0.0293(15)	0.0199(14)	0.0212(14)	0.0002(11)	0.0031(12)	0.0028(12)
O8	0.0367(13)	0.0177(11)	0.0529(15)	-0.0002(11)	0.0037(11)	0.0049(10)
C9	0.0246(14)	0.0234(15)	0.0172(13)	0.0002(11)	0.0045(11)	0.0022(12)
N10	0.0234(12)	0.0177(12)	0.0229(12)	0.0010(9)	0.0042(9)	-0.0006(10)
O11	0.0260(11)	0.0196(11)	0.0349(12)	0.0015(9)	0.0068(9)	-0.0017(9)
C12	0.0257(15)	0.0271(17)	0.0222(15)	-0.0031(12)	0.0051(12)	0.0047(13)
C13	0.0223(14)	0.0250(15)	0.0229(14)	0.0010(12)	0.0053(11)	0.0036(12)
C14	0.0216(14)	0.0225(15)	0.0246(14)	0.0029(12)	0.0039(11)	0.0025(12)
C15	0.0217(13)	0.0226(14)	0.0254(14)	0.0017(12)	0.0059(11)	0.0008(12)
Br16	0.03791(18)	0.02721(16)	0.02282(15)	0.00080(13)	0.00509(12)	0.00710(15)
C17	0.0216(14)	0.0254(15)	0.0256(15)	0.0065(12)	0.0048(11)	0.0037(12)
O18	0.0369(13)	0.0304(13)	0.0247(11)	0.0072(10)	0.0020(9)	0.0105(11)
C19	0.0290(16)	0.0232(16)	0.0341(17)	0.0044(13)	0.0038(13)	0.0094(14)
C20	0.0283(16)	0.0240(16)	0.0308(17)	-0.0027(13)	0.0030(13)	0.0057(13)
C1A	0.052(2)	0.038(2)	0.037(2)	-0.0018(16)	0.0025(17)	0.0152(18)
C2A	0.0297(16)	0.0324(18)	0.0298(16)	0.0012(14)	0.0020(13)	0.0038(14)
O3A	0.0388(14)	0.0341(14)	0.0368(13)	0.0066(11)	0.0014(11)	0.0100(11)
O4A	0.0548(16)	0.0395(15)	0.0274(12)	0.0020(11)	0.0059(11)	0.0200(13)
C5A	0.044(2)	0.039(2)	0.0396(19)	0.0002(17)	0.0051(16)	0.0176(18)
C6A	0.041(2)	0.040(2)	0.042(2)	-0.0037(17)	0.0123(16)	0.0041(18)

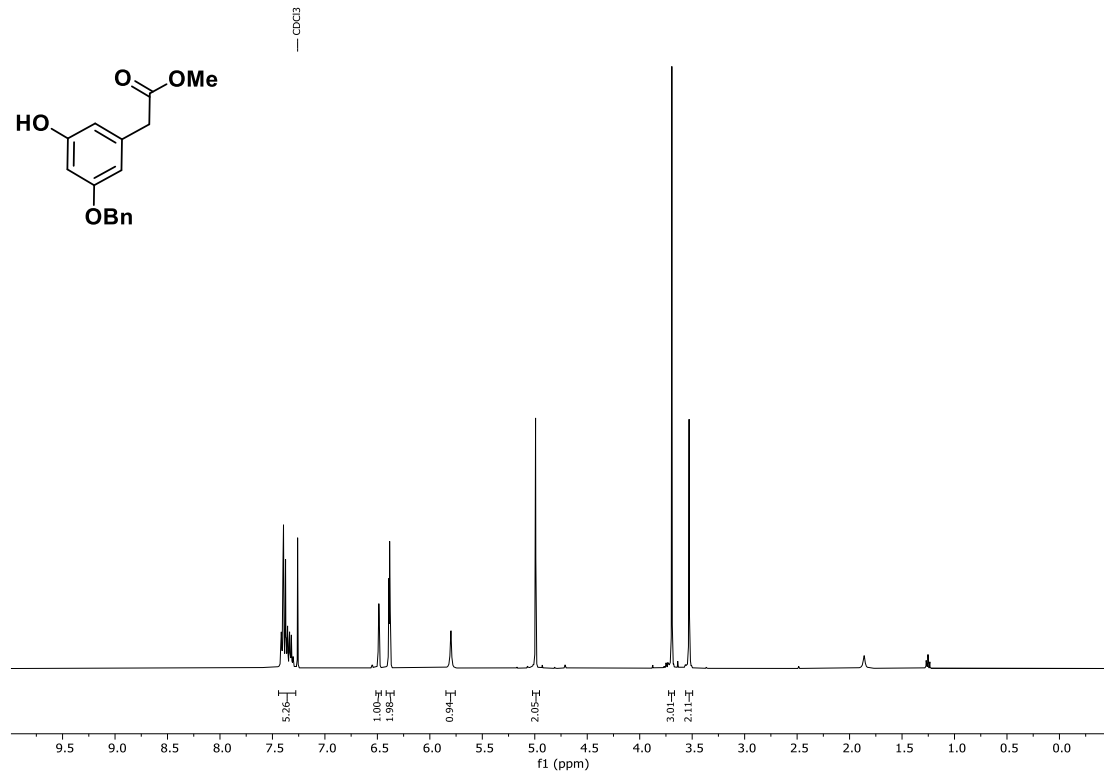
Koordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome ( $\text{\AA}^2$ ) für **245**.

Atom	x	y	z	U(iso)	Atom	x	y	z	U(iso)
H4A	0.596(2)	0.198(6)	0.714(2)	0.033(7)	H19	0.160(2)	0.514(6)	0.345(3)	0.034(10)
H4B	0.550(2)	0.364(6)	0.736(3)	0.033(7)	H20	0.212(2)	0.440(6)	0.498(3)	0.039(11)
H5A	0.517(2)	0.425(6)	0.577(3)	0.034(7)	H1AA	0.058	1.061	0.167	0.075(9)
H5B	0.561(2)	0.251(6)	0.556(3)	0.034(7)	H1AB	0.002	0.933	0.206	0.075(9)
H6	0.484(2)	0.048(6)	0.602(3)	0.035(11)	H1AC	-0.01	0.992	0.099	0.075(9)
H11	0.348(3)	-0.358(8)	0.569(3)	0.069(17)	H5AA	0.074	0.454	0.037	0.052(9)
H12A	0.284(2)	0.239(6)	0.606(3)	0.033(10)	H5AB	0.144	0.575	0.039	0.052(9)
H12B	0.261(2)	0.024(5)	0.593(2)	0.023(9)	H6AA	0.101	0.451	-0.11	0.052(7)
H14	0.282(2)	-0.076(5)	0.414(2)	0.021(8)	H6AB	0.106	0.689	-0.11	0.052(7)
H18	0.143(2)	0.410(7)	0.200(3)	0.047	H6AC	0.034	0.581	-0.113	0.052(7)

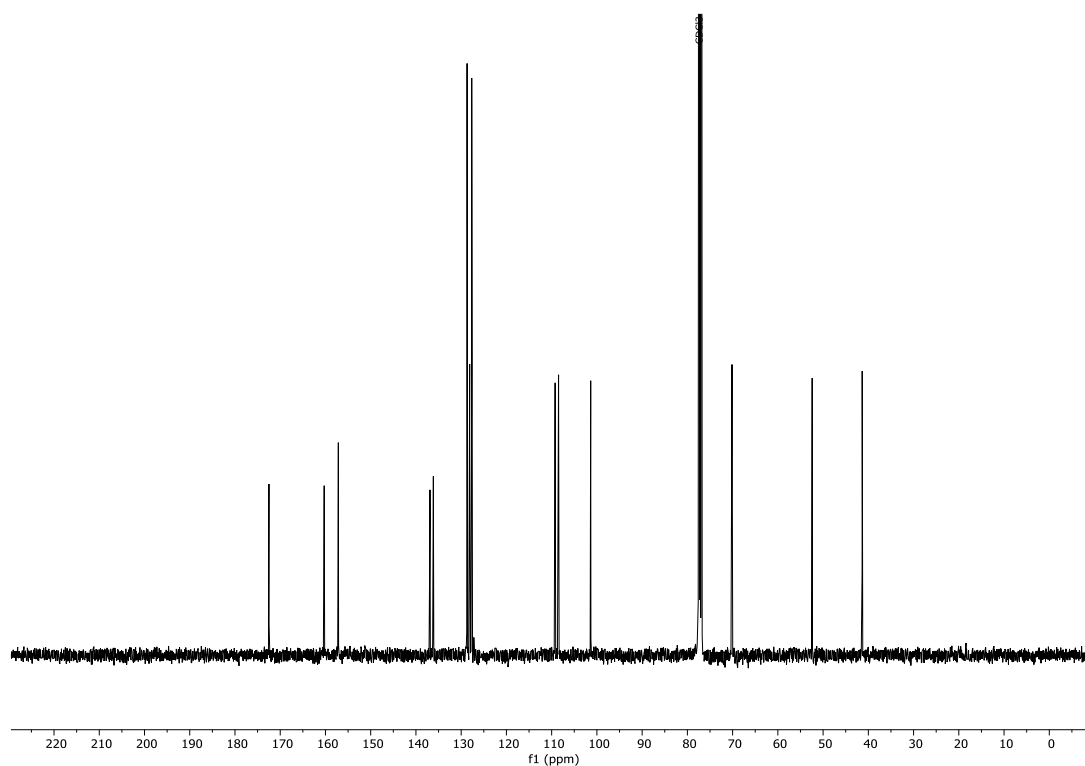
## 7.3 NMR-Spektren

### 7.3.1 Spektren zu Kapitel 3.1.1

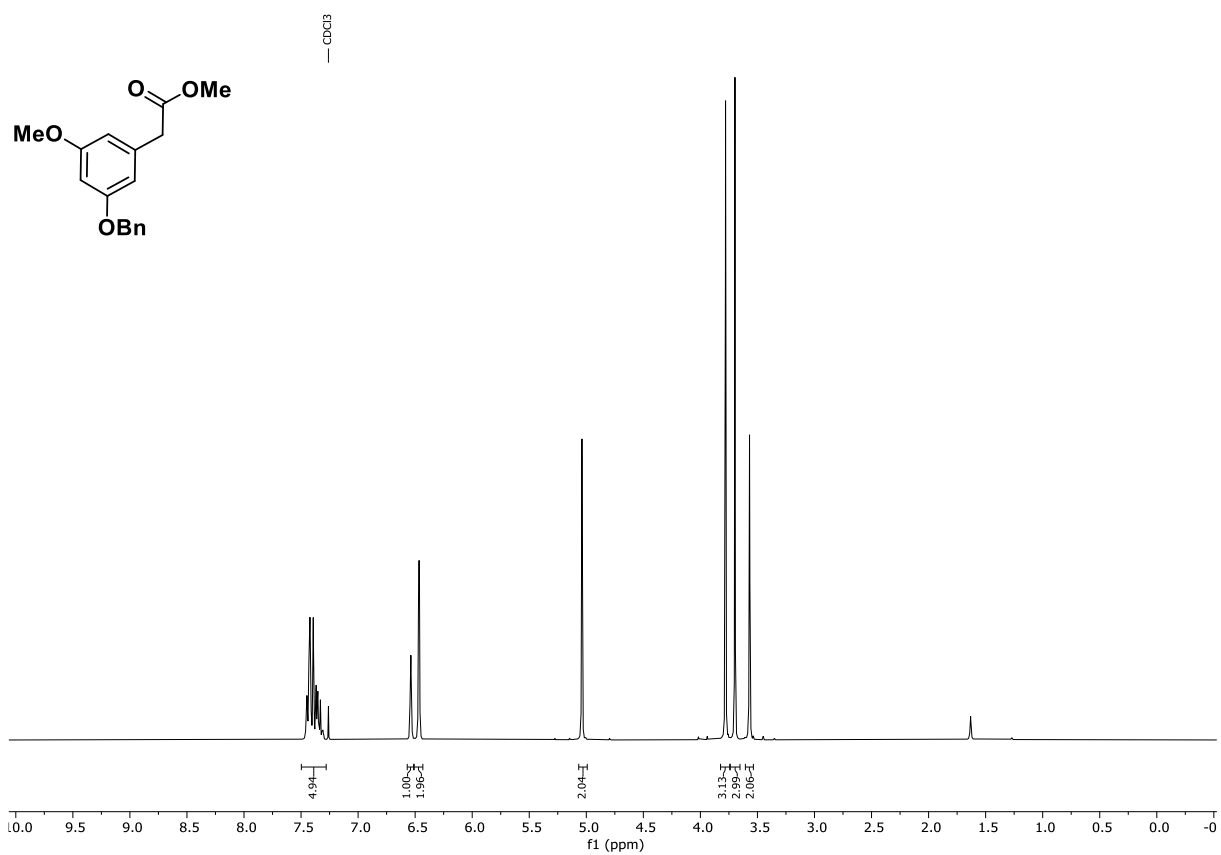
Auf den folgenden Seiten finden sich NMR-Spektren der Verbindungen, die während dieser Arbeit dargestellt wurden und vormals nicht literaturbekannt waren.



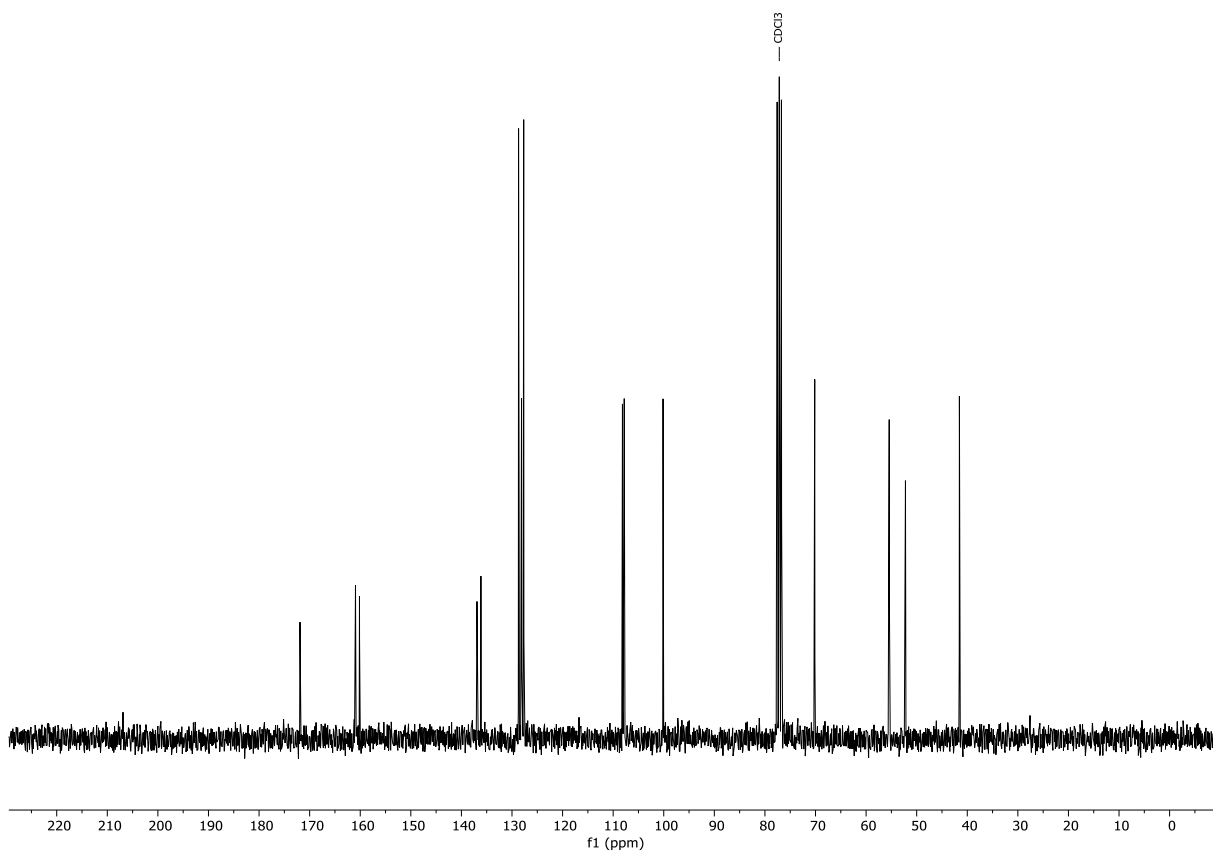
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(3-(Benzyloxy)-5-hydroxyphenyl)essigsäuremethylester (**96**).



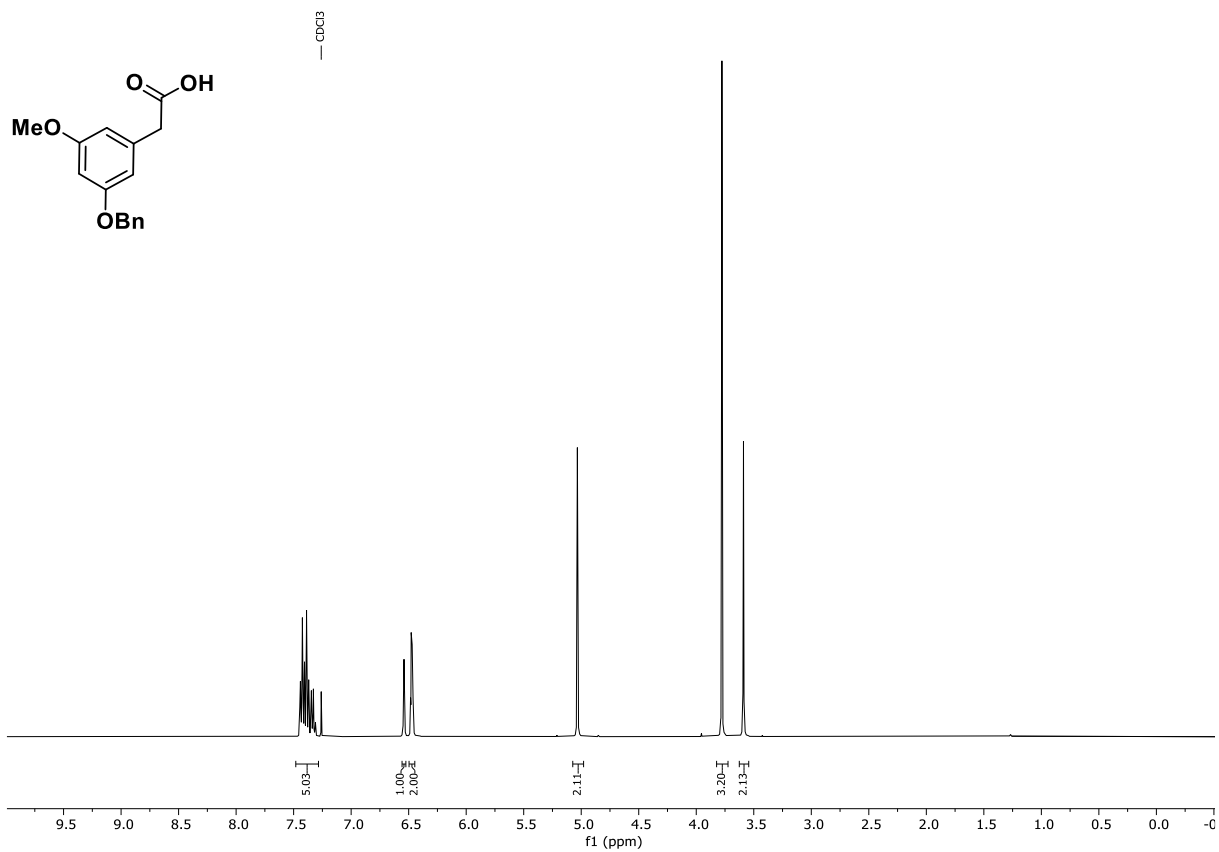
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(3-(Benzyloxy)-5-hydroxyphenyl)essigsäuremethylester (**96**).



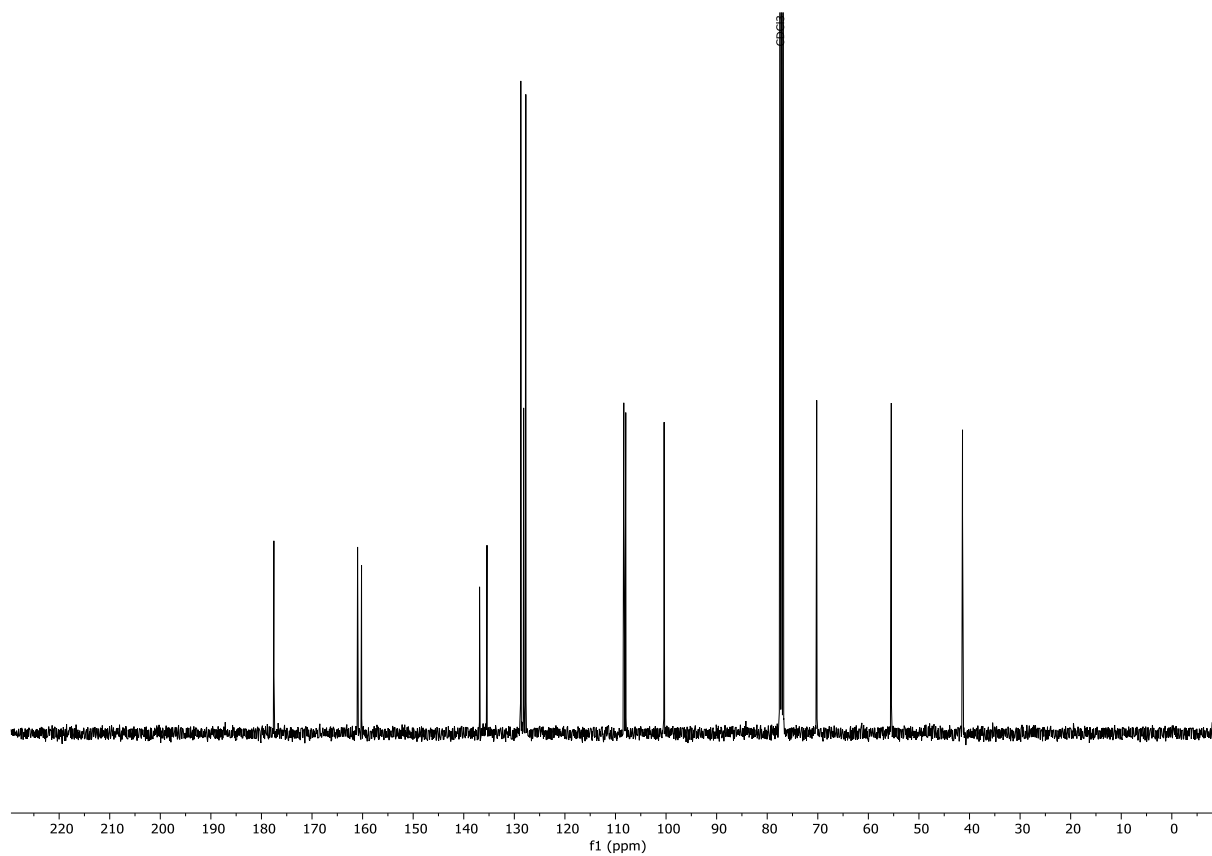
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(3-(Benzyloxy)-5-methoxyphenyl)essigsäuremethylester (**97**).



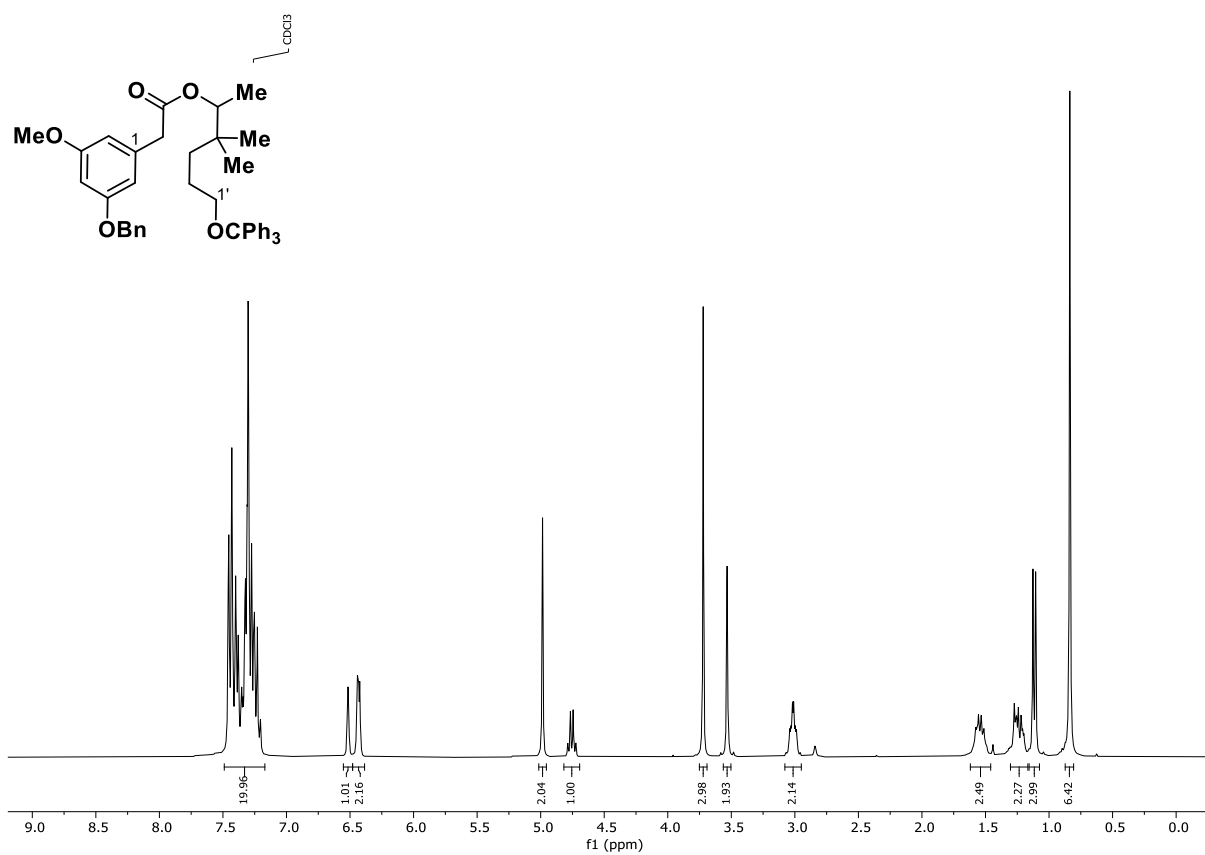
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(3-(Benzyloxy)-5-methoxyphenyl)essigsäuremethylester (**97**).



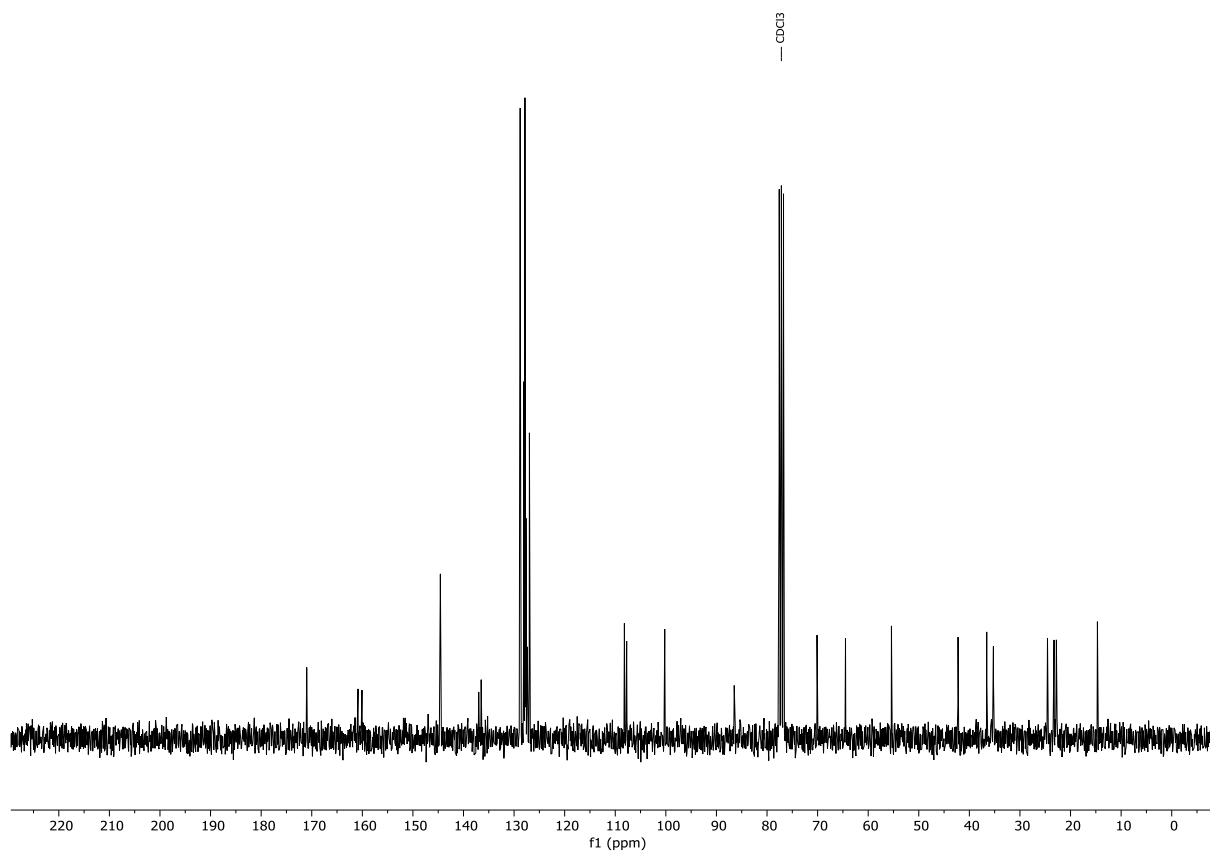
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(3-(Benzyloxy)-5-methoxyphenyl)essigsäure (**88**).



<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(3-(Benzyloxy)-5-methoxyphenyl)essigsäuremethylester (**97**).

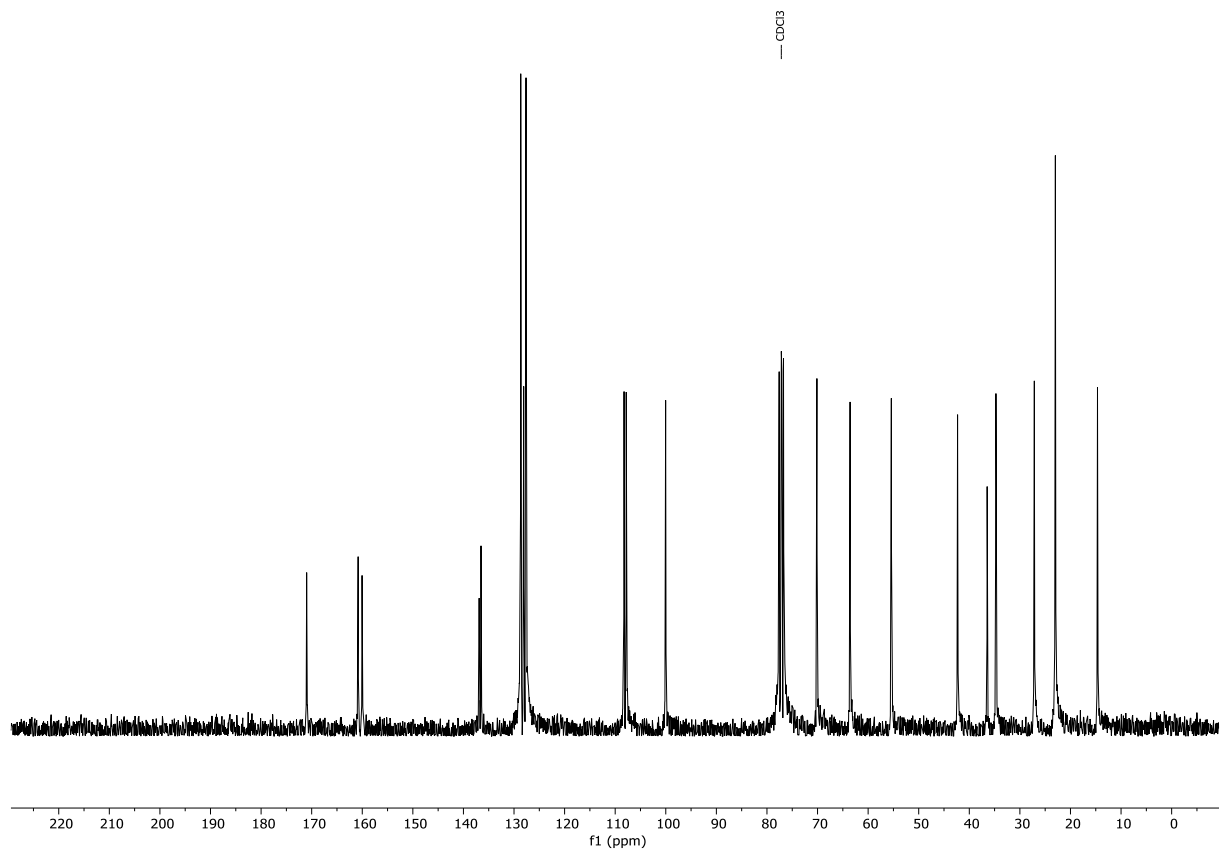
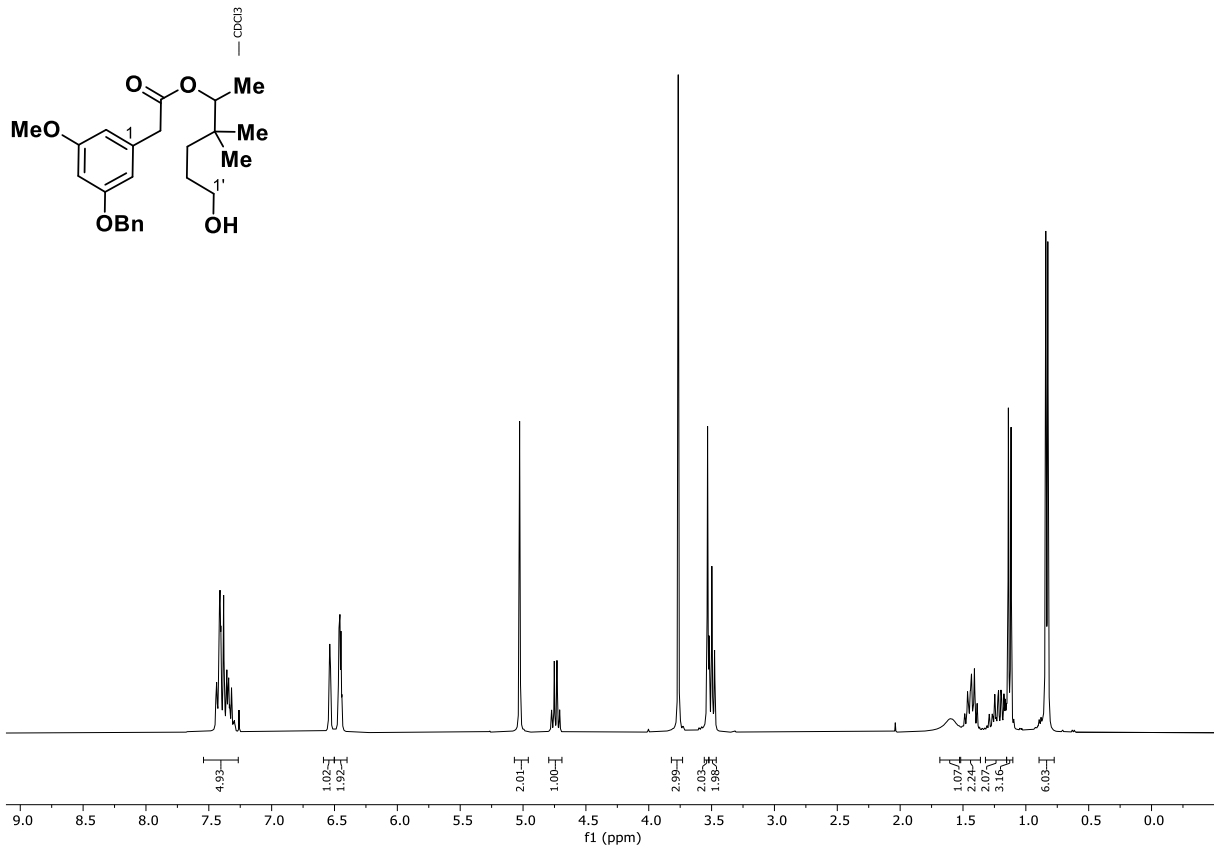


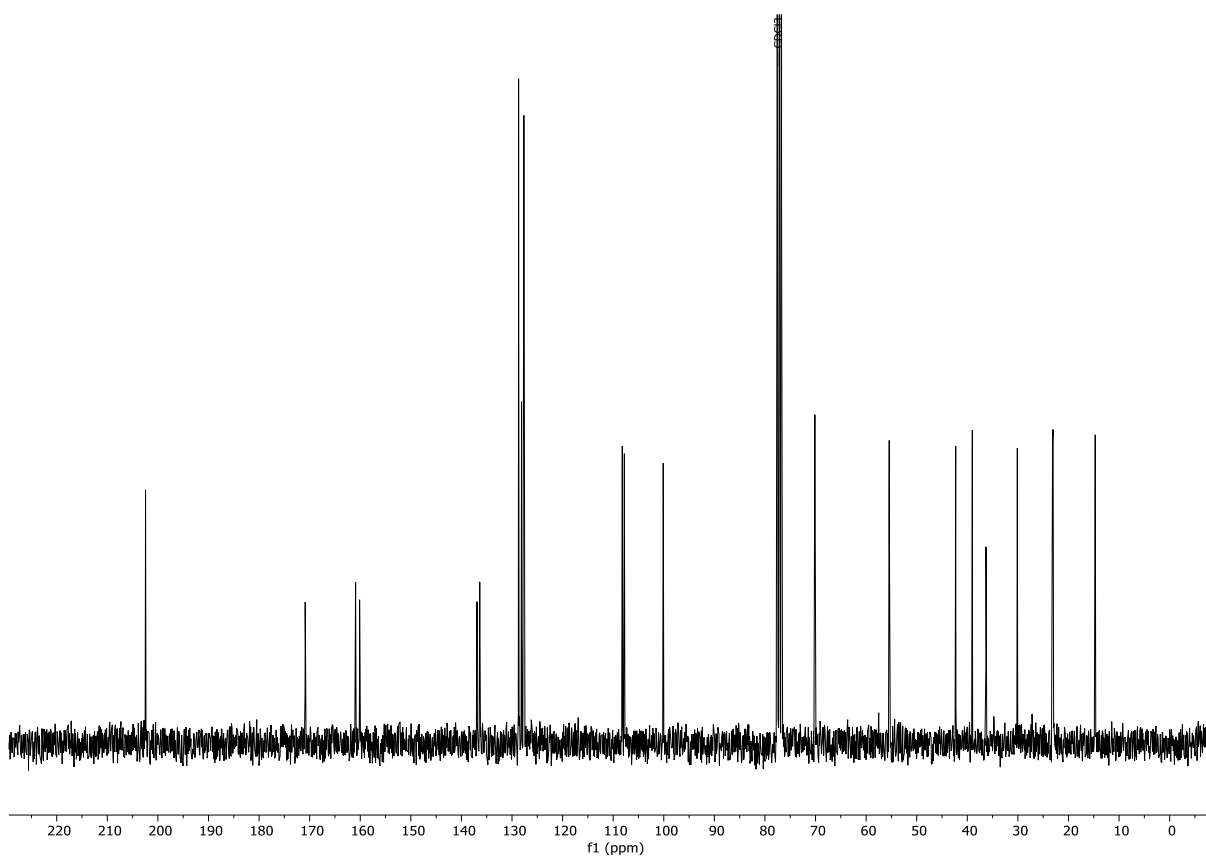
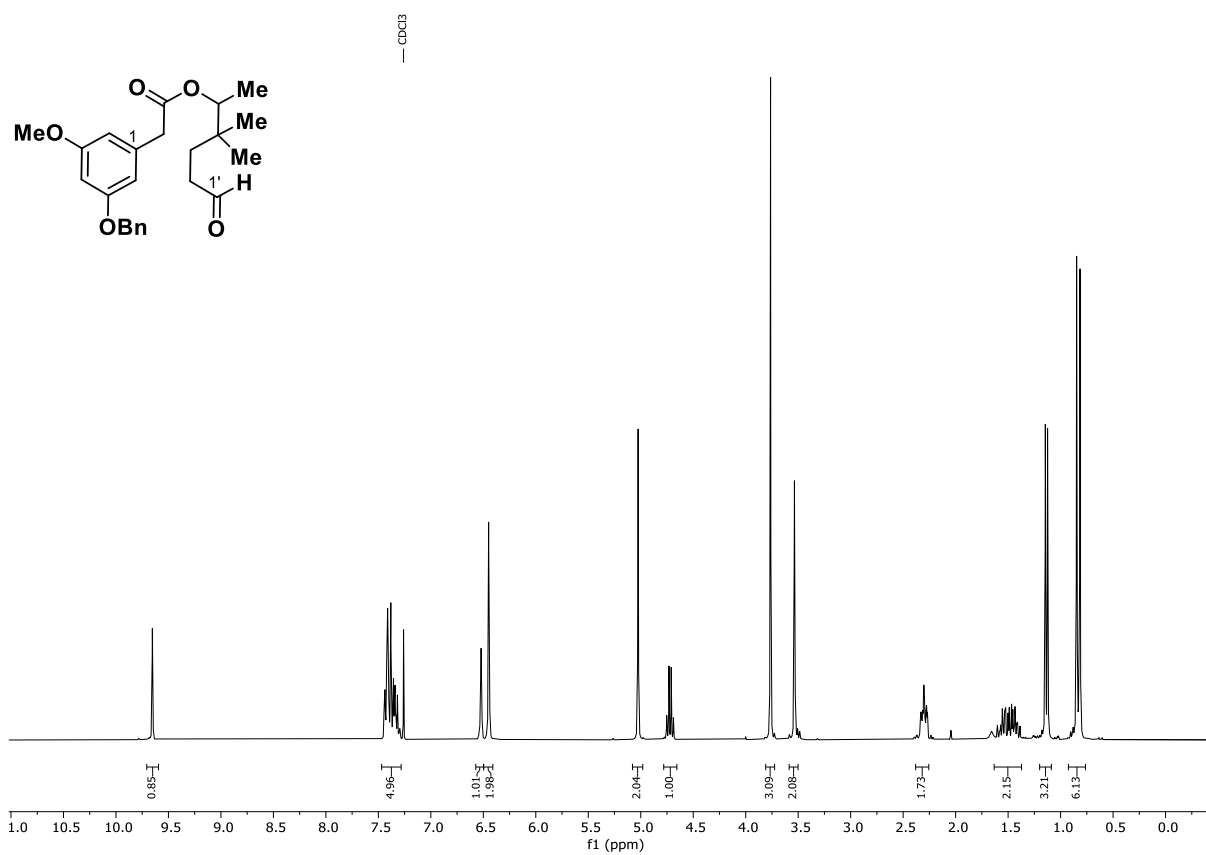
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,4-Dimethyl-1-(trityloxy)hexan-5-yl-[3-(benzyloxy)-5-(methoxy)-phenyl]acetat (**101**).

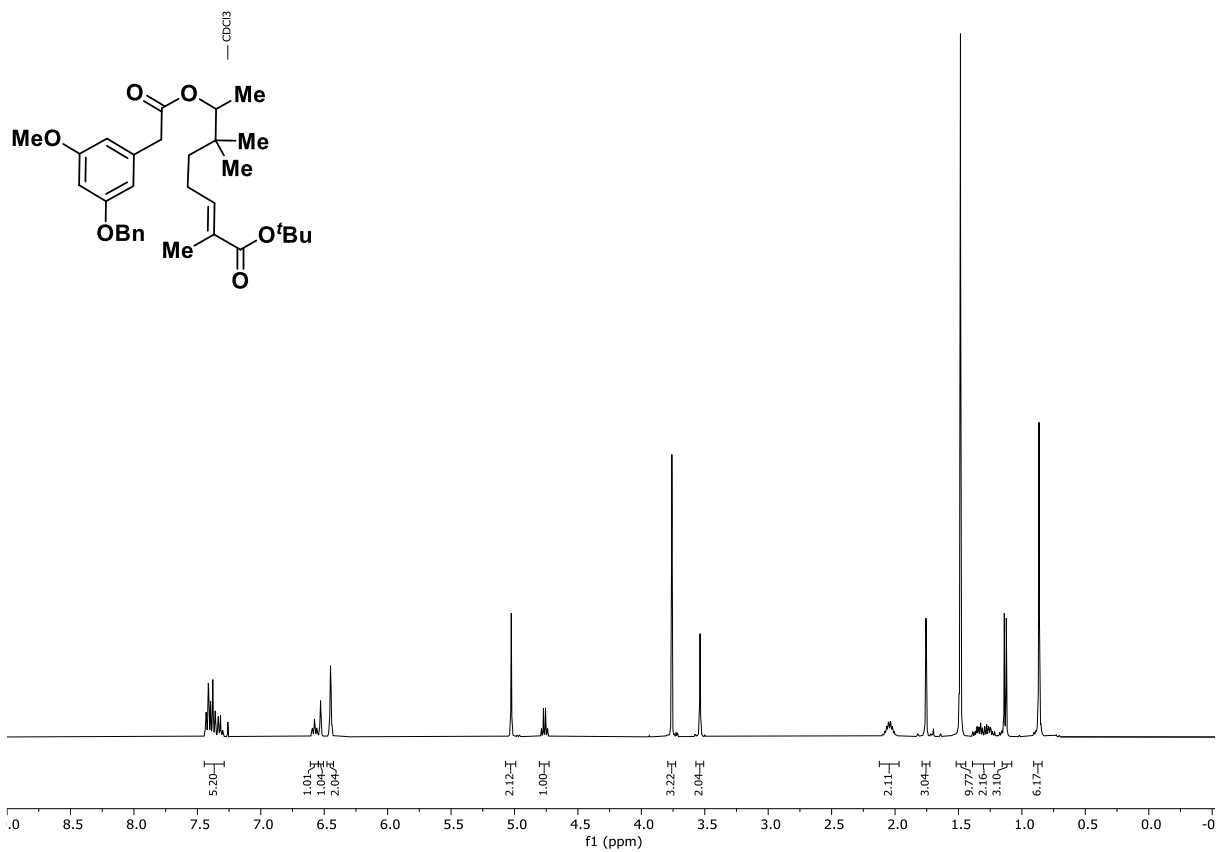


<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,4-Dimethyl-1-(trityloxy)hexan-5-yl-[3-(benzyloxy)-5-(methoxy)-phenyl]acetat (**101**).

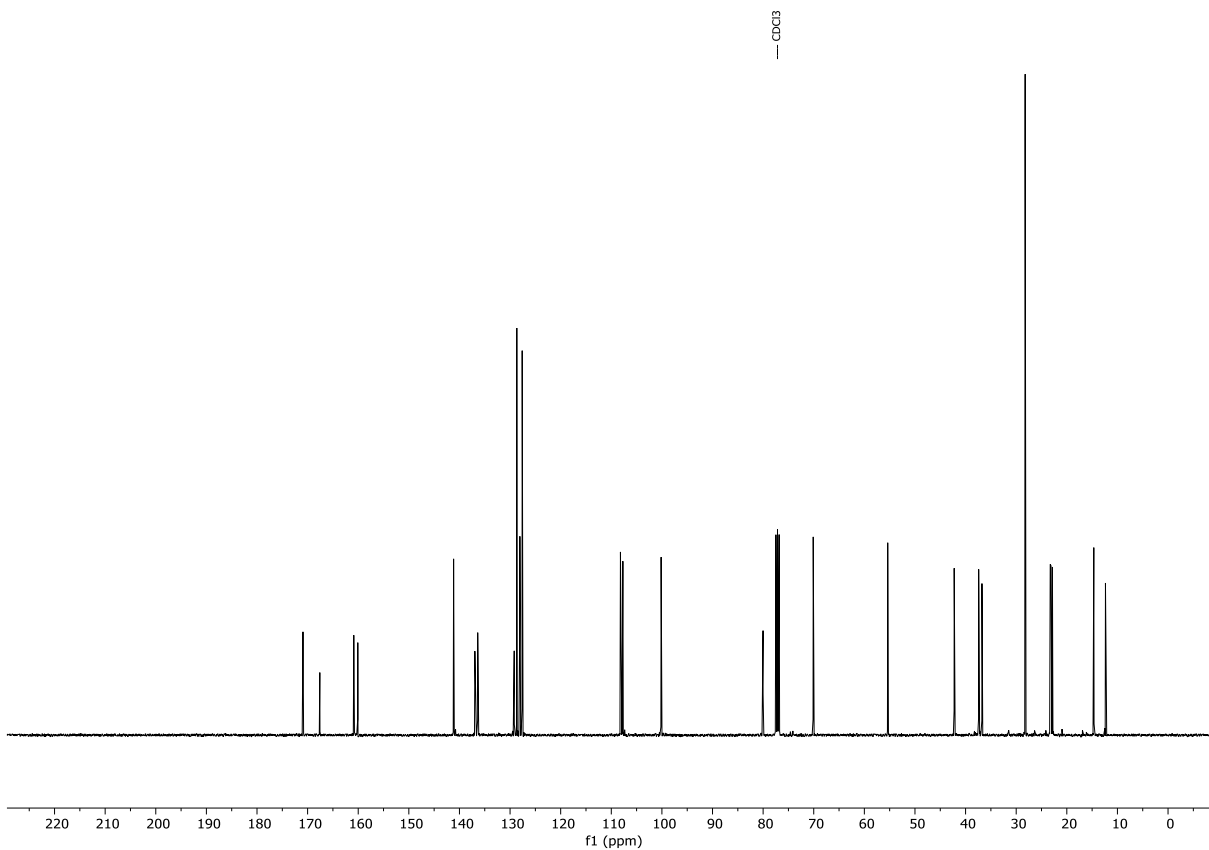




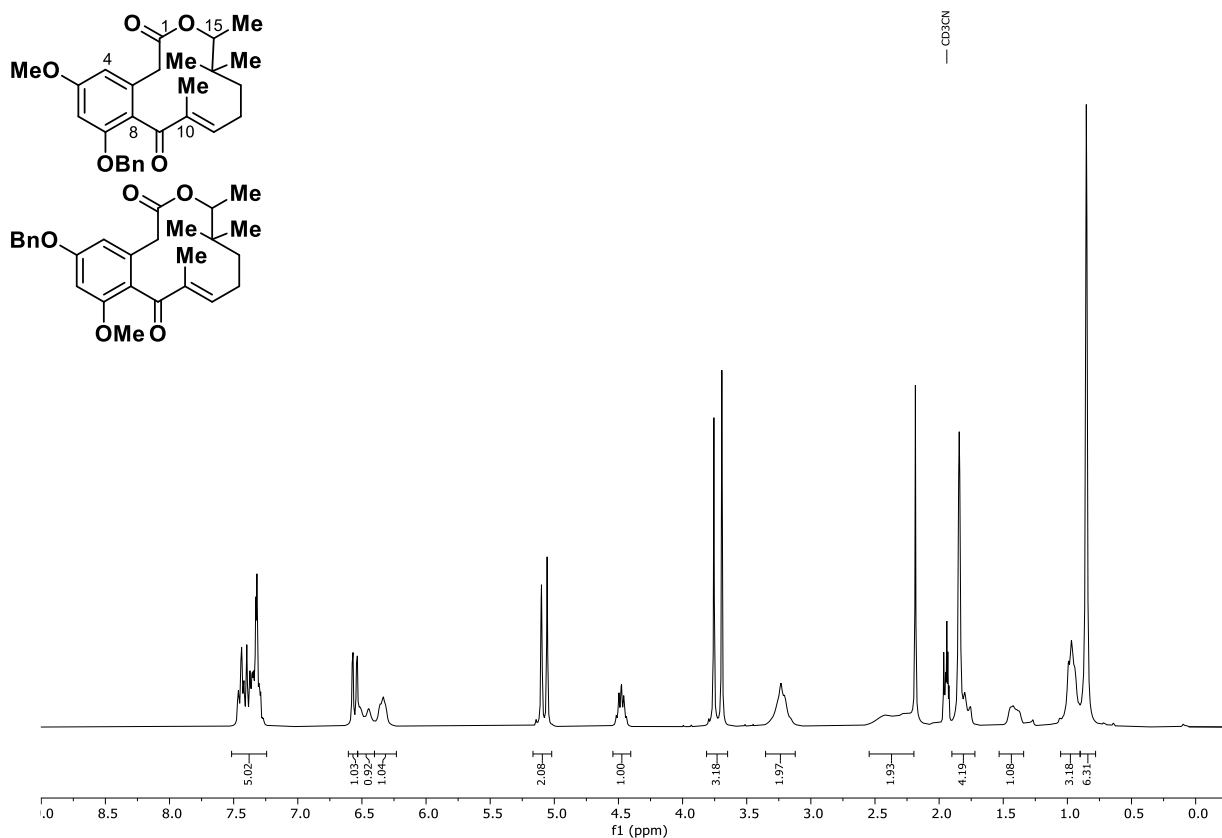




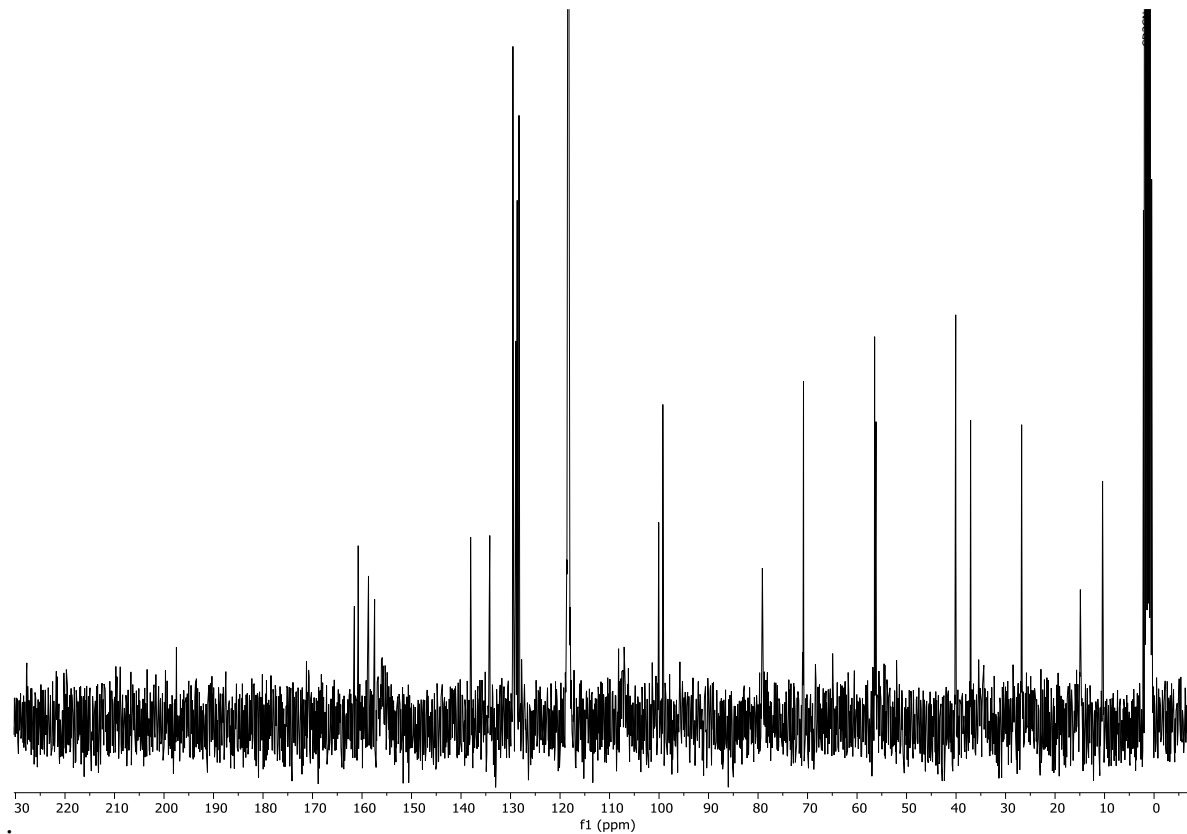
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*E*)-7-(2-(3-(Benzyloxy)-5-methoxyphenyl)acetoxy)-2,6,6-trimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**105**).



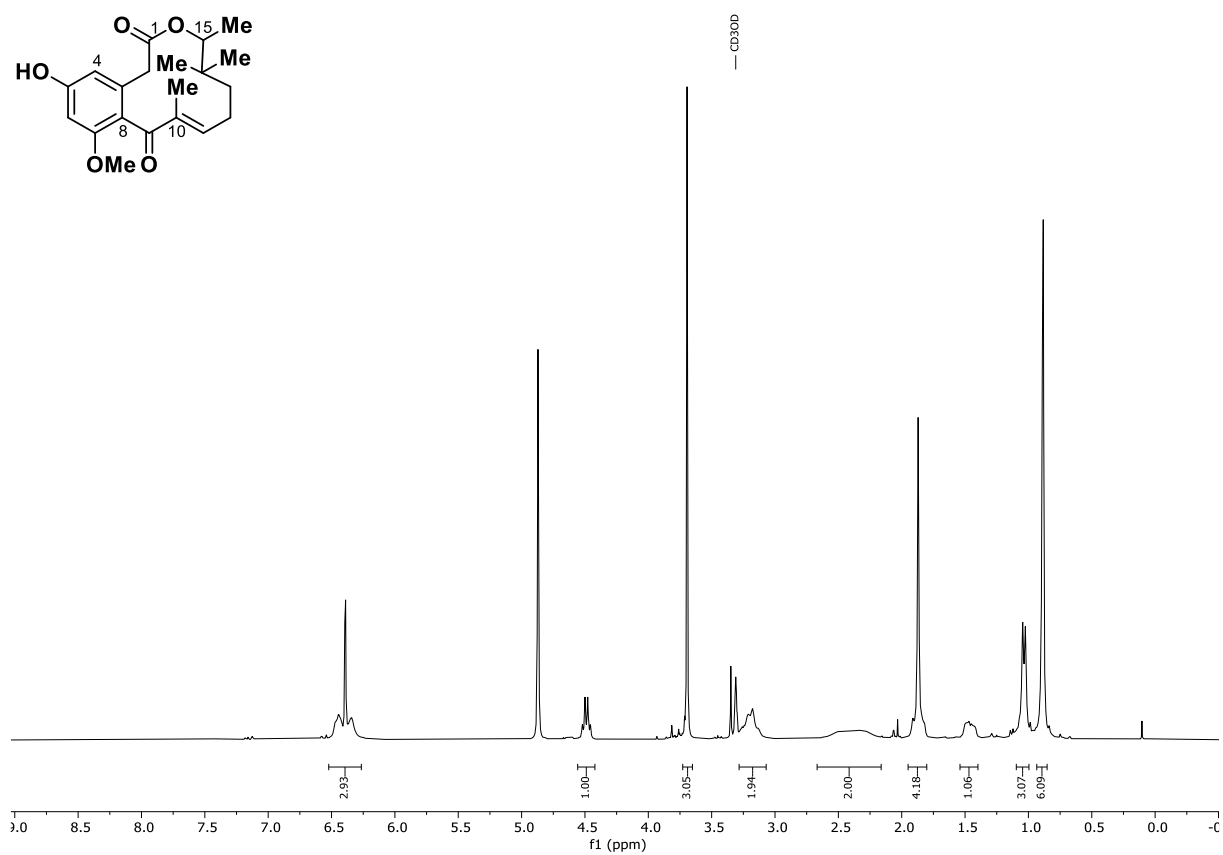
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*E*)-7-(2-(3-(Benzyloxy)-5-methoxyphenyl)acetoxy)-2,6,6-trimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**105**).



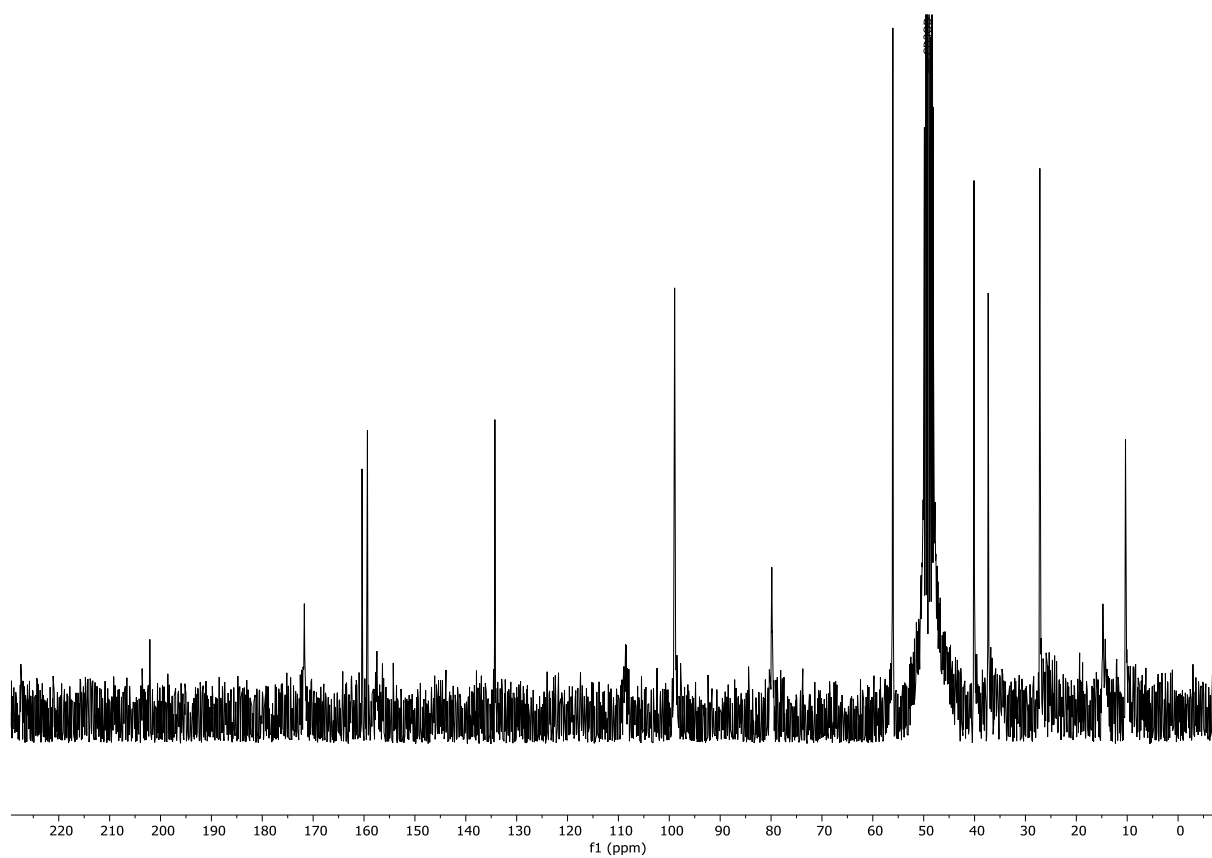
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ): 7-Benzyloxy-5-methoxy-10,14,14,15-tetramethyldehydrocurvularin (**106**) und 5-Benzyloxy-7-methoxy-10,14,14,15-tetramethyldehydrocurvularin (**107**).



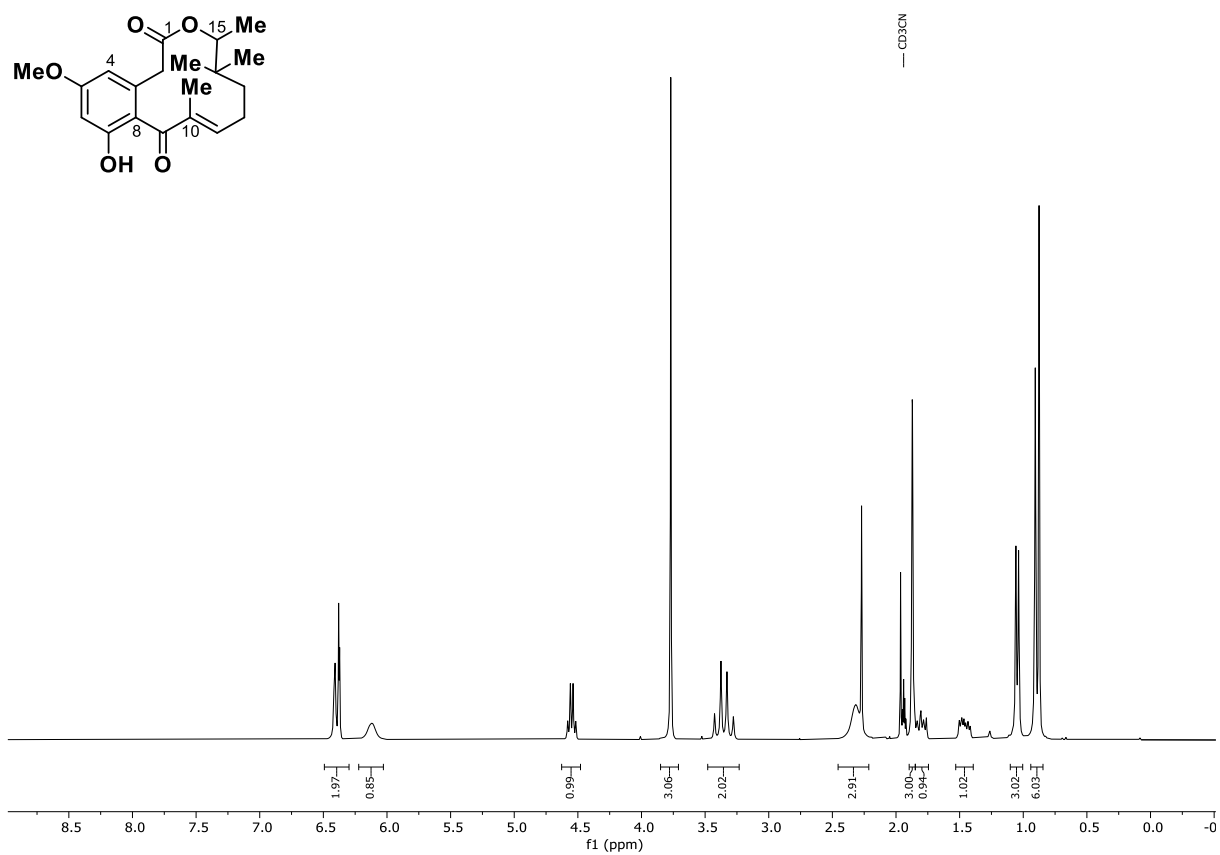
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ): 7-Benzyloxy-5-methoxy-10,14,14,15-tetramethyldehydrocurvularin (**106**) und 5-Benzyloxy-7-methoxy-10,14,14,15-tetramethyldehydrocurvularin (**107**).



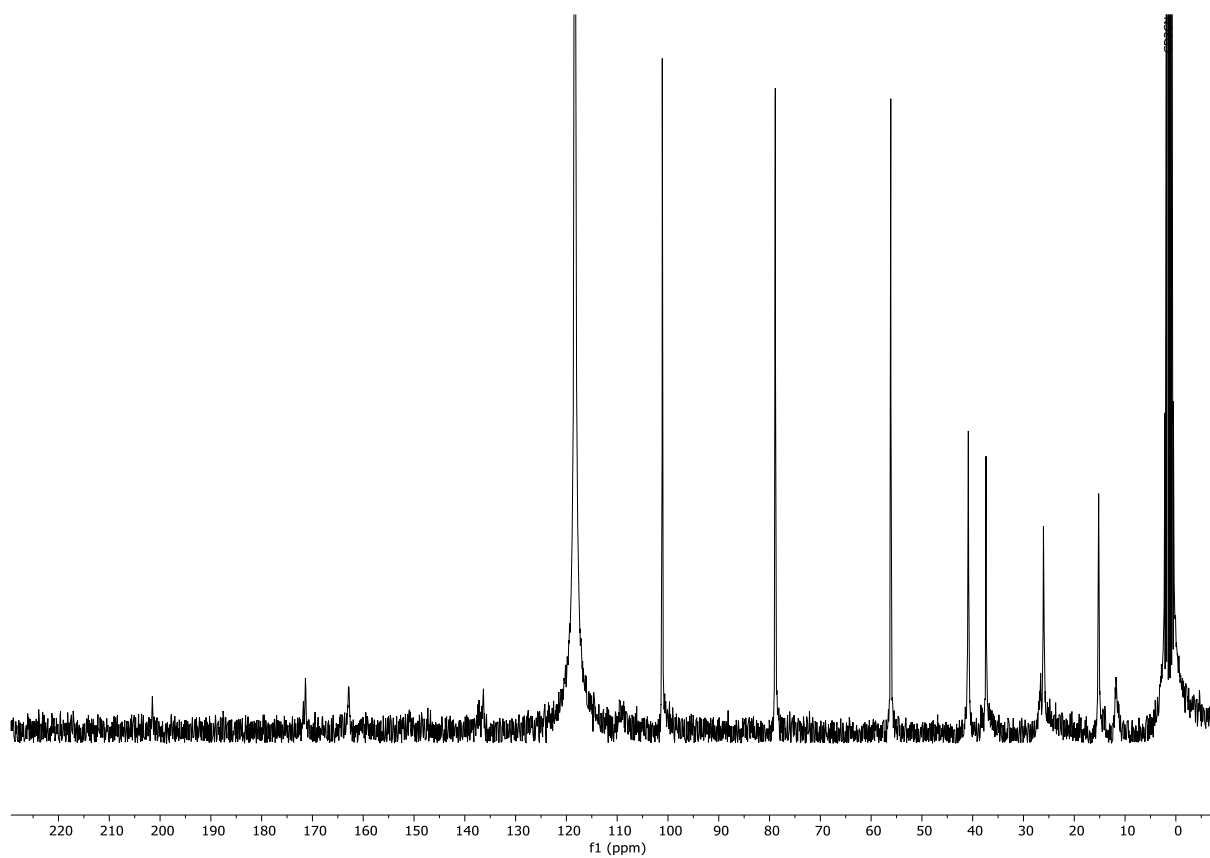
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 7-Methoxy-10,14,14,15-tetramethyldehydrocurvularin (**108**).



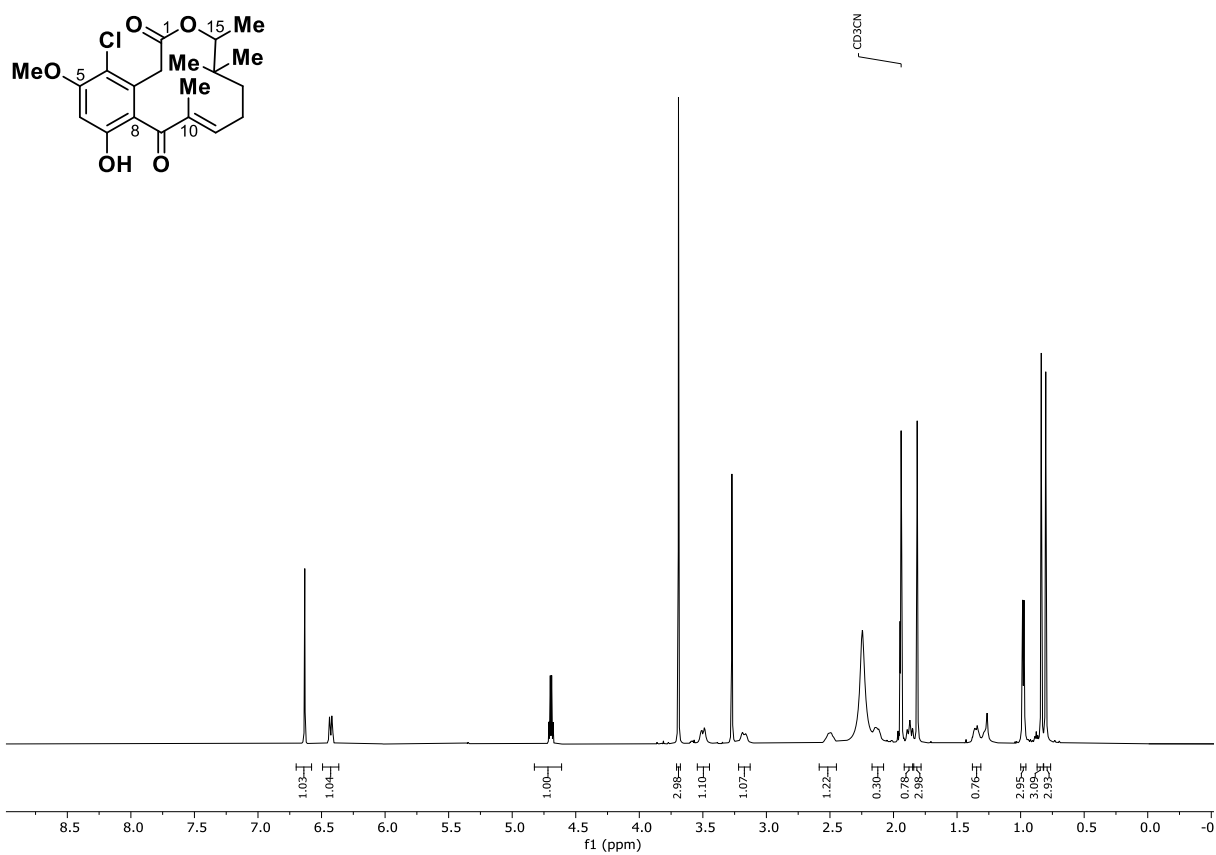
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 7-Methoxy-10,14,14,15-tetramethyldehydrocurvularin (**108**).



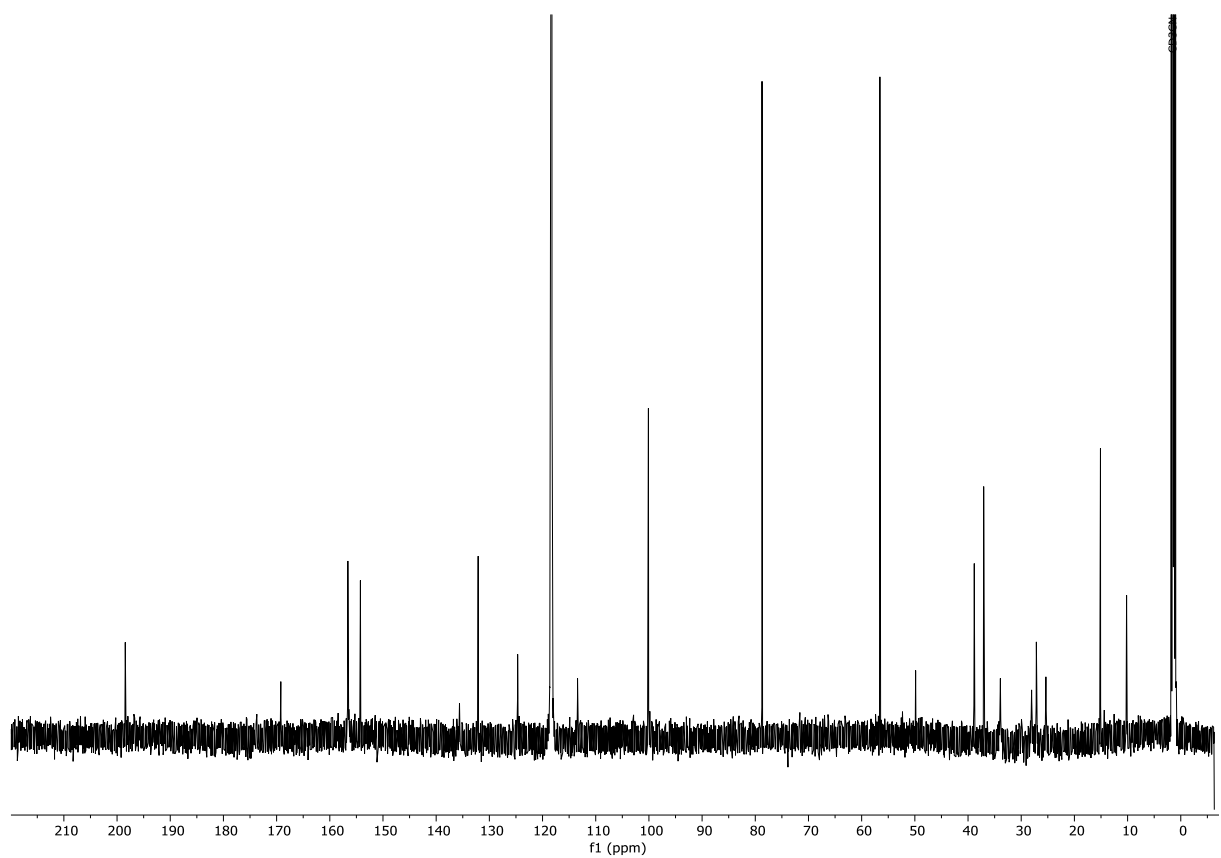
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): 4-Dechlor-14-deoxy-5-methoxy-14-methyloxacyclododecindion (**109**).



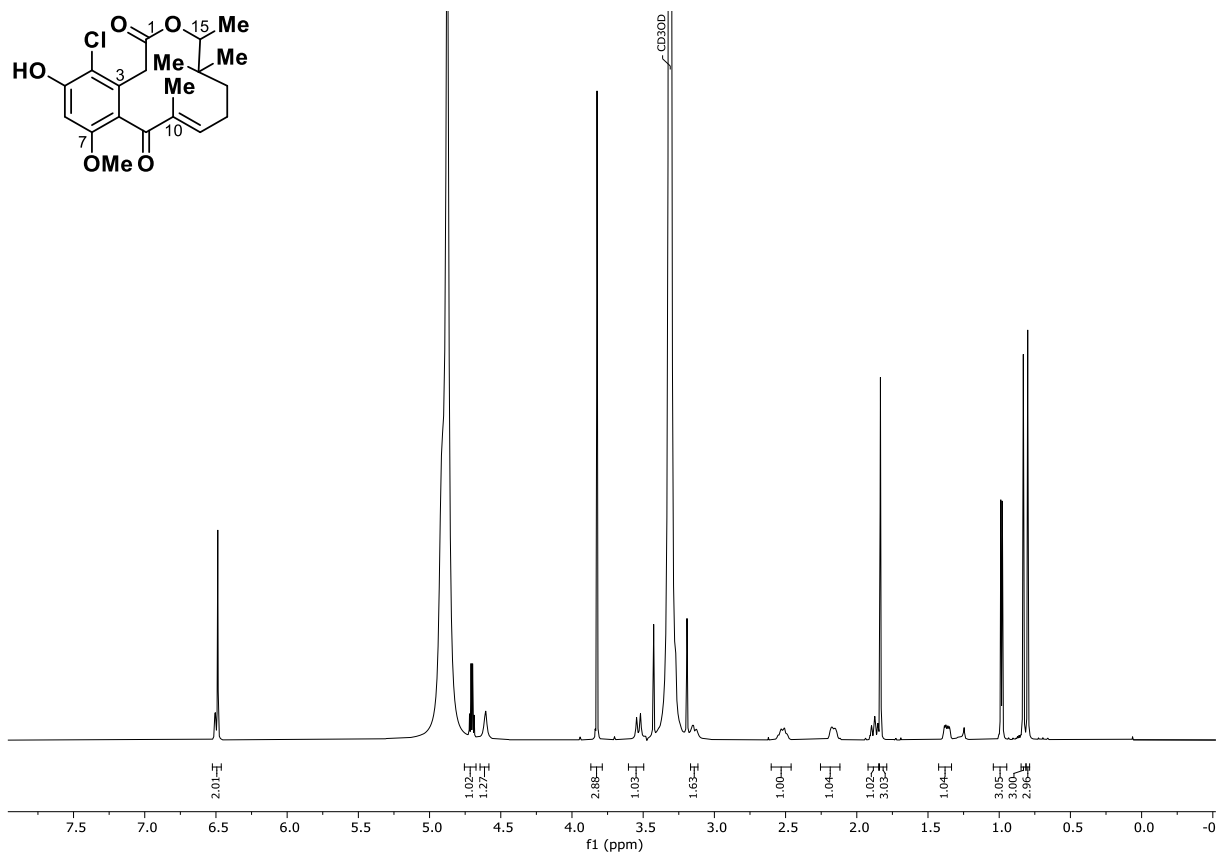
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN): 4-Dechlor-14-deoxy-5-methoxy-14-methyloxacyclododecindion (**109**).



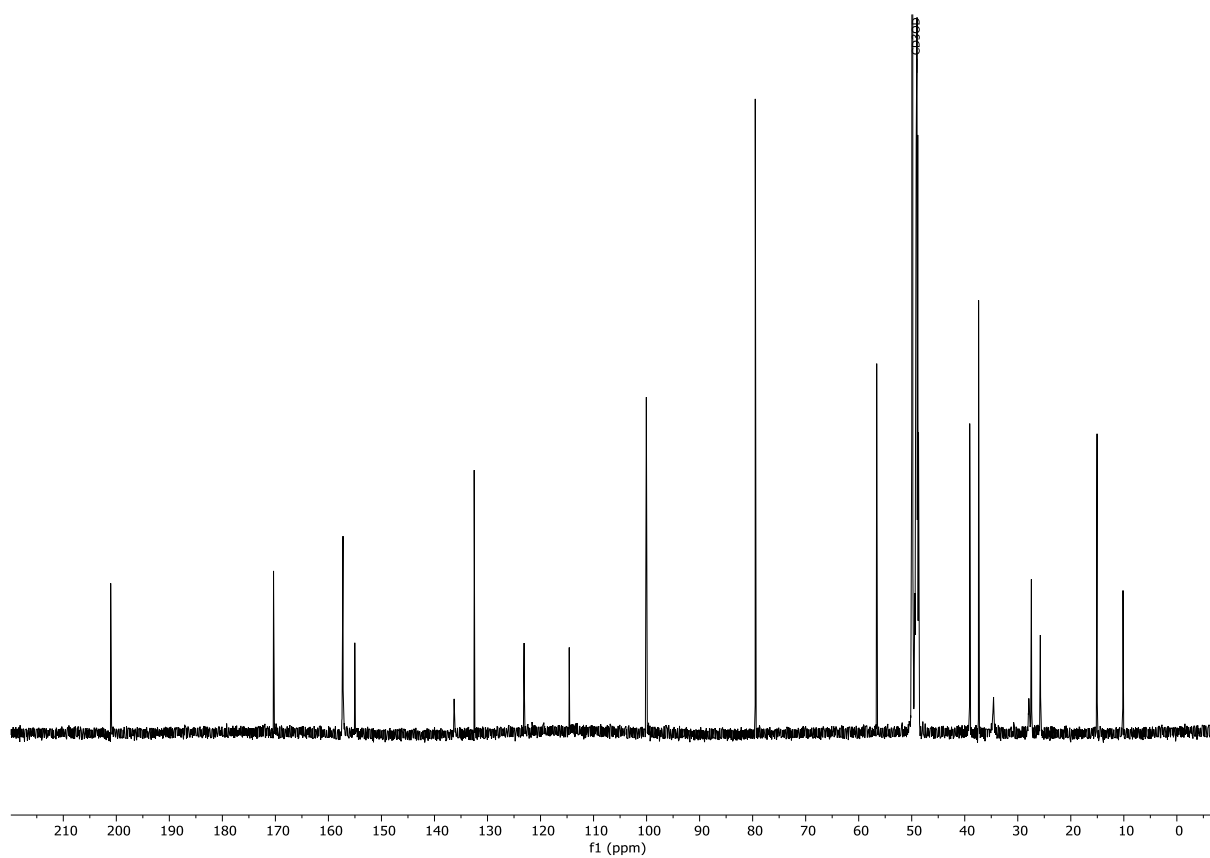
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN): 14-Deoxy-5-methoxy-14-methyloxacyclododecindione (**90**).



<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN): 14-Deoxy-5-methoxy-14-methyloxacyclododecindione (**90**).

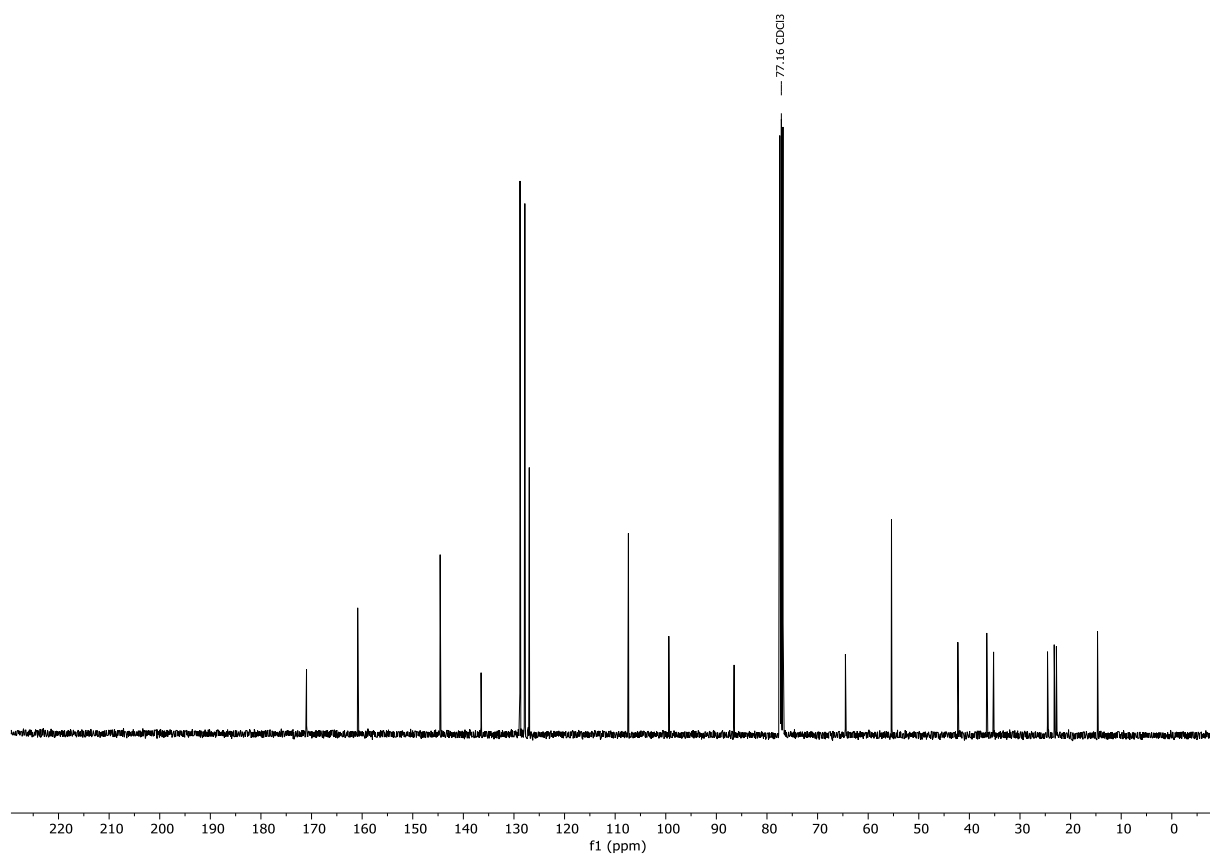
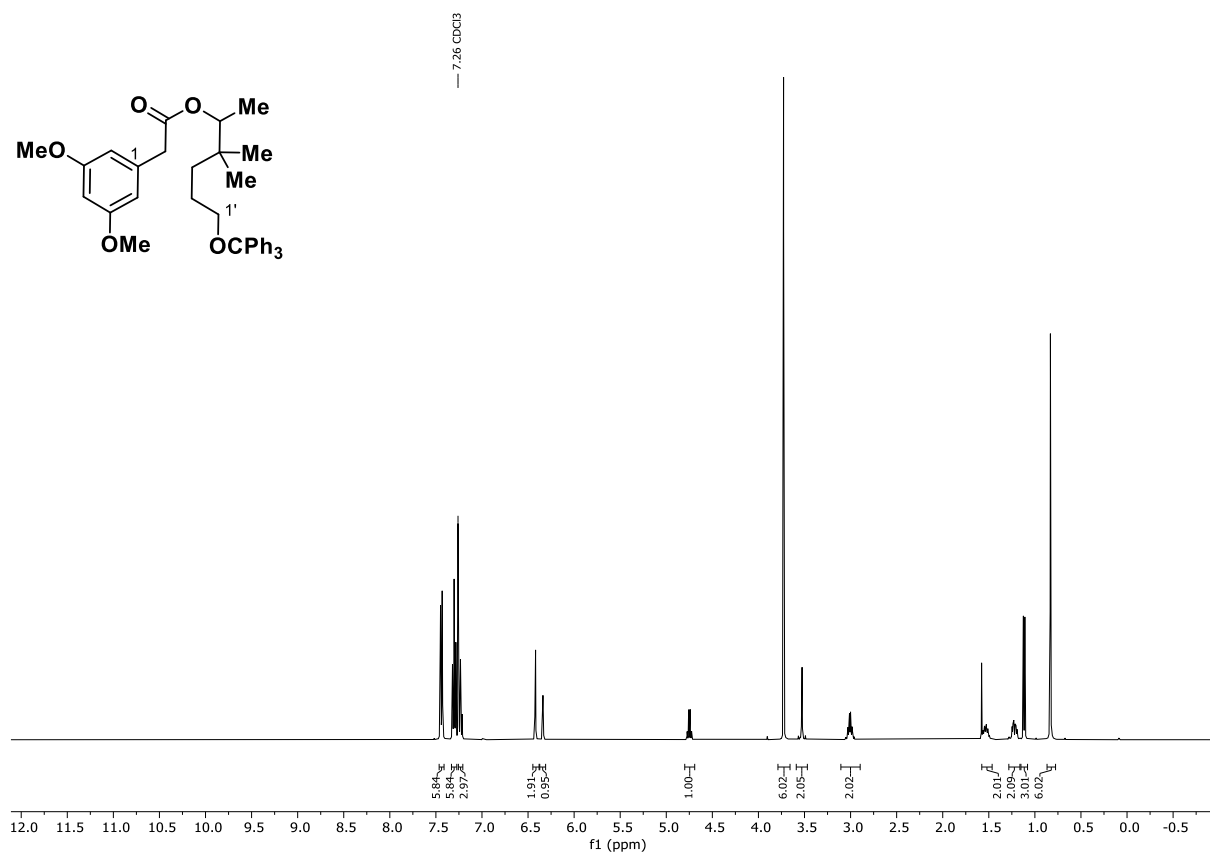


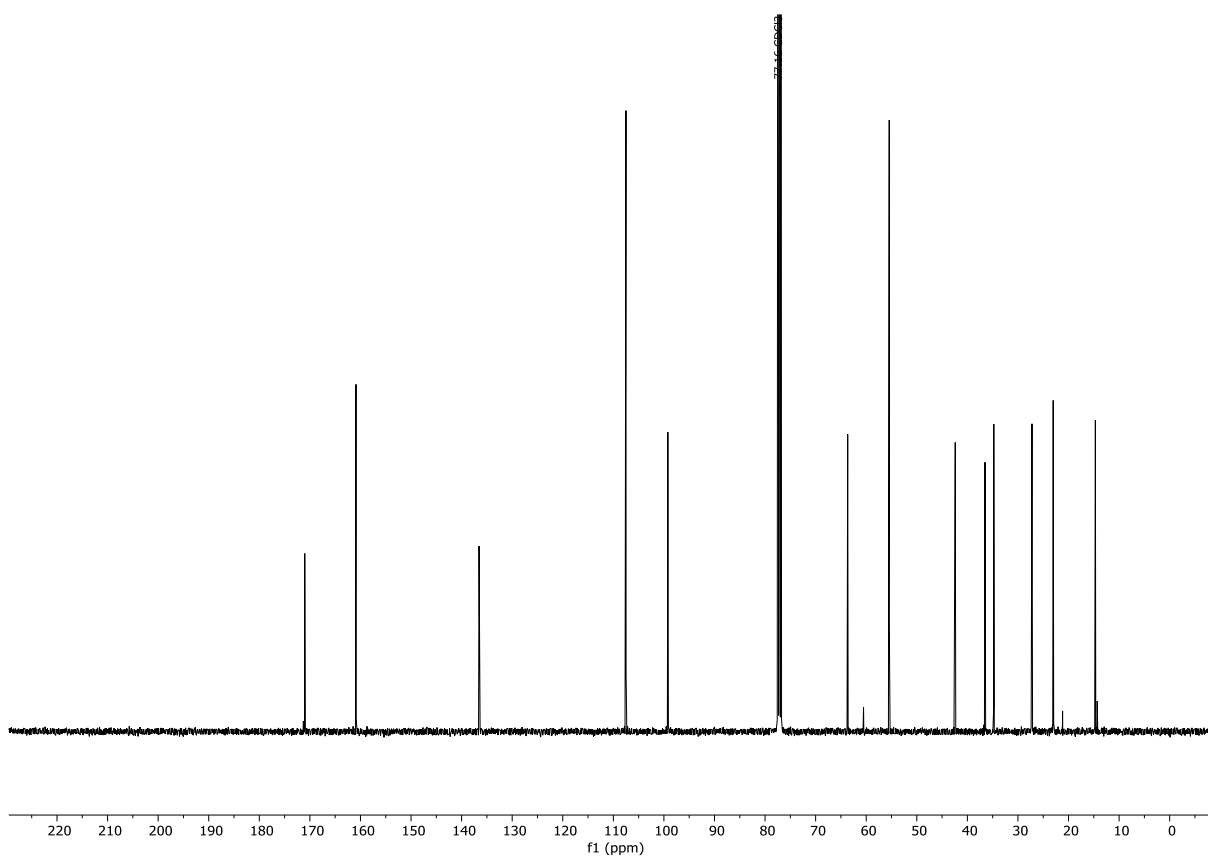
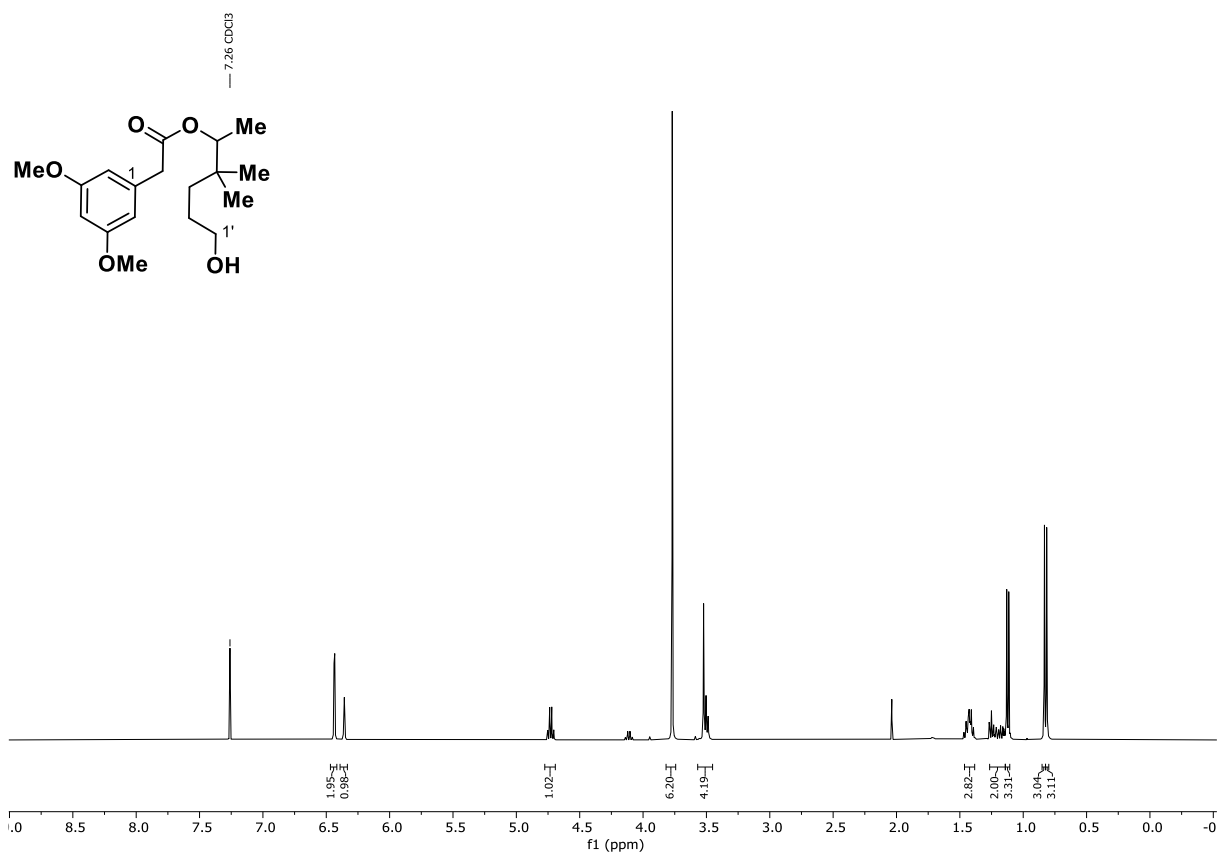
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 14-Deoxy-7-methoxy-14-methyloxacyclododecindione (**91**).

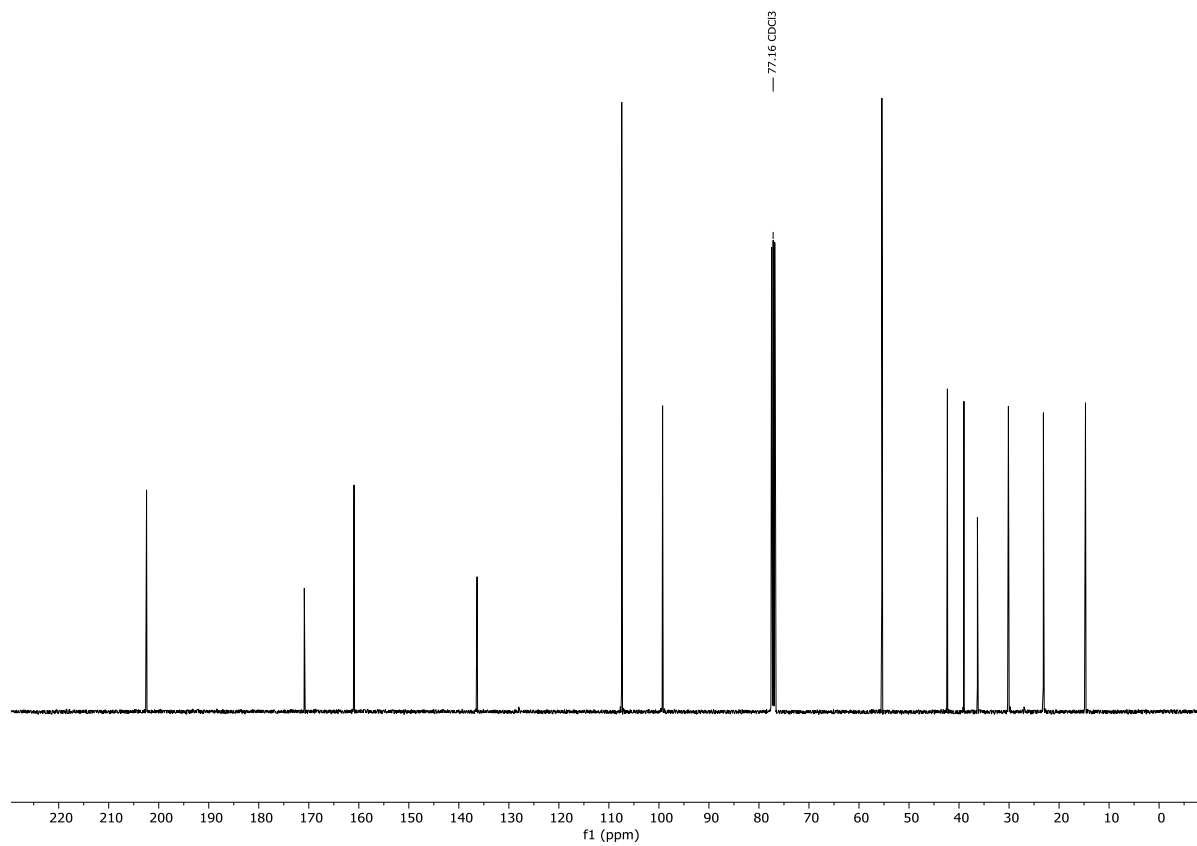
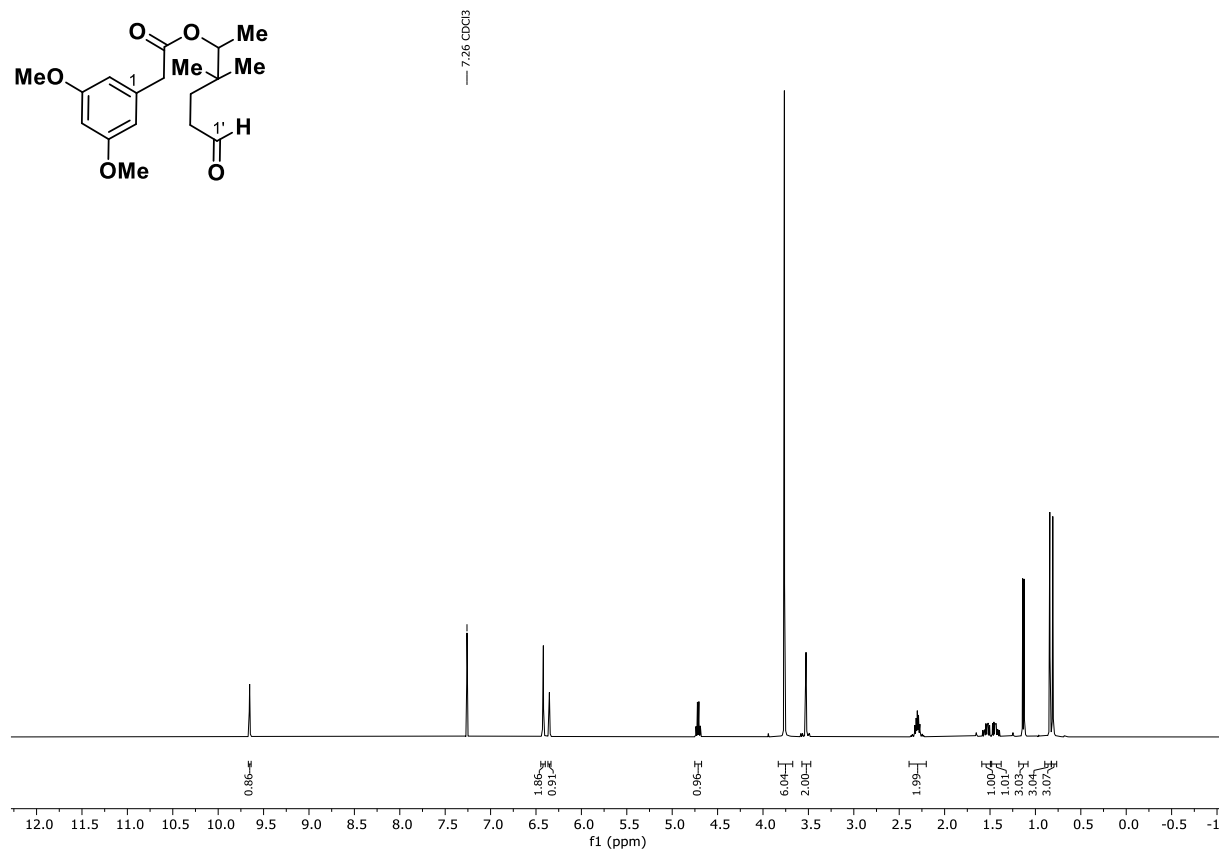


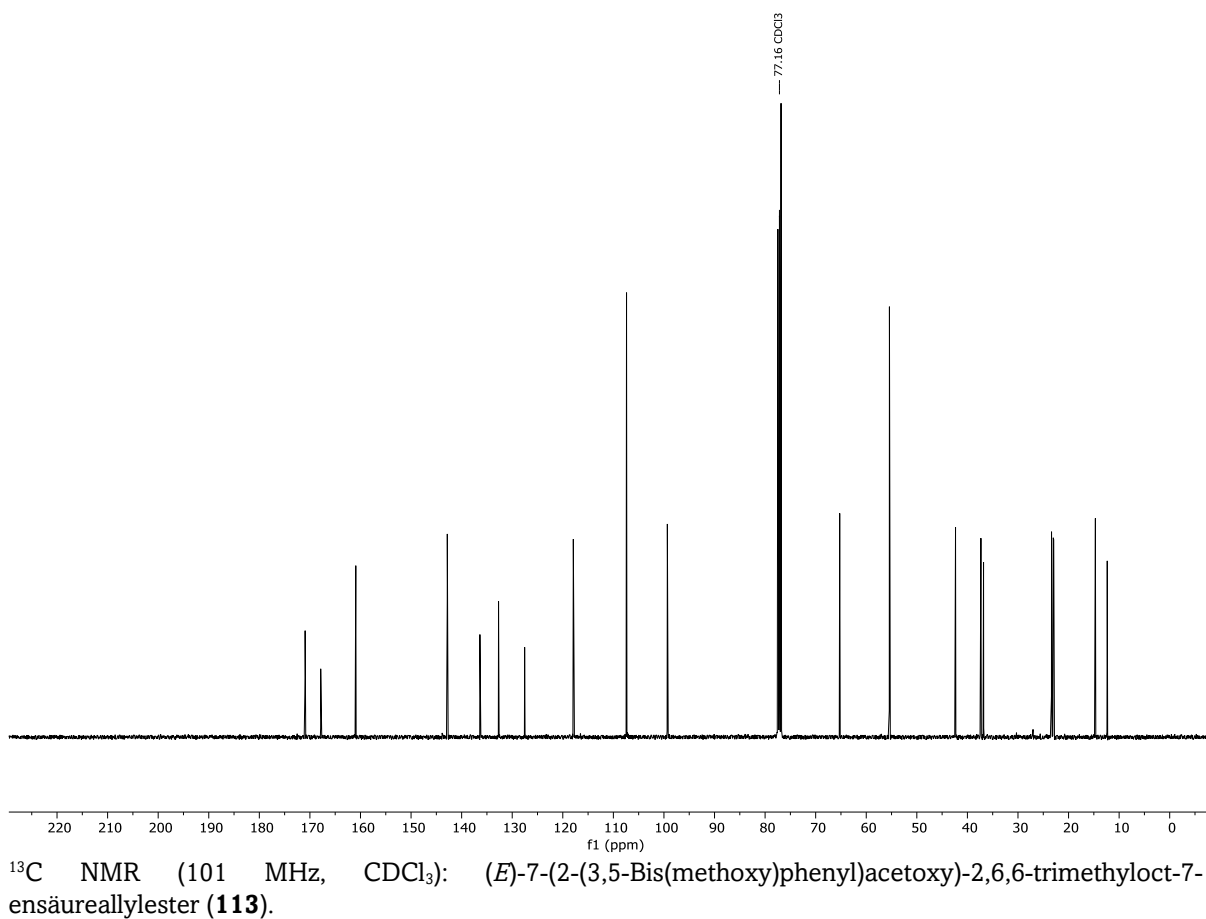
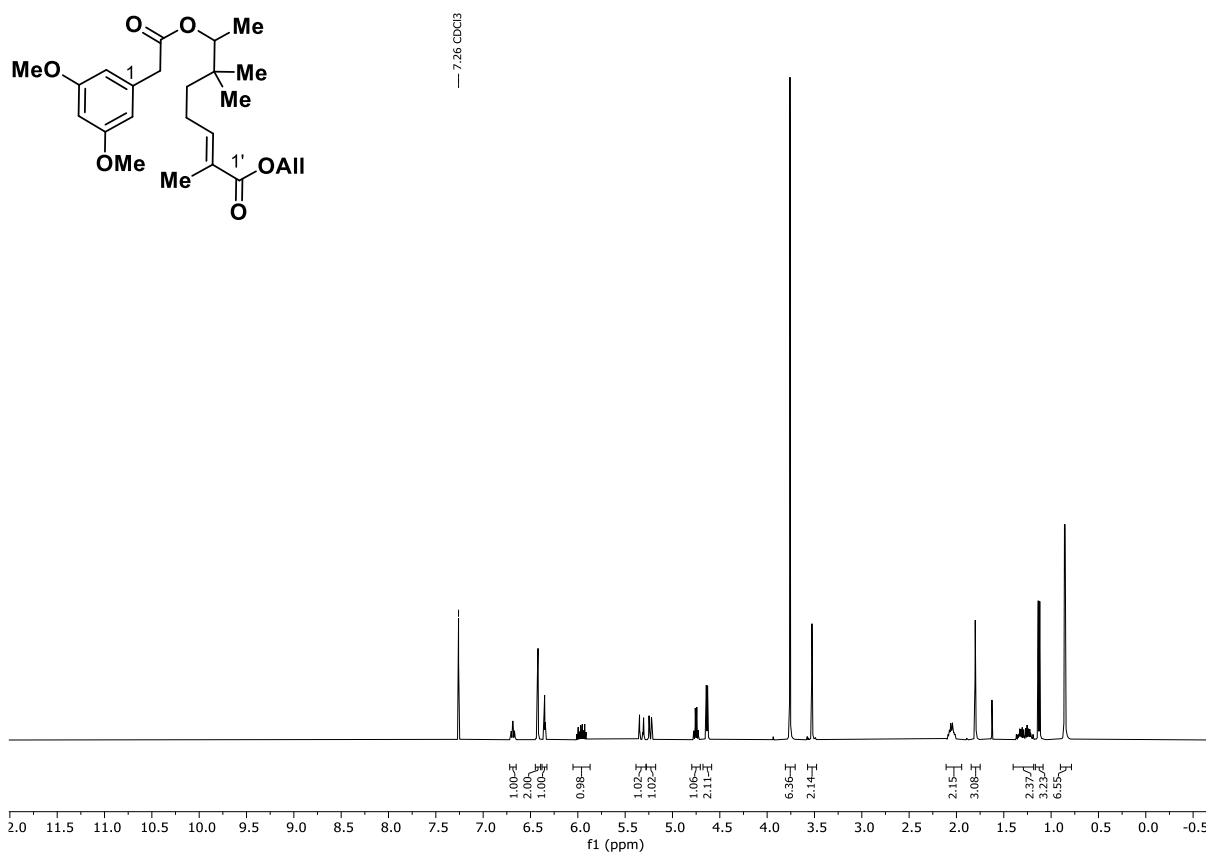
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 14-Deoxy-7-methoxy-14-methyloxacyclododecindione (**91**).

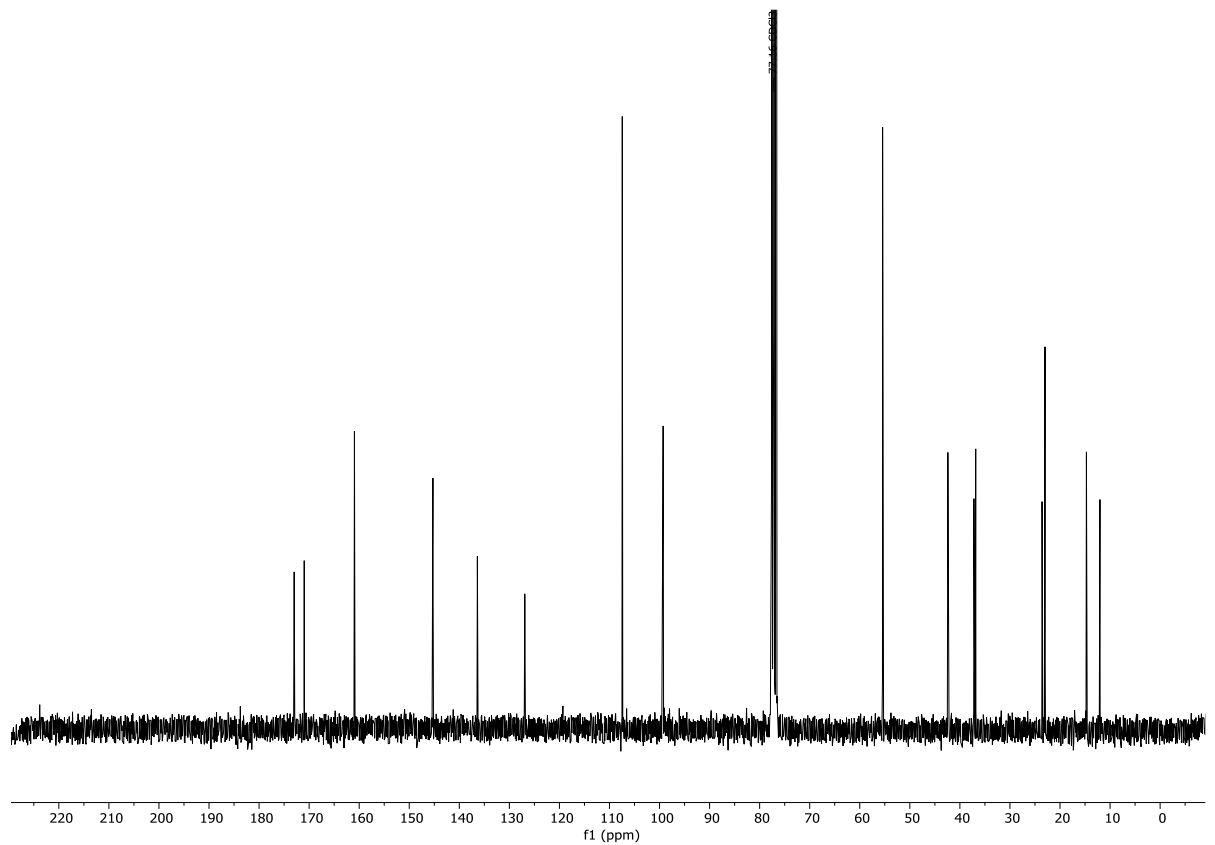
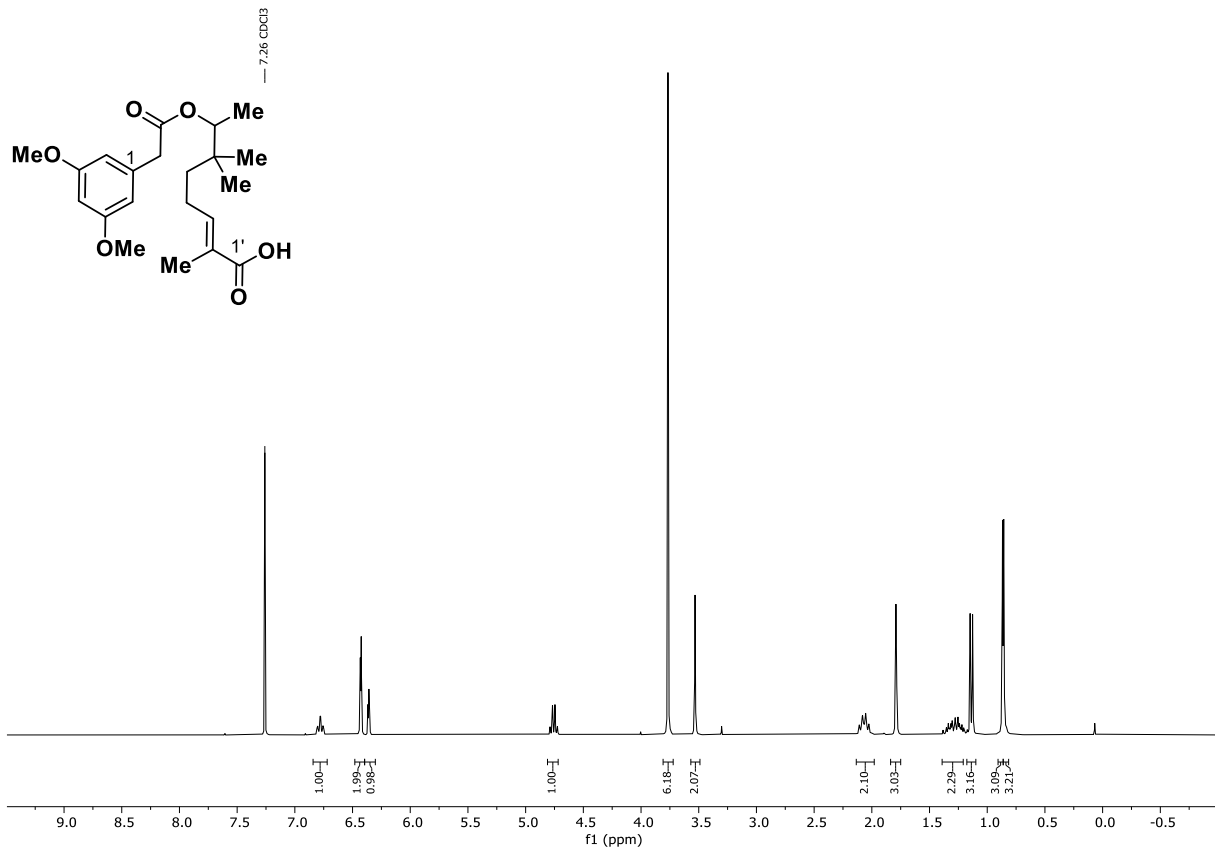


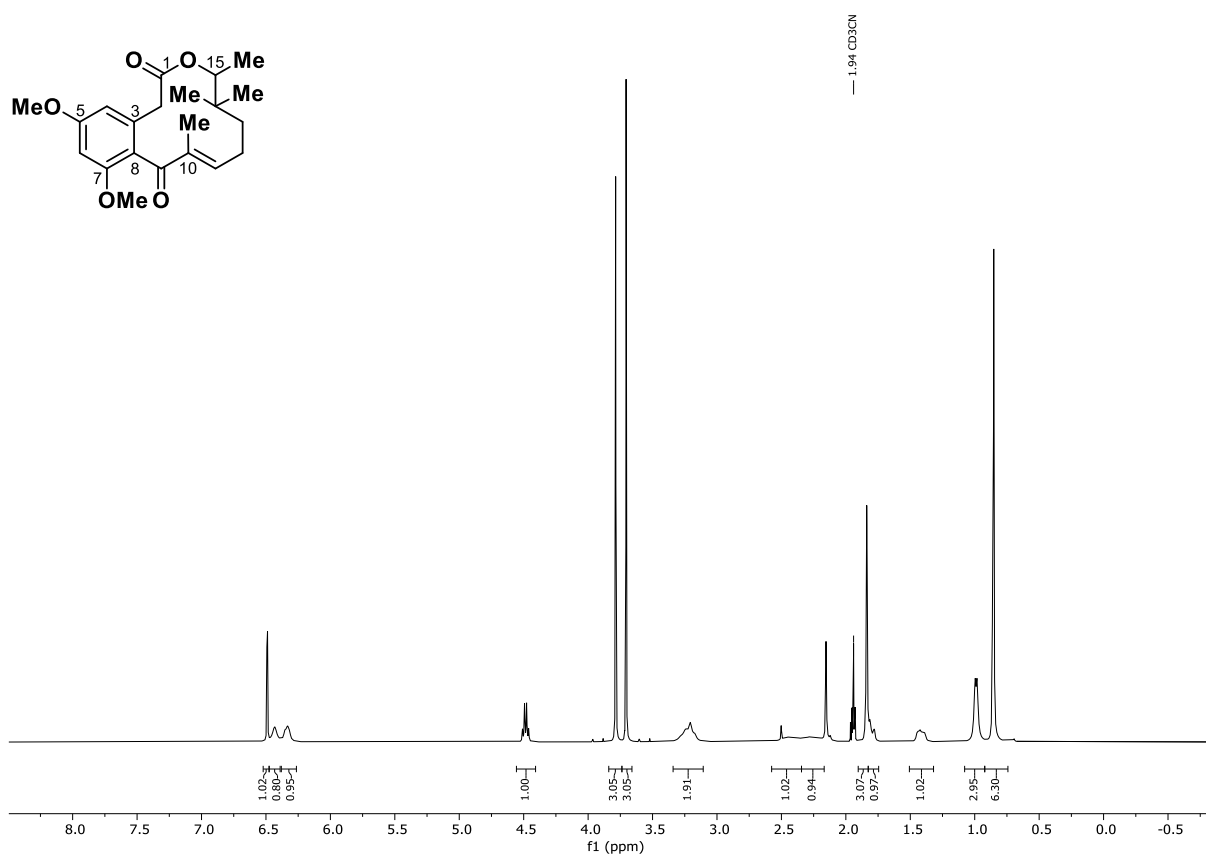




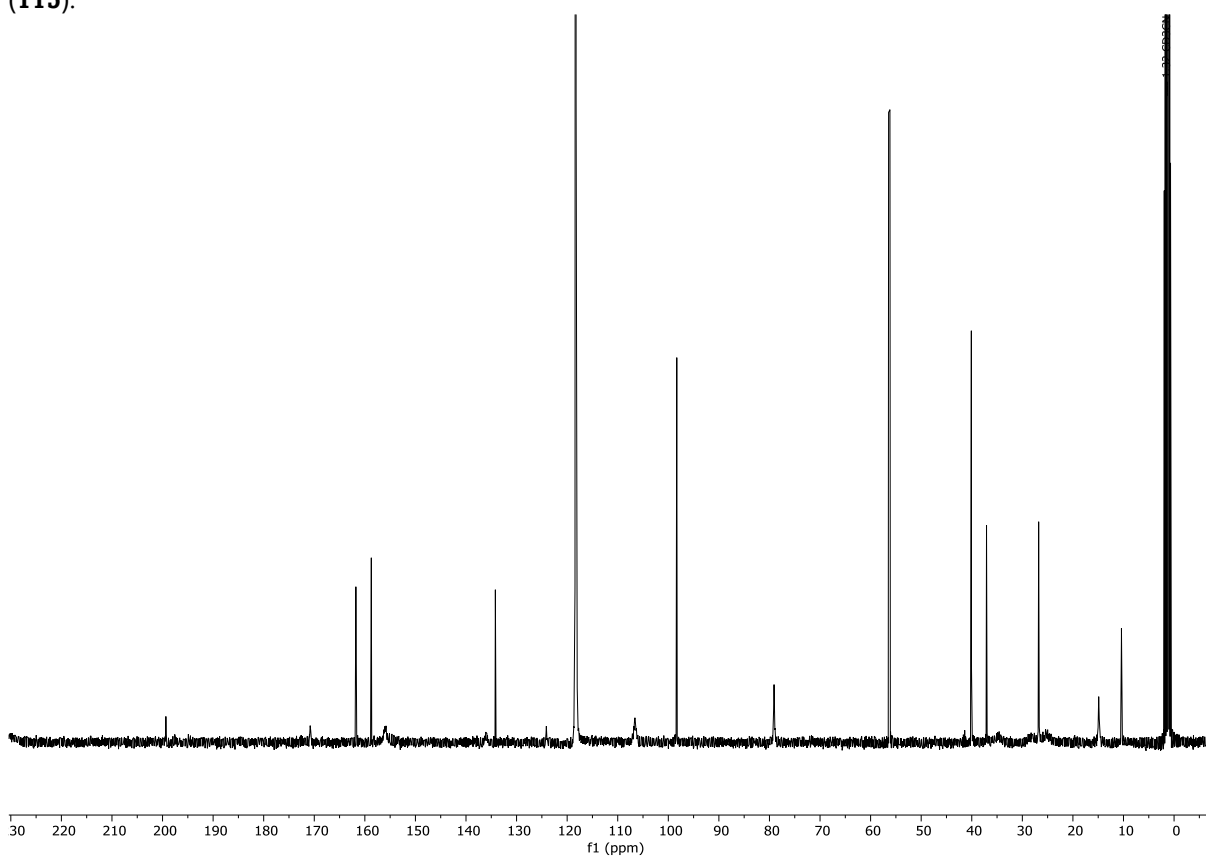




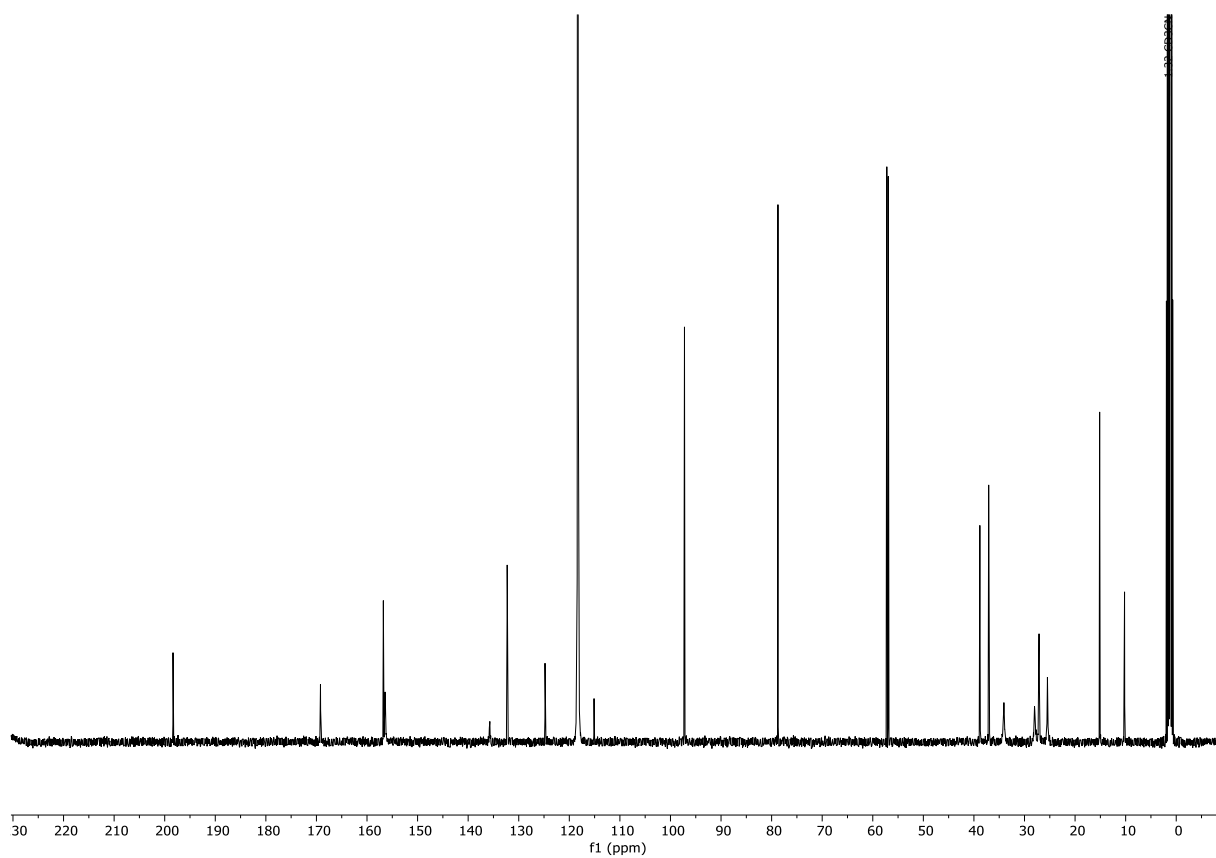
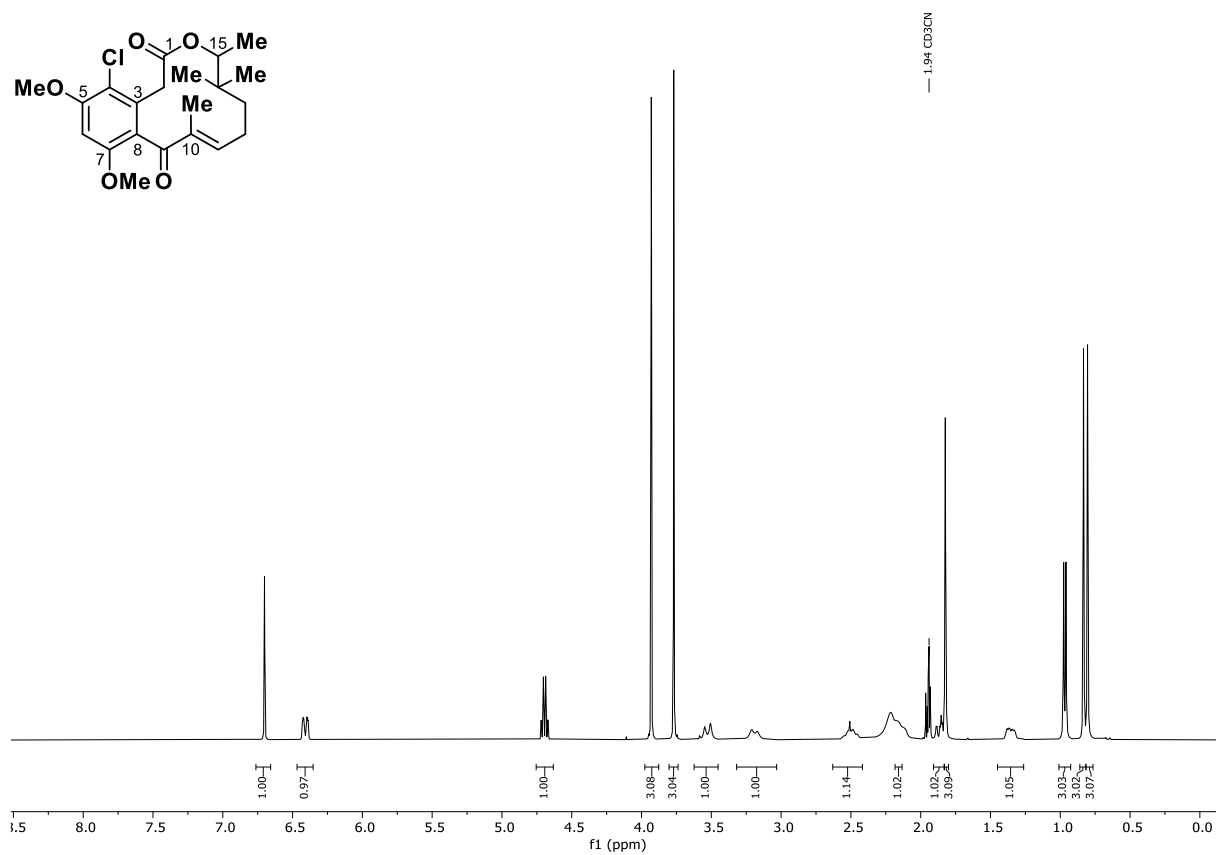


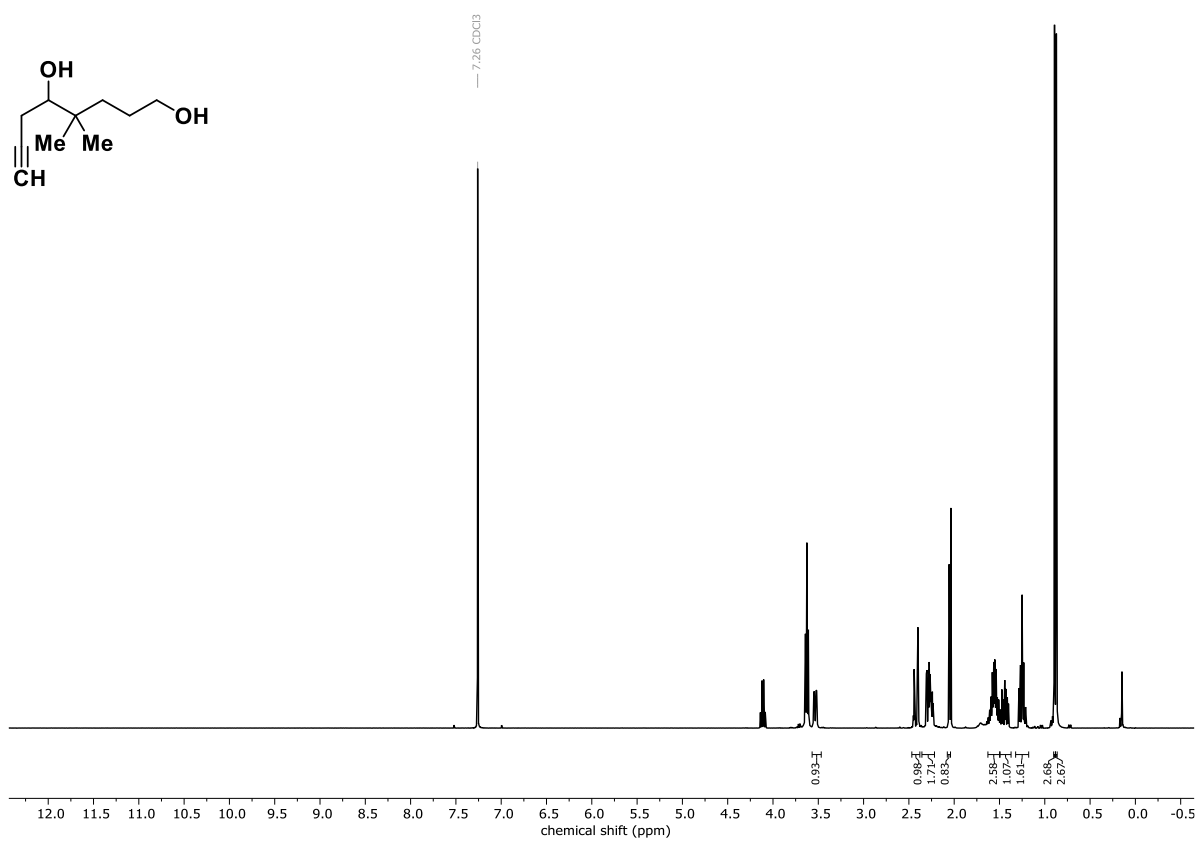


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): 4-Dechlor-14-deoxy-5,7-bis(methoxy)-14-methyloxacyclododecindion (115).

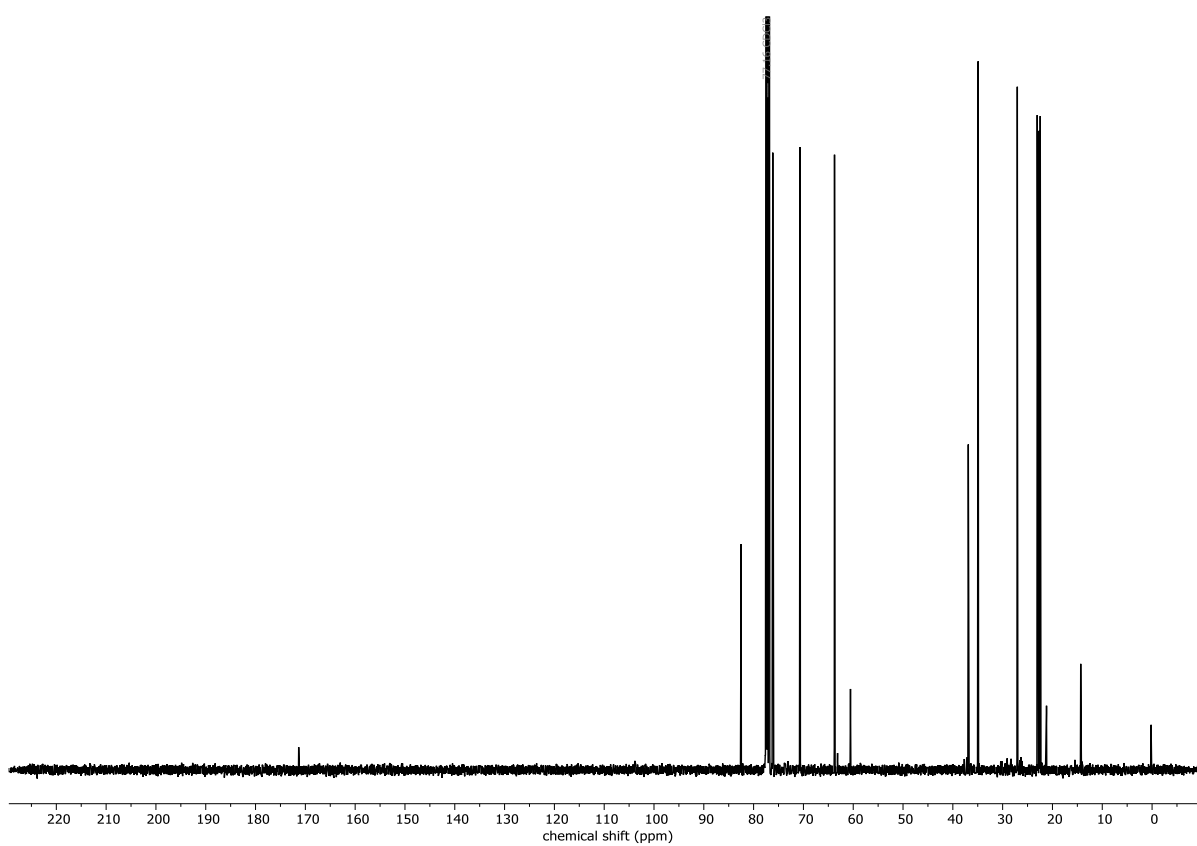


<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN): 4-Dechlor-14-deoxy-5,7-bis(methoxy)-14-methyloxacyclododecindion (115).



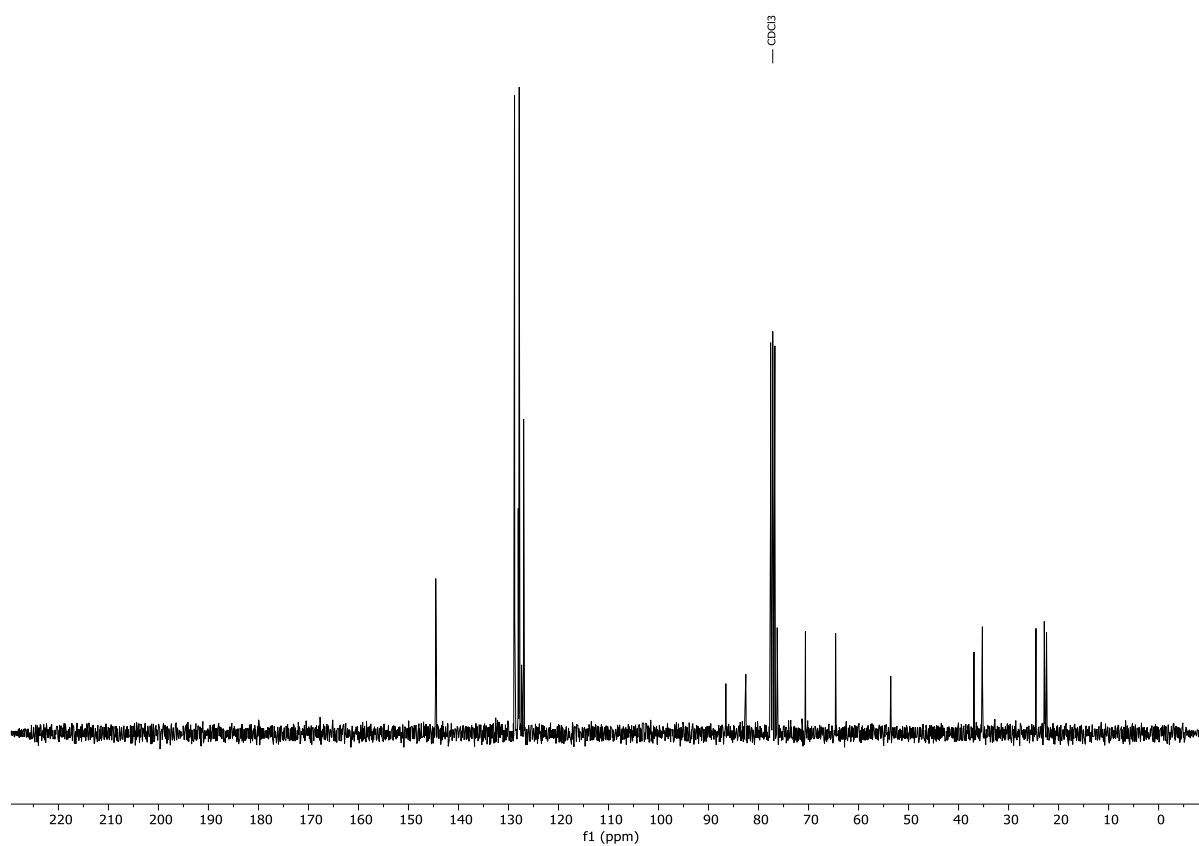
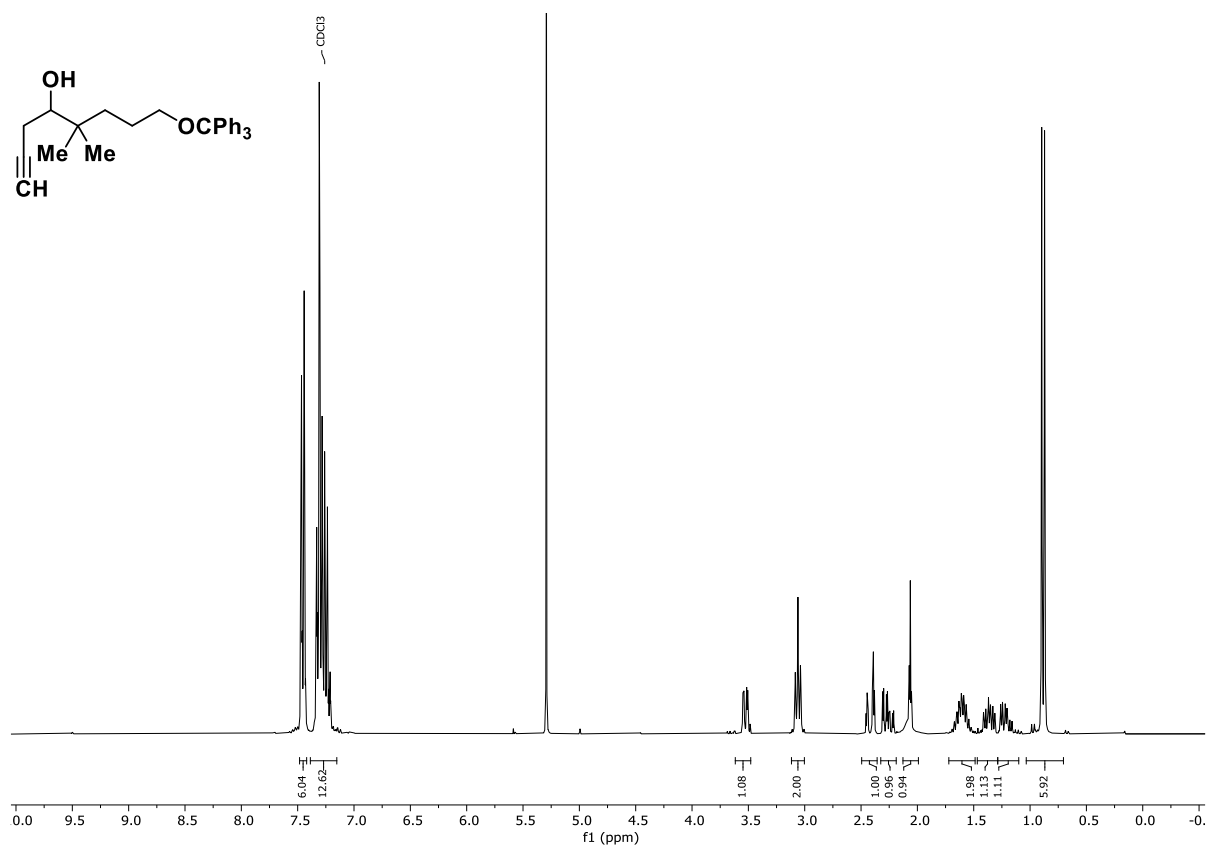


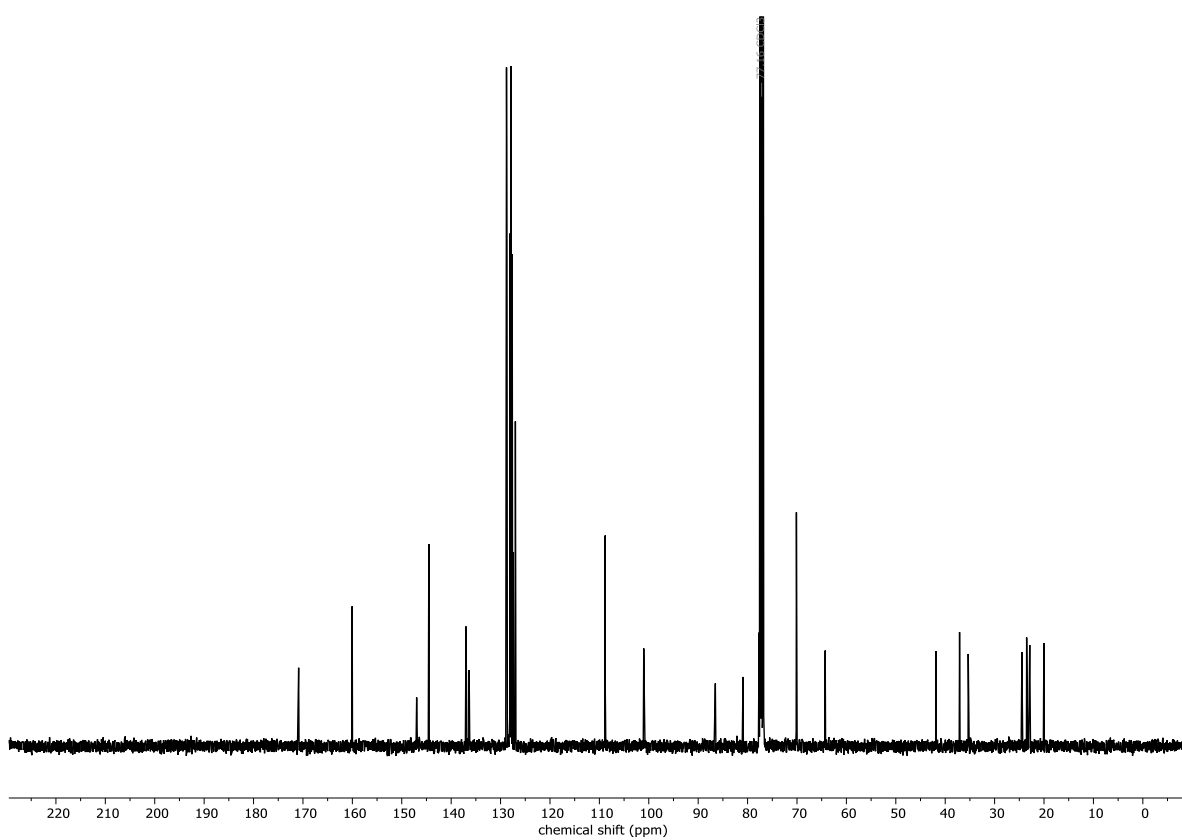
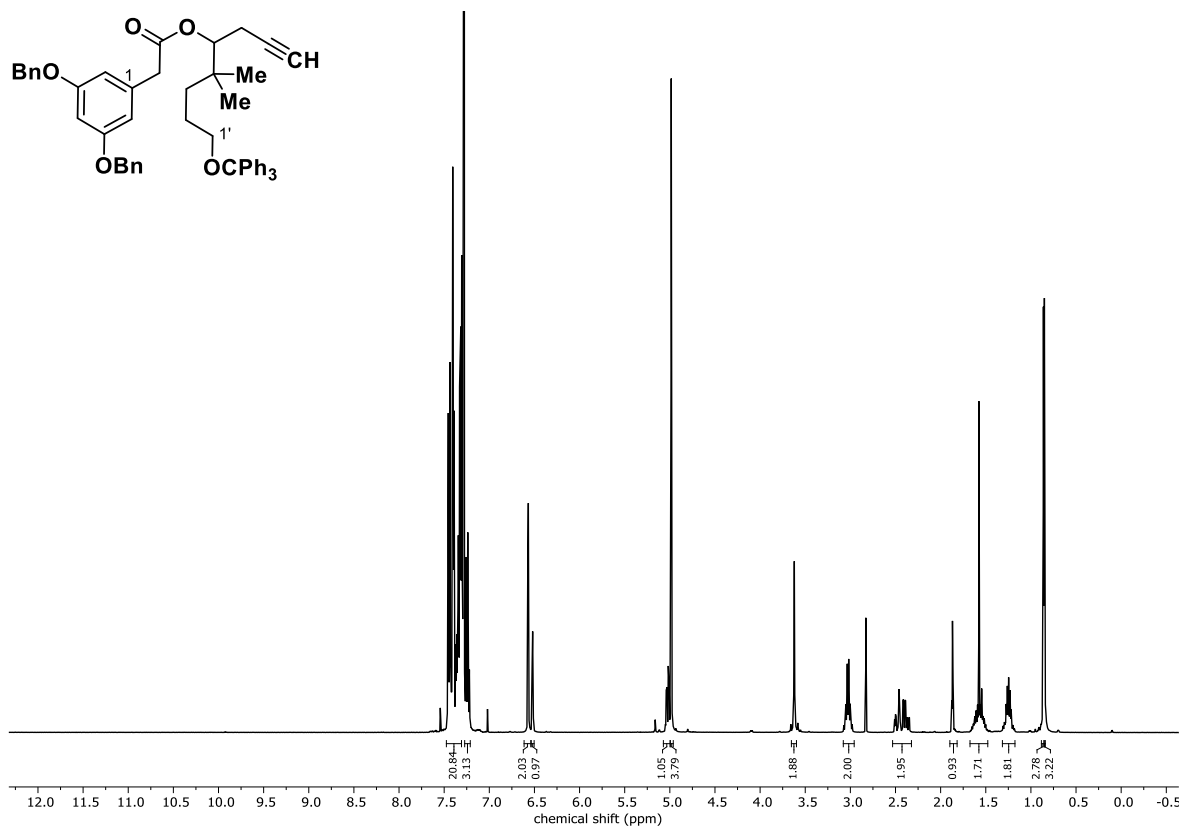
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,4-Dimethyl-oct-7-yn-1,5-diol (**118**).

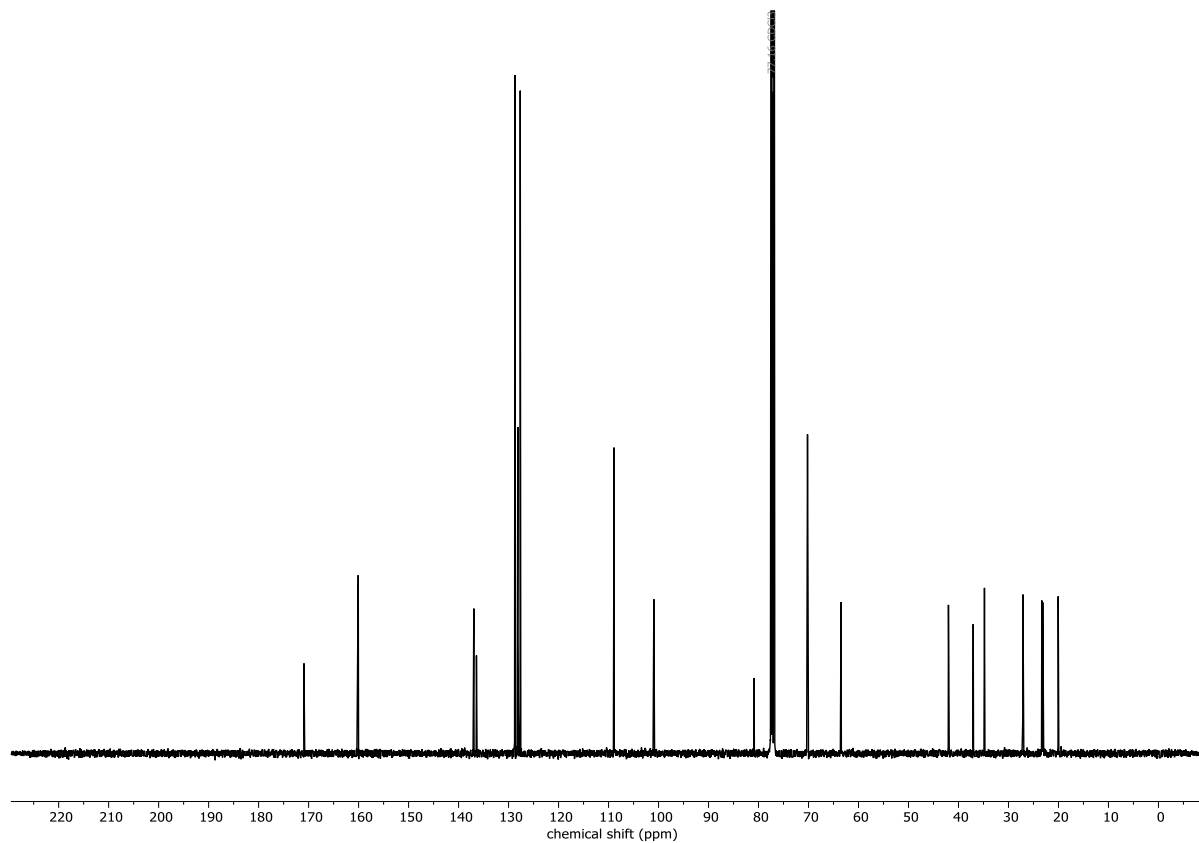
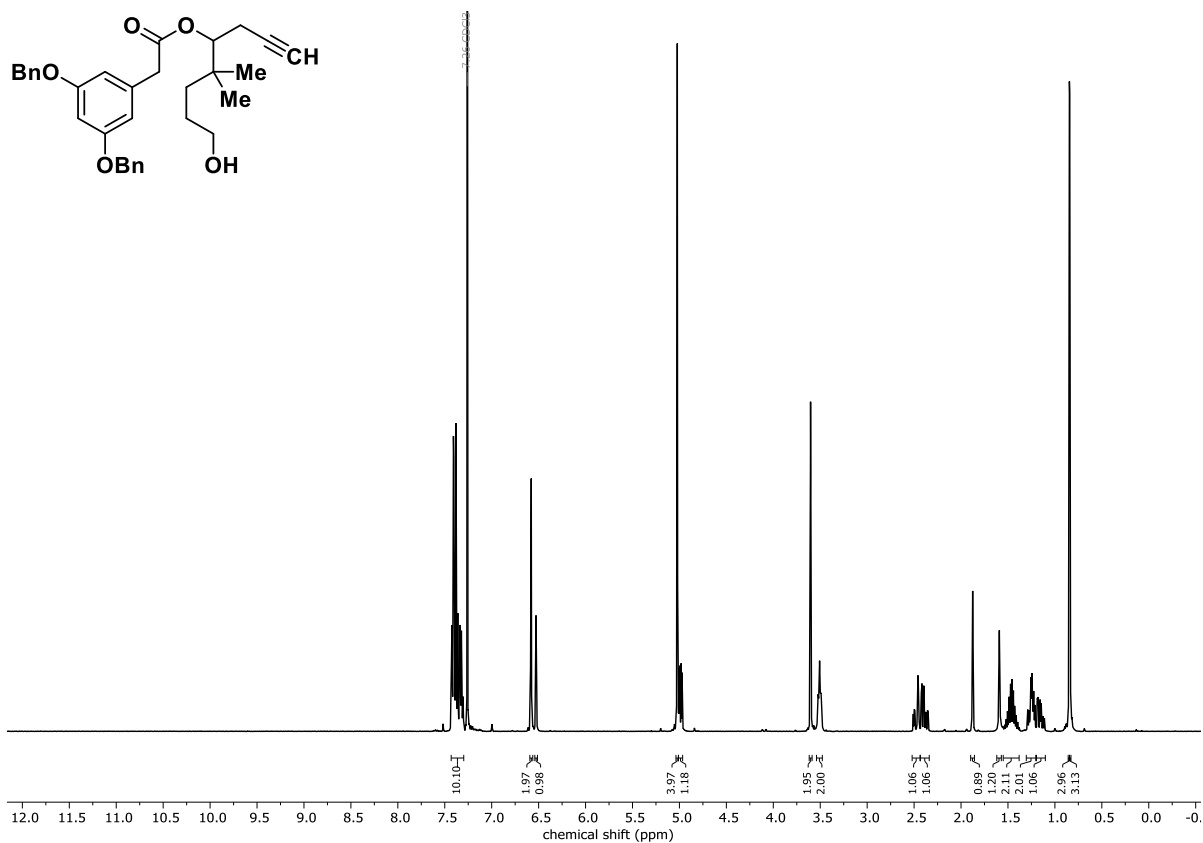


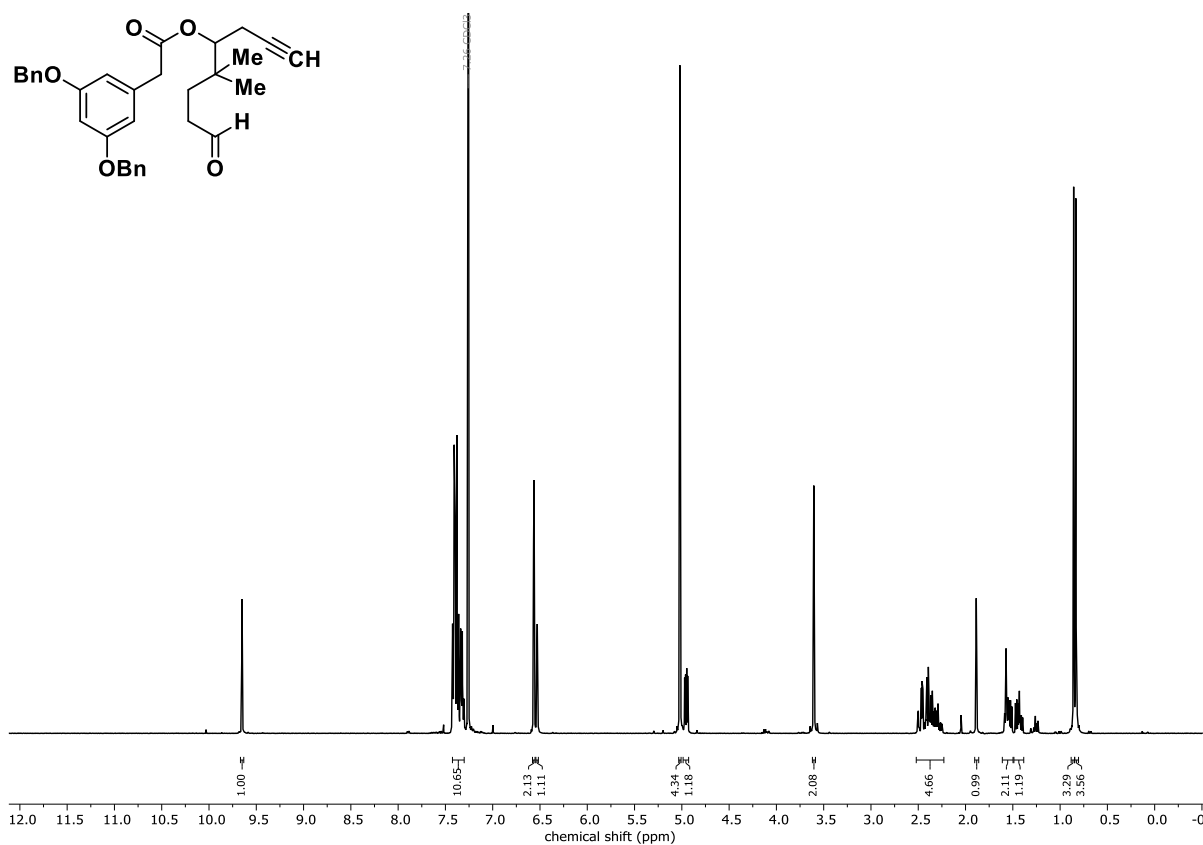
$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,4-Dimethyl-oct-7-yn-1,5-diol (**118**).



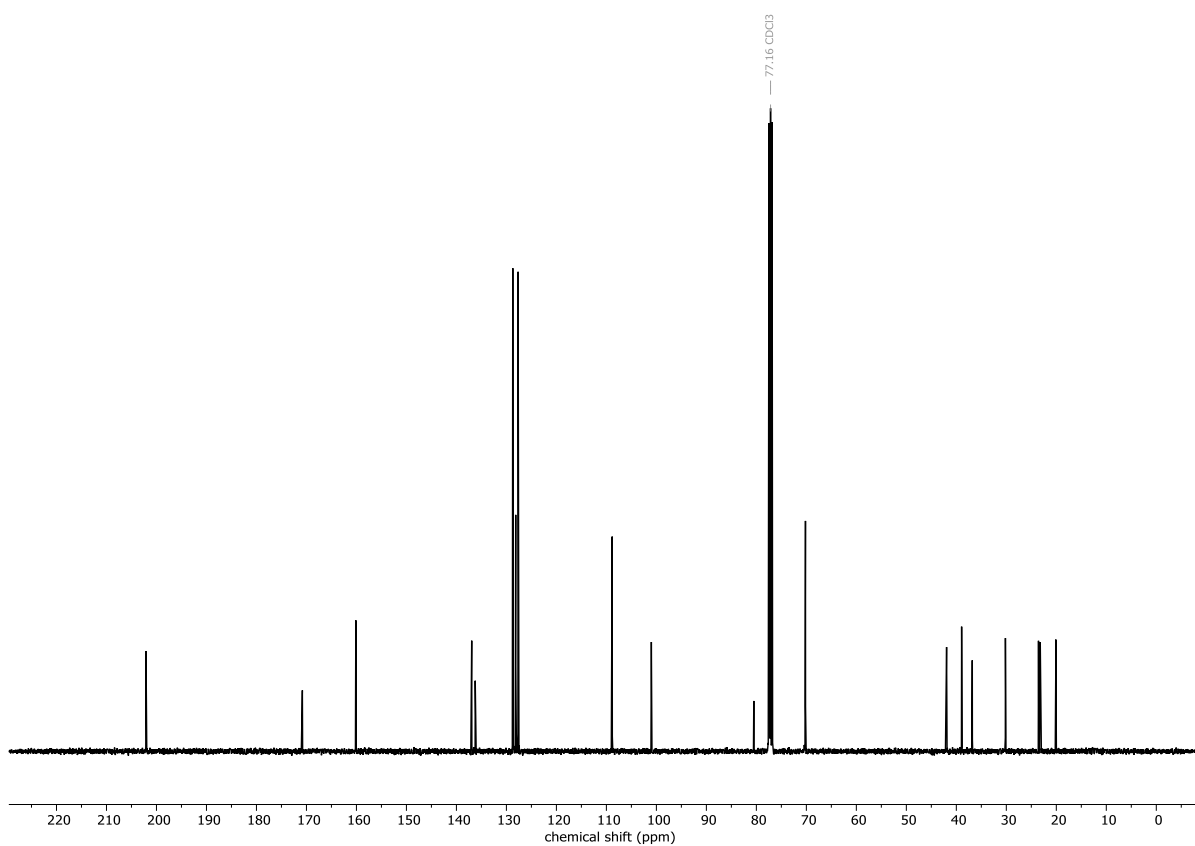




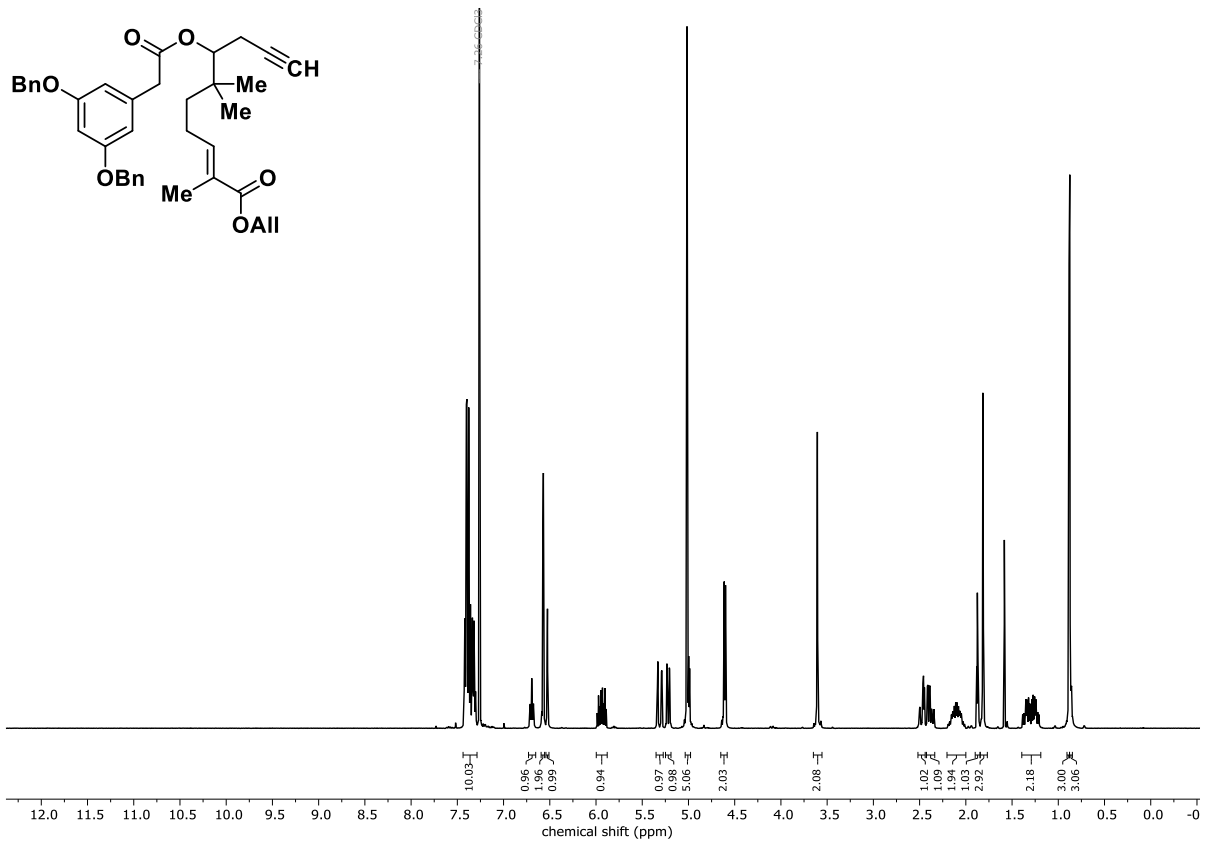




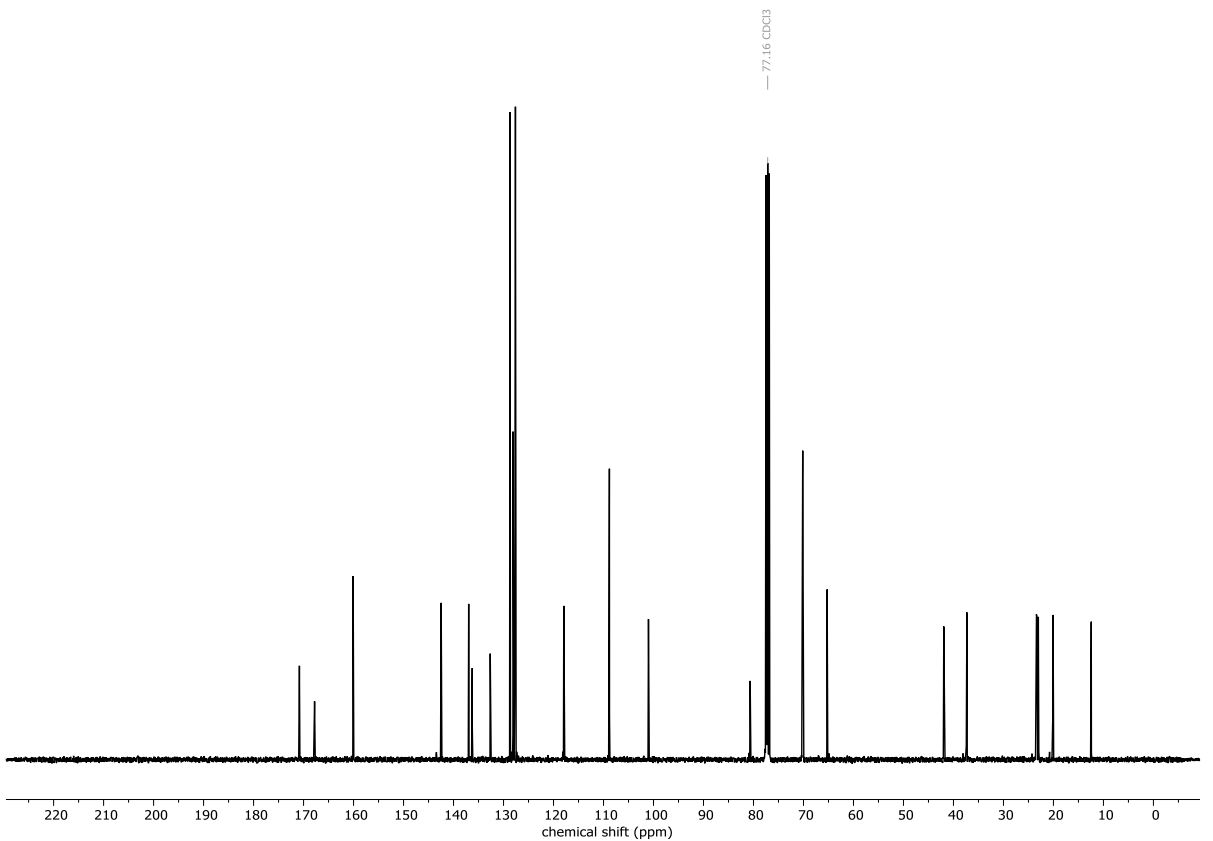
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5',5'-Dimethyl-8'-oxooct-1'-in-4'-yl-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**121**).



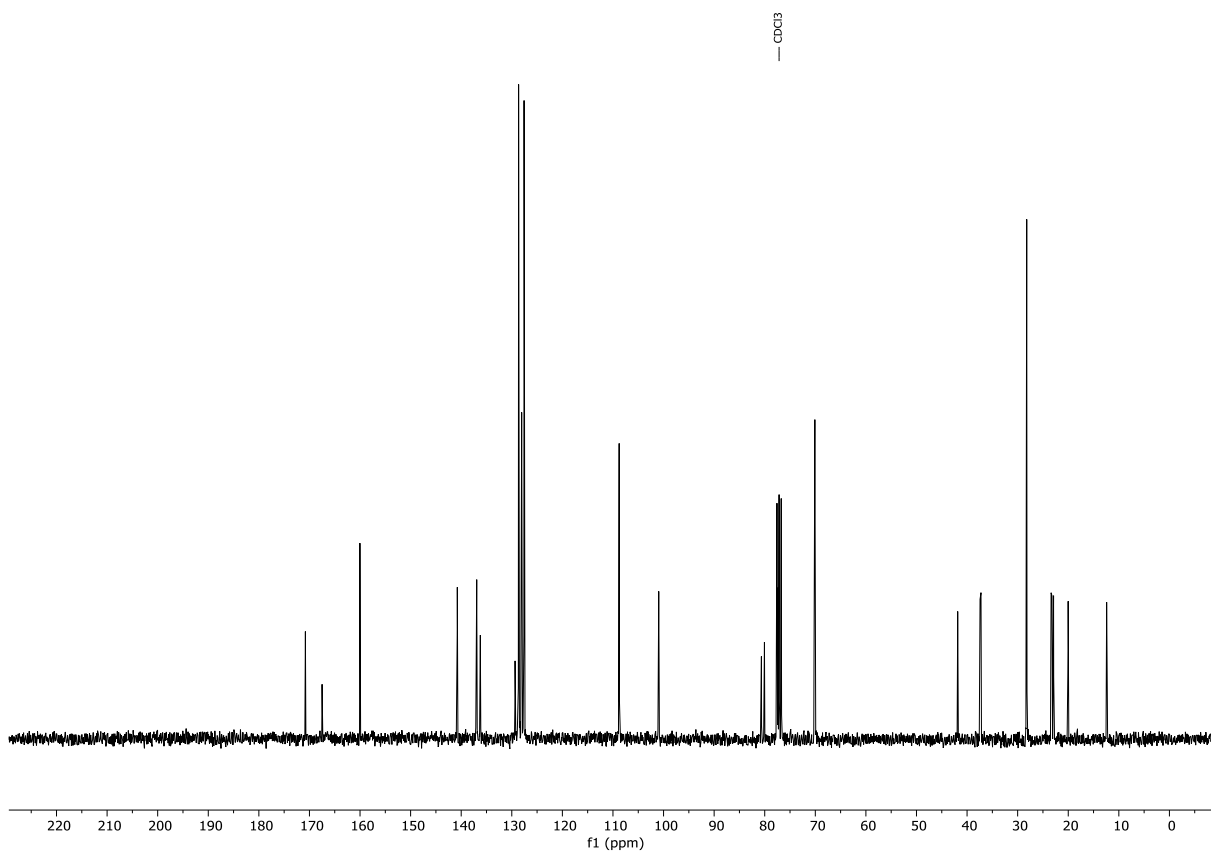
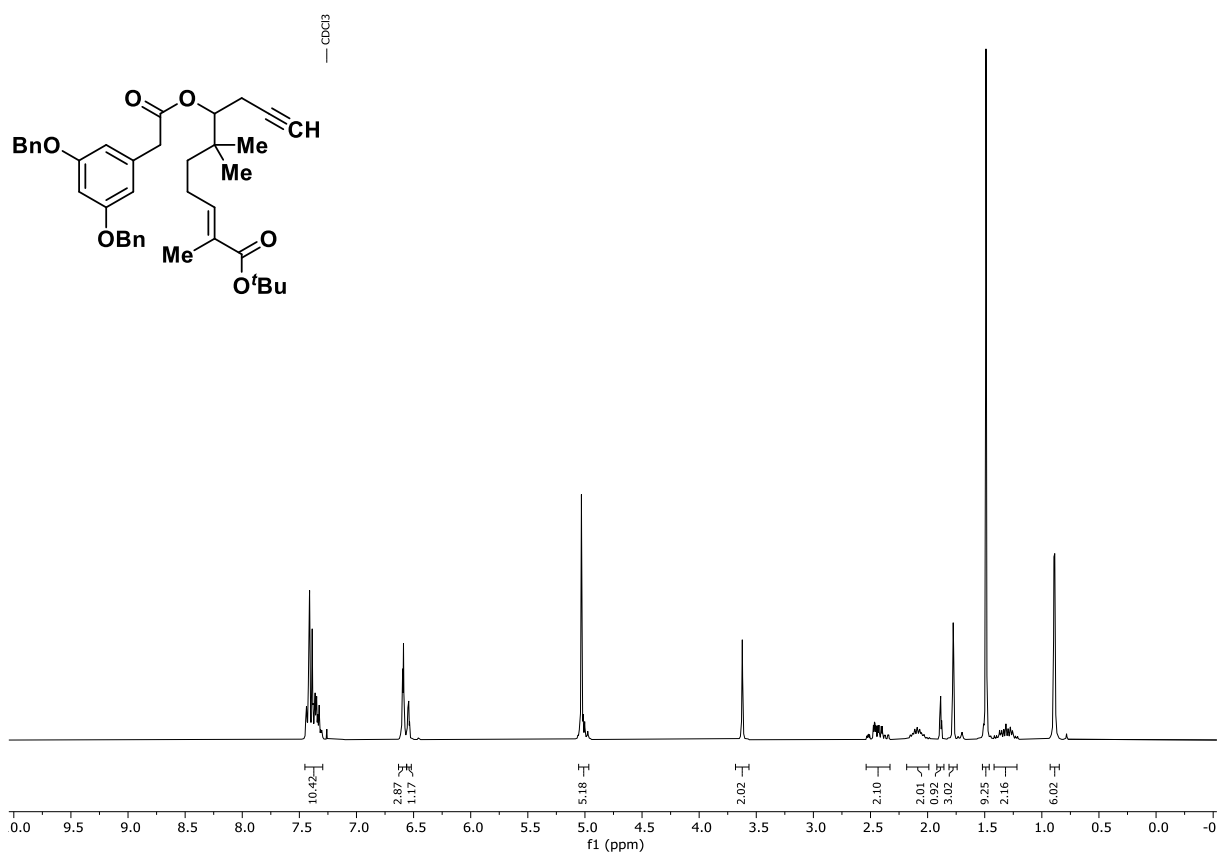
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5',5'-Dimethyl-8'-oxooct-1'-in-4'-yl-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**121**).

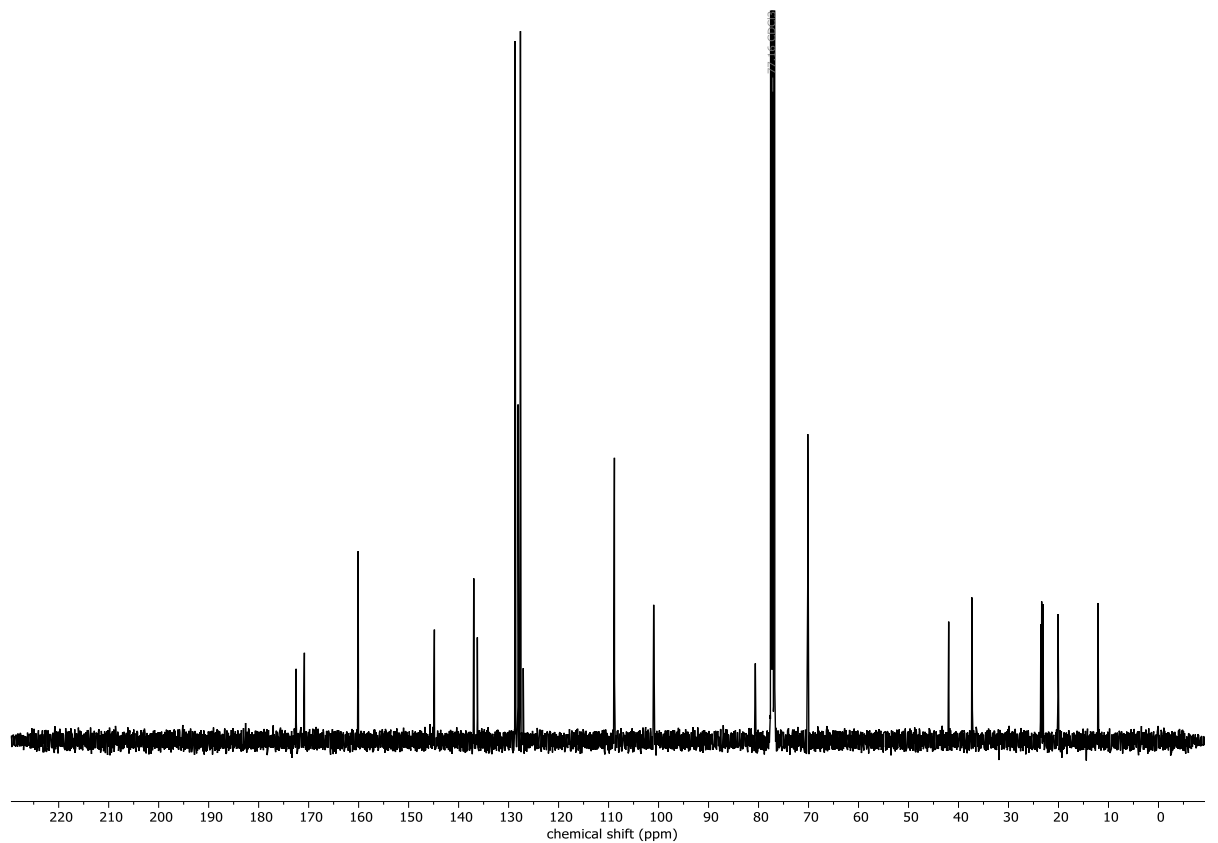
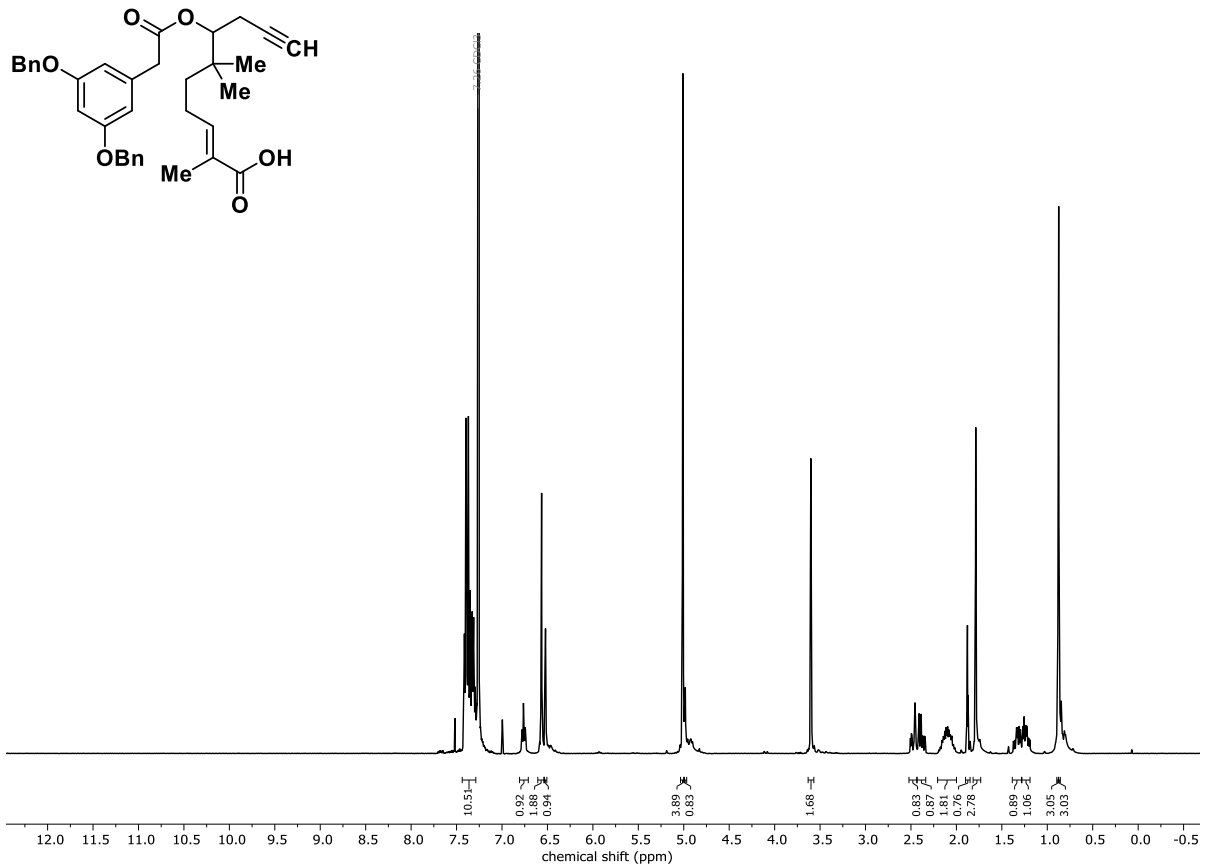


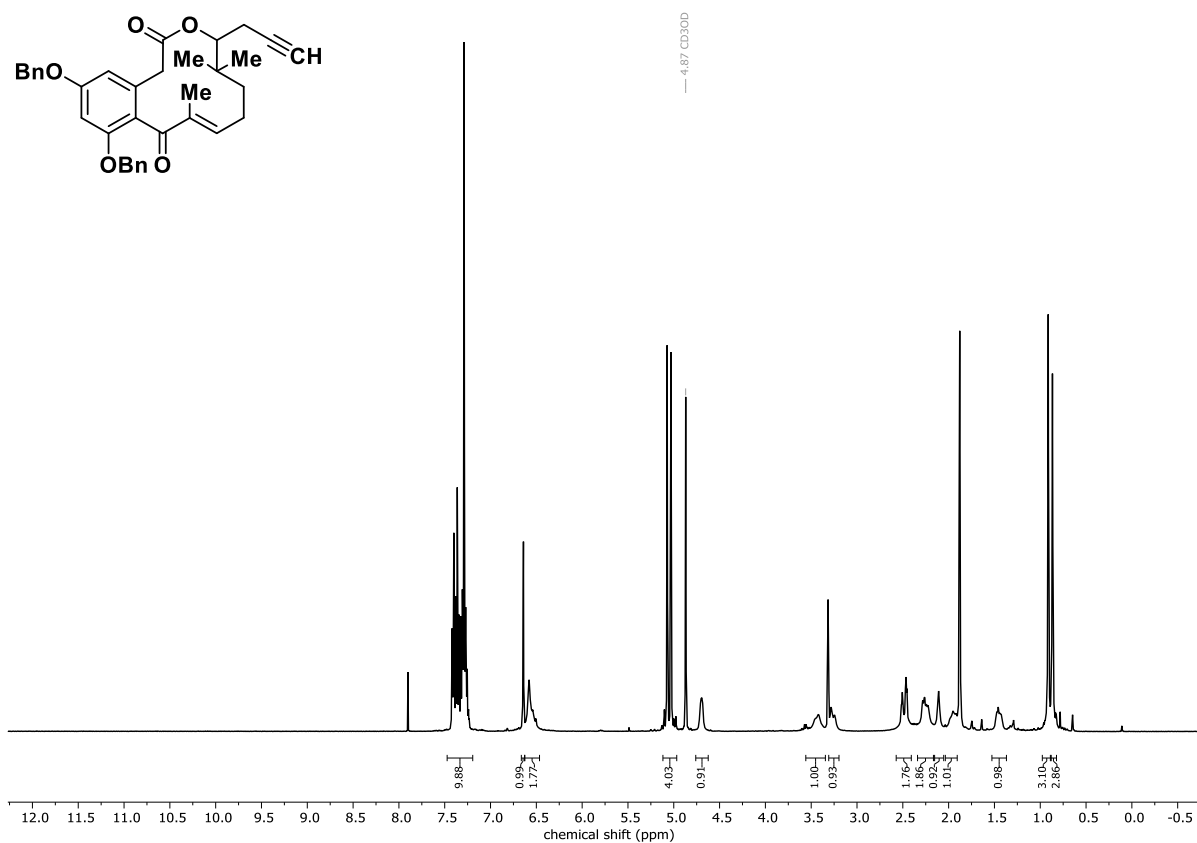
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*E*)-7'-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2',6',6'-trimethyldec-2'-en-9'-inoisäureallylester (**122**).



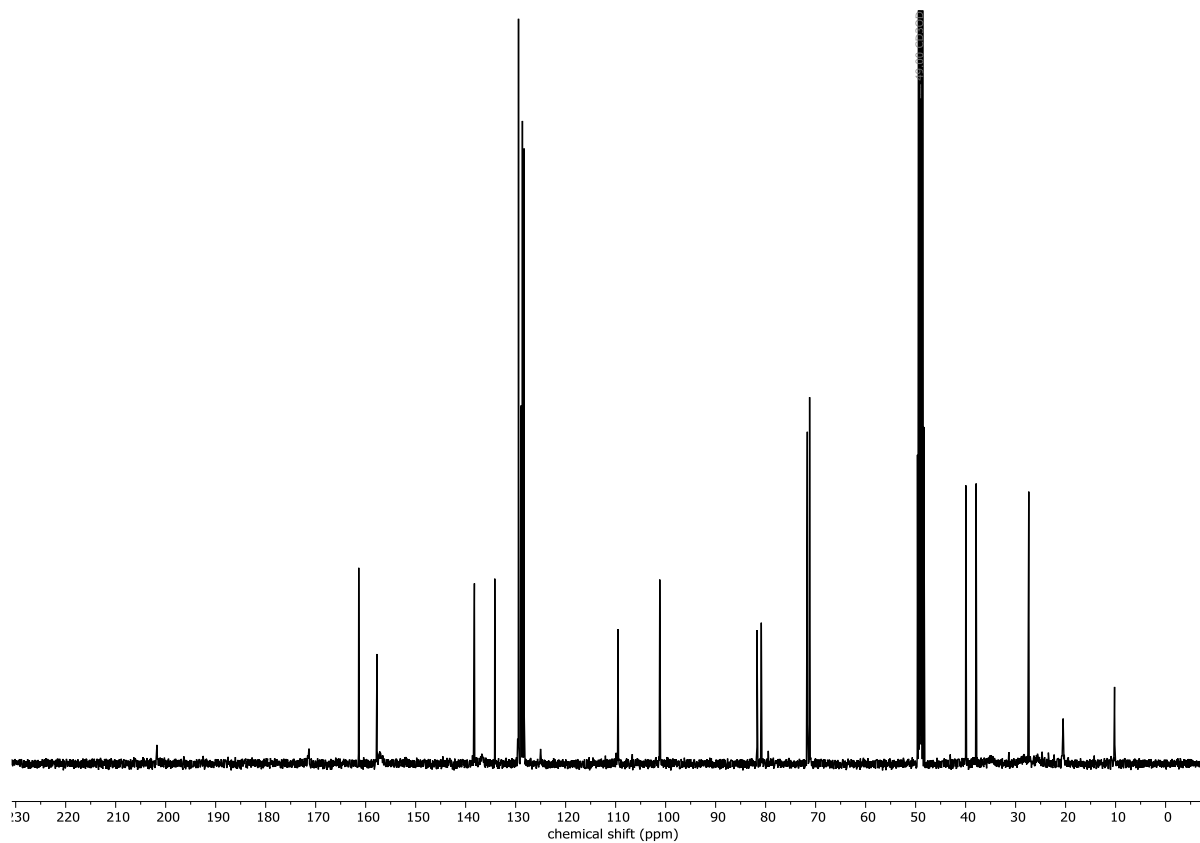
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (*E*)-7'-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2',6',6'-trimethyldec-2'-en-9'-inoisäureallylester (**122**).





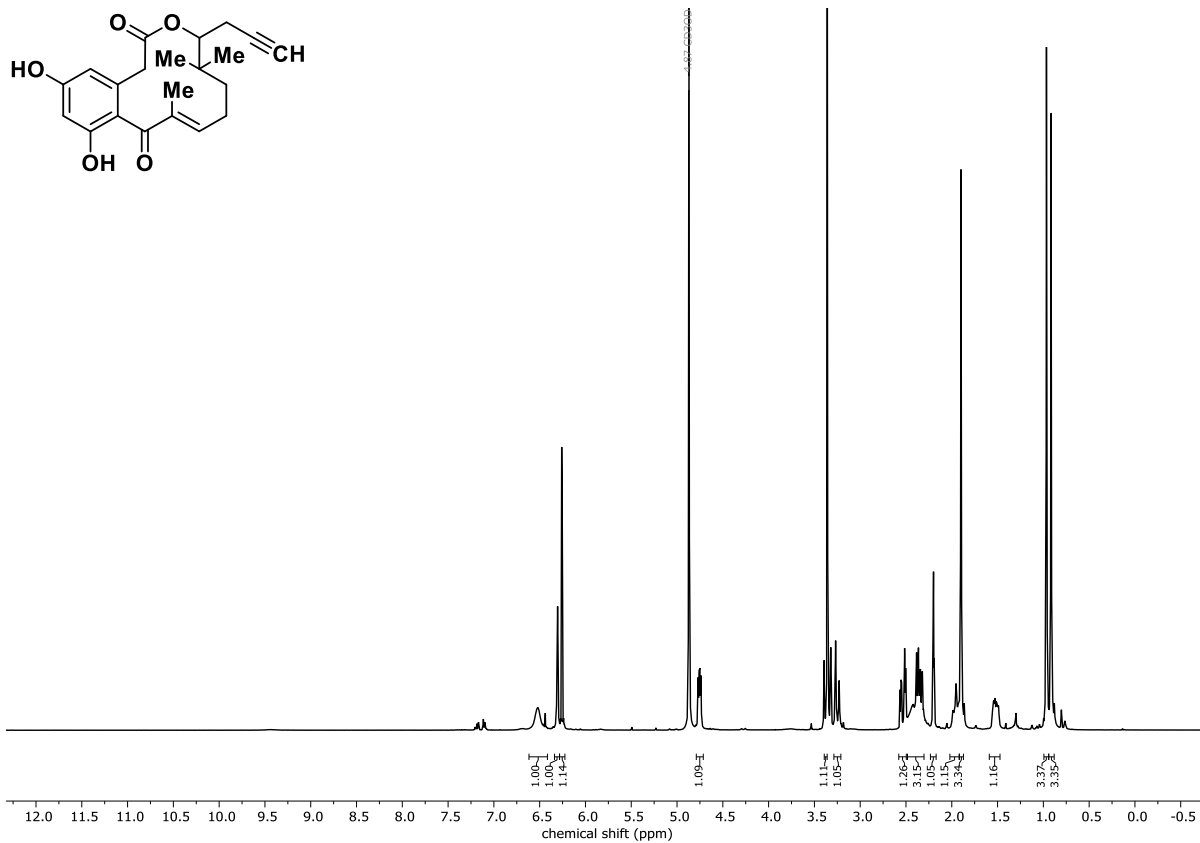


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 5,7-(Bis(benzyloxy))-10,14,14-trimethyl-10,11-dehydro-15-(prop-2-in-1-yl)curvularin (**125**).

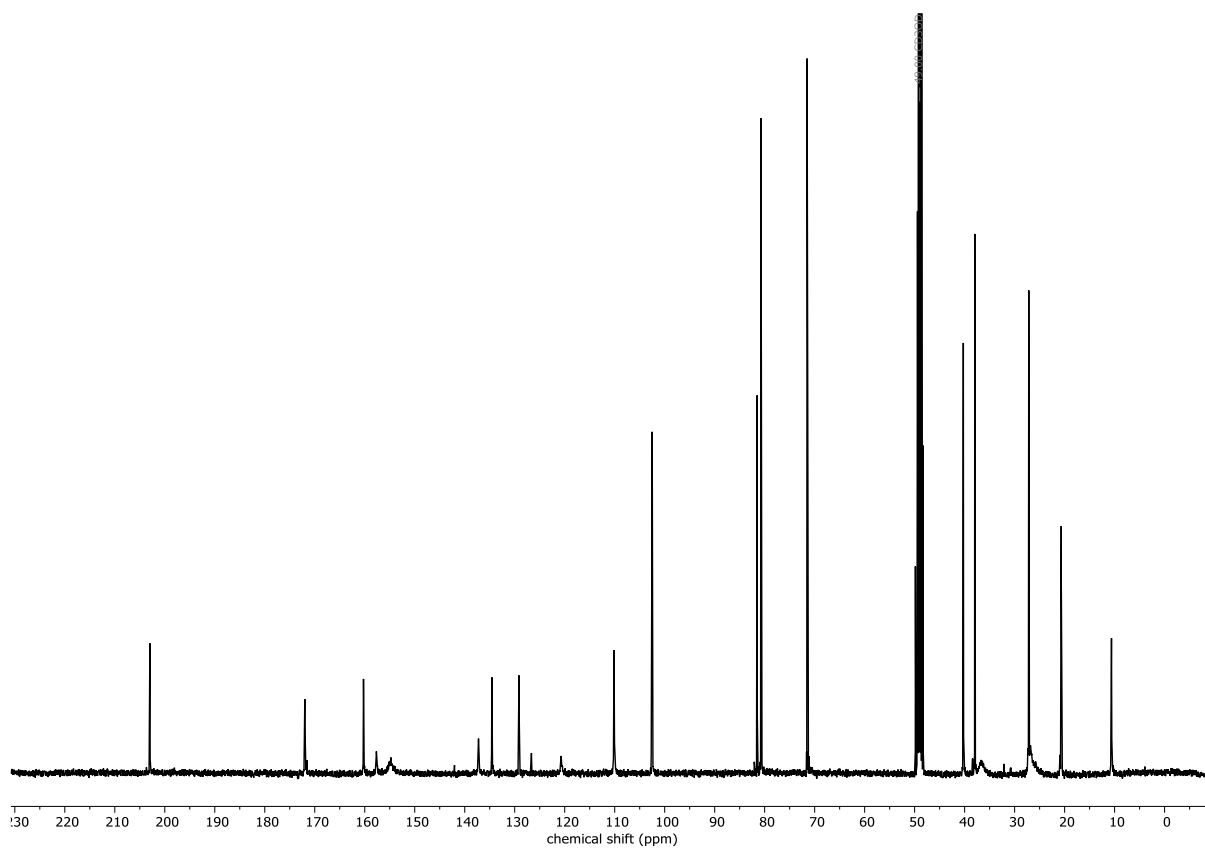


<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 5,7-(Bis(benzyloxy))-10,14,14-trimethyl-10,11-dehydro-15-(prop-2-in-1-yl)curvularin (**125**).

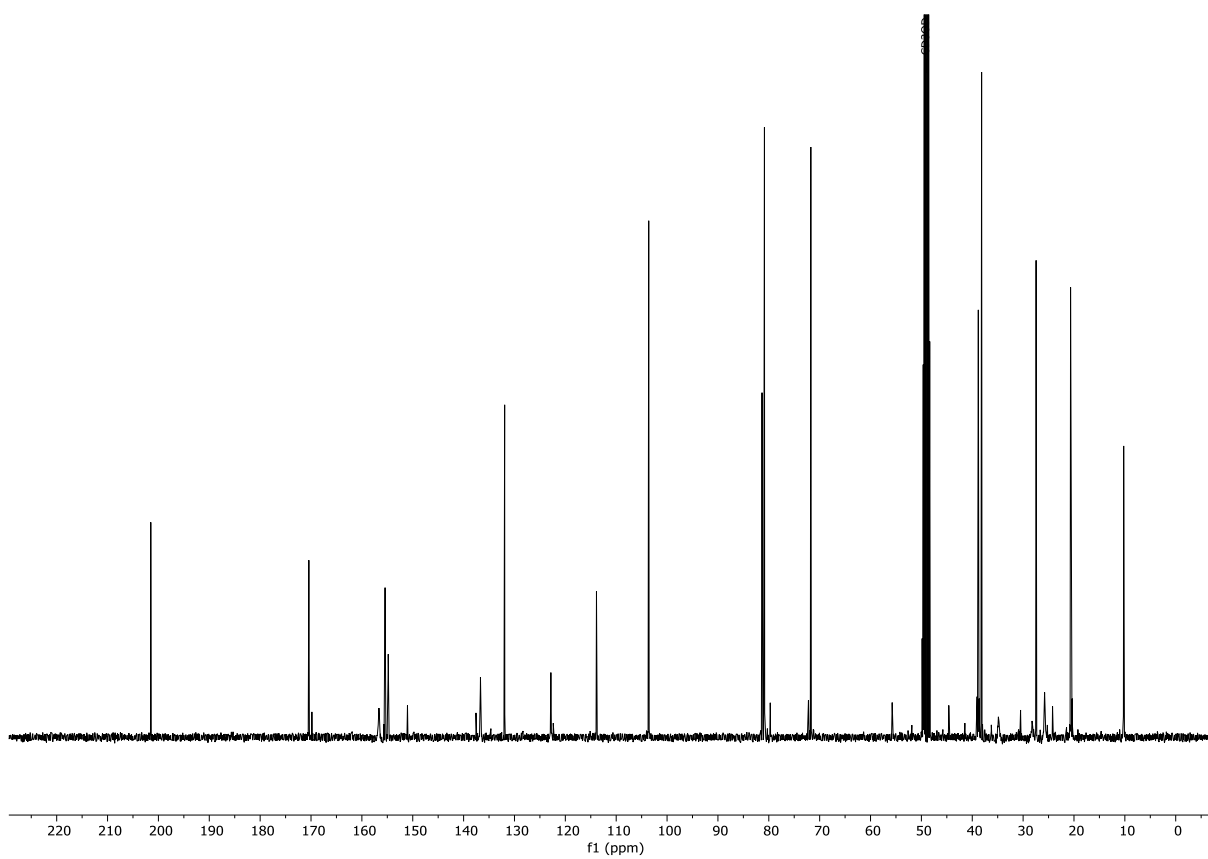
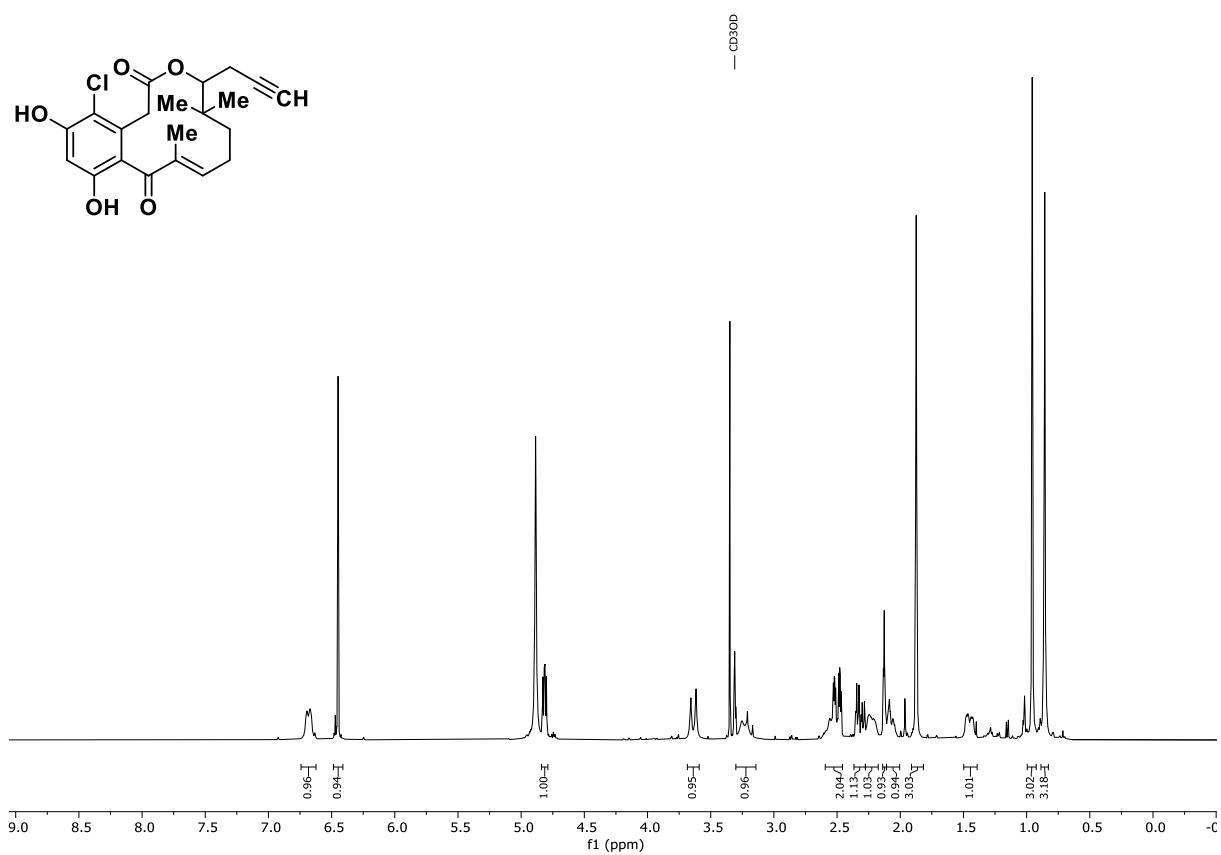


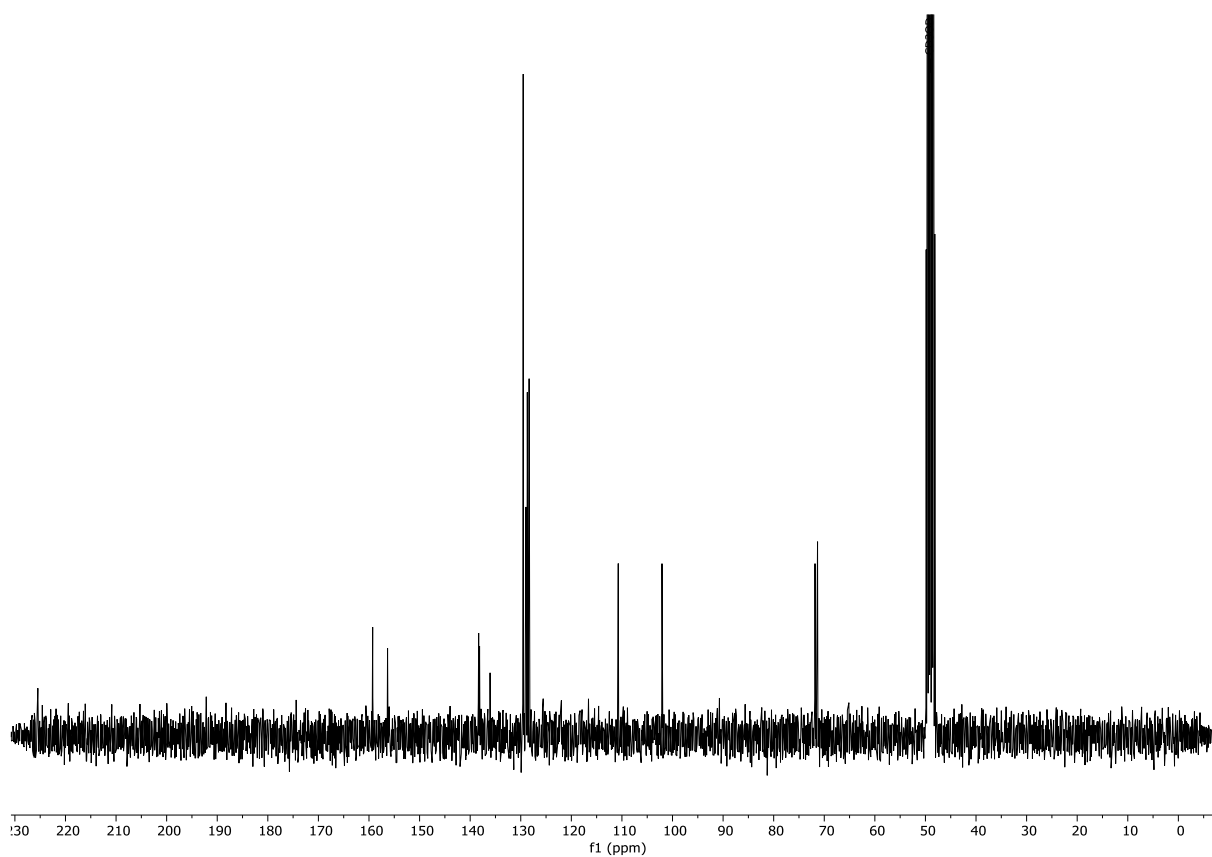
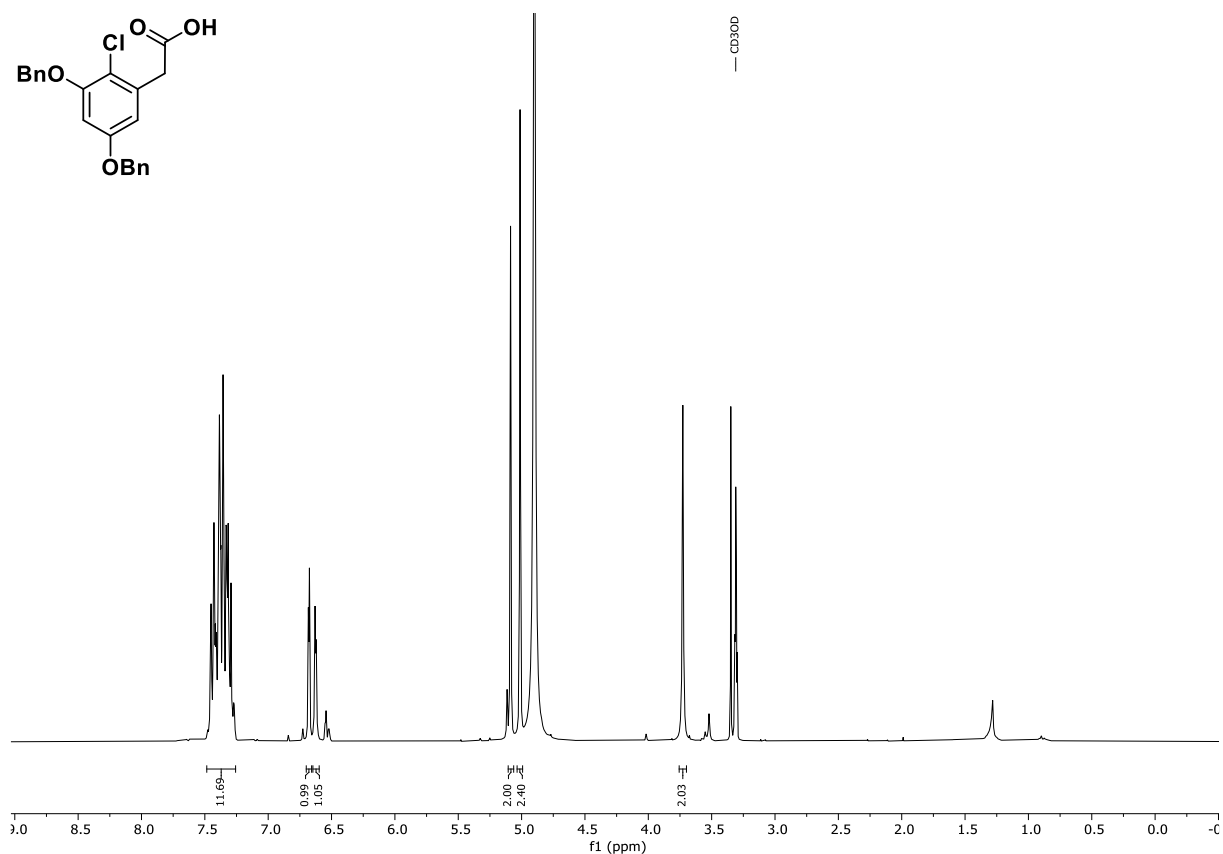


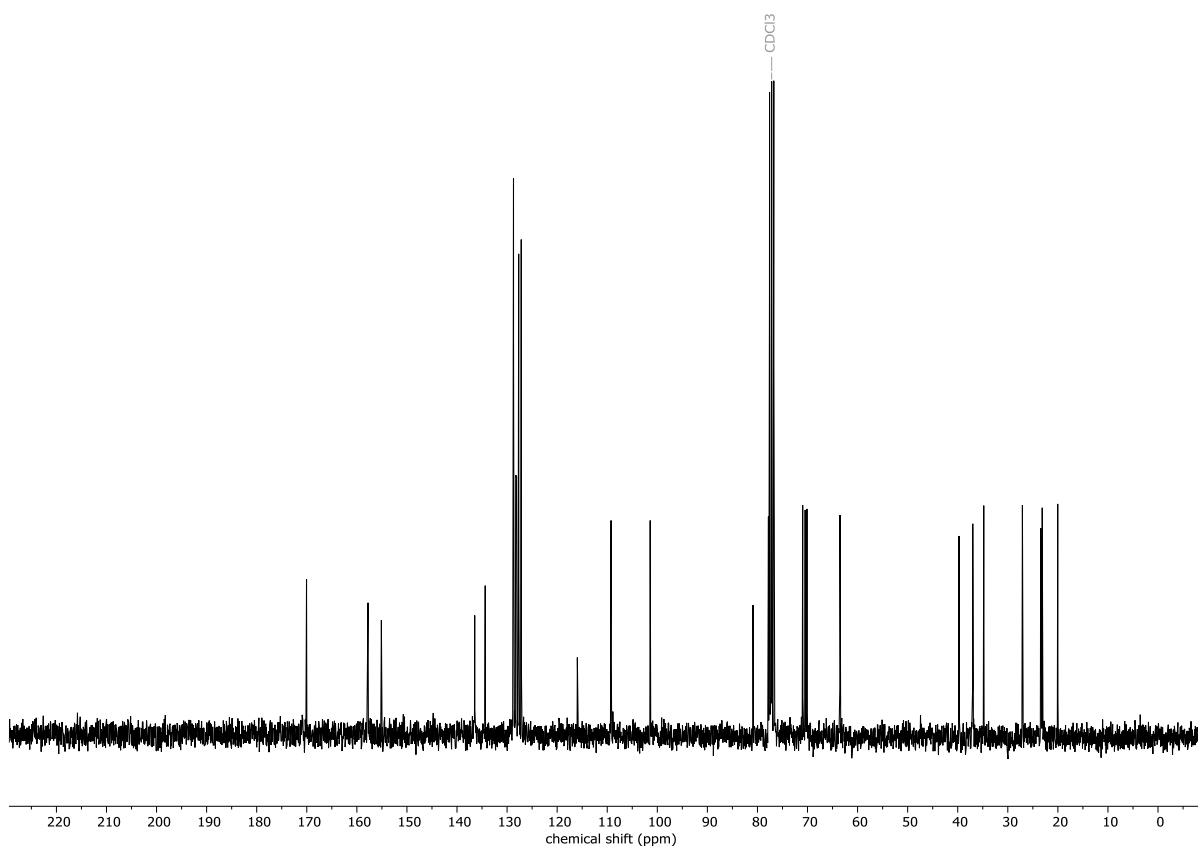
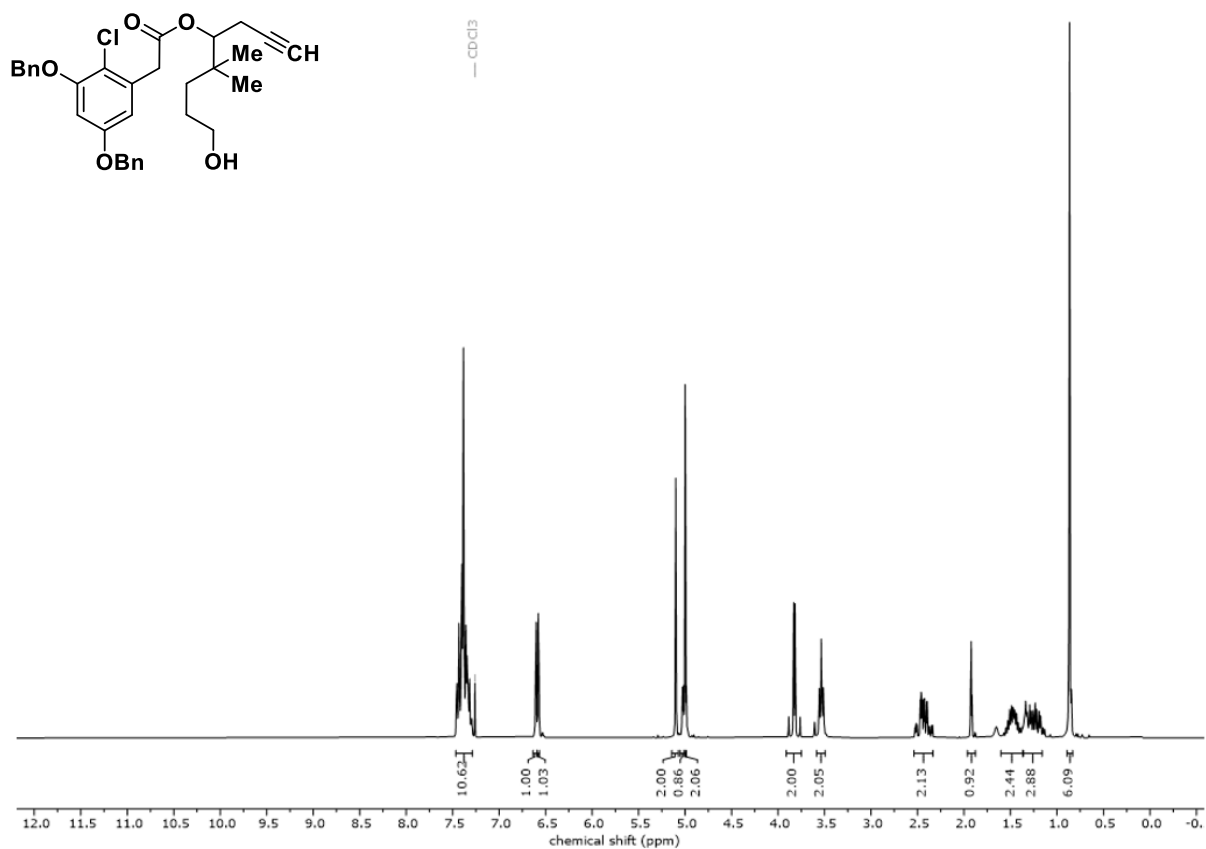
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 10,14,14-Trimethyl-10,11-dehydro-15-(prop-2-in-1-yl)curvularin.



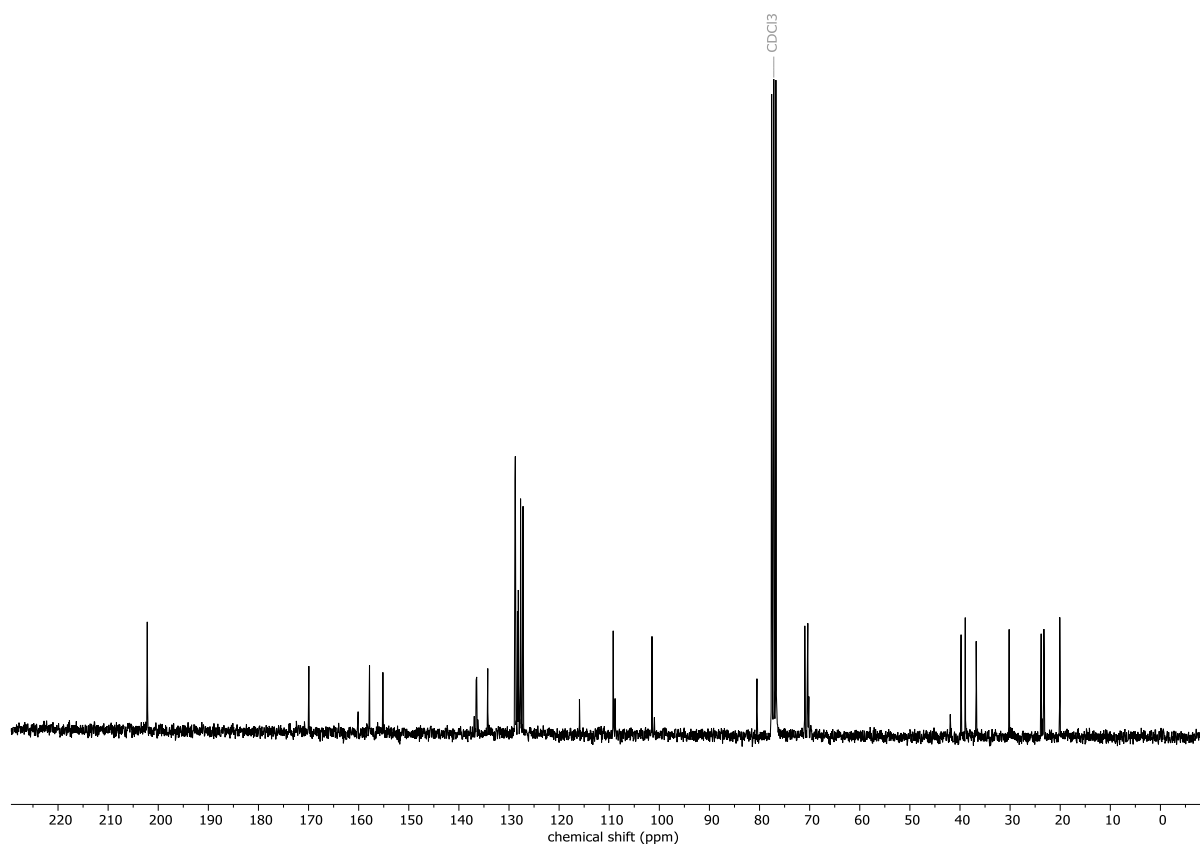
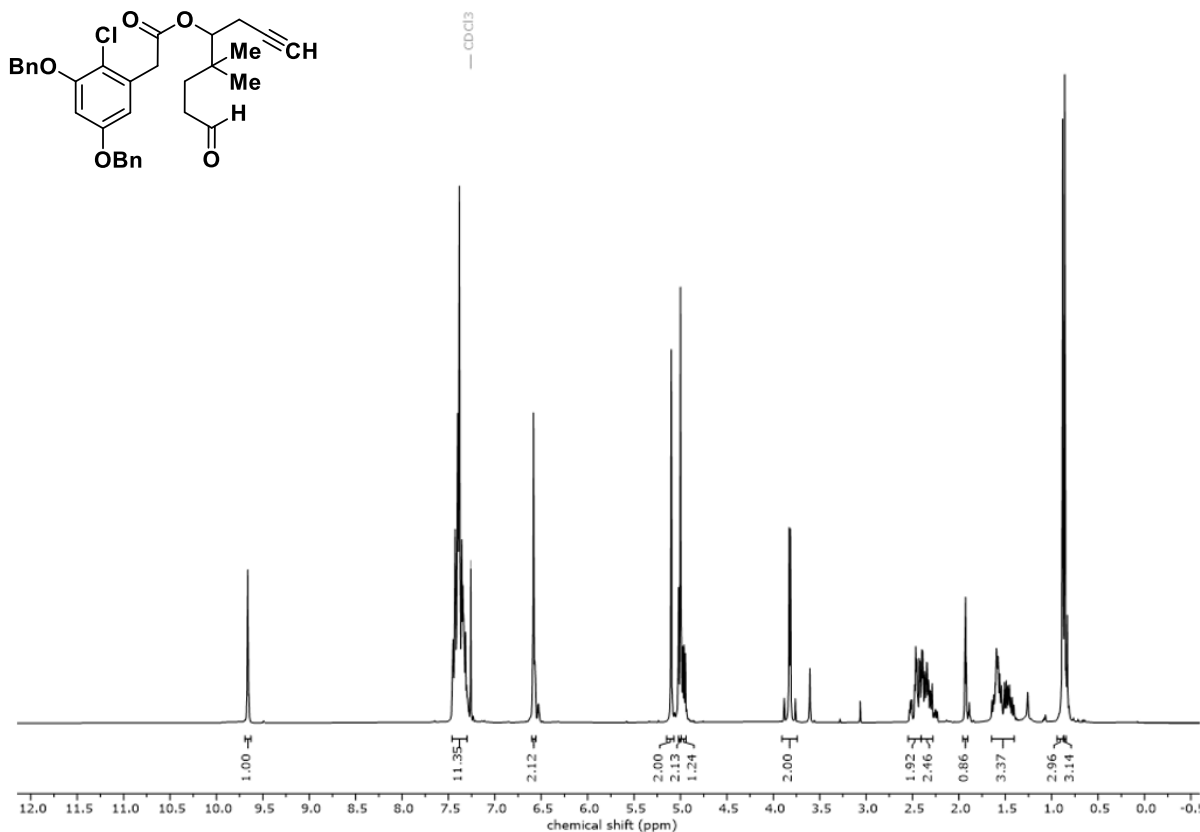
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 10,14,14-Trimethyl-10,11-dehydro-15-(prop-2-in-1-yl)curvularin.

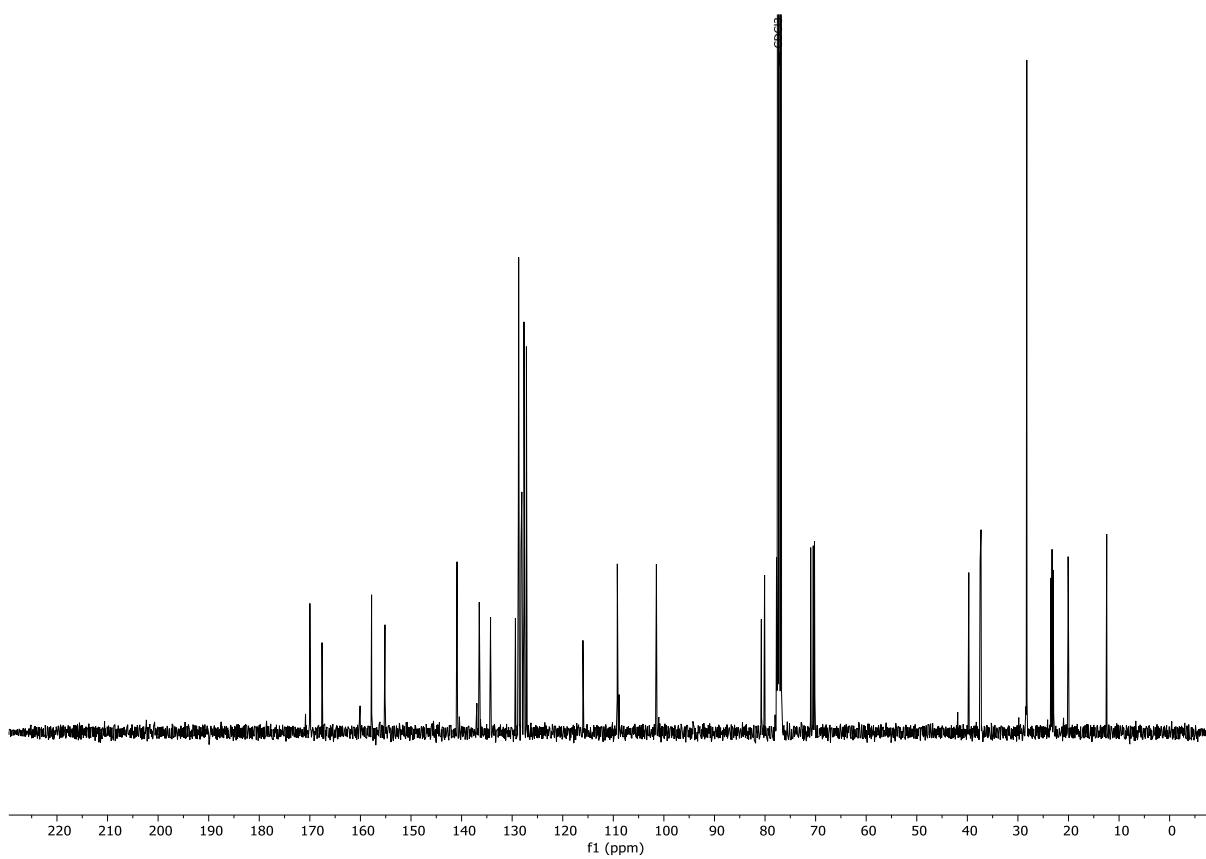
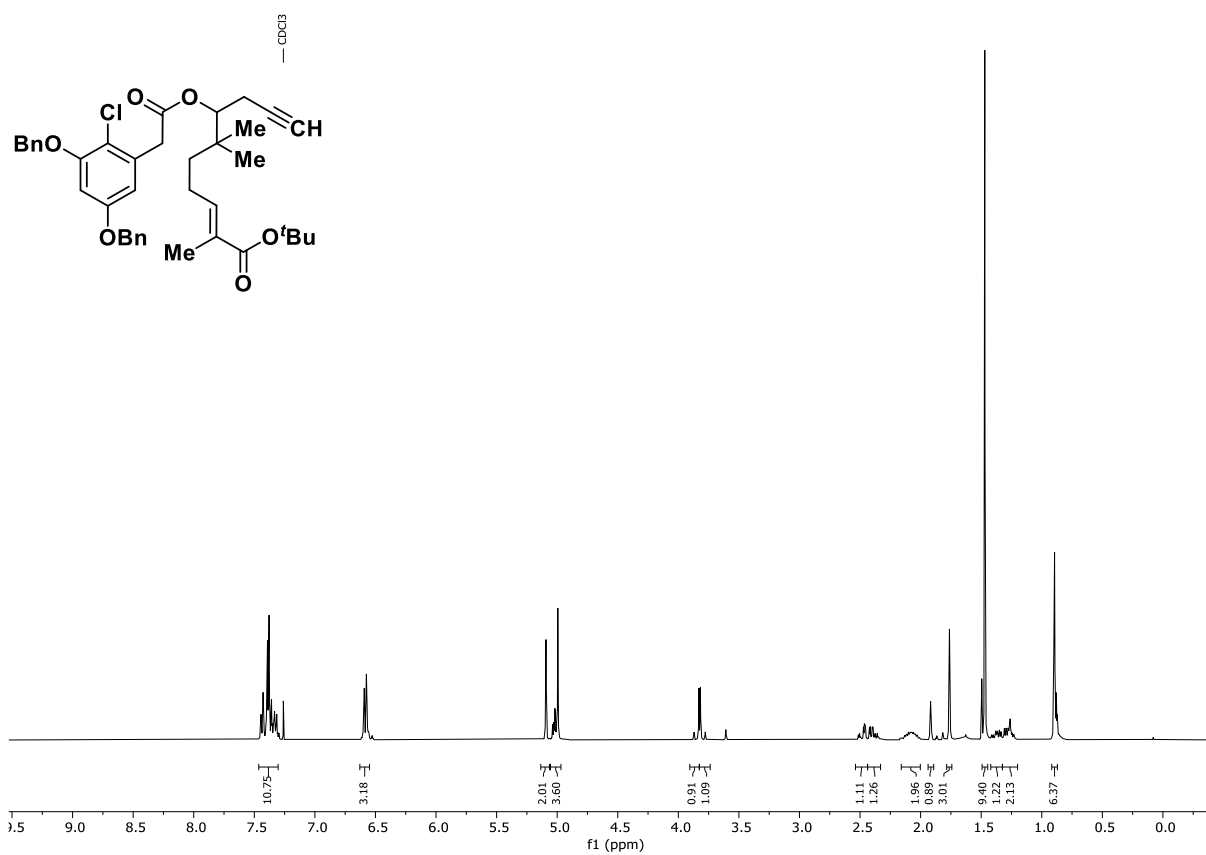


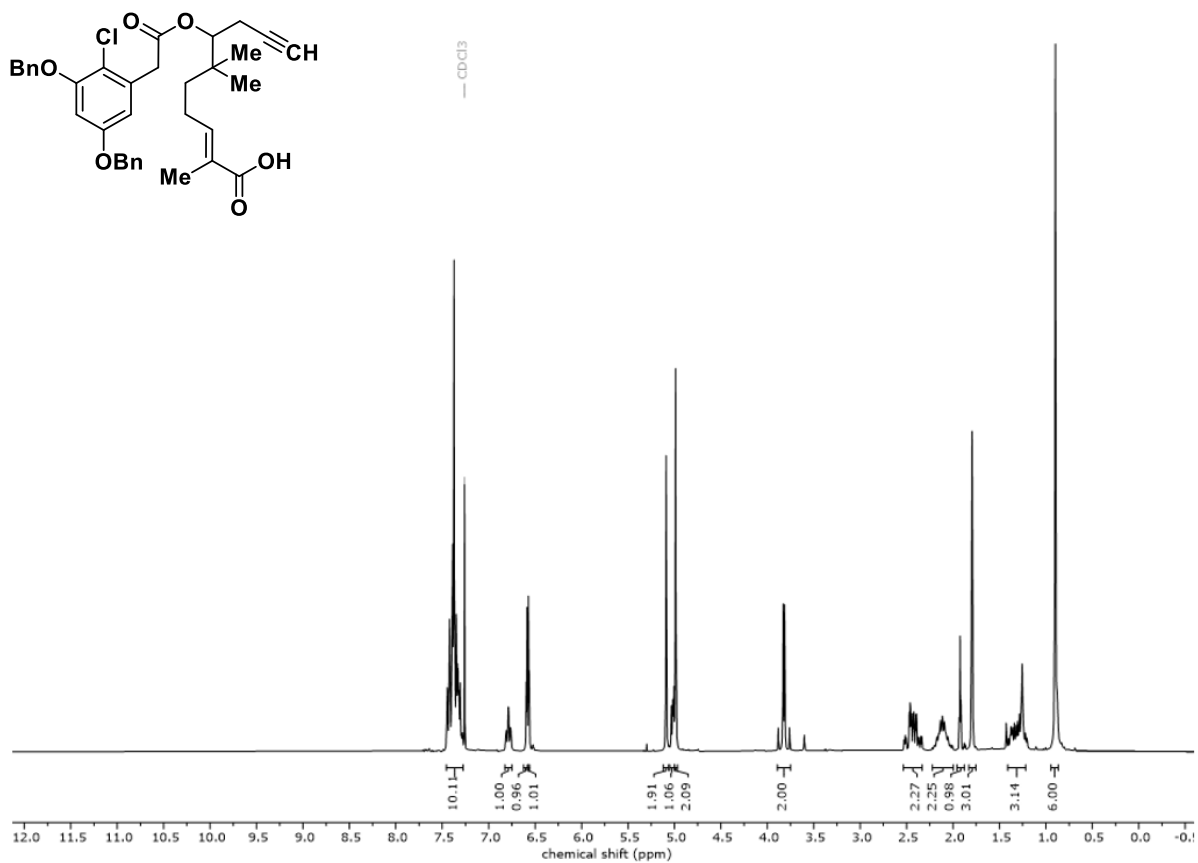




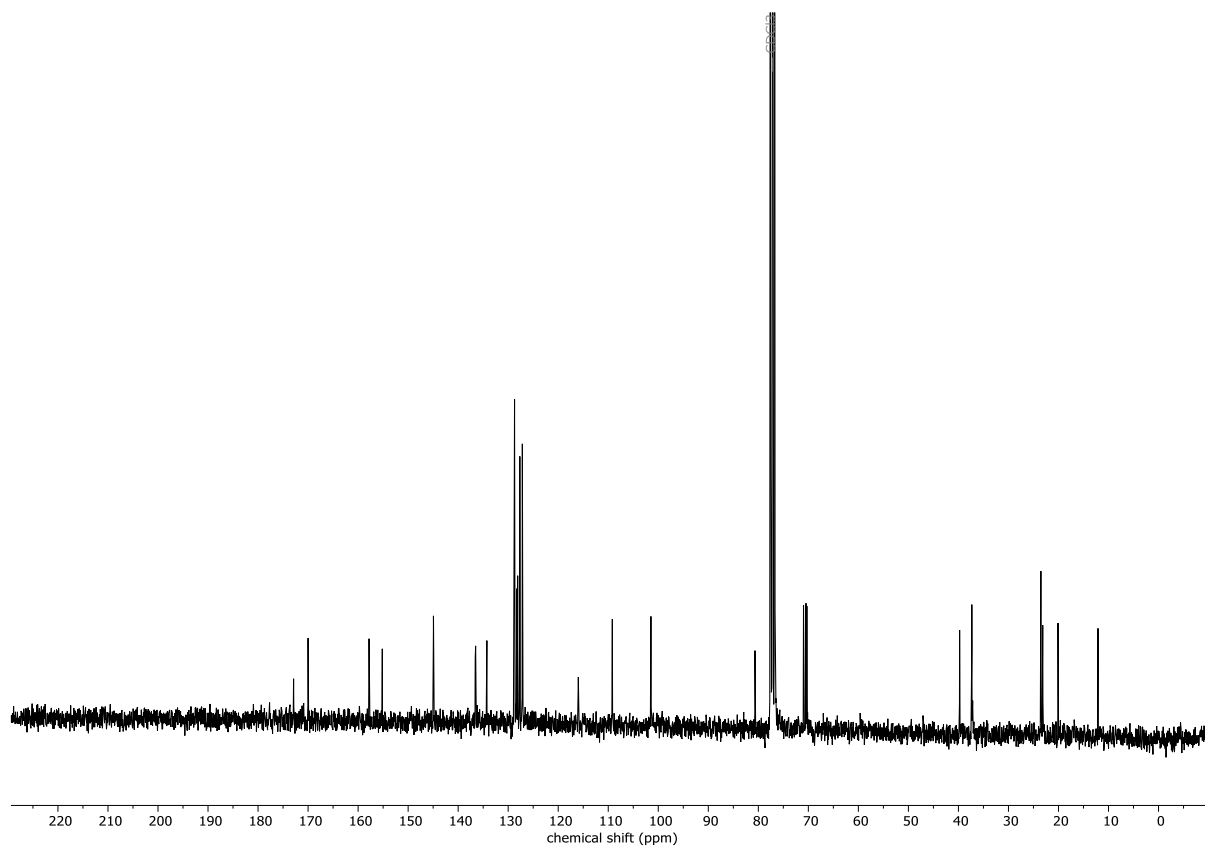
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8-Hydroxy-5,5-dimethyloct-1-in-4-yl-[3,5-bis(benzyloxy)-2-chlorophenyl]-acetat (**129**).





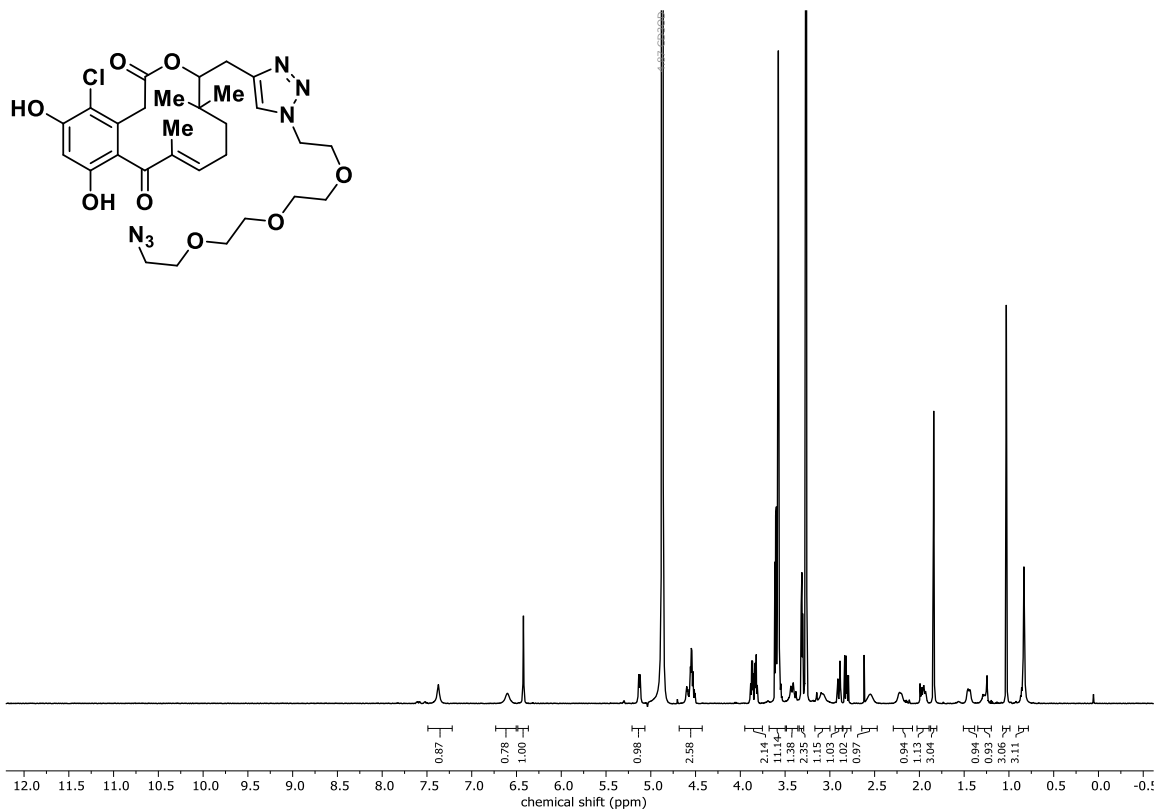


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (E)-7'-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-chlorophenyl)acetoxy)-2',6',6'-trimethyldec-2'-en-9'-insäure.

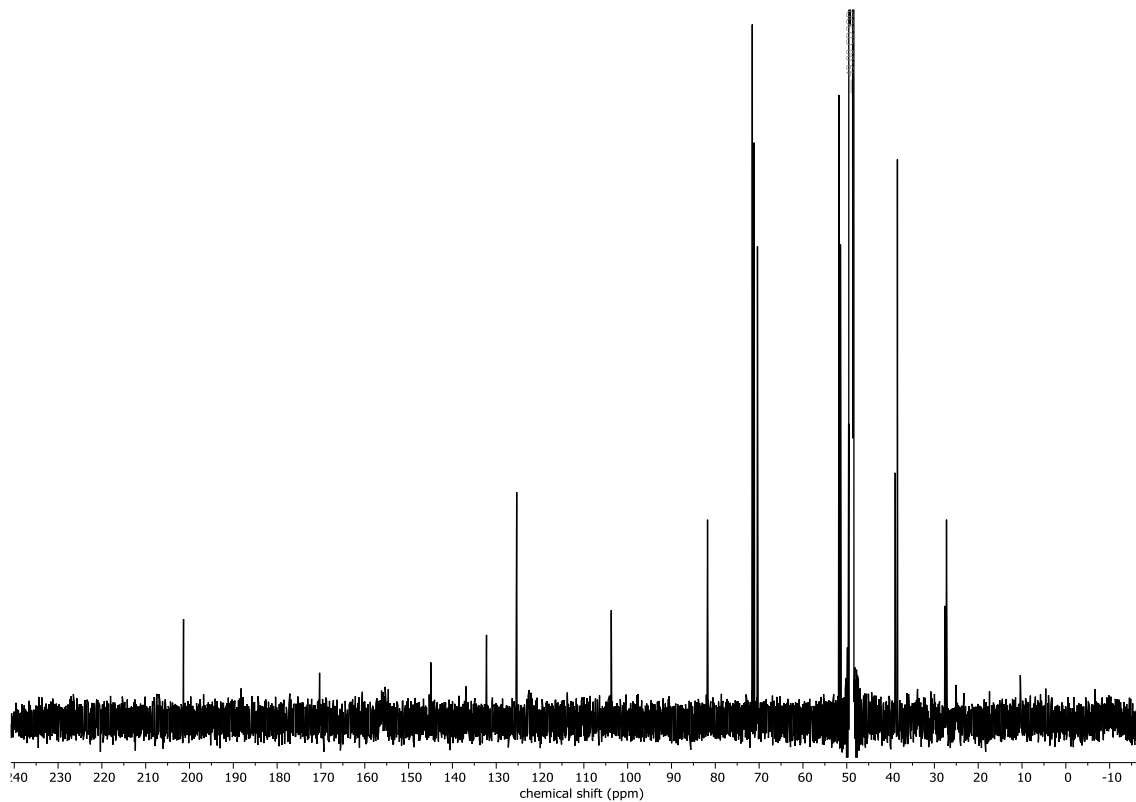


<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (E)-7'-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-chlorophenyl)acetoxy)-2',6',6'-trimethyldec-2'-en-9'-insäure.

## 7.3.2 Spektren zu Kapitel 3.1.2



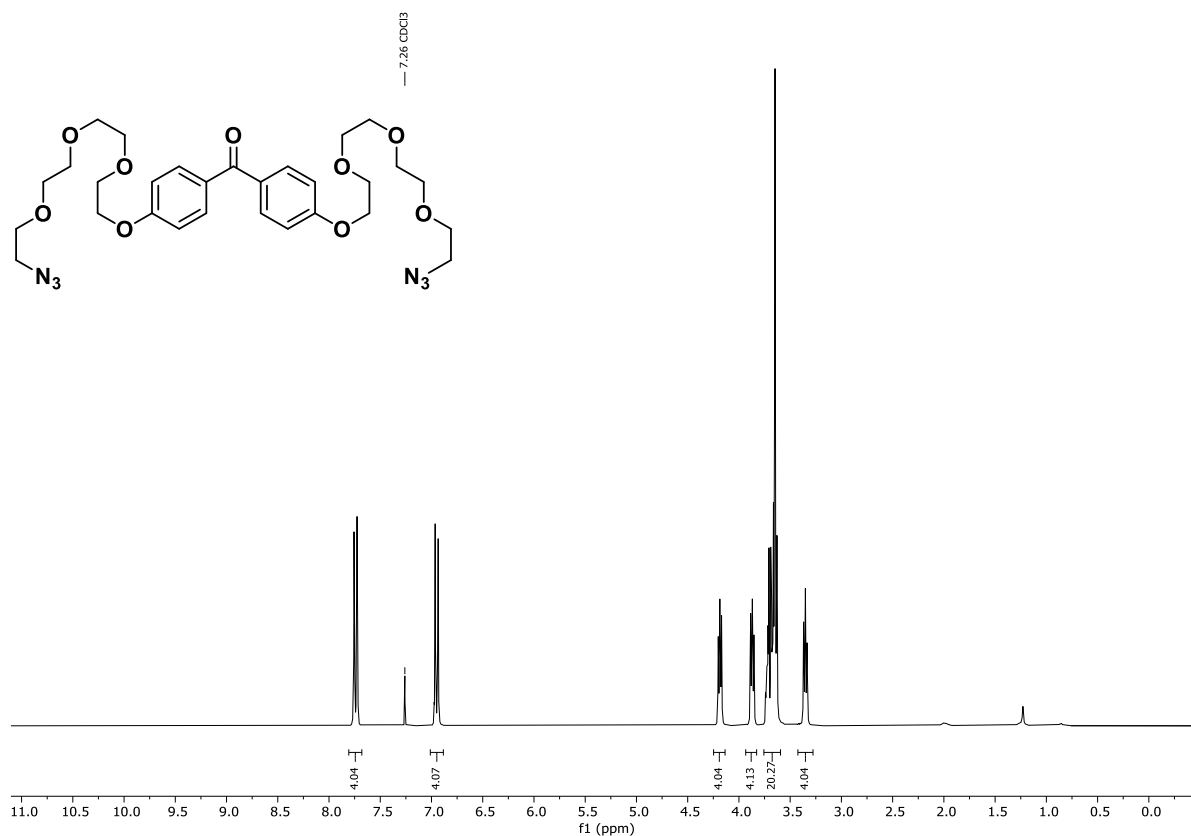
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, MeOD- $d_4$ ): 4-Chlor-10,14,14-trimethyl-10,11-dehydro-15-[4-(1'-3,6,9-trioxoundecan)-4-methyl-1,2,3-triazole]curvularin (**135**).



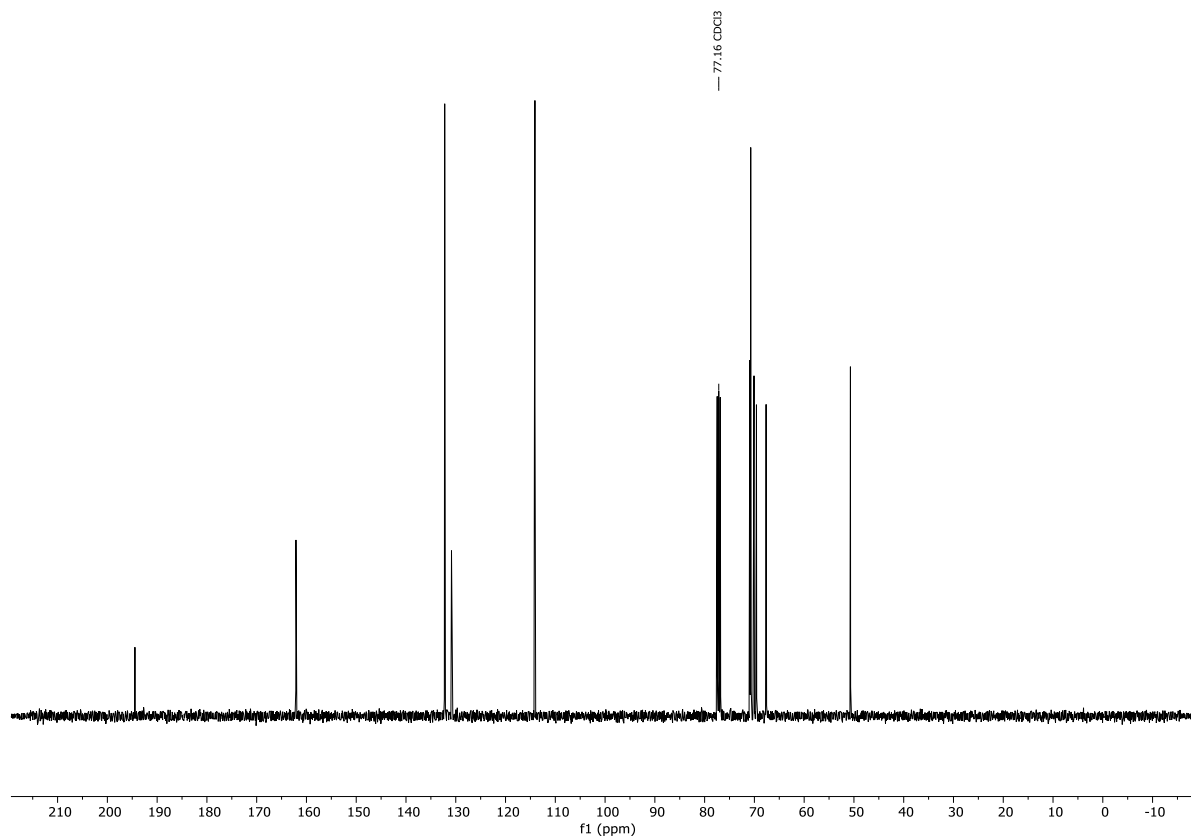
$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, MeOD- $d_4$ ): 4-Chlor-10,14,14-trimethyl-10,11-dehydro-15-[4-(1'-3,6,9-trioxoundecan)-4-methyl-1,2,3-triazole]curvularin (**135**).



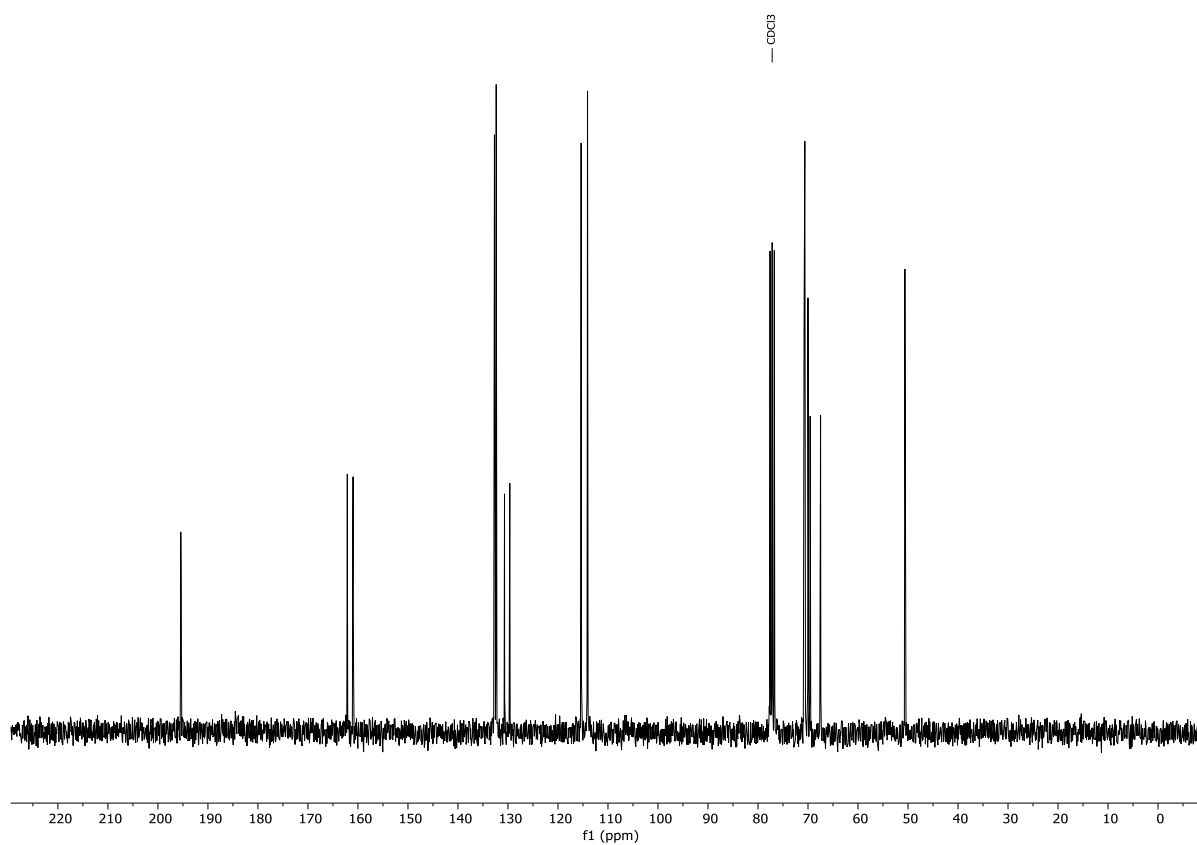
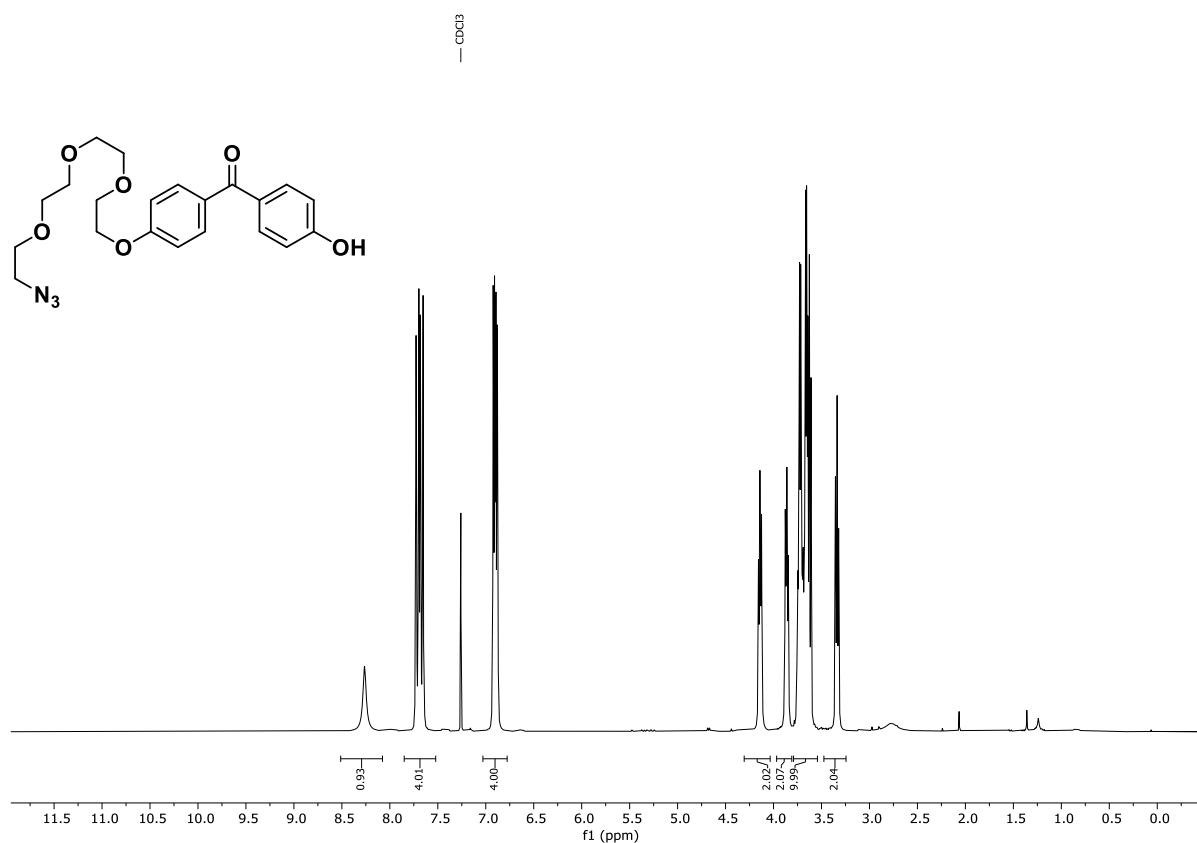
## 7.3.3 Spektren zu Kapitel 3.1.3

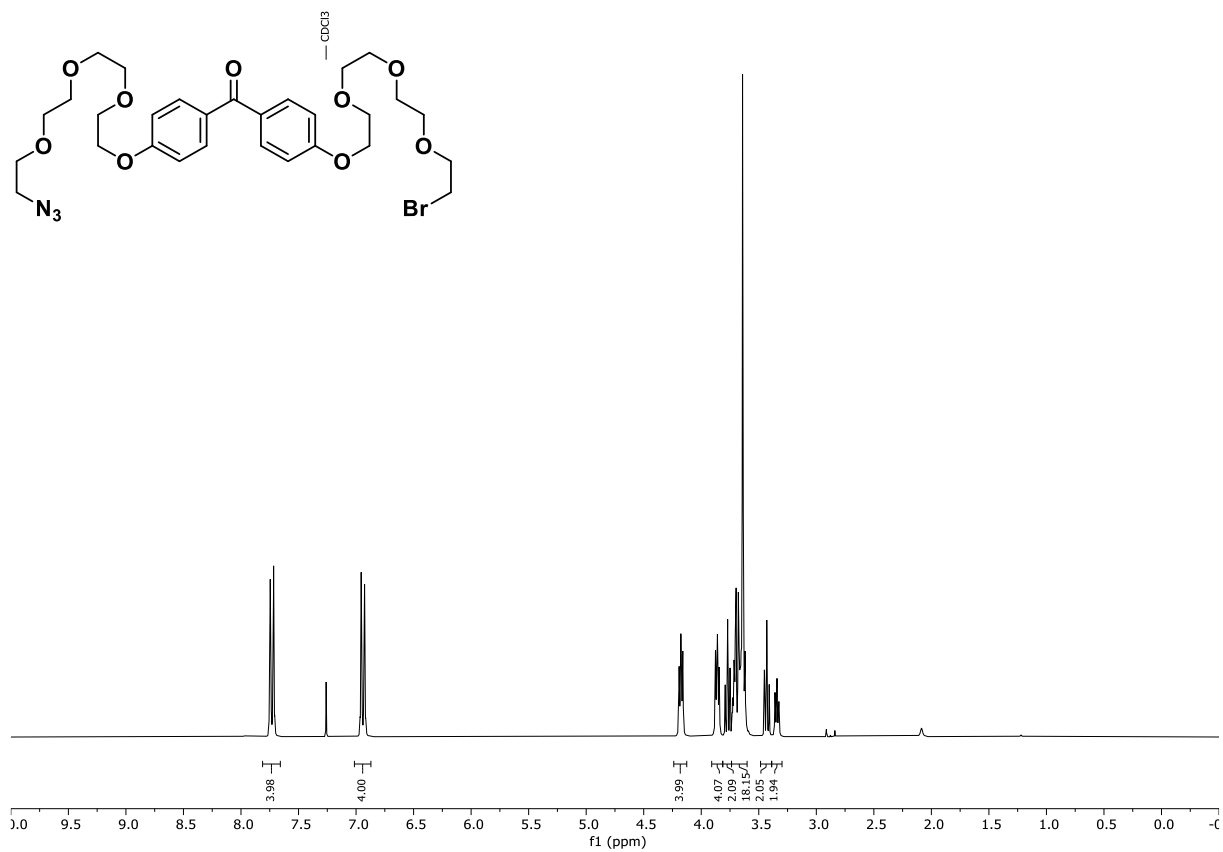


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Bis(4-(13-azido-1,4,7,10-tetraoxa-tridecyl)phenyl)methanon (**144**).

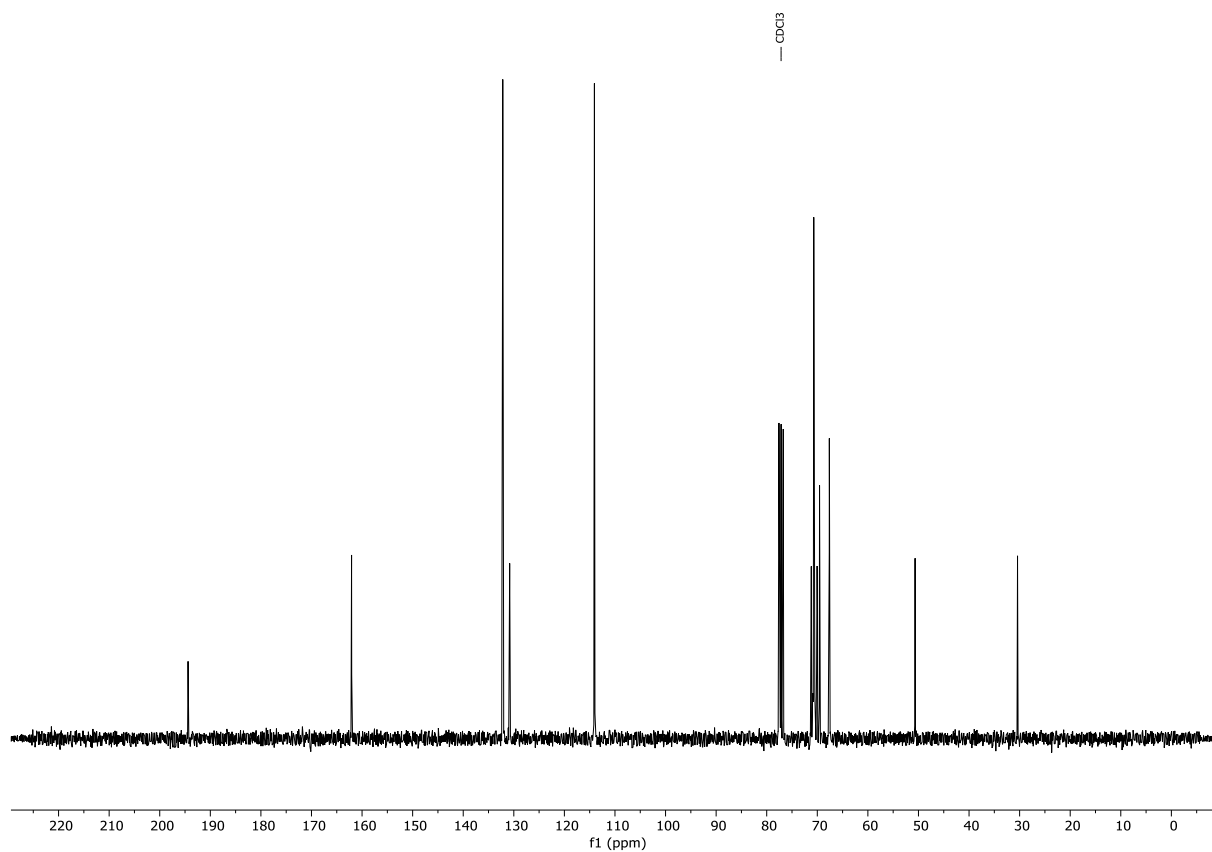


<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Bis(4-(13-azido-1,4,7,10-tetraoxa-tridecyl)phenyl)methanon (**144**).

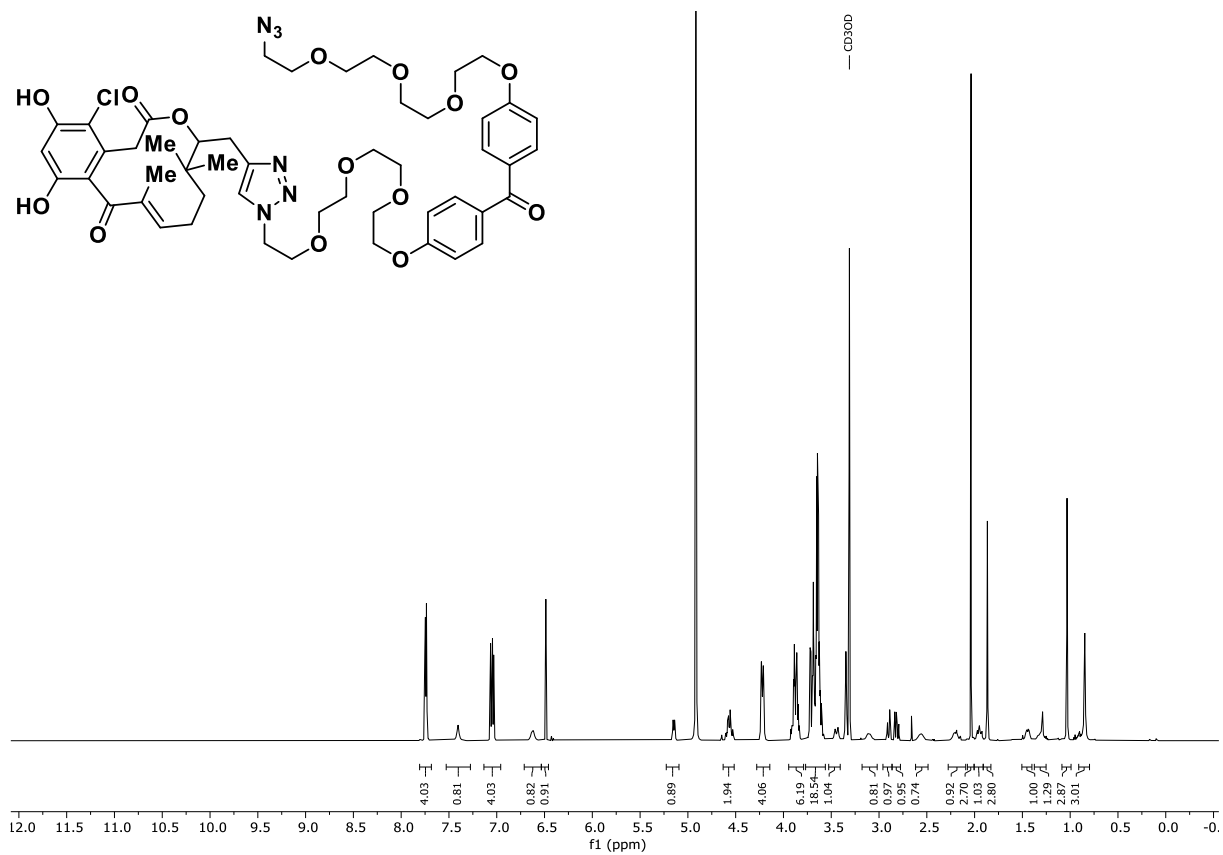




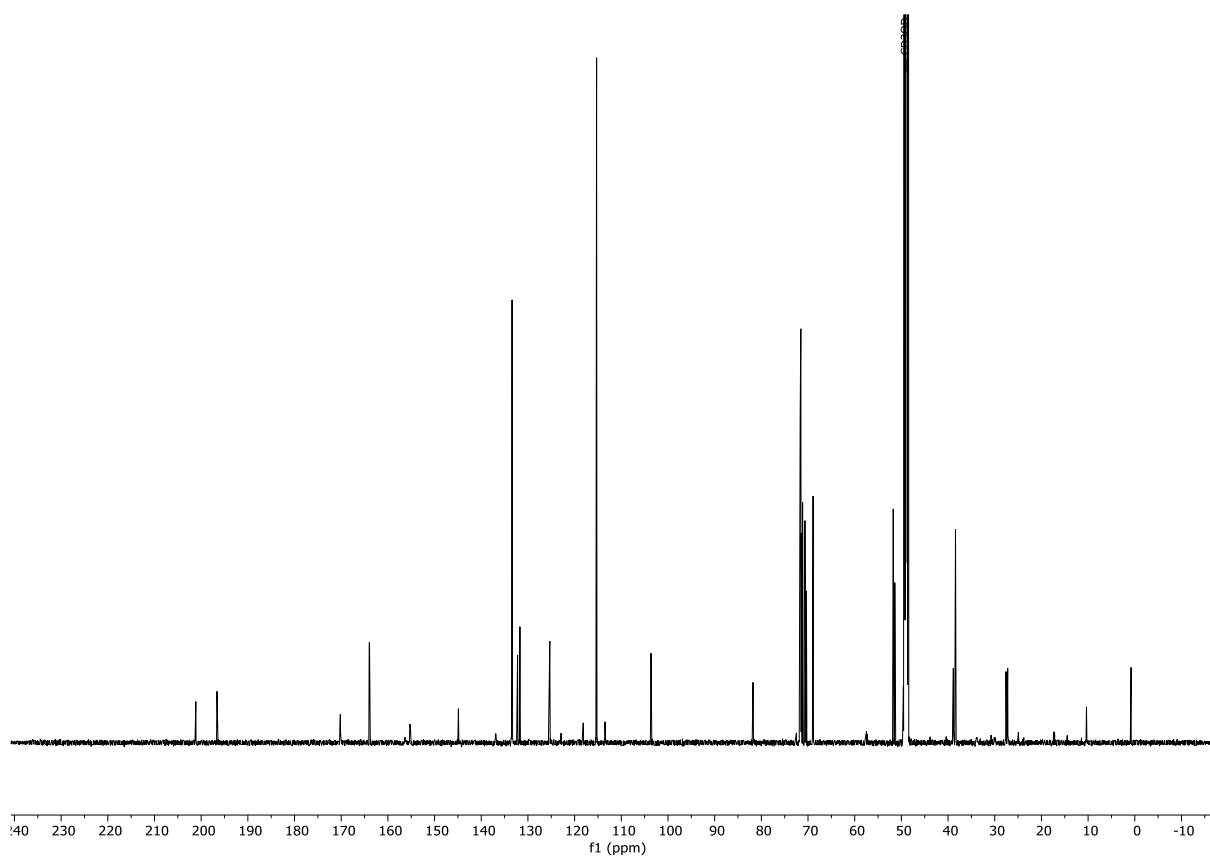
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (4-(13-Azido-1,4,7,10-tetraoxa-tridecyl)phenyl)-4-((13-bromo-1,4,7,10-tetraoxatridecyl)phenyl)-methanon (**147**).



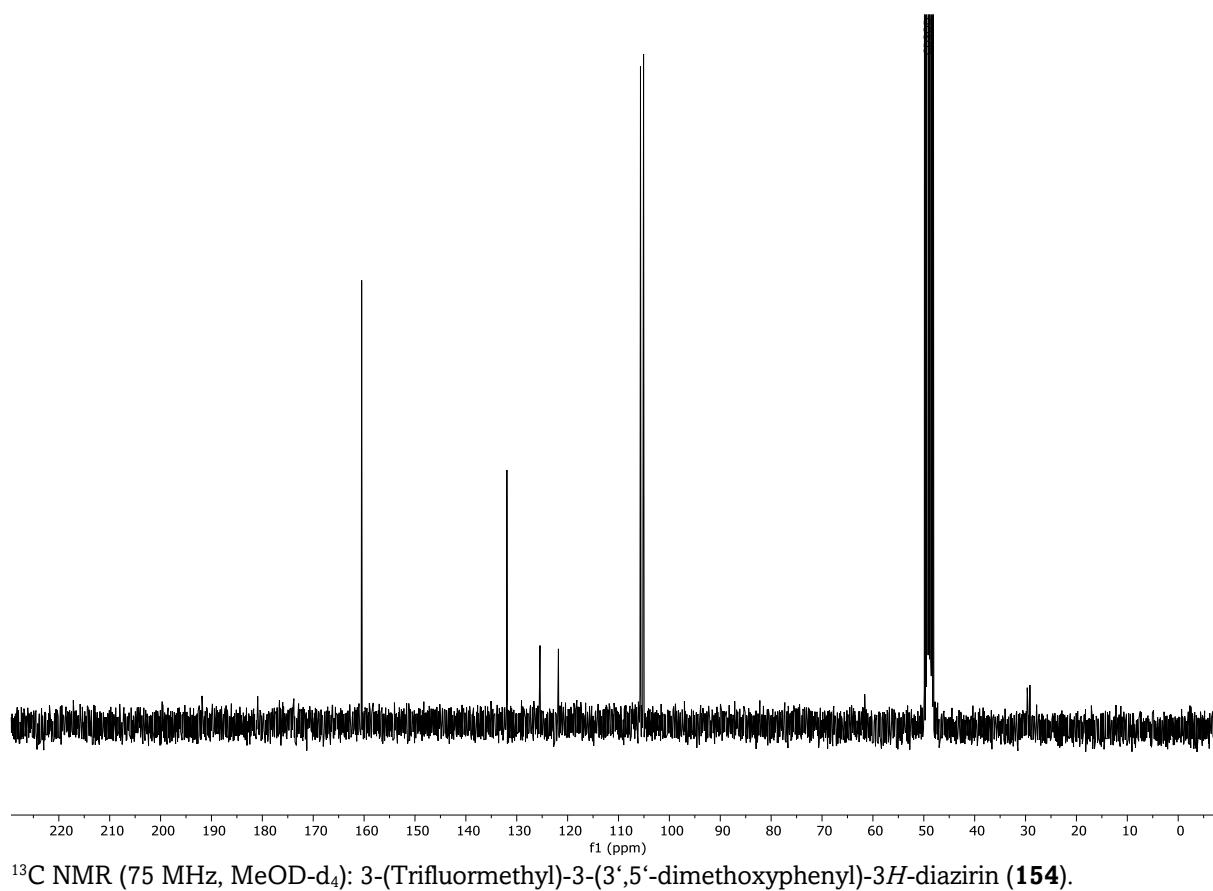
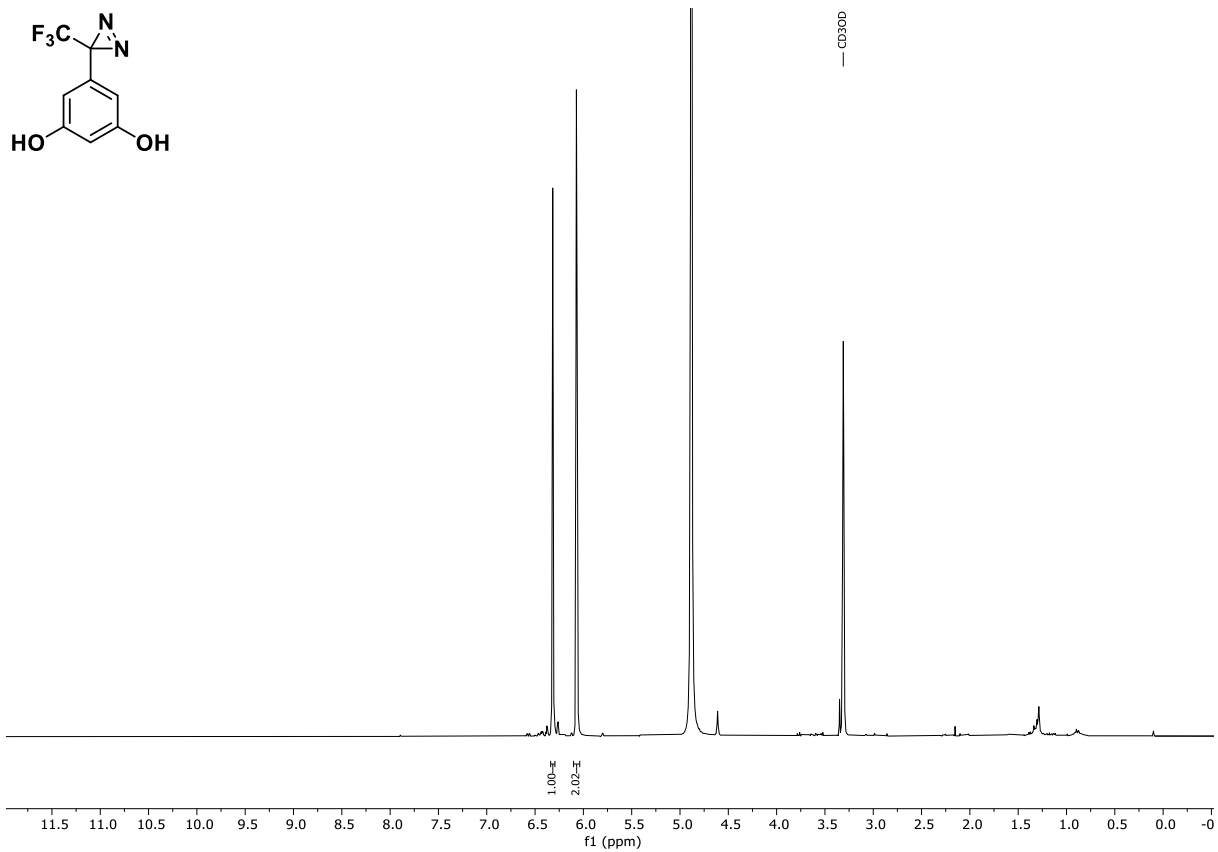
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (4-(13-Azido-1,4,7,10-tetraoxa-tridecyl)phenyl)-4-((13-bromo-1,4,7,10-tetraoxatridecyl)phenyl)-methanon (**147**).

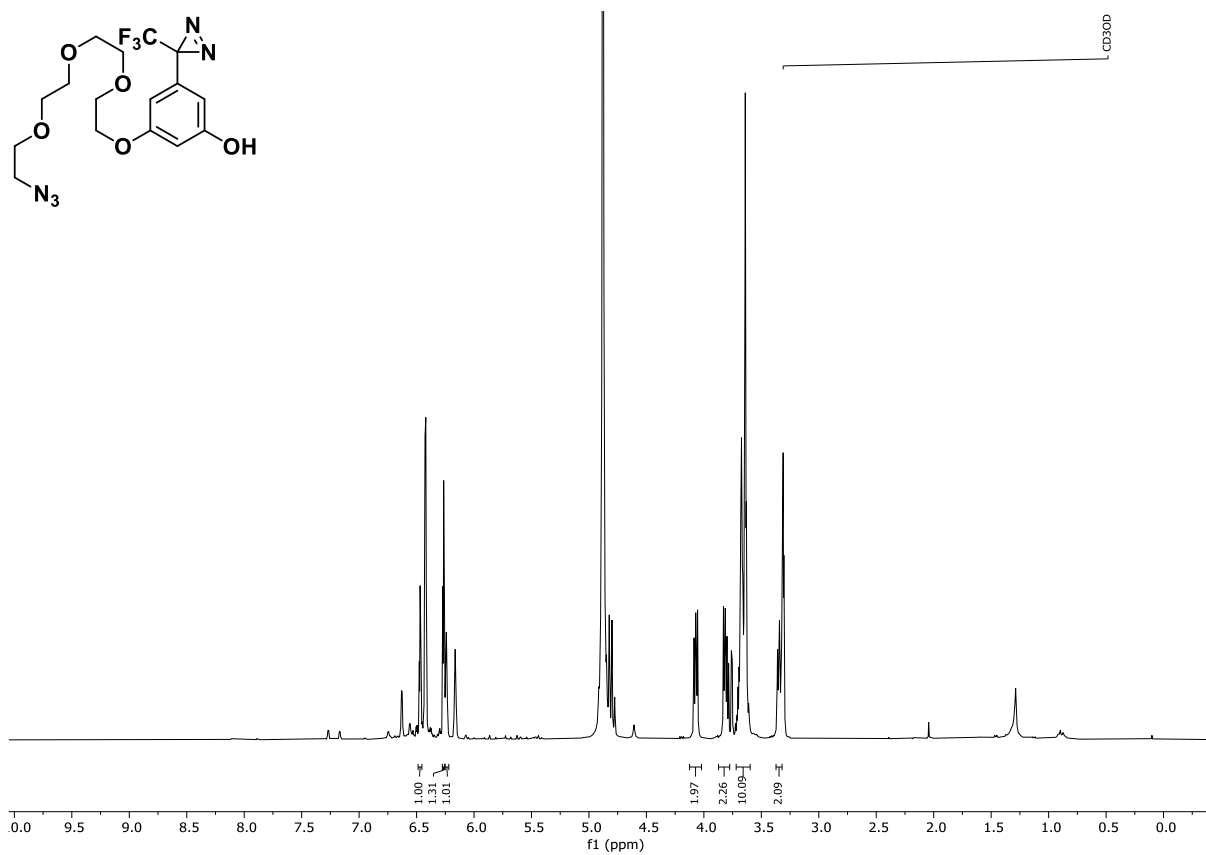


$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ ) der Benzophenon-Photoaffinitätssonde (**148**).

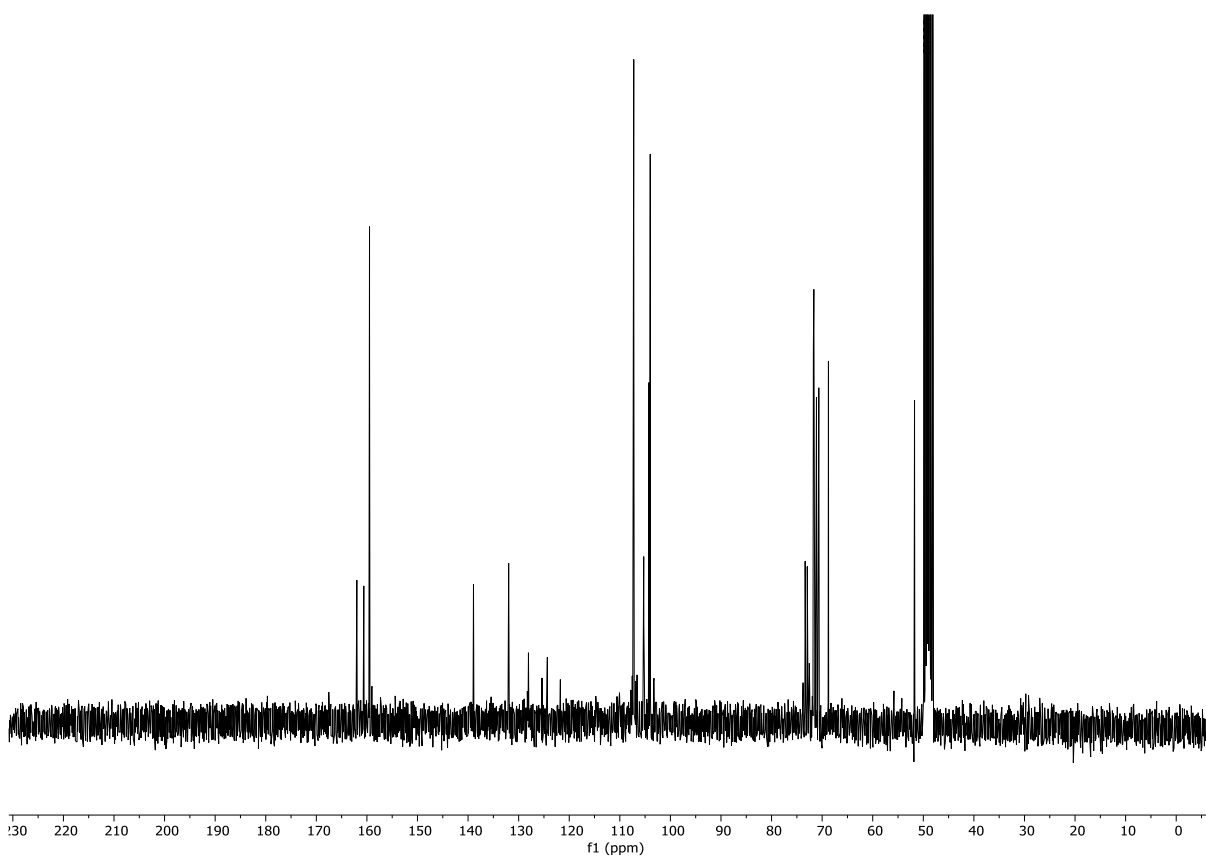


$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ ) der Benzophenon-Photoaffinitätssonde (**148**).

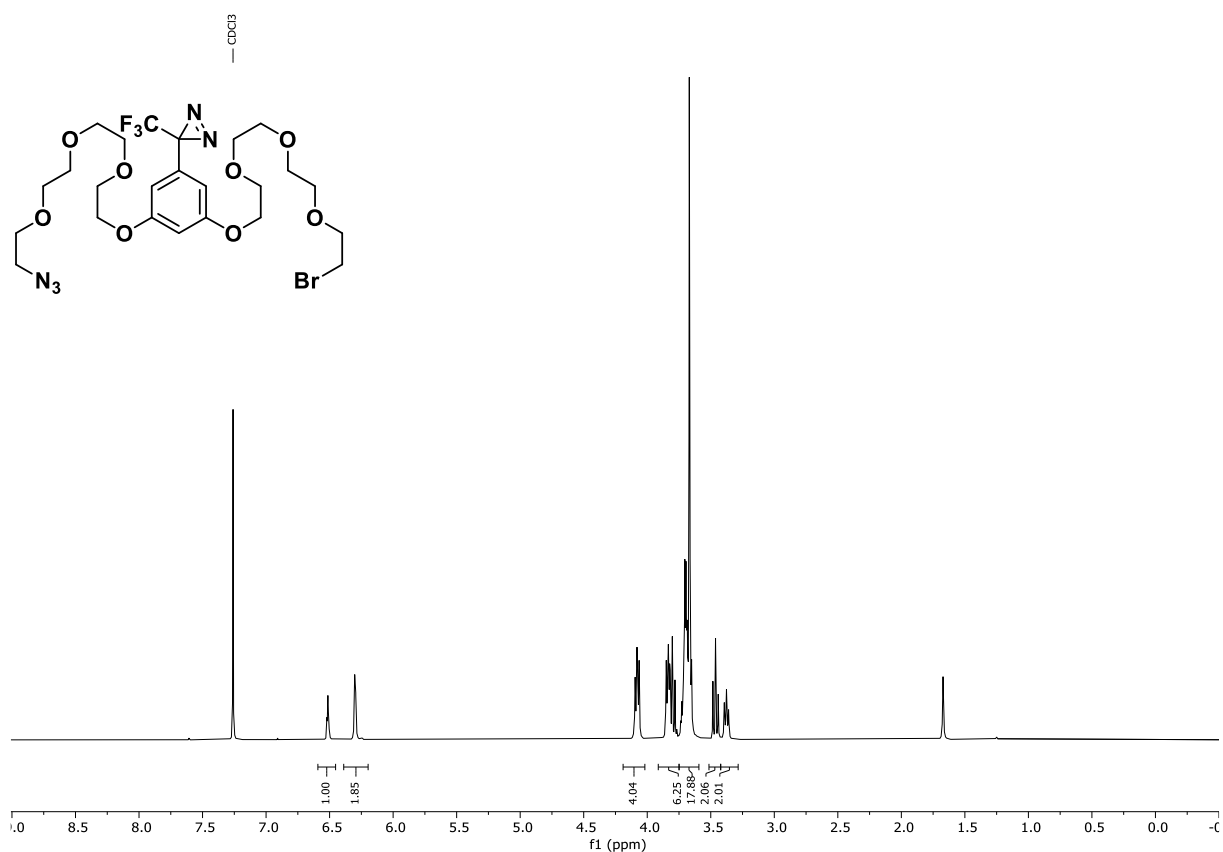




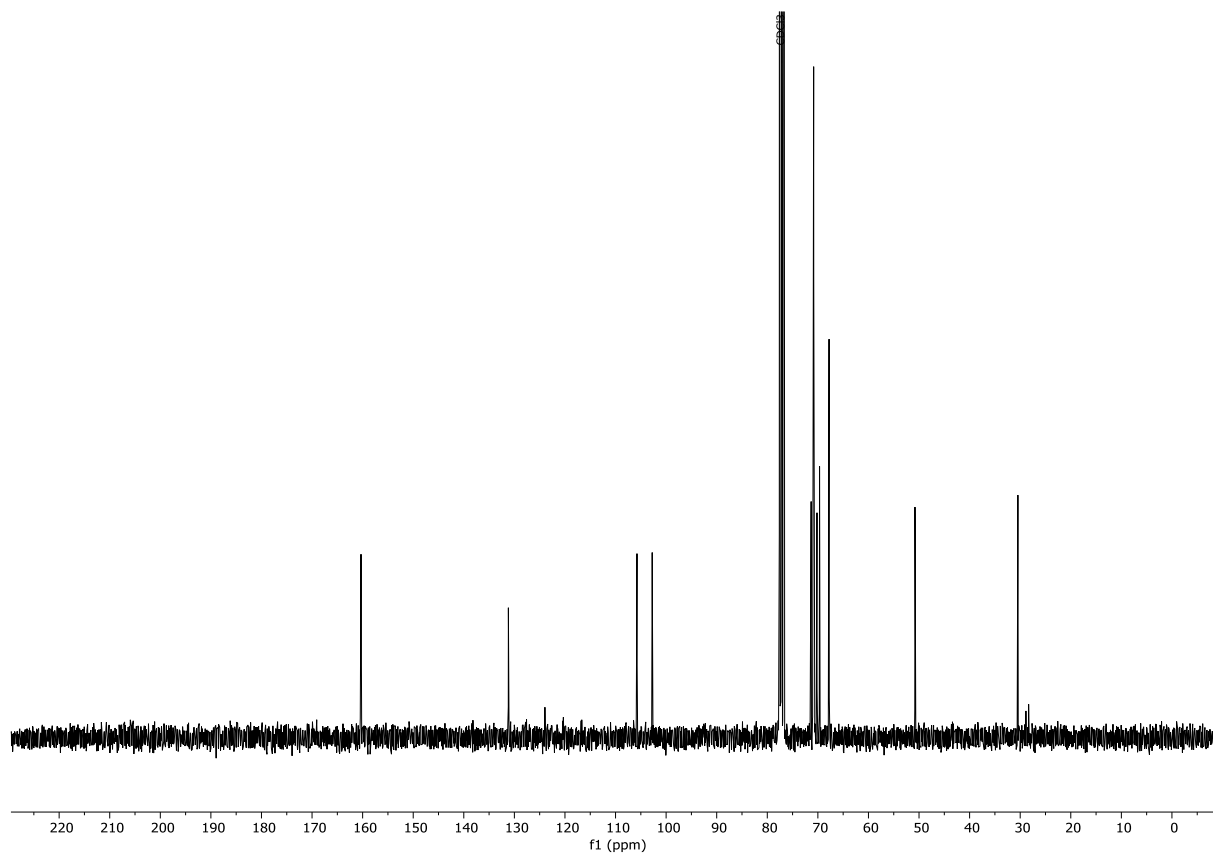
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 5-(13-Azido-1,4,7,10-tetraoxa-tridecyl)phenyl-(3'-(trifluoromethyl)-3'*H*-diazirin-3'-yl)phenol (**156**).



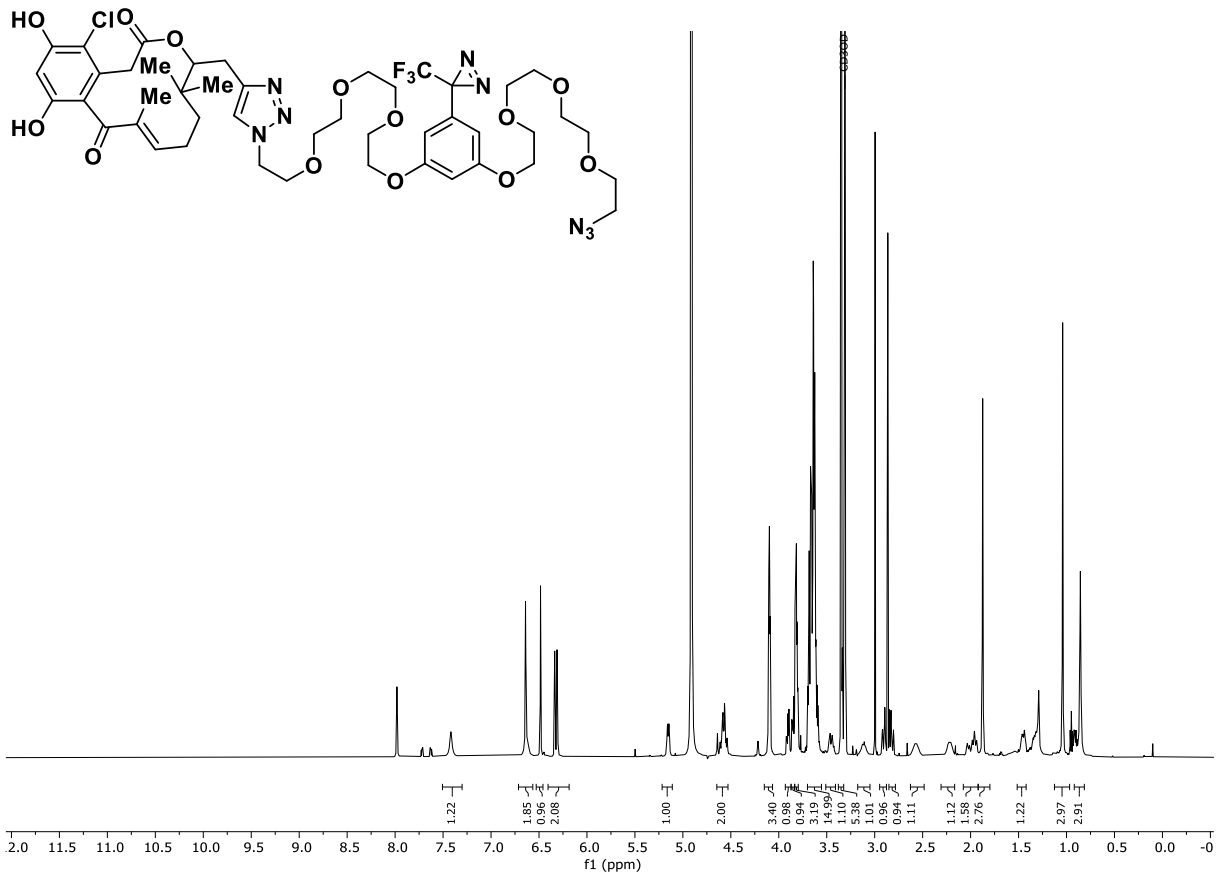
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 5-(13-Azido-1,4,7,10-tetraoxa-tridecyl)phenyl-(3'-(trifluoromethyl)-3'*H*-diazirin-3'-yl)phenol (**156**).



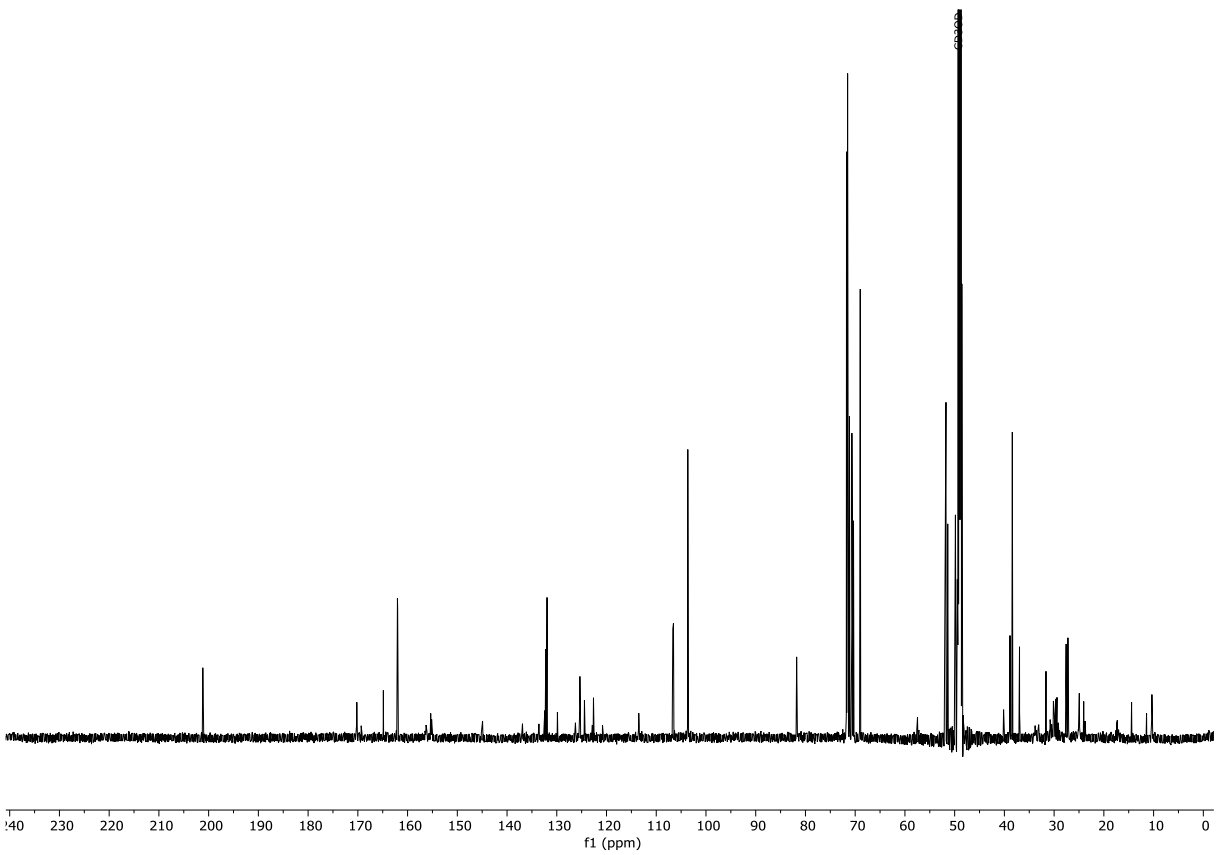
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3-(13-Azido-1,4,7,10-tetraoxa-tridecyl)-5-(13-bromo-1,4,7,10-tetraoxa-tridecyl)-phenyl-(3-(trifluormethyl)-3H-diazirin (**157**).



$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3-(13-Azido-1,4,7,10-tetraoxa-tridecyl)-5-(13-bromo-1,4,7,10-tetraoxa-tridecyl)-phenyl-(3-(trifluormethyl)-3H-diazirin (**157**).



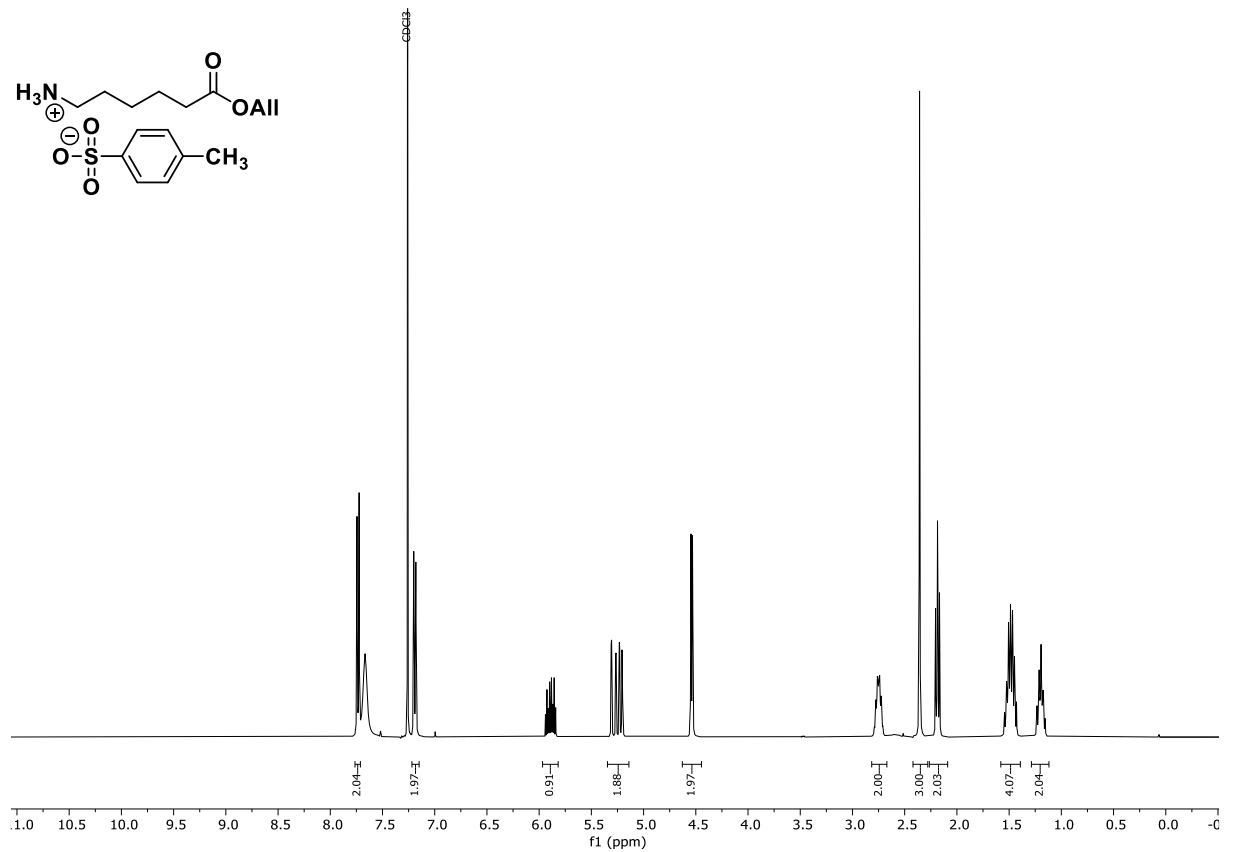
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): Diazirin-Photoaffinitätssonde (158).



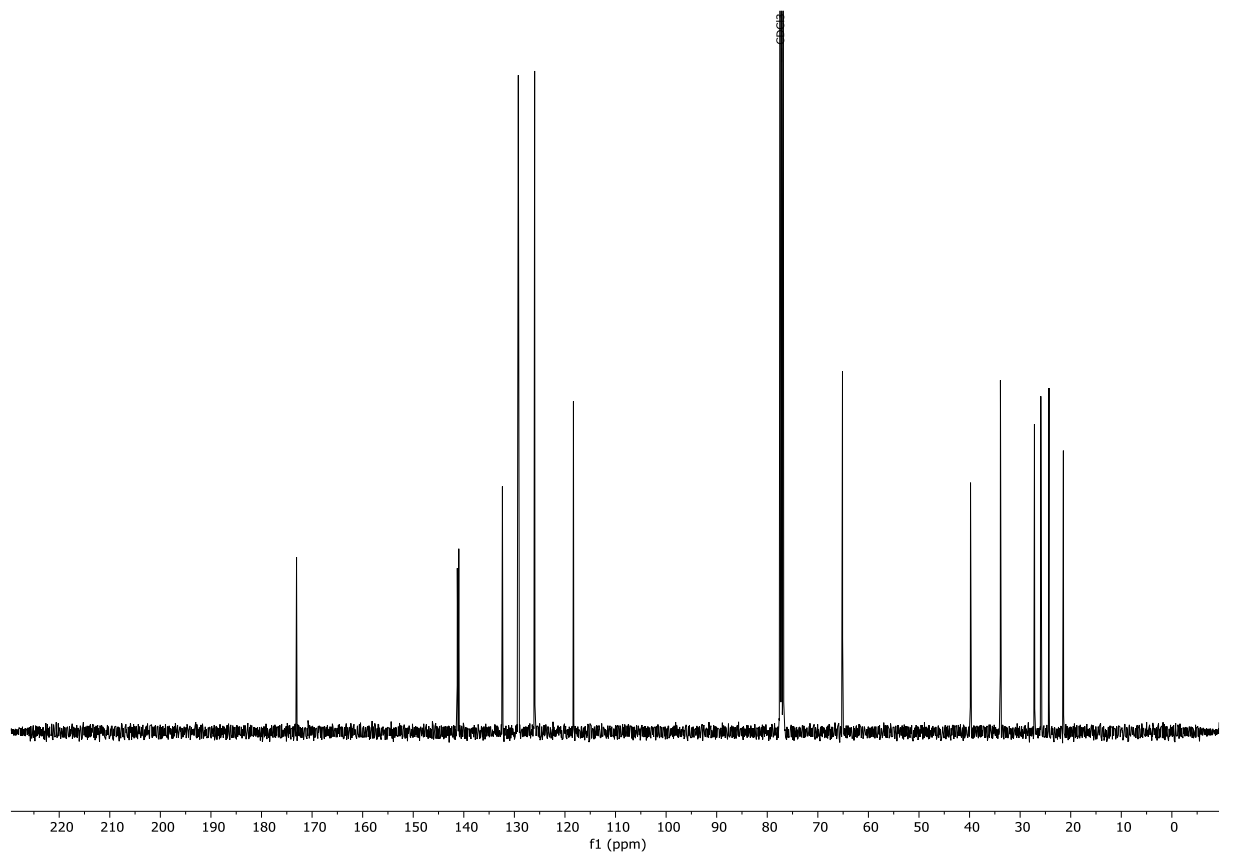
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): Diazirin-Photoaffinitätssonde (158).



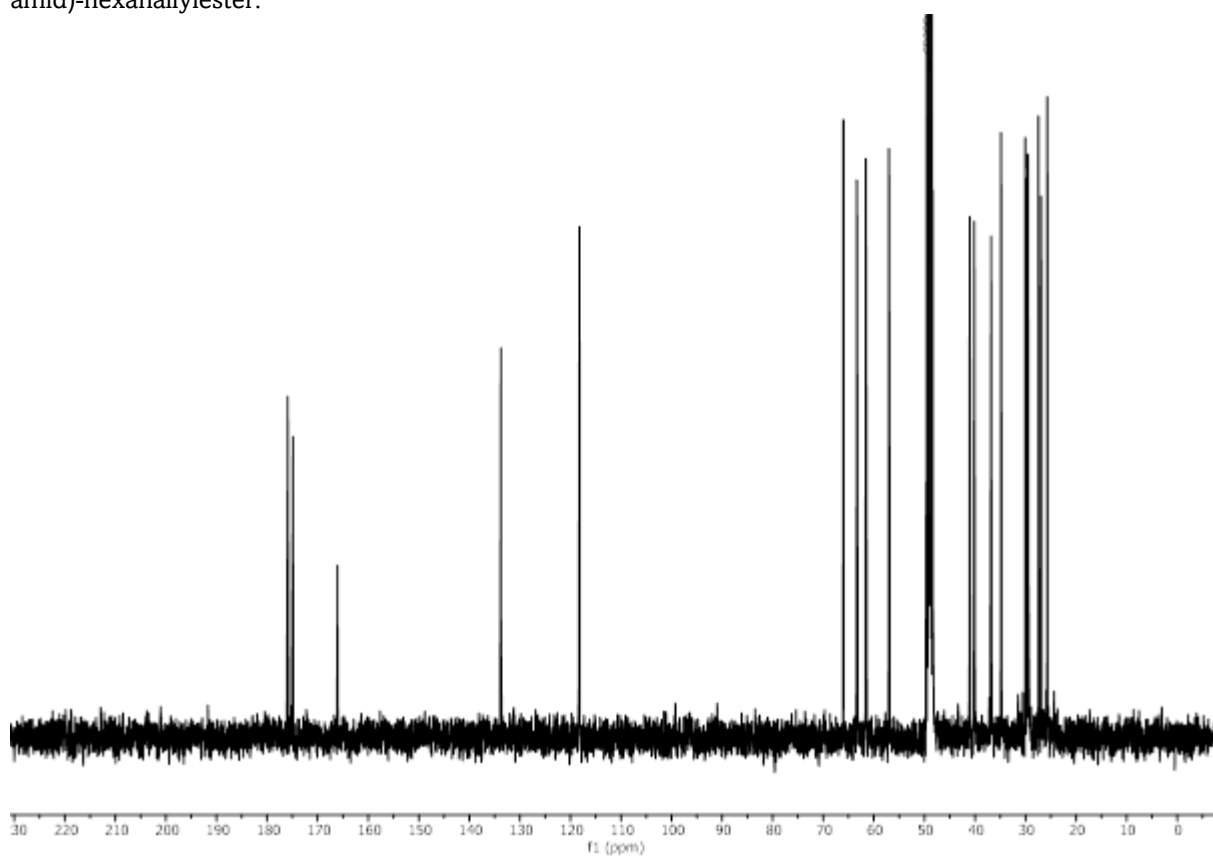
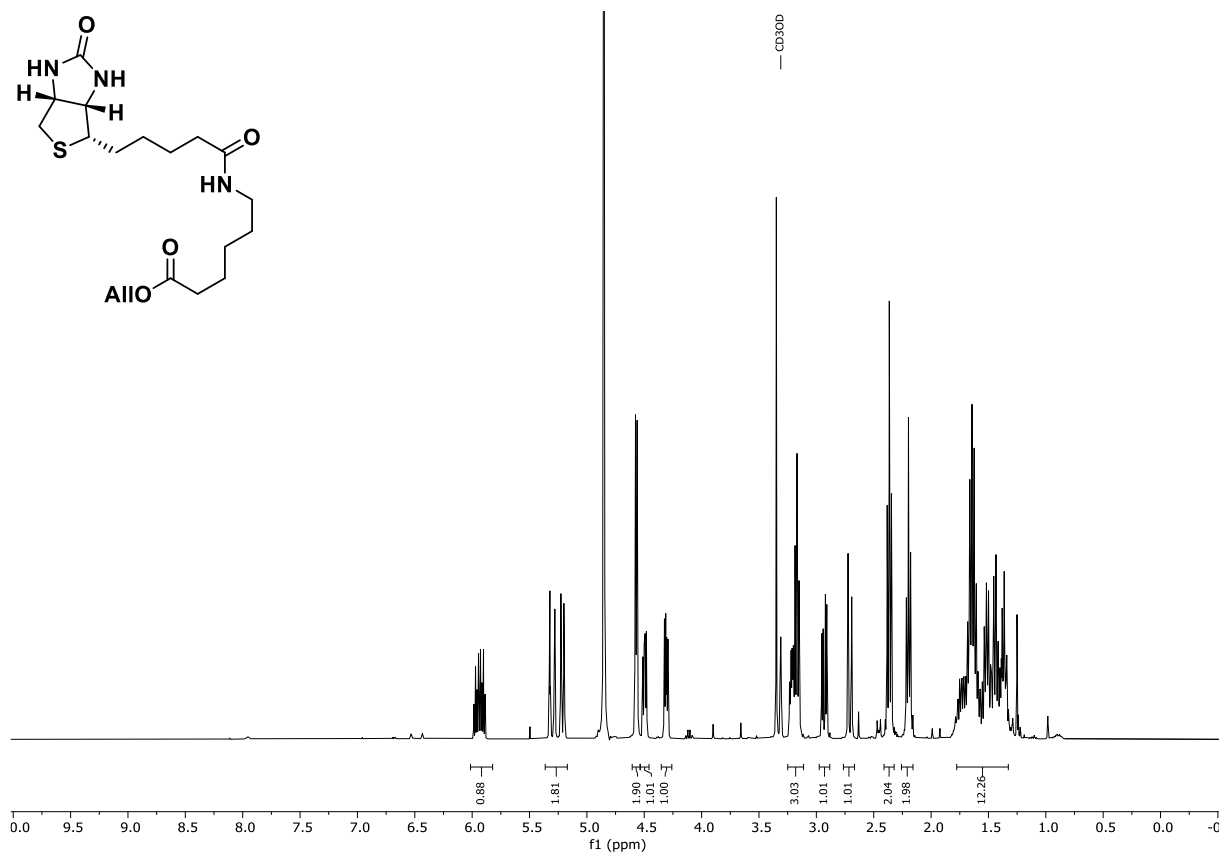
## 7.3.4 Spektren zu Kapitel 3.1.4

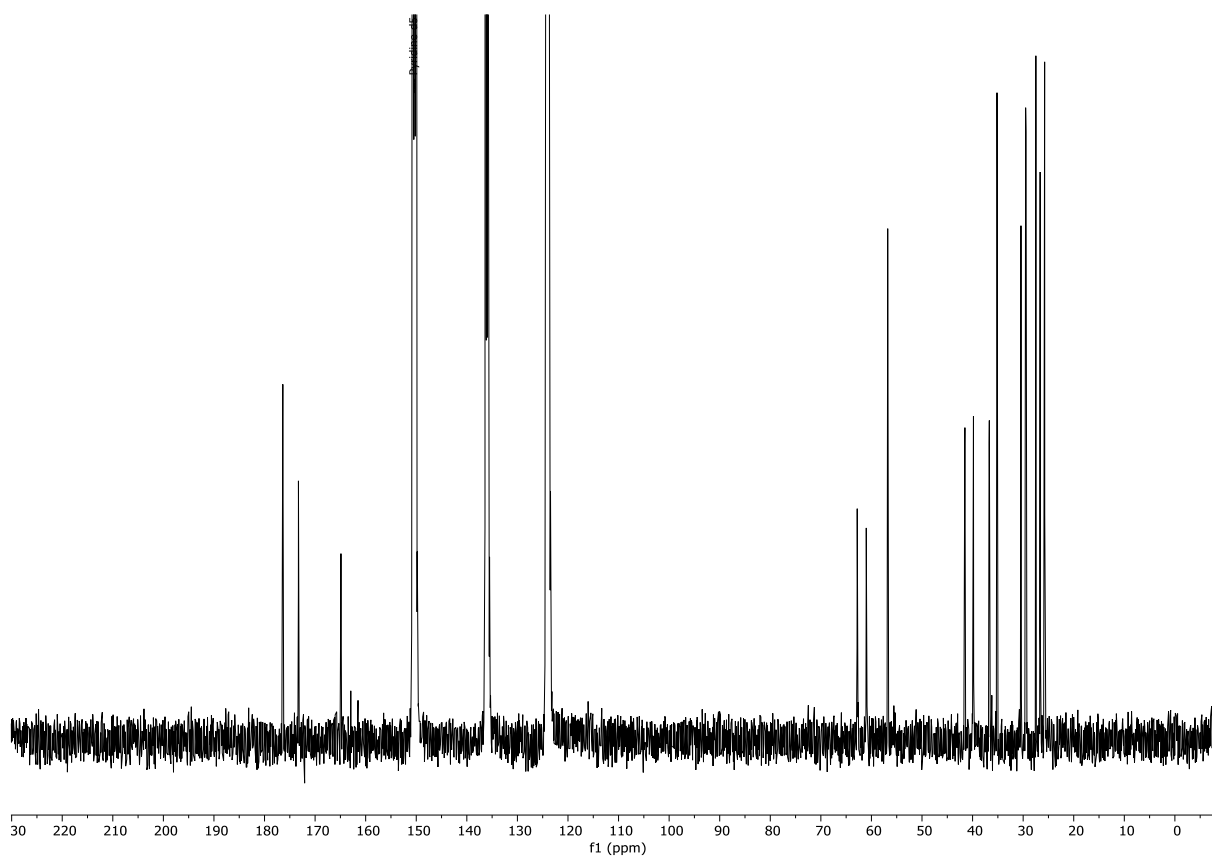
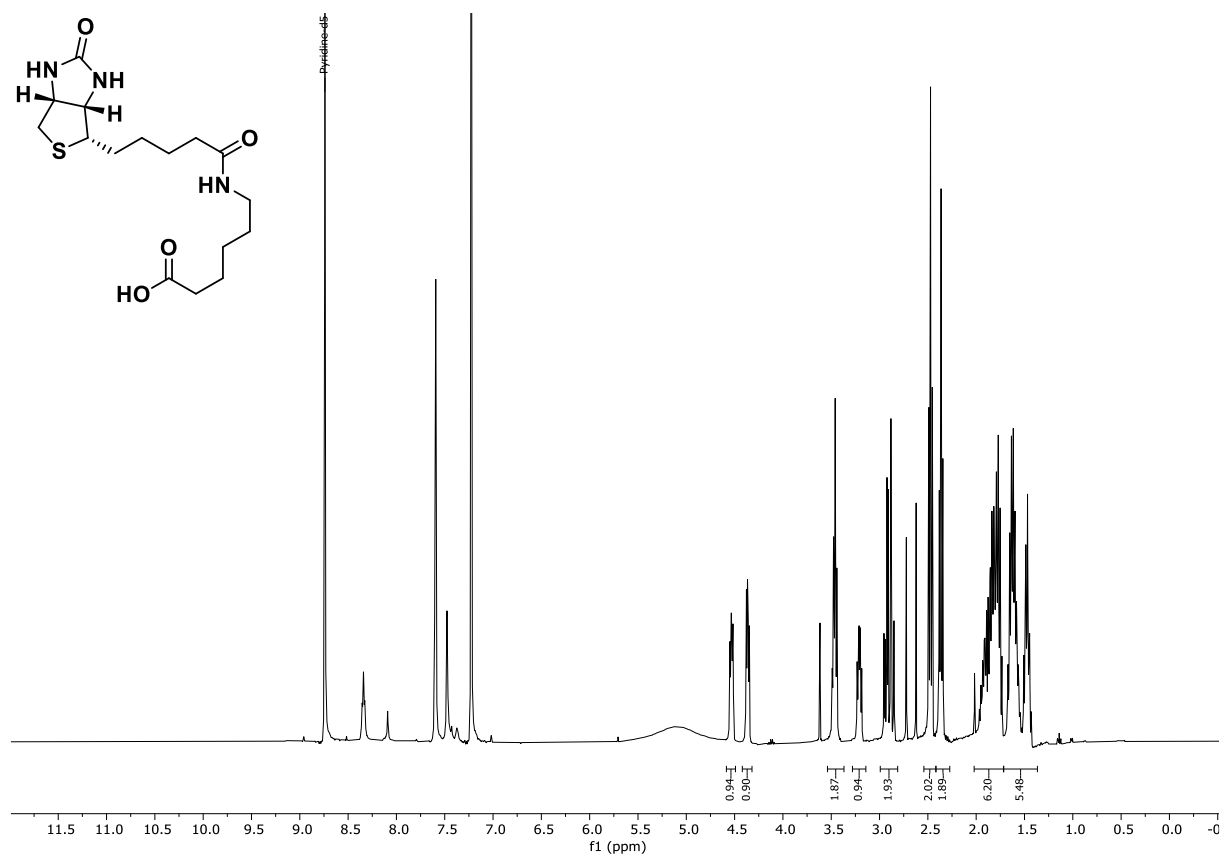


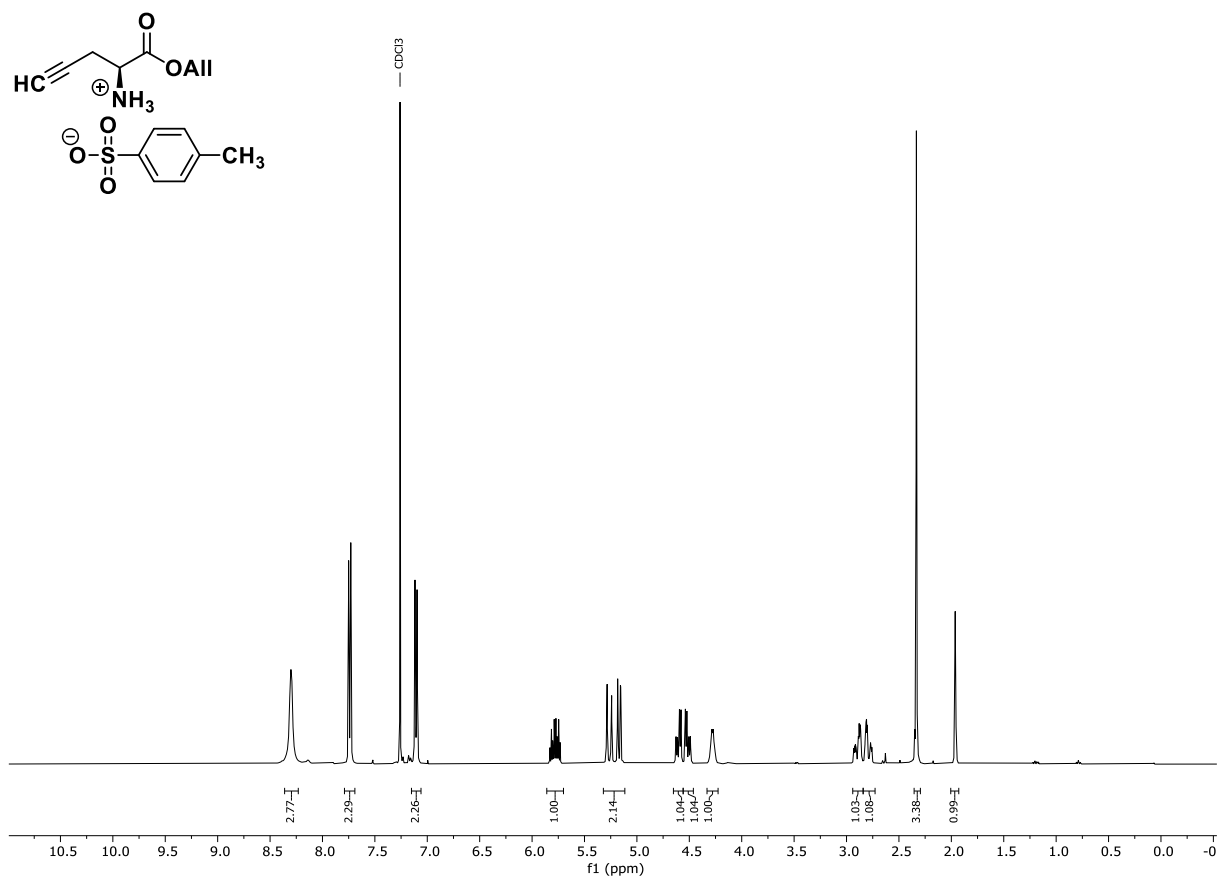
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 6-(Allyloxy)-6-oxohexan-1-ammoniumtosylat (**166**).



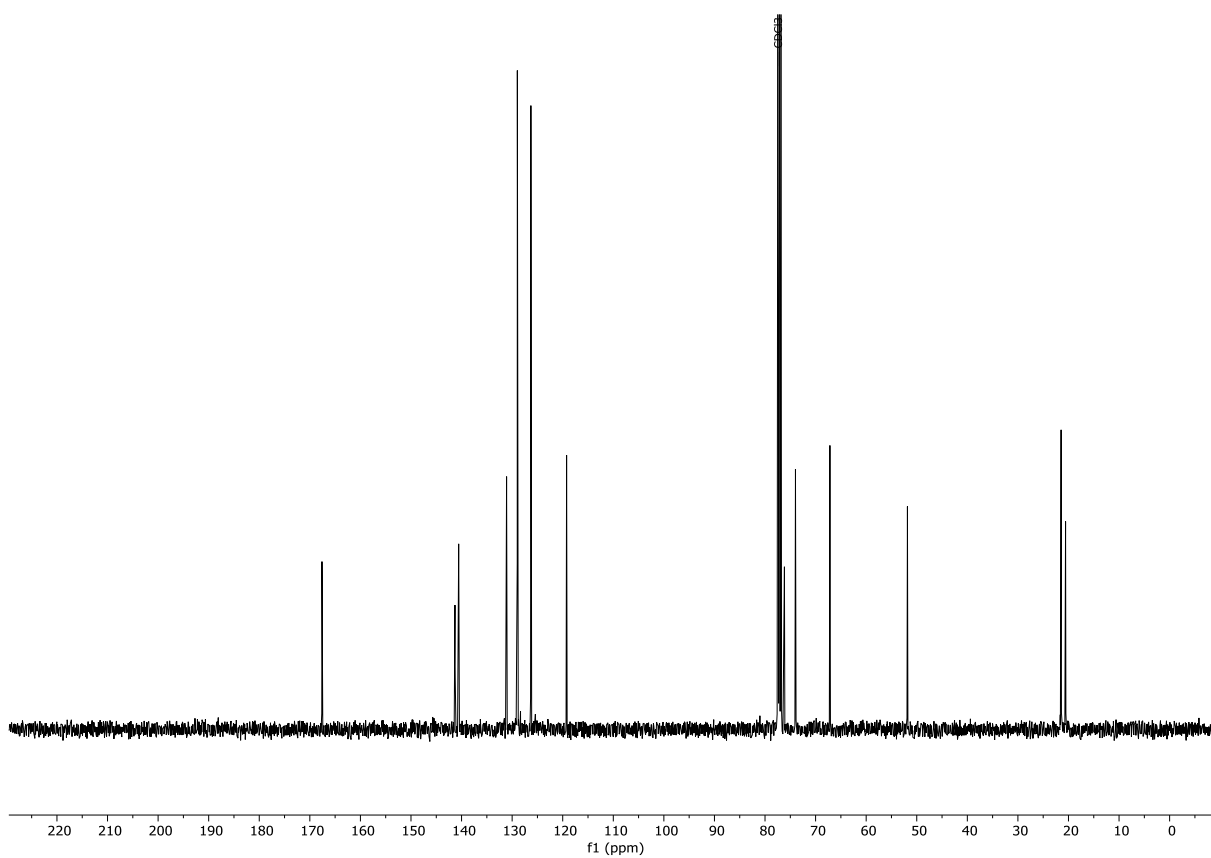
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 6-(Allyloxy)-6-oxohexan-1-ammoniumtosylat (**166**).



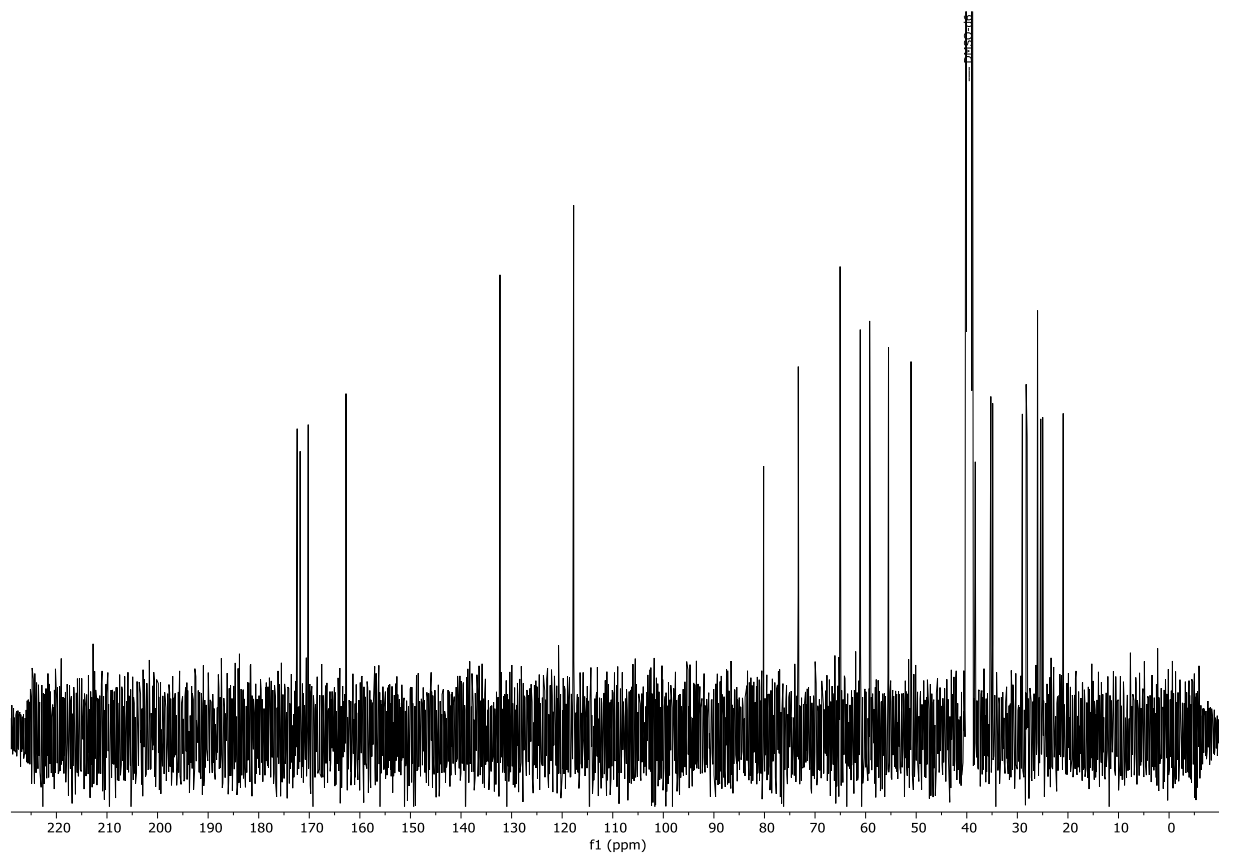
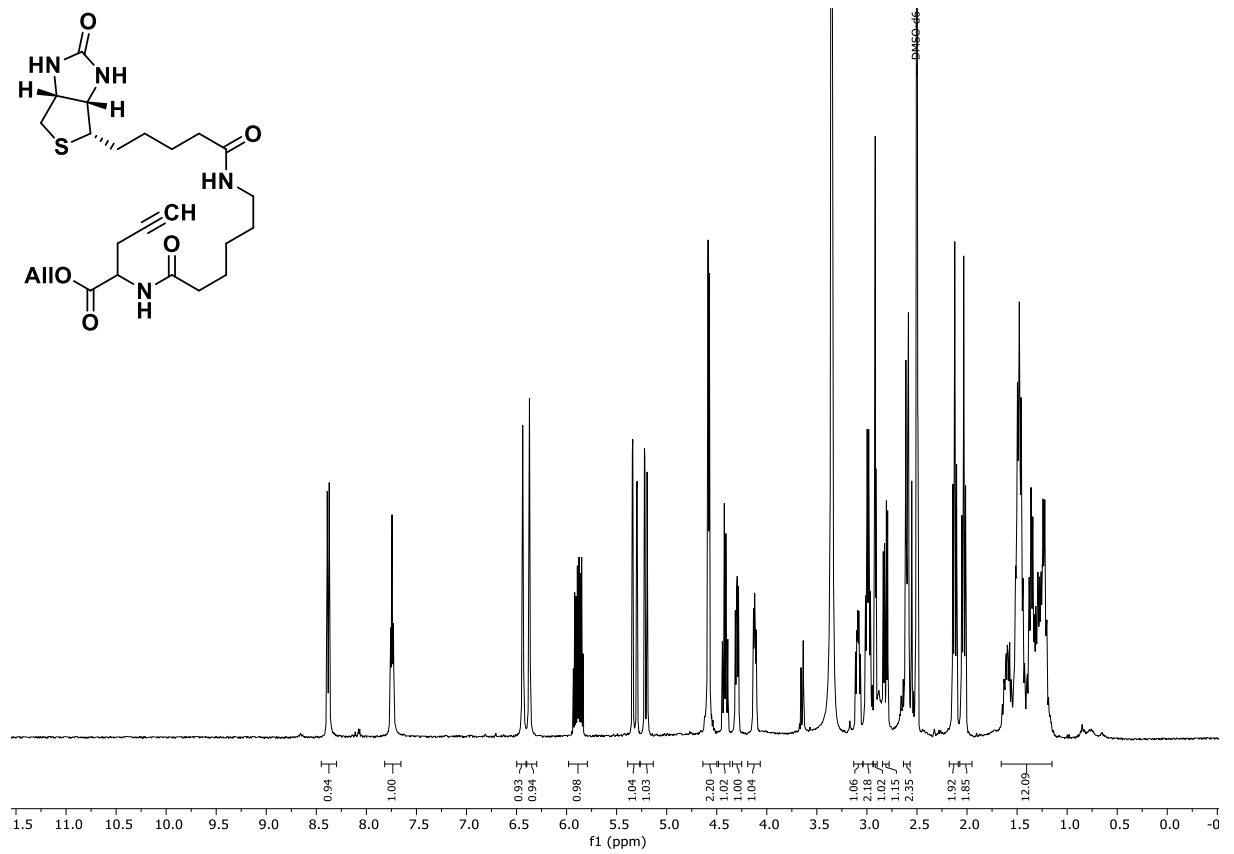


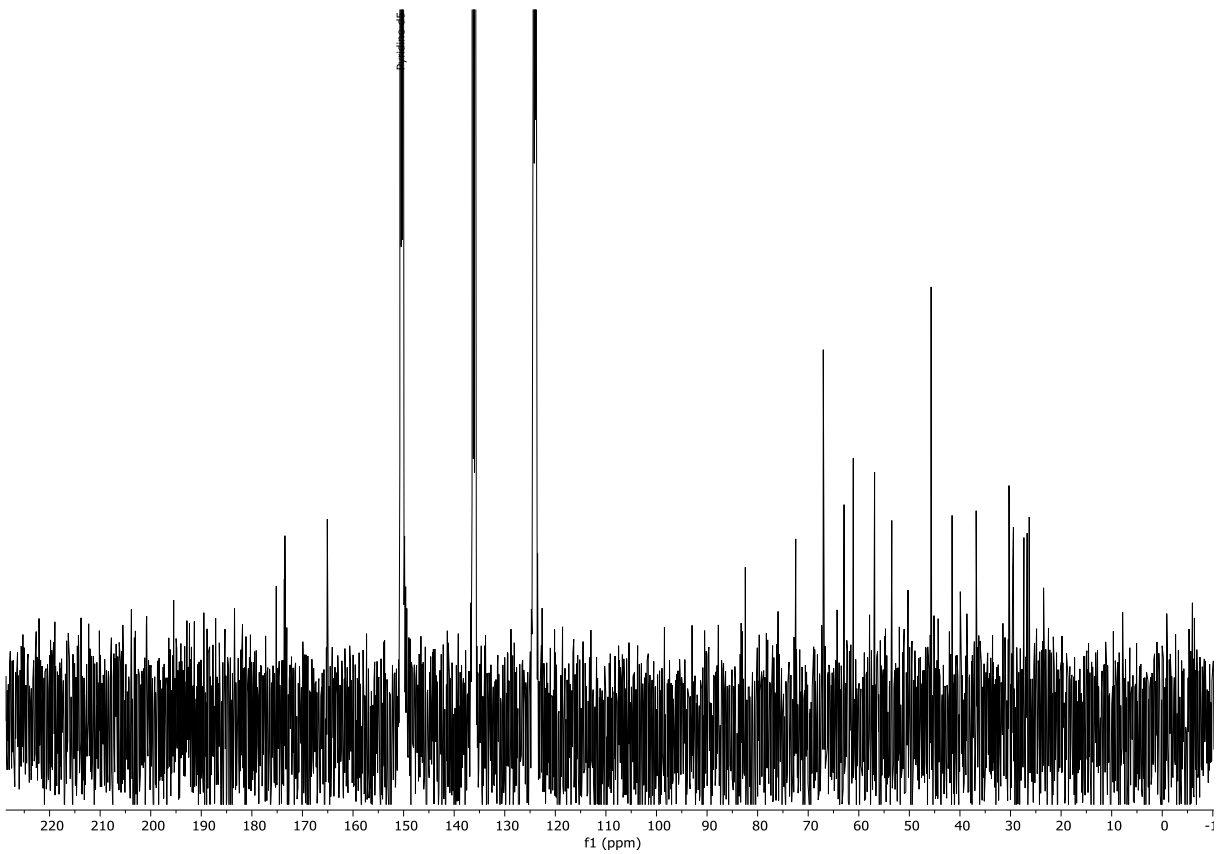
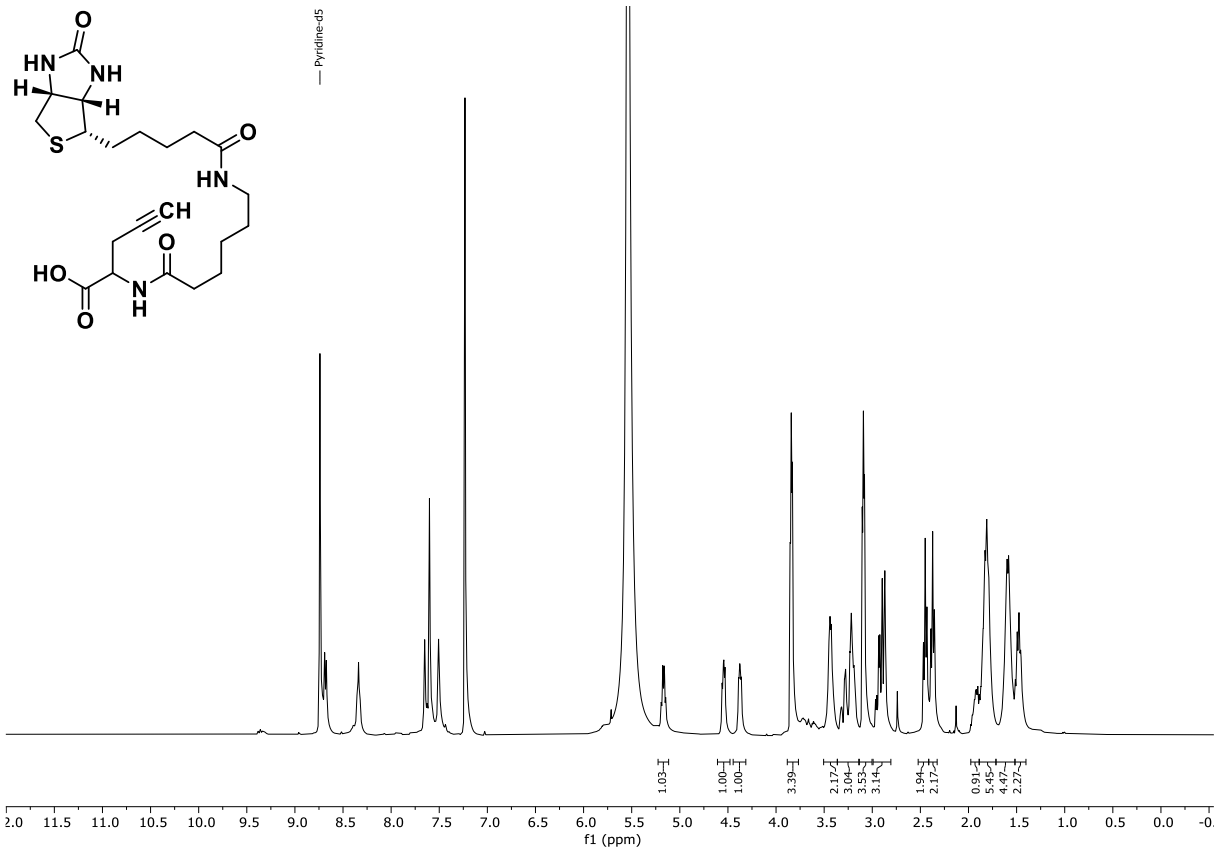


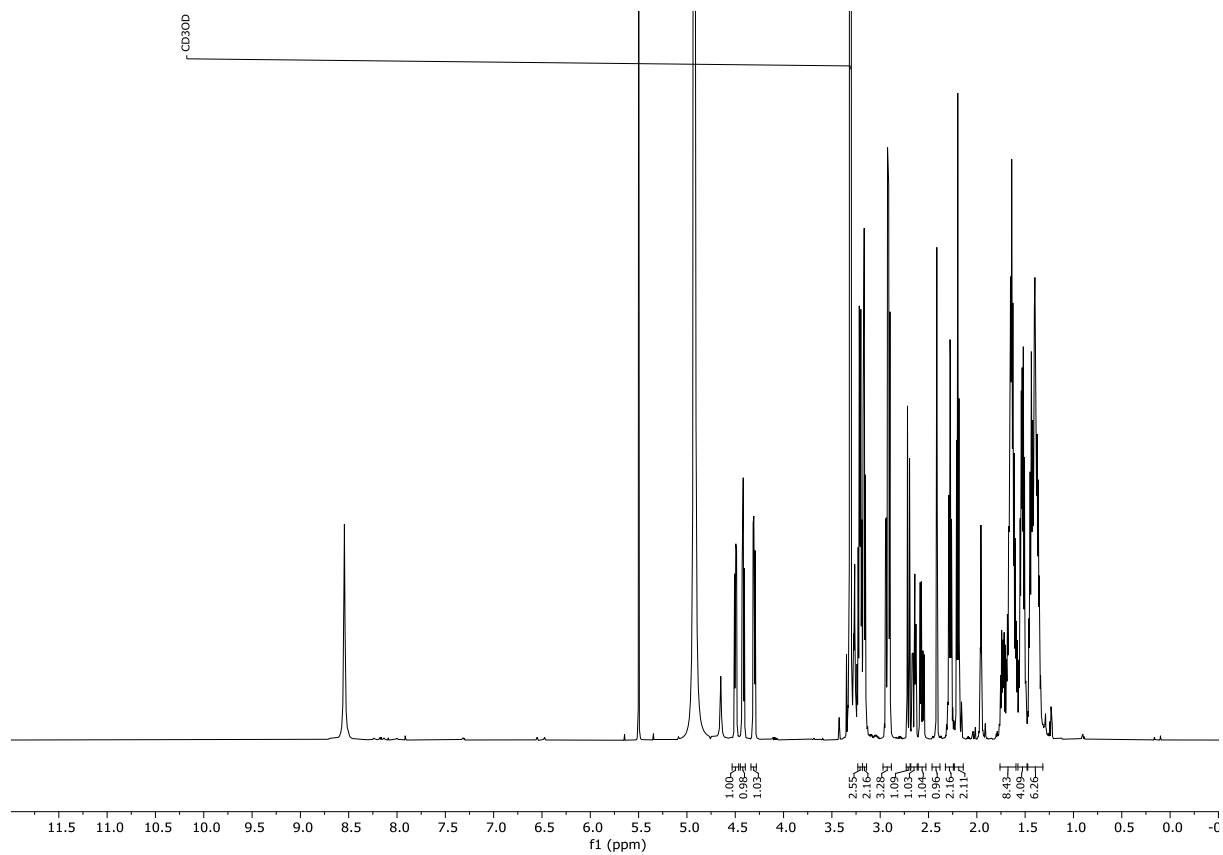
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-(Allyloxy)-1-oxopent-4-in-2-ammoniumtosylat (**168**).



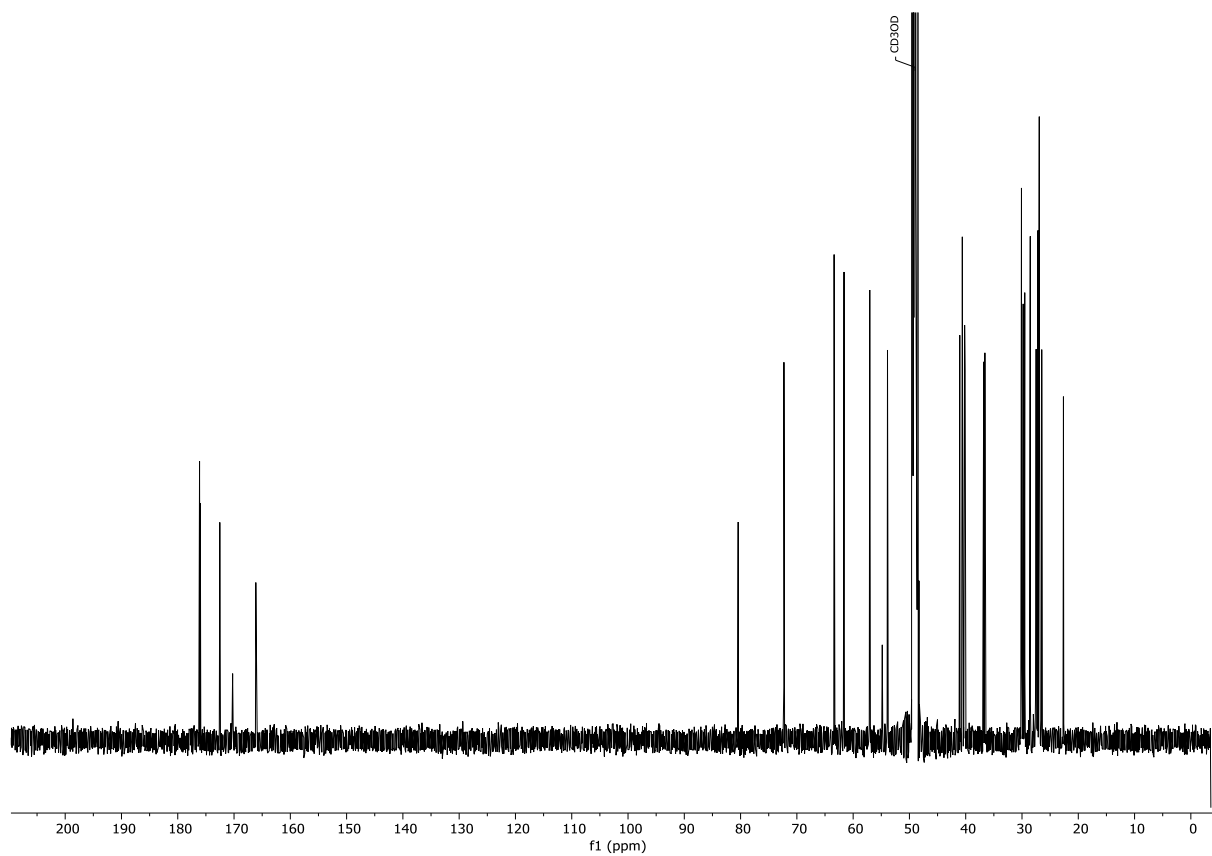
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-(Allyloxy)-1-oxopent-4-in-2-ammoniumtosylat (**168**).





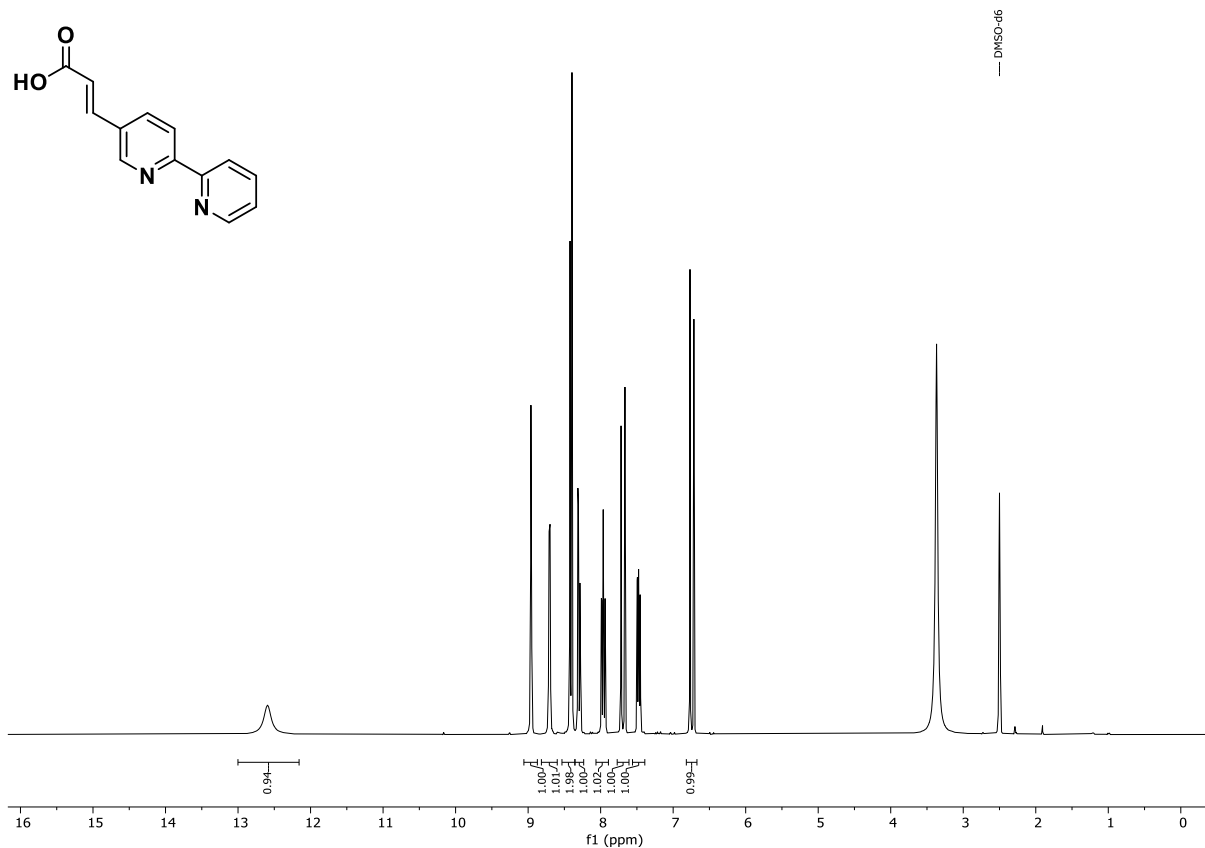
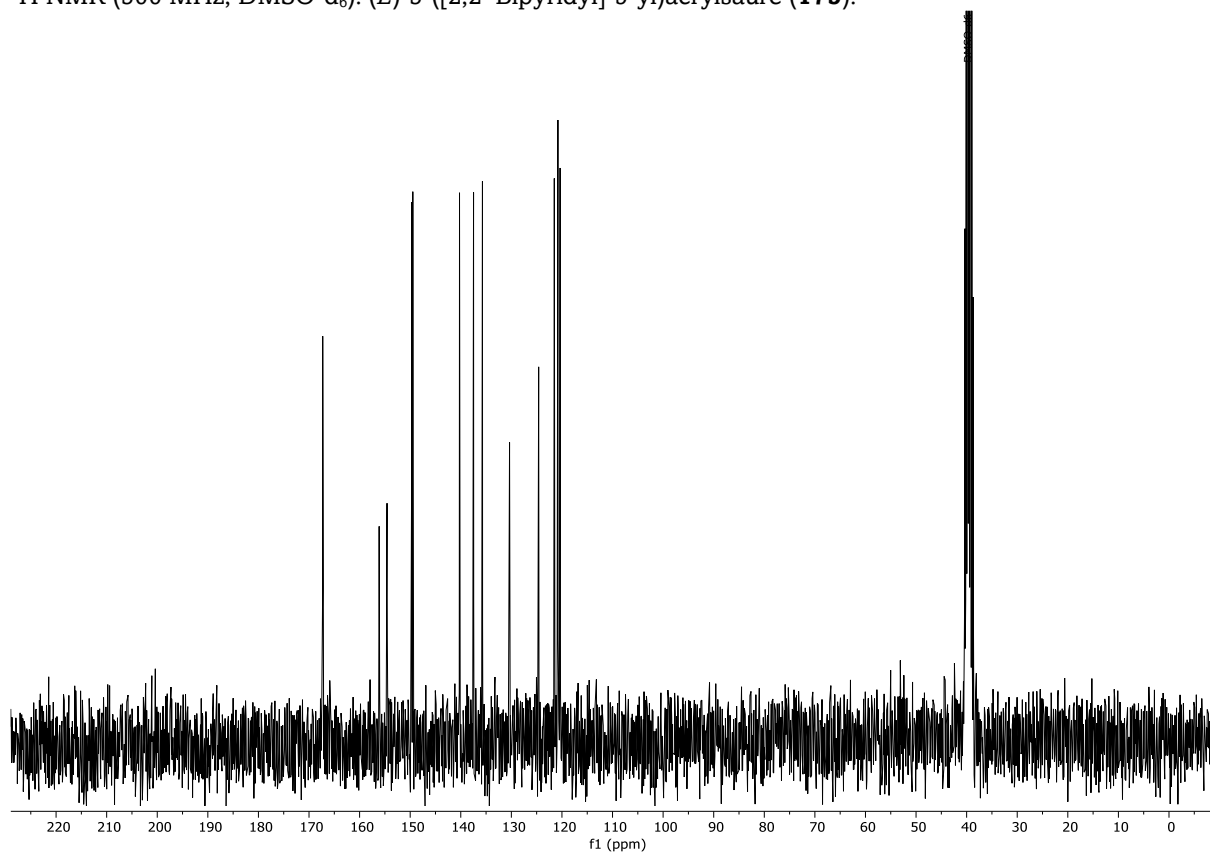


$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ ): Trifunktionale Sonde (**171**).

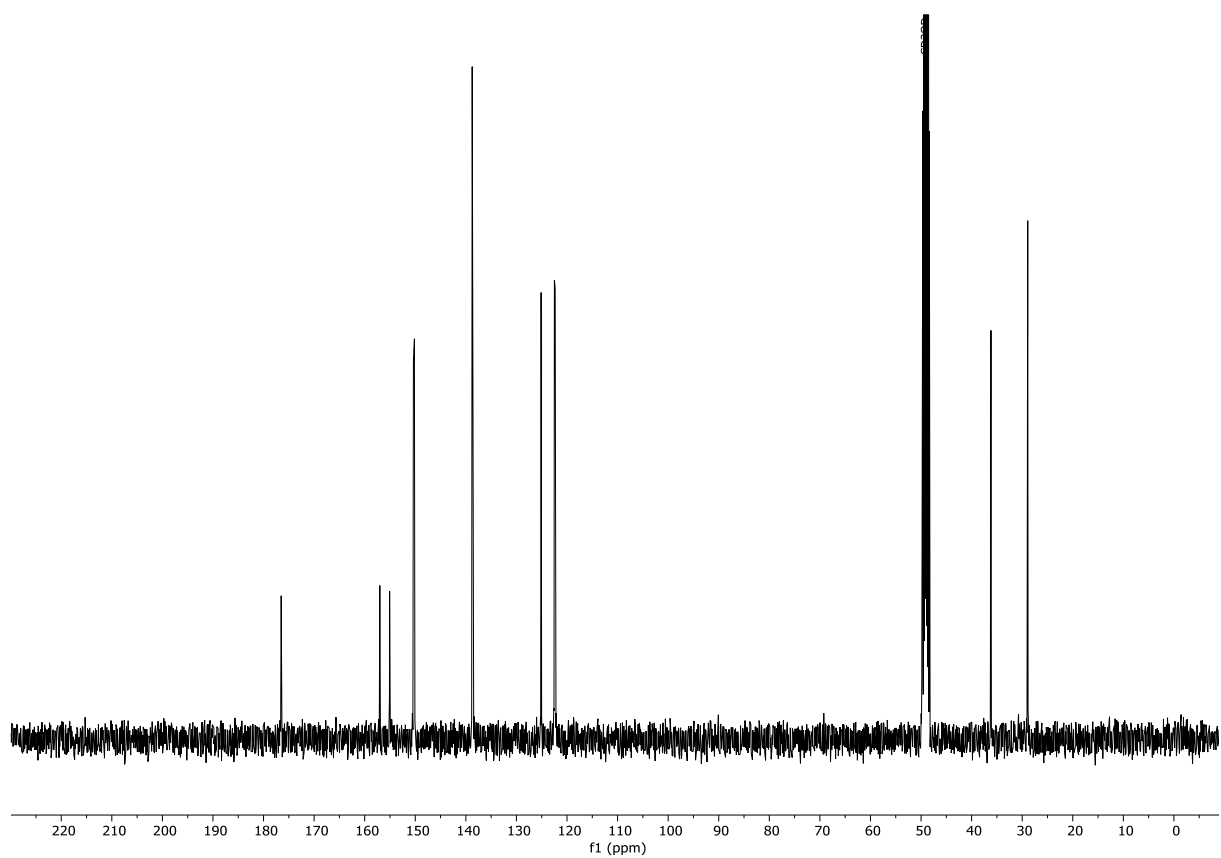
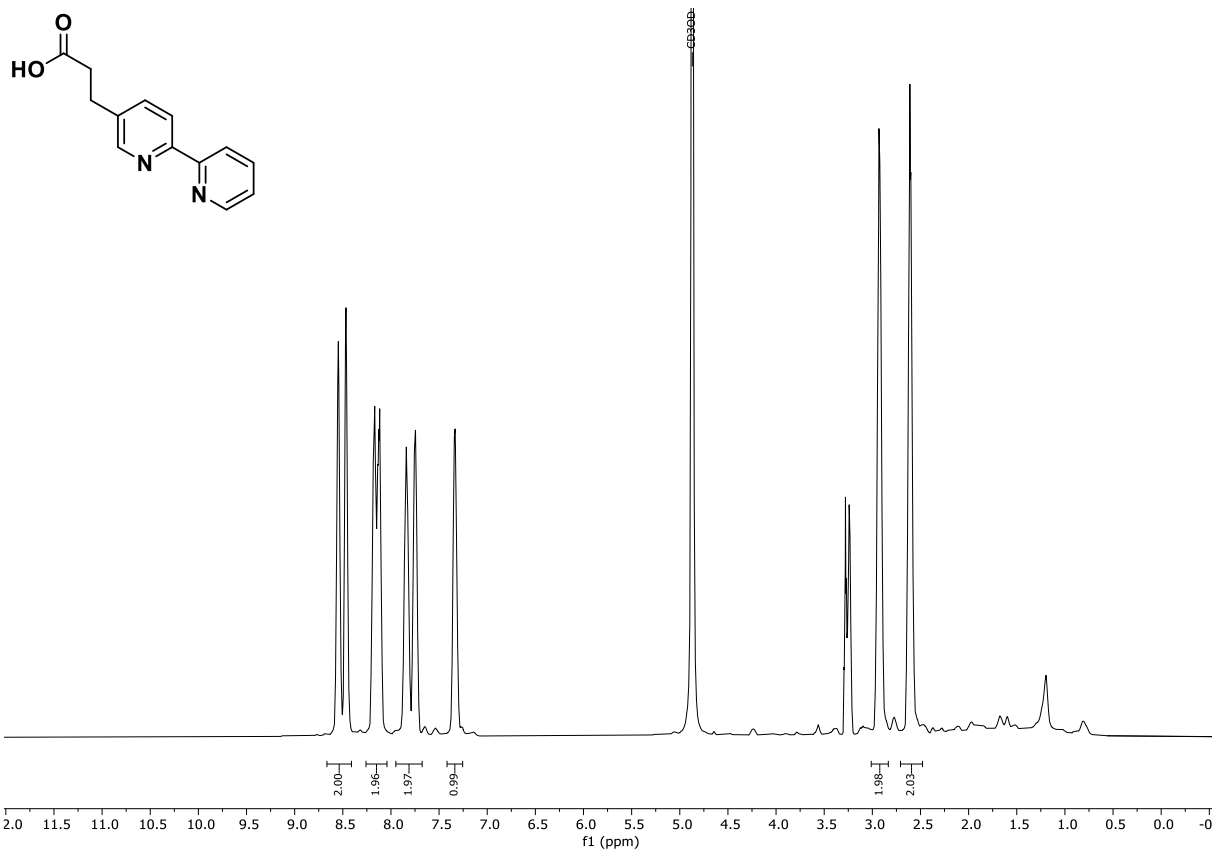


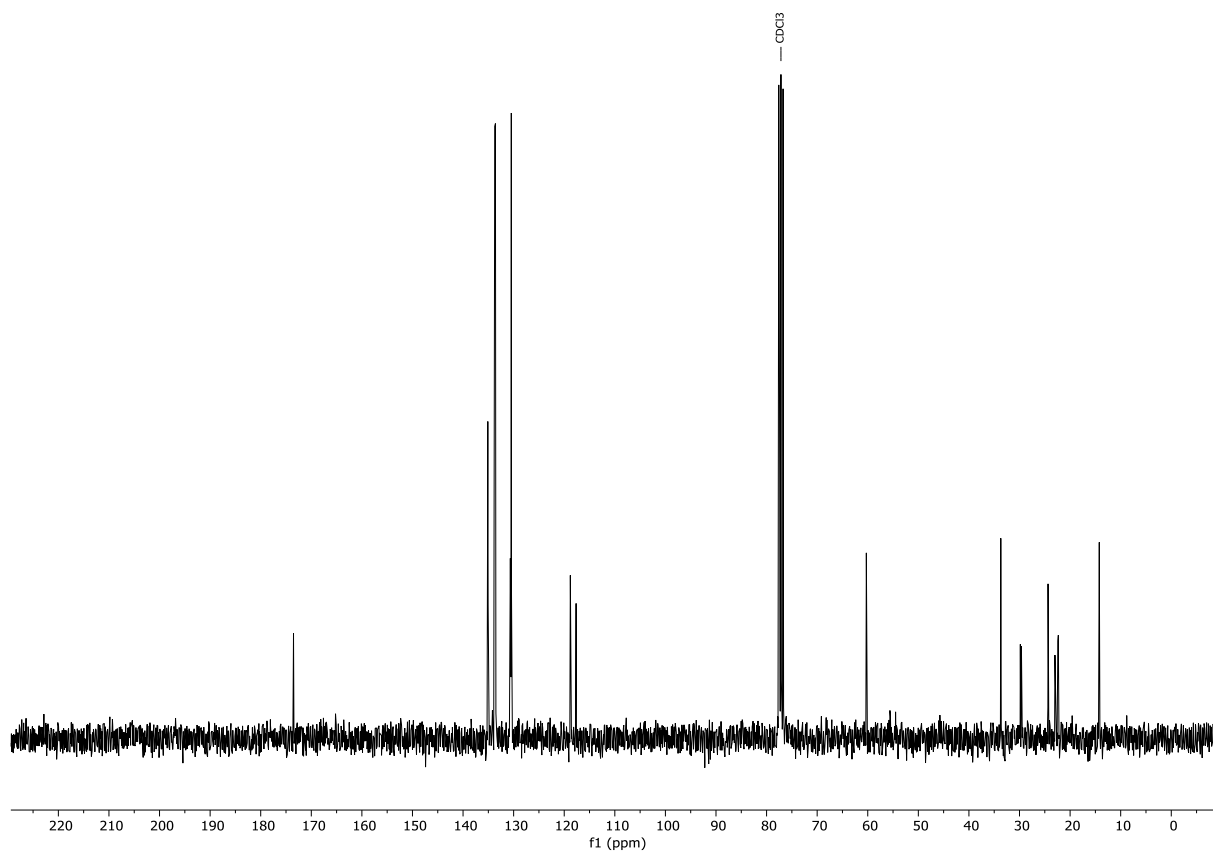
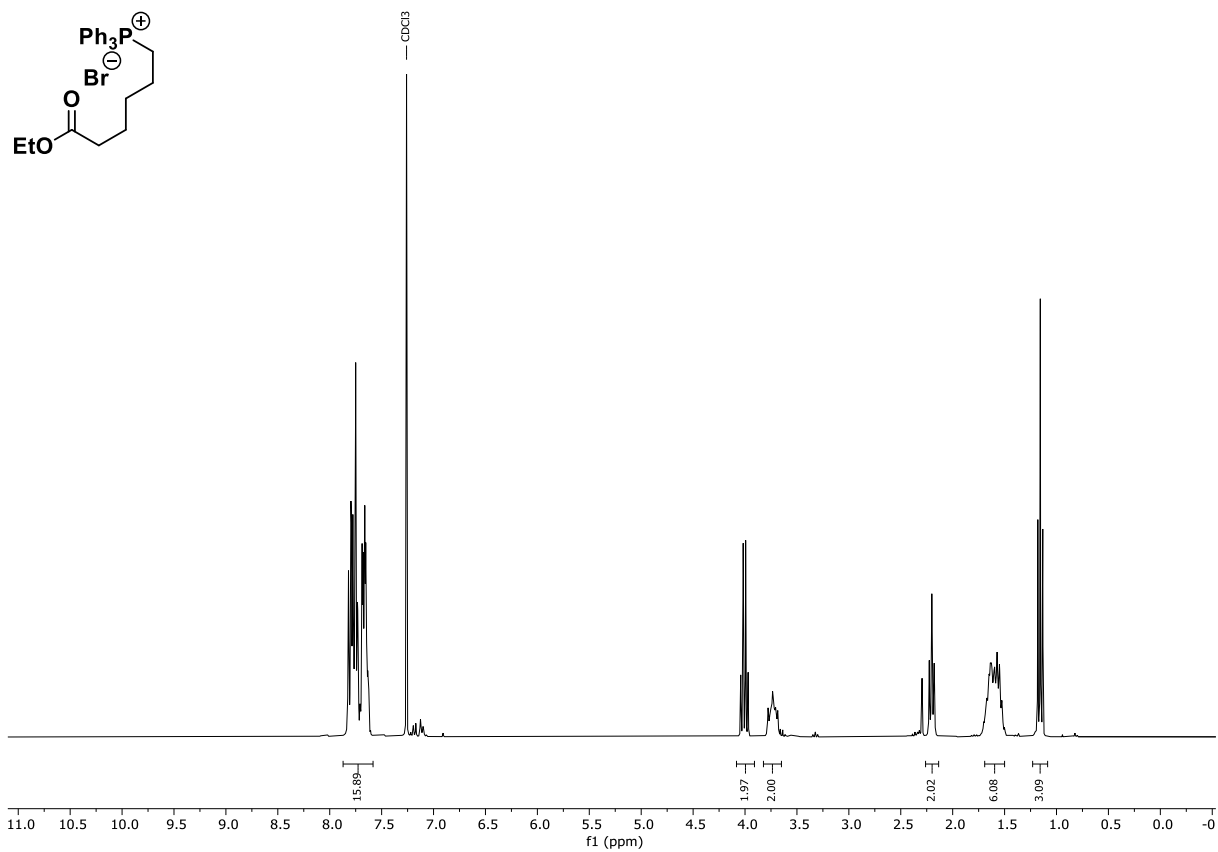
$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ ): Trifunktionale Sonde (**171**).

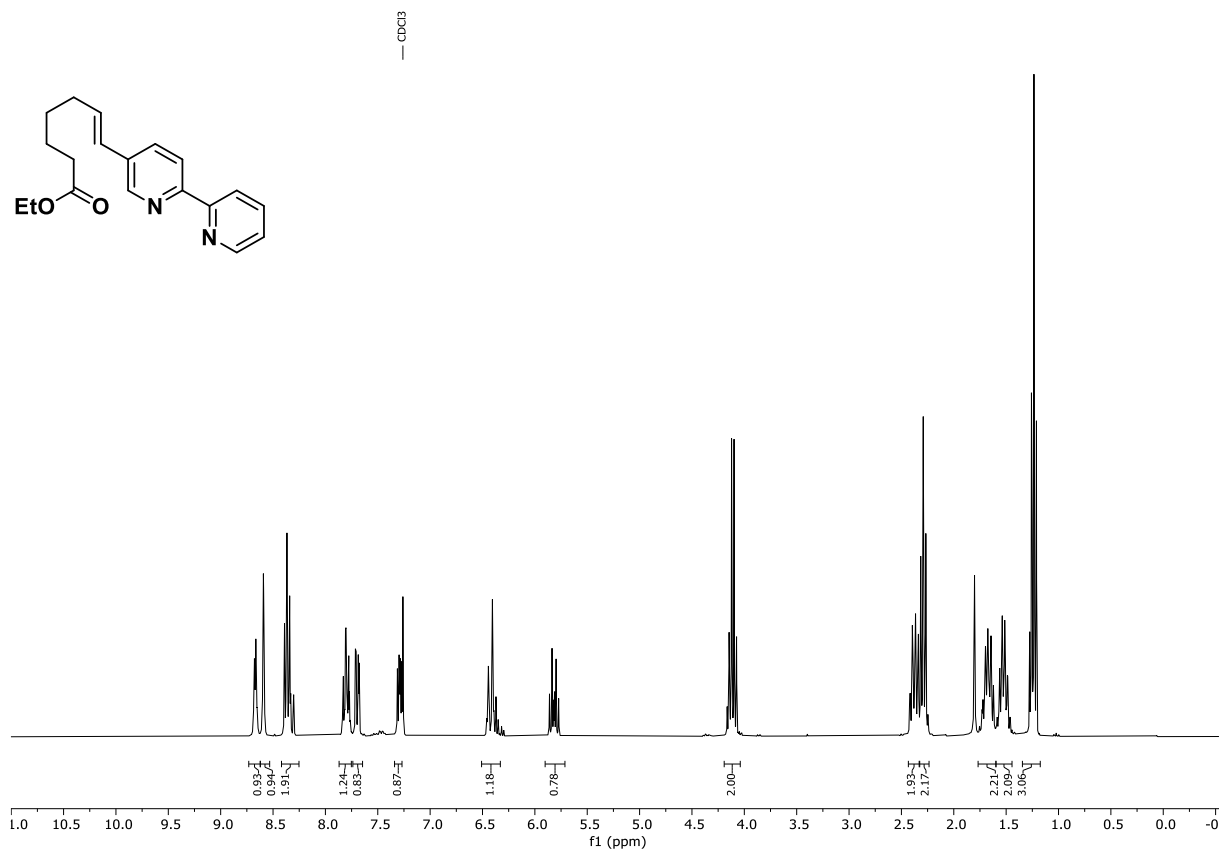
## 7.3.5 Spektren zu Kapitel 3.1.5

 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): (*E*)-3-([2,2'-Bipyridyl]-5-yl)acrylsäure (**175**). $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): (*E*)-3-([2,2'-Bipyridyl]-5-yl)acrylsäure (**175**).

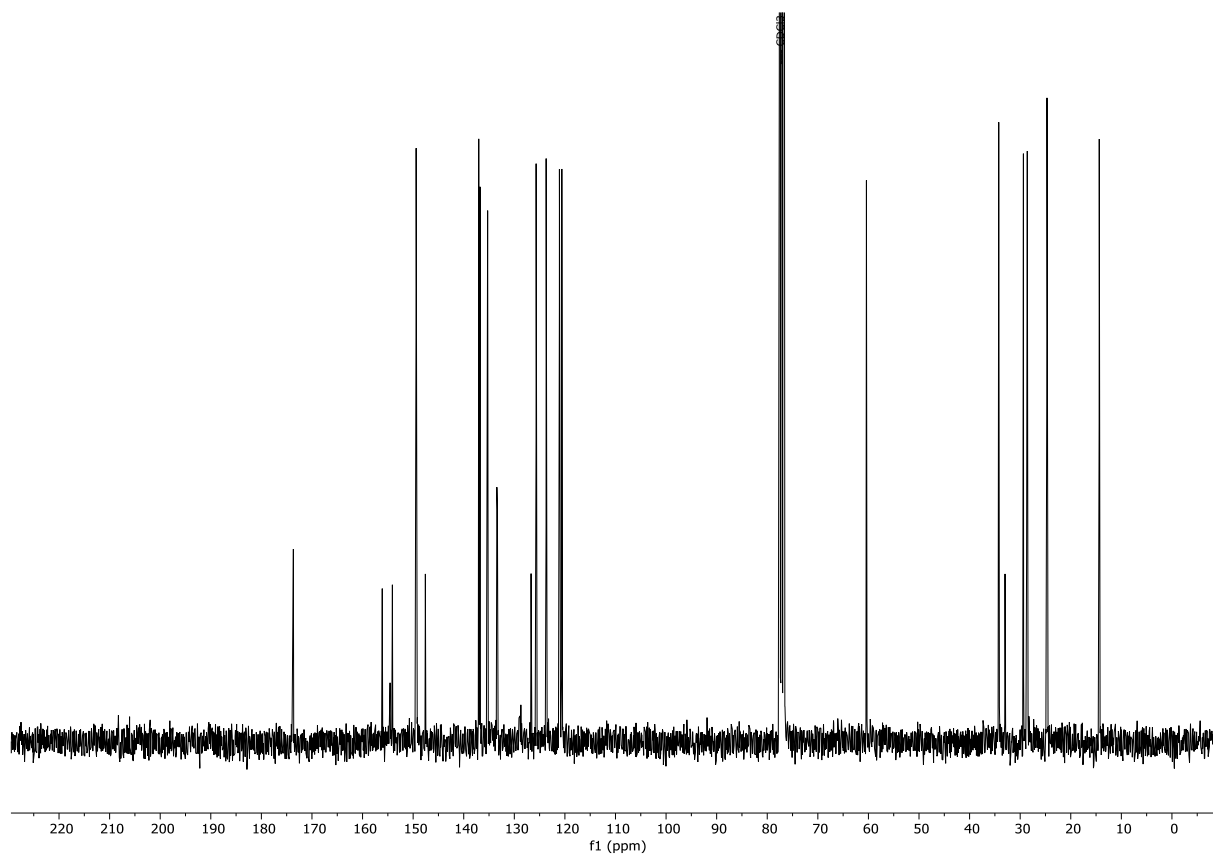




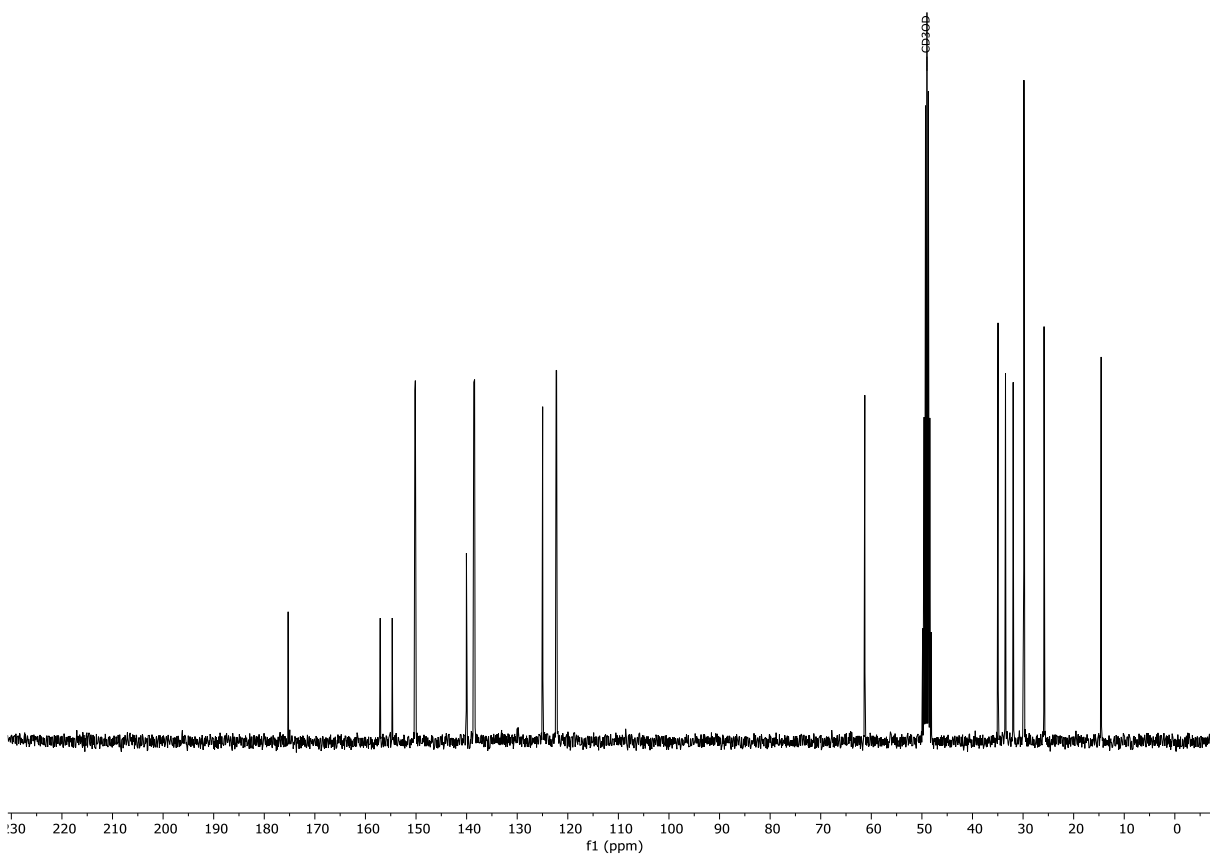
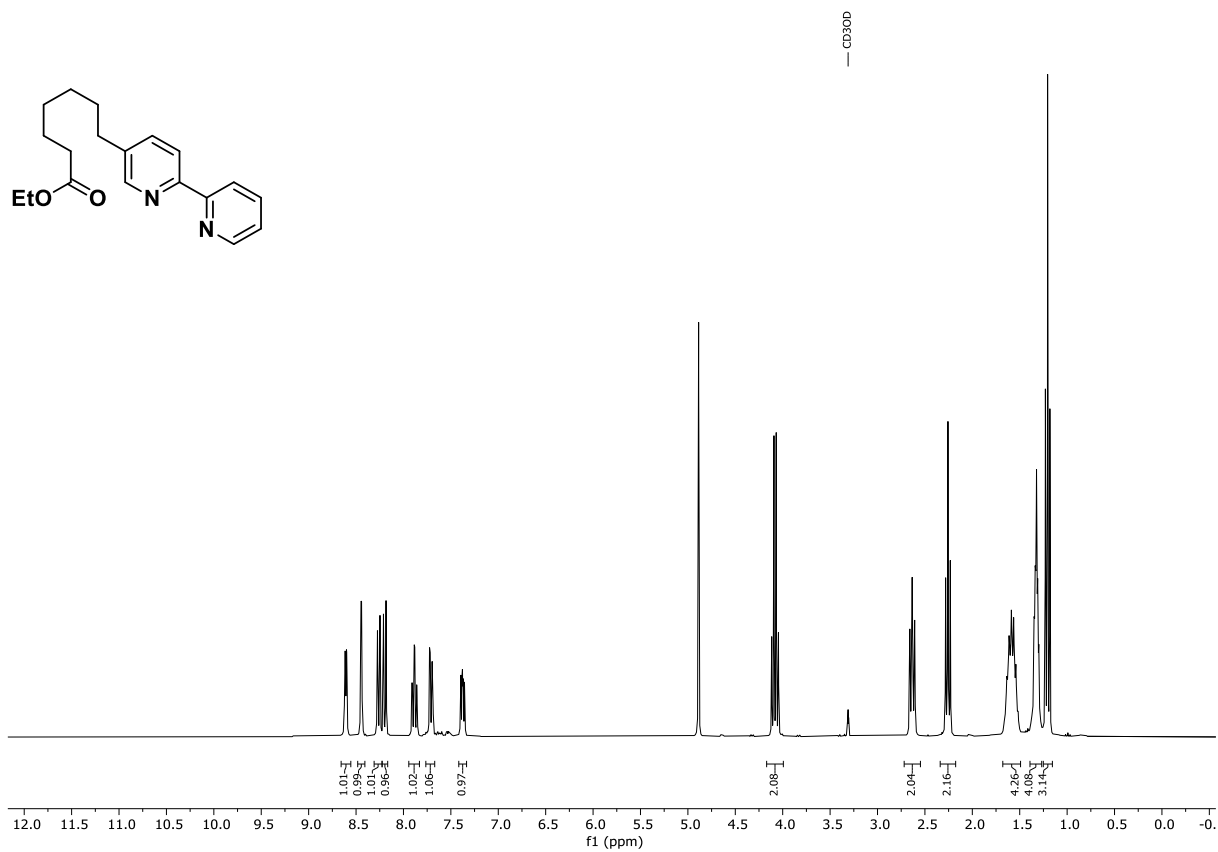


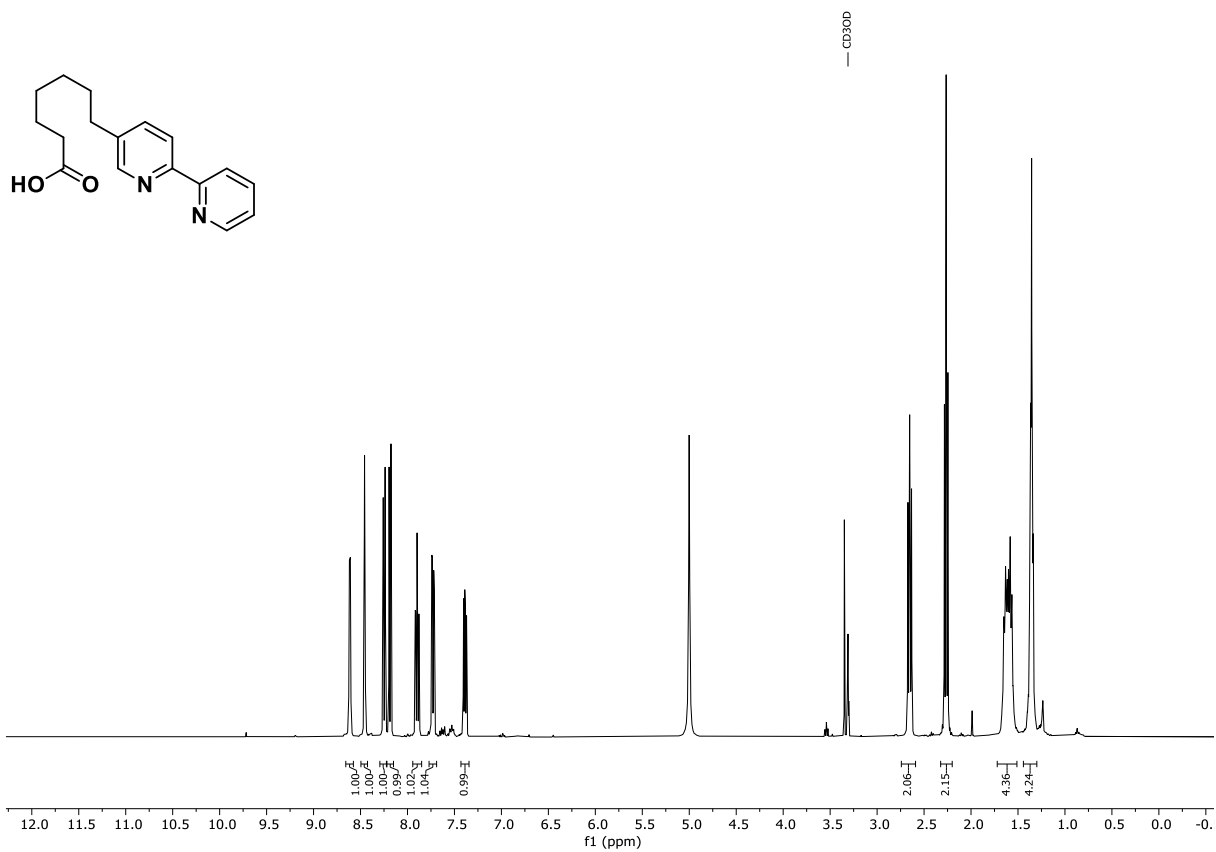


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): (E)-7-([2,2'-Bipyridyl]-5-yl)hept-6-ensäureethylester (**180**).

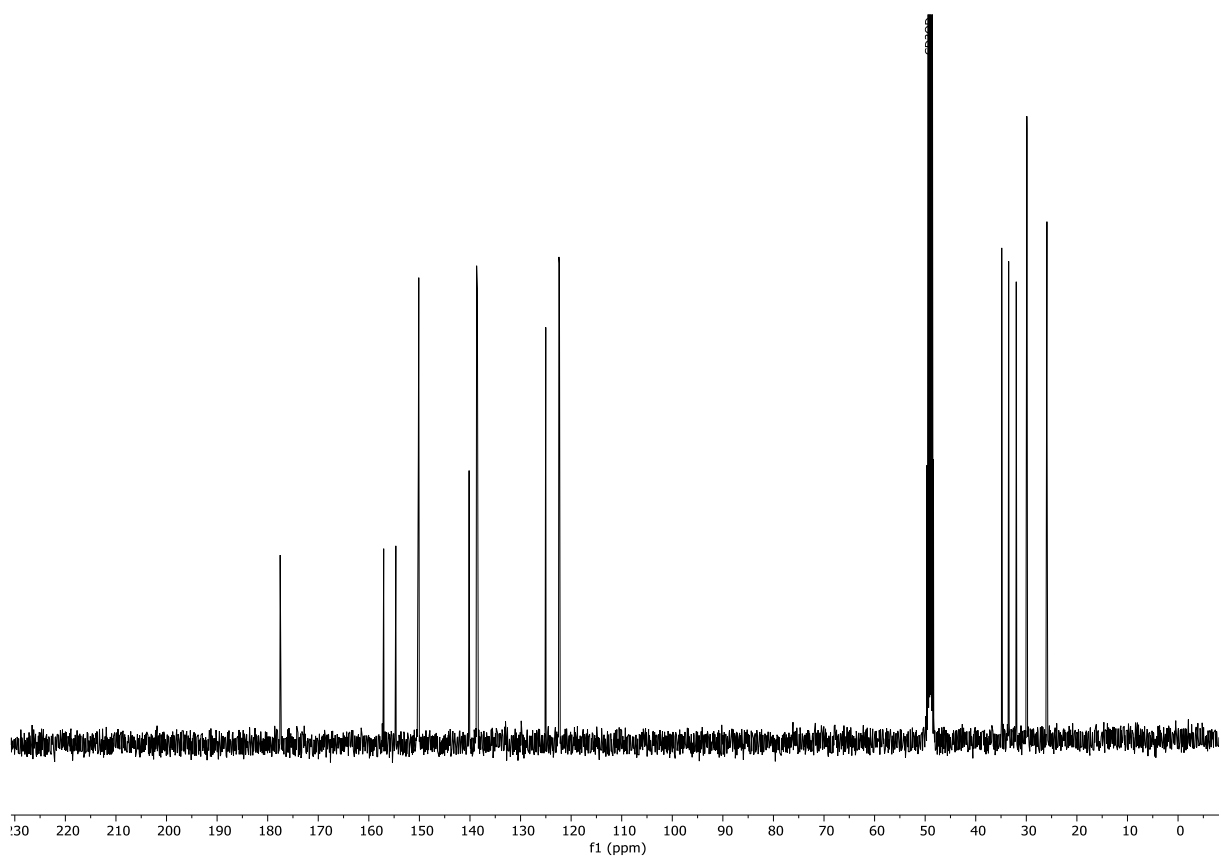


<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): (E)-7-([2,2'-Bipyridyl]-5-yl)hept-6-ensäureethylester (**180**).

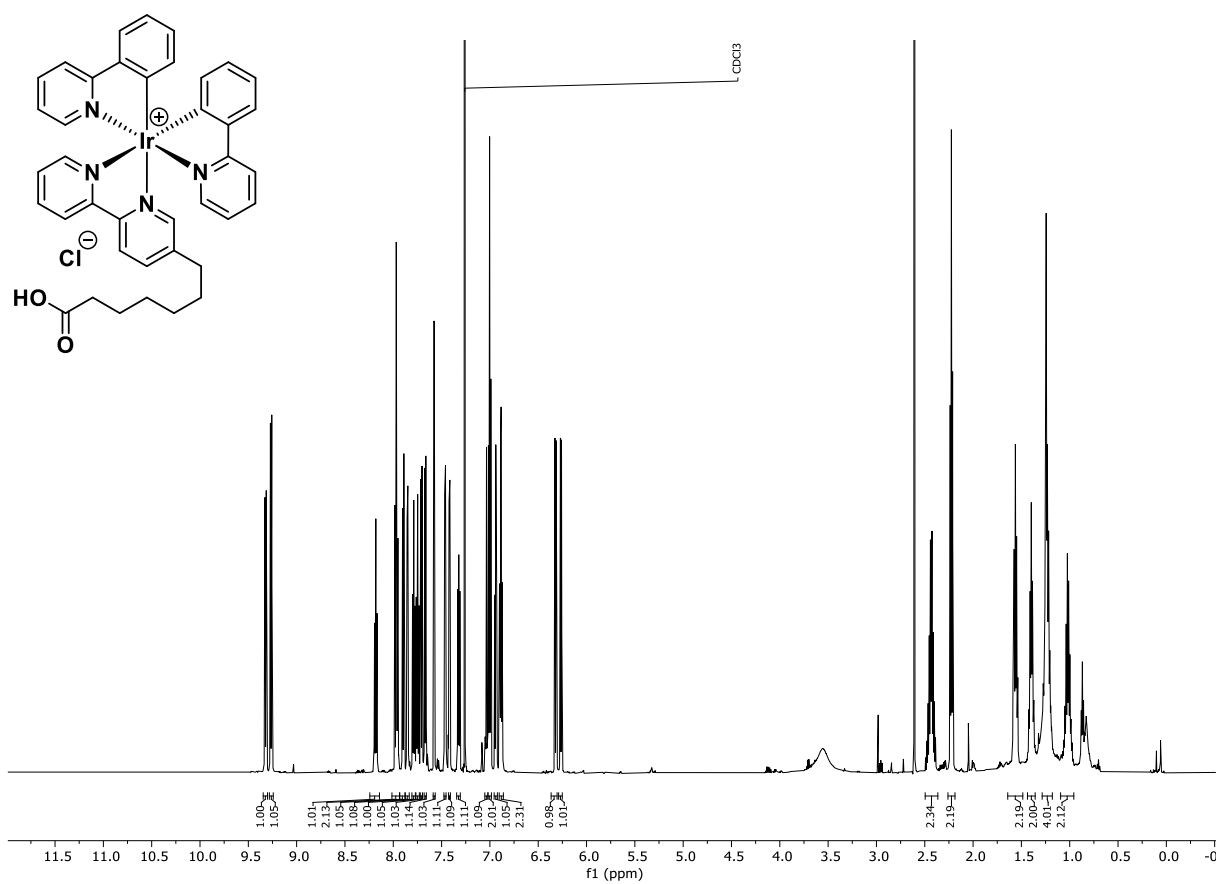




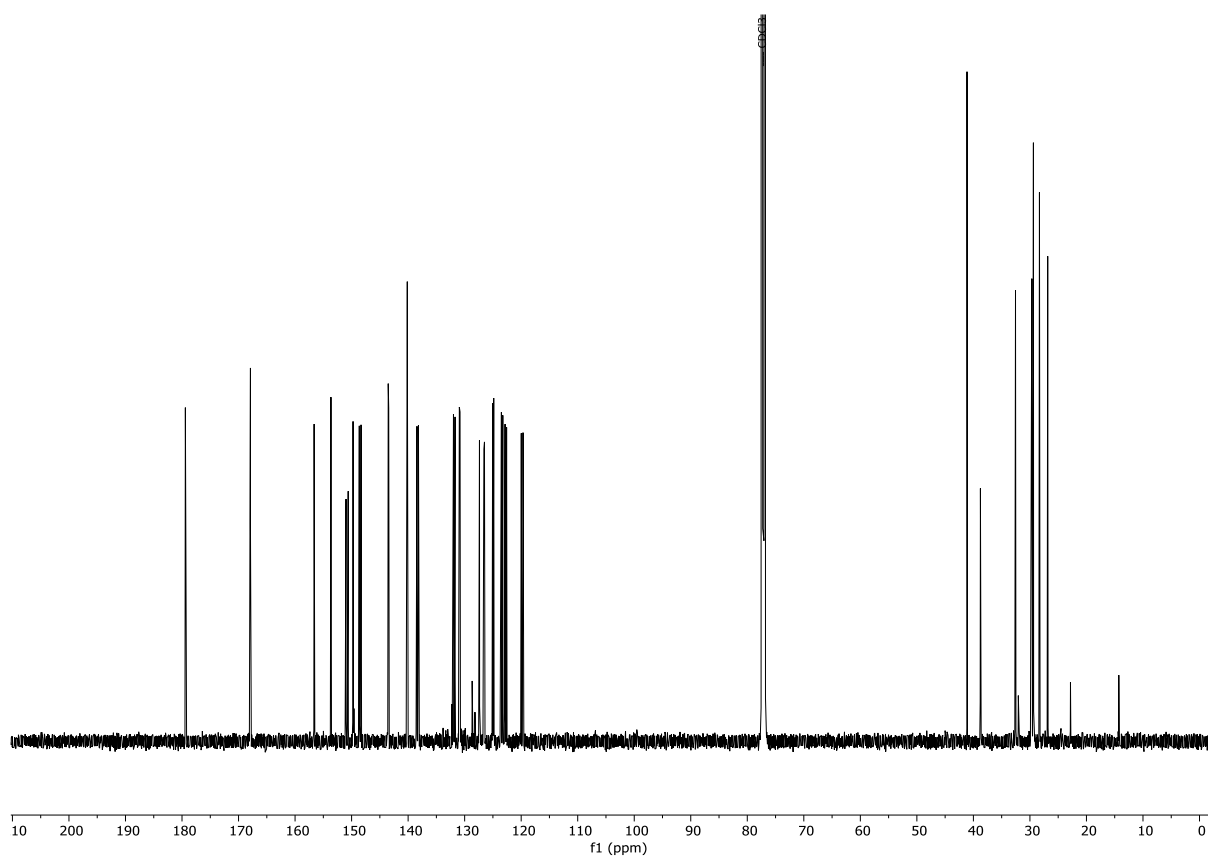
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 7-([2,2'-Bipyridyl]-5-yl)heptansäure (**182**).



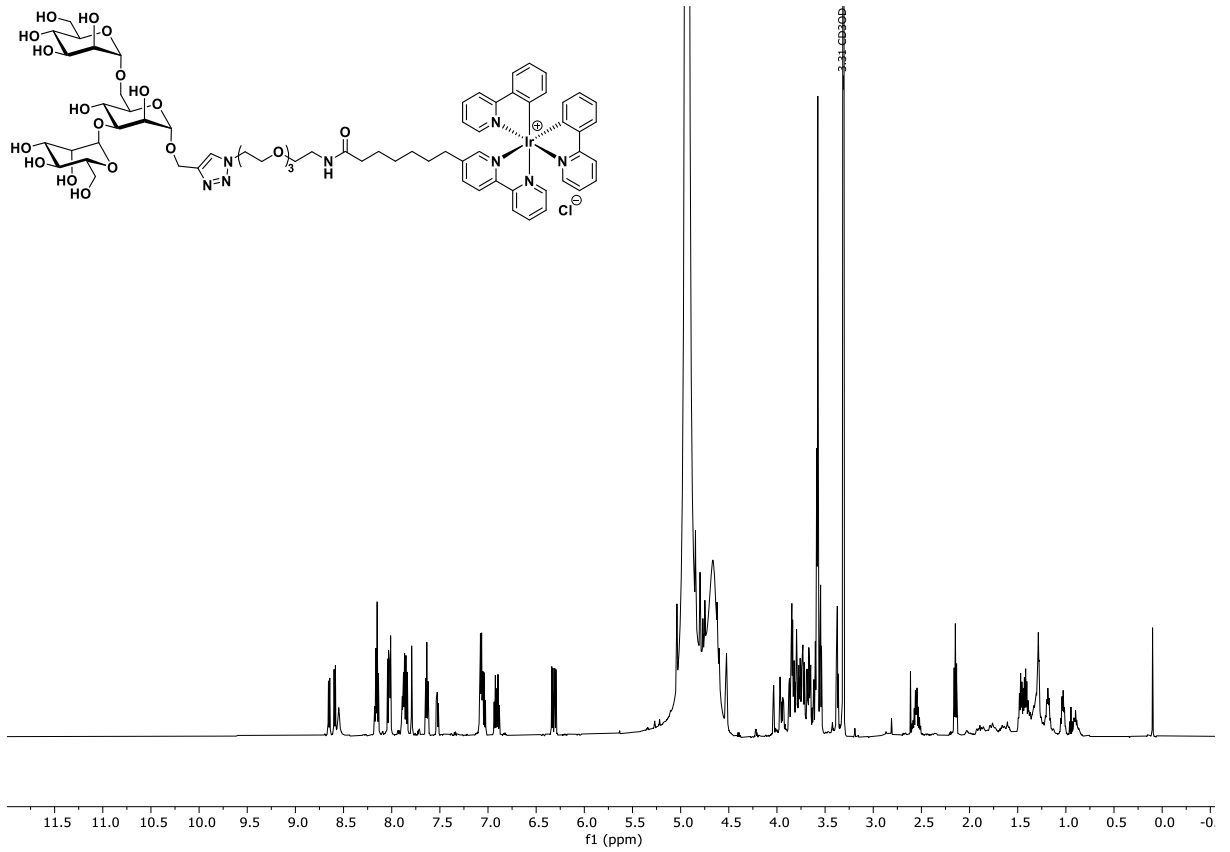
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 7-([2,2'-Bipyridyl]-5-yl)heptansäure (**182**).



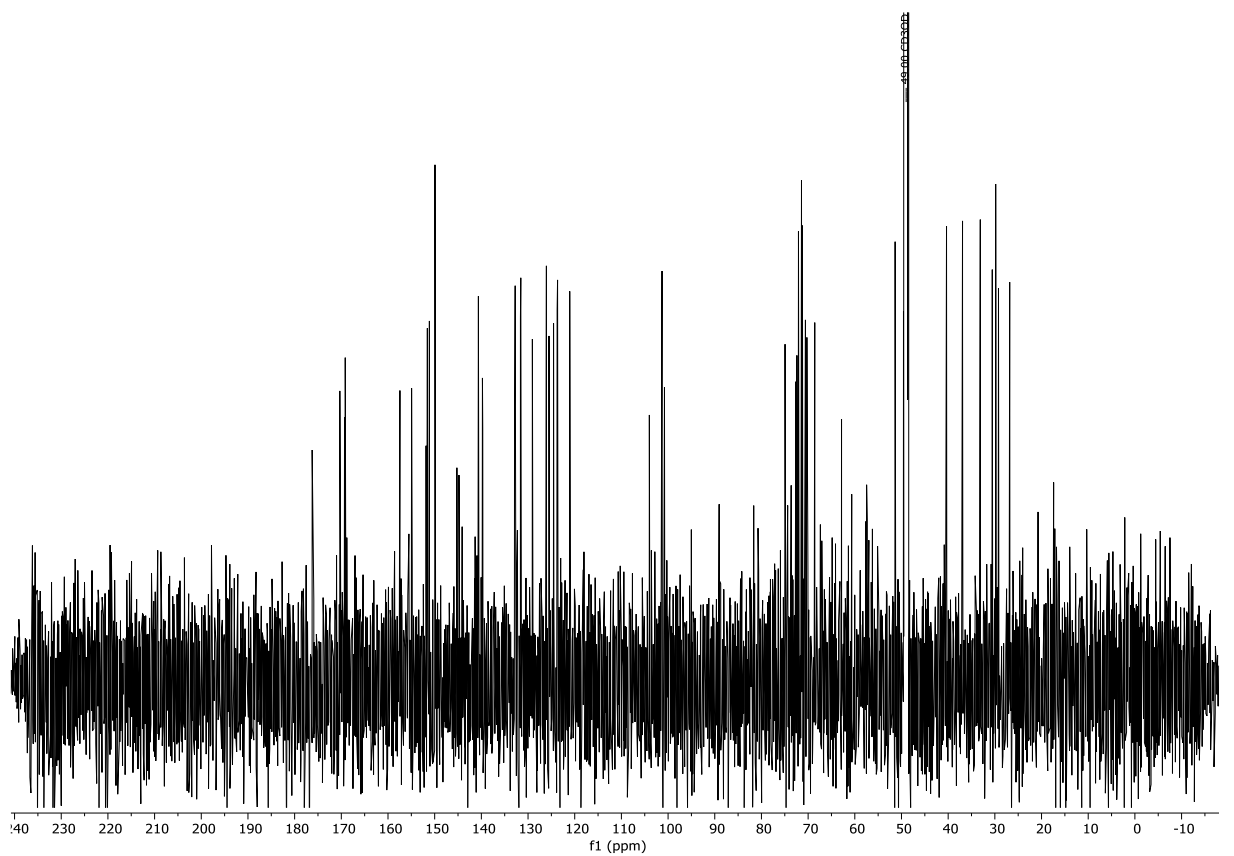
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *fac*-Bis-(2-phenylpyridinato-*N,C*<sup>2</sup>)(5-hexansäure-7-yl-2,2'-bipyridinato-*N,C*<sup>2</sup>)iridium(III)chlorid (**183**).



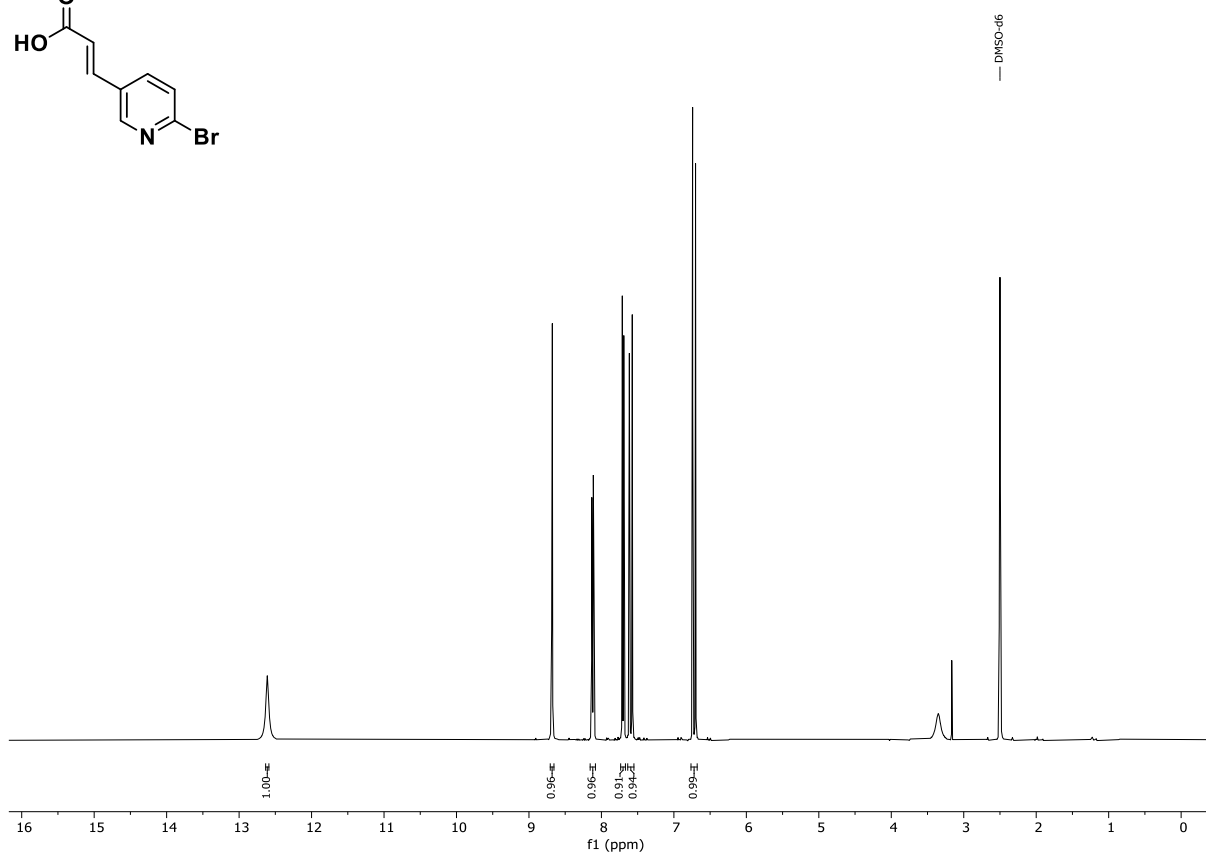
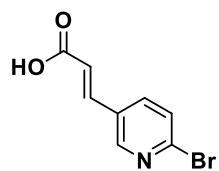
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *fac*-Bis-(2-phenylpyridinato-*N,C*<sup>2</sup>)(5-hexansäure-7-yl-2,2'-bipyridinato-*N,C*<sup>2</sup>)iridium(III)chlorid (**183**).



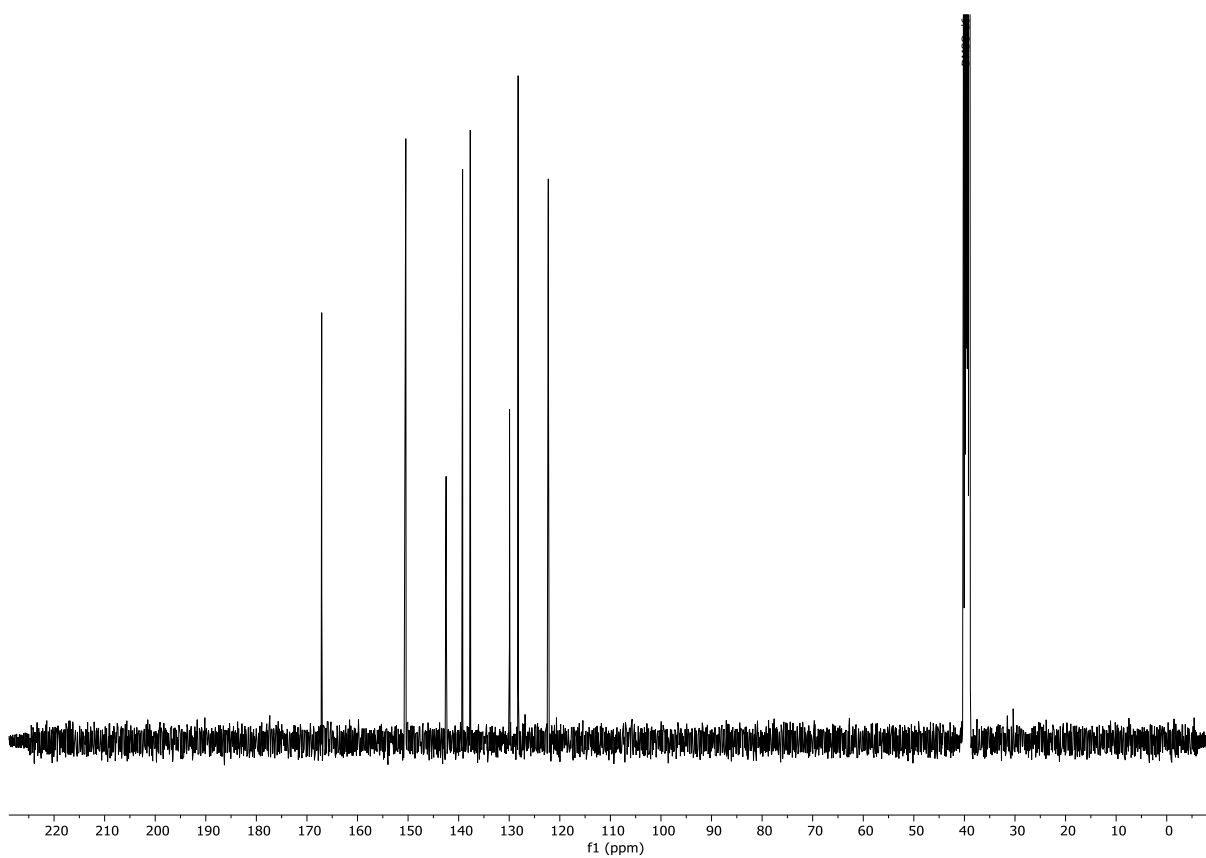
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): Iridium(III)-markierte Trimannose (**186**).



<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): Iridium(III)-markierte Trimannose (**186**).

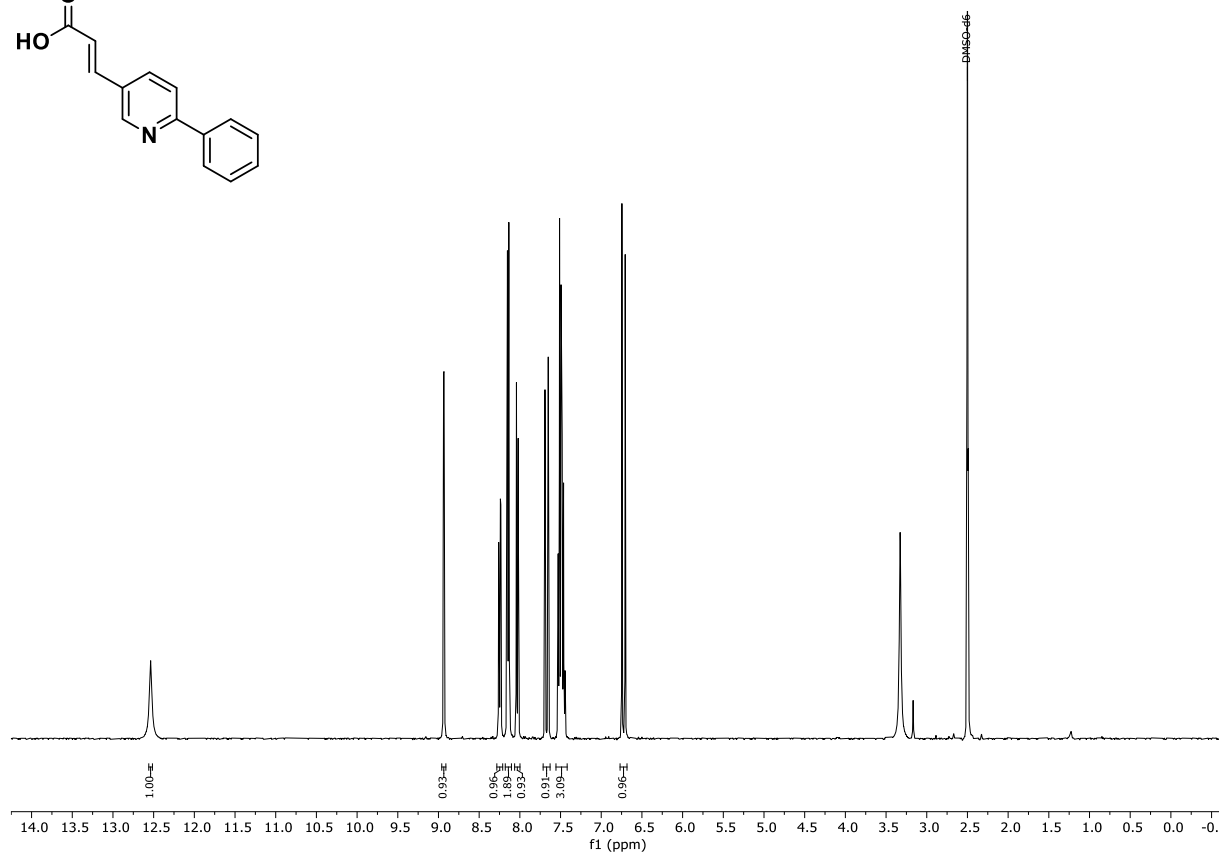
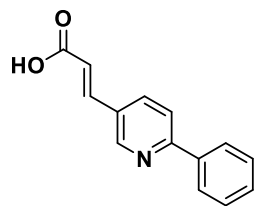


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): (*E*)-3'-(6-Bromopyridin-3-yl)acrylsäure (**187**).

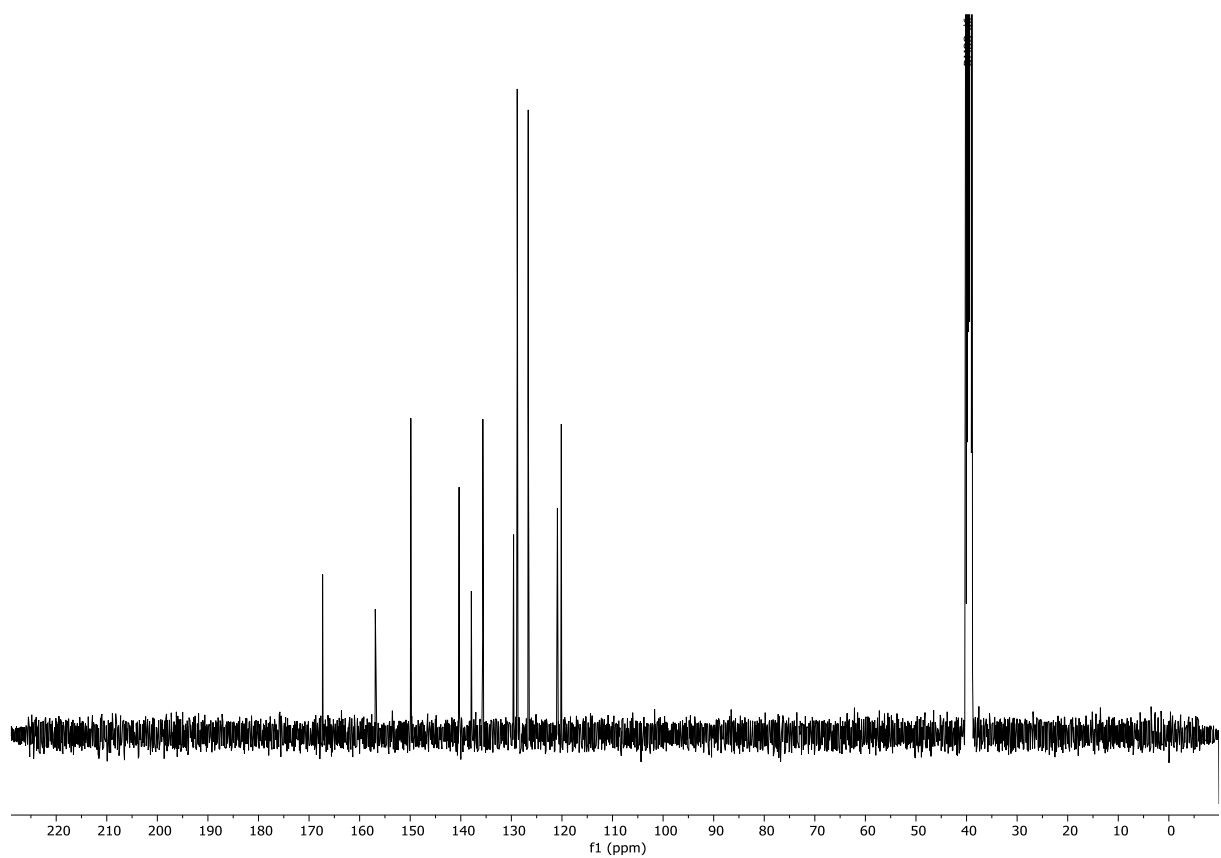


$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): (*E*)-3'-(6-Bromopyridin-3-yl)acrylsäure (**187**).

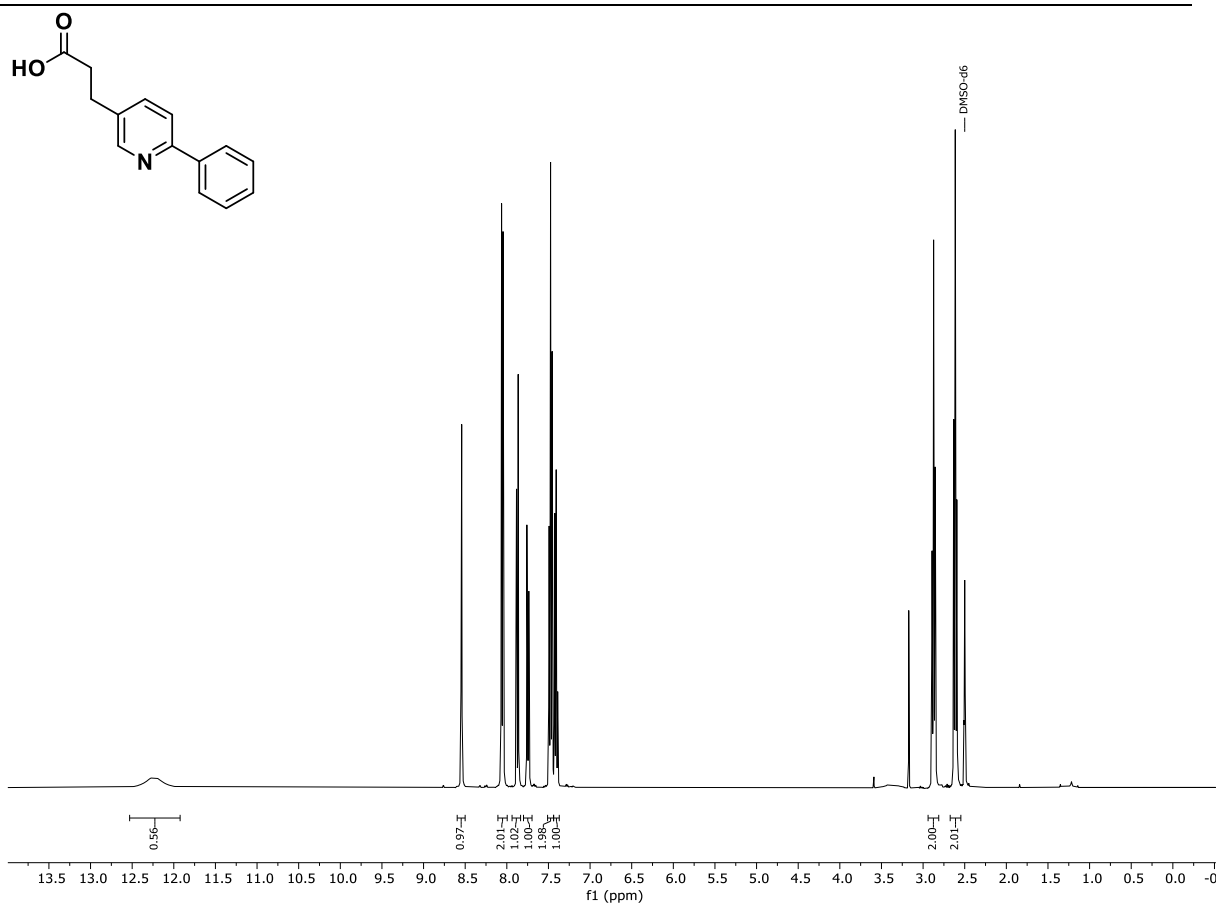




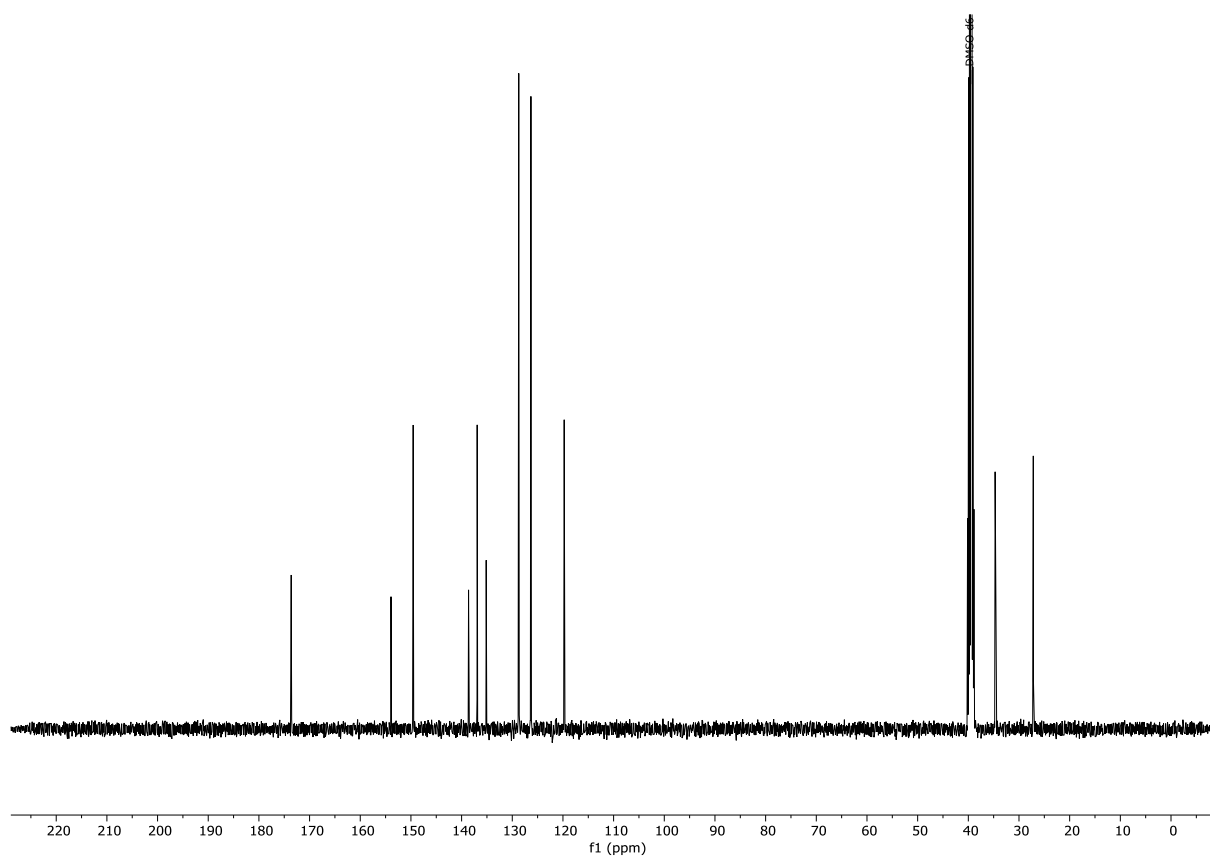
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): (*E*)-3'-(6-Phenylpyridin-3-yl)acrylsäure (**188**).



$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): (*E*)-3'-(6-Phenylpyridin-3-yl)acrylsäure (**188**).

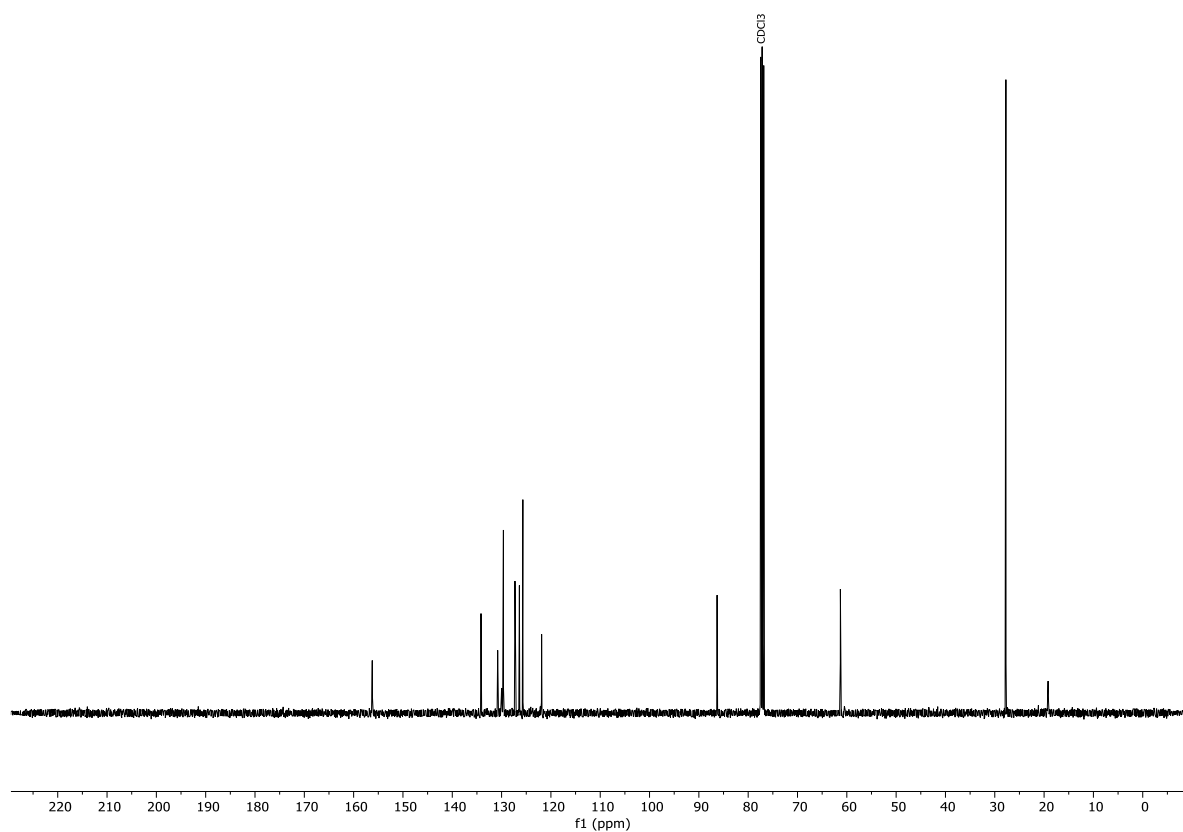
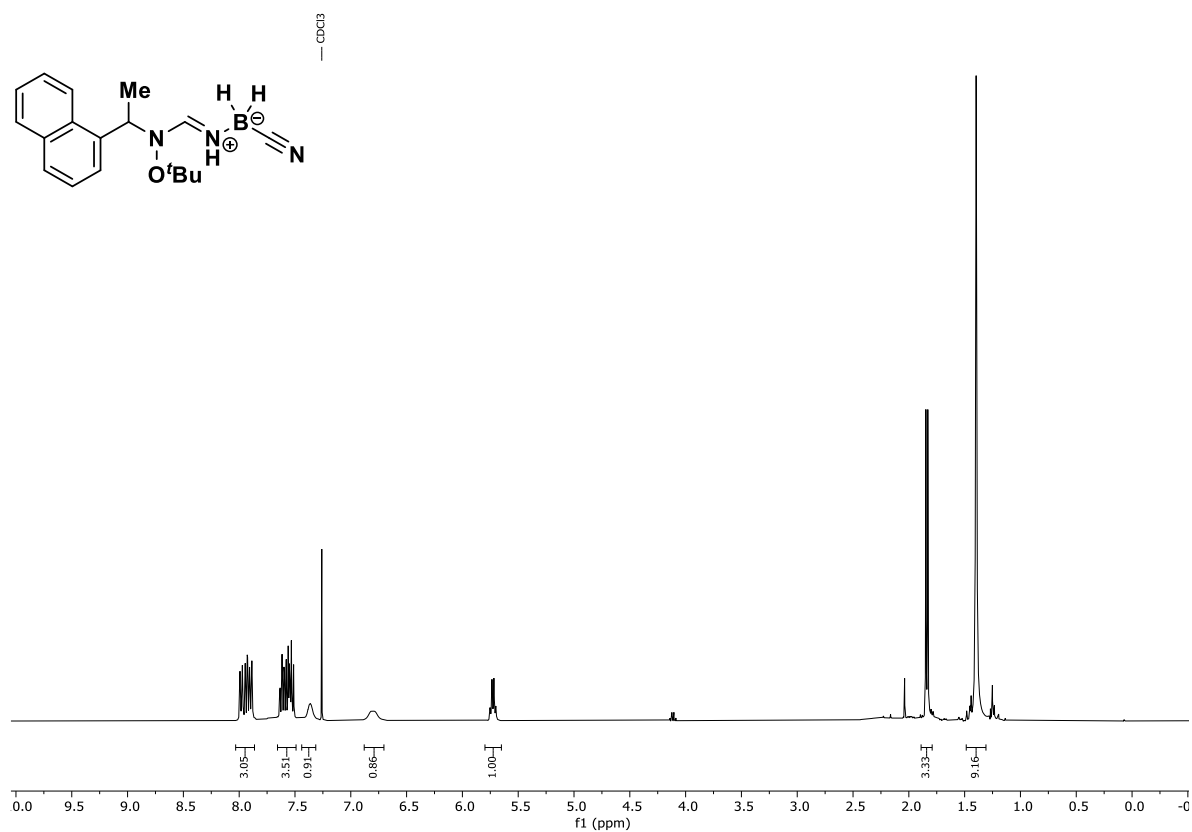


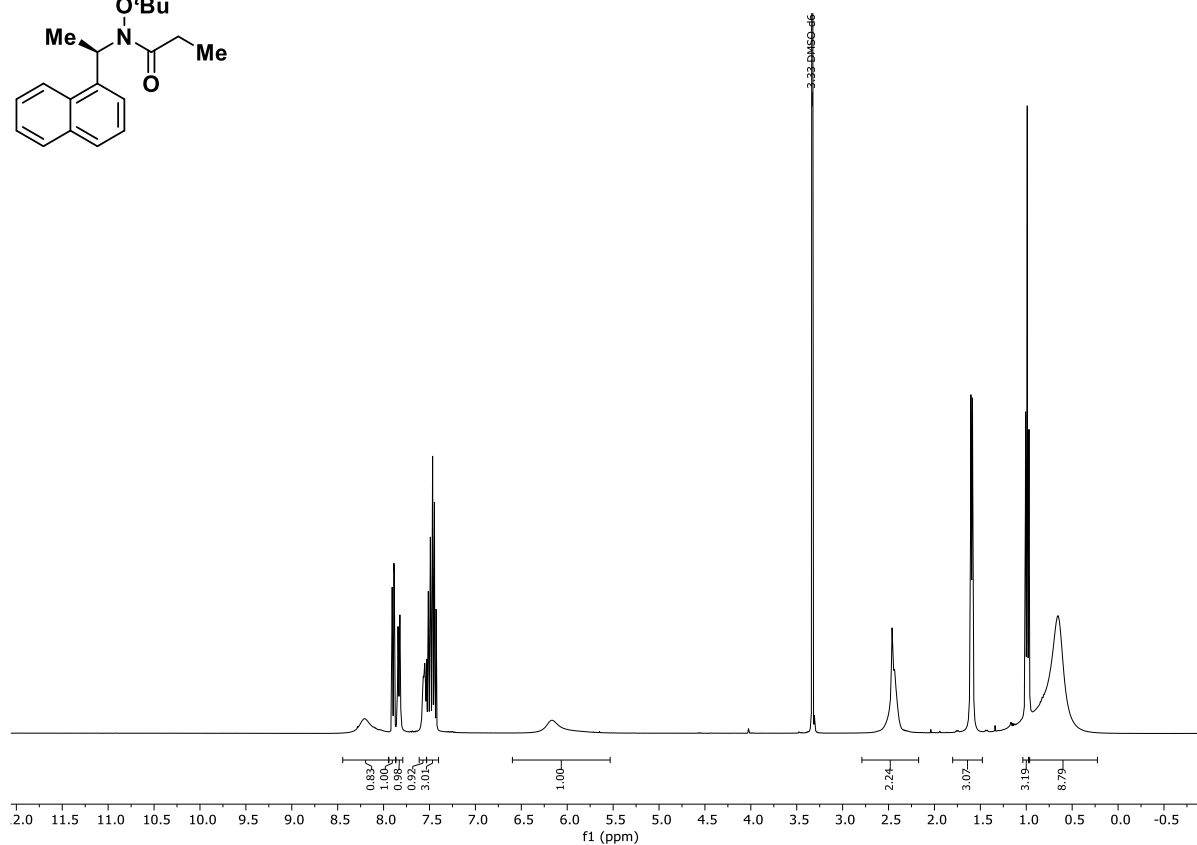
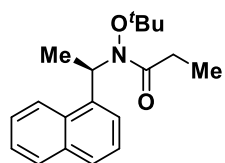
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3-(6-Phenylpyridin-3-yl)propansäure (**189**).



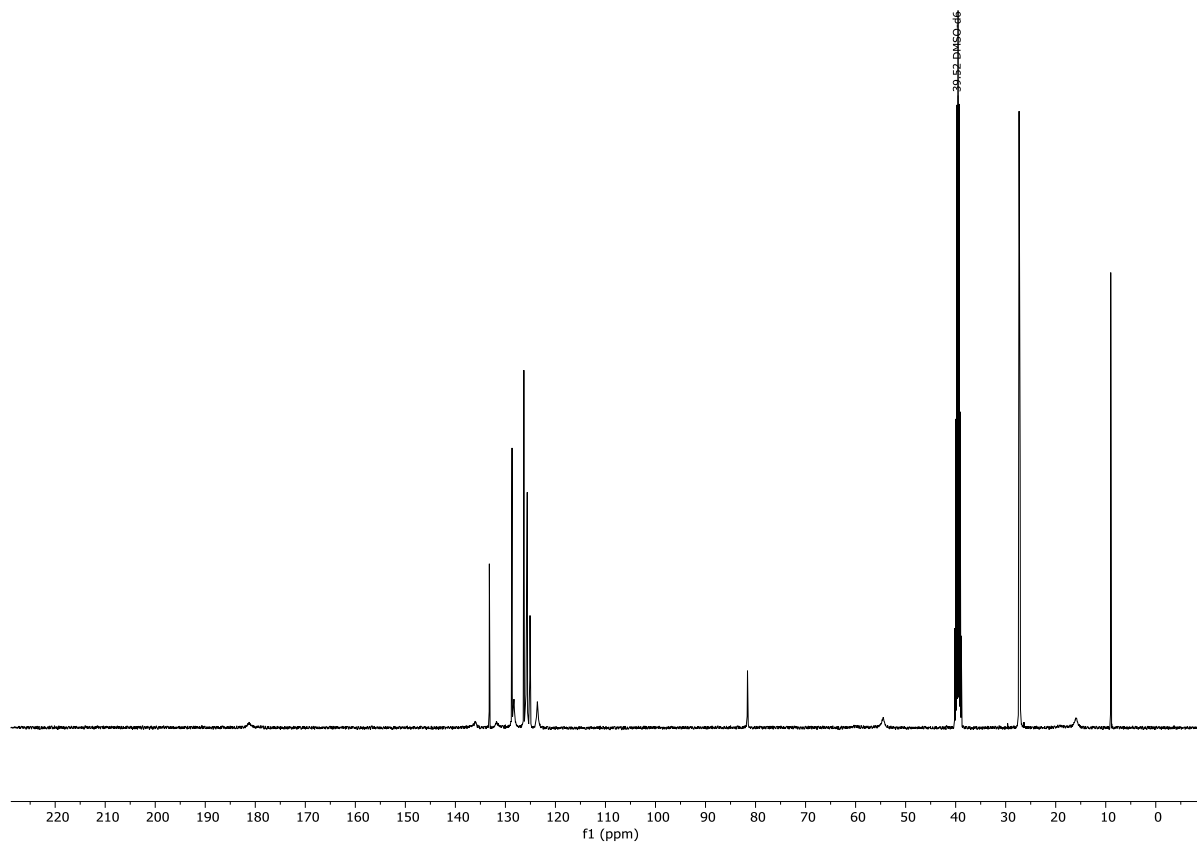
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3-(6-Phenylpyridin-3-yl)propansäure (**189**).

## 7.3.6 Spektren zu Kapitel 3.2.1

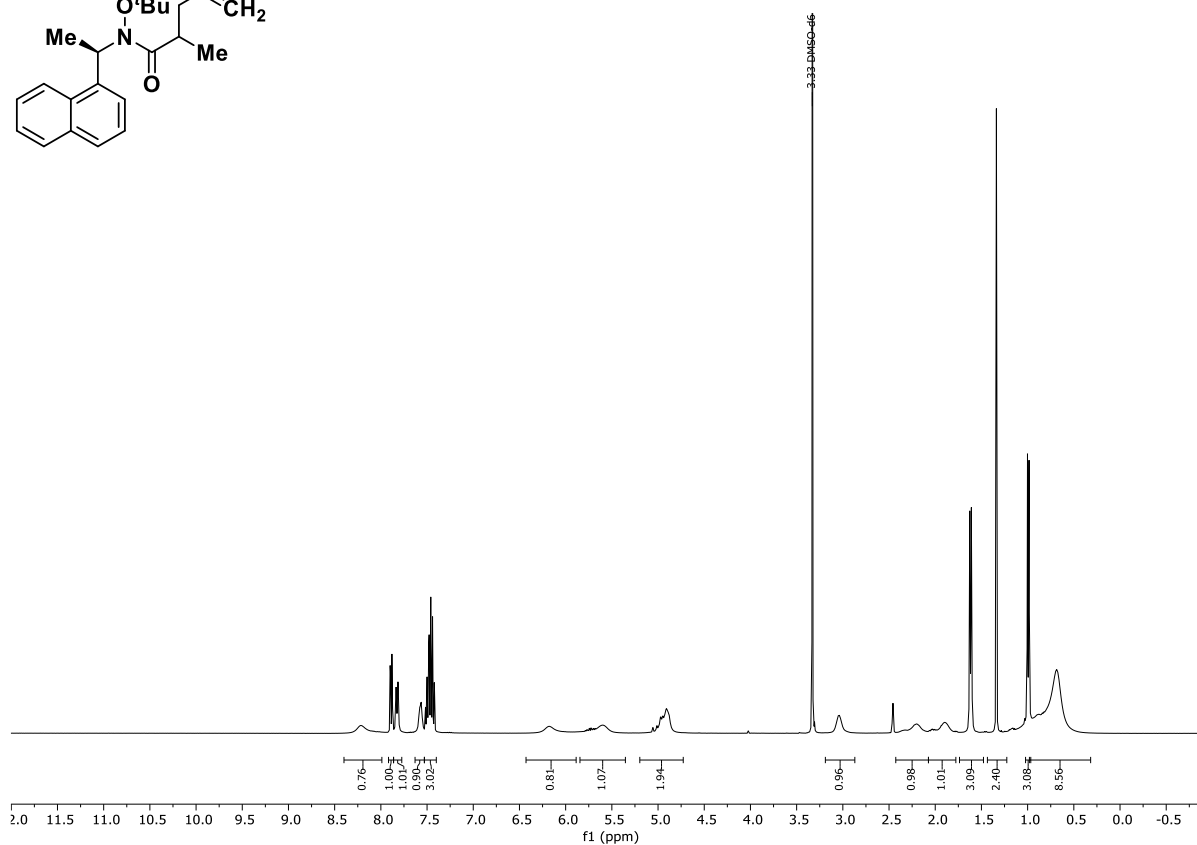
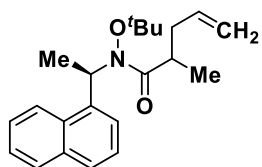




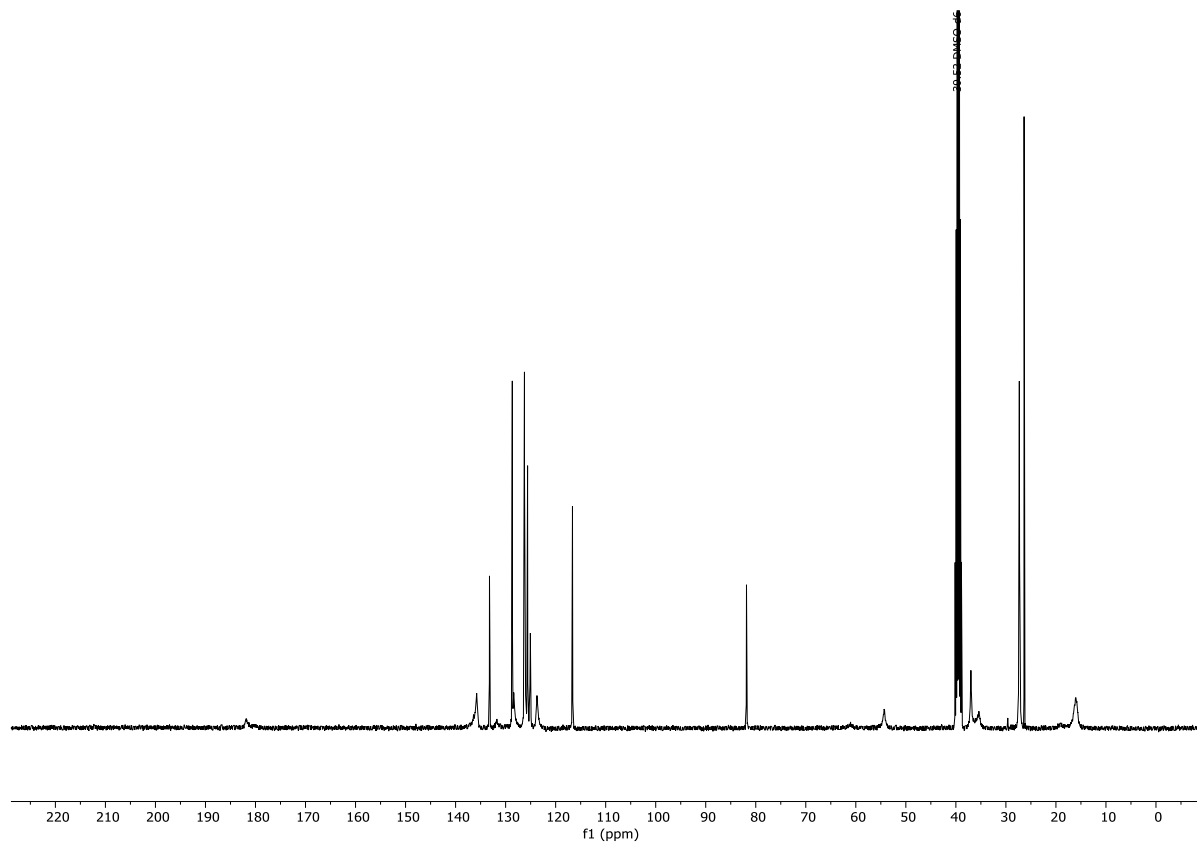
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): (1*S*,2*R*)-*N*-*tert*-Butoxy-*N*-[1-(1-naphthyl)ethyl]-2-methylpent-4-enamid (**201**).



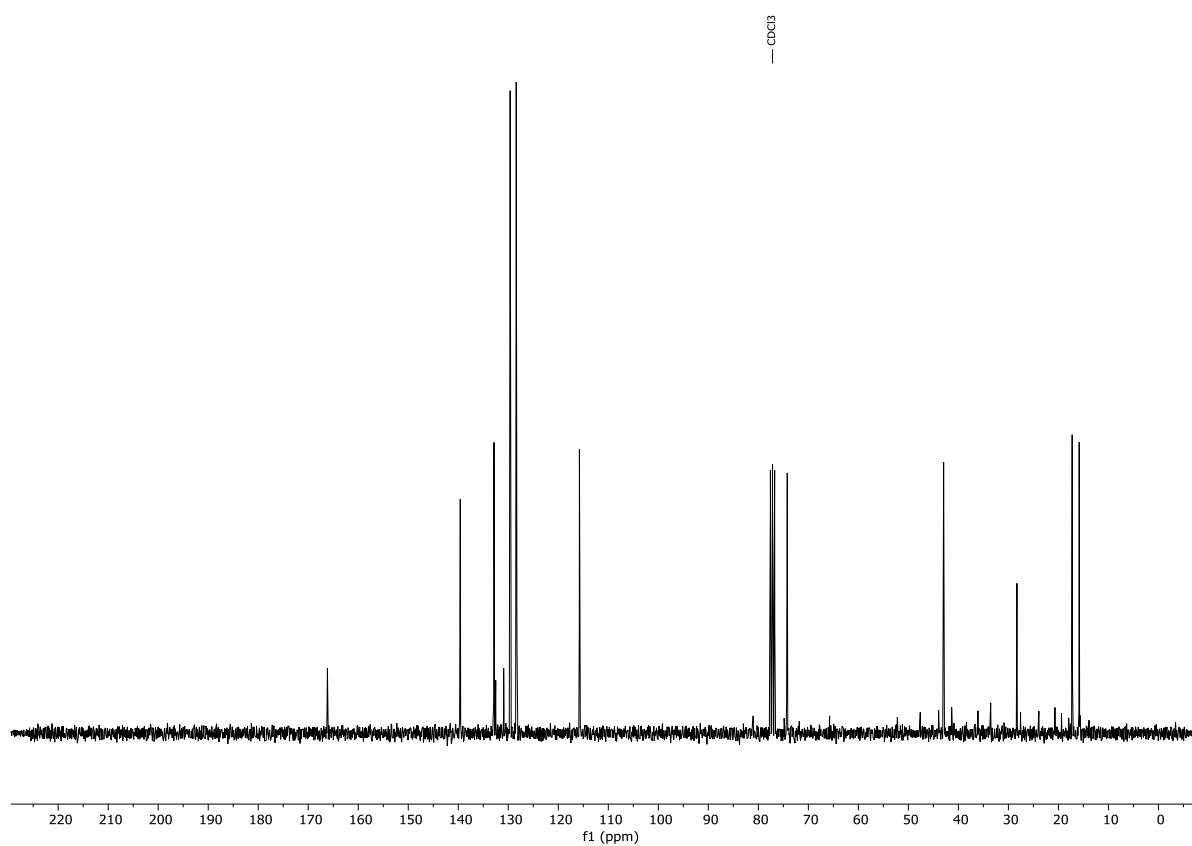
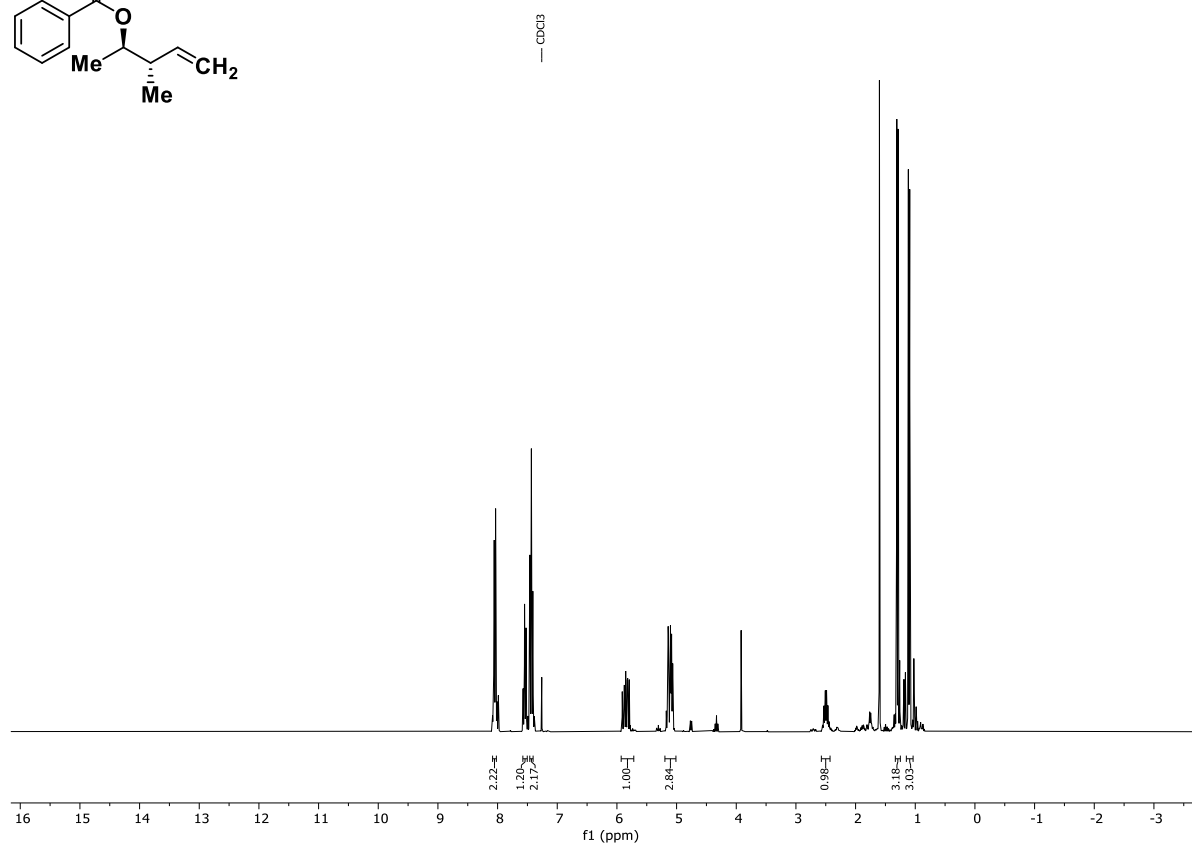
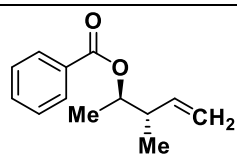
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): (1*S*,2*R*)-*N*-*tert*-Butoxy-*N*-[1-(1-naphthyl)ethyl]-2-methylpent-4-enamid (**201**).

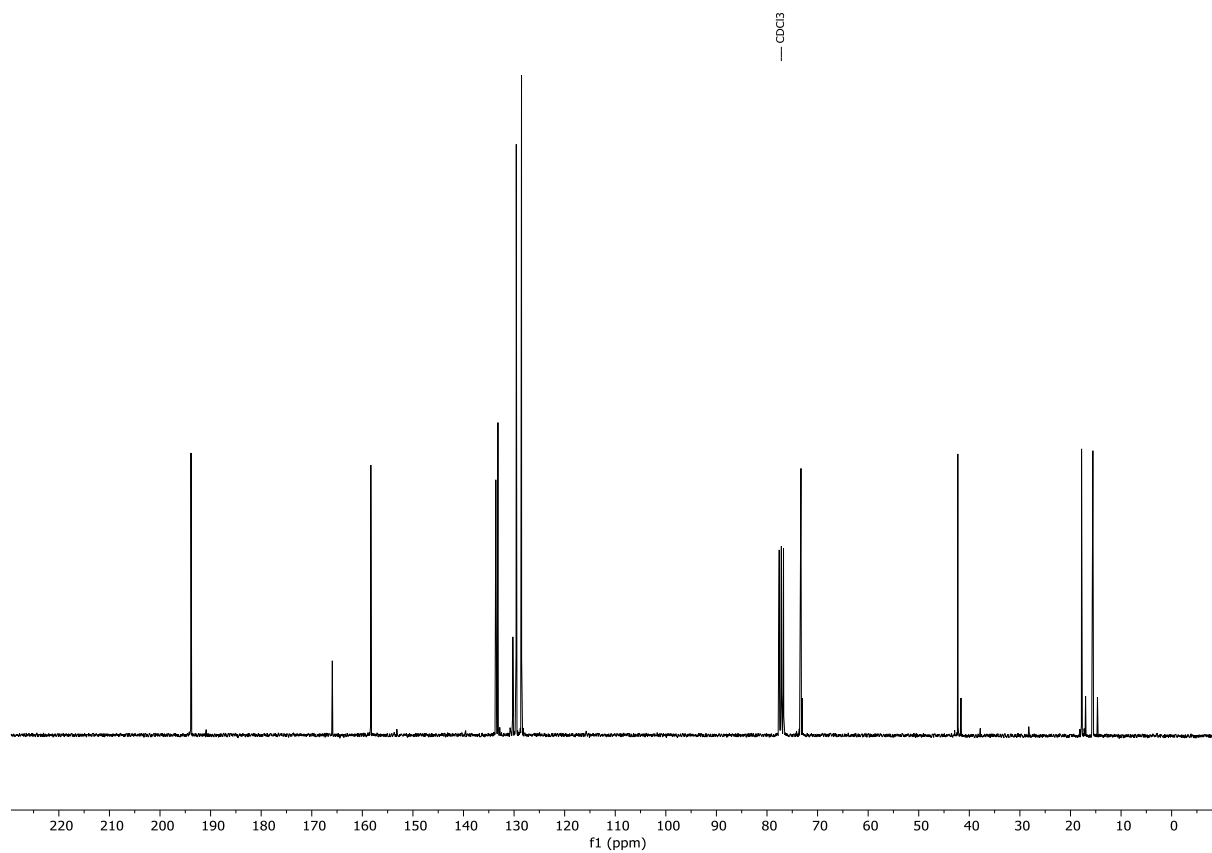
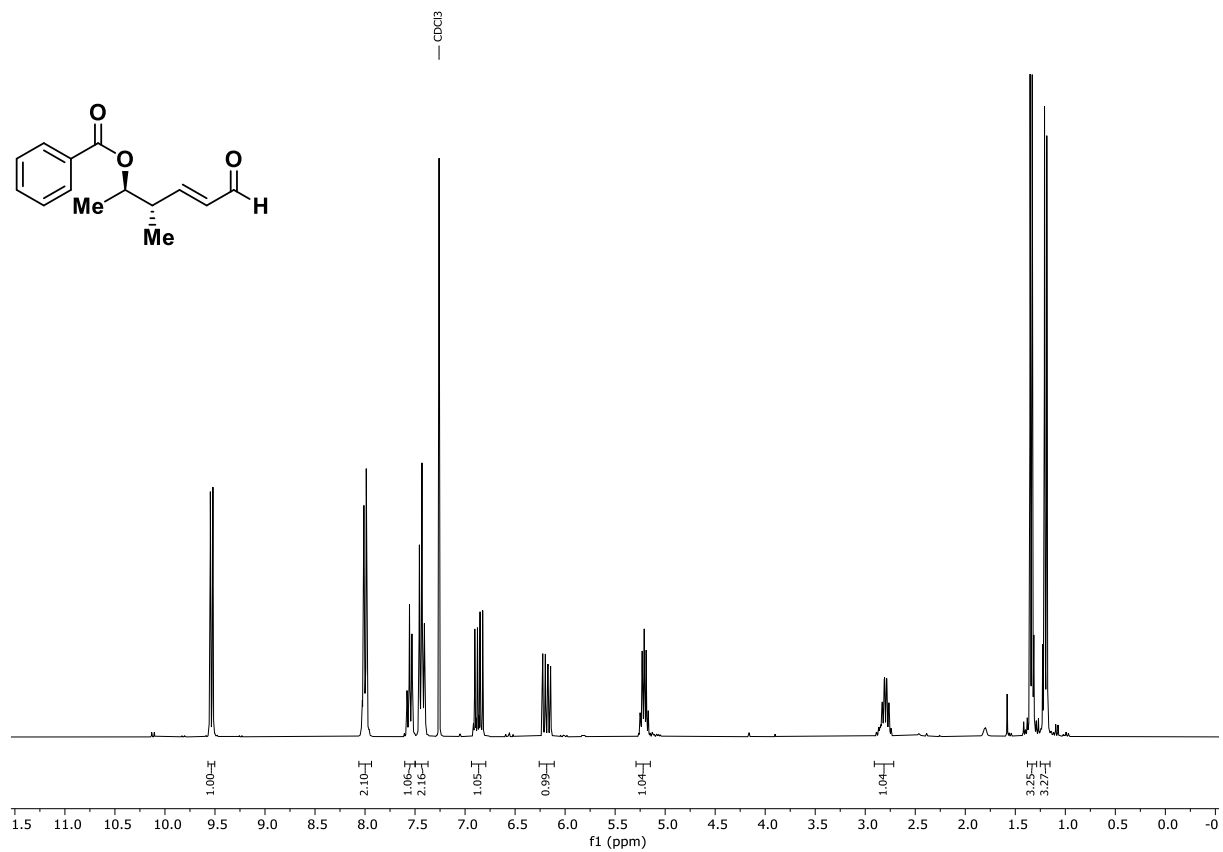


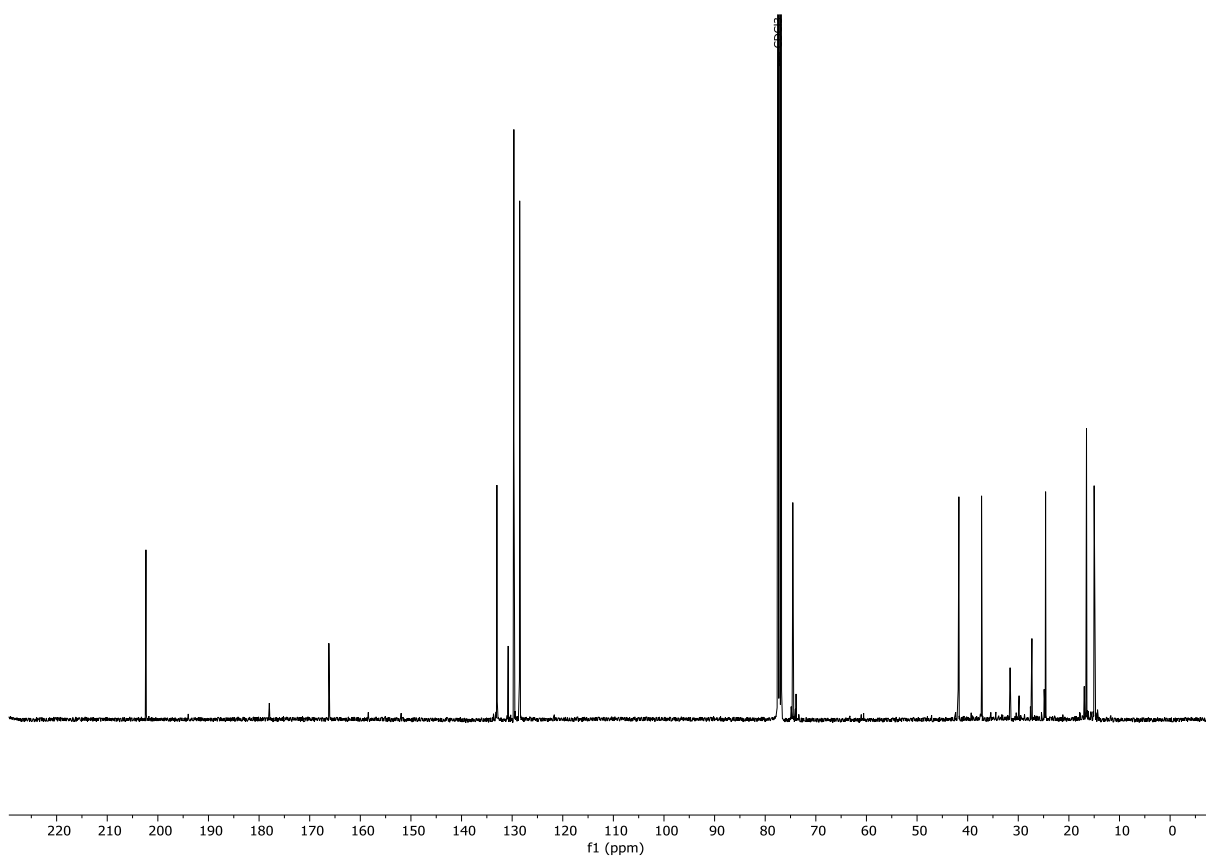
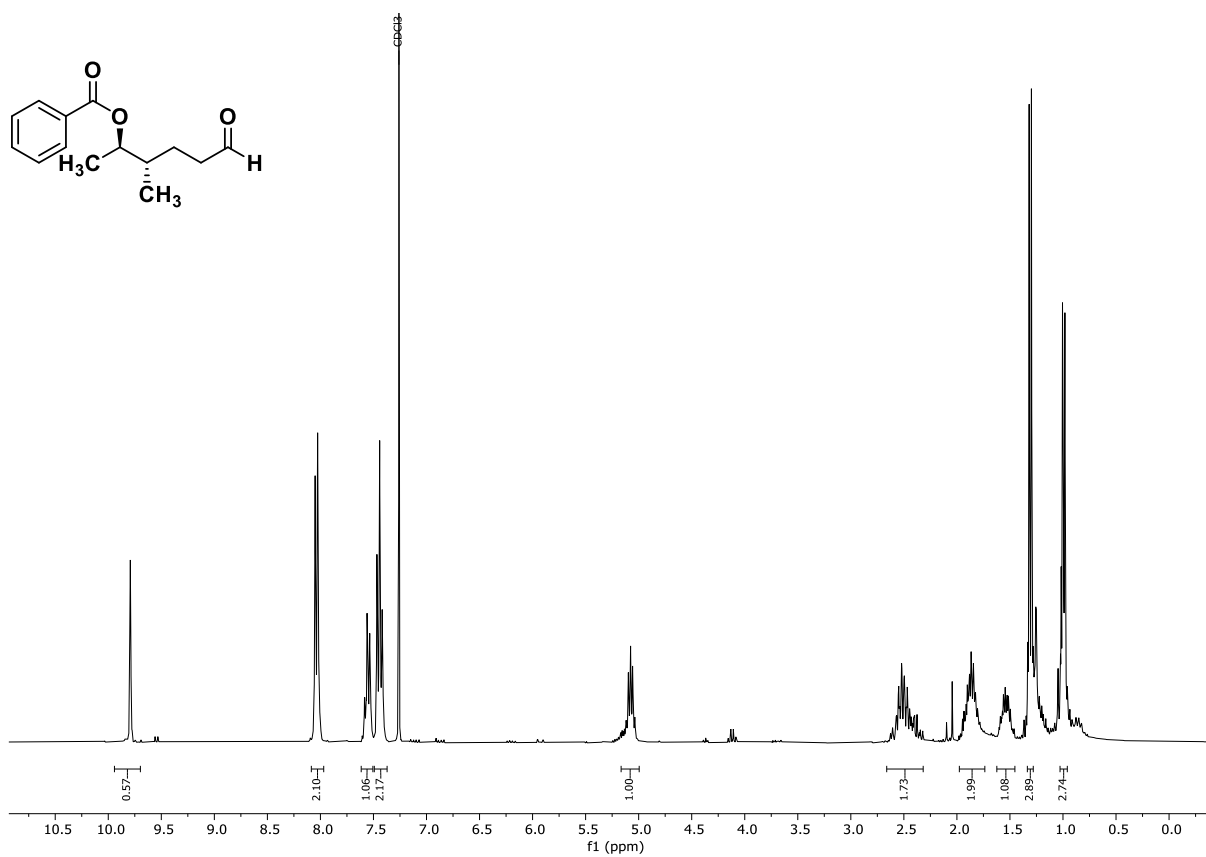
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (1'*S*,2*R*)-*N*-*tert*-Butoxy-*N*-[1'-(1''-naphthyl)ethyl]-2-methylpent-4-enamid (**202**).



$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (1'*S*,2*R*)-*N*-*tert*-Butoxy-*N*-[1'-(1''-naphthyl)ethyl]-2-methylpent-4-enamid (**202**).

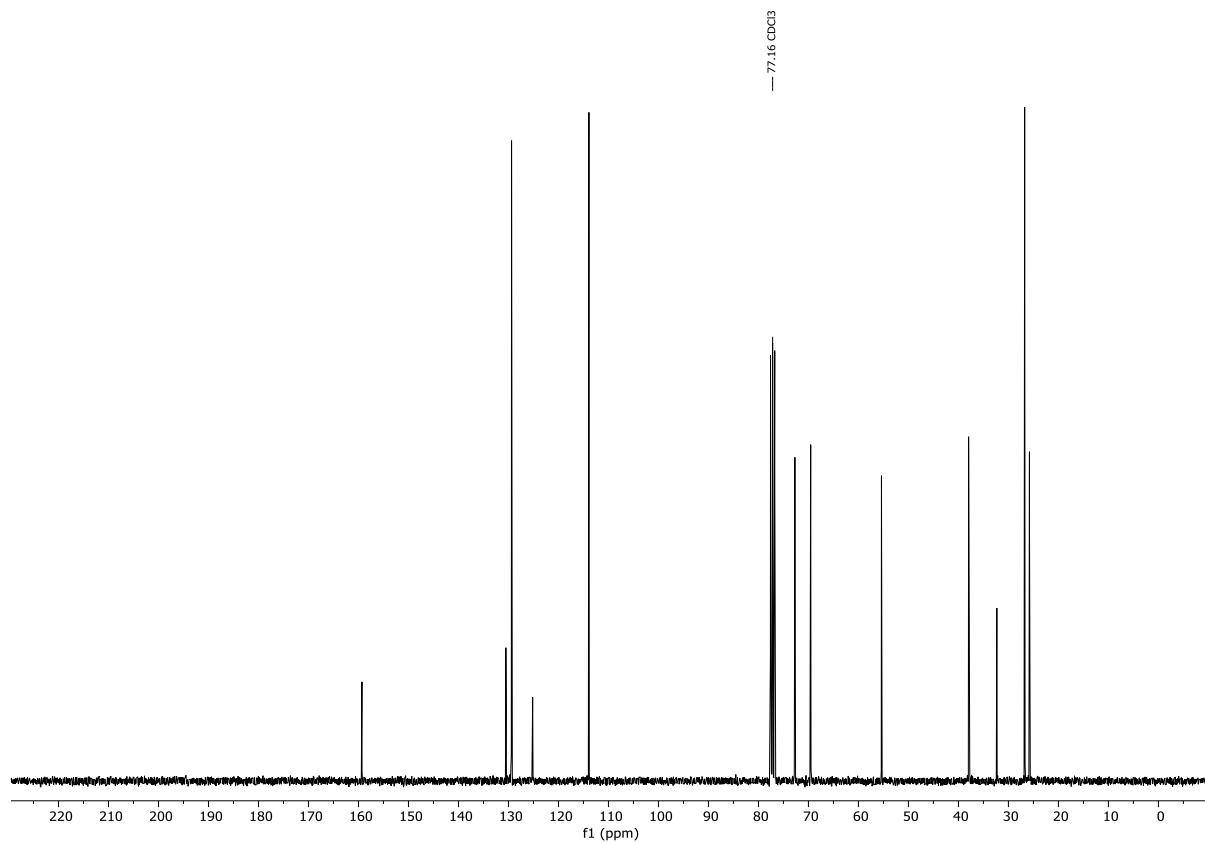
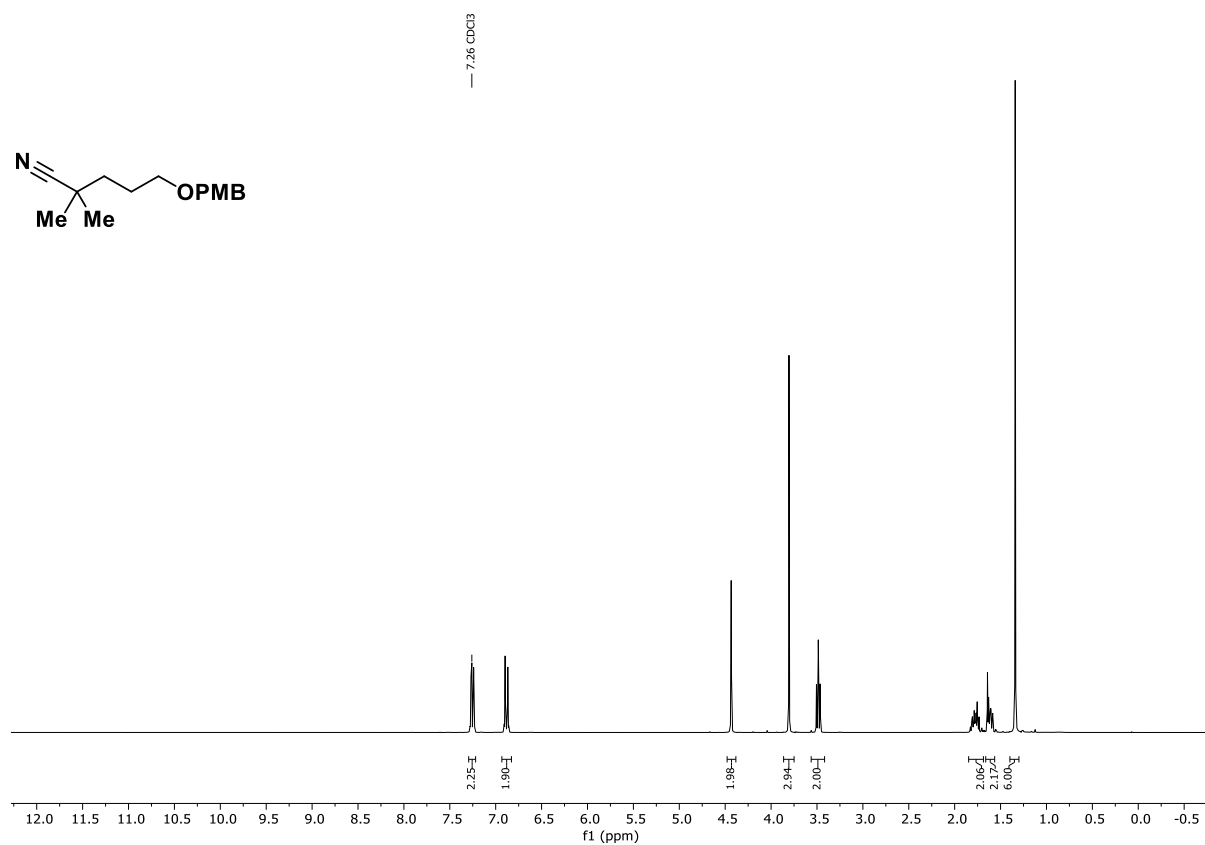


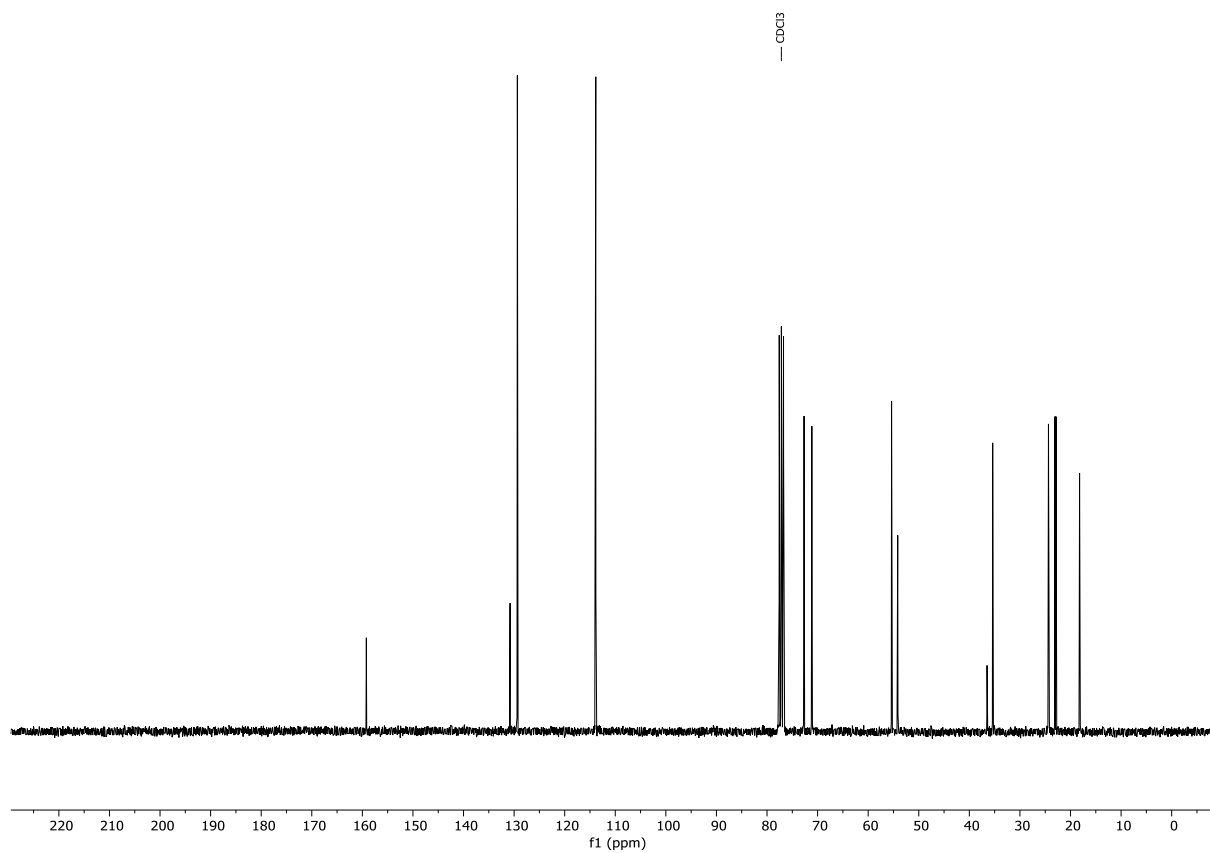
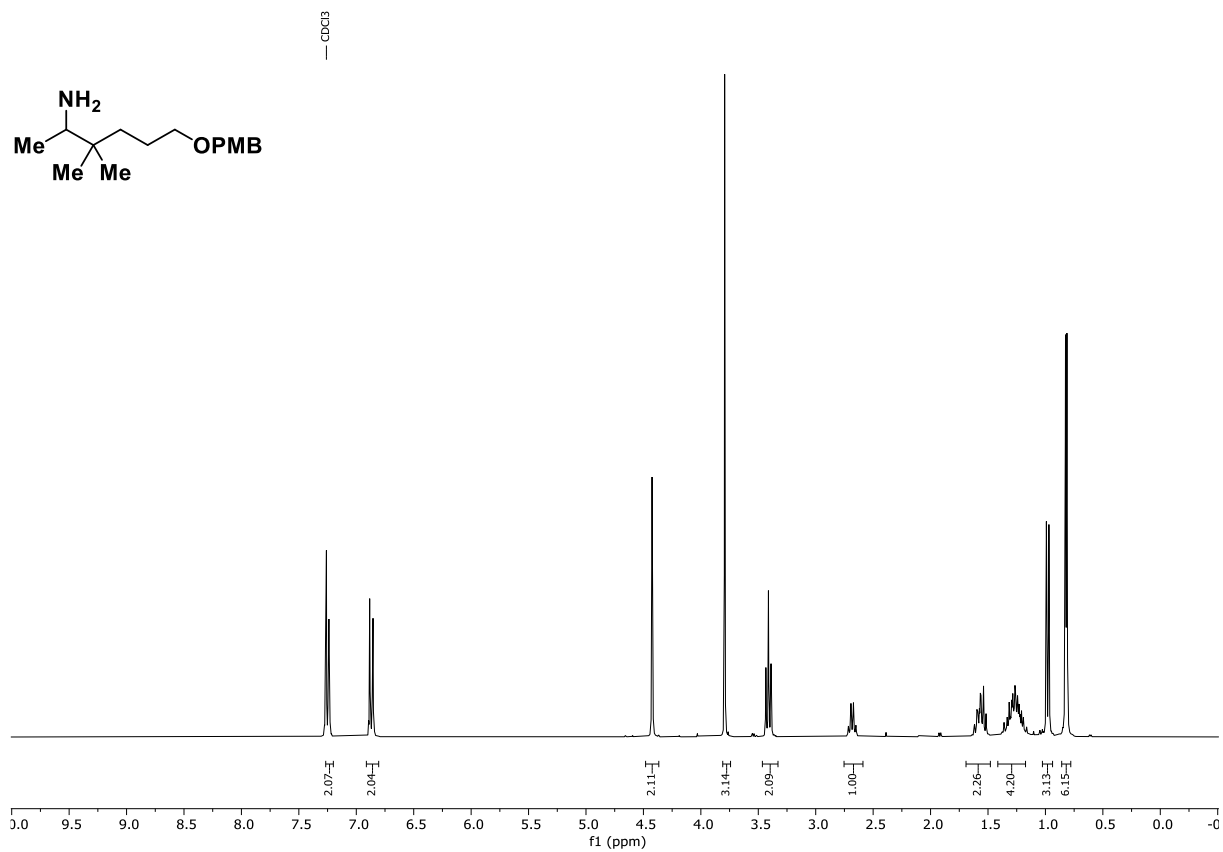


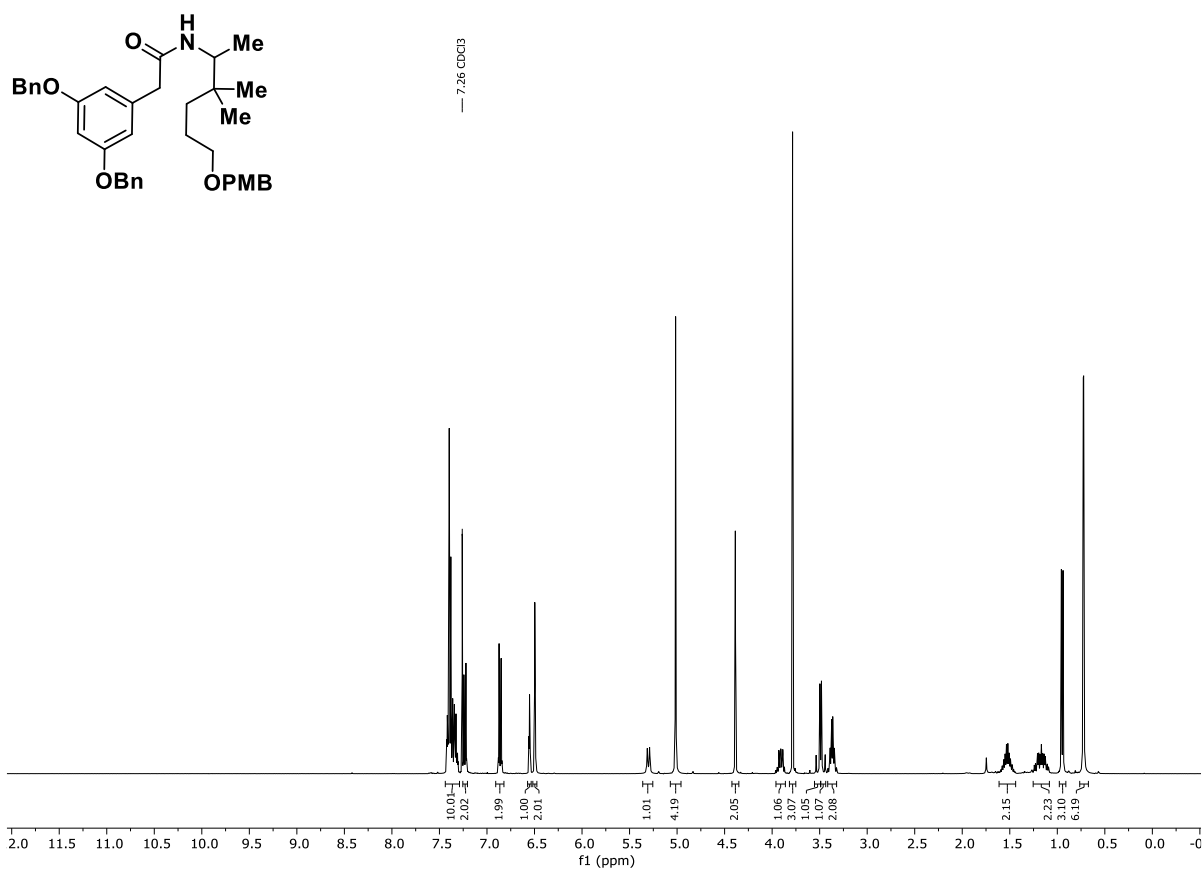




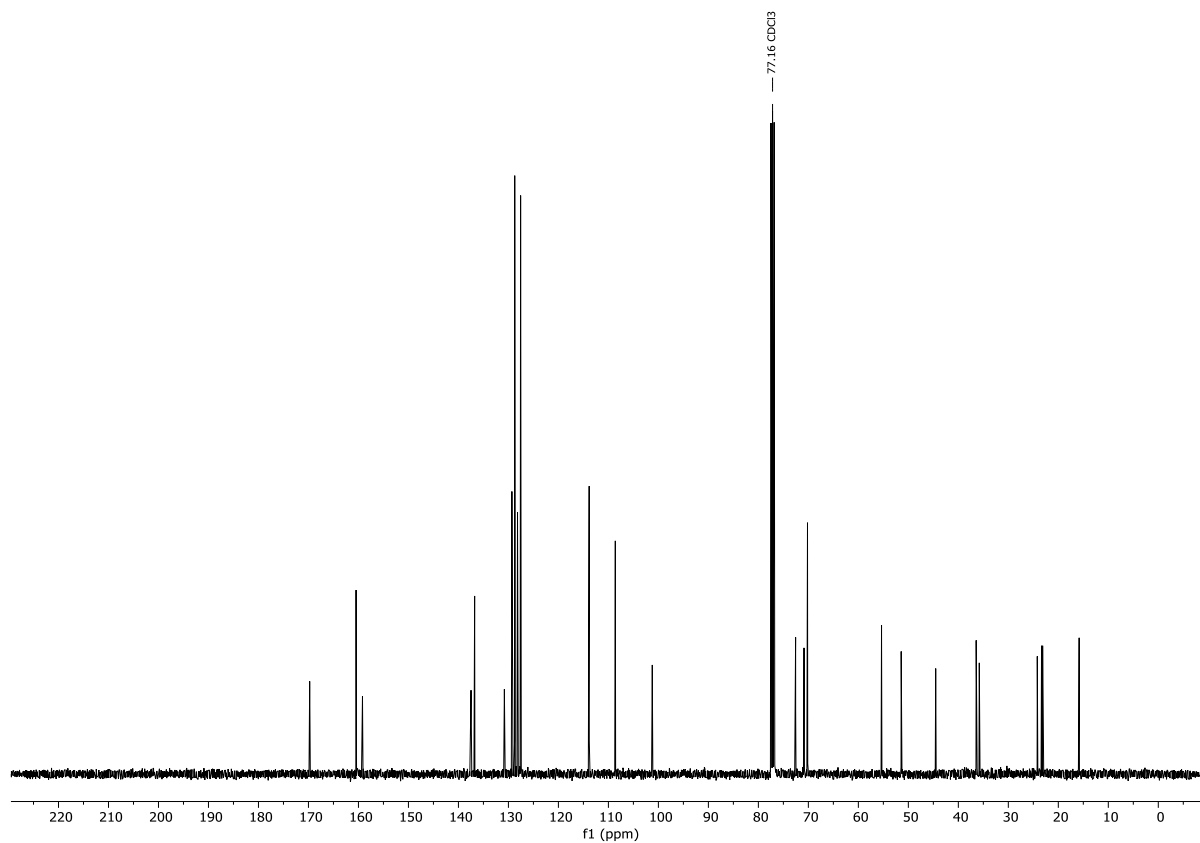
## 7.3.7 Spektren zu Kapitel 3.2.2



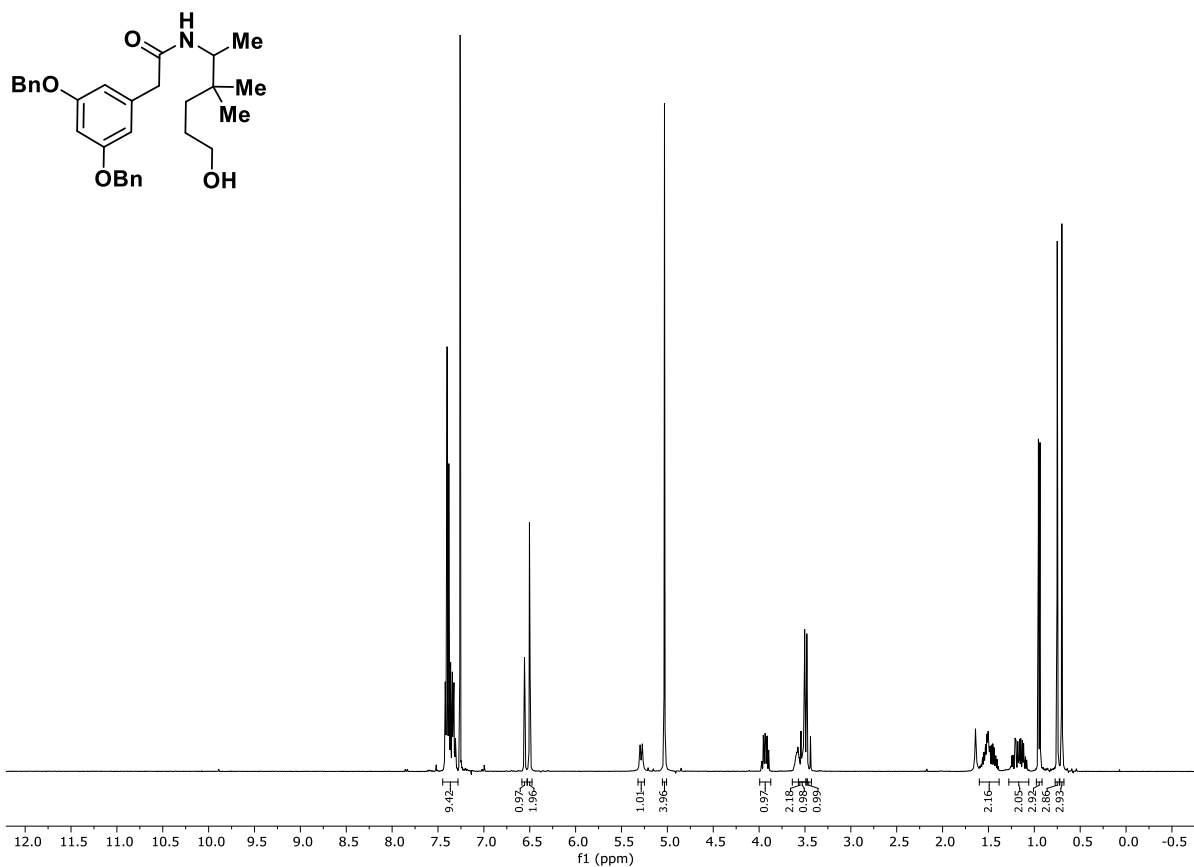




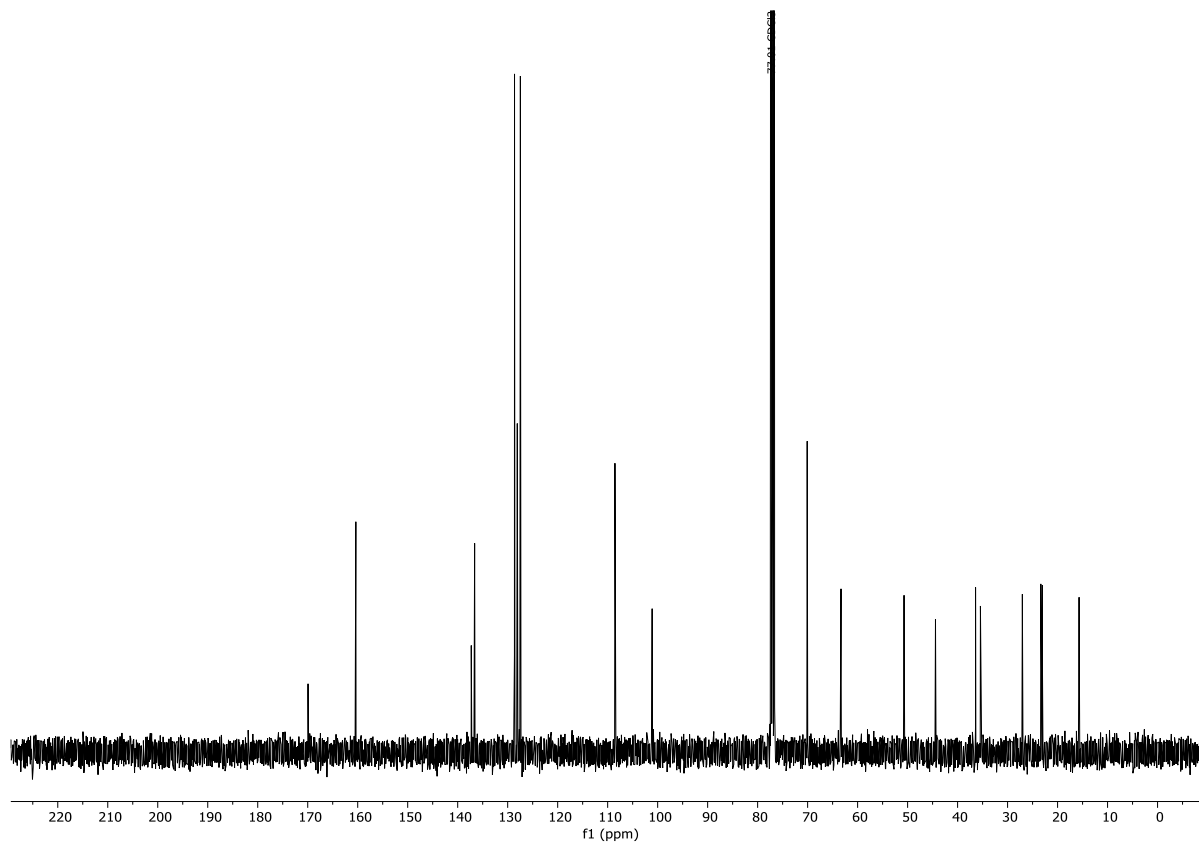
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)-N-(6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3,3-dimethylhexan-2-yl)acetamid (**225**).



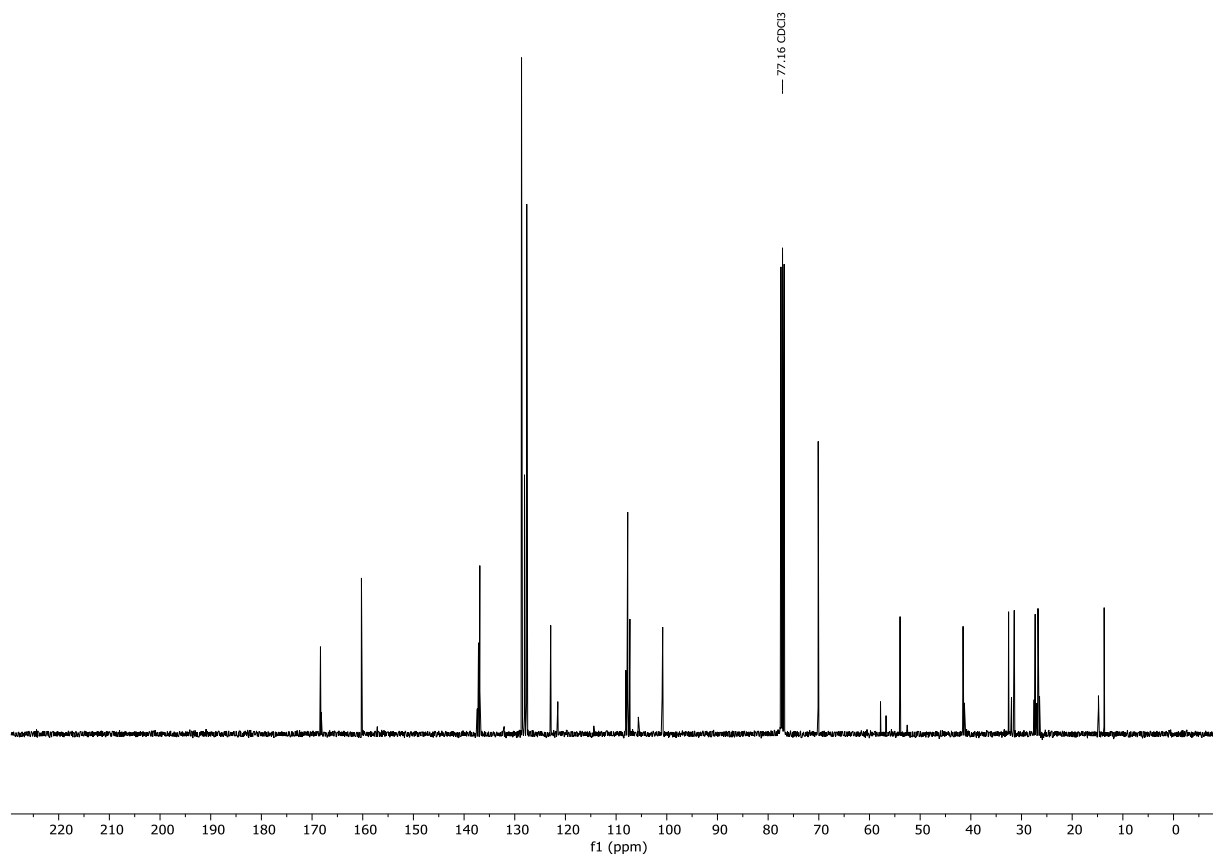
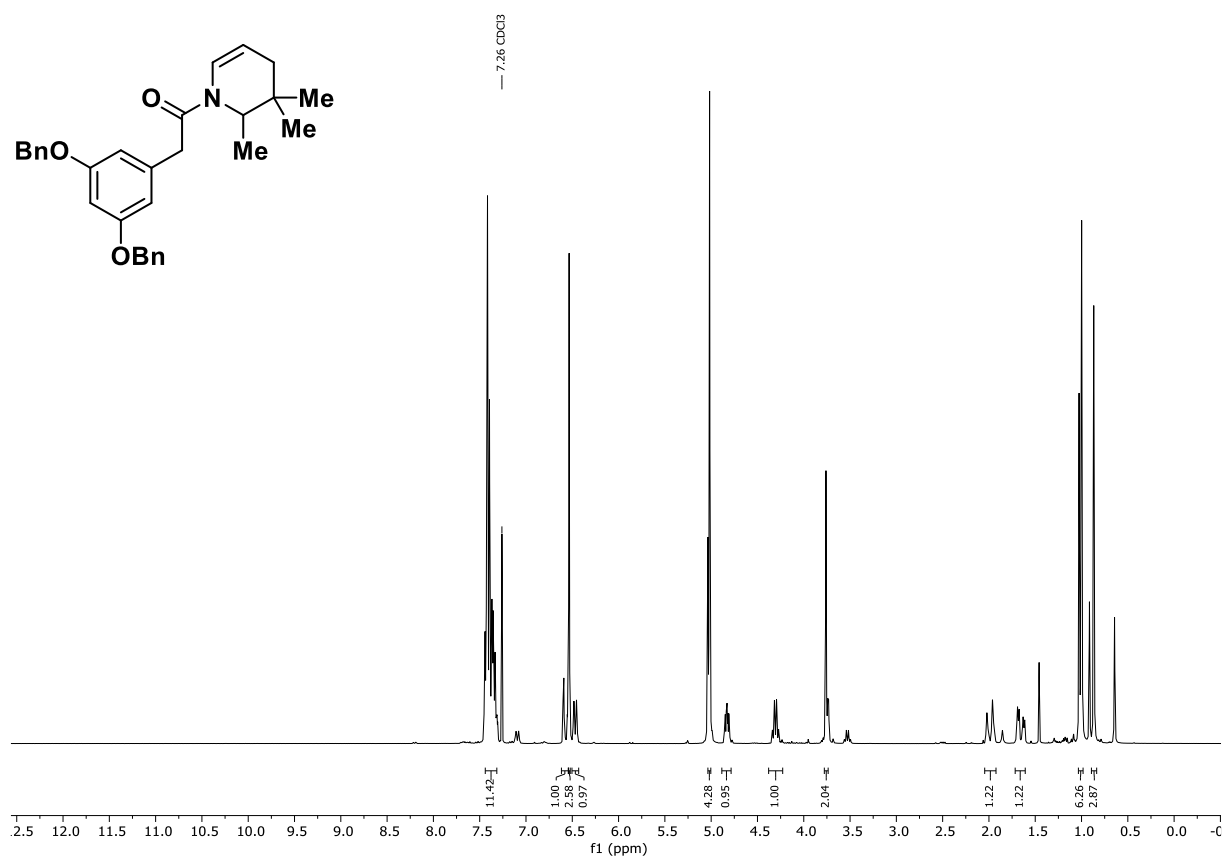
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)-N-(6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3,3-dimethylhexan-2-yl)acetamid (**225**).

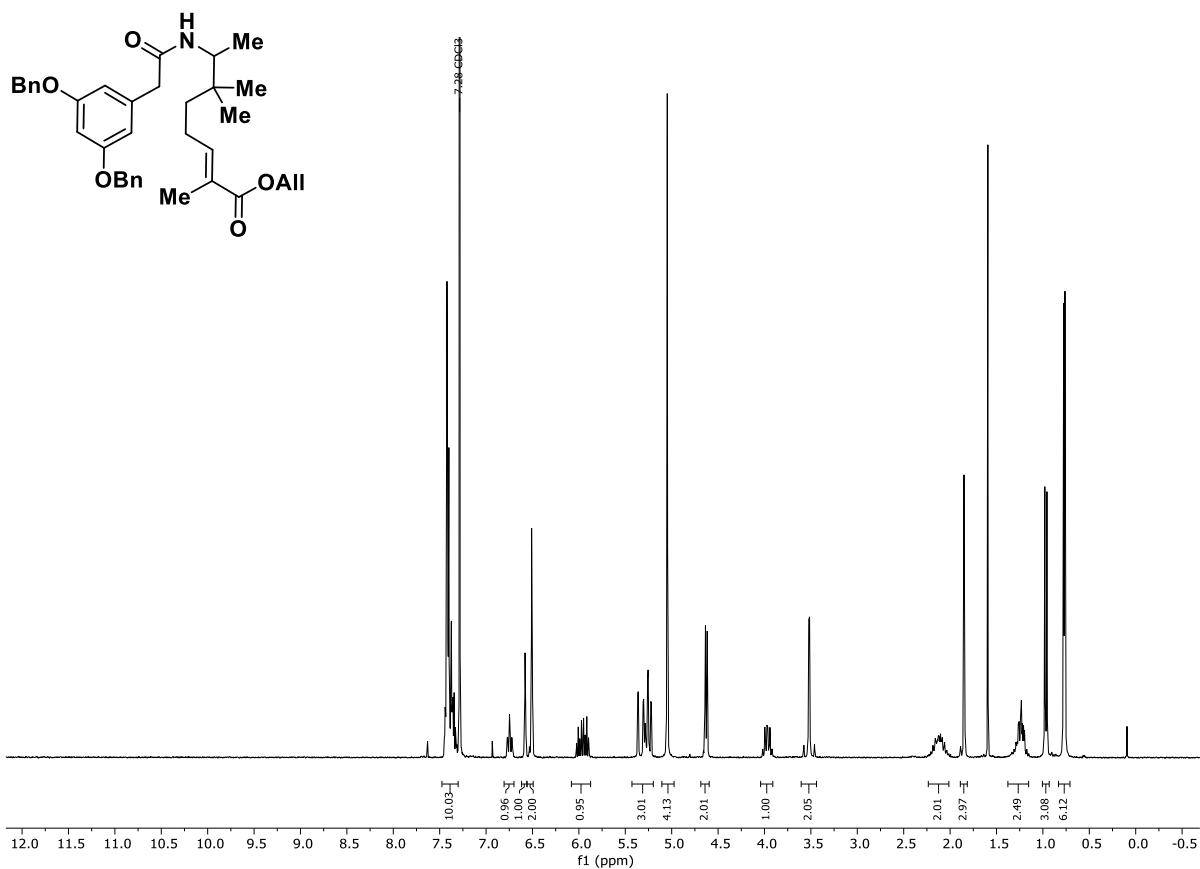


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)-N-(6-hydroxy-3,3-dimethylhexan-2-yl)acetamid (**226**).

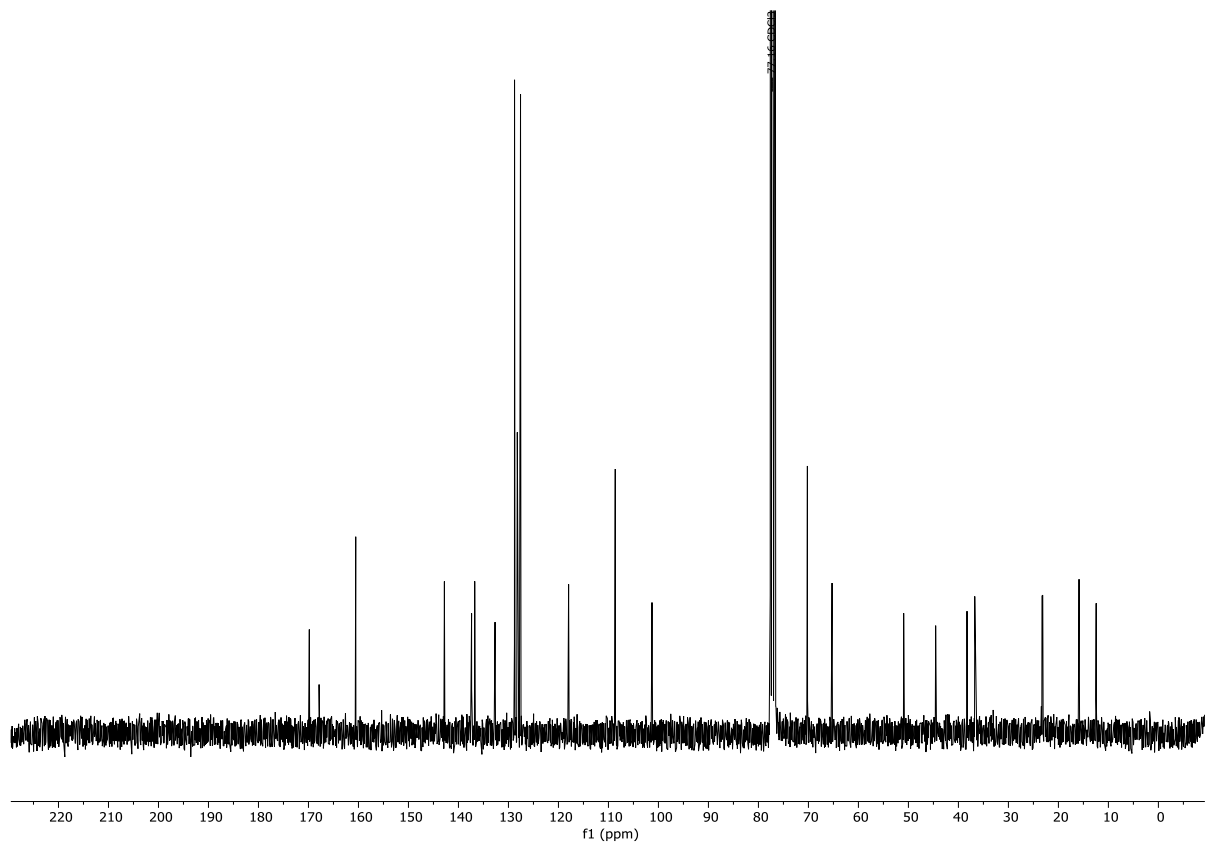


<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)-N-(6-hydroxy-3,3-dimethylhexan-2-yl)acetamid (**226**).

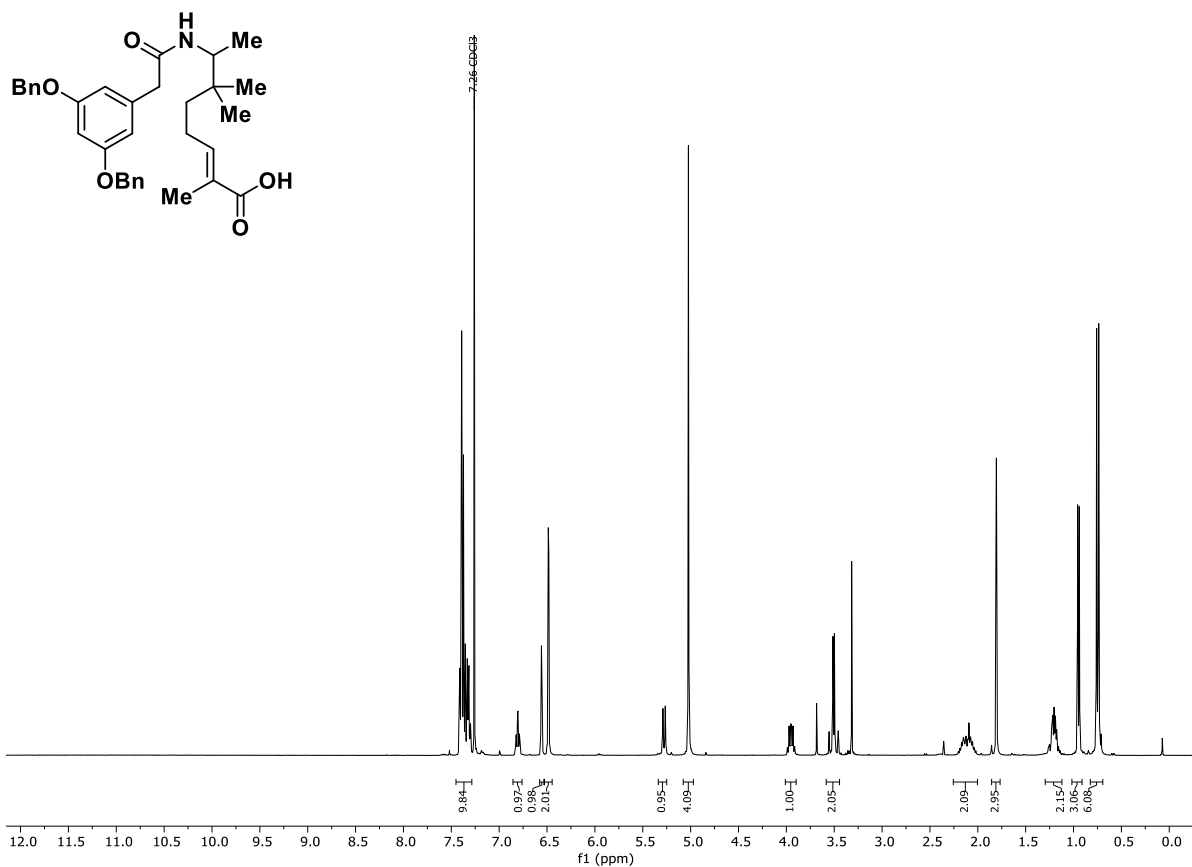




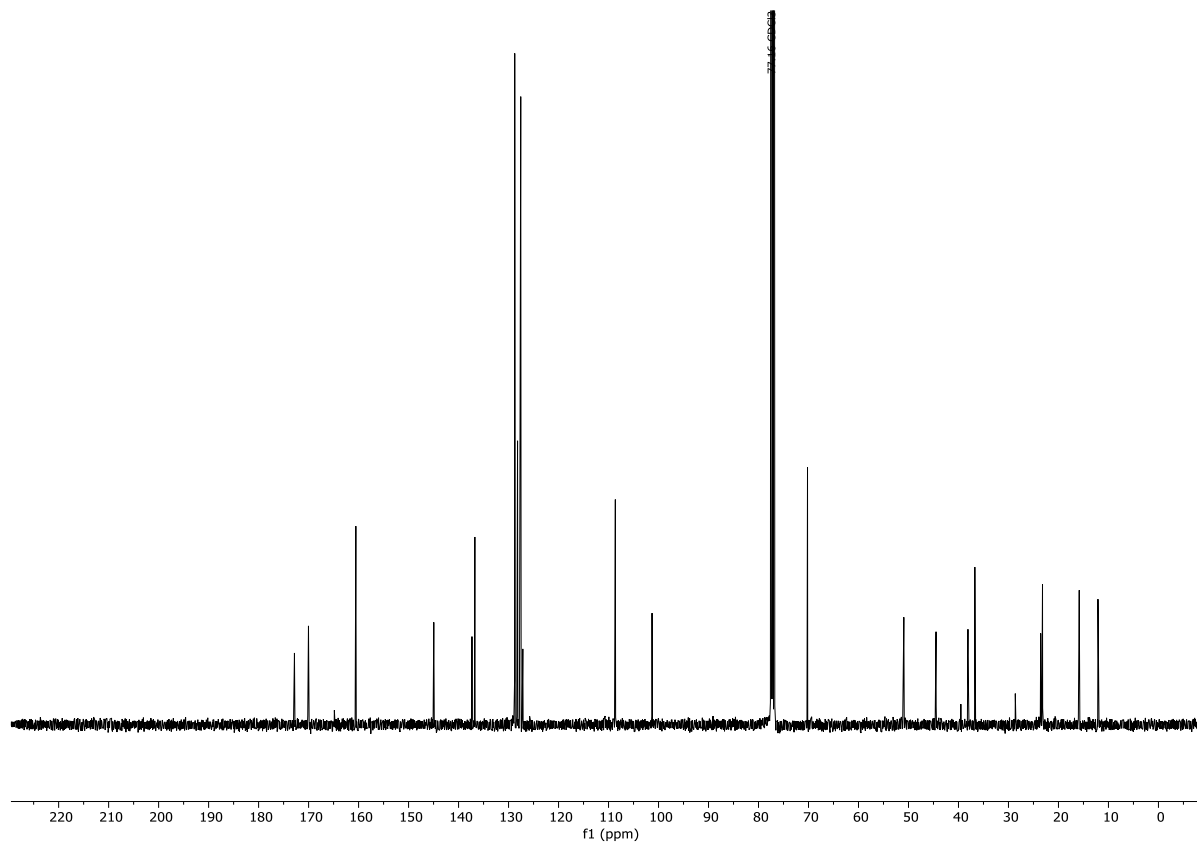
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *(E)*-7-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetamid)-2,6,6-trimethyloct-2-encarbonsäureallylester (**228**).



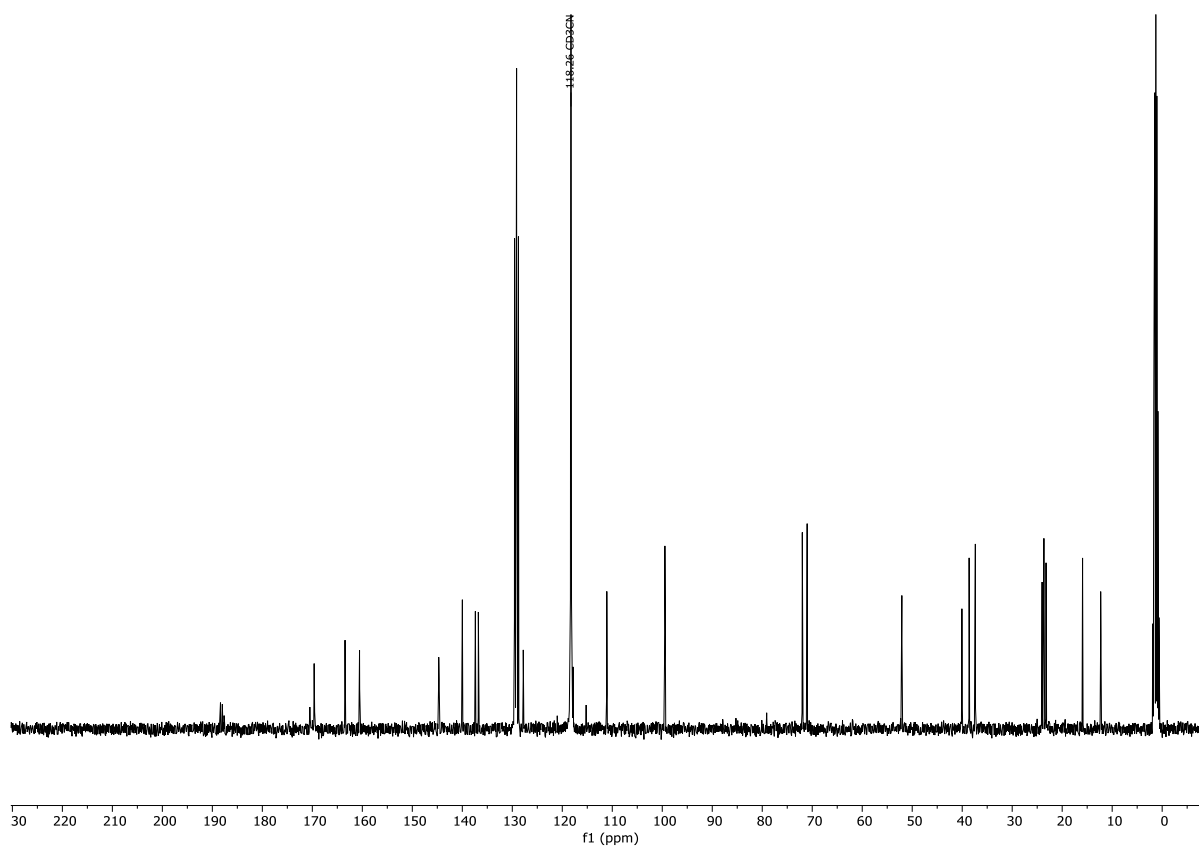
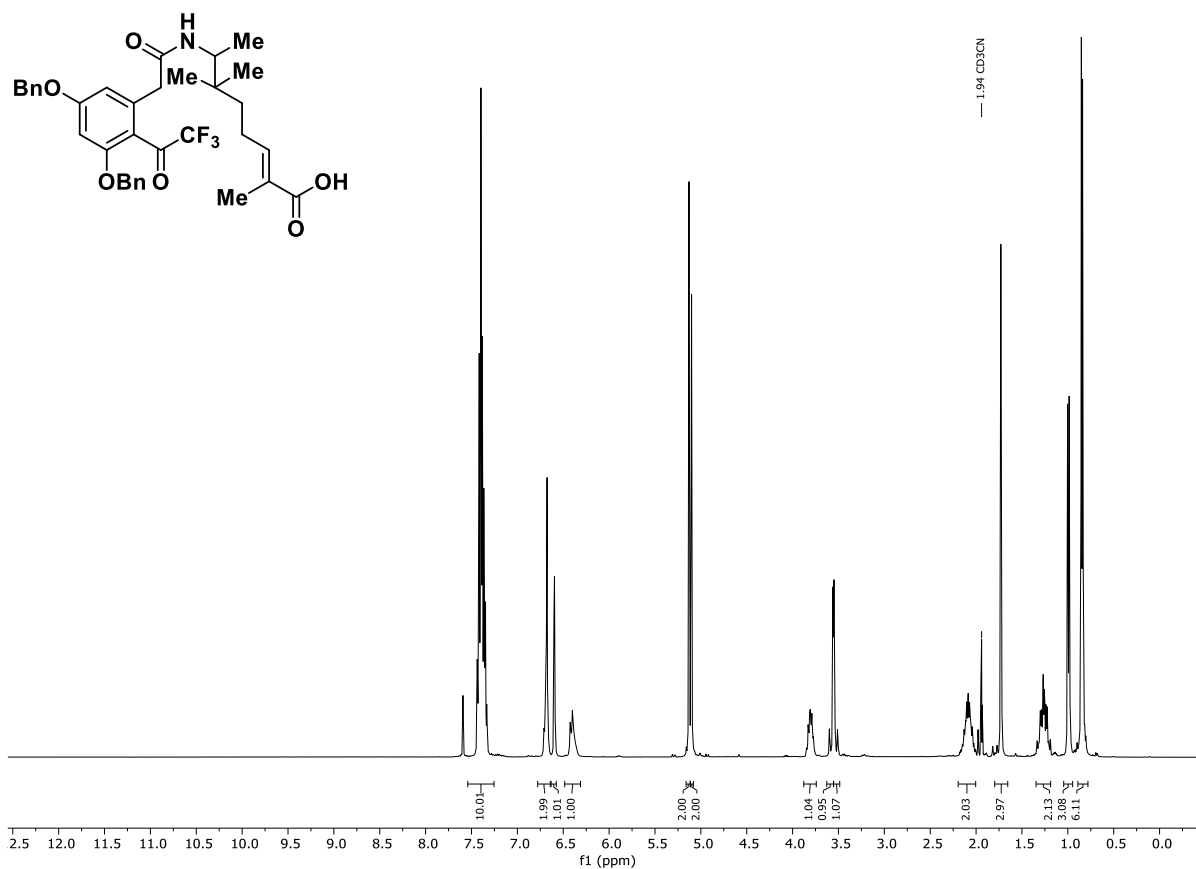
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *(E)*-7-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetamid)-2,6,6-trimethyloct-2-encarbonsäureallylester (**228**).



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *(E)*-7-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetamid)-2,6,6-trimethyloct-2-encarbon-säure (**229**).

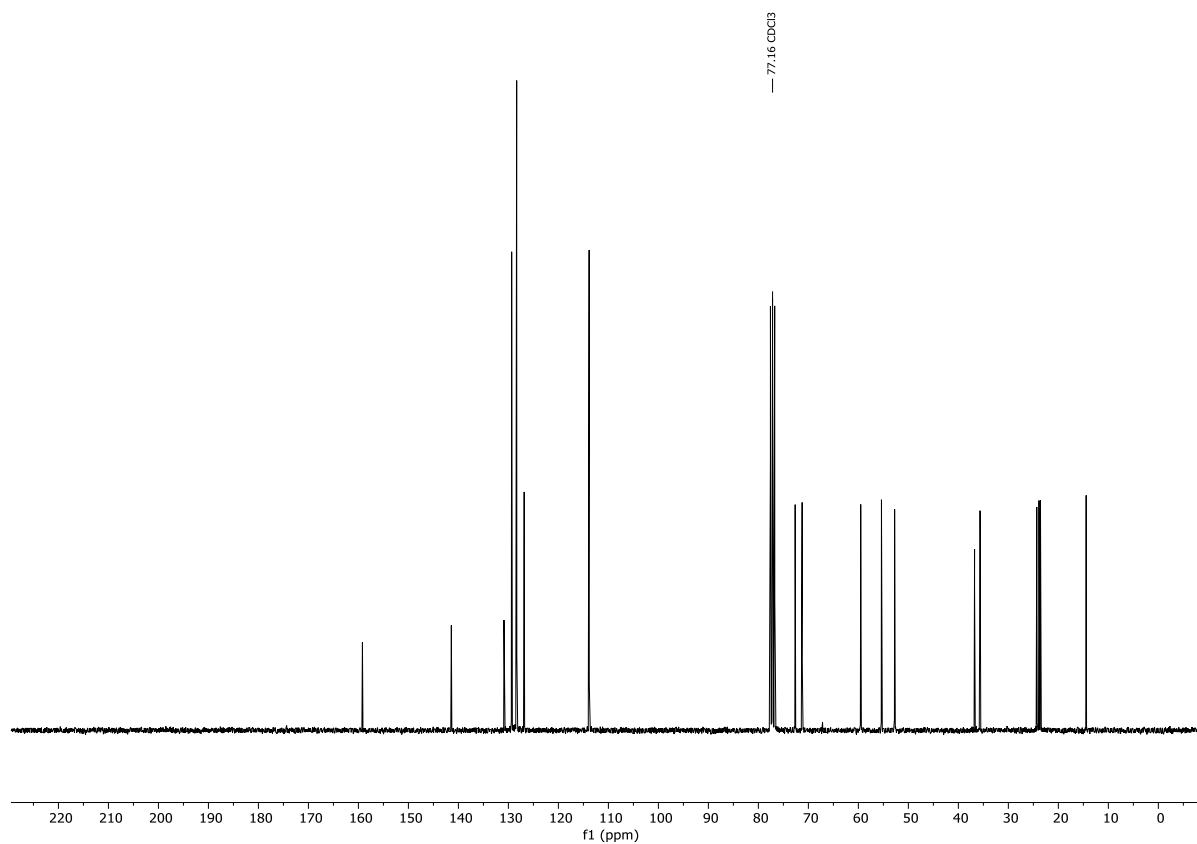
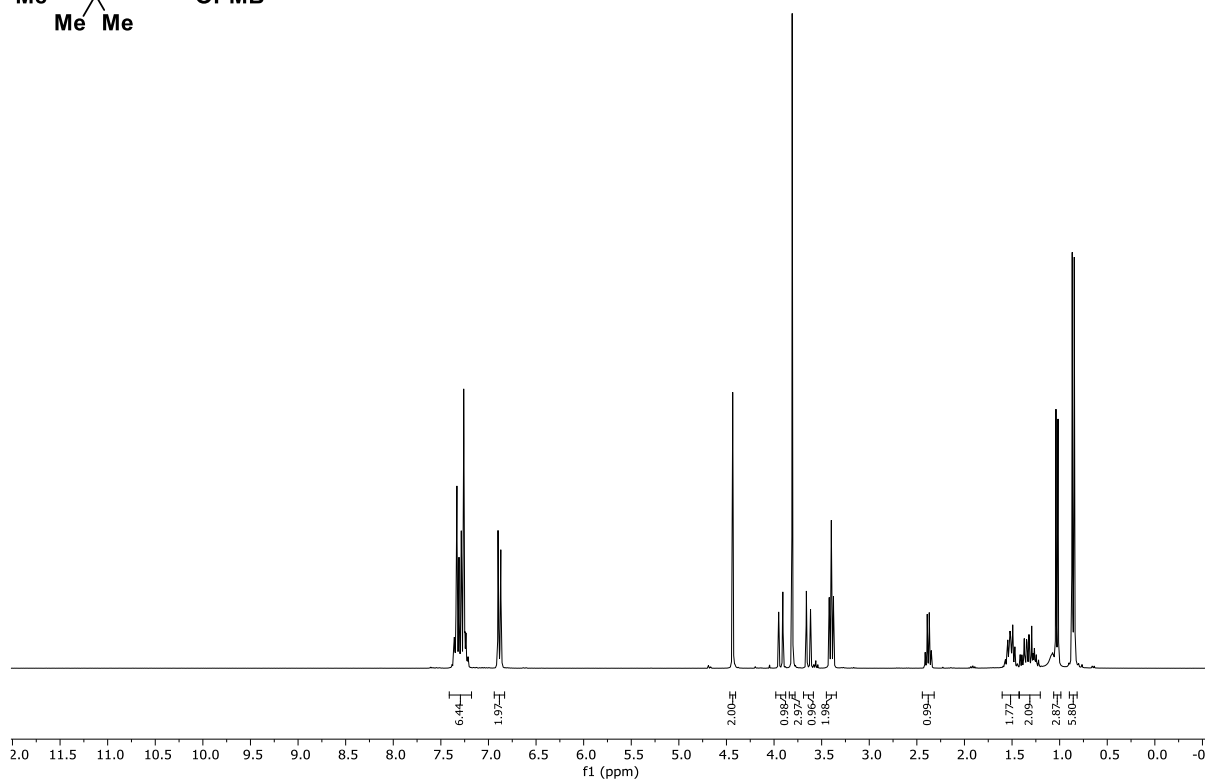
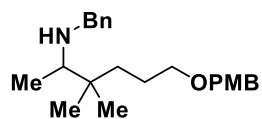


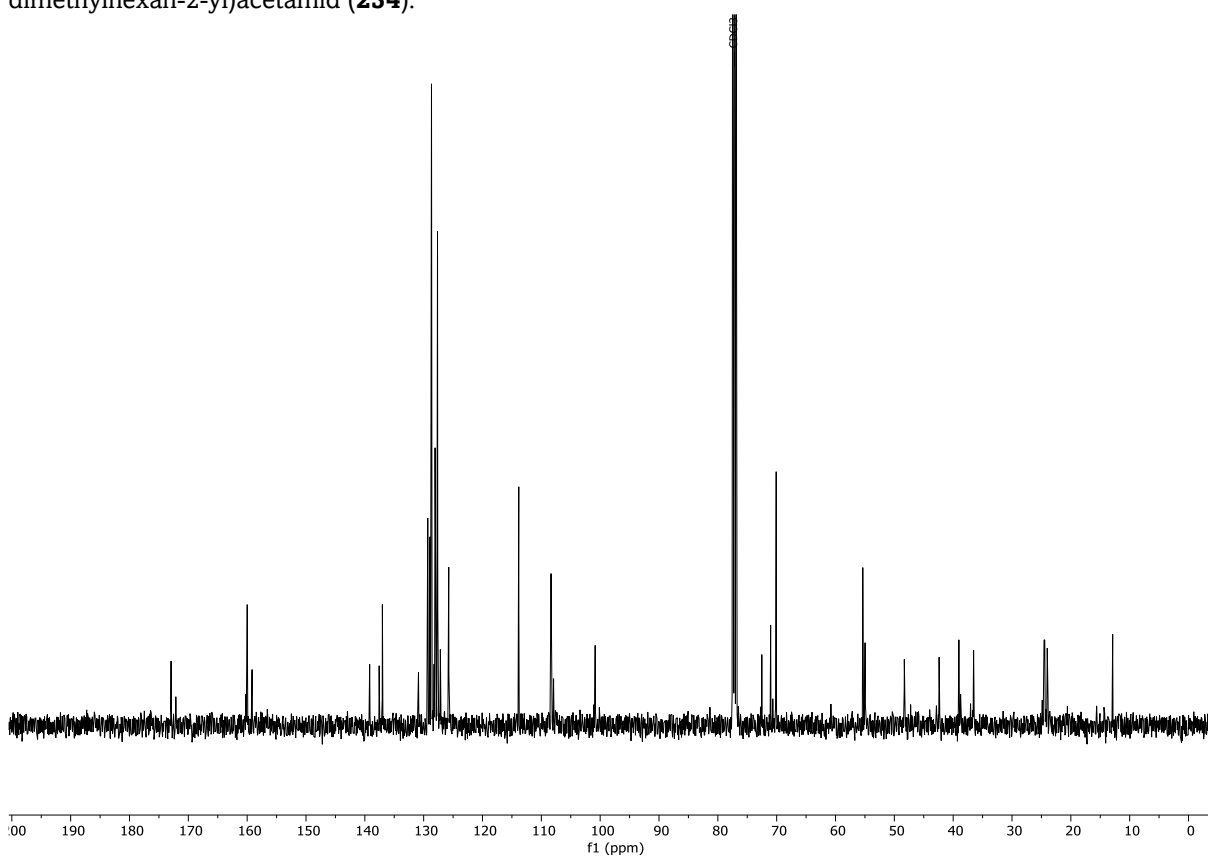
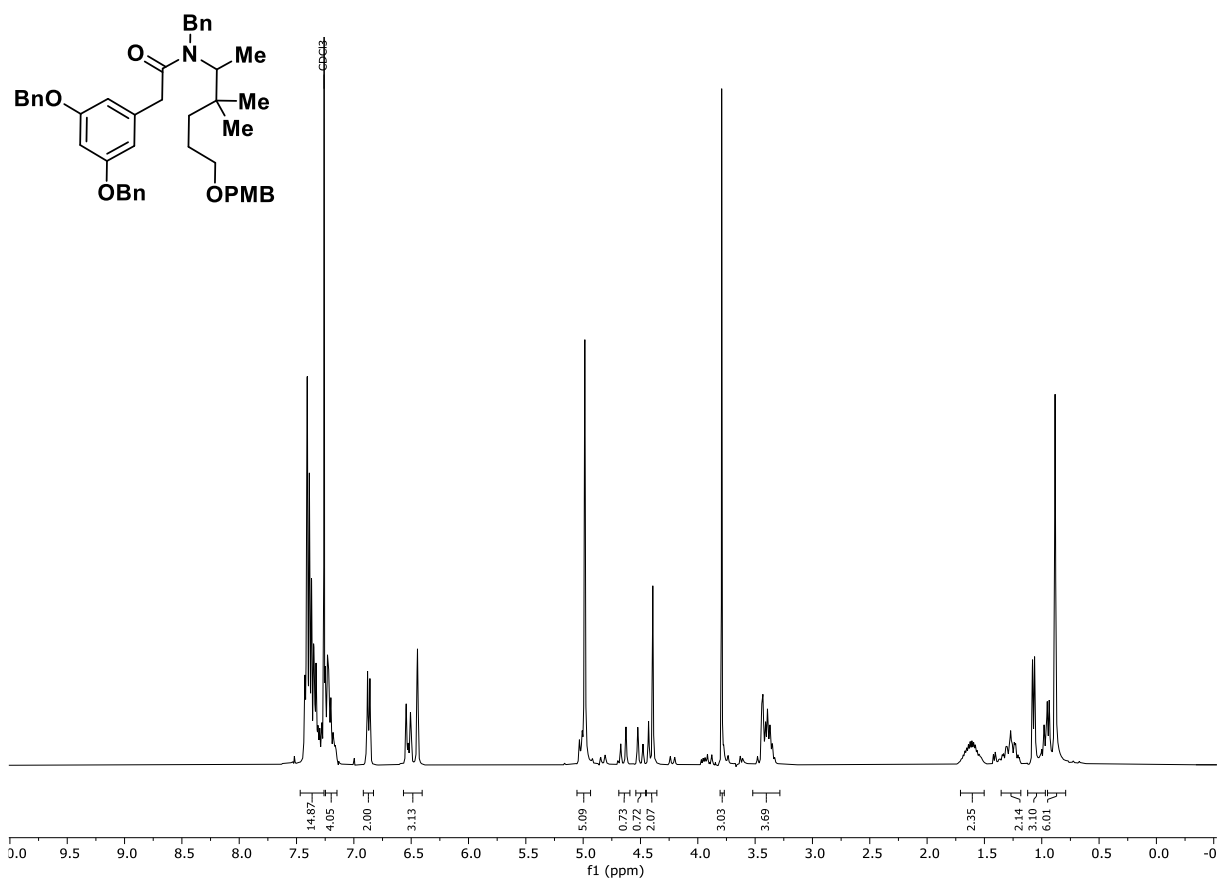
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *(E)*-7-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetamid)-2,6,6-trimethyloct-2-encarbon-säure (**229**).

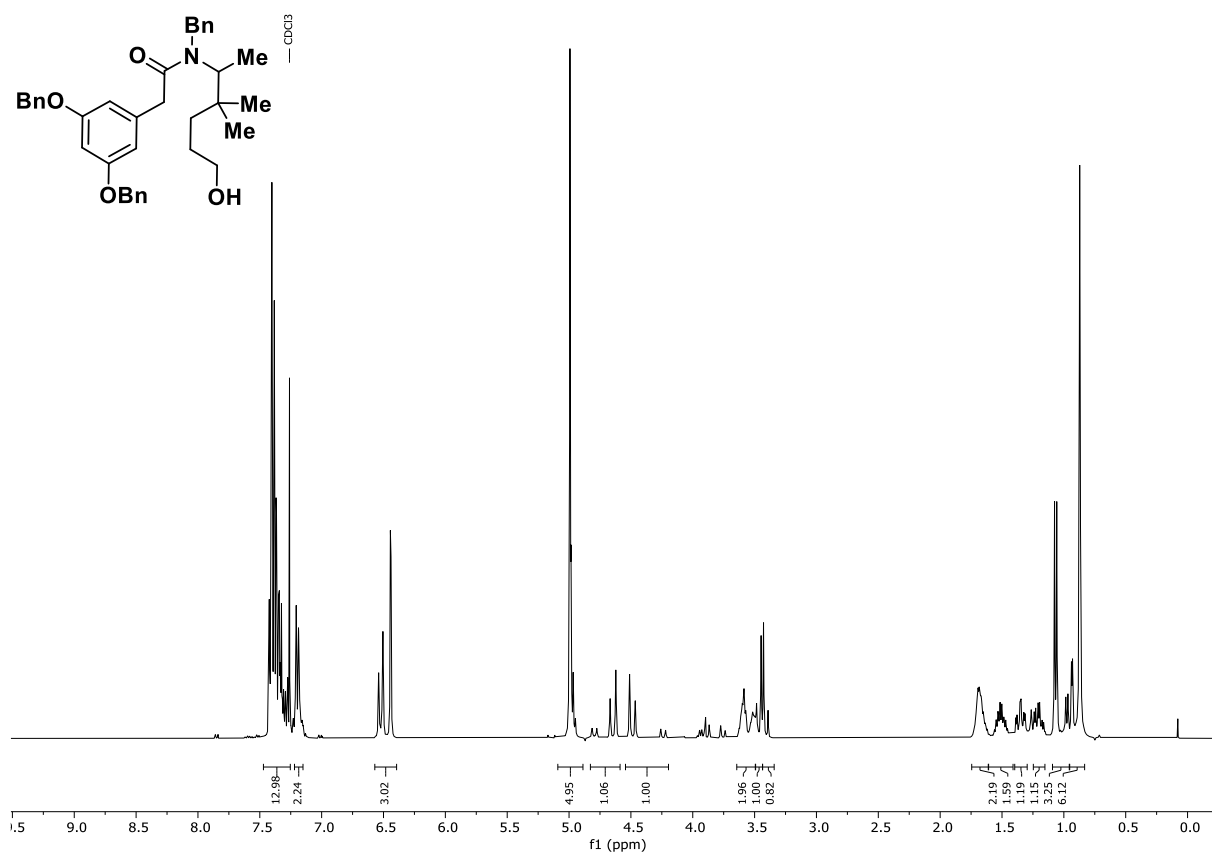


<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN): (*E*)-7-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2,2,2-trifluoroacetyl)phenyl)acetamido)-2,6,6-trimethyloct-2-encarbonsäure (**232**).

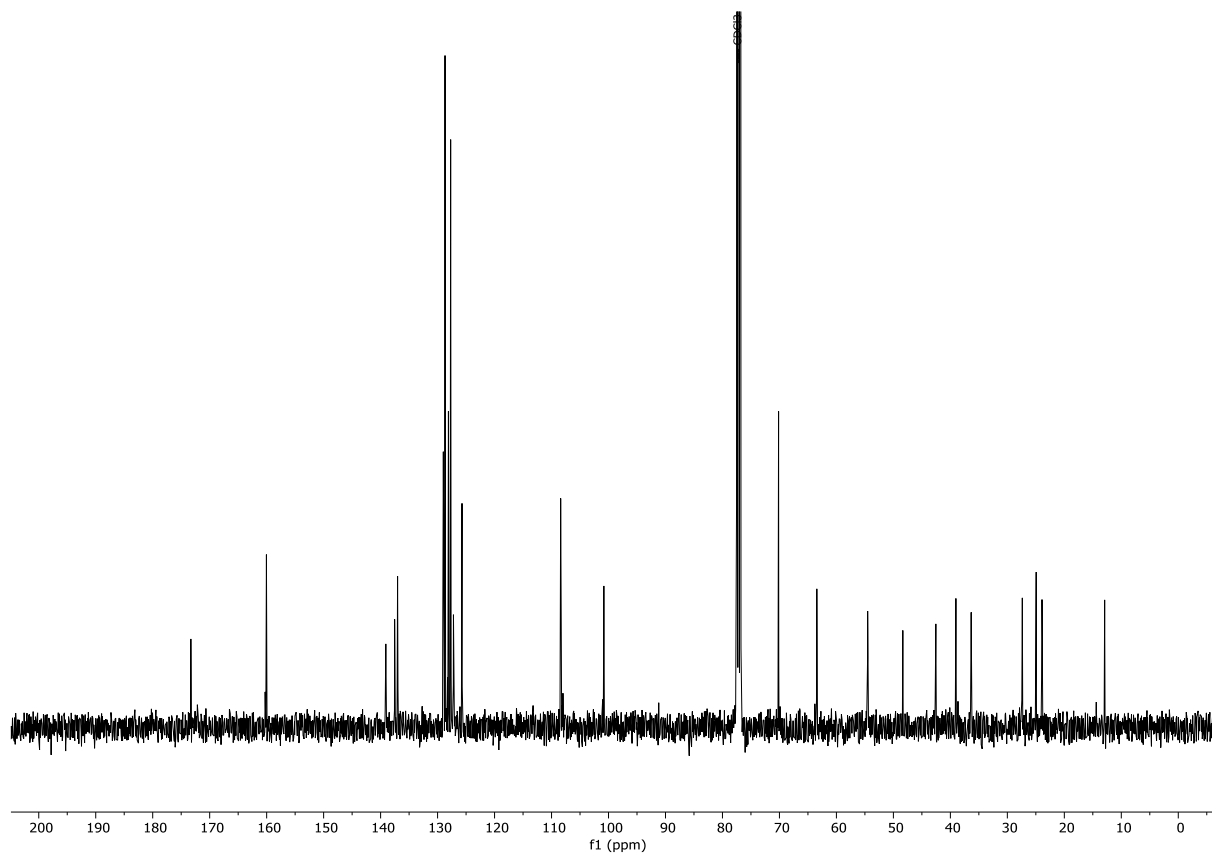




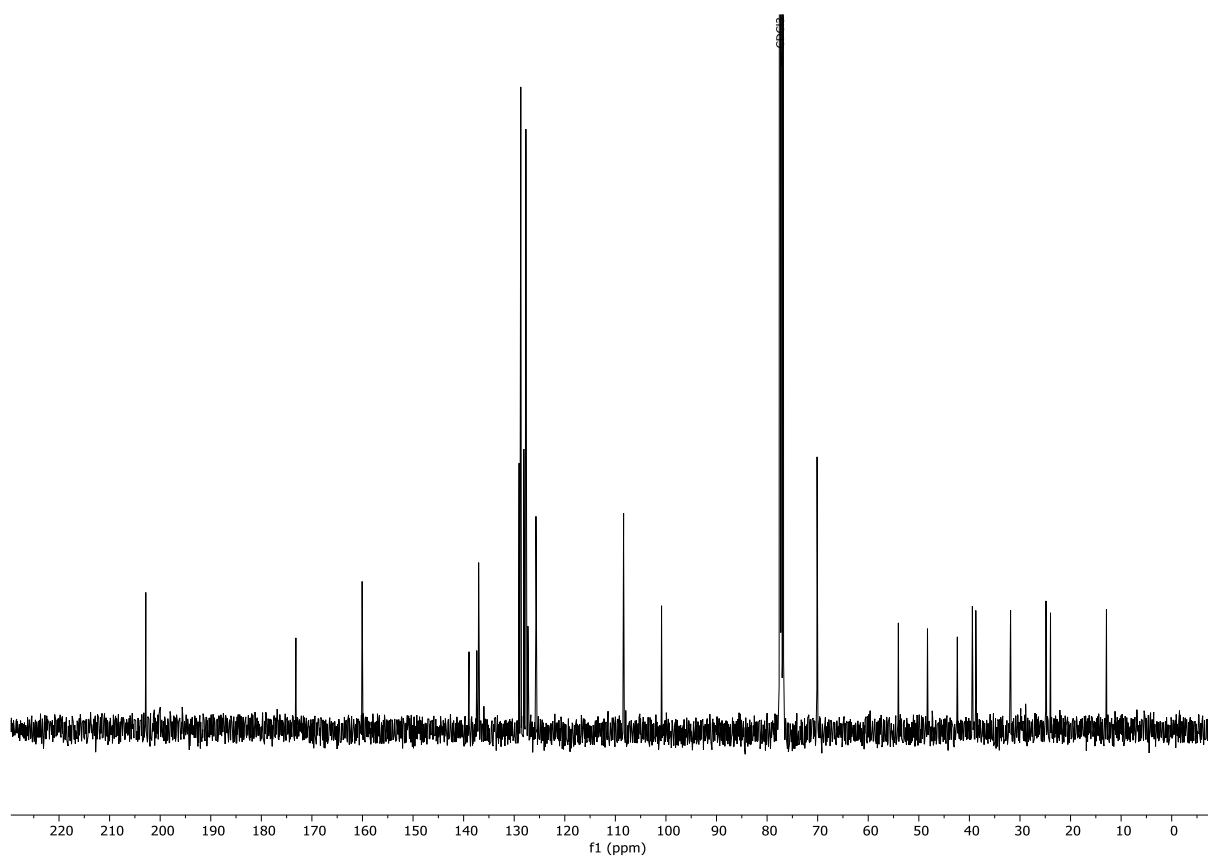
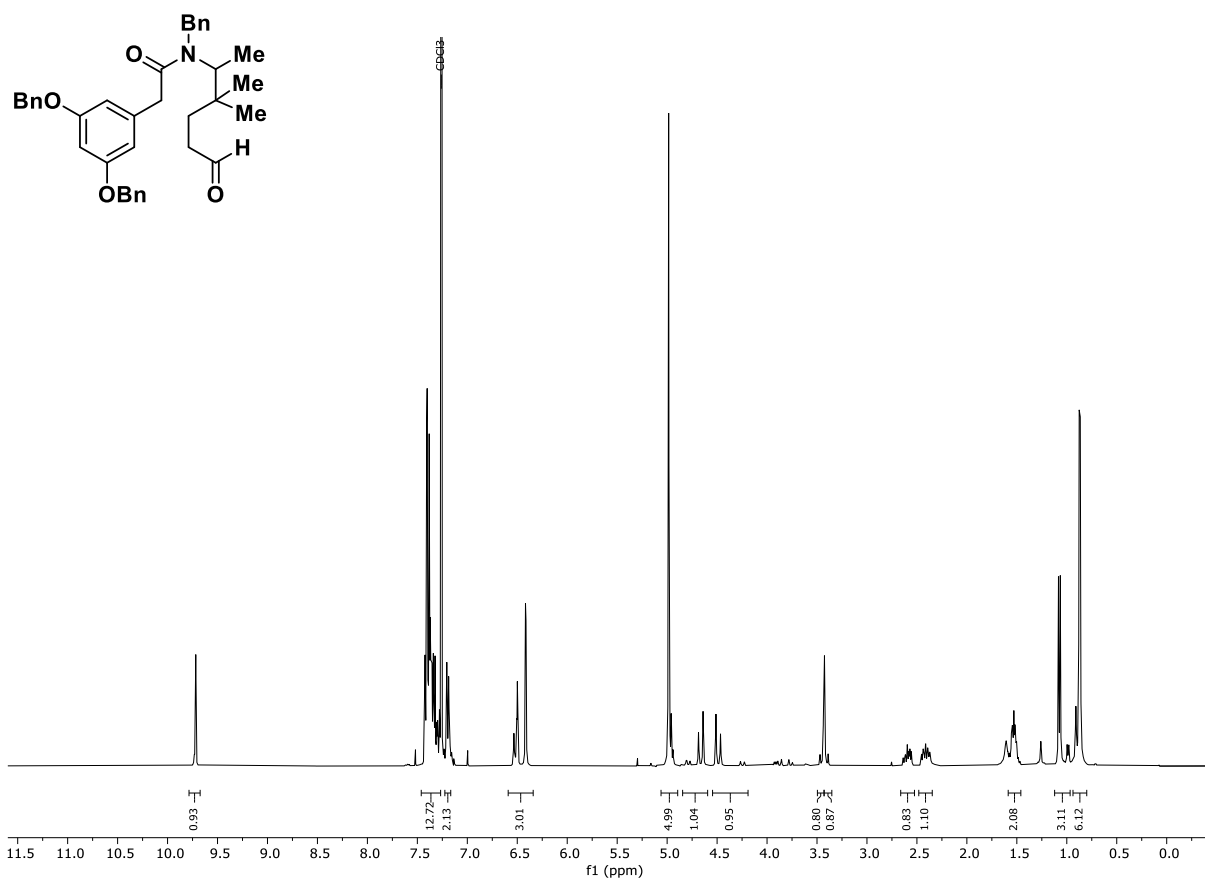


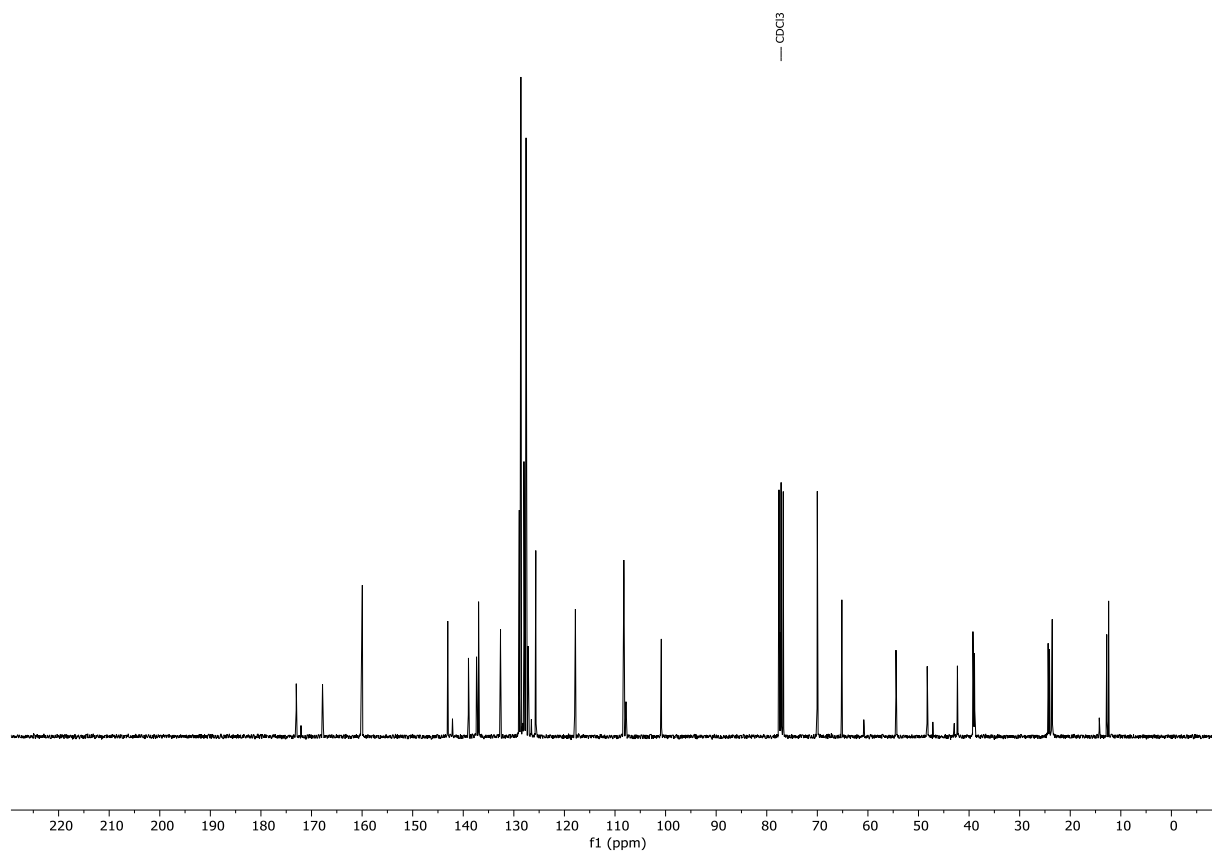
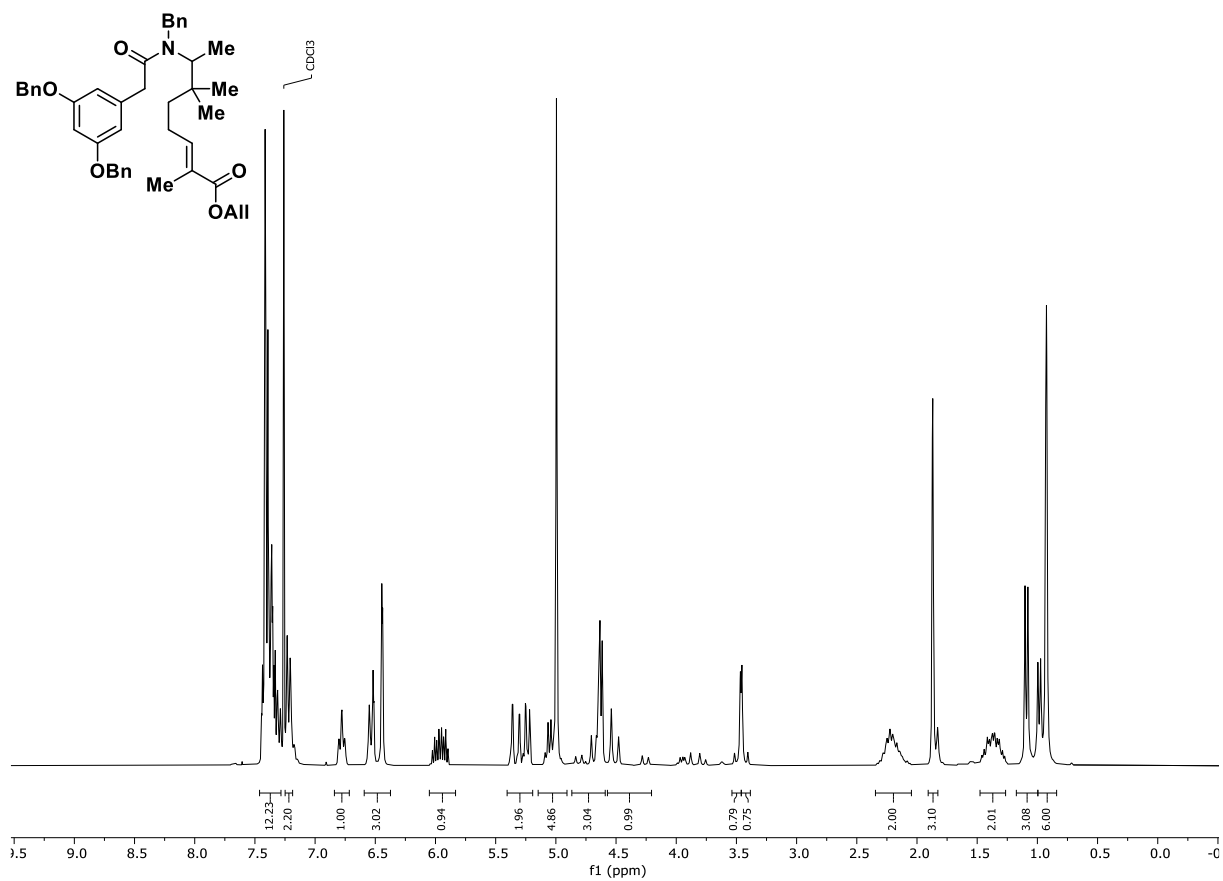


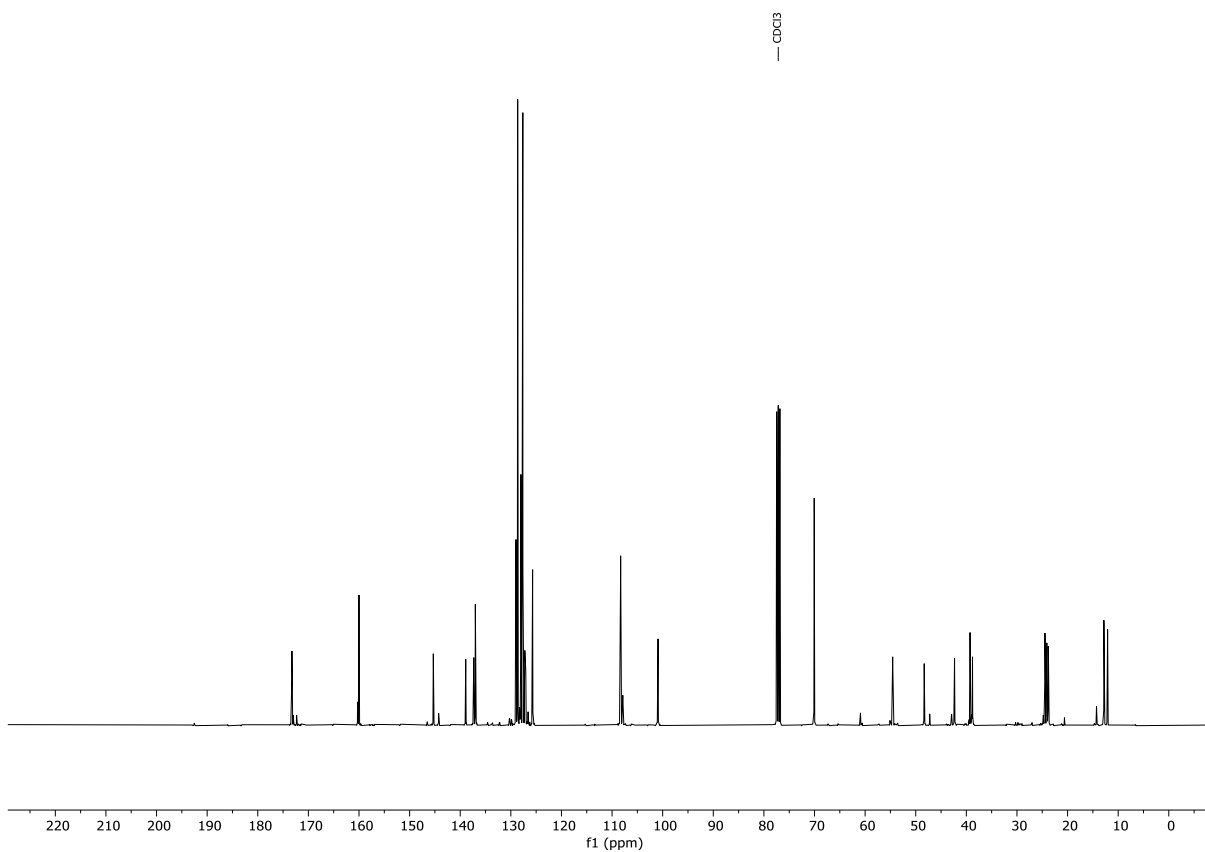
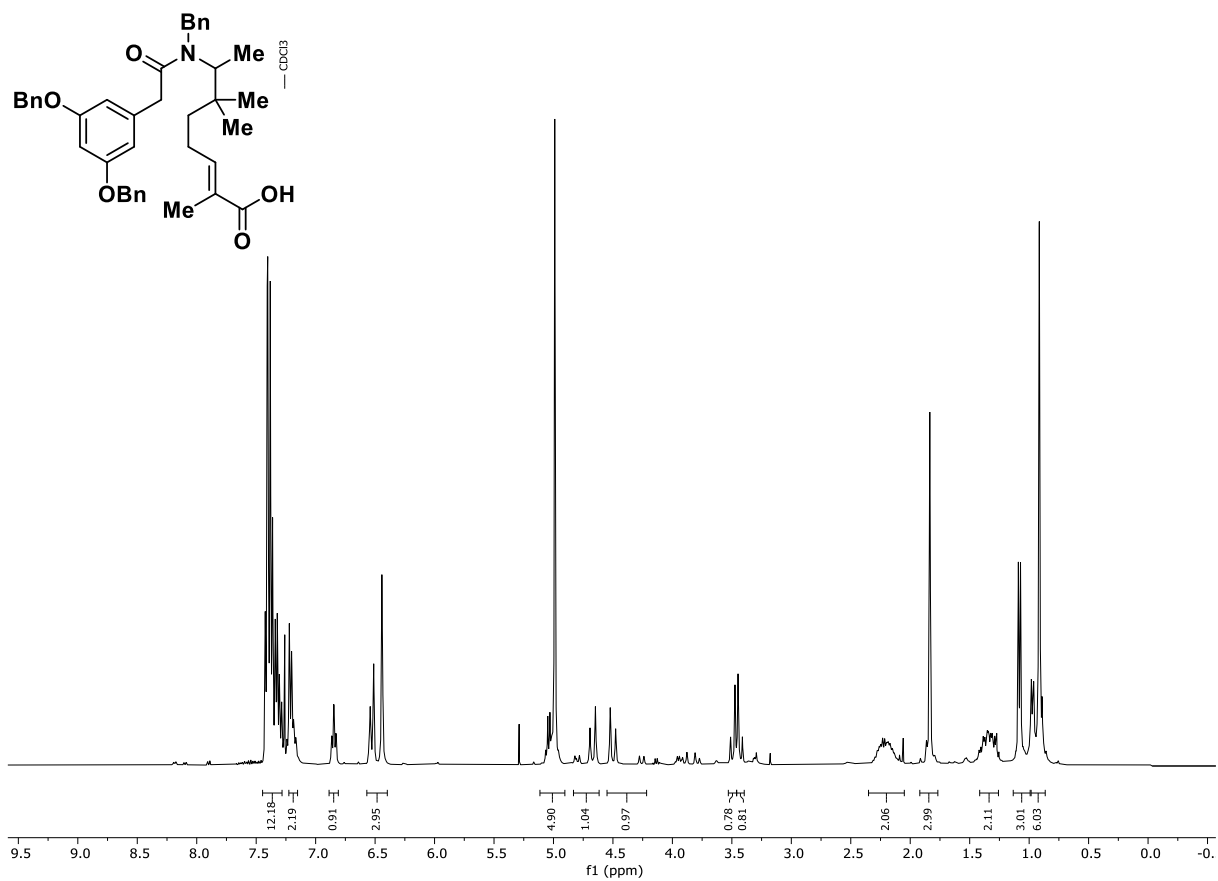
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *N*-Benzyl-2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)-*N*-(6-hydroxy-3,3-dimethylhexan-2-yl)acetamid.

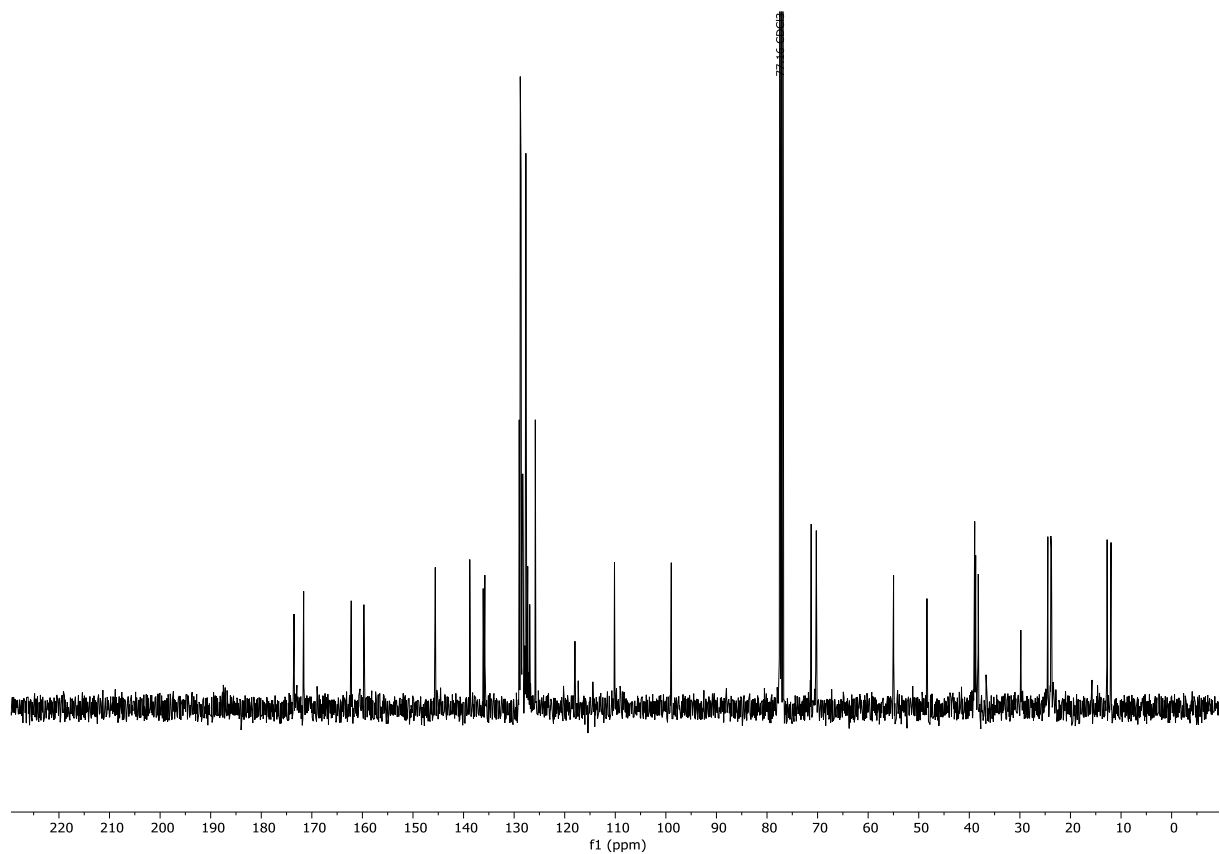
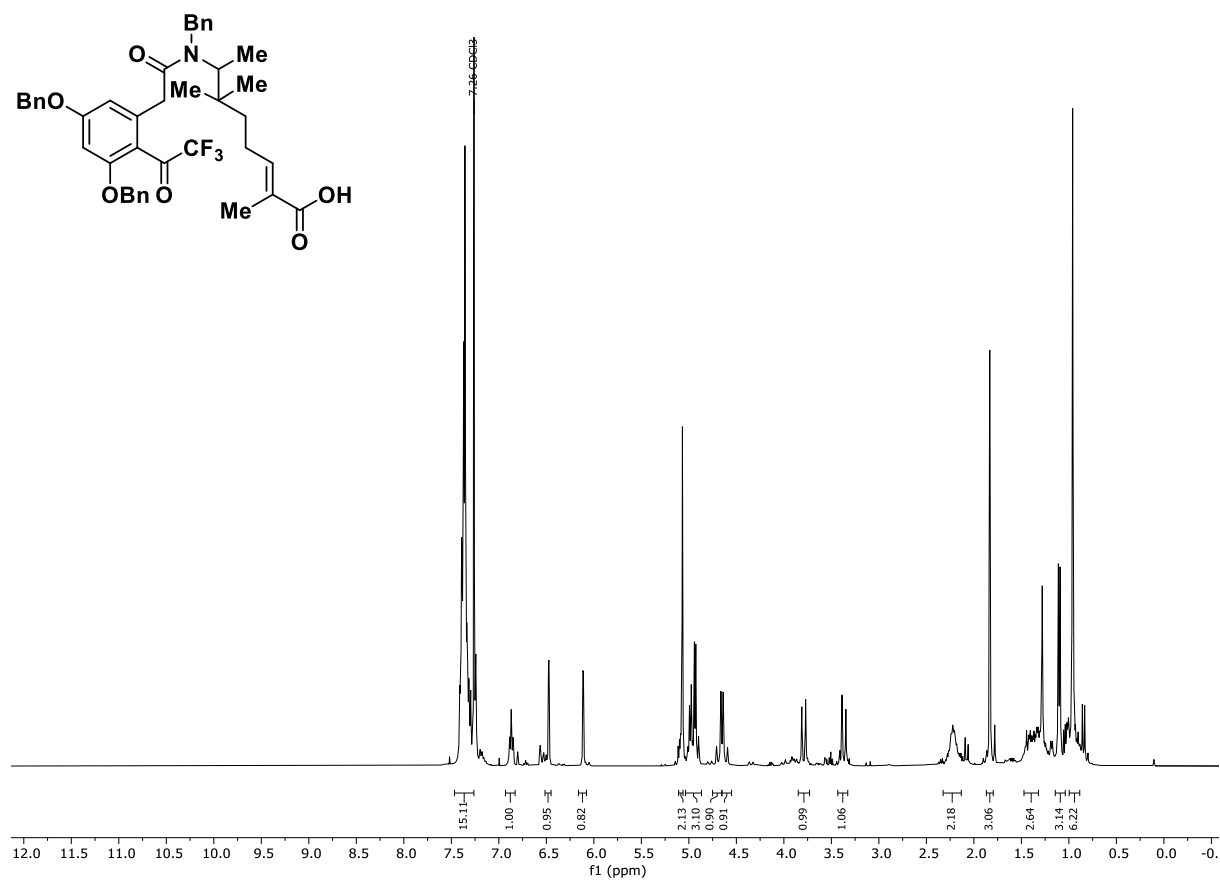


<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): *N*-Benzyl-2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)-*N*-(6-hydroxy-3,3-dimethylhexan-2-yl)acetamid.

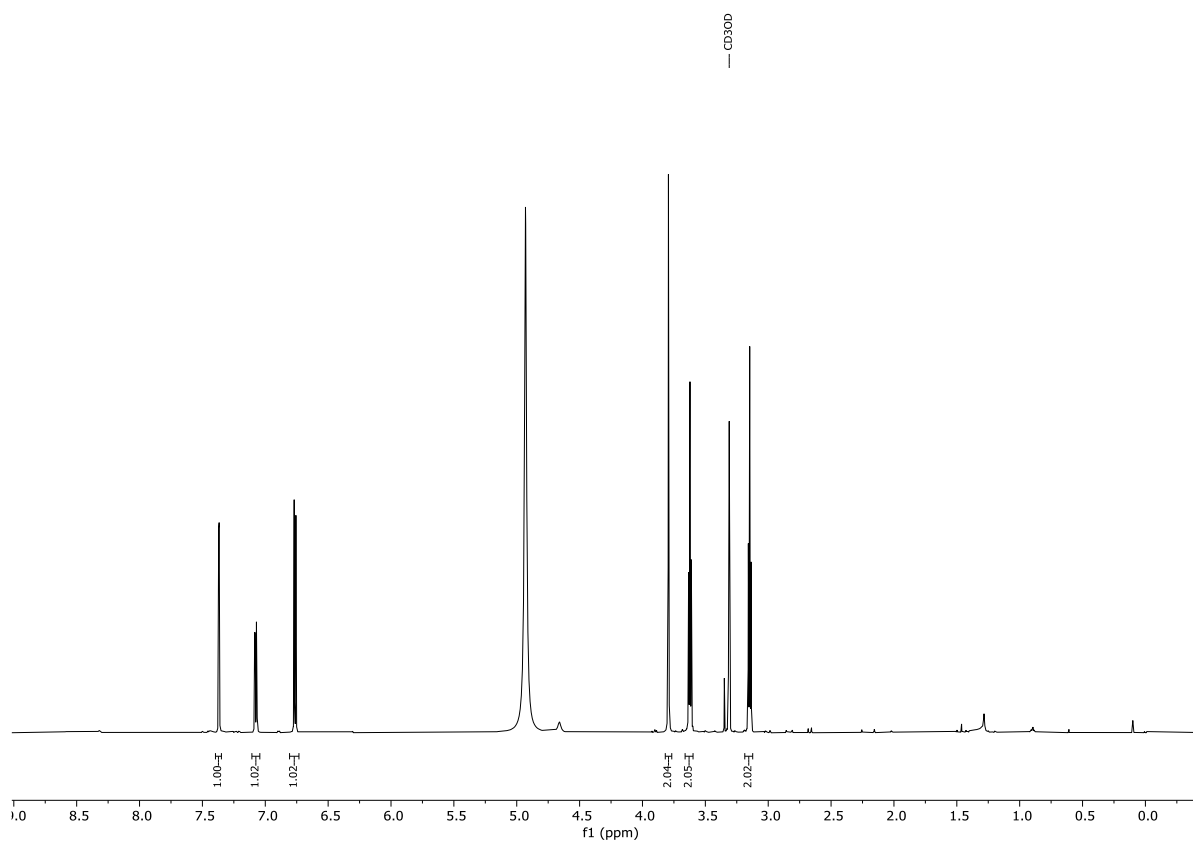




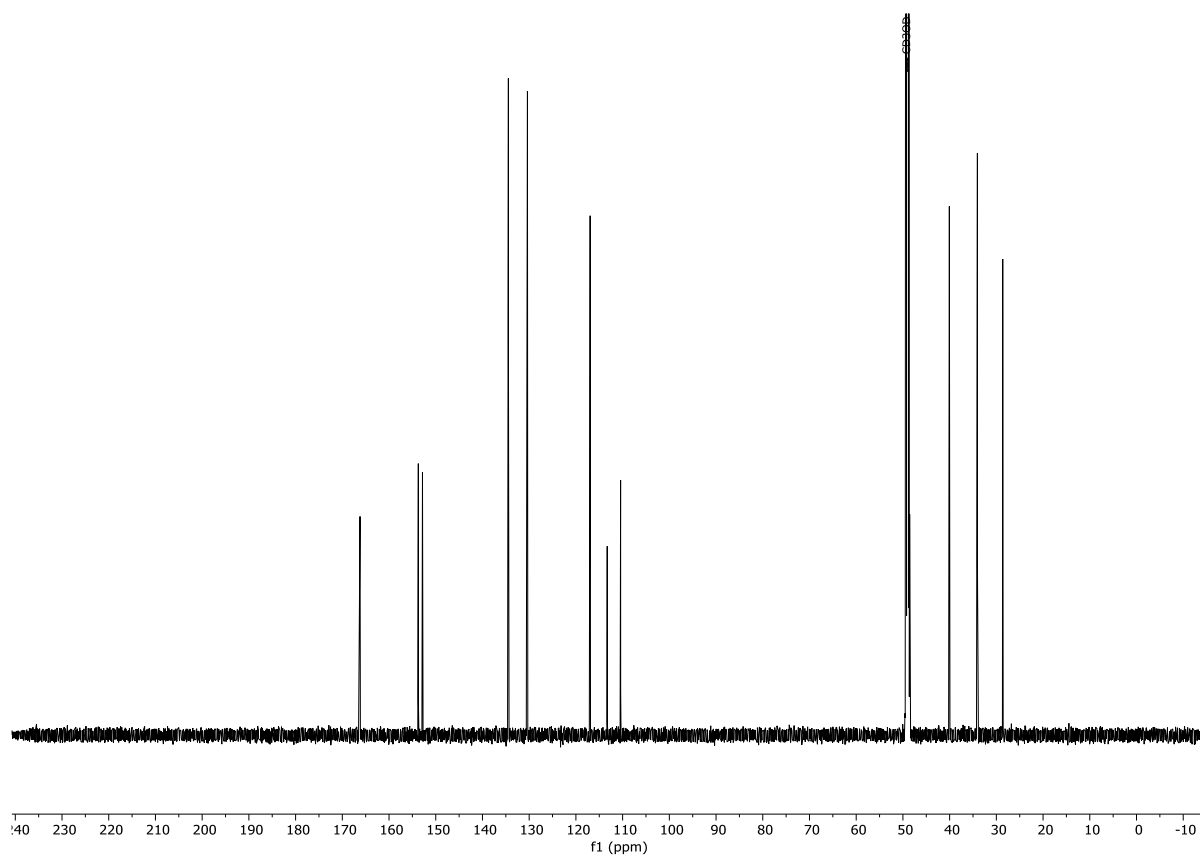




## 7.3.8 Spektren zu Kapitel 3.3.1



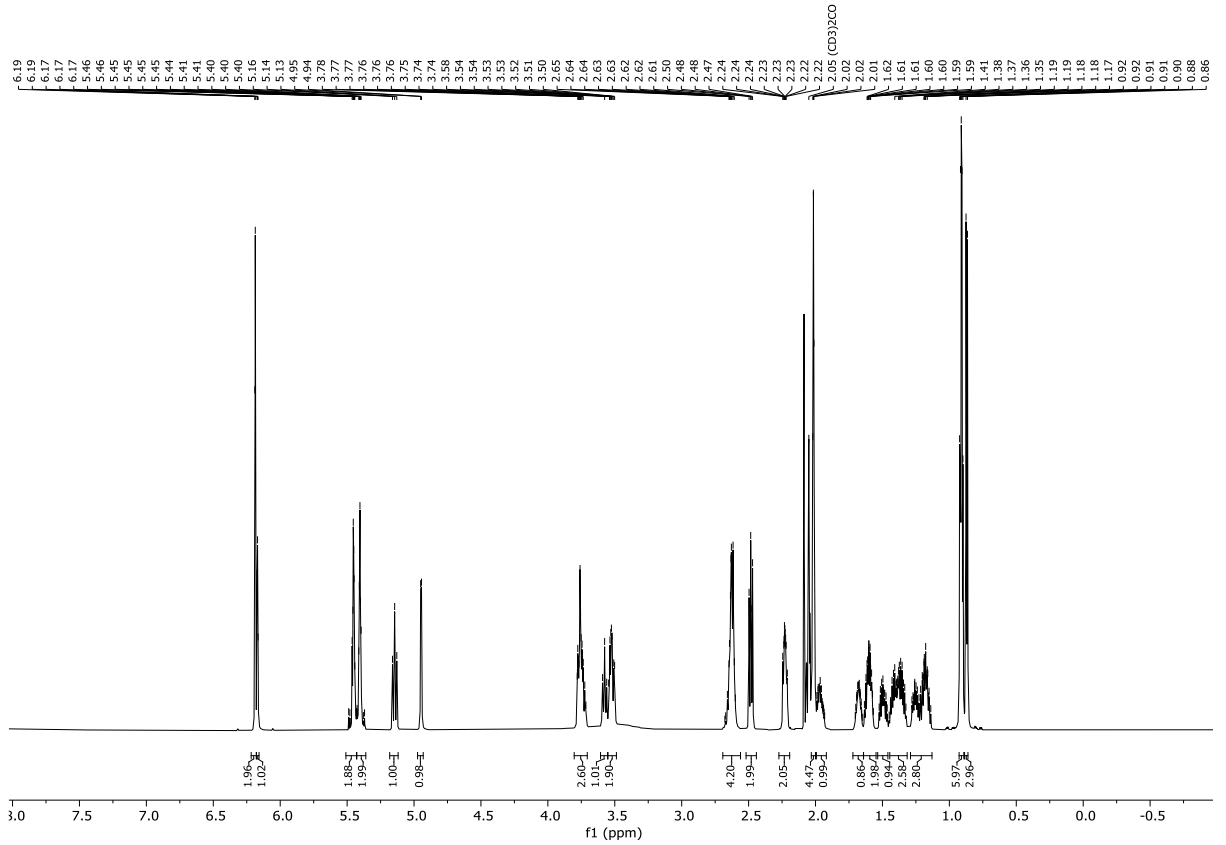
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): Psammaplin B (**245**).



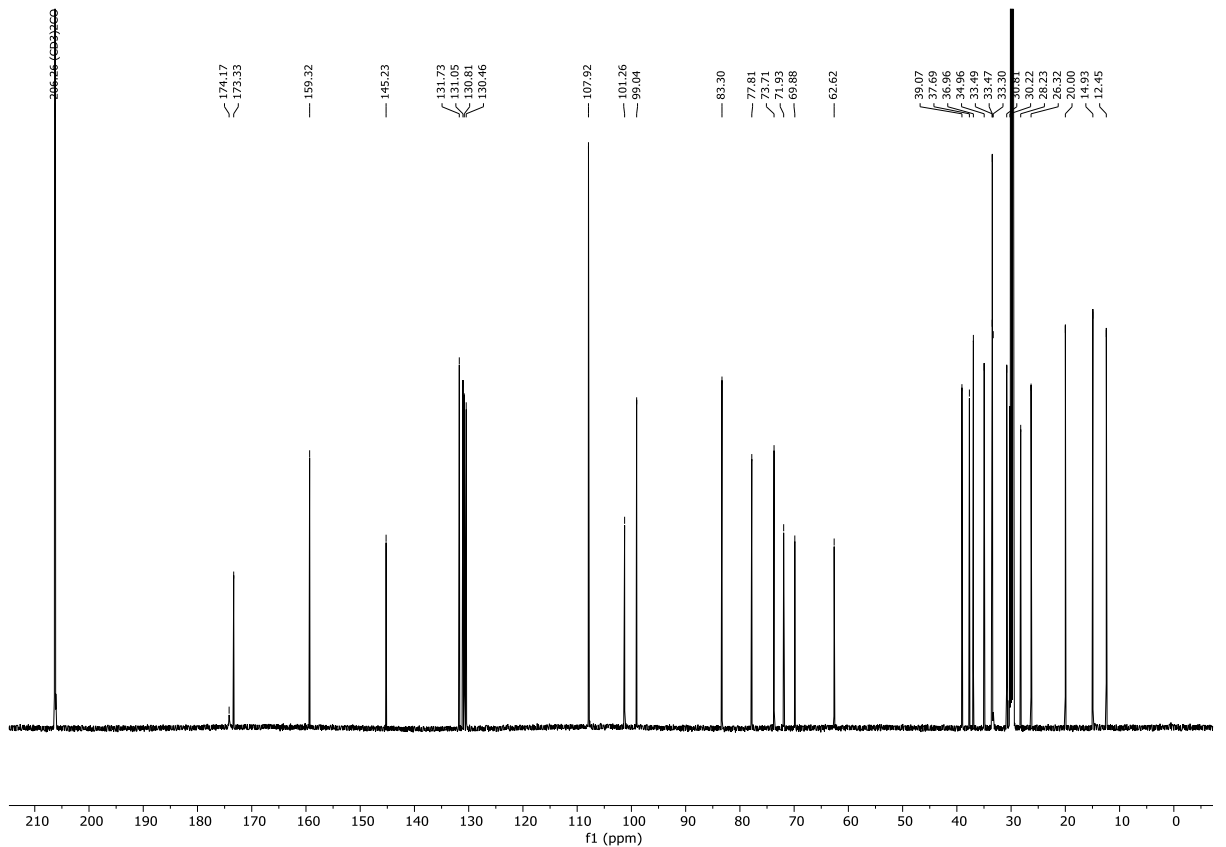
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): Psammaplin B (**245**).



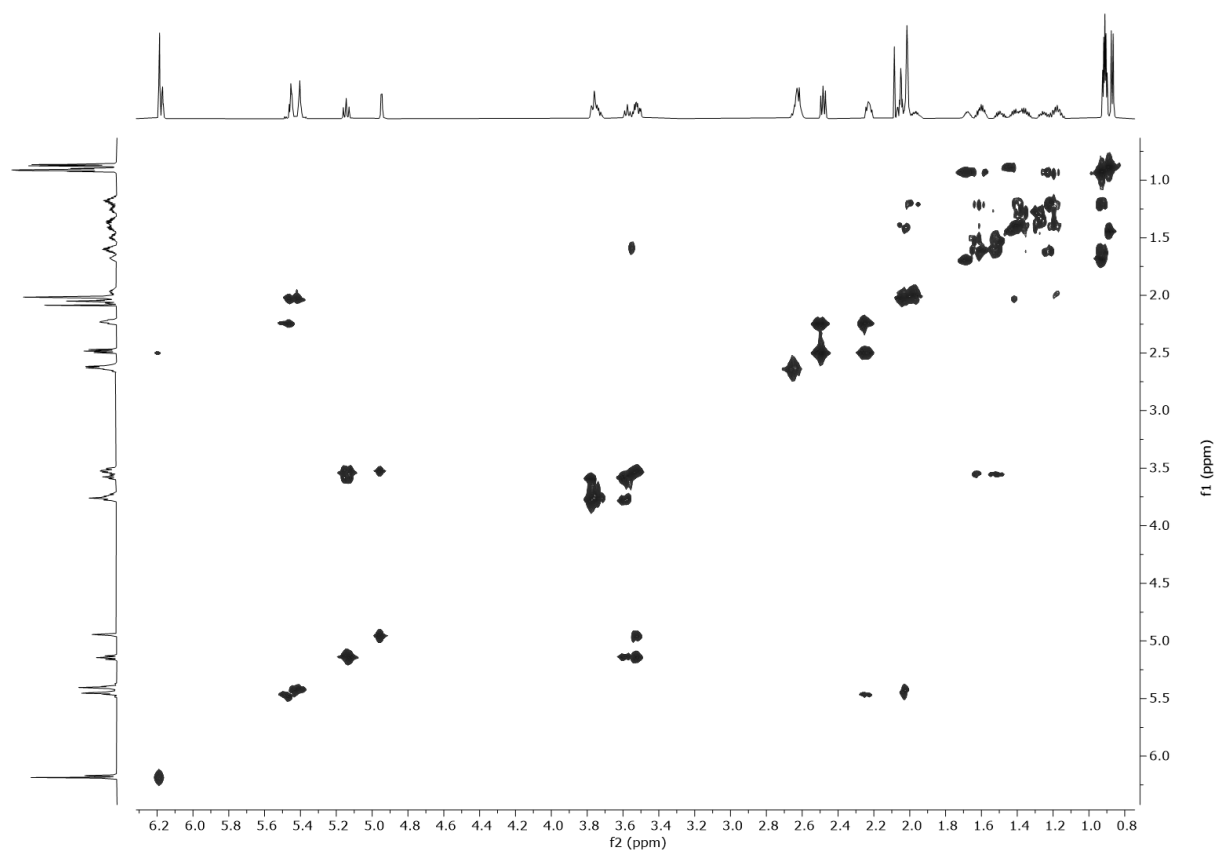
7.3.9 Spektren der identifizierten Naturstoffe



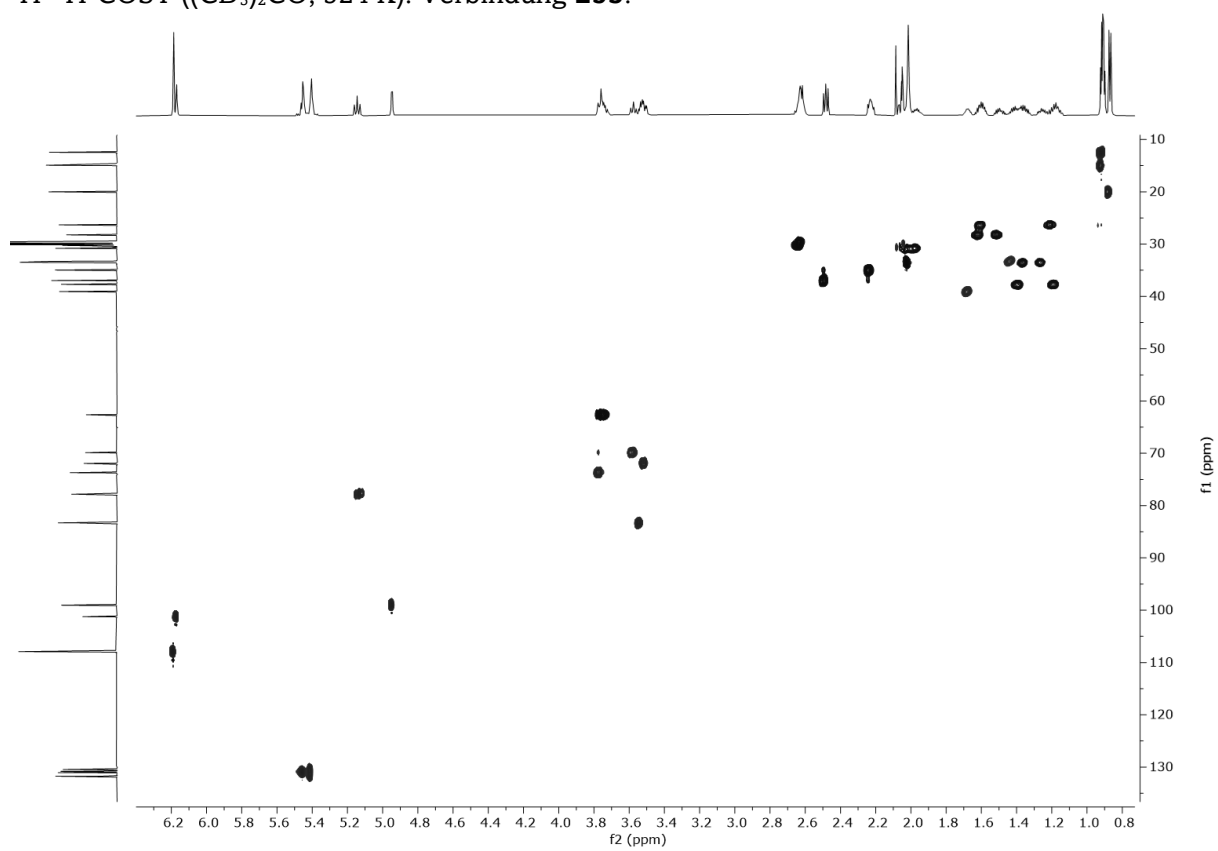
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 324 K): Verbindung **253**.



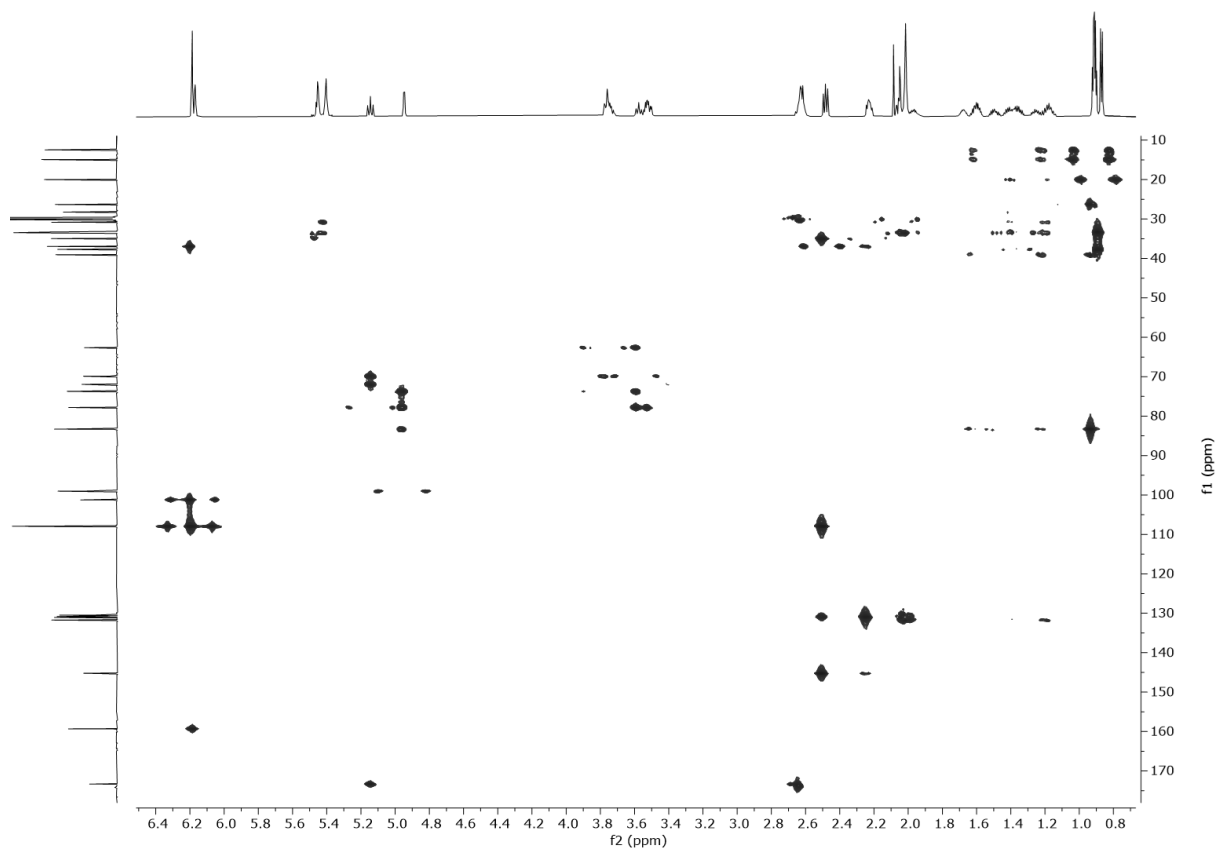
<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 324 K): Verbindung **253**.



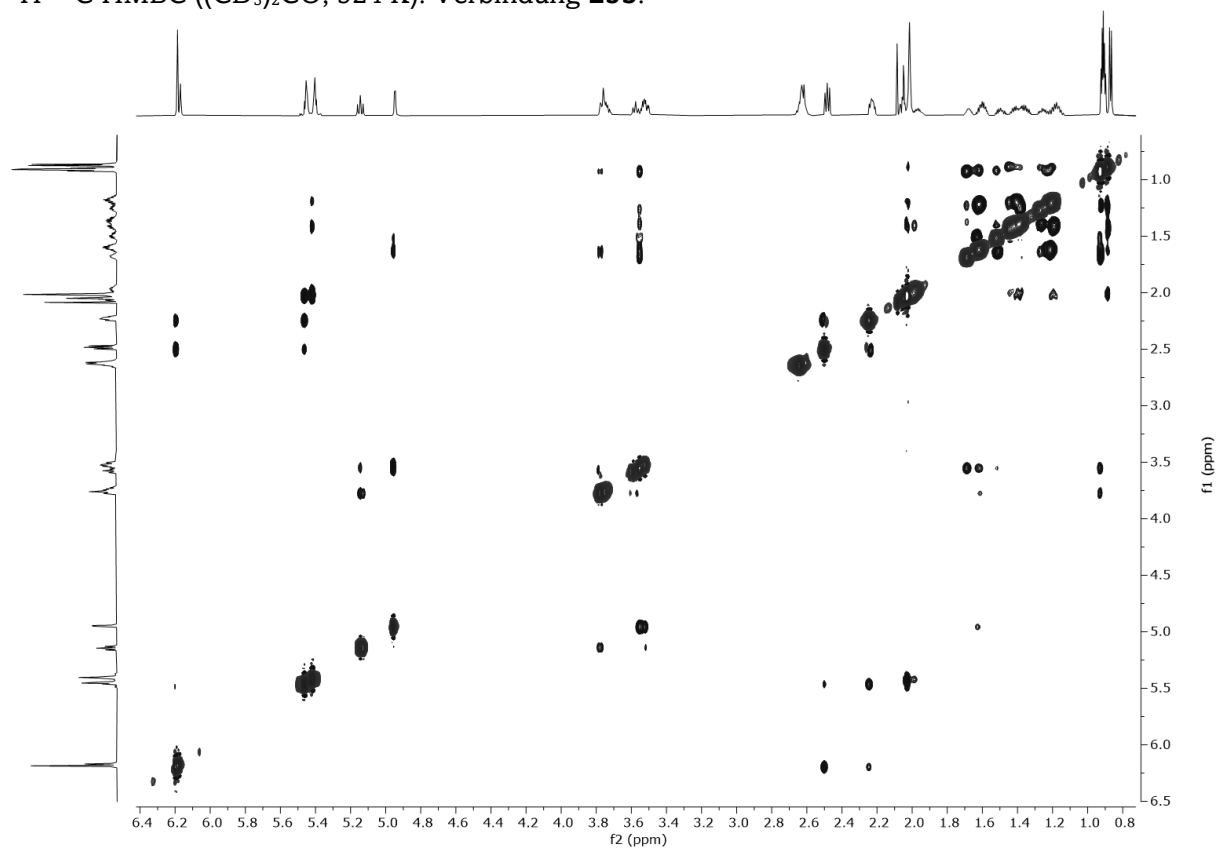
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 324 K): Verbindung **253**.



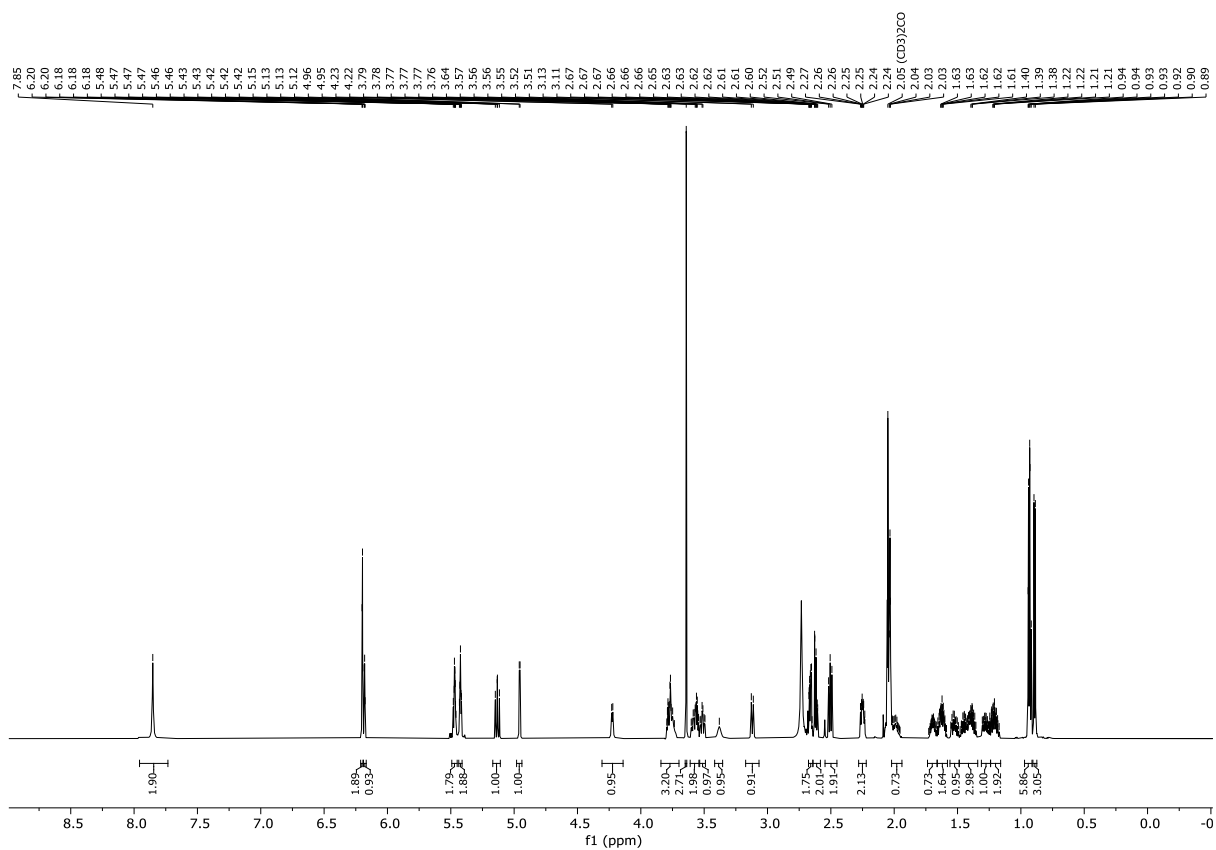
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 324 K): Verbindung **253**.



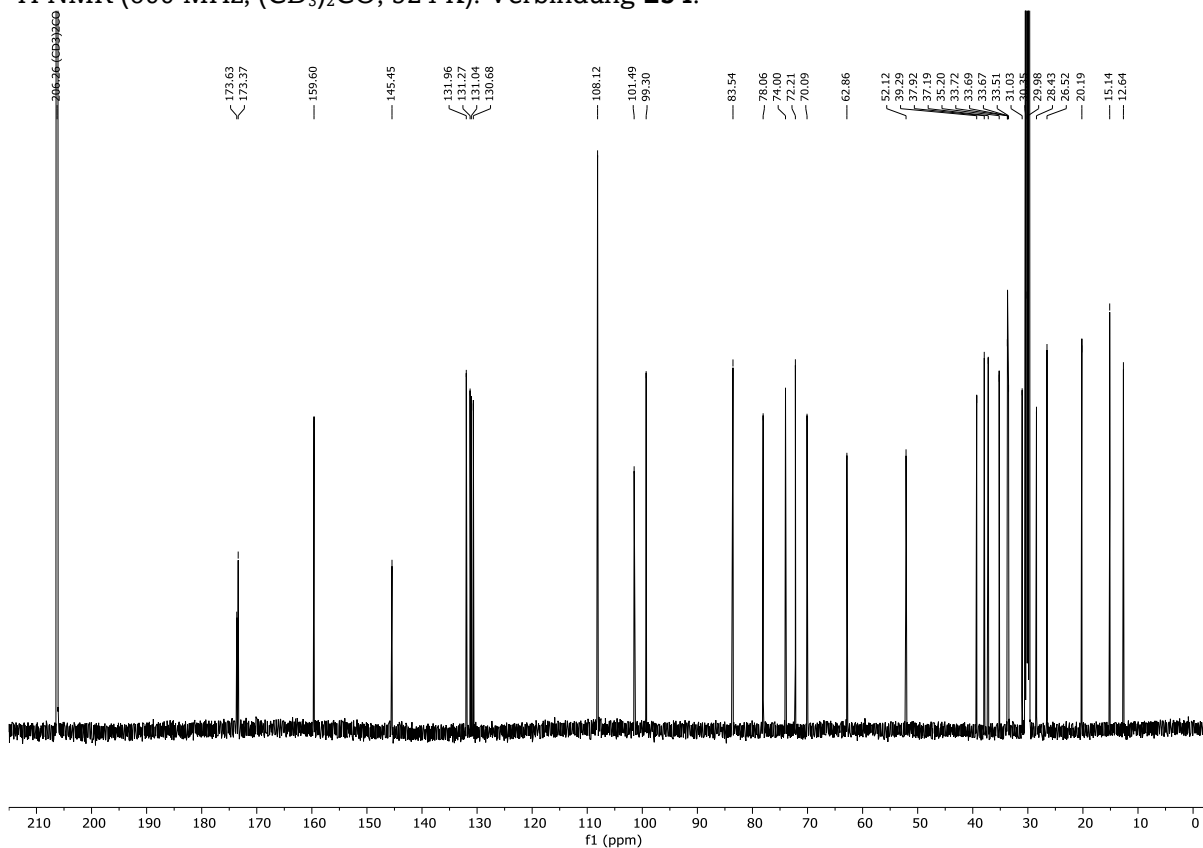
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 324 K): Verbindung **253**.



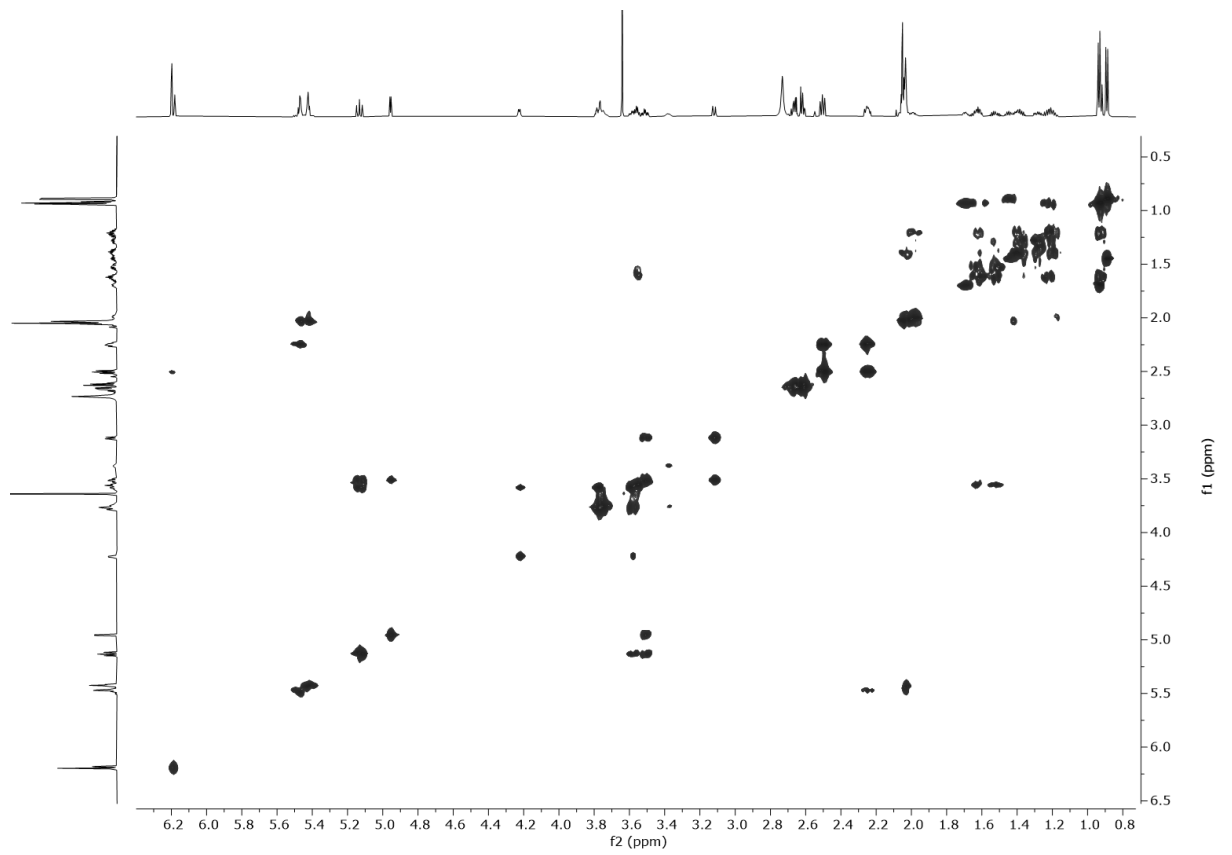
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 324 K): Verbindung **253**.



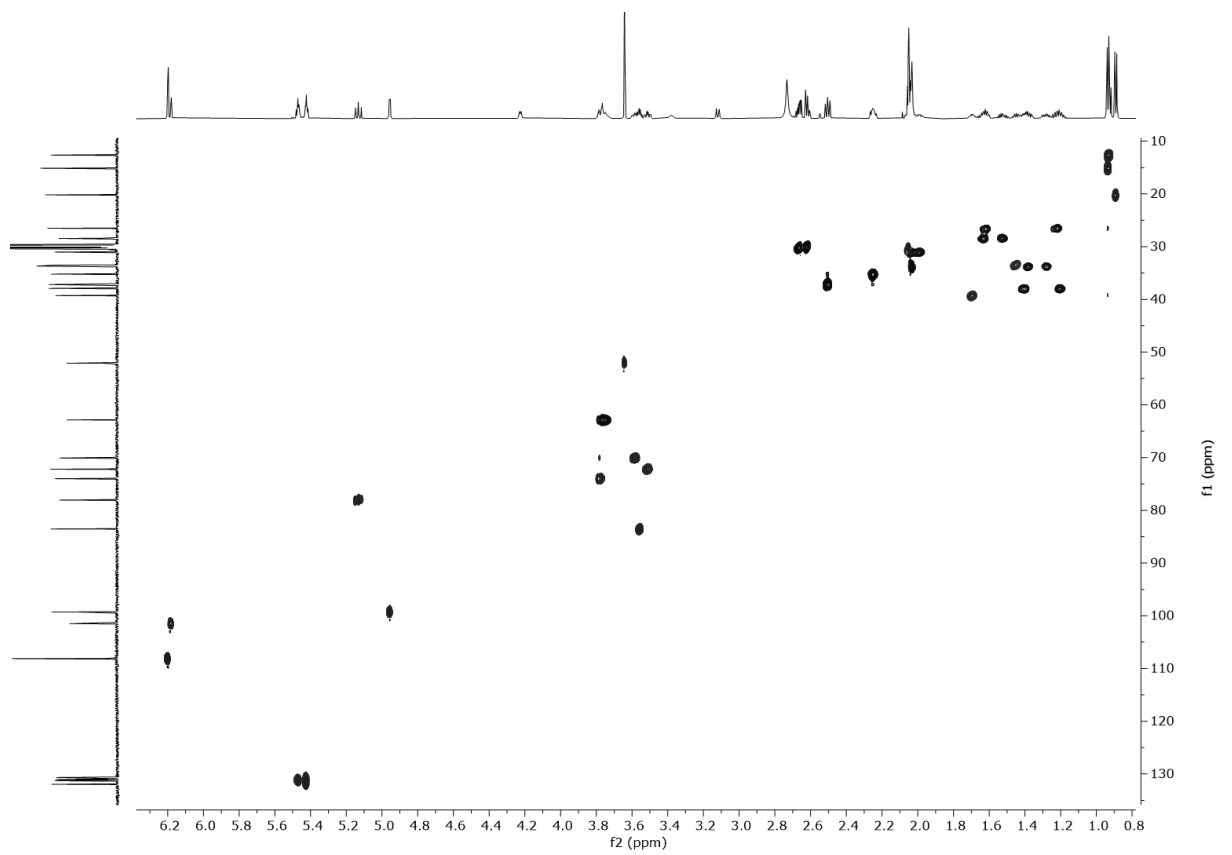
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 324 K): Verbindung **254**.



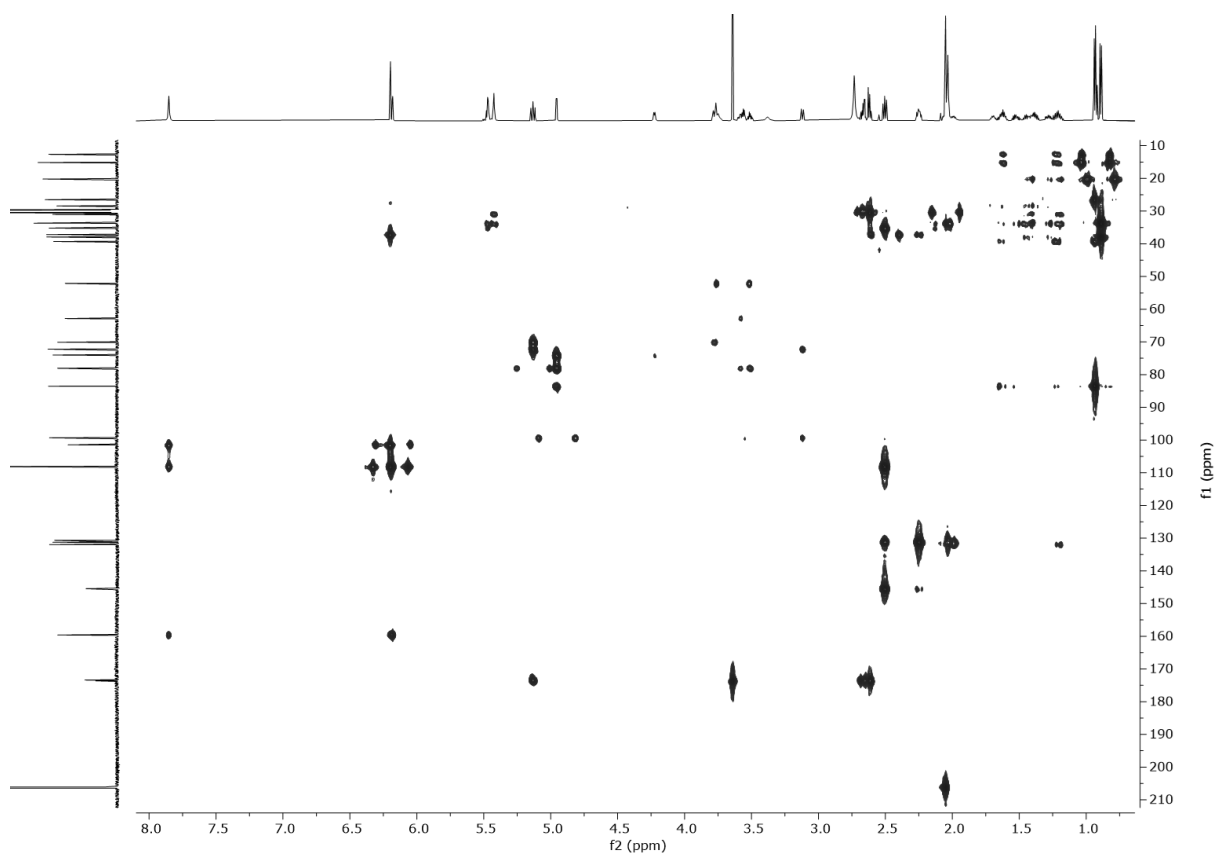
$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 324 K): Verbindung **254**.



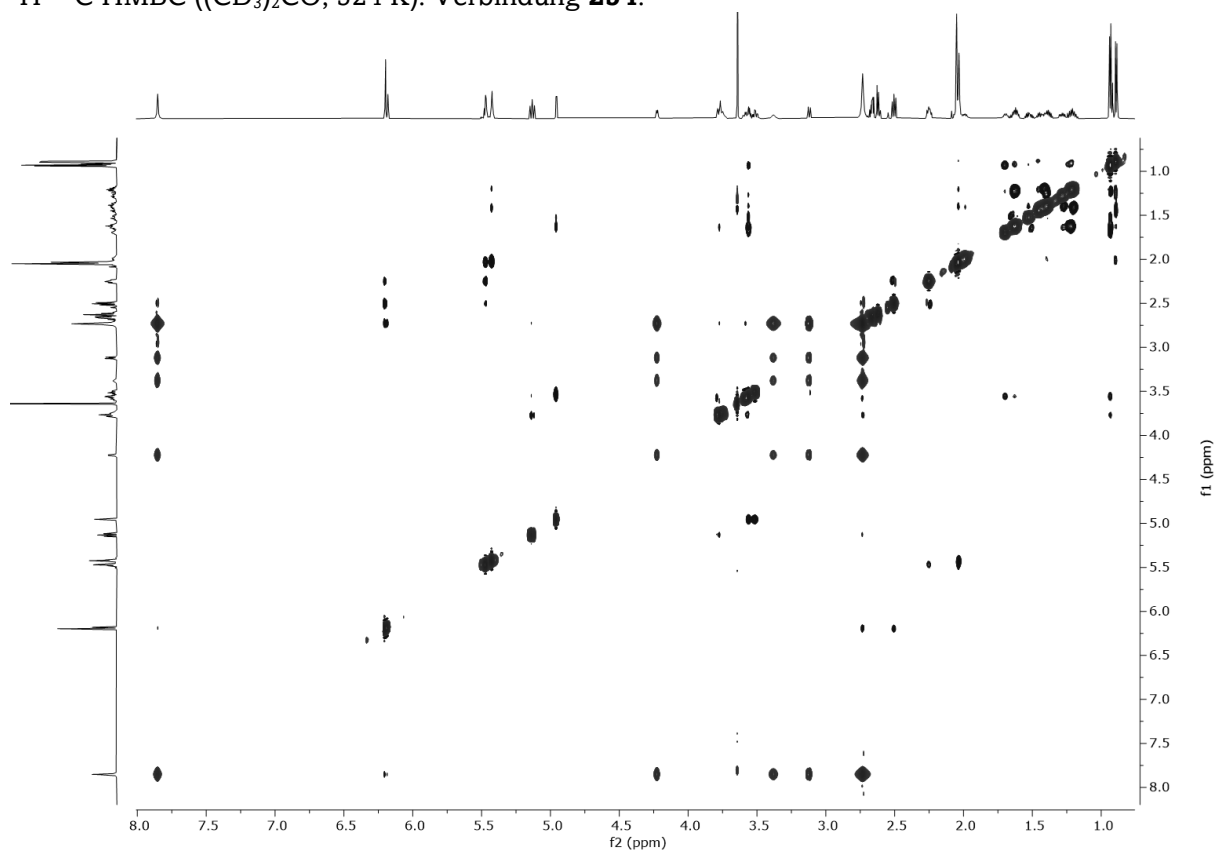
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 324 K): Verbindung **254**.



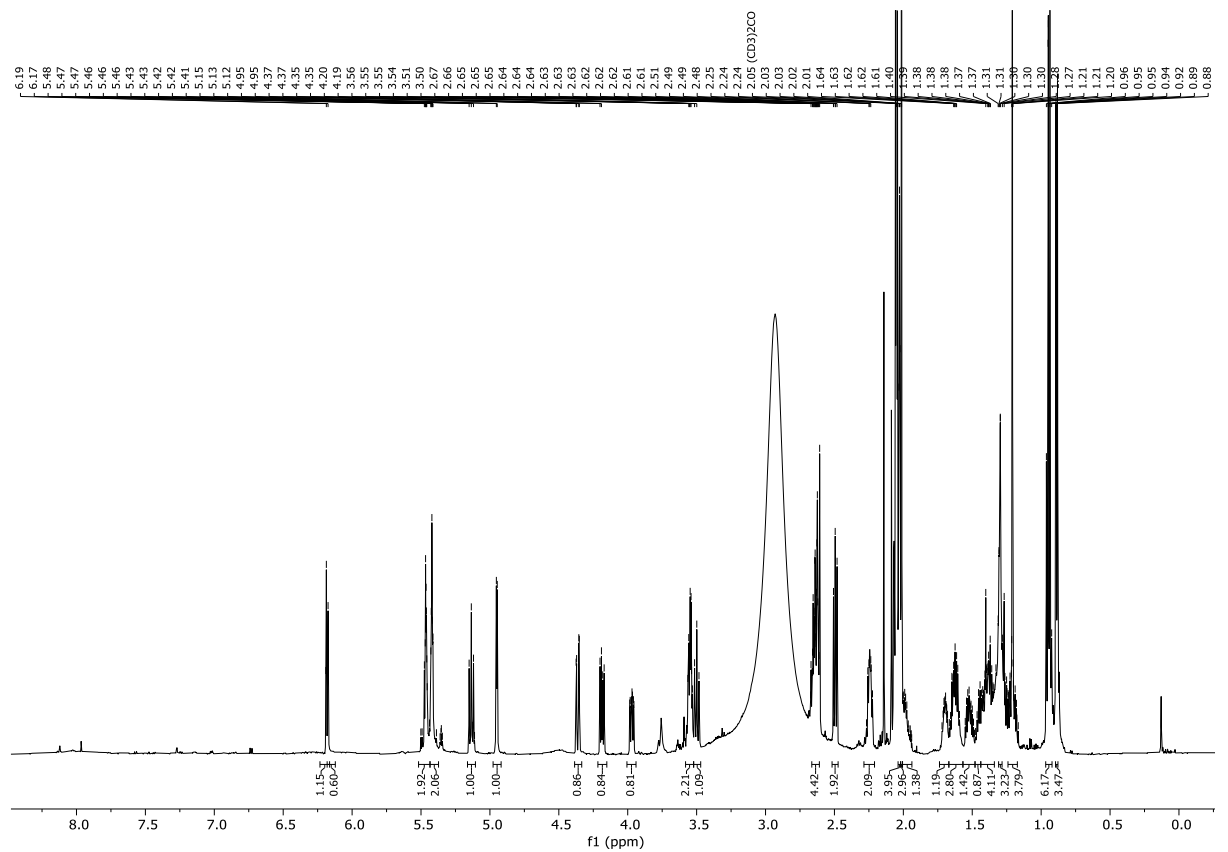
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 324 K): Verbindung **254**.



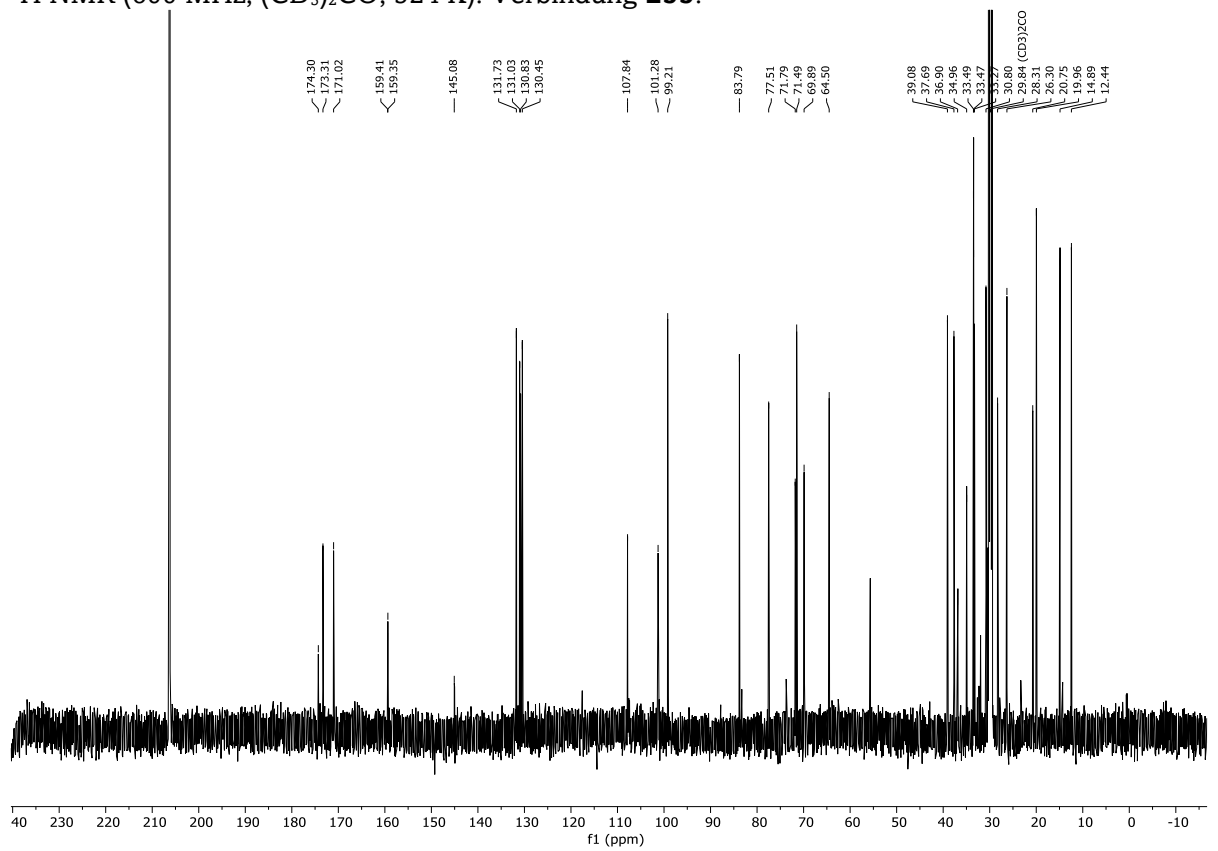
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 324 K): Verbindung **254**.



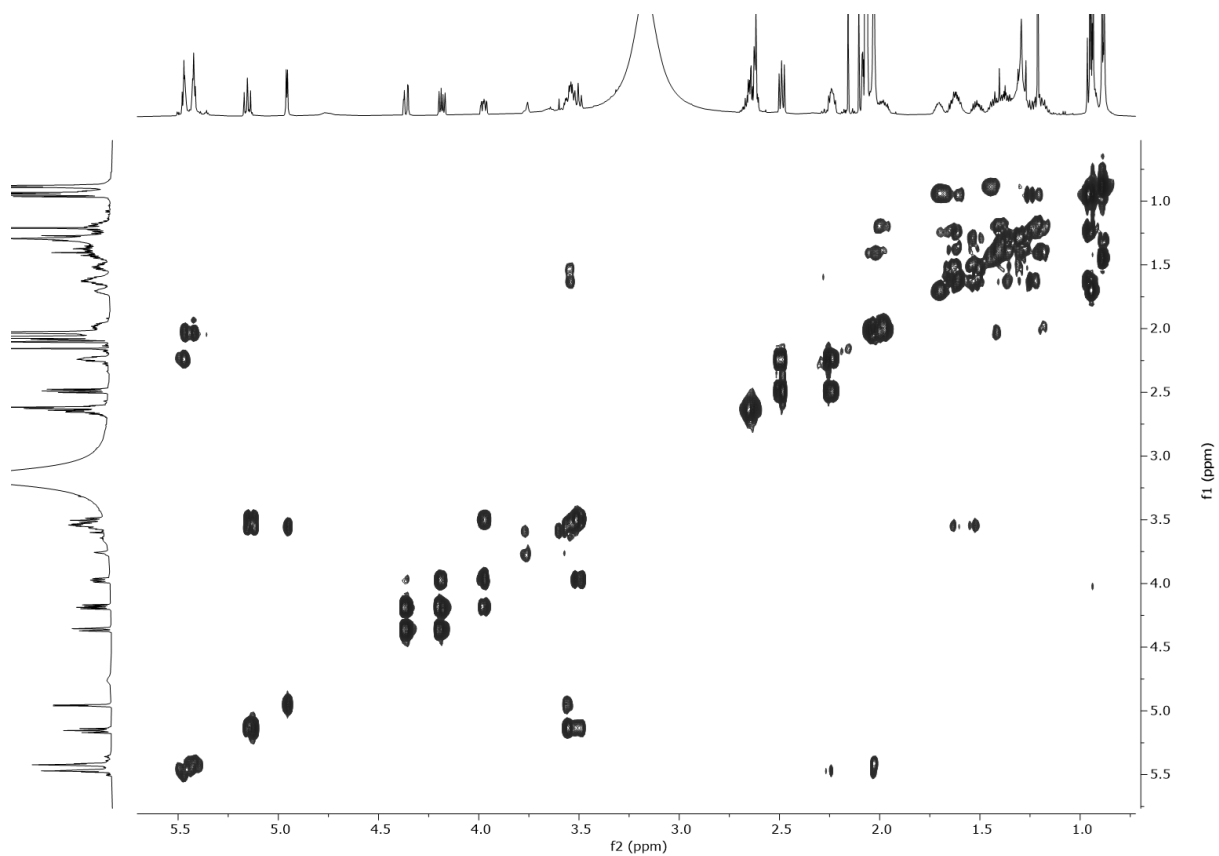
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 324 K): Verbindung **254**.



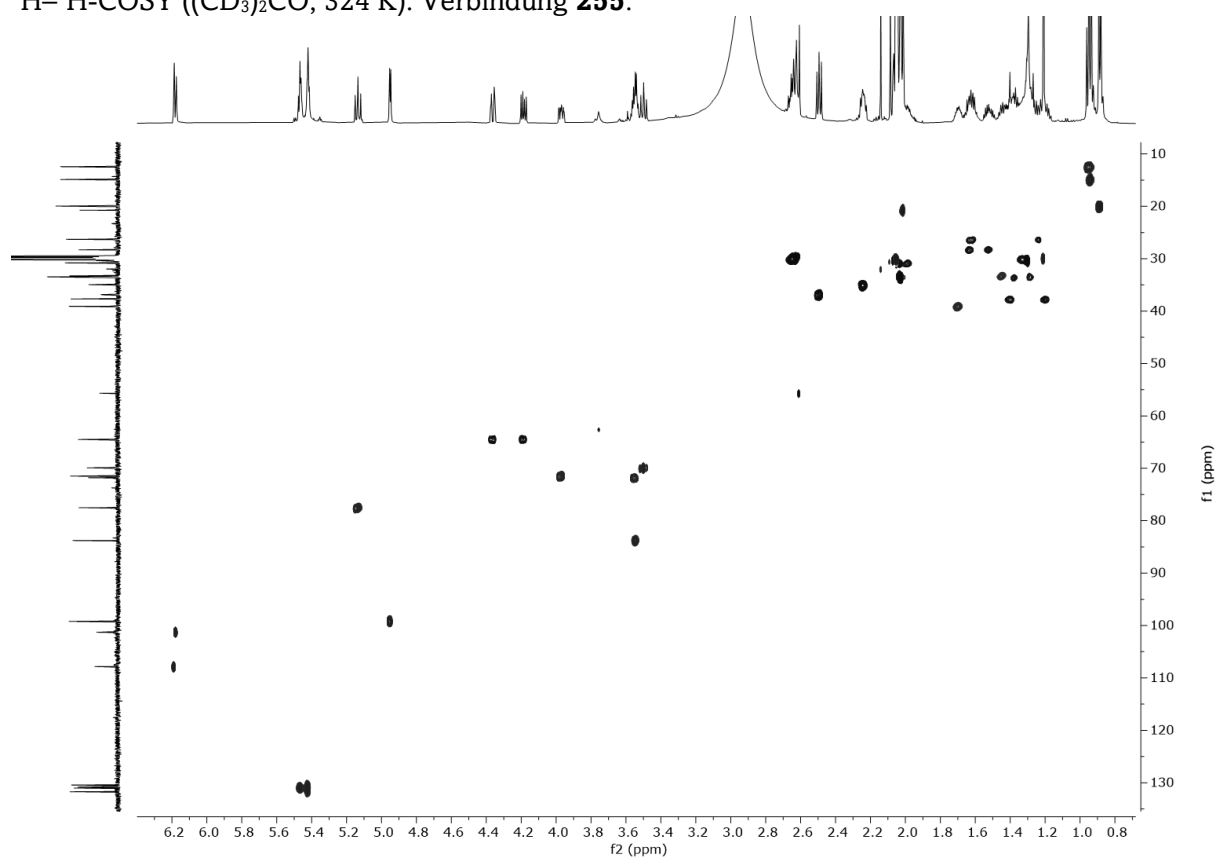
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 324 K): Verbindung **255**.



<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 324 K): Verbindung **255**.

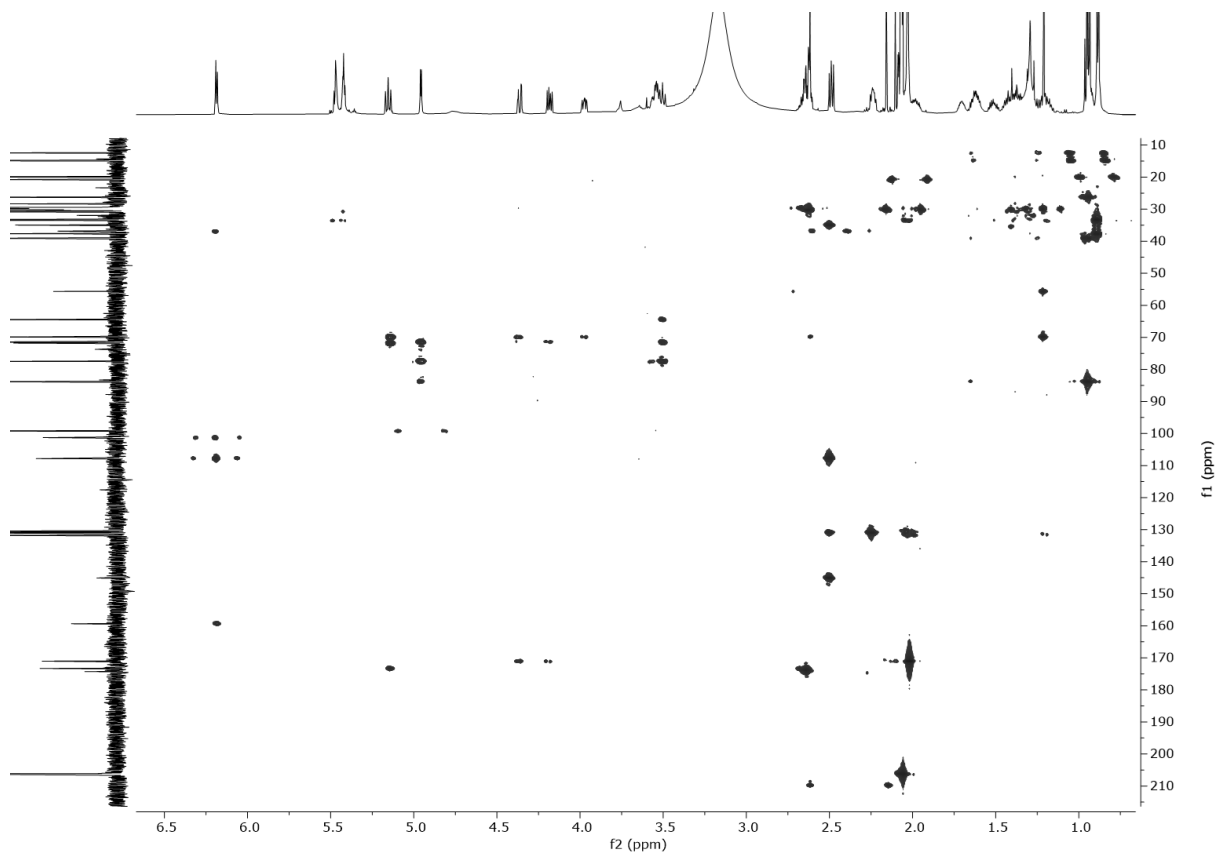


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 324 K): Verbindung **255**.

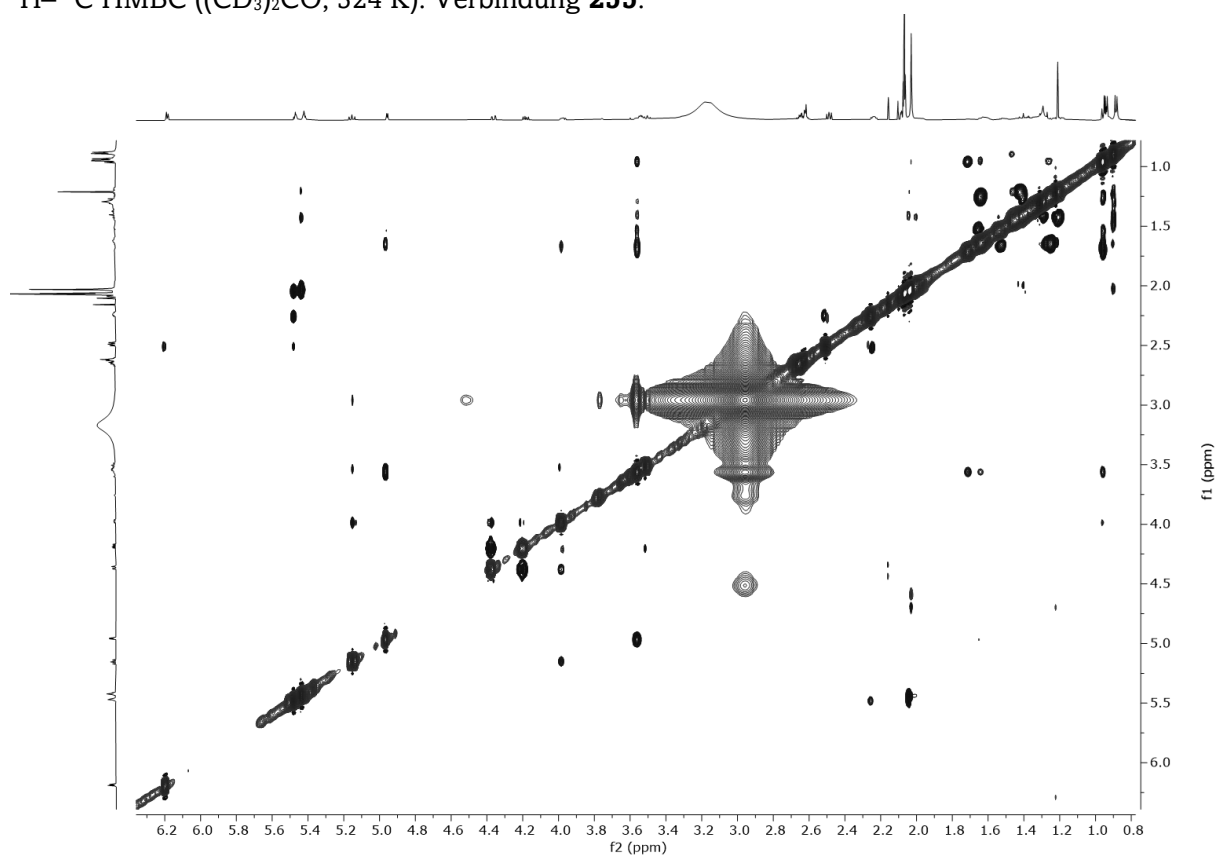


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 324 K): Verbindung **255**.

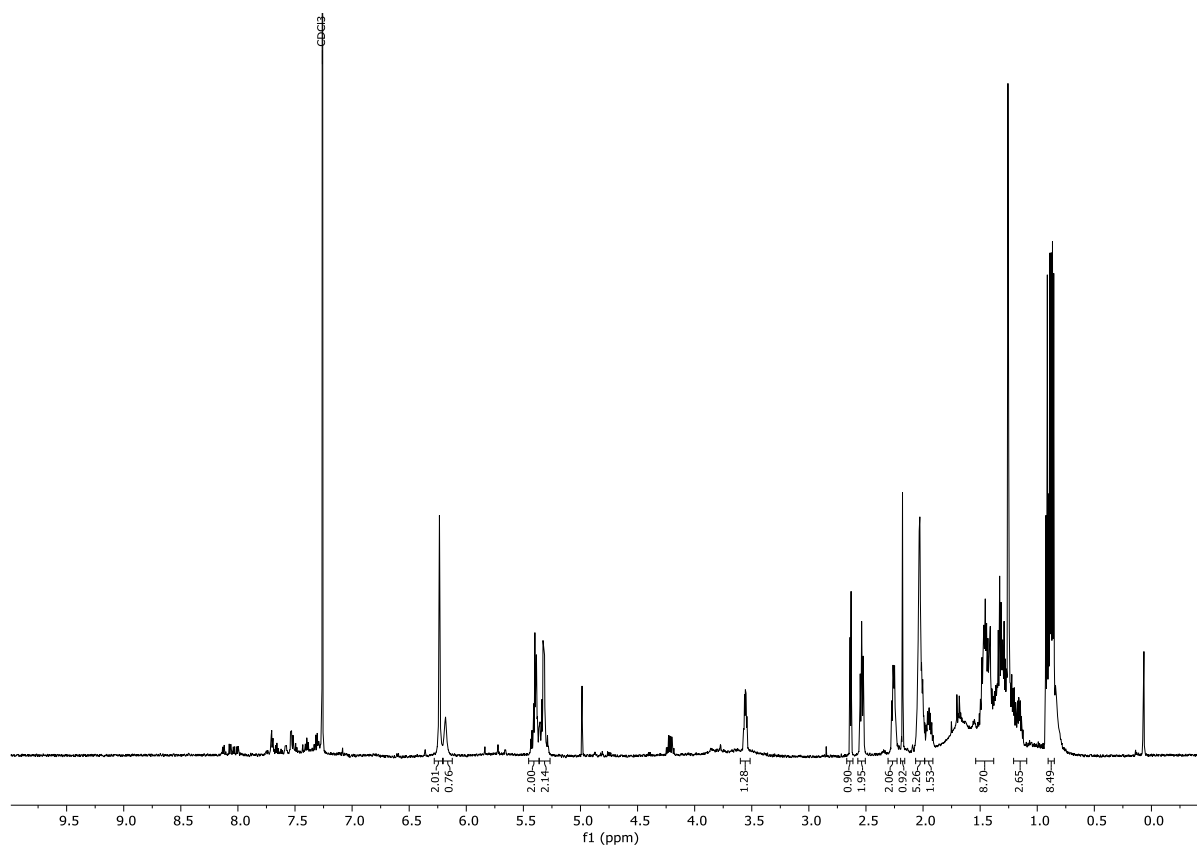




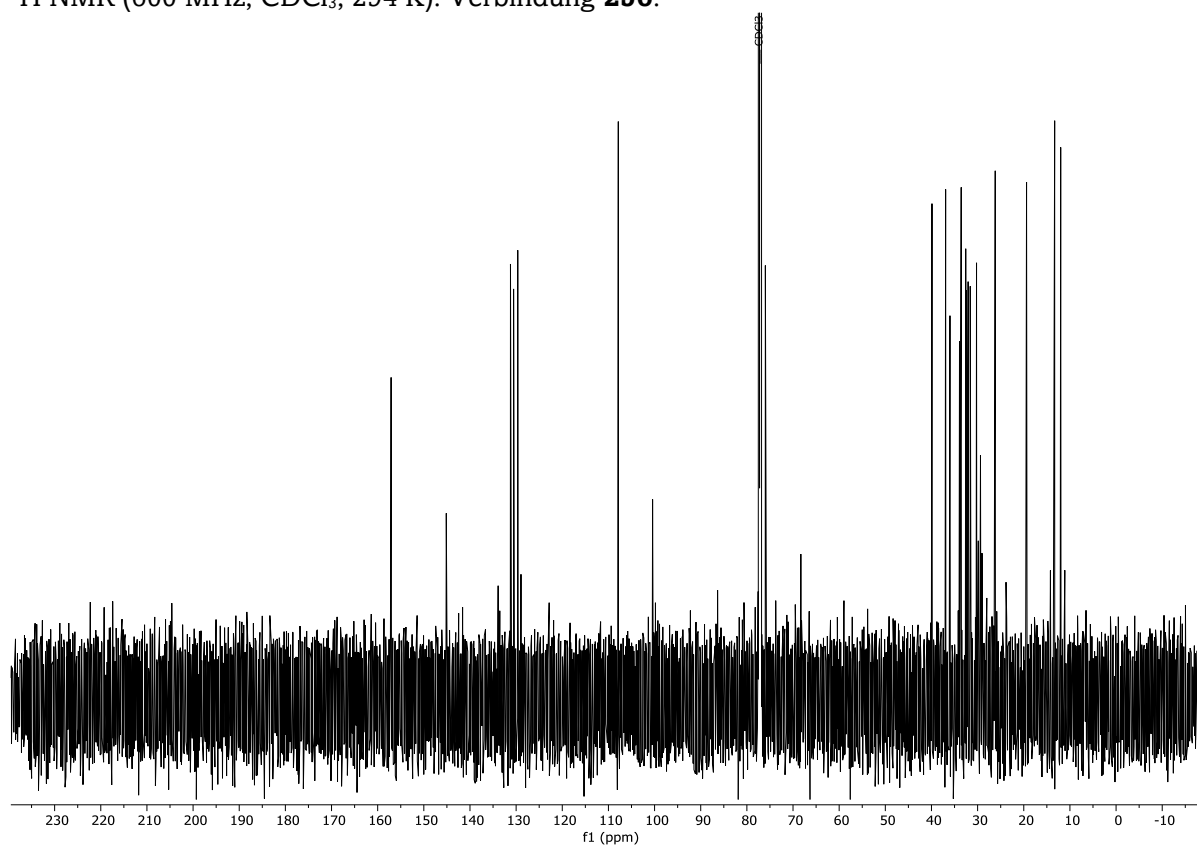
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 324 K): Verbindung **255**.



$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ , 324 K): Verbindung **255**.



<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 294 K): Verbindung **256**.



<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 324 K): Verbindung **256**.

## 7.4 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. Till Opatz für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und das mir entgegengebrachte Vertrauen danken. Die Bereitstellung dieses umfangreichen und interessanten Themas bildete die Grundlage meiner wissenschaftlichen Entwicklung und zahlreiche Diskussionen und Anregungen sowie die Freiheit in der Bearbeitung des Projekts trugen maßgeblich zu dessen erfolgreichen Bearbeitung bei.

Bei Prof. Dr. [REDACTED] bedanke ich mich für seine Bereitschaft zur Begutachtung dieser Dissertation sowie für die hilfreichen Diskussionen und wissenschaftlichen Anregungen im Rahmen des wöchentlichen Arbeitskreiseminars, welche stets zur kritischen Auseinandersetzung mit aktuellen wissenschaftlichen Fragestellungen angeregt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Kooperationspartnern [REDACTED] und Dr. [REDACTED] von der TU Kaiserslautern, die durch ihre Expertise wesentlich Impulse in dieser Arbeit gesetzt haben. Ich bin sehr dankbar für die gute Zusammenarbeit in einer großartigen Arbeitsatmosphäre, welche mir lehrreiche Einblicke in die Welt der molekularen Biochemie ermöglicht hat. Ebenso möchte ich [REDACTED] und Prof. Dr. [REDACTED] für ihr Vertrauen und die Bereitstellung diverser Proben zur Strukturaufklärung danken. Die enge Zusammenarbeit hat mir großen Spaß gemacht und sie erzählt eine weitere schöne Geschichte über den Nutzen der Untersuchung von Naturstoffen als Wirkstoffe.

Ich danke dem Team der analytischen Abteilung um Dr. [REDACTED] (NMR-Spektroskopie), Dr. [REDACTED] (Massenspektrometrie) und Dr. [REDACTED] (Kristallstrukturanalyse), die ihre Bereiche stets zuverlässig leiteten und so eine rasche Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen ermöglichten.

Ich danke allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Forschungsgruppe Opatz für das gute Arbeitsklima und die vielen Stunden der wissenschaftlichen Diskussionen. Meinen Kollegen [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED] danke ich dabei besonders für eine gelungene Zusammenarbeit in verschiedenen Projekten. [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED] danke ich für ihre synthetische Unterstützung in diversen Projekten, die zum Erfolg dieser Dissertation beigetragen haben. Ebenso danke ich [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED] für letzte Korrekturen und Anregungen zu dieser Auseinandersetzung.

[REDACTED] ist durch seine unerschütterliche Loyalität und bedingungslose Unterstützung ein wesentlicher Träger meines Weges. Er leistete außerdem durch eine

ausdauernde und gewissenhafte Durchsicht dieser Dissertation einen großen Beitrag zu diesem Werk.

Der größte Dank gilt meiner Familie – ohne ihre Unterstützung wäre diese Dissertation nicht zustande gekommen.

*Vielen Dank!*

## 7.5 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Nina Anke Vierengel  
 Anschrift: Georg-Fröhder-Straße 37  
 55128 Mainz  
 E-Mail: n.vierengel@outlook.de  
 Geburtsdatum und -ort: 18.09.1992 in Wiesbaden  
 Staatsangehörigkeit: deutsch



### Schulbildung, Studium und Promotion

Nov 2018 – heute Promotion im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Till Opatz, Department Chemie, *Johannes Gutenberg-Universität Mainz*.  
 2016 – 2018 M.Sc. Biomedizinische Chemie, *Johannes Gutenberg-Universität Mainz* (4 Fachsemester, Note 1,6).  
 2013 – 2016 B.Sc. Biomedizinische Chemie, *Johannes Gutenberg-Universität Mainz* (6 Fachsemester, Note 2,2).  
 2002 – 2012 Gymnasium Taunusstein, Abschluss: allgemeine Hochschulreife (Note 1,9).

### Berufserfahrung

Nov 2018 – Okt 2022 Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der *Johannes Gutenberg-Universität Mainz*  
 Bereich „Lehre, Studentenbetreuung im organisch-präparativen Praktikum“.  
 Jun 2017 – Feb 2018 Wissenschaftliche Hilfskraft an der *Johannes Gutenberg-Universität Mainz*  
 Bereich „Zentrale Analytik, Massenspektrometrie und NMR Spektroskopie“.  
 Jun 2015 – Jun 2017 Werksstudent bei *Abbott Diagnostics*  
 Bereich „Document Change Control“, Qualitätskontrolle (Vorgesetzte: Sabine Beckhaus), Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden.  
 Okt 2022 – heute Trainee bei *AbbVie Deutschland*  
 „Technical Development Program“, Teamleiter Konfektionierung Feste Formen (Vorgesetzte: Solveig Gaedt), Knollstraße 50, 67061 Ludwigshafen am Rhein.

### Publikationen

- L. K. Müller-Heupt, N. Vierengel, J. Groß, T. Opatz, J. Deschner, F. D. von Loewenich. Antimicrobial Activity of *Eucalyptus globulus*, *Azadirachta indica*, *Glycyrrhiza glabra*,

Rheum palmatum Extracts and Rhein against Porphyromonas gingivalis. *Antibiotics*, **2022**, *11*, 186.

- N. Kommerein, N. Vierengel, J. Groß, T. Opatz, B. Al-Nawas, L. K. Müller-Heupt. Antiplanktonic and Antibiofilm Activity of Rheum palmatum against Streptococcus oralis and Porphyromonas gingivalis. *Microorganisms*, **2022**, *10*, 965.
- N. Vierengel, L. Geske, E. Sato, T. Opatz. Synthesis of Morphinans through Anodic Aryl-Aryl Coupling. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 1.
- C. Weber, N. Vierengel, T. Walter, T. Behrendt, T. Lucas, G. Erkel and T. Opatz. Total synthesis and biological evaluation of seven new anti-inflammatory oxacyclododecindione-type macrolactones. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 5906-5917.
- C. Grundke, N. Vierengel, T. Opatz.  $\alpha$ -Aminonitriles: From Sustainable Preparation to Applications in Natural Product Synthesis. *Chem. Rec.* **2020**, *20*, 989.
- A. M. Nauth, T. Konrad, Z. Papadopulu, N. Vierengel, B. Lipp, T. Opatz. Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitriles using Aliphatic Nitriles,  $\alpha$ -Amino Acids, and Hexacyanoferrate as Universally Applicable Non-Toxic Cyanide Sources. *Green Chem.* **2018**, *20*, 4217.
- Lipp, D. Ferenc, C. Gütz, M. Geffe, N. Vierengel, D. Schollmeyer, H. J. Schäfer, S. R. Waldvogel, T. Opatz. A Regio- and Diastereoselective Anodic Aryl–Aryl Coupling in the Biomimetic Total Synthesis of (–)-Thebaine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11055.