

# **Synthese von antiinflammatorischen Makrolactonen des Oxacyclododecindion- Typs und deren biologische Evaluierung**

**Dissertation**

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

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

**Johannes Tauber**  
geboren in Bad Schwalbach

Mainz, 2015



Dekan: Prof. Dr. [REDACTED]  
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Till Opatz  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. [REDACTED]  
3. Berichterstatter: Prof. Dr. [REDACTED] (Leibniz Universität Hannover)

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2015



Die vorliegende Arbeit wurde  
in der Zeit von Oktober 2011 bis Oktober 2015  
am Institut für Organische Chemie  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
unter Betreuung von Prof. Dr. Till Opatz angefertigt.



FÜR MEINE FAMILIE



## Inhaltsverzeichnis

<b>ERKLÄRUNG</b> .....	<b>V</b>
<b>BEMERKUNG</b> .....	<b>VII</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>IX</b>
1. Einleitung .....	1
1.1 Wundheilung und Fibrose.....	1
1.2 Systemischer Lupus erythematoses.....	2
1.3 Der TGF- $\beta$ /SMAD-Signaltransduktionsweg .....	4
1.4 Interleukine .....	6
1.5 Der JAK-STAT-Signaltransduktionsweg .....	7
1.6 ( <i>S</i> )-Curvularin und ( <i>S</i> )-10,11-Dehydrocurvularin .....	8
1.7 Makrolactone vom Oxacyclododecindion-Typ .....	10
1.8 Zellassays zur Bestimmung der biologischen Aktivität .....	12
1.8.1 Reportergen-Assays .....	12
1.8.2 Zytotoxizitätsassay .....	14
1.9 Curvularin-Synthesen .....	15
1.9.1 Synthese über eine intramolekulare <i>Friedel-Crafts</i> -Acylierung .....	15
1.9.2 Synthese über eine Makrolactonisierung.....	17
1.9.3 Synthese über eine Ringschluss-Metathese.....	18
1.9.4 Synthese über eine Arin-Acyl-Alkylierungsreaktion .....	20
1.10 Synthese von 10,11-Dehydrocurvularin .....	21
1.11 Studien zur Totalsynthese von Oxacyclododecindion.....	23
2. Zielsetzung .....	25
3. Allgemeiner Teil .....	27
3.1 Ringschluss-Metathese/Reduktions/Eliminierungs-Sequenz .....	27
3.1.1 Darstellung des Diens ( $\pm$ )-78 für die Ringschluss-Metathese .....	27
3.1.2 Darstellung des gesättigten Lactons ( $\pm$ )-97 durch Ringschluss-Metathese... 31	

3.1.3	Versuche zur Doppelbindungseinführung ins gesättigte Lacton.....	36
3.1.3.1	Bromierungs/Eliminierungs-Sequenz .....	36
3.1.3.2	Alternative Methoden zur Einführung der Doppelbindung .....	40
3.1.3.3	Enonbildung durch $\beta$ -Hydrideliminierung.....	43
3.1.4	Versuche zur Enonbildung durch $\beta$ -Eliminierung .....	47
3.2	Versuche zum Ringschluss über eine carbonylierende Kreuzkupplung .....	50
3.2.1	Darstellung des Iodalkins ( $\pm$ )-139.....	50
3.2.2	Hydrostannylierungs-Versuche am Iodalkin ( $\pm$ )-139 .....	53
3.2.3	Hydroborierungsversuche am Iodalkin ( $\pm$ )-139.....	55
3.2.4	Versuche zur carbonylierenden <i>Suzuki</i> -Kupplung .....	58
3.2.5	Syntheseversuche zum Vorläufermolekül mit vertauschter Funktionalität ...	61
3.2.6	Versuche zur Hydroacylierung.....	62
3.2.7	Alternative Methoden zum Ringschluss .....	63
3.3	Syntheseweg über eine Ringschluss-Metathese/Isomerisierungs-Sequenz.....	65
3.3.1	Versuche zum Aufbau des $\beta,\gamma$ -ungesättigten Enons 164 .....	66
3.3.2	Synthese von 5,7-Di- <i>O</i> -Benzyl-11,12-dehydro-14-methylcurvularin (( $\pm$ )-211).....	75
3.3.3	Isomerisierungsversuche von 5,7-Di- <i>O</i> -benzyl-11,12-dehydrocurvularin (( $\pm$ )-219).....	77
3.4	Versuche zum Ringschluss über eine Makrolactonisierung.....	80
3.5	Synthese durch intramolekulare <i>Friedel-Crafts</i> -Acylierung.....	87
4.	Biologische Evaluierung.....	95
4.1	Ergebnisse der <i>in vitro</i> -Studien .....	95
4.2	Testergebnisse der <i>in vivo</i> -Studien im Mausmodell.....	101
5.	Zusammenfassung und Ausblick .....	103
6.	Experimenteller Teil .....	111
6.1	Allgemeines und Messgeräte.....	111
6.2	Versuche zu 3.1.1: Darstellung des Diens ( $\pm$ )-78 für die RCM.....	116

6.3	Versuche zu 3.1.2: Darstellung des gesättigten Lactons ( $\pm$ )-97 .....	133
6.4	Versuche zu 3.1.3: Versuche zur Doppelbindungseinführung .....	141
6.5	Versuche zu 3.1.4: Versuche zur Enonbildung durch $\beta$ -Eliminierung .....	158
6.6	Versuche zu 3.2.1: Darstellung des Iodalkins ( $\pm$ )-139 .....	167
6.7	Versuche zu 3.2.2: Hydrostannylierungs-Versuche am Iodalkin ( $\pm$ )-139 .....	175
6.8	Versuche zu 3.2.3: Hydroborierungsversuche am Iodalkin ( $\pm$ )-139 .....	176
6.9	Versuche zu 3.2.4: Versuche zur carbonylierenden <i>Suzuki</i> -Kupplung .....	180
6.10	Versuche zu 3.2.5: Vorläufer mit vertauschter Funktionalität .....	184
6.11	Versuche zu 3.2.6: Versuche zur Hydroacylierung .....	186
6.12	Versuche zu 3.2.7: Alternative Methoden zum Ringschluss .....	189
6.13	Versuche zu 3.3.1: Versuche zum Aufbau des Enons ( $\pm$ )-164 .....	190
6.14	Versuche zu 3.3.2: Synthese von ( $\pm$ )-211 .....	219
6.15	Versuche zu 3.3.3: Isomerisierungsversuche von ( $\pm$ )-219 .....	229
6.16	Versuche zu 3.4: Versuche zur Makrolactonisierung .....	238
6.17	Versuche zu 3.5: Intramolekulare <i>Friedel-Crafts</i> -Acylierung .....	260
7.	Literaturverzeichnis .....	283
8.	Spektrenanhang .....	295
9.	Kristallstrukturanalysen .....	371
10.	Danksagung .....	379
	Curriculum Vitae .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>



## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Es wurden nur die Quellen und Hilfsmittel benutzt, die in der Arbeit angegeben sind. Ich versichere, dass alle wörtlichen und sinngemäßen Übernahmen aus anderen Werken als solche kenntlich gemacht wurden.

---

(Johannes Tauber)



## Bemerkungen

### Mitwirkende Personen:

Einen großen Beitrag zu dieser Arbeit leistete [REDACTED] durch seine synthetische Unterstützung auf dem Weg zur Synthese von 14-Deoxyoxacyclododecindion. [REDACTED] und [REDACTED] unterstützten mich während ihres forschungsorientierten Praktikums im Modul der Organischen Chemie auf dem Syntheseweg der Ringschluss-Metathese/Reduktions/Eliminierungs-Sequenz. Die Racemattrennung von 14-Deoxyoxacyclododecindion mittels chiraler HPLC wurde von Frau [REDACTED] bei [REDACTED] durchgeführt. Die biologische Evaluierung wurde von der Arbeitsgruppe von PD Dr. [REDACTED] am Institut für Molekulare Biotechnologie und Systembiologie (TU Kaiserslautern) von [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED] sowie in der Arbeitsgruppe von Juniorprofessorin [REDACTED] an der Universitätsmedizin Mainz von [REDACTED] durchgeführt.

### Inhalte dieser Arbeit wurden bereits vorab veröffentlicht:

- J. Tauber, K. Rudolph, M. Rohr, G. Erkel, T. Opatz: „Synthetic Approaches to Anti-Inflammatory Macrolactones of the Oxacyclododecindione Type“, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 3587–3608.
- J. Tauber, M. Rohr, T. Walter, G. Erkel, T. Opatz: „Total Synthesis of Two Potent Anti-Inflammatory Macrolactones of the Oxacyclododecindione Type“, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 7813–7821.



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>μ</b>	mikro ( $10^{-6}$ )
<b>9-BBN</b>	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
<b>Å</b>	Angström
<b>abs.</b>	absolutiert
<b>Ac</b>	Acetyl
<b>AIBN</b>	2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)
<b>All</b>	Allyl
<b>äq.</b>	Äquivalent(e)
<b>atm</b>	Atmosphäre
<b>ATP</b>	Adenosintriphosphat
<b>ber.</b>	berechnet
<b>BMP</b>	knochenmorphogenetischen Proteine (bone morphogenetic protein)
<b>Bn</b>	Benzyl
<b>br</b>	breit
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>c</b>	Konzentration in mol/L
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	Dichlormethan
<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	Acetonitril
<b>CHCl<sub>3</sub></b>	Chloroform
<b><sup>c</sup>Hex</b>	Cyclohexan
<b>CO</b>	Kohlenmonoxid
<b>COSY</b>	Correlation Spectroscopy
<b>CSA</b>	Camphersulfonsäure
<b>δ</b>	chemische Verschiebung
<b>d</b>	Tage (in Reaktionsschemata)
<b>d, dd, ddd</b>	Dublett, Dublett vom Dublett, Dublett vom Dublett von Dubletts (NMR)
<b>DBU</b>	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
<b>DC</b>	Dünnschichtchromatographie
<b>DCC</b>	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
<b>dd</b>	doppeltes Dublett
<b>DDQ</b>	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon

<b>DIPEA</b>	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
<b>DMAP</b>	4-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)pyridin
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
<b>DMPU</b>	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N,N</i> -trimethylenharnstoff
<b>DMSO</b>	Dimethylsulfoxid
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure
<b>DTBP</b>	2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridin
<b>EA</b>	Elementaranalyse
<b>ESI-MS</b>	Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie
<b>Et</b>	Ethyl
<i>et al.</i>	et alii
<b>Et<sub>2</sub>O</b>	Diethylether
<b>EtOAc</b>	Ethylacetat
<b>ETSA</b>	Ethyltrimethylsilylacetat
<b>g</b>	Gramm
<b>gef.</b>	gefunden
<b>h</b>	Stunde(n)
<b>HMBC</b>	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
<b>HMPA</b>	Hexamethylphosphorsäuretriamid
<b>HPLC</b>	High Performance Liquid Chromatography
<b>HRMS</b>	Hochauflösende Massenspektrometrie (high-resolution mass spectroscopy)
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single Quantum Coherence
<b>Hz</b>	Hertz
<b>i.D.</b>	innerer Durchmesser
<b>IBX</b>	2-Iodoxybenzoesäure
<b>IL</b>	Interleukin
<b>IR</b>	Infrarot
<b><i>J</i></b>	Kopplungskonstante
<b>JAK</b>	Januskinase
<b>Kat.</b>	Katalysator
<b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	Kaliumdihydrogenphosphat
<b>KOH</b>	Kaliumhydroxid
<b>konz.</b>	konzentriert

<b>LC/MS</b>	Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (Liquid chromatography-mass spectrometry)
<b>LDA</b>	Lithiumdiisopropylamid
<b>LiHMDS</b>	Lithiumhexamethyldisilazan
<b>Lit.</b>	Literatur(wert)
<b>LiTMP</b>	Lithium-2,2,6,6-Tetramethylpiperidid
<b>LM</b>	Lösungsmittel
<i>m</i>	<i>meta</i>
<b>M</b>	Molarität
<b>m</b>	Multiplett (NMR)
<b>m-CPBA</b>	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
<b>Me</b>	Methyl
<b>MeOH</b>	Methanol
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>min</b>	Minute(n)
<b>MLP</b>	adenovirus major late promoter
<b>MS</b>	Massenspektrometrie
<b>Ms</b>	Mesyl, Methansulfonyl
<b>MS</b>	Molekularsieb
<b>MW</b>	Mikrowelle
<b>N</b>	Normalität
<b>n. b.</b>	nicht bestimmt
<b>NaH</b>	Natriumhydrid
<b>NaOH</b>	Natriumhydroxid
<b>NBS</b>	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<b>NCS</b>	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
<b>NEt<sub>3</sub></b>	Triethylamin
<b>NHC</b>	N-heterocyclisches Carben
<b>NIS</b>	<i>N</i> -Iodsuccinimid
<b>nm</b>	Nanometer
<b>NMR</b>	Kern-Magnetresonanz (nuclear magnetic resonance)
<b>NOESY</b>	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>

<b>p.a.</b>	pro analysi
<b>PBS</b>	Phosphatgepufferte Salzlösung
<b>PCy<sub>3</sub></b>	Tricyclohexylphosphin
<b>PE</b>	Petrolether
<b>Ph</b>	Phenyl
<b>PMBCl</b>	<i>para</i> -Methoxybenzylchlorid
<b>PMS</b>	Phenazinmethosulfat
<b>PPh<sub>3</sub></b>	Triphenylphosphin
<b>ppm</b>	parts per million
<b>q</b>	Quartett (NMR)
<b>quant.</b>	quantitative
<b>quint</b>	Quintett
<b>RCM</b>	Ringschluss-Metathese
<b>r.t.</b>	Raumtemperatur
<b>R<sub>f</sub></b>	ratio of fronts
<b>RNA</b>	Ribonukleinsäure
<b>s</b>	Singulett (NMR)
<b>s<sub>br</sub></b>	breites Singulett
<b>sext</b>	Sextett
<b>SG</b>	Schutzgruppe
<b>SH-2</b>	Src-homology 2
<b>SLE</b>	systemischer Lupus erythematodes
<b>STAT</b>	Signal Transducers and Activators of Transcription
<b>t</b>	Triplett (NMR)
<b>TASF</b>	Tris(dimethylamino)-sulfonium difluortrimethylsilicat
<b>TBAF</b>	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
<b>TBDMS</b>	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<b>td</b>	Triplett vom Dublett (NMR)
<b>Temp.</b>	Temperatur
<b>TEMPO</b>	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
<b>tert</b>	tertiär
<b>Tf</b>	Trifluormethylsulfonyl
<b>TFA</b>	Trifluoressigsäure
<b>TFAA</b>	Trifluoressigsäureanhydrid

<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Transforming Growth Factor $\beta$
<b>THF</b>	Tetrahydrofuran
<b>TMS</b>	Trimethylsilyl
<b>Ts</b>	Tosyl, <i>p</i> -Toluolsulfonyl
<b>UV</b>	Ultraviolett
<b>W</b>	Watt
<b>XTT</b>	2,3-Bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-2 <i>H</i> -tetrazolium-5-carboxanilid
<b>z.B.</b>	zum Beispiel



# 1. Einleitung

## 1.1 *Wundheilung und Fibrose*

Eine Wunde wird als eine Gewebstrennung bezeichnet, die mit Zerstörungen und Verlust von Zellgewebe einhergeht.<sup>[1]</sup> Der Prozess der Wundheilung umfasst die Vereinigung der getrennten Gewebe, wobei das neue Gewebe aus gewebespezifischem (Regeneration) oder aus unspezifischem Material (Reparation) bestehen kann.<sup>[1]</sup> Die meisten postnatalen Wunden unterliegen einer Reparation mit Narbenbildung, bei der das Gewebe bei gleichzeitig auftretendem Funktionsverlust wiederhergestellt wird.<sup>[2]</sup>

Die Wundheilung, die in vier fließend ineinander übergehende Phasen unterteilt wird, wird durch die Blutgerinnung (exsudative Phase) eingeleitet. Eine Vasokonstriktion der betroffenen Gefäße verringert den Blutausfluss, sodass die Blutung durch Thrombozytenaggregation gestoppt werden kann.<sup>[1-2]</sup> Die daraufhin einsetzende Gerinnungskaskade führt zur Ausbildung einer provisorischen Matrix aus Fibrin und Fibronectin, die das geschädigte Gewebe zusammenhält.<sup>[2]</sup> Eine anschließende Vasodilatation und eine erhöhte Permeabilität der benachbarten Blutgefäße erleichtert die Rekrutierung von inflammatorischen Zellen.<sup>[2]</sup> In der nun beginnenden resorptiven Phase wandern Granulozyten und Makrophagen in das beschädigte Gewebe ein. Sie sorgen durch den Abtransport und die Beseitigung von Gewebefragmenten, nekrotischen Zellen sowie eventuell eingedrungenen Bakterien für eine Wundreinigung.<sup>[1,3]</sup> Die darauffolgende proliferative Phase beinhaltet die Fibroblasteneinwanderung.<sup>[1]</sup> Die Fibroblasten schließen Gewebelücken, ersetzen zerstörte Zellstrukturen sowie die provisorische Matrix.<sup>[1]</sup> Die Epithelisierung beginnt und Angioblasten leiten die Angiogenese ein, sodass es zur Einsprossung der Kapillarendothelien kommt.<sup>[1]</sup> Durch eine Fibroblasten-induzierte Bildung von Kollagen und Mukopolysacchariden wird dem verletzten Gewebe eine mechanische Reißfestigkeit verliehen.<sup>[1-2]</sup> In der abschließenden reparativen Phase reifen die Kollagenfasern und das Bindegewebe erreicht eine erste Kontinuität.<sup>[1]</sup> Durch die Differenzierung der Fibroblasten zu Myofibroblasten werden die Wundränder durch Kontraktion der Matrix zusammengeführt.<sup>[4]</sup> Epithelzellen wandern in Richtung Wundmitte und die Epithelisierung wird abgeschlossen.<sup>[1]</sup> Somit ist die Wunde geschlossen und der Defekt ist mit faserreichem Bindegewebe (Narbe) ausgefüllt. Ab diesem Zeitpunkt ist die Wunde oberflächlich geheilt, allerdings laufen weiterhin

chemische und strukturelle Veränderungen ab, die hohe Kollagensyntheserate wird auf das Basisniveau gesenkt und das Narbengewebe wird reduziert.<sup>[2]</sup>

Unter dem Begriff Fibrose wird eine vermehrte Komponentenablagerung der extrazellulären Matrix verstanden, die zu einer Verhärtung und/oder Vernarbung von verschiedenen Geweben führt.<sup>[5]</sup> Als Folge von chronisch entzündlichen Erkrankungen wie z.B. Asthma, rheumatoider Arthritis oder *Lupus erythematoses* (Abschnitt 1.2), wird gesundes Gewebe gegen Narbengewebe ausgetauscht. Dieser Prozess kann letztendlich zu Organversagen bis hin zum Tod führen.<sup>[5]</sup> Während Fibrose am häufigsten Lunge, Leber, Haut und Nieren betrifft,<sup>[6]</sup> tritt sie auch bei Herzinfarkten auf. Dort verhindert die Narbenbildung eine Dilatation und ein Reißen des verletzten Myokards, beeinträchtigt allerdings durch die erhöhte Steifigkeit der Ventrikelwand die Herzfunktion.<sup>[6]</sup>

Seit über 20 Jahren ist bekannt, dass der TGF- $\beta$ -Signaltransduktionsweg (Abschnitt 1.3) eine zentrale Rolle bei der Initiierung und Erhaltung von Fibrose einnimmt.<sup>[7-11]</sup> Der TGF- $\beta$ -Spiegel ist bei fibrotischen Erkrankungen erhöht<sup>[2]</sup>, sodass eine Inhibierung des TGF- $\beta$ -Signaltransduktionsweges einen wichtigen Therapieansatz darstellen könnte.<sup>[7,9,12]</sup> Neben TGF- $\beta$  sind weitere Cytokine, wie z.B. PDGF, EGF, FGF, IL-1, IL-6 sowie IL-8 bei der Pathogenese beteiligt.<sup>[2]</sup> Bei der Entwicklung der Fibrose können Cytokine überproduziert werden oder die Zellen sind aufgrund einer Hochregulation der Rezeptoren empfindlicher.<sup>[2]</sup> Während frühere Studien Fibrose ab einem gewissen Stadium als einen irreversiblen Prozess beschrieben haben, wird mittlerweile in der Literatur diskutiert, ob es sich nicht doch um reversible Veränderungen handelt.<sup>[5,13]</sup> Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass in der industrialisierten Welt 45% der Todesfälle chronischen, fibroproliferativen Erkrankungen zugeschrieben werden können, ist der Bedarf an sicheren und effektivwirkenden, antiproliferativen Medikamenten groß.<sup>[5]</sup>

### **1.2 Systemischer Lupus erythematoses**

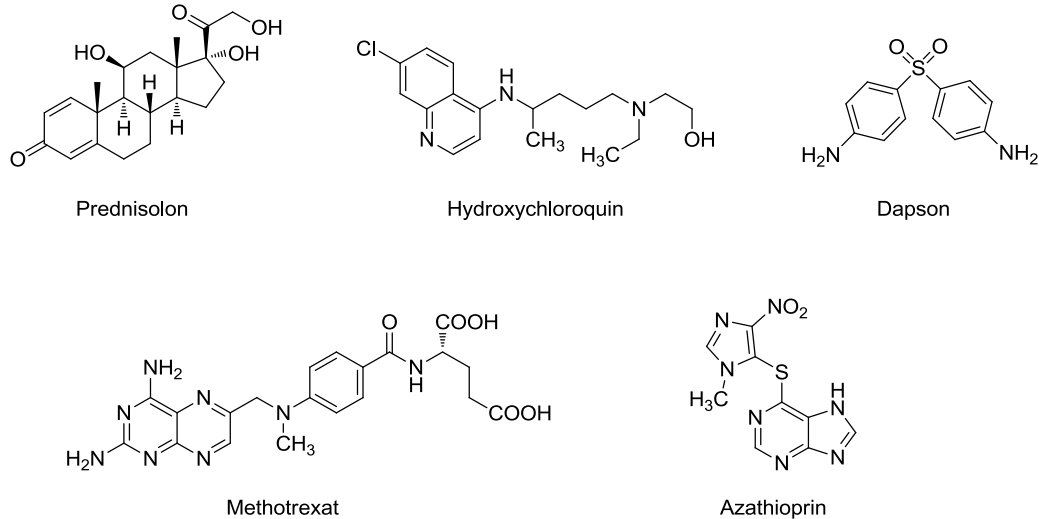
*Systemischer Lupus erythematoses* (SLE) ist eine Autoimmunerkrankung, die ein sehr vielfältiges Erscheinungsbild aufweist.<sup>[14]</sup> Aus diesem Grund hat das *American College of Rheumatology* (ACE) elf weltweit anerkannte Kriterien zur Diagnostizierung von SLE eingeführt. Für eine gesicherte Diagnose müssen mindestens vier ACR-Kriterien erfüllt sein.<sup>[14-16]</sup> Bei dieser Erkrankung können neben der Haut oder des Bewegungsapparates weitere Organsysteme wie das Nervensystem oder das kardiovaskuläre System betroffen

sein. Die bedeutendste Rolle nimmt jedoch die Niere (Lupusnephritis) ein, die bei 55% der SLE-Patienten betroffen ist und die Mortalität der Betroffenen erhöht.<sup>[17-18]</sup> Die Zahl der Neuerkrankungen liegt bei 15–159 pro 100.000 Einwohner,<sup>[17-23]</sup> jedoch ist die Prävalenz in asiatischen, lateinamerikanischen und afroamerikanischen Bevölkerungsgruppen höher.<sup>[18,24]</sup> Allgemein erkranken Frauen 7–15 mal häufiger als Männer und dies verstärkt im Lebensalter von 20–40 Jahren.<sup>[18,25-26]</sup>

Durch eine familiäre Anhäufung und durch mittlerweile bis zu 140 gefundenen Genen, die mit *systemischem Lupus erythematoses* assoziiert werden,<sup>[27]</sup> konnte eine genetische Prädisposition nachgewiesen werden. Ausgelöst wird die Krankheit durch unterschiedliche Umweltfaktoren, wie z.B. Stress, Toxine, infektiöse oder physikalische Agentien.<sup>[14]</sup> Über die Pathogenese von SLE wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt, die z.B. von einer gestörten B- und/oder T-Zellaktivität<sup>[28-29]</sup> oder einer Dysbalance im Cytokinnetzwerk ausgehen.<sup>[18,27]</sup> *Van der Vlag* beschreibt eine dysregulierte Apoptose als eine mögliche Ursache für die Entstehung von Autoantikörpern.<sup>[30-31]</sup> In der Regel werden zelluläre Bestandteile wie die DNA, RNA und Proteine während der Apoptose durch enzymatische Spaltungen zerkleinert und spezifischen apoptose-induzierten post-translationalen Modifizierungen unterzogen. Anschließend werden die nukleären Antigene in Bläschen an der Oberfläche von apoptotischen Zellen gebündelt.<sup>[31]</sup> Diese apoptotischen Zellen und Bläschen werden normalerweise rasch von Phagozyten aufgenommen und abgebaut.<sup>[31]</sup> Eine Störung in der Apoptose und/oder der raschen Beseitigung des apoptotischen Materials könnte nach *Van der Vlag* dazu führen, dass modifizierte nukleäre Autoantigene dem Immunsystem präsentiert und als nicht-körpereigene Antigene erkannt werden.<sup>[30-31]</sup> Dies könnte zu einer Immunantwort mit der Bildung von Autoantikörpern, die anschließend Cytokine wie TNF- $\alpha$ ,<sup>[32-33]</sup> TGF- $\beta$ , IL-6<sup>[33]</sup> und IL-10 ausschütten, führen.<sup>[34-35]</sup>

Aufgrund der vielfältigen Erscheinungsbilder und der unklaren Ätiologie von SLE beruht die bisherige Therapie auf einer rein symptomatischen Behandlung. Hierbei werden Glucocorticoide, Antimalaria-Mittel und Immunsuppressiva<sup>[18,36]</sup> dem Krankheitsbild entsprechend eingesetzt.<sup>[14]</sup> Glucocorticoide wie Prednisolon stellen den Goldstandard dar, obwohl zahlreiche Nebenwirkungen (Stoffwechselstörungen, Ulzera, Nierenschäden) bekannt sind.<sup>[14,18,37-38]</sup> Als Backup-Therapie wird das Antimalaria-Medikament Hydroxychloroquin eingesetzt, das bei Bedarf noch mit Mepacrin kombiniert werden kann. Allerdings wird bei der Gabe von Hydroxychloroquin – abgesehen von gastrointestinalen Beschwerden – in seltenen Fällen eine ernsthafte

Kardiotoxizität beobachtet.<sup>[39-42]</sup> In den letzten Jahren wurde neben anderen immunmodulatorischen Medikamenten wie Dapson, Azathioprin oder Methotrexat (Abbildung 1) an Biologicals geforscht, die speziell in den Kreislauf der beteiligten Antikörper eingreifen.<sup>[14]</sup>



**Abbildung 1:** Strukturen von Medikamenten zur Behandlung von systemischem Lupus erythematoses.

Bei Tocilizumab handelt es sich beispielsweise um einen humanisierten, monoklonalen Antikörper, der gegen den Interleukin-6-Rezeptor gerichtet ist.<sup>[43]</sup> Im Jahr 2011 wurde mit Belimumab nach 50 Jahren ein neues Medikament zur Behandlung von SLE zugelassen, das als monoklonaler Antikörper auf die Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen einwirkt.<sup>[18,44]</sup>

Durch diese therapeutischen Fortschritte konnte die 2-Jahres-Überlebensrate, die vor über 30 Jahren noch bei 50% lag, auf 90% erhöht werden.<sup>[45]</sup> Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 80–90%.<sup>[14,46]</sup> Obwohl sich die Überlebensraten deutlich erhöht haben und bei 25–30% der behandelten Patienten eine Remission scheinbar ohne klinische Symptome erreicht wird,<sup>[47]</sup> ist SLE noch nicht heilbar. Vor allem kardiovaskuläre und gastrointestinale Komplikationen steigern neben einer erhöhten Infektionsanfälligkeit die Mortalität,<sup>[48]</sup> sodass bei SLE-Patienten eine dreifach höhere Mortalitätsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe vorliegt.<sup>[18,49-50]</sup>

### 1.3 Der TGF- $\beta$ /SMAD-Signaltransduktionsweg

Cytokine sind pleiotrope Regulatorproteine, die von fast allen Zellen produziert und ausgeschüttet werden können. Darunter befinden sich unter anderem die Interleukine (Abschnitt 1.4) und die TGF- $\beta$ -Familie (transforming growth factor  $\beta$ ).<sup>[51]</sup> TGF- $\beta$  ist bei

diversen zellulären Prozessen wie Zellproliferation, Zellerkennung, Differenzierung und Apoptose beteiligt.<sup>[52-53]</sup> Die Familie der TGF- $\beta$ -Cytokine unterteilt sich in die TGF- $\beta$ /Activin- und die BMP (bone morphogenetic protein) Subfamilie.<sup>[54]</sup> Die aktive Form der TGF- $\beta$  Cytokine besteht aus einem Dimer, das durch hydrophobe Wechselwirkungen und Disulfidbrücken stabilisiert wird.<sup>[53-54]</sup> TGF- $\beta$ -Rezeptoren (T $\beta$ R) besitzen eine intrinsische Serin-Threonin-Kinase-Aktivität, liegen als Homodimere in der Plasmamembran vor und werden in zwei Subtypen unterteilt.<sup>[11,54]</sup> Während der isolierte TGF- $\beta$  Typ I Rezeptor (T $\beta$ RI) nicht mit dem Liganden interagiert, weist der Typ II Rezeptor (T $\beta$ RII) eine hohe Affinität zu TGF- $\beta$  auf und die Kinase ist vermutlich konstitutiv aktiv.<sup>[53,55]</sup> Die Bindung von TGF- $\beta$  an T $\beta$ RII ermöglicht eine Anlagerung des Typ I Rezeptors und führt zur Ausbildung eines Tetramers.<sup>[53]</sup> Die so entstandene räumliche Nähe zwischen den Rezeptoren ermöglicht der Kinase des T $\beta$ RII eine Phosphorylierung des Typ I Rezeptors. Dieser wird dadurch aktiviert und SMAD-Proteine werden durch dessen Kinase phosphoryliert (Abbildung 2).<sup>[53]</sup>

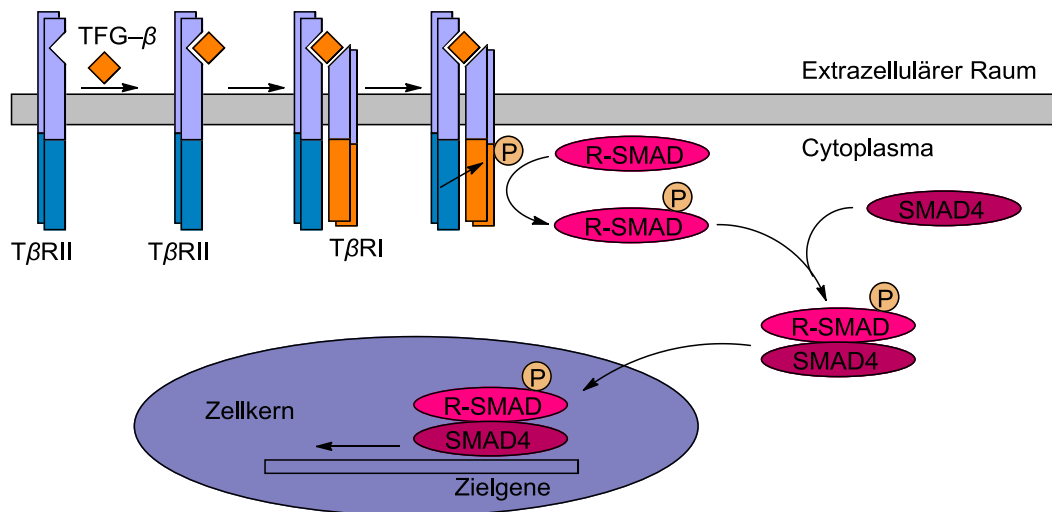


Abbildung 2: Der TGF- $\beta$ /SMAD-Signaltransduktionsweg.

Bei den SMAD-Proteinen handelt es sich um eine Klasse von intrazellulären Proteinen, die in die rezeptorregulierten SMADs (R-SMADs, SMAD1–3, 5, 8), einen Komediator (SMAD4) und in inhibitorische SMADs (I-SMADs, SMAD6–7) unterteilt werden.<sup>[54]</sup> Sie nehmen bei der intrazellulären Signalübertragung von TGF- $\beta$  eine Schlüsselrolle ein.<sup>[56]</sup> Die Phosphorylierung von R-SMADs erhöht die Affinität zu SMAD4 und führt zur Dimerisierung. Der so entstandene Komplex wandert in den Zellkern und beeinflusst dort die Transkription verschiedener Gene.<sup>[56]</sup> Durch diese Signaltransduktion wird das von TGF- $\beta$ -ausgelöste, extrazelluläre Signal unter Beteiligung vieler Proteine über die

Zellmembran in ein intrazelluläres Signal umgewandelt und die Transkription von einer Vielzahl von Genen positiv oder negativ beeinflusst.

Der TGF- $\beta$ /SMAD-Signaltransduktionsweg wird auf verschiedenen Ebenen reguliert.<sup>[54]</sup> Die Aktivierung des Rezeptors durch den TGF- $\beta$ -Liganden kann mit Hilfe löslicher Proteine, die als Ligandenfänger fungieren, herunterreguliert werden. Membranverankerte Hilfsproteine oder Corezeptoren hingegen vereinfachen die Bindung von TGF- $\beta$  und führen zu einer gesteigerten Rezeptor-Aktivität.<sup>[53]</sup> Intrazellulär stehen I-SMADs in Konkurrenz zu den R-SMADs und führen durch Ubiquitinierung zum Abbau des Rezeptors.<sup>[53]</sup> Zusätzlich können R-SMADs durch andere Signaltransduktionswege phosphoryliert und inhibiert.<sup>[54]</sup>

Die Notwendigkeit einer starken Regulation, ist daran zu erkennen, dass eine Dysregulation schwerwiegende Folgen haben kann.<sup>[57]</sup> Sie spielt bei der Pathogenese verschiedener Krankheiten wie Krebs<sup>[53,58]</sup>, Fibrose<sup>[58]</sup> oder auch Lebererkrankungen<sup>[59]</sup> eine wesentliche Rolle. TGF- $\beta$  unterdrückt die antitumor Wirkung von T-Zellen, natürlichen Killerzellen, Neutrophilen, Monozyten und Makrophagen.<sup>[58]</sup> Eine Überexpression von TGF- $\beta$  führt durch die Expression von Matrixmetalloproteasen und proangiogenetischen Faktoren zu einer Tumorprogression, Tumordinvasion und Metastasierung.<sup>[58]</sup> Da TGF- $\beta$  als Suppressor oder auch als Promotor auf die Tumorgenese einwirken kann, ist der TGF- $\beta$ /SMAD-Signaltransduktionsweg möglicherweise als therapeutisches Target für die Behandlung von Krebs geeignet.<sup>[57-58,60]</sup>

### **1.4 Interleukine**

Interleukine (ILs) sind Peptidhormone, die zu den Cytokinen gehören und komplexe, immunmodulatorische Funktionen übernehmen.<sup>[61-62]</sup> Aufgrund dieser bedeutsamen Funktion unterliegen sie einer schnellen evolutionären Entwicklung.<sup>[61]</sup> Die Interleukin-Gen-Familie bestand im Jahr 2010 aus 55 bekannten IL und IL-verwandten Genen.<sup>[61]</sup> Interleukine initiieren eine physiologische Antwort, die im Zusammenhang mit dem Liganden, dem spezifischen Rezeptor auf der Zelloberfläche und der anschließend aktivierten Signaltransduktionskaskade steht.<sup>[61,63]</sup> Hierbei werden während einer Immunantwort das Wachstum, die Differenzierung sowie die Aktivierung von Immunzellen reguliert.<sup>[61]</sup> Interleukine können sowohl inflammatorische als auch antiinflammatorische Wirkungen ausüben.<sup>[61,63]</sup> Sie sind somit wichtige Mediatoren der physiologischen Antwort auf Infektionen und tragen bei einer Vielzahl von Erkrankungen

zur Pathophysiologie bei.<sup>[61,63]</sup> Demzufolge stellen Interleukine wichtige therapeutische Targets dar.<sup>[61]</sup>

Auf molekularer Ebene entfalten Interleukine ihre Wirkung durch die Bindung an Interleukinrezeptoren, die zu den Cytokinrezeptoren gehören. Dabei kommt es, wie beim TGF- $\beta$ /SMAD-Signaltransduktionsweg, zu der Ausbildung von Ligand-Rezeptor-Komplexen, bei denen der aktive Rezeptor als Homodimer, Heterodimer, Trimer oder Oligomer vorliegen kann.<sup>[54]</sup> Bei dem Großteil der Cytokinrezeptoren liegen Heterooligomere vor, wobei die gleichen Untereinheiten mit verschiedenen Liganden interagieren können.<sup>[54]</sup> So besteht die Möglichkeit, dass Cytokinrezeptoren mehrere Liganden erkennen und unterschiedliche Antworten erzeugen, was eine hohe Kreuzreaktivität ermöglicht.<sup>[54]</sup>

Die Signalweiterleitung verläuft über die Phosphorylierung von Tyrosinresten. Allerdings besitzen Cytokinrezeptoren selbst keine Kinase-Aktivität, sondern gehören zu den Rezeptoren mit einer assoziierten Tyrosinkinase-Aktivität. Dies bedeutet, dass durch eine extrazelluläre Ligandenbindung ein Rezeptorkomplex gebildet wird, wodurch intrazellulär eine Konformationsveränderung induziert wird. Als Folge davon findet eine Anlagerung von Downstream Effektormolekülen, die eine Tyrosinkinase-Aktivität besitzen, statt.<sup>[54]</sup> Bei der cytokinabhängigen Signaltransduktion wird das Signal über den JAK-STAT-Signaltransduktionsweg weitergegeben.<sup>[54,64]</sup>

### ***1.5 Der JAK-STAT-Signaltransduktionsweg***

Der JAK-STAT-Signaltransduktionsweg ist ein Signaltransduktionsweg, bei dem ausgehend von dem Cytokinrezeptor Signale direkt von der Zellmembran zum Zellkern übermittelt werden. Dort wird die Transkription verschiedener spezifischer Gensequenzen verändert.<sup>[54]</sup> Die Januskinasen (JAKs) gehören zu den tyrosinspezifischen Proteinkinasen und liegen meistens an dem im Cytoplasma-befindlichen Teil des Cytokinrezeptors assoziiert vor.<sup>[54]</sup> Durch Ligandenbindung kommt es zu einer Konformationsänderung im Rezeptorkomplex, wodurch die Kinasen aktiviert werden und eine Kreuzphosphorylierung der Aktivierungsschleifen der benachbarten Kinasen stattfindet (Abbildung 3).<sup>[54]</sup> Weiterhin kommt es in der cytoplasmatischen Domäne des Rezeptors zur Tyrosin-Phosphorylierung, wodurch Bindungsstellen für weitere Signalmoleküle präsentiert werden.<sup>[54]</sup> Dort können Adapterproteine oder Signalproteine über ihre SH2-Domäne binden und dann durch Phosphorylierung aktiviert werden. Eine wichtige Rolle nehmen

hier die STAT-Proteine (Signal Transducers and Activators of Transcription) ein.<sup>[54]</sup> Diese sind Transkriptionsfaktoren, von denen bisher sieben verschiedene Vertreter (STAT1–4, 5a, 5b, 6) bekannt sind.<sup>[54]</sup> Nach der Tyrosinphosphorylierung bilden sich Dimere der STAT-Proteine, die in den Zellkern wandern, an die DNA binden und die Genexpression von cytokinabhängigen Genen regulieren.<sup>[54]</sup>

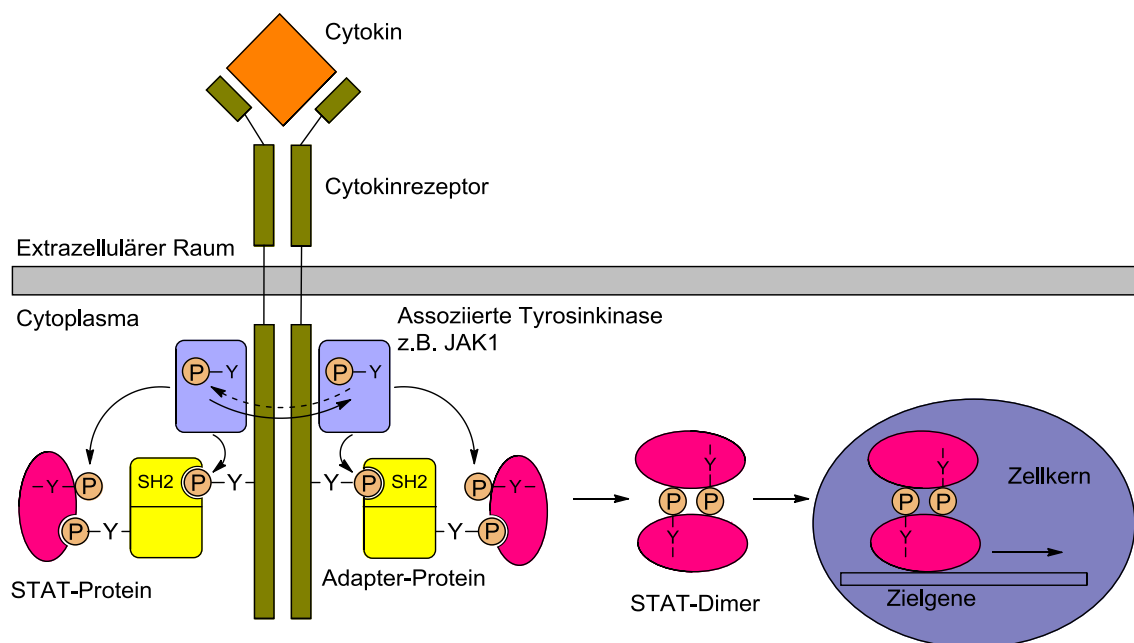


Abbildung 3: Cytokinrezeptor und JAK-STAT-Signaltransduktionsweg.<sup>[54]</sup>

### 1.6 (S)-Curvularin und (S)-10,11-Dehydrocurvularin

Die Klasse der Polyketiden pilzlichen Ursprungs ist eine der größten und vielfältigsten Naturstoffklassen, die von einfachen aromatischen Metaboliten bis hin zu komplexen makrocyclischen Lactonen reichen.<sup>[65]</sup> Darin ist die Anzahl der bekannten Benzendiollactone, die sich durch ein makrocyclisches Lacton und eine annelierte 1,3-Dihydroxyphenyl-Einheit auszeichnen, stetig am wachsen.<sup>[65]</sup> (S)-Curvularin (**1**), der bekannteste und am besten erforschte Vertreter der Curvularin-Makrolide aus der Klasse der Dihydroxyphenylessigsäurelactone,<sup>[65]</sup> wurde erstmals im Jahr 1956 von *Musgrave* aus dem Schimmelpilz *Curvularia* isoliert.<sup>[66]</sup>

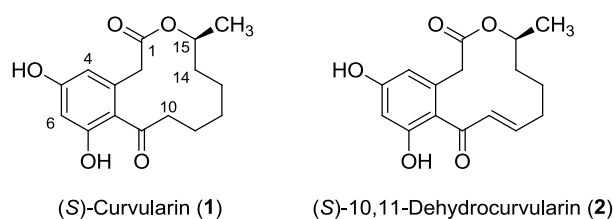


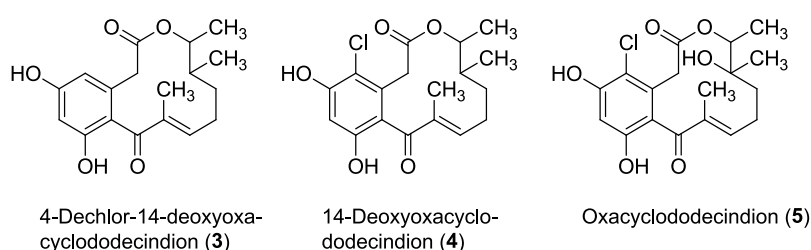
Abbildung 4: Struktur von (S)-Curvularin (**1**) und (S)-10,11-Dehydrocurvularin (**2**).

Das Vorkommen von (S)-Curvularin (**1**) wurde bisher in Pilzen wie *Curvularia*,<sup>[66-68]</sup> *Alternaria*,<sup>[69-71]</sup> *Penicillium*,<sup>[70,72-75]</sup> *Cochliobolus*<sup>[76]</sup> und anderen Arten<sup>[65]</sup> beschrieben.<sup>[77]</sup> Die vollständige Aufklärung dieses zwölfgliedrigen Makrolactons, das ein Stereozentrum besitzt, gelang durch Abbauprodukte<sup>[78-80]</sup> und durch die Synthese eines acyclischen Abbauproduktes<sup>[81]</sup>. Neben einer antimikrobiellen Wirkung<sup>[68-69]</sup> ist (S)-Curvularin (**1**) für eine effektive Hemmung der Zellteilung<sup>[82]</sup> bekannt.<sup>[77]</sup> Ebenfalls dient es als Inhibitor der induzierbaren NO-Synthase (iNOS), die für die Pathophysiologie von verschiedenen Krankheiten wie Asthma, Arthritis, Multiple Sklerose, Tumorwachstum, Transplantatabstoßung oder den septischen Schock mitverantwortlich ist.<sup>[83-84]</sup> Diese Wirkung beruht darauf, dass die cytokinabhängige Phosphorylierung am Tyrosin 701 des STAT1-Proteins unterdrückt wird, wodurch die essentielle Dimerisierung ausbleibt und somit die Aktivierung des STAT1-Signaltransduktionsweges nicht stattfindet.<sup>[83]</sup> Im *in vivo*-Modell wurde die antiinflammatorische Wirkung von (S)-Curvularin (**1**) bezüglich der Anwendung bei rheumatoider Arthritis untersucht.<sup>[85-86]</sup> Hierbei wurden vergleichbare Ergebnisse wie mit einer Glucocorticoidbehandlung mit Dexamethason erzielt, allerdings wurde auch bei Glucocorticoid-resistenten Zellen ein positiver Effekt beobachtet.<sup>[85]</sup>

(S)-10,11-Dehydrocurvularin (**2**), die ungesättigte Form des (S)-Curvularins (**1**), wurde ebenfalls 1956 von *Musgrave* aus dem Schimmelpilz *Curvularia* isoliert,<sup>[66]</sup> allerdings dauerte die Strukturaufklärung bis 1967 an.<sup>[87]</sup> Die Gewinnung ist mittlerweile aus verschiedenen Schimmelpilzen, wie z.B. aus *Penicillium*-Arten,<sup>[58,73,82]</sup> aus *Alternaria Cucumerina*,<sup>[88]</sup> aus *Alternari Macrospora*<sup>[71]</sup> und anderen natürlichen Quellen<sup>[65,68,73,89-94]</sup> beschrieben. Durch den Einbau von <sup>13</sup>C-markierten Vorstufen wurde die Biosynthese von der Arbeitsgruppe *Veders* untersucht.<sup>[70,95-97]</sup> Erst kürzlich wurden in weiteren Studien Gene identifiziert, die für die Biosynthese von (S)-10,11-Dehydrocurvularin (**2**) verantwortlich sein sollen.<sup>[98]</sup> Neben der früh beobachteten Phytotoxizität<sup>[69,71,99-103]</sup> und der antimikrobiellen Wirkung<sup>[104]</sup> wurde von *He et al.* beschrieben, dass (S)-10,11-Dehydrocurvularin (**2**) eine hohe Zytotoxizität (IC<sub>50</sub> = 1.10–3.60 µM) aufweist,<sup>[105]</sup> da es die Zellteilung durch einen Angriff am Spindelapparat<sup>[82]</sup> hemmt und die Mikrotubuli<sup>[106]</sup> beeinflusst.

### 1.7 Makrolactone vom Oxacyclododecindion-Typ

Bei Oxacyclododecindion (**5**) handelt es sich um einen Sekundärmetaboliten, der 2008 von *Erkel* und Mitarbeitern aus dem imperfekten Pilz *Exserohilum rostratum* isoliert und von der Arbeitsgruppe *Opatz* charakterisiert wurde.<sup>[107]</sup> Als Strukturverwandter zum (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**2**) weist es das zwölfwiedrige Makrolactongrundgerüst auf, mit dem Unterschied, dass es eine Methylgruppe am Kohlenstoffatom C-10 sowie eine weitere Methyl- und Hydroxygruppe am C-14 trägt und somit ein zweites Stereozentrum vorhanden ist (Abbildung 5). Des Weiteren befindet sich ein Chlorsubstituent am aromatischen System. Bei der Strukturaufklärung konnte weder die absolute noch die relative Konfiguration der Stereozentren bestimmt werden.<sup>[107]</sup>



**Abbildung 5:** Struktur von 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**3**), 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**) und Oxacyclododecindion (**5**).

Etwas später wurden die beiden Sekundärmetabolite 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**3**) und 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**) identifiziert, bei denen die Hydroxygruppe am Kohlenstoffatom C-14 fehlt und/oder der Aromat nicht chloriert vorliegt.<sup>[108]</sup>

Die drei Pilzmetabolite zeigen im Vergleich zu (*S*)-Curvularin (**1**) und (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**2**) eine potentere Inhibierung des IL-4-Signaltransduktionswegs (Tabelle 1), indem es die Bindung des aktivierten STAT6-Transkriptionsfaktors an die DNA-Bindestelle verhindert, ohne die Tyrosinphosphorylierung zu beeinflussen.<sup>[107-108]</sup>

Verbindung	pgI3-TK-7xN <sub>4</sub> (Stat6) (IC <sub>50</sub> ) [ng/mL]	(CAGA) <sub>9x</sub> -MLP-Luc (IC <sub>50</sub> ) [ng/mL]
( <i>S</i> )-Curvularin ( <b>1</b> )	> 50.000	9998
( <i>S</i> )-10,11-Dehydrocurvularin ( <b>2</b> )	987 ± 13	494 ± 6.8
4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ( <b>3</b> )	363 ± 8.4	> 700
14-Deoxyoxacyclododecindion ( <b>4</b> )	49 ± 1.8	70 ± 2.8
Oxacyclododecindion ( <b>5</b> )	25 ± 2	50 ± 5

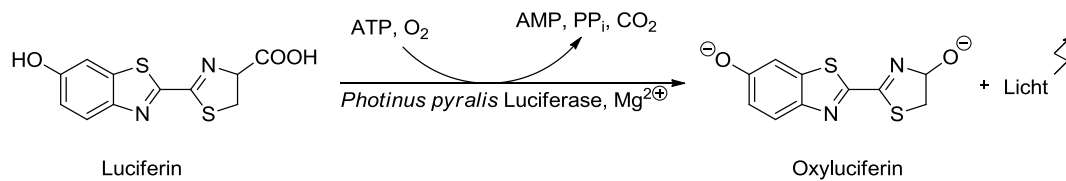
**Tabelle 1:** IC<sub>50</sub>-Werte der Pilzmetabolite **1–5** im IL-4- und TGF- $\beta$ -Signaltransduktionsweg.<sup>[108-110]</sup>

Weiterhin wurde eine effektive Hemmung des TGF- $\beta$ -Signaltransduktionsweges (Abschnitt 1.3) beschrieben.<sup>[58,107]</sup> Erste Hinweise auf den Wirkmechanismus der Pilzmetabolite zeigten Studien von *Erkel* und Mitarbeitern.<sup>[58]</sup> Durch Western-Blot-Analyse mit spezifischen Antikörpern gegen die phosphorylierten Formen der SMAD2/3-Proteine wurde die TGF- $\beta$ -Rezeptorkinase ALK-5 als Angriffspunkt ausgeschlossen, da auch nach Vorbehandlung mit Oxacyclododecindion (**5**) phosphorylierte SMADs nachgewiesen wurden und somit die Serin-Phosphorylierung nicht inhibiert wurde.<sup>[58]</sup> Im Anschluss wurde die Bindung der aktivierten SMAD-Transkriptionsfaktoren an die DNA untersucht. Dabei wurde beobachtet, dass die Bindung von aktivierten SMAD-Komplexen an die DNA bei der Gabe von Oxacyclododecindion (**5**) auf das Level von nicht-TGF- $\beta$ -induzierten Zellen herabgesetzt wurde. Eine wichtige Rolle scheint hier die Bindung von SMAD3 an die DNA zu spielen, da dort eine dosisabhängige Inhibition festgestellt wurde. Bei einer Behandlung mit Oxacyclododecindion konnte eine signifikante Down-Regulation der mRNA-Spiegel für mehrere Targetgene nachgewiesen werden.<sup>[58]</sup> Bei den für die Hemmung benötigten Konzentrationen wurde keine zytotoxische Wirkung beobachtet.<sup>[58]</sup> Aufgrund dieser Ergebnisse aus den Zelltests könnten die Pilzmetabolite als attraktive Leitstruktur für die Entwicklung neuer Therapeutika für die Behandlung von Krebs und Metastasierung sowie von chronisch entzündlichen, fibrotischen Erkrankungen dienen.<sup>[58,107]</sup> Erste *in vivo*-Studien zeigten bei einer Behandlung mit Oxacyclododecindion (**5**) eine Besserung verschiedener klinischer Parameter von Lupusnephritis.<sup>[18,36]</sup>

## 1.8 Zellassays zur Bestimmung der biologischen Aktivität

### 1.8.1 Reporter-Gen-Assays

Zur Bestimmung der biologischen Aktivität kann die Wirkung von Substanzen auf verschiedene Signaltransduktionswege mittels Biolumineszenz-Reporter-Gen-Assays untersucht werden.<sup>[111-112]</sup> Unter den häufig verwendeten Reporter-Genen befindet sich die Luciferase.<sup>[113]</sup> Dabei handelt es sich um ein Enzym, das die Reaktion von Luciferin zu Oxyluciferin in Anwesenheit von Adenosintriphosphat (ATP) und Sauerstoff unter Abgabe von Licht katalysiert (Abbildung 6).<sup>[111]</sup>



**Abbildung 6:** Luciferase-katalysierte Umsetzung von Luciferin zu Oxyluciferin.<sup>[111]</sup>

Für die Untersuchungen auf den TGF- $\beta$ -Signaltransduktionsweg (Abschnitt 1.3) wird ein aus *Escherichia coli* isoliertes Plasmid verwendet, das zunächst genetisch verändert wurde, indem eine aus drei Abschnitten bestehende Gensequenz hinzugefügt wurde. Diese setzt sich aus der Luciferase-DNA-Sequenz, aus neun Kopien der SMAD-Bindungsstellen (CAGA-Box) – als Bindestellen für die Transkriptionsfaktoren für eine Signaltransduktionsweg-abhängige Genexpression<sup>[56]</sup> – und einer Promotor-Sequenz (MLP, adenovirus major late promoter) – zur Rekrutierung der benötigten RNA-Polymerase – zusammen (Abbildung 7).<sup>[109]</sup> Das so erhaltene ((CAGA)<sub>9</sub>MLP-Luc)-Plasmid wird mittels Elektroporation<sup>[114]</sup> in eine hepatozelluläre Karzinomzelllinie (HepG2) eingeschleust. Werden die Zellen nun mit TGF- $\beta$  als Stimulans versetzt, wird der TGF- $\beta$ -Signaltransduktionsweg aktiviert und neben den normalen Zielgenen wird auch das Luciferase-Gen exprimiert. Die so im Zellkern gebildete mRNA wird ins Cytosol exportiert, in dem durch Translation das funktionsfähige Enzym entsteht. Durch Zellyse kann die Luciferase aus der Zelle freigesetzt werden, sodass bei der Zugabe von Luciferin die beschriebene Oxidation unter Emission von Licht (Abbildung 6) ablaufen kann. Auf dieser Grundlage basierend kann über die Luciferase-Aktivität das Ausmaß der relativen Genexpression photometrisch bei einer Wellenlänge von 550–570 nm ermittelt werden.<sup>[111]</sup> Wird neben dem Stimulans auch ein Inhibitor des Signaltransduktionsweges zugesetzt, so kann über die gemessene Luciferase-Aktivität im Vergleich zu einer positiv Kontrolle ein Rückschluss auf die Stärke der Hemmung gezogen werden.

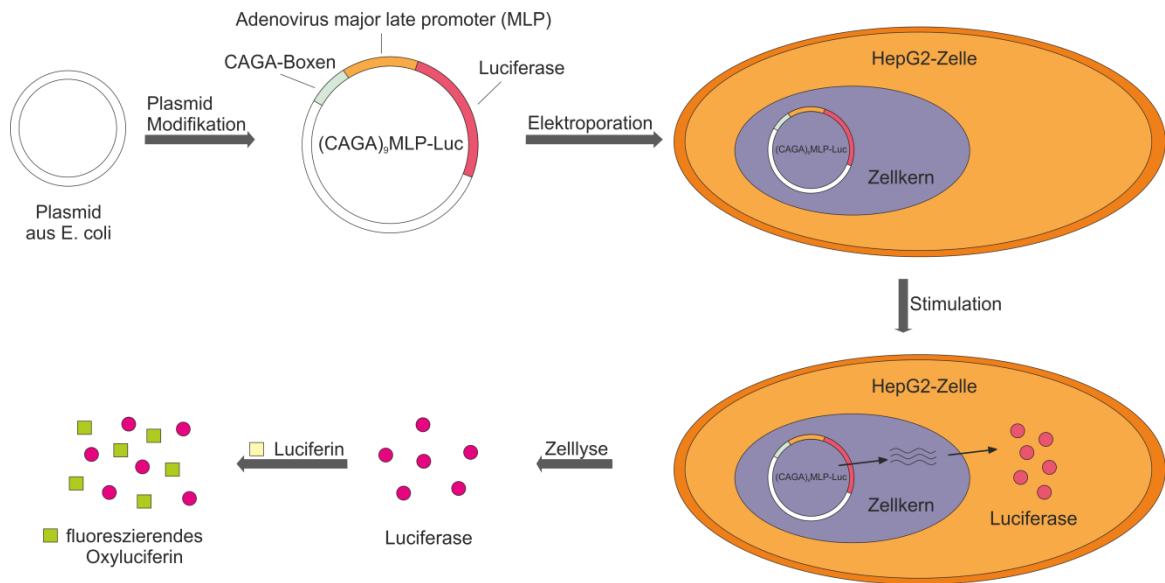


Abbildung 7: Prinzip des Reportergen-Assays für den TGF- $\beta$ -Signaltransduktionsweg.

Die Wirkung auf die STAT6-abhängige Signaltransduktion wird nach dem gleichen Prinzip unter Einsatz des (pGL3-TK-7xN<sub>4</sub>)-Reporterplasmids überprüft. Dieses enthält einen Thymidinkinase-Promotor des *Herpes simplex*-Virus, der unter der Kontrolle von sieben Kopien der Palindromsequenz TTC(N)<sub>4</sub>GAA steht.<sup>[107]</sup> Zur Verstärkung des STAT6-Signals wurde das (TOPO-STAT6)-Plasmid cotransfiziert.<sup>[115]</sup>

Um im gleichen Experiment erste Rückschlüsse auf die Cytotoxizität ziehen zu können, wird neben dem jeweiligen Reporterplasmid auch der (pRL-EF1 $\alpha$ )-Vektor cotransfiziert, der konstitutiv aktiv ist und die *Renilla*-Luciferase exprimiert.<sup>[109]</sup> Diese katalysiert die Reaktion von Coelenterazin zu Coelenteramid unter Freisetzung von blauem Licht (480 nm) (Abbildung 8).

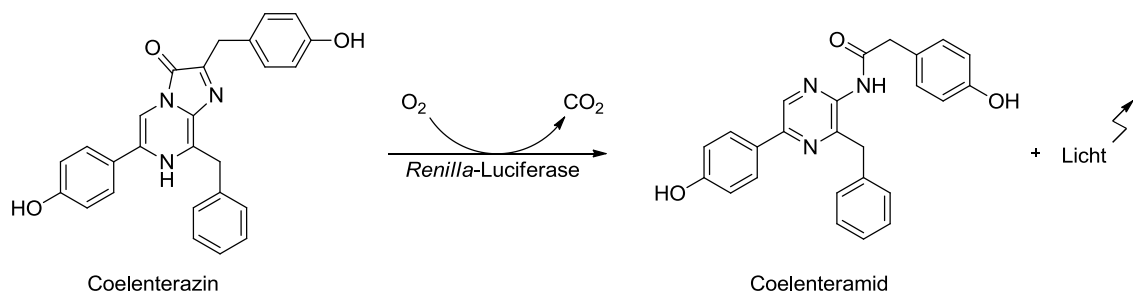


Abbildung 8: *Renilla*-Luciferase-katalysierte Oxidation von Coelenterazin.

### 1.8.2 Zytotoxizitätsassay

Die Zytotoxizität kann in einem von der Arbeitsgruppe *Scudiero* etablierten Assay photometrisch erfasst werden.<sup>[116]</sup> Dieser basiert auf einer Reduktion von 2,3-Bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-2*H*-tetrazolium-5-carboxanilid (XTT) zu einem wasserlöslichen orangefarbenen Formazan-Farbstoff (Abbildung 9).

Da XTT aufgrund seiner negativen Ladung nicht die Zellmembran passieren kann, erfolgt die Reduktion extrazellulär mit Hilfe eines Elektronentransports über die Zellmembran.<sup>[117]</sup> Hierbei erfolgt die Annahme, dass der extrazelluläre Zustand dem intrazellulären NADH-Zustand entspricht, der durch mitochondriale Enzyme im Citronensäurezyklus erzeugt wird. Phenazinmethosulfat (PMS) wird als intermediärer Elektronen-Akzeptor eingesetzt, der vermutlich die Elektronen an der Zelloberfläche von Plasmamembran-Oxidoreduktasen aufnimmt und dann auf XTT überträgt. Da der Umsatz von XTT von mitochondrialen Enzymen abhängt, die nach dem Zelltod inaktiviert werden, ist die Absorption durch den Farbstoff proportional zu der Anzahl lebender Zellen und somit können Rückschlüsse auf die Zytotoxizität gezogen werden.<sup>[116]</sup>

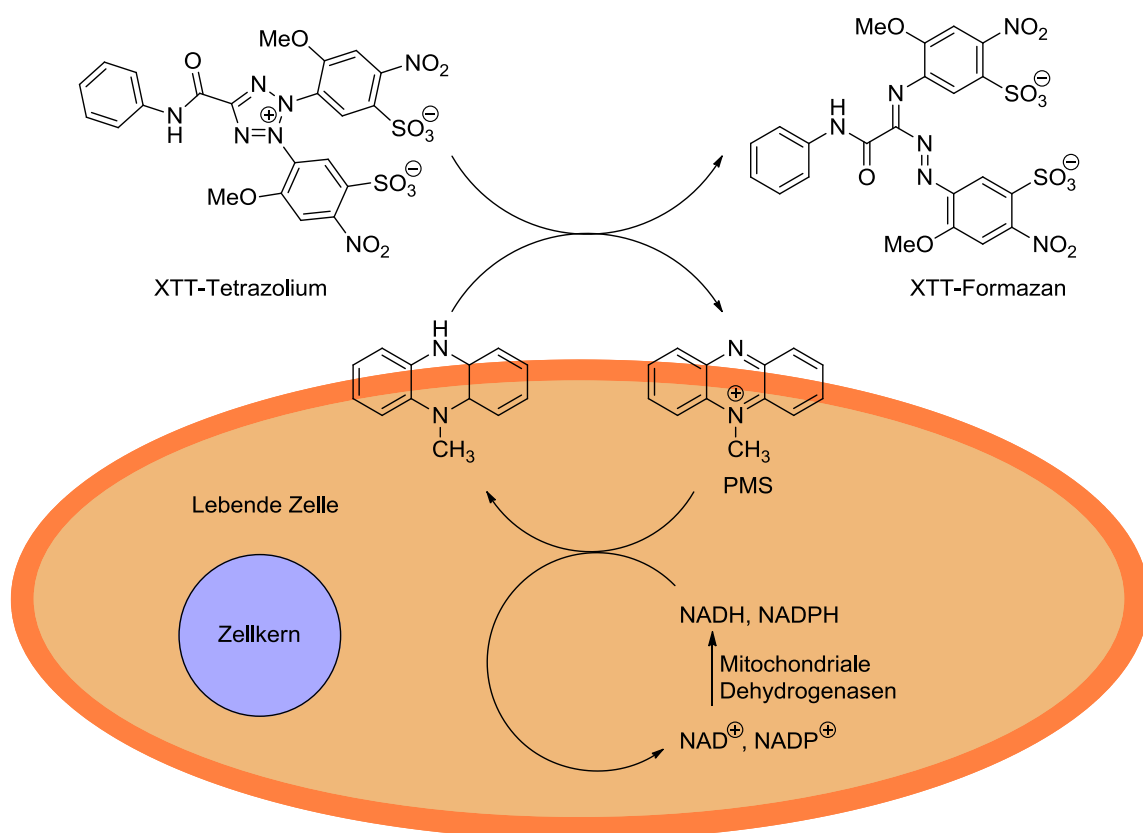
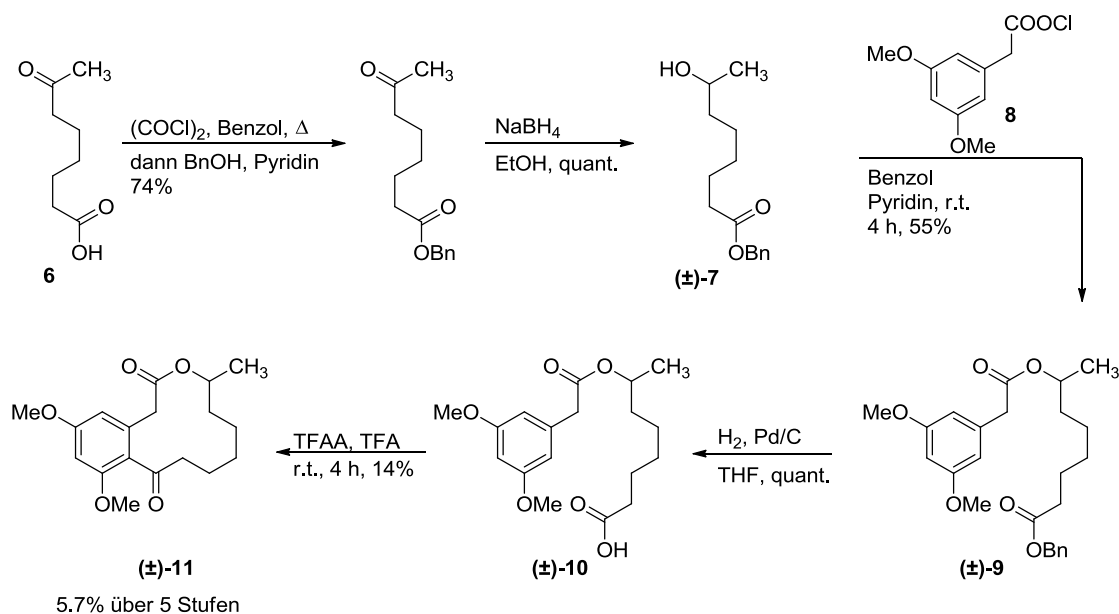


Abbildung 9: Zytotoxizitätsassay mit XTT und PMS nach Scudiero.<sup>[118]</sup>

## 1.9 Curvularin-Synthesen

### 1.9.1 Synthese über eine intramolekulare *Friedel-Crafts*-Acylierung

Aufgrund der biologischen Wirkungen war (*S*)-Curvularin (**1**) ein attraktives Target zahlreicher Totalsynthesen. Die erste Synthese des zwölfgliedrigen Makrolactongrundgerüsts wurde 1967 von *Baker, Bycroft* und *Roberts* anhand des ( $\pm$ )-Di-*O*-Methylcurvularins (( $\pm$ )-**11**) beschrieben.<sup>[119]</sup> Ausgehend von 7-Oxooctansäure (**6**) wurde durch Veresterung mit Benzylalkohol und anschließender Reduktion mit Natriumborhydrid 7-Hydroxyoctansäurebenzylester (( $\pm$ )-**7**) erhalten (Abbildung 10). Dieser wurde mit (3,5-Bis(methoxy)phenyl)essigsäurechlorid (**8**) zum entsprechenden Ester ( $\pm$ )-**9** umgesetzt. Die Hydrogenolyse des Benzylesters führte zur Carbonsäure ( $\pm$ )-**10**. Durch intramolekulare *Friedel-Crafts*-Acylierung<sup>[120]</sup> mit Trifluoressigsäure und Trifluoressigsäureanhydrid wurde der Ring zum ( $\pm$ )-Di-*O*-Methylcurvularin (( $\pm$ )-**11**) in geringer Ausbeute von 14% geschlossen.



**Abbildung 10:** Synthese von ( $\pm$ )-Di-*O*-Methylcurvularin (( $\pm$ )-**11**) nach *Baker, Bycroft* und *Roberts*.<sup>[119]</sup>

Nach diesen Vorarbeiten wurde 1977 von *Gerlach*<sup>[121]</sup> mit Hilfe einer geeigneten Schutzgruppenwahl erstmalig Curvularin (( $\pm$ )-**1**) synthetisiert. Dabei wurden die phenolischen Hydroxygruppen als Benzylether und die für die *Friedel-Crafts*-Acylierung benötigte Carbonsäure als 2-(Trimethylsilyl)ethylester geschützt (Abbildung 11). Letzterer wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid selektiv gespalten.

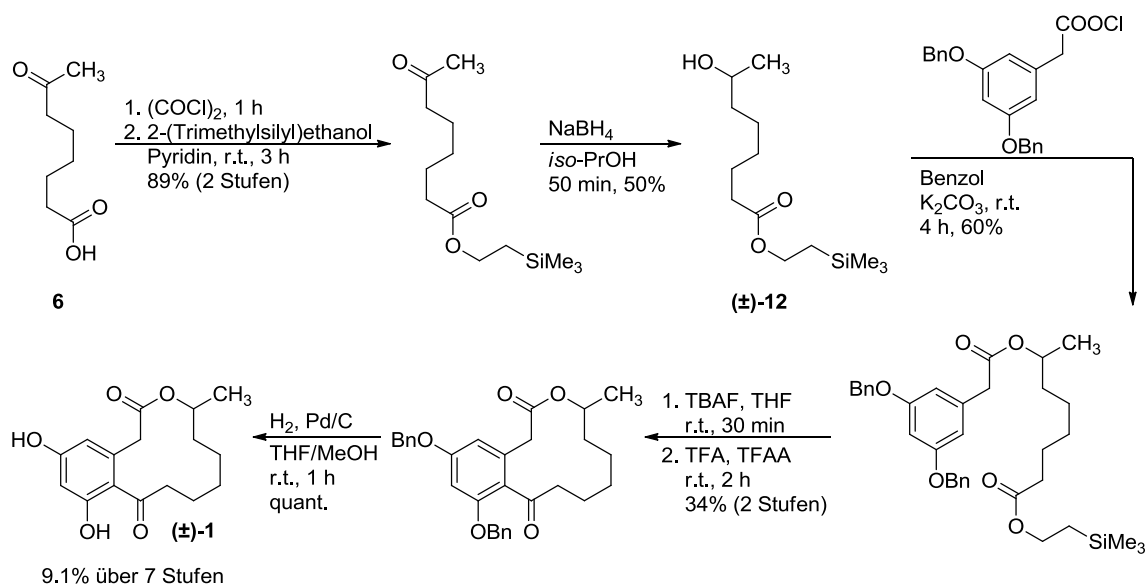


Abbildung 11: Erstmalige Synthese von Curvularin ((±)-1) nach Gerlach.<sup>[121]</sup>

Eine *Friedel-Crafts*-Acylierung mit anschließender hydrogenolytischer Spaltung der Benzylether lieferte Curvularin ((±)-1). Durch den Einsatz von (–)-(*S*)-7-Hydroxyoctansäure-(2-(trimethylsilyl)ethyl)ester konnte gezeigt werden, dass im Naturstoff die (*S*)-Konfiguration vorliegt.

Bei einer weiteren formalen Synthese von (±)-Di-*O*-Methylcurvularin ((±)-11) wurde der von Baker *et al.* beschriebene, intermediär auftretende Benzylester (±)-9 (Abbildung 10) 1980 von Tsuji in einer Palladium-katalysierten Carbonylierung von 3,5-Dimethoxybenzylchlorid dargestellt.<sup>[122]</sup> Bracher und Schulte bauten die Säure für den Ringschluss über ein Dithian, enzymatische Reduktion mit Bäcker-Hefe und selektive Spaltung eines Methylesters mit Natriumcyanid auf.<sup>[123-124]</sup>

In einer kürzlich (2015) von Jennings veröffentlichten Synthese wurde der Ring ebenfalls durch eine intramolekulare *Friedel-Crafts*-Acylierung geschlossen.<sup>[125]</sup> Ausgehend von (*S*)-Pent-4-en-2-ol (**13**) wurde in einer Kreuzmetathese mit einem Überschuss Acrolein (10 Äquivalenten) und dem Grubbs-II-Katalysator das Hexanal **14** hergestellt (Abbildung 12). Dieses wurde in einer Wittig-Reaktion<sup>[126]</sup> zum *tert*-Butylester **15** umgesetzt und hydriert. Anschließend wurde die freie Hydroxylgruppe mit Bromessigsäurebromid zu **16** verestert. Im Schlüsselschritt wurde in einer Palladium-katalysierten  $\alpha$ -Arylierung mit der Boronsäure **17** der geschützte *Friedel-Crafts*-Vorläufer **18** aufgebaut. Die selektive Spaltung des *tert*-Butylesters (**18**), *Friedel-Crafts*-Acylierung und Hydrogenolyse der Benzylether lieferten (*S*)-Curvularin (**1**) in 5.5% Gesamtausbeute über 8 Stufen.

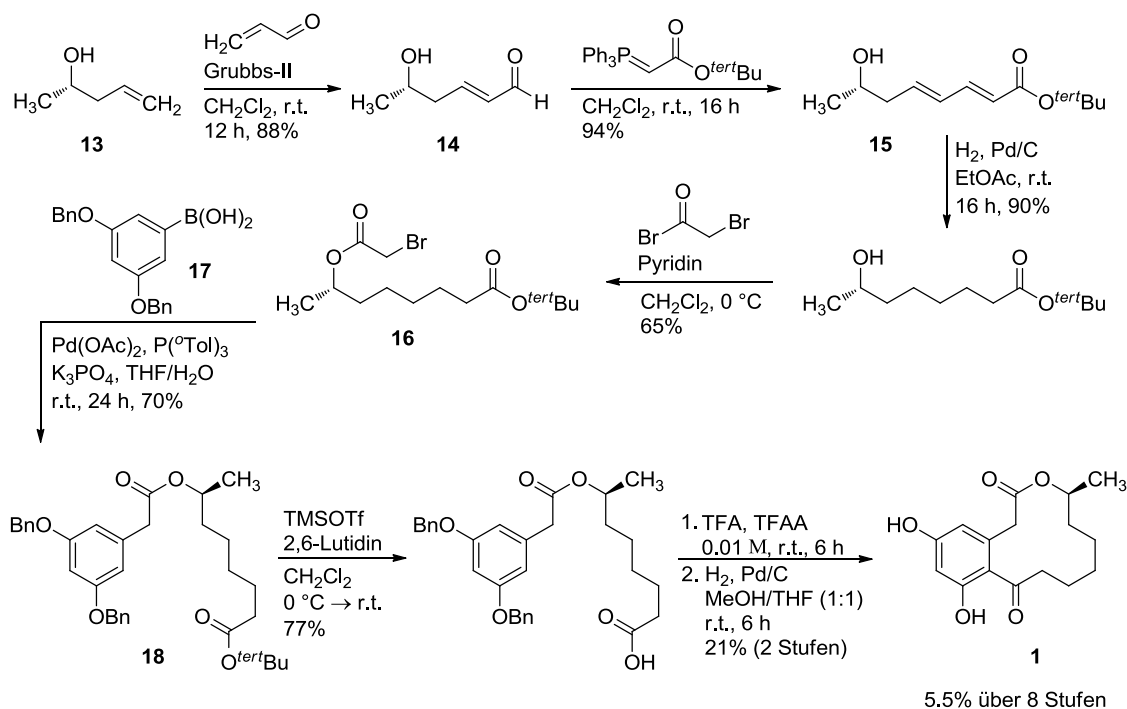


Abbildung 12: Synthese von (S)-Curvularin (**1**) nach Jennings.<sup>[125]</sup>

Des Weiteren wurden basierend auf einer intramolekulare *Friedel-Crafts*-Acylierung sowohl ( $\pm$ )-Di-*O*-Methyl-12-oxocurvularin, wobei der aliphatische Teil des Moleküls ausgehend von 2-Furfural dargestellt wurde,<sup>[127]</sup> als auch 11-Methoxycurvularin erfolgreich dargestellt.<sup>[128-129]</sup>

### 1.9.2 Synthese über eine Makrolactonisierung

Als Alternative zur intramolekularen *Friedel-Crafts*-Acylierung konnte das zwölfgliedrige Makrolaktongrundgerüst durch eine Makrolactonisierung der entsprechenden Hydroxysäure aufgebaut werden. Dieser Syntheseansatz war bereits zu Beginn der totalsynthetischen Arbeiten Forschungsbestandteil vieler Arbeitsgruppen, verlief jedoch unter der Anwendung verschiedener Methoden lange Zeit nicht erfolgreich.<sup>[119,121-122,130]</sup> Auch spätere Versuche zur Makrolactonisierung nach *Yamaguchi*<sup>[131]</sup> schlugen fehl.<sup>[77,132]</sup> In den Arbeiten von *Gerlach* wird erwähnt, dass der Ringschluss aufgrund der Beteiligung der Carbonylgruppe und daraus resultierender Bildung von sechsgliedrigen Pseudolactonen scheiterte.<sup>[121]</sup> Die Lactonisierung wurde 1981 erstmals erfolgreich von *Wasserman* und *Gambale* über eine Oxazol-Triamid-Methode durchgeführt (Abbildung 13).<sup>[130]</sup> Dabei wurde ausgehend von Benzoin (**19**) und (3,5-Bis(methoxy)phenyl)essigsäure (**20**) der Ester **21** gebildet, der mit Ammoniumacetat in das Oxazol **22** überführt wurde.

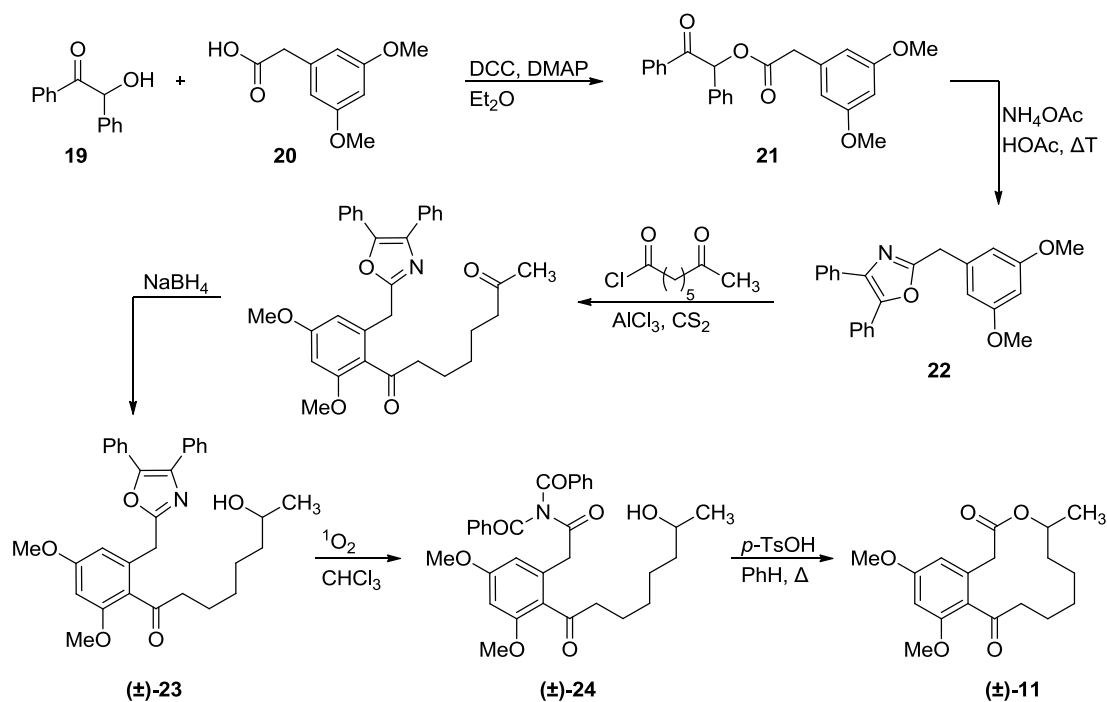


Abbildung 13: Lactonisierung zum (±)-Di-O-Methylcurvularin ((±)-11) nach Wasserman und Gambale.<sup>[130]</sup>

Nach einer *Friedel-Crafts*-Acylierung und anschließender Reduktion wurde der Lactonisierungsvorläufer (±)-23 erhalten, bei dem die Carboxylgruppe als Oxazol maskiert vorlag. Eine Photooxidation mit Singulett-Sauerstoff in Chloroform führte zum Triamid (±)-24, welches sauer katalysiert und stark verdünnt zum (±)-Di-O-Methylcurvularin ((±)-11) cyclisierte. Ein alternativer Zugang zum Oxazol (±)-23 wurde 1990 von Rao veröffentlicht.<sup>[133]</sup>

### 1.9.3 Synthese über eine Ringschluss-Metathese

Durch die Entwicklung neuer Metathese-Katalysatoren,<sup>[134]</sup> die eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Wasser und Luftsauerstoff sowie eine gesteigerte Katalyseaktivität aufweisen, hat sich die Ringschluss-Metathese auch durch den erfolgreichen Einsatz bei vielen Totalsynthesen als Methode zum Aufbau von Ringen verschiedener Größen etabliert.<sup>[135-139]</sup> In der Arbeitsgruppe Kunz wurde von Elzner eine auf einer Ringschluss-Metathese basierende Totalsynthese von (*S*)-Curvularin (**1**) entwickelt (Abbildung 14).<sup>[77,132]</sup> Ausgehend von (3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)essigsäure (**26**) wurde durch eine *Steglich*-Veresterung<sup>[140]</sup> mit (*S*)-Pent-4-en-2-ol (**13**) und anschließende *Friedel-Crafts*-Acylierung mit Adipinsäurechloridmonoallylester der Ester **27** erhalten. Die Palladium-katalysierte Spaltung des Allylesters und Decarboxylierung nach Kochi<sup>[141]</sup> mit Bleitetraacetat und Kupfer(II)acetat ergab das Dien **28**. In der

nachfolgenden Ringschluss-Metathese wurde das zwölfgliedrige Lacton **29** aufgebaut und die anschließende Hydrierung lieferte unter zeitgleicher Abspaltung der Benzylether (*S*)-Curvularin (**1**) in einer Gesamtausbeute von 19% über 6 Stufen.

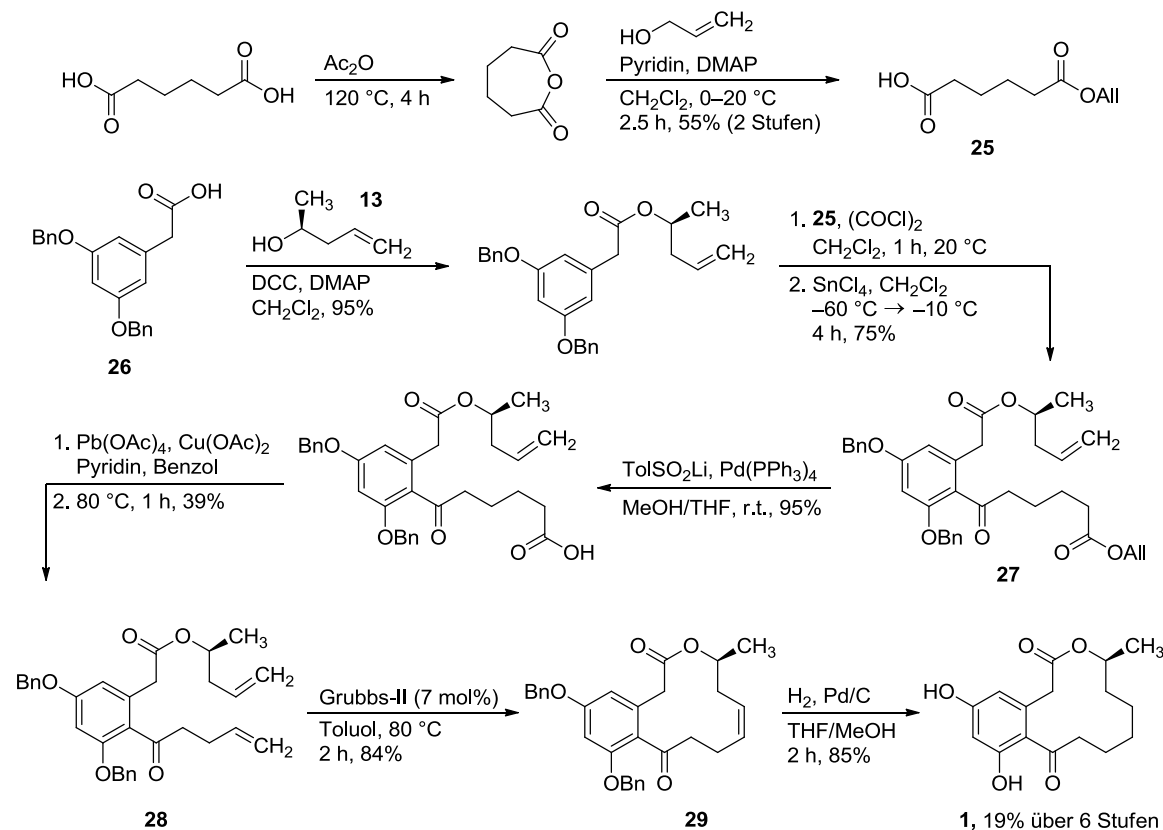


Abbildung 14: Totalsynthese von (*S*)-Curvularin (**1**) durch Ringschluss-Metathese nach Kunz.<sup>[77,132]</sup>

Kurze Zeit später wurde eine weitere Curvularin-Synthese mit einer Ringschluss-Metathese als Schlüsselschritt von Mohapatra *et al.* veröffentlicht. Allerdings erfolgte der Ringschluss zwischen den Kohlenstoffatomen C-11 und C-12.<sup>[142]</sup> Das benötigte Dien **31** wurde in 11 Stufen ausgehend von (3,5-Bis(benzyloxy)benzyl)alkohol (**30**) dargestellt (Abbildung 15). Nach erfolgter Ringschluss-Metathese lieferte die Spaltung des *O*-Silylethers mit anschließender Oxidation das Keton **32**, welches durch Hydrierung zum (*S*)-Curvularin (**1**) umgesetzt wurde.

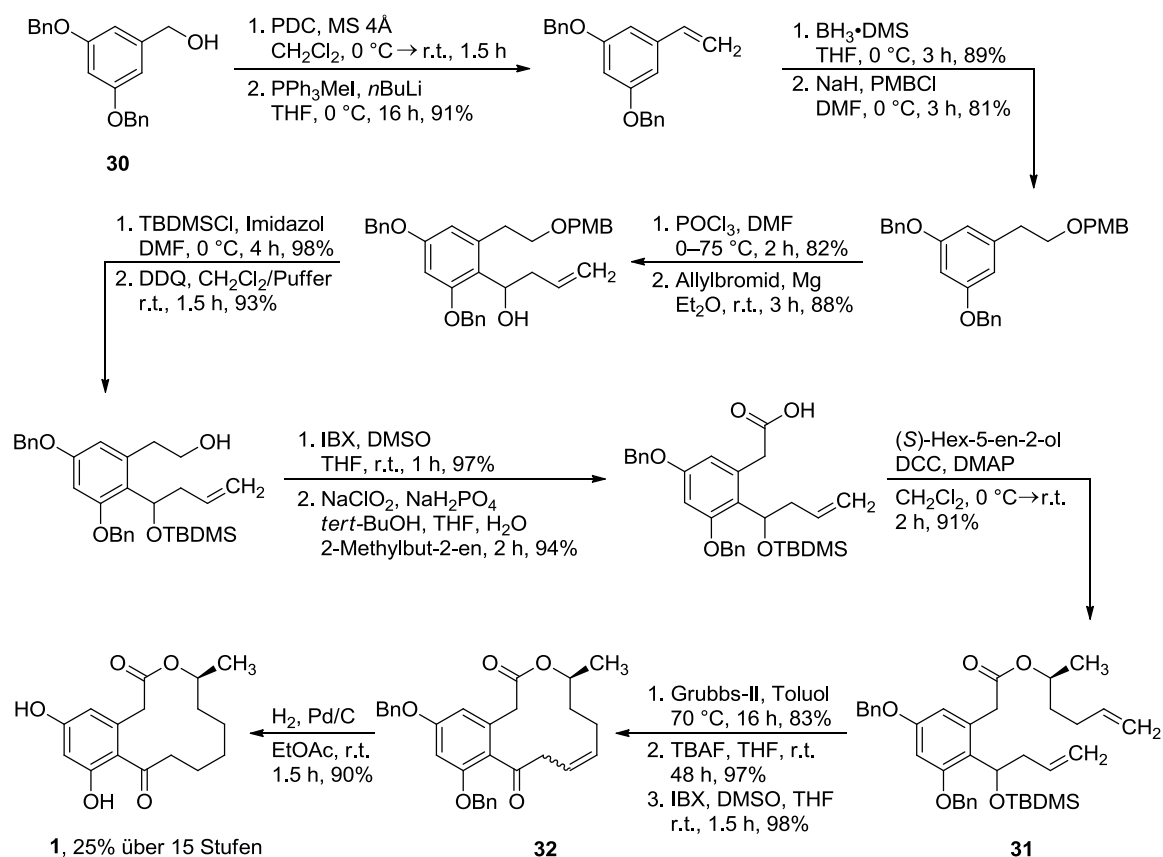


Abbildung 15: Synthese von (*S*)-Curvularin (**1**) nach Mohapatra et al.<sup>[142]</sup>

### 1.9.4 Synthese über eine Arin-Acyl-Alkylierungsreaktion

Einen gänzlich anderen Ansatz der Totalsynthese wählte *Stoltz* im Jahr 2010, indem zuerst das 10-gliedrige Lacton **37** aufgebaut und anschließend der aromatische Baustein in einer Acyl-Alkylierungsreaktion über ein Arin eingeführt wurde.<sup>[143]</sup> Beginnend mit 1-Brombut-3-en (**33**) und (*S*)-Propylenoxid wurde in einer Cuprataddition (*S*)-Hept-6-en-2-ol (**34**) dargestellt (Abbildung 16).<sup>[144]</sup> Der Alkohol **34** wurde mit Acetylchlorid verestert und dann in einer Aldolreaktion mit LDA zum  $\beta$ -Hydroxyester **35** umgesetzt. Die darauffolgende Ringschluss-Metathese erwies sich zunächst als schwierig. Allerdings steigerte die Umwandlung des Allylalkohols in einen Silylether die Reaktivität erheblich. Ein Wechsel vom Grubbs-Katalysator der 2. Generation zum Grubbs-Hoveyda-Katalysator der 3. Generation erhöhte die Ausbeute für den Ringschluss von 44% auf 77%. Letztendlich gelang der Ringschluss ausgehend vom  $\beta$ -Hydroxyester **35** in einer Eintopf-Reaktion mit einer Silylierungs-Ringschluss-Metathese-Deblockierungs-Sequenz zum Alken **36** in einer Ausbeute von 57% über 3 Stufen. Die Hydrierung der

Doppelbindung mit anschließender Oxidation zum Keton lieferten das zehngliedrige  $\beta$ -Diketon **37**.<sup>[143]</sup>

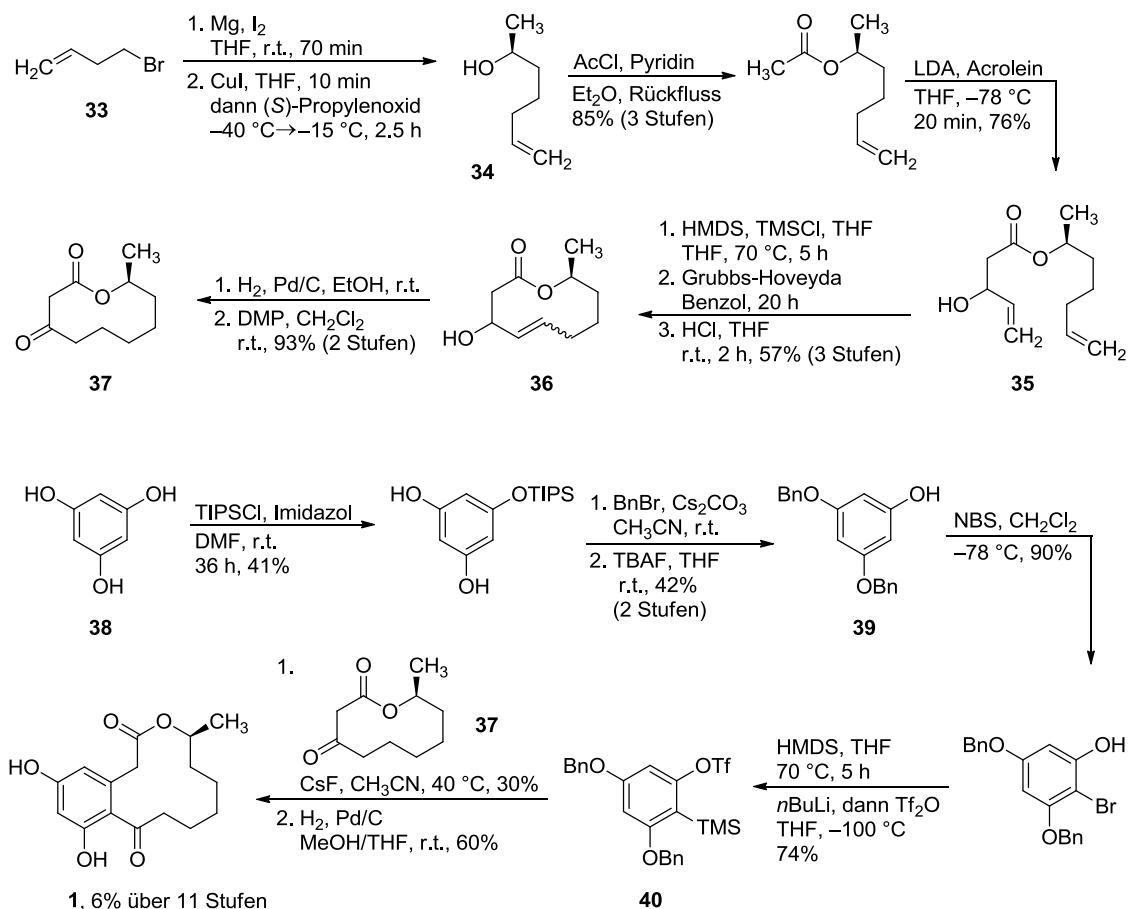


Abbildung 16: Synthese von (S)-Curvularin (**1**) nach Stoltz.<sup>[143]</sup>

Das für die Acyl-Alkylierungsreaktion benötigte Arin wurde ausgehend von Phloroglucin (**38**) dargestellt.<sup>[145]</sup> Monosilylierung, Dibenzilylierung und anschließende Spaltung des Silylethers lieferten das Phenol **39**, welches mit *N*-Bromsuccinimid bromiert wurde. Das Aryltriflat **40** wurde in einer Eintopf-Reaktion durch Silylierung mit Hexamethyldisilazan, anschließendem Halogen-Metall-Austausch mit folgender Silylgruppenwanderung und Abfangen des Lithiumphenolats mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid dargestellt.<sup>[146]</sup> Die Caesiumfluorid-vermittelte Acyl-Alkylierungsreaktion des Arins mit dem  $\beta$ -Diketon **37** ergab mit anschließender Hydrogenolyse (S)-Curvularin (**1**). Somit ergibt sich eine Gesamtausbeute von 6% über 11 lineare Stufen.

### 1.10 Synthese von 10,11-Dehydrocurvularin

Während (S)-Curvularin (**1**) aufgrund seiner biologischen Wirkungen nach der Isolierung ein attraktives Ziel von zahlreichen Totalsynthesen darstellte, wurde lange Zeit keine

Synthese zum ungesättigten System beschrieben. *Kuwahara* beschrieb 2007 die erste Synthese von ( $\pm$ )-Di-*O*-Methyl- $\beta,\gamma$ -dehydrocurvularin (**44**).<sup>[147]</sup>

Ausgehend von 3,5-Dimethoxyphenyllessigsäure (**20**) wurde in einer *Steglich*-Veresterung mit Hex-5-en-2-ol (**41**) der Ester **42** gebildet (Abbildung 17). Durch eine *Friedel-Crafts*-Acylierung wurde das Dien **43** erhalten, das in einer Ringschluss-Metathese mit dem *Grubbs-II*-Katalysator zum  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Enon **44** umgesetzt wurde.<sup>[147]</sup>

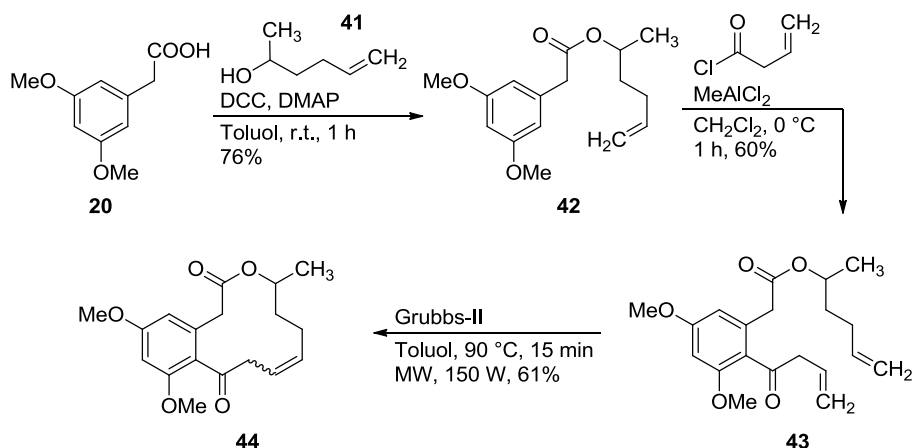


Abbildung 17: Synthese von ( $\pm$ )-Di-*O*-Methyl- $\beta,\gamma$ -dehydrocurvularin (**44**) nach *Kuwahara*.<sup>[147]</sup>

Die erste Totalsynthese von (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**2**) wurde 2013 von *Fürstner* erst über 40 Jahre nach der Strukturaufklärung beschrieben.<sup>[103,148]</sup> 3,5-Dimethoxybrombenzol (**45**) wurde durch *Vilsmeier*-Formylierung,<sup>[149]</sup> *Grignard*-Reaktion<sup>[150]</sup> mit 1-Propinyl-magnesiumbromid und anschließende Schutzgruppeneinführung zum TBDMS-geschützten Alkohol **46** umgesetzt (Abbildung 18).

Pent-3-in-1-ol (**47**) wurde in einer *Appel*-Reaktion<sup>[151]</sup> in das entsprechende Bromid **48** überführt. Synthese des *Grignard*-Reagens, Transmetallierung auf Kupfer und Epoxidöffnung von (*S*)-Propylenoxid lieferten das Octinol **49**, welches mit Essigsäureanhydrid verestert wurde. Die Bildung des Esterenolats mit  $\text{TMPZnLi}\cdot\text{LiCl}$  und eine anschließende Palladium-katalysierte Kupplung mit dem zuvor dargestellten Bromaren **46** ergab das Diin **50**. Durch ringschließende Alkin-Metathese wurde das zwölfgliedrige Grundgerüst **51** aufgebaut. Die Abspaltung der Silylschutzgruppe und anschließende Oxidation des sekundären Alkohols lieferten das Acetylenketon **52**. Eine mit Chrom(II)chlorid durchgeführte Reduktion<sup>[152]</sup> führt zum *trans*-Enon **53** und die abschließende Spaltung der Methylether ergab (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**2**) in 13% Gesamtausbeute über 9 Stufen.

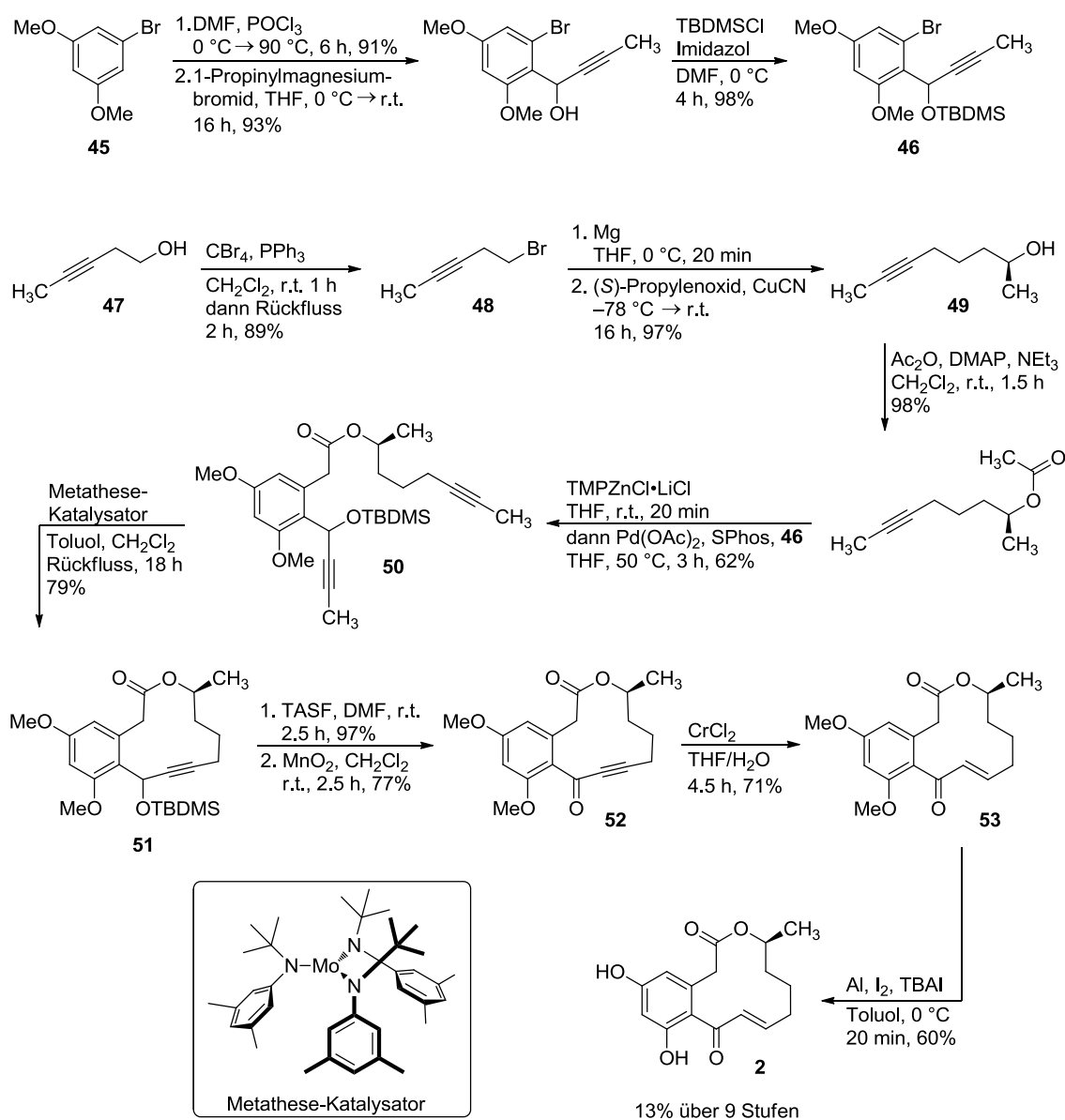
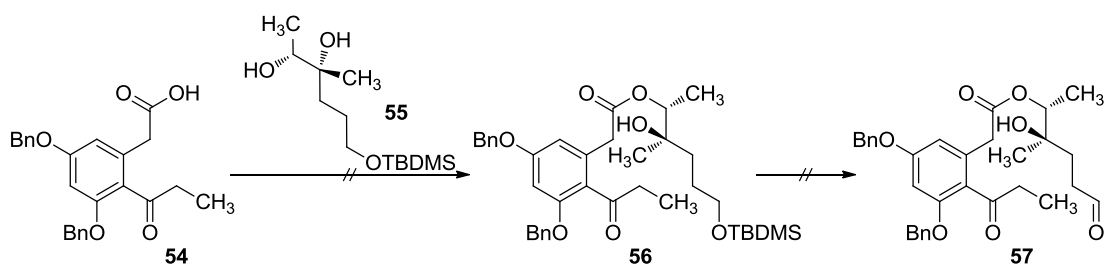


Abbildung 18: Synthese von (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (2) nach F\u00fcrstner.<sup>[103,148]</sup>

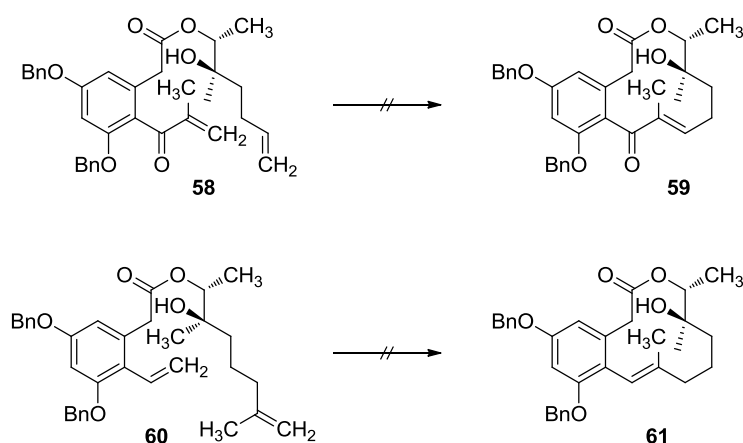
### 1.11 Studien zur Totalsynthese von Oxacyclododecindion

In der Arbeitsgruppe Kunz wurden von Ehrlich Studien zur Totalsynthese von Oxacyclododecindion (5) durchgef\u00fchrt.<sup>[64,153]</sup> Ein Syntheseansatz bestand in einer intramolekularen Aldolkondensation zum Aufbau der Doppelbindung zwischen C10 und C11. Diese Schl\u00fcsselreaktion konnte aufgrund von Syntheschwierigkeiten auf dem Weg zum ben\u00f6tigten Vorl\u00e4ufermolek\u00fcl 57 nicht getestet werden, da bei der Veresterung der acylierten Phenyllessigs\u00e4ure 54 mit dem Alkohol 55 nicht der Phenyllessigs\u00e4ureester 56 isoliert werden konnte (Abbildung 19).



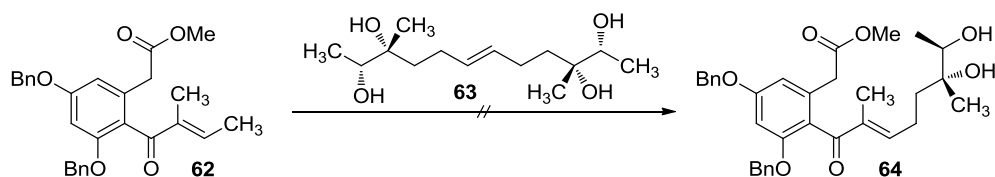
**Abbildung 19:** Versuche zum Aufbau des Vorläufermoleküls **57** für eine intramolekulare Aldolkondensation.<sup>[64]</sup>

Ein weiterer Ansatz sah eine Ringschluss-Metathese zum Aufbau der im Oxacyclododecindion (**5**) vorhandenen Doppelbindung vor. Das für diesen Schritt benötigte Dien **58** konnte erfolgreich dargestellt werden, allerdings führte die Metathese nicht zum gewünschten Lacton **59** (Abbildung 20). Alternativ wurde das Dien **60** synthetisiert, um den zwölfgliedrigen Ring zu schließen und nachträglich das Enon aufzubauen. Auch in diesem Fall konnte durch Ringschluss-Metathese nicht das gewünschte Produkt **61** isoliert werden.



**Abbildung 20:** Synthesewege über Ringschluss-Metathese.<sup>[64]</sup>

Bei einer geplanten Makrolactonisierung scheiterte der Aufbau des Vorläufermoleküls **64** an einer Kreuzmetathese aus dem acylierten Phenylelessigsäurederivat **62** und dem Olefin **63** (Abbildung 21).



**Abbildung 21:** Versuch der Kreuzmetathese zum Makrolactonisierungsvorläufer.<sup>[64]</sup>

## 2. Zielsetzung

Die Sekundärmetabolite 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**3**), 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**) und Oxacyclododecindion (**5**) (Abbildung 22) zeigen in ersten *in vitro*-Studien von *Erkel* und Mitarbeitern eine Hemmung des STAT6-vermittelten JAK-STAT- sowie des TGF- $\beta$ /SMAD-Signaltransduktionsweges im nanomolaren Bereich.<sup>[107-108]</sup> Aufgrund dieser Ergebnisse könnten sie als Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Therapeutika für die Behandlung von chronisch entzündlichen und/oder fibrotischen Erkrankungen dienen.<sup>[107-108]</sup>

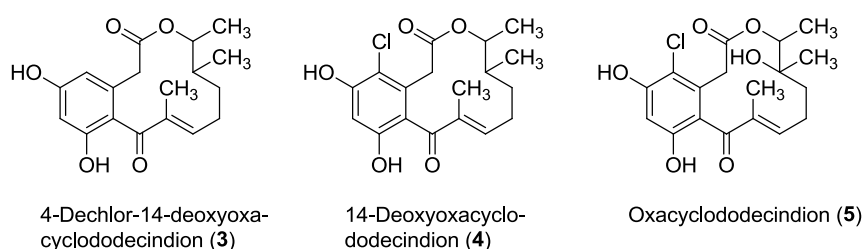


Abbildung 22: Strukturen der Sekundärmetabolite 3–5 als Zielstruktur der Totalsynthese.

Ziel dieser Arbeit war es, einen synthetischen Zugang zu den Makrolactonen **3–5** zu entwickeln, da durch Fermentation nur sehr geringe Mengen an Naturstoff gewonnen werden können. Für die Entwicklung einer racemischen Syntheseroute wurde 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**) als Zielmolekül ausgewählt, da der tertiäre Alkohol im Oxacyclododecindion (**5**) Probleme in der Synthese bereiten könnte und dieses bereits eine sehr hohe antiinflammatorische Aktivität aufweist.

Da die Stereochemie der beiden benachbarten Stereozentren bei der Strukturaufklärung in der Arbeitsgruppe *Opatz* durch *Liermann* und *Sandjo* nicht eindeutig bestimmt werden konnte, sollte diese durch die Totalsynthese aufgeklärt werden. In Analogie zu den bisher bekannten Naturstoffen (*S*)-Curvularin (**1**) und (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**2**) wurde für das Stereozentrum am Kohlenstoffatom C-15 eine (*S*)-Konfiguration angenommen. Starke NOE-Kontakte zwischen den benachbarten Methylgruppen an C-14 und C-15 sowie die größte Übereinstimmung mit dem entsprechenden Molekülmodell führten *Liermann* zu der Annahme, dass an C-14 eine (*R*)-Konfiguration vorliegt.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, Derivate der Makrolactone darzustellen und anhand der biologischen Aktivitäten Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufzustellen. Nach einer erfolgreichen Totalsynthese sollte eine signifikante Substanzmenge an 14-Deoxy-

oxacyclododecindion (**4**) verfügbar sein und dadurch weitere *in vitro*- und *in vivo*-Studien ermöglicht werden.

Eine Schwierigkeit bei der Totalsynthese von 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**) liegt vermutlich in der hohen Ringspannung des zwölfgliedrigen Makrolactones. Für (*S*)-Curvularin (**1**) ist bekannt, dass die Carbonylgruppe nicht in Konjugation zum Aromaten, sondern senkrecht zu dieser Ebene steht.<sup>[132]</sup> Demnach dürfte das ungesättigte System eine noch höhere Ringspannung besitzen. Um Schwierigkeiten bei der Bildung des Ringes zu minimieren, führte die erste retrosynthetische Betrachtung zu der Idee, zuerst das gesättigte Lacton **65** aufzubauen und anschließend die Ringspannung durch die Einführung der Doppelbindung zu erhöhen (Abbildung 23). Erste Anhaltspunkte für den Aufbau des gesättigten Lactons in einer Ringschluss-Metathese mit anschließender Hydrierung lieferte die (*S*)-Curvularin-Synthese von *Elzner*.<sup>[77]</sup> Das dafür benötigte Dien **66** könnte aus 3-Methylpent-4-en-2-ol (**68**), 2-Methylpent-4-ensäure (**67**) und dem literaturbekannten Phenylessigsäurederivat **69** zugänglich sein.

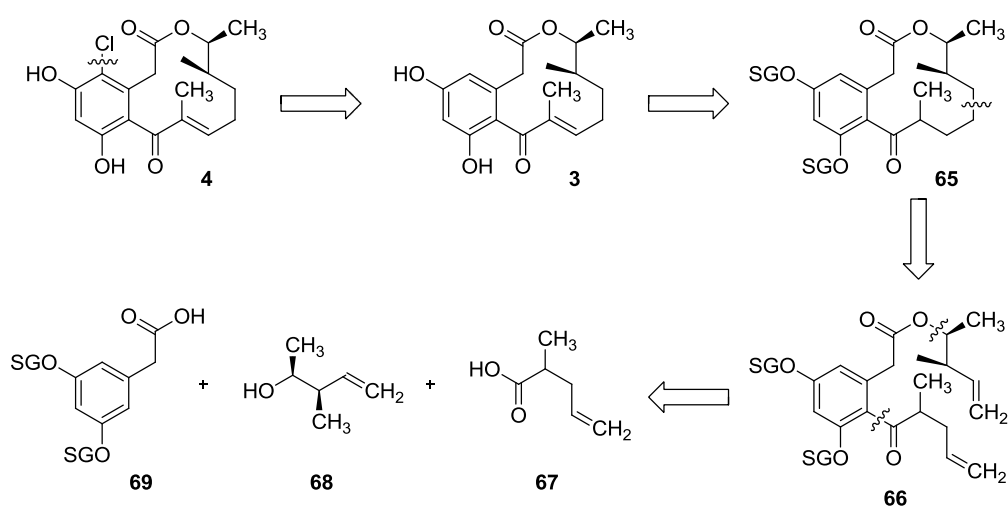


Abbildung 23: Retrosynthese zum 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**).

### 3. Allgemeiner Teil

#### 3.1 Ringschluss-Metathese/Reduktions/Eliminierungs-Sequenz

##### 3.1.1 Darstellung des Diens ( $\pm$ )-78 für die Ringschluss-Metathese

Für den nach der retrosynthetischen Betrachtung (Abbildung 23) benötigten (3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)essigsäuremethylester (**73**) wurde auf eine Vorschrift von *Theilacker*<sup>[154]</sup> zurückgegriffen, die von *Elzner* optimiert wurde, sodass der aromatische Baustein **73** in 4 literaturbekannten Stufen zugänglich war.<sup>[64,77]</sup>

Zuerst wurde ausgehend von Acetondicarbonsäuredimethylester in einer *Knoevenagel*- und *Claisen*-Kondensation<sup>[155]</sup> (2,4-Bis(methoxycarbonyl)-3,5-di(hydroxy)phenyl)essigsäuremethylester (**70**) in 67% Ausbeute dargestellt (Abbildung 24), wobei als Nebenprodukt 2,4-Dihydroxy-6-methylisophthalsäuredimethylester isoliert wurde. Die Verseifung der Methylester und anschließende Decarboxylierung der aromatischen Carbonsäuren lieferten (3,5-(Dihydroxy)phenyl)essigsäure (**71**). Bei der nachfolgenden Veresterung unter Verwendung von 2,2-Dimethoxypropan und Salzsäure<sup>[156]</sup> zeigten sich stark schwankende, temperaturabhängige Ausbeuten. Bei einer Reaktionstemperatur von  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde bei einer etwas längeren Reaktionszeit eine sehr hohe, reproduzierbare Ausbeute erhalten und ermöglichte so den Einsatz des Rohproduktes ohne den aufwändigen chromatographischen Reinigungsschritt. Das Einführen der Benzylether nach bekannter Vorschrift<sup>[77]</sup> lieferte (3,5-Bis(benzyloxy)-phenyl)essigsäuremethylester (**73**) in einer Gesamtausbeute von 59% über vier Stufen.

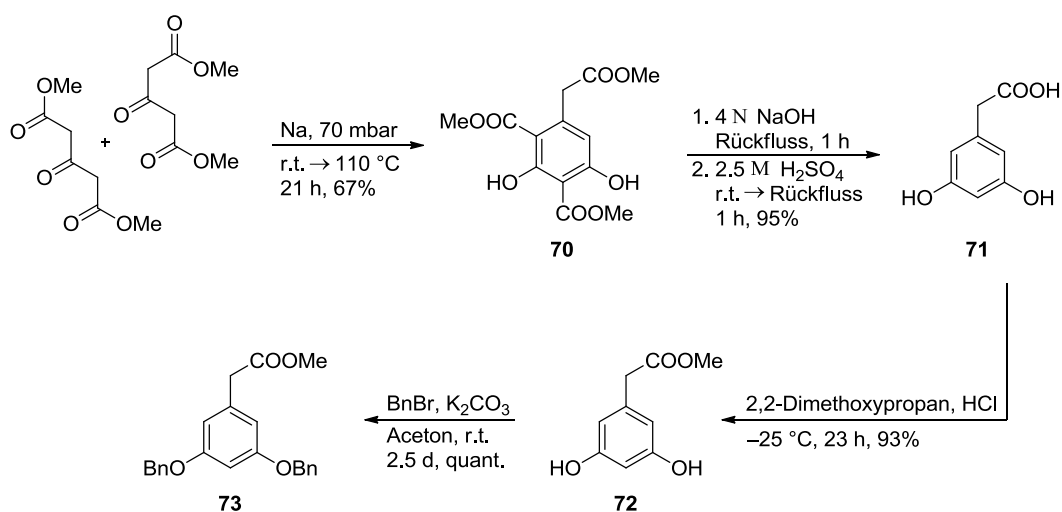


Abbildung 24: Synthese von (3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)essigsäuremethylester (**73**).

Eine anschließende *Friedel-Crafts*-Acylierung<sup>[120]</sup> lieferte unter der Verwendung des mittels Oxalylchlorid hergestellten 2-Methylpent-4-ensäurechlorids<sup>[157]</sup> in Kombination mit Zinn(IV)-chlorid oder Aluminium(III)-chlorid nicht das gewünschte Produkt. Bei der Verwendung des Katalysatorsystems TFA/TFAA konnte das Produkt **74** aus einer komplexen Reaktionsmischung in 38% Ausbeute isoliert werden. Als Nebenprodukte wurden das in *para*-Position zum Essigsäurerest acylierte Produkt sowie das in *ortho*-Position benzylierte Produkt gefunden. Die Bildung von letzterem lässt sich durch Spuren von Benzylbromid im Edukt erklären. Die Verringerung der Reaktionstemperatur von Raumtemperatur auf  $-26\text{ }^{\circ}\text{C}$  verbesserte den Reaktionsverlauf deutlich. Durch die Verwendung von 2-Methylpent-4-ensäure in einem größeren Überschuss (2.5 äq) konnte das Verhältnis der *ortho:para*-Acylierung vollständig zugunsten der *ortho*-Acylierung verschoben werden, sodass letztendlich das gewünschte Produkt **74** in quantitativer Ausbeute erhalten wurde (Abbildung 25). Die folgende Verseifung ergab die Phenylelessigsäure **75**.

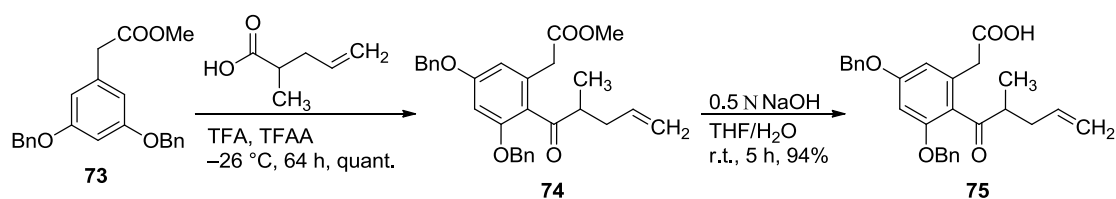


Abbildung 25: *Friedel-Crafts*-Acylierung und Verseifung zur Phenylelessigsäure **75**.

Das für die Veresterung zum Dien ( $\pm$ )-**78** benötigte 3-Methylpent-4-en-2-ol ( $\pm$ )-**77** war nach einer literaturbekannten Vorschrift durch eine Kupfer-katalysierte Öffnung von *cis*-2,3-Epoxybutan (**76**) mit Vinylmagnesiumbromid in 74% Ausbeute zugänglich (Abbildung 26).<sup>[158]</sup>

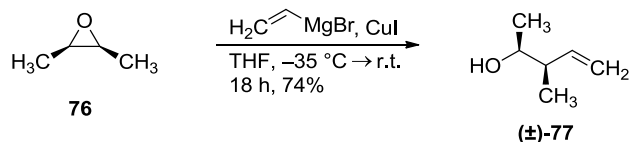


Abbildung 26: Kupfer-katalysierte Epoxidöffnung zum 3-Methylpent-4-en-2-ol ( $\pm$ )-**77**.<sup>[158]</sup>

Bei der Veresterung konnte sowohl unter *Steglich*-Bedingungen mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP)<sup>[140,159]</sup> als auch unter weiteren wasserentziehenden Bedingungen unter Verwendung von Kupplungsreagenzien wie 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC)<sup>[160-161]</sup> oder 1,1'-Carbonyl-

diimidazol (CDI)<sup>[162]</sup> nicht das gewünschte Dien ( $\pm$ )-**78** erhalten werden (Abbildung 27). Versuche der *Yamaguchi*-Veresterung<sup>[64,163]</sup> als auch die Überführung der Phenyllessigsäure in das entsprechende Säurechlorid mittels Oxalylchlorid<sup>[164]</sup> und anschließendes Umsetzen mit dem Alkohol ( $\pm$ )-**77** führte nicht zum Erfolg. In fast allen Fällen trat sofort eine Orangefärbung der Reaktionsmischung ein und dünnschichtchromatographisch konnte ein vollständiger Umsatz der eingesetzten Säure **75** beobachtet werden. Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung konnte jeweils nur das Isochromenon **79** isoliert und charakterisiert werden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der bei Makrolactonisierungsversuchen von *Gerlach* beschriebenen Bildung von Pseudolactonen unter der Beteiligung der Carbonylgruppe.<sup>[121]</sup> Das Problem lässt sich auf die starke C-H-Acidität der benzylichen Wasserstoffatome der Phenyllessigsäure zurückführen. Die geringe isolierte Ausbeute beruhte auf der Instabilität des Isochromenons **79**, das bei der Aufarbeitung und Reinigung wieder zur Säure **75** hydrolysierte.

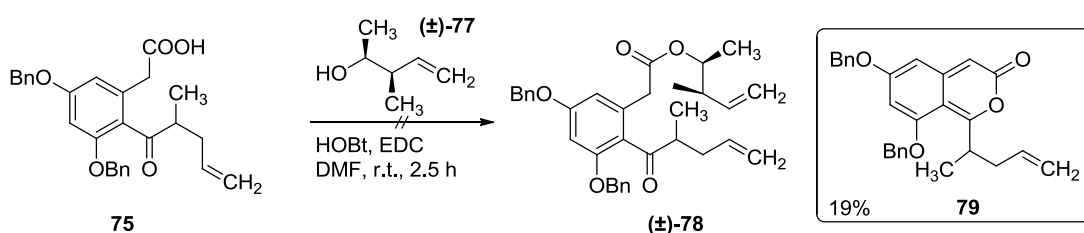


Abbildung 27: Versuche zur Veresterung und isoliertes Isochromenon **79**.

Aufgrund der beobachteten Säurelabilität des Isochromenons **79** wurde getestet, ob sich dieses säurekatalysiert in das Dien ( $\pm$ )-**78** überführen lässt. Beim Einsatz verschiedener *Brönstedt*-Säuren (*p*-Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure, Schwefelsäure) oder auch *Lewis*-Säuren wie Bortrifluorid-Etherat oder Aluminium(III)-chlorid konnte in Kombination mit Isopropanol als Modellverbindung eine Entfärbung beobachtet und die Bildung des entsprechenden Isopropylesters nachgewiesen werden (Abbildung 28). Bei der Verwendung von 3-Methylpent-4-en-2-ol (( $\pm$ )-**77**) konnte das Dien ( $\pm$ )-**78** hingegen nicht isoliert werden.

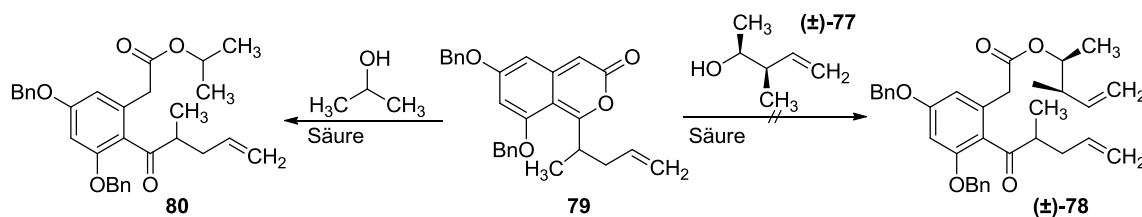


Abbildung 28: Versuche der saurekatalysierten Öffnung des Isochromenons **79**.

Daraufhin wurden säurekatalysierte Veresterungsexperimente der Phenylelessigsäure **75** mit dem Alkohol ( $\pm$ )-**77** durchgeführt, wobei das Dien ( $\pm$ )-**78** in einer Ausbeute von maximal 28% erhalten wurde (Abbildung 29).

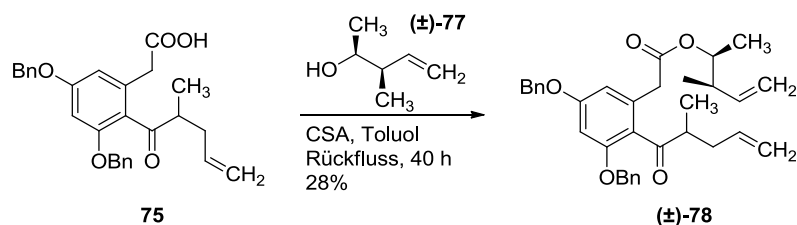


Abbildung 29: Säurekatalysierte Veresterung zum Dien ( $\pm$ )-**78**.

Als Alternative wurde auf eine Methode zurückgegriffen, in der die Phenylelessigsäure **75** nicht als Elektrophil, sondern als Nucleophil fungiert. Dadurch sollte die Erhöhung der C-H-Acidität der benzylichen Protonen durch Aktivierung der Carboxylgruppe vermieden werden. Aus diesem Grund wurde die Phenylelessigsäure mit Caesiumcarbonat in das Caesiumsalz überführt,<sup>[165-166]</sup> welches anschließend mit 2-Brompropan als Modellverbindung umgesetzt wurde. Der Isopropylester **80** konnte so in 85% Ausbeute isoliert werden (Abbildung 30).

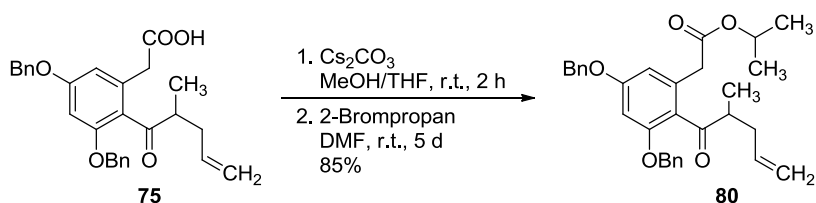


Abbildung 30: Bildung des Isopropylesters **80** als Modellverbindung.

Um diese Methode zu übertragen, wurde versucht aus dem Alkohol ( $\pm$ )-**77** das entsprechende Mesylat ( $\pm$ )-**81** zu bilden und anschließend mit Lithiumiodid das analoge Iodid ( $\pm$ )-**82**<sup>[167]</sup> darzustellen (Abbildung 31). Diese zwei Stufen wurden aufgrund des niedrigen Siedepunktes ohne Reinigung durchgeführt. Das Iodid ( $\pm$ )-**82** konnte nicht eindeutig charakterisiert werden und die Reaktion mit dem Caesiumcarboxylat der Phenylelessigsäure **75** lieferte nicht das gewünschte Dien ( $\pm$ )-**78**.

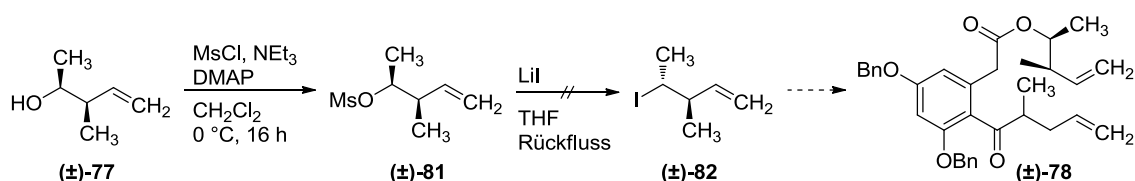


Abbildung 31: Versuche zur Synthese des Iodids ( $\pm$ )-**82**.

Durch vertauschen der Reaktionssequenz von *Friedel-Crafts*-Acylierung und Veresterung, d.h. erst Verseifung des Phenylelessigsäuremethylesters **73**, Veresterung mit dem Pentenol ( $\pm$ )-**77** unter *Steglich*-Bedingungen zum Ester ( $\pm$ )-**84** und anschließende *Friedel-Crafts*-Acylierung, war das Dien ( $\pm$ )-**78** unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen in sehr hoher Ausbeute zugänglich (Abbildung 32).

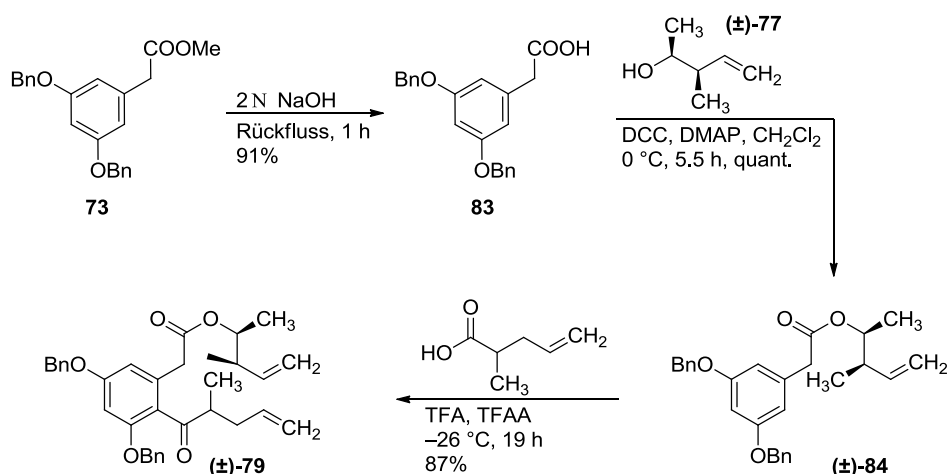
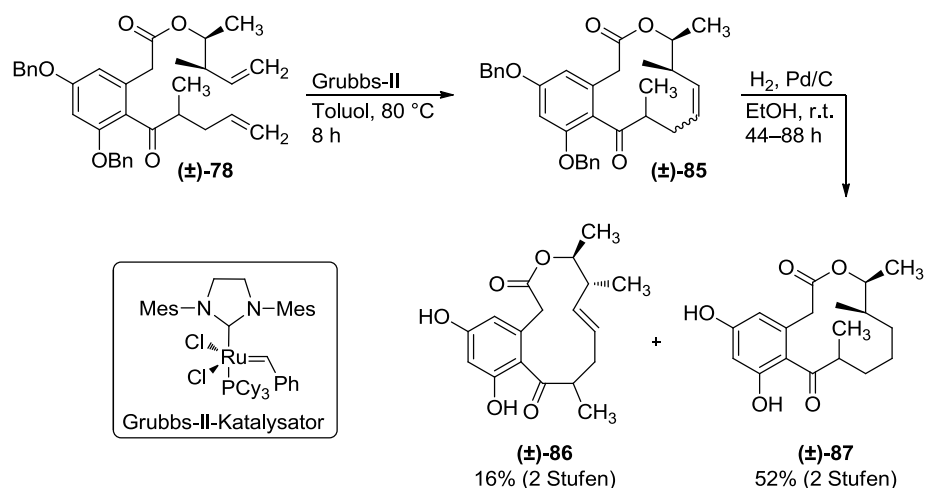


Abbildung 32: Darstellung des Diens ( $\pm$ )-**78**.

### 3.1.2 Darstellung des gesättigten Lactons ( $\pm$ )-**97** durch Ringschluss-Metathese

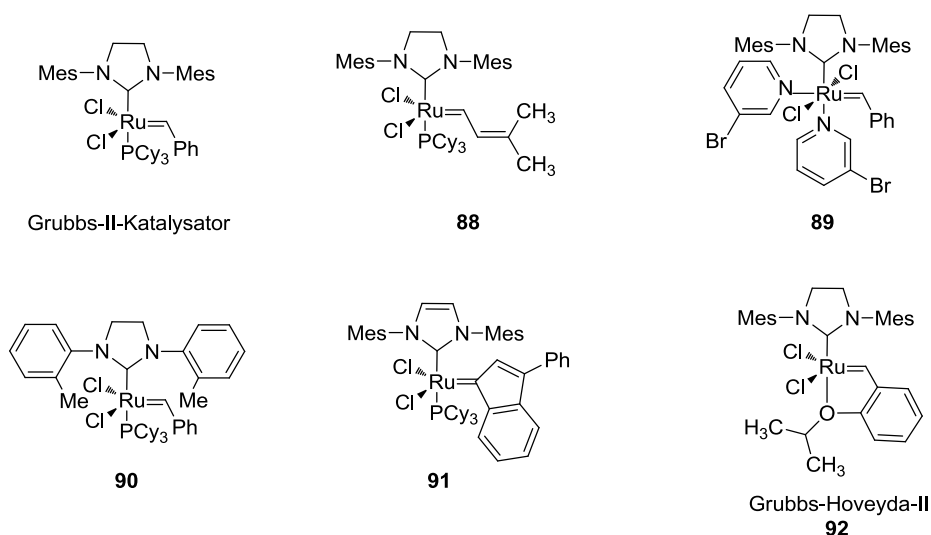
Nach der erfolgreichen Synthese des Diens ( $\pm$ )-**78** stand das für den ersten Schlüsselschritt benötigte Edukt zur Verfügung. Um den Einfluss der zusätzlichen Methylsubstituenten an C-10 und C-14 sowie den der Doppelbindung in 12,13-Position auf die biologische Aktivität im Vergleich zum (*S*)-Curvularin (**1**) untersuchen zu können (Kapitel 4), wurden das gesättigte Lacton ( $\pm$ )-**87** und das ungesättigte Lacton ( $\pm$ )-**86** dargestellt. Die Ringschluss-Metathese verlief mit dem Grubbs-II-Katalysator unter den von *Elzner* beschriebenen Bedingungen<sup>[77]</sup> erfolgreich (Abbildung 33). Anschließend wurde mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle reduziert, wobei die Reaktion nach unvollständigem Umsatz abgebrochen wurde, um zum Teil das ungesättigte Lacton ( $\pm$ )-**86** zu erhalten.



**Abbildung 33:** Ringschluss-Metathese und Reduktion zu den Lactonen (±)-87 und (±)-86.

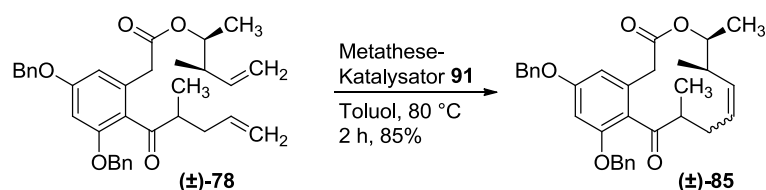
Auf dem Weg zum 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**) wurde für den weiteren Syntheseverlauf das benzylgeschützte, gesättigte Lacton (±)-**97** benötigt. Dabei konnte das Ergebnis der Ringschluss-Metathese unter den gleichen Bedingungen bei der Verwendung einer neuen Charge des Grubbs-II-Katalysators nicht reproduziert werden. Bei der Reaktionskontrolle mittels LC/MS zeigte die Reaktion meist nur ca 50% Umsatz. Als Nebenprodukt wurde die Bildung des gesättigten Lactons (±)-**97** in geringen Mengen beobachtet, was durch eine intermediär auftretende Ruthenium-Hydrid-Spezies erklärt werden könnte. Eine zweite Katalysatorzugabe führte zu keinem erkennbaren Reaktionsfortschritt. Versuche, das bei der Ringschluss-Metathese entstehende Ethen mit Hilfe eines Argonstroms auszutreiben, um das Gleichgewicht zu verschieben, sowie weitere Optimierungsversuche durch Variation der Reaktionstemperatur (25–110 °C), der Katalysatorbeladung (2–15 mol%) und des Lösungsmittels (Dichlormethan, Toluol) zeigten keine deutliche Verbesserung. Aufgrund der in der Literatur beschriebenen deutlich erhöhten Reaktivität von Metathese-Katalysatoren in perfluorierten, aromatischen Lösungsmitteln wie Perfluorbenzol, Trifluormethylbenzol oder Octafluortoluol<sup>[64,168-171]</sup> – im Gegensatz zu fluorierten, aliphatischen Lösungsmitteln,<sup>[171-173]</sup> die keine Aktivitätssteigerung zeigen – wurde Octafluortoluol eingesetzt, was jedoch kein zufriedenstellendes Ergebnis lieferte. Daraufhin wurden weitere Metathese-Katalysatoren (Abbildung 34) in die Reaktionsoptimierung mit einbezogen, wobei die ausgewählten Katalysatoren strukturell mit dem Grubbs-II-Katalysator verwandt sind. Während sich **88** im Styryl-Rest, der im Initiationsschritt eine Rolle spielt, unterscheidet, befinden sich beim Katalysator **89** anstelle des Tricyclohexylphosphins zwei 3-Brompyridyl-Substituenten am Ruthenium. Um den Einfluss des NHC-Liganden zu

untersuchen, wurden zwei Katalysatoren eingesetzt, die einen geringeren sterischen Anspruch (Katalysator **90**) oder eine zusätzliche Doppelbindung im NHC-Liganden aufweisen (Katalysator **91**)<sup>[174]</sup>. Weiterhin wurde der Grubbs-Hoveyda-II-Katalysator (**92**)<sup>[175]</sup> getestet.



**Abbildung 34:** Eingesetzte Katalysatoren für die Optimierung der Ringschluss-Metathese.

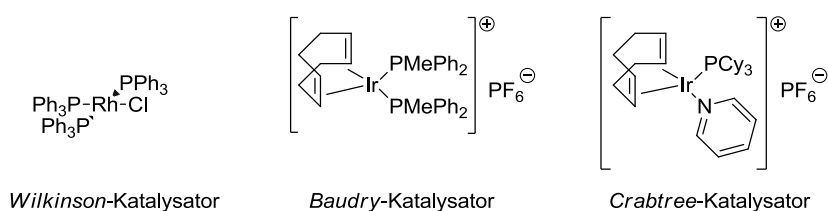
Die Optimierungsversuche wurden massenspektrometrisch mittels LC/MS verfolgt. Dabei wurden, neben nicht umgesetztem Edukt, die Bildung des gesättigten Lactons ( $\pm$ )-**97** und die Bildung des deacylierten Esters ( $\pm$ )-**84** beobachtet. Letzterer wurde zum Teil in nennenswerten Ausbeuten von bis zu 18% isoliert. Letztendlich erwies sich Katalysator **91** als am besten geeignet mit dem die Ringschluss-Metathese trotz unvollständigem Umsatz in einer Ausbeute von 85% durchgeführt werden konnte (Abbildung 35).



**Abbildung 35:** Ringschluss-Metathese unter optimierten Reaktionsbedingungen zum Lacton ( $\pm$ )-**85**.

Da nach der Metathese ein Produktgemisch aus vier Isomeren (Diastereomere mit Doppelbindungsisomeren) vorlag, aber die Doppelbindungskonfiguration für die weitere Synthese ohne Relevanz war, wurde das Rohprodukt direkt unter reduktiven Bedingungen umgesetzt. Das gewünschte, benzylgeschützte, gesättigte Lacton ( $\pm$ )-**97** wurde durch Palladium-katalysierte Reduktion mit Wasserstoff und anschließender Wiedereinführung der Benzylschutzgruppen in 51% Ausbeute über drei Stufen erhalten.

Als Alternative wurde nach reduktiven Bedingungen gesucht, bei denen die Doppelbindung unter Erhalt der *O*-Benzylether hydriert werden könnte. In der Literatur ist beschrieben, dass die Spaltung von *O*-Benzylethern bei der Reduktion mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle durch Zusatz nicht-aromatischer Amine verhindert werden kann.<sup>[176-180]</sup> Weder der Zusatz von *n*-Butylamin (5 mol%) nach einem Protokoll von *Bartsch*<sup>[177]</sup>, noch der Zusatz von Diethylentriamin oder 2,2'-Bipyridin nach *Hirota*<sup>[180]</sup> führten zur gewünschten Chemoselektivität. Nachdem auch der Einsatz eines zuvor gebildeten Pd/C-Ethylendiamin-Komplexes<sup>[178]</sup> als auch die Verwendung von Diphenylsulfid als Katalysatorgift<sup>[181]</sup> keinen Erfolg erzielten, wurde auf homogene Katalysatoren<sup>[182]</sup> zurückgegriffen. Getestet wurden neben dem *Wilkinson*-Katalysator (RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sup>[183]</sup> auch die auf Iridium basierenden Katalysatoren von *Baudry* ([Ir(cycloocta-1,5-dien)(PMePh<sub>2</sub>)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>)<sup>[184]</sup> und *Crabtree* ([Ir(cod)(PCy<sub>3</sub>)(py)]PF<sub>6</sub>)<sup>[185]</sup> (Abbildung 36). Besonders dem *Crabtree*-Katalysator wird eine sehr hohe katalytische Aktivität zugeschrieben.<sup>[185]</sup> Interessant ist, dass hierbei Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet wird, denn dieses wird bei anderen Katalysatoren vermieden, da durch Oxidation eine Deaktivierung der Katalysatoren auftreten kann.<sup>[185]</sup>



**Abbildung 36:** Eingesetzte homogene Katalysatoren für die Reduktion.

Bei allen drei Katalysatoren wurde die Hydrierung der Doppelbindung unter Erhalt der *O*-Benzylether massenspektrometrisch mittels LC/MS beobachtet. Es fand jedoch kein vollständiger Umsatz statt und eine erneute Katalysatorzugabe zeigte keinen weiteren Fortschritt der Reaktion. *Crabtree* und *Davies* beschrieben, dass der Katalysator zum einen ohne Anwesenheit von Wasserstoff durch das Olefin und zum anderen durch Wasserstoff in Abwesenheit des Olefins deaktiviert werden kann.<sup>[186]</sup> Diese Katalysator-Deaktivierung könnte den Stillstand der Reaktionen erklären. Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse wurde die homogene Katalyse nicht weiter verfolgt, sondern auf eine metallfreie Variante zurückgegriffen. Bei der Verwendung von Diimin (HN=NH) als Reduktionsmittel<sup>[187]</sup> sollte die gewünschte Transformation durchführbar sein. Dabei wird Diimin (**95**) nach verschiedenen Varianten *in situ* erzeugt.<sup>[187]</sup> Zu Beginn wurde die

säurekatalysierte Zersetzung von Kaliumazodicarboxylat (**94**), das zuvor aus Azodicarboxamid (**93**) dargestellt wurde,<sup>[188]</sup> angewendet (Abbildung 37).<sup>[189]</sup> Aufgrund der sichereren Handhabung wurde später Toluol-4-sulfonhydrazid (**96**) als Ausgangsmaterial eingesetzt, aus dem in Kombination mit einer Base durch eine  $\beta$ -Eliminierung Diimin freigesetzt wird.<sup>[187]</sup>

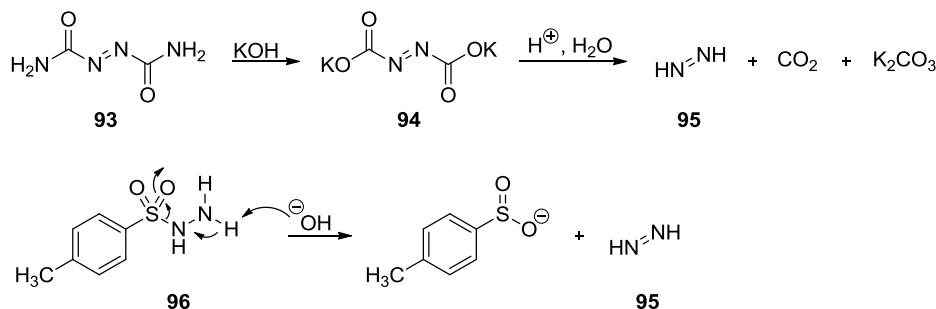


Abbildung 37: Methoden der *in situ* Erzeugung von Diimin (**95**).<sup>[187]</sup>

Mit dieser Methode konnte das benzylgeschützte, gesättigte Lacton ( $\pm$ )-**97** in 63% Ausbeute erhalten werden (Abbildung 38). Allerdings gestaltete sich die Reproduzierbarkeit dieser Reaktion schwierig. Ein Grund hierfür kann in der Disproportionierung von Diimin (**95**) zu Stickstoff und Hydrazin liegen, die als Nebenreaktion abläuft.<sup>[187]</sup> Jedoch konnte bei Verwendung eines großen Überschusses und/oder erneuter Zugabe von Toluol-4-sulfonhydrazid (**96**) (bis zu 30 Äquivalenten) ein vollständiger Umsatz erzielt werden.

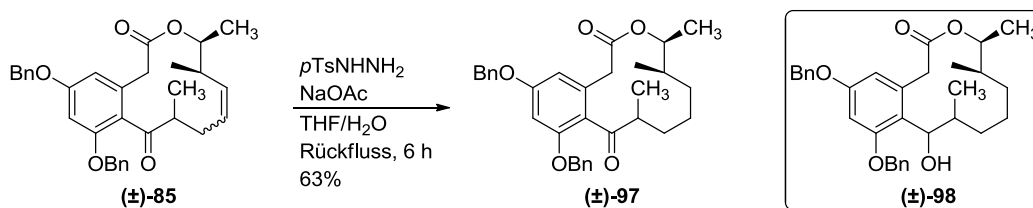


Abbildung 38: Darstellung des gesättigten Lactons ( $\pm$ )-**97** durch Reduktion mit *in situ* erzeugtem Diimin.

Als Nebenprodukt wurde das zum Alkohol reduzierte Lacton ( $\pm$ )-**98** isoliert, auch wenn in der Literatur beschrieben ist, dass polare Doppelbindungen nicht durch Diimin reduziert werden.<sup>[187]</sup> Der so erhaltene Alkohol ( $\pm$ )-**98** konnte mittels *Dess-Martin*-Periodinan<sup>[190]</sup> zum Keton oxidiert werden. Somit stand nach aufwändiger Optimierungsarbeit das benzylgeschützte, gesättigte Lacton ( $\pm$ )-**97** durch Ringschluss-Metathese mit anschließender Reduktion in 25% Gesamtausbeute über 9 Stufen zur Verfügung.

### 3.1.3 Versuche zur Doppelbindungseinführung ins gesättigte Lacton

#### 3.1.3.1 Bromierungs/ Eliminierungs-Sequenz

Auf dem weiteren Weg zum 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**) stand nun die Einführung der Doppelbindung an. Zunächst sollte durch Halogenierung eine Abgangsgruppe eingeführt werden. Sowohl bei Versuchen zur selektiven  $\alpha$ -Iodierung zum Carbonyl nach einer Methode von *LeBras et al.* mit elementarem Iod in Kombination mit Braunstein und mikrowellenunterstützter Reaktionsführung,<sup>[191]</sup> nach *Yin et al.* mit Iod und Kupferoxid<sup>[192]</sup> als auch bei der Verwendung von Bis(2,4,6-trimethylpyridin)iod(I) Hexafluorophosphat ( $\text{CoI}_2\text{IPF}_6$ )<sup>[193]</sup> und DBU wurde kein Umsatz beobachtet. Auch die von *Stavber* beschriebene Selektivität beim Einsatz von Iod und Selectfluor,<sup>[194]</sup> bei der in Acetonitril eine aromatische Iodierung, in Methanol eine  $\alpha$ -Iodierung zum Carbonyl stattfinden soll,<sup>[195-196]</sup> konnte nicht auf das Lacton ( $\pm$ )-**97** übertragen werden. In Methanol wurde lediglich die Iodierung am Aromaten zu ( $\pm$ )-**99** beobachtet (Abbildung 39).

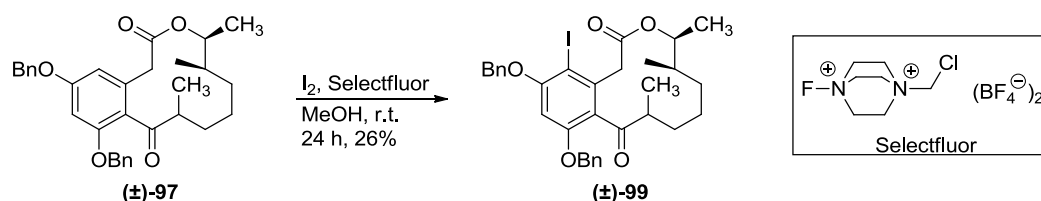
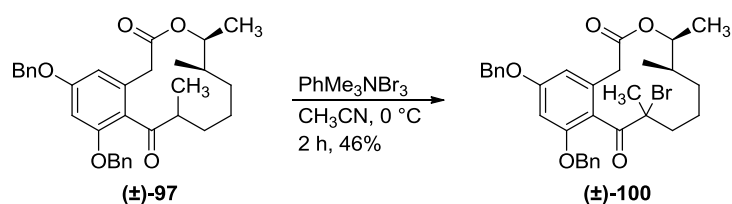


Abbildung 39: Iodierung des gesättigten Lactons ( $\pm$ )-**97** mit elementarem Iod und Selectfluor.

Als Alternative wurde eine von *King* und *Ostrum* beschriebene Methode zur selektiven  $\alpha$ -Bromierung von Acetophenonen unter Verwendung von Kupfer(II)-bromid getestet, bei der in einem Lösungsmittelgemisch aus Chloroform und Ethylacetat, ein sauberer Reaktionsverlauf stattfinden soll.<sup>[197]</sup> Jedoch wurde diese Regioselektivität bei der Durchführung der Reaktion nicht beobachtet, sondern es fand entweder kein Umsatz statt oder es entstand unter erhöhter Temperatur und bei einer mikrowellenunterstützten Reaktionsführung ein komplexes Reaktionsgemisch aus mono- und dibromiertem Produkt. Zusätzlich kam es teilweise zur Abspaltung der Benzylether. Daraufhin wurde auf *N*-Bromsuccinimid als Bromierungsmittel zurückgegriffen. Bei einer säurekatalysierten Reaktionsführung mit *p*-Toluolsulfonsäure<sup>[198]</sup> sowie bei der radikalischen Variante mit 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (AIBN)<sup>[199]</sup> als Radikalstarter fand aber fast ausschließlich die aromatische Bromierung statt.

Bei der Verwendung von Phenyltrimethylammoniumtribromid ( $\text{PhMe}_3\text{NBr}_3$ )<sup>[200]</sup> konnte das in  $\alpha$ -Position bromierte Lacton ( $\pm$ )-**100** erstmals in geringer Ausbeute (12%) isoliert

werden.<sup>[201-202]</sup> Neben der gewünschten Bromierung trat wiederum die aromatische Bromierung auf. Ein Absenken der Reaktionstemperatur auf 0 °C erhöhte die Regioselektivität, allerdings wurde die gewünschte Reaktion verlangsamt, sodass vermutlich als Nebenreaktion die Bromierung des Lösungsmittels auftrat. Dieser Verdacht wurde darauf gestützt, dass für einen vollständigen Umsatz zum Teil deutlich erhöhte Mengen an Bromierungsmittel benötigt wurden. Außerdem wurde bei einer langsamen Zugabe von in Acetonitril gelöstem Phenyltrimethylammoniumtribromid mit Hilfe einer Spritzenpumpe kein Reaktionsfortschritt beobachtet, was darauf hinweist, dass das Bromierungsmittel bis zur Zugabe bereits abreagiert war. Alternativ getestete Lösungsmittel (*N,N*-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Toluol, Tetrachlorkohlenstoff) zeigten das gleiche Verhalten oder führten zu Löslichkeitsproblemen. Durch portionsweise Zugabe des Tribromids konnte das gewünschte Lacton ( $\pm$ )-**100** nach Reinigung mittels HPLC in 46% Ausbeute erhalten werden (Abbildung 40), allerdings war die Reproduzierbarkeit in diesem Fall problematisch.



**Abbildung 40:** Bromierung des gesättigten Lactons ( $\pm$ )-**97**.

In weiteren Versuchen zur Reaktionsoptimierung wurde Dichlormethan als geeignetes Lösungsmittel eingesetzt. Bei gleicher Reaktionsdurchführung wurde festgestellt, dass die Reaktion bei 0 °C nicht ablief. Erst beim Erwärmen auf Raumtemperatur nach der letzten Zugabe fand eine unselektive Bromierung statt. Daraufhin wurde die Reaktion bei Raumtemperatur und Zugabe des Tribromids in zehn Portionen durchgeführt. Die massenspektrometrischen Reaktionskontrollen mittels LC/MS zeigten hier einen sehr selektiven und reproduzierbaren Verlauf zum gewünschten Produkt, sodass das Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde. Auf die Möglichkeit, die aromatische Chlorierung auf der Stufe des gesättigten Lactons ( $\pm$ )-**97** durchzuführen, um die Regioselektivitätsprobleme der Bromierung zu beheben, wird in Abschnitt 3.1.3.3 eingegangen.

Im nächsten Schritt sollte durch Eliminierung das gewünschte Enon ( $\pm$ )-**105** dargestellt werden. Für die Reaktionsoptimierung wurden verschiedene Basen und Lösungsmittel

getestet. Um eine Eliminierung zu begünstigen, wurden meist erhöhte Reaktionstemperaturen gewählt (Tabelle 2).

<b>Base</b>	NEt <sub>3</sub> , DIPEA, 2,6-DTBP, HN( <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> , HNCy <sub>2</sub> , NCy <sub>2</sub> Me, Pyridin, Imidazol, DBU, Ag <sub>2</sub> O, Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , AgOTf, LiBr
<b>Lösungsmittel</b>	CH <sub>3</sub> CN, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMF, DMSO
<b>Reaktionstemperatur</b>	r.t., 50 °C, 80 °C, 95 °C, 120 °C, 130 °C, 140 °C, 150 °C

Tabelle 2: Basen, Lösungsmittel und Reaktionstemperaturen für die Eliminierungsversuche.

Allgemein trat unter einer Vielzahl an diversen, getesteten Reaktionsbedingungen entweder keine Reaktion ein oder es entstanden sehr komplexe Produktgemische. Bei der Verwendung schwacher Aminbasen konnte die Bildung des Enons unter vielen Reaktionsbedingungen in sehr geringen Anteilen massenspektrometrisch mittels LC/MS nachgewiesen werden. Die höchste, isolierte Ausbeute des Enons ( $\pm$ )-**101** mit einer (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung betrug dabei 6% (Abbildung 41). Der Einsatz von Silbersalzen (Ag<sub>2</sub>O, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, AgOTf) wurde ebenfalls getestet, wobei das Lacton ( $\pm$ )-**102** isoliert wurde, dessen Struktur nicht eindeutig aufgeklärt werden konnte. Mit Hilfe von 2D-NMR-Experimenten wurde der Strukturvorschlag ( $\pm$ )-**102** erarbeitet, bei dem eine Benzylschutzgruppe abgespalten und das Bromid vermutlich durch Triflat substituiert wurde. Dass zumindest ein Sauerstoffnucleophil angegriffen hat, wurde darauf zurückgeführt, dass das Kohlenstoffatom C-10 im <sup>13</sup>C-Spektrum eine Verschiebung von 91.6 ppm aufweist. Auch wenn für das Kohlenstoffatom der vermuteten Trifluormethylgruppe im <sup>13</sup>C-NMR kein Signal gesehen wurde, was an einer geringen Probenkonzentration und einem ungünstigen *Signal/Rausch*-Verhältnis liegen könnte, so deutet die <sup>19</sup>F-NMR-Spektroskopie mit einem Signal bei -80.0 ppm auf die Trifluormethylsulfonylgruppe hin. Massenspektrometrische Untersuchungen und somit die vollständige Strukturaufklärung verliefen aufgrund der Fragmentierung zum Enon erfolglos, da weder der Molpeak noch die Summenformel mit Hilfe eines hochaufgelösten Massenspektrums ermittelt werden konnte.

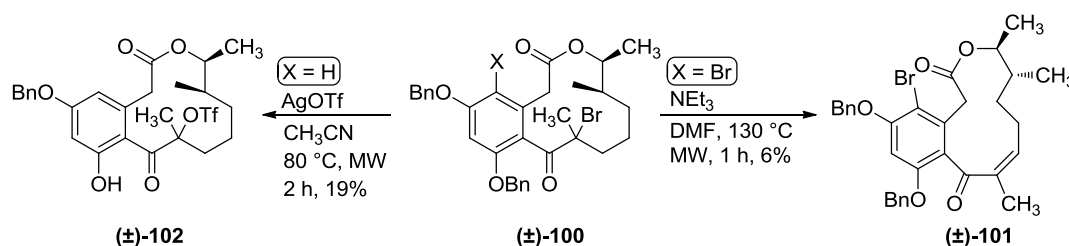


Abbildung 41: Eliminierungsversuche ausgehend von ( $\pm$ )-**100**.

Weitere Versuche zur Eliminierung von Bromwasserstoff unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen mit Lithiumbromid<sup>[203]</sup> oder Kaliumfluorid<sup>[204]</sup> führten ebenfalls nicht zum Erfolg. Bei allen Eliminierungsversuchen trat hauptsächlich ein Nebenprodukt auf, das als Lacton ( $\pm$ )-**103** identifiziert werden konnte. Es entsteht durch die Deprotonierung der benzylicischen Position mit anschließender Substitution des Bromids unter Ausbildung eines neuen 5-Ringes. Bei der Verwendung starker Basen (z.B. DBU) entstand ( $\pm$ )-**103** bereits nach kurzer Reaktionszeit in quantitativer Ausbeute (Abbildung 42). Zur biologischen Evaluierung dieses tricyclischen Systems wurden die Benzylether hydrogenolytisch gespalten.

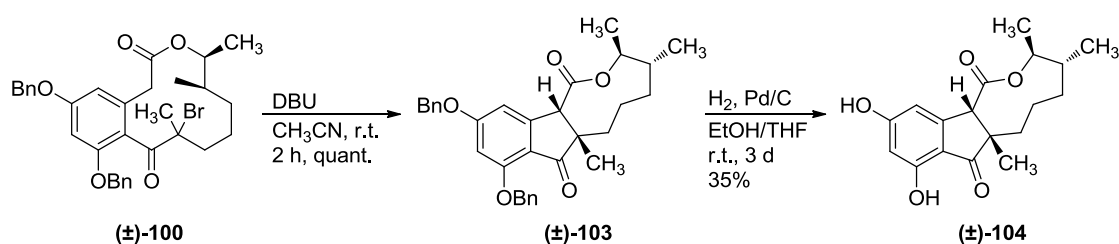


Abbildung 42: Bildung des Lactons ( $\pm$ )-**103** und Schutzgruppenabspaltung.

Nach diesen Erkenntnissen wurde auf eine Veröffentlichung von *Mattox* und *Kendall* aus dem Jahr 1948 zurückgegriffen, in der die Eliminierung von Bromwasserstoff aus 2,4-Dinitrophenylhydrazonen beschrieben ist.<sup>[205-206]</sup> Das Lacton ( $\pm$ )-**100** wurde mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin und Essigsäure versetzt und die Reaktion mikrowellenunterstützt bei 150 °C durchgeführt. Das gewünschte Enon ( $\pm$ )-**105** wurde jedoch nicht erhalten (Abbildung 43).

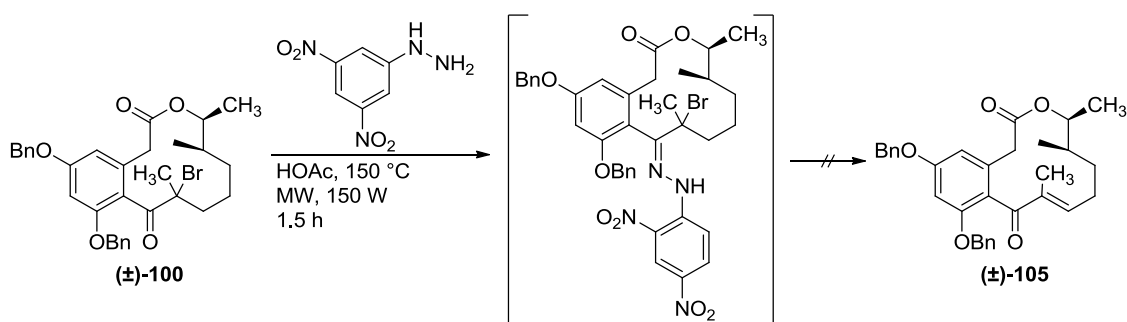


Abbildung 43: Eliminierungsversuch über ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon.

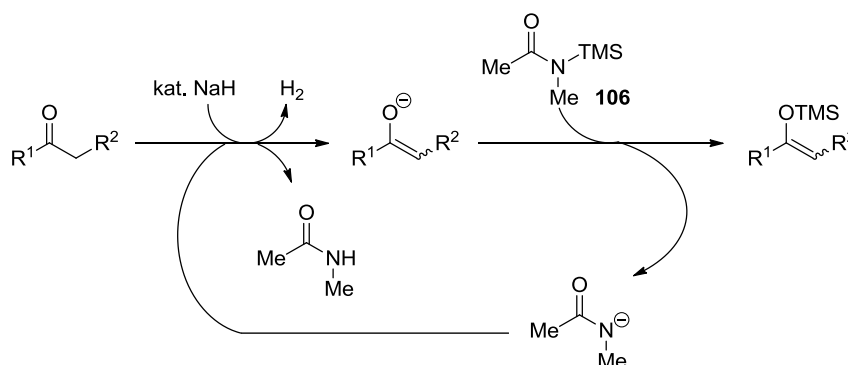
### 3.1.3.2 Alternative Methoden zur Einführung der Doppelbindung

Nachdem die bisherigen Versuche, die Doppelbindung durch Bromierung und anschließende Eliminierung nachträglich in das gesättigte Lacton ( $\pm$ )-**97** einzuführen, erfolglos verliefen, wurde auf die *Saegusa*-Oxidation<sup>[207]</sup> zurückgegriffen. Bei diesem zweistufigen Prozess wird zuerst der Trimethylsilylenolether gebildet und dann unter Verwendung von Palladium(II)acetat und *p*-Benzochinon zum Enon oxidiert wird. Die Bildung des Silylenolethers stellte sich an dieser Stelle als sehr problematisch heraus. Bildungsversuche unter Standardbedingungen (Tabelle 3) mit Trimethylsilylchlorid<sup>[208]</sup> und einer Aminbase, mit dem reaktiveren Trimethylsilyltriflat<sup>[209]</sup> oder auch mit *in situ* erzeugtem Trimethylsilyliodid<sup>[210]</sup> verliefen nicht erfolgreich.

Reagenz	Base	Lösungsmittel	Temperatur
TMSCl	DBU	DMF	r.t. oder 80 °C
TMSCl, NaI	NEt <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	r.t.
TMSOTf	DIPEA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	r.t. oder 40 °C
TMSOTf	LDA	THF	-78 °C
Ethyltrimethylsilylacetat, TBAF	–	THF	r.t.
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(TMS)acetamid	NaH	DMF	r.t.

**Tabelle 3:** Getestete Reaktionsbedingungen zur Bildung des Silylenolethers.

Auch das von *Nakamura*<sup>[211-213]</sup> und *Gambacorta*<sup>[214]</sup> als Silylierungsreagenz beschriebene Ethyltrimethylsilylacetat (ETSA), das unter sehr milden Bedingungen und katalytischer Zugabe von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) zur Bildung von Silylenolethern verwendet werden kann, führte nicht zum gewünschten Produkt. Die Verwendung von *N*-Methyl-*N*-(TMS)acetamid (**106**) und einer katalytischen Menge Natriumhydrid verliefen ebenfalls erfolglos.<sup>[215]</sup>



**Abbildung 44:** Mechanismus zur Bildung von Trimethylsilylenolethern mit *N*-Methyl-*N*-(TMS)acetamid (**106**).<sup>[215]</sup>

Um auszuschließen, dass sich der gebildete Trimethylsilylenolether aufgrund seiner Hydrolyselabilität bei der Aufarbeitung wieder zersetzt, wurde die Bildung des TBDMS-Silylenolethers getestet. Dieser sollte durch seine höhere Stabilität leichter zu isolieren sein. Dafür wurde auf eine Methode von *Mander* und *Sethi* zurückgegriffen, die unter milden Reaktionsbedingungen abläuft und auch für Ester und Lactone verwendet werden kann.<sup>[216]</sup> Der gewünschte Silylenolether ( $\pm$ )-**107** konnte allerdings nicht isoliert werden (Abbildung 45).

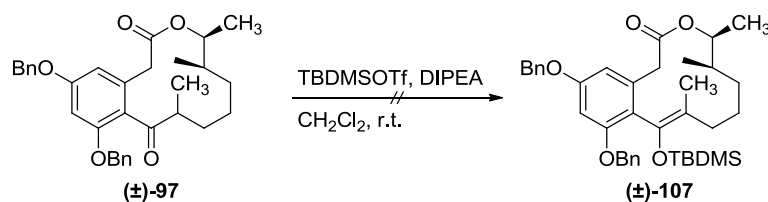


Abbildung 45: Versuch zur Bildung des TBDMS-Silylenolethers ( $\pm$ )-**107**.

Eine Methode zur Oxidation von Ketonen zu Enonen wurde in der Literatur von *Nicolaou* publiziert.<sup>[217]</sup> Mit IBX wurde so eine große Substratvielfalt, darunter auch Ketone mit mittleren und großen Ringen, umgesetzt. Auch von *Stahl* wurde eine direkte Palladium-katalysierte Dehydrierung von Ketonen mit Palladium(II)trifluoracetat, DMSO und Sauerstoff beschrieben.<sup>[218]</sup> Während der Anwendung beider Methoden auf das Lacton ( $\pm$ )-**97** konnte auch bei erhöhten Temperaturen keine Reaktion beobachtet werden (Abbildung 46).

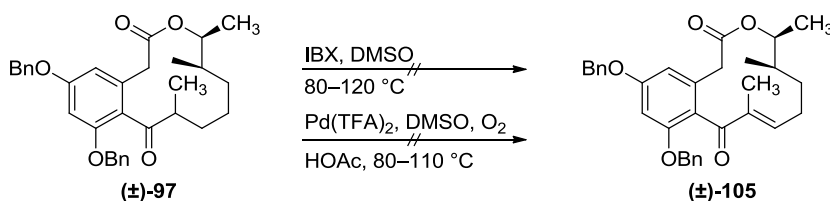
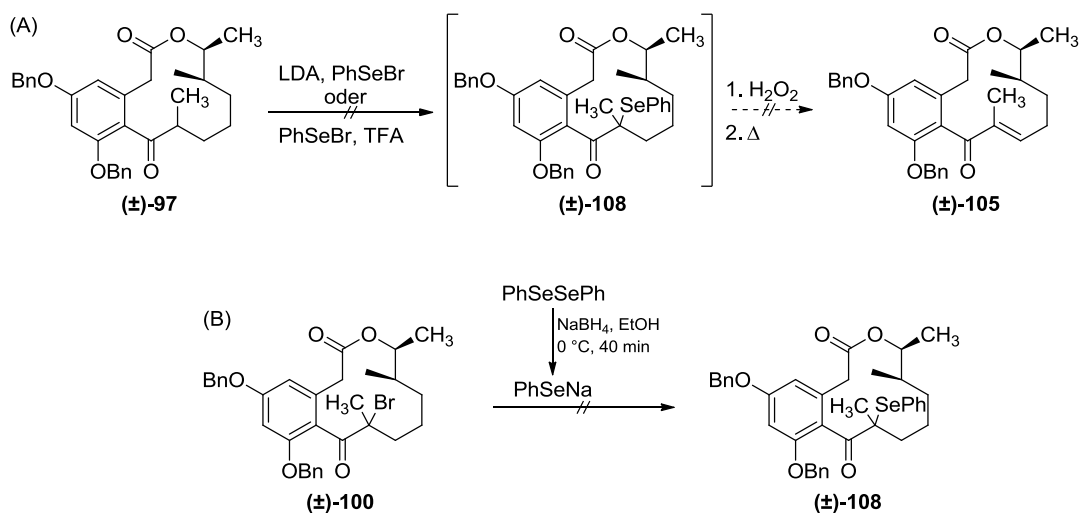


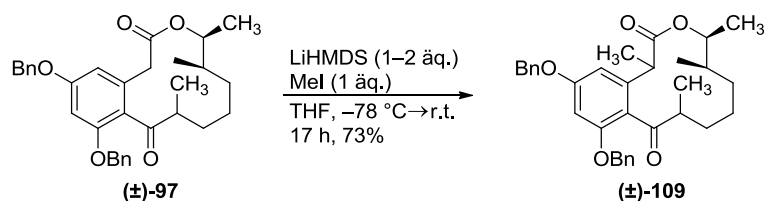
Abbildung 46: Versuche zur direkten Dehydrogenierung des gesättigten Lactons ( $\pm$ )-**97**.

Alternativ wurde durch die Verwendung von Phenylselenylbromid versucht, die Organoselenverbindung ( $\pm$ )-**108** darzustellen, die nach Oxidation zum Selenoxid mit Wasserstoffperoxid eine *syn*-Eliminierung eingehen und somit das gewünschte Enon liefern sollte.<sup>[219]</sup> Sowohl die basische Variante mit Lithiumdiisopropylamid<sup>[220-221]</sup> als auch der Versuch einer säurekatalysierten Variante mit Trifluoressigsäure ergaben nicht das gewünschte Enon ( $\pm$ )-**105** ((A), Abbildung 47). Ausgehend vom bromierten Lacton ( $\pm$ )-**100** konnte die Organoselenverbindung ( $\pm$ )-**108** durch Substitution mit Natriumphenselenid<sup>[222]</sup> ebenfalls nicht dargestellt werden ((B), Abbildung 47).



**Abbildung 47:** Versuche zur Bildung des Enons  $(\pm)\text{-105}$  über die Organoselenverbindung  $(\pm)\text{-108}$ .

Die Bildung der Silylenolether sowie die Reaktion mit Phenylselenylbromid sind vermutlich aufgrund der hohen CH-Acidität der benzylichen Wasserstoffatome nicht möglich, weil sich dadurch nicht das benötigte Ketonenolat bildet. Um die acideste Stelle des Lactons  $(\pm)\text{-97}$  herauszufinden bzw. zu kontrollieren, ob die Bildung des Dianions möglich ist, wurden Deuterierungsexperimente durchgeführt. Hierfür wurde mit Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) deprotoniert und das entstandene Enolat mit deuteriertem Methanol gequencht. Da das Ergebnis aufgrund des komplexen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums nicht eindeutig war, wurde das Experiment mit Methyljodid als Abfangreagenz wiederholt. Hierbei wurde eine Methylierung der benzylichen Position beobachtet, unabhängig davon, wieviele Äquivalente Base verwendet wurden. Demnach scheint die Bildung des Dianions unter diesen Reaktionsbedingungen nicht möglich zu sein (Abbildung 48).



**Abbildung 48:** Kontrollversuch zur Bildung des Dianions und Abfangreaktion mit Methyljodid.

### 3.1.3.3 Enonbildung durch $\beta$ -Hydrideliminierung

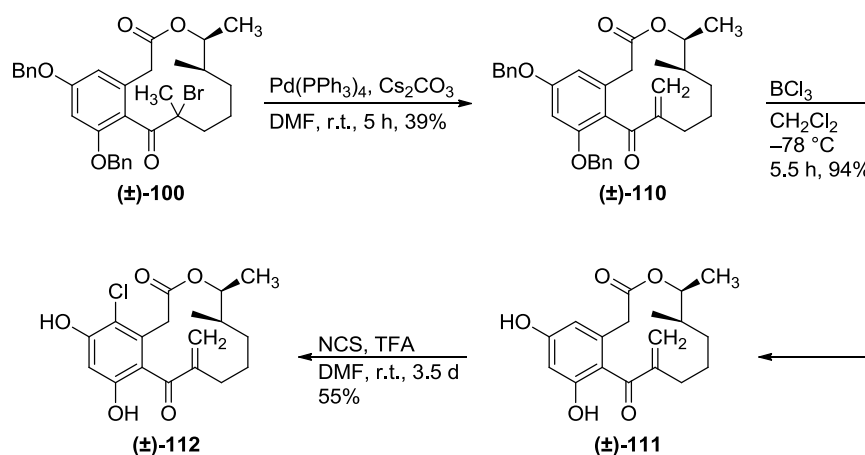
Nach den bisherigen Erkenntnissen wurde eine alternative Methode zur Einführung der Doppelbindung unter milden Reaktionsbedingungen gesucht und auf das bereits synthetisierte, bromierte Lacton ( $\pm$ )-**100** zurückgegriffen. Die Idee bestand darin, einen Palladium(0)-Katalysator zu verwenden, der in die C-Br-Bindung inseriert. Anschließend sollte eine bekannte  $\beta$ -Hydrideliminierung erzwungen werden. Als Anhaltspunkt diente hier die in der Literatur bekannte Bildung von Dienen aus Allylacetaten.<sup>[223-226]</sup>

Mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Diisopropylethylamin (Tabelle 4, Eintrag 1) konnte eine Doppelbindung in einer Ausbeute von 14% eingeführt werden, allerdings handelte es sich dabei um das *exo*-Methylen-Derivat ( $\pm$ )-**110**. Als Nebenreaktion trat die Reduktion des bromierten Lactons ( $\pm$ )-**100** auf und das gesättigte Lacton ( $\pm$ )-**97** wurde jeweils im gleichen Verhältnis isoliert. Daraufhin wurde getestet, ob sowohl durch die geeignete Wahl der Base, des Lösungsmittels oder der Temperatur (Einträge 2–10) als auch durch den Wechsel des Liganden zum Tri(2-Furyl)phosphin<sup>[227]</sup> (Eintrag 11) die Regioselektivität beeinflusst werden kann.

Eintrag	Katalysator	Base	Lösungsmittel	Temperatur
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	DIPEA	DMF	0 °C, r.t.
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	DIPEA	DMF	0 °C
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	2,6-DTBP	DMF	-50 °C → r.t.
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	-30 °C, 0 °C
<b>5</b>	<b>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub></b>	<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	<b>DMF</b>	<b>r.t.</b>
6	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , Chloranil	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	r.t.
7	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF	-78 °C
8	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	CsOPiv	DMF	-30 °C
9	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF	0 °C
10	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Pyridin	Pyridin	0 °C
11	Pd(OAc) <sub>2</sub> , Tri(2-Furyl)phosphin	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	r.t.
12	PEPPSI- <i>i</i> Pr	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	r.t.
13	Ni(cod) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	r.t.
14	Ni(cod) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub>	2,6-DTBP	DMF	r.t.

**Tabelle 4:** Getestete Reaktionsbedingungen für die  $\beta$ -Hydrideliminierung am bromierten Lacton ( $\pm$ )-**100**.

Die Zugabe von Chloranil (Eintrag 6) als Hydridakzeptor zum Unterbinden der Reduktion des bromierten Lactons, führte zu keiner Veränderung. Auch die Verwendung des PEPPSI-*i*Pr-Katalysators (Eintrag 12) oder des auf Nickel-basierenden Katalysatorsystems bestehend aus Bis(1,5-octadien)nickel(0) und Triphenylphosphin (Eintrag 13, 14) ergaben kein besseres Ergebnis. Durch die Reaktionsoptimierung konnte zwar die Ausbeute für das *exo*-Methylen-Derivat ( $\pm$ )-**110** auf 39% gesteigert werden (Abbildung 49), aber das gewünschte Enon ( $\pm$ )-**105** wurde nicht erhalten.



**Abbildung 49:** Synthese des *exo*-Methylen-Derivates ( $\pm$ )-**110** mit Deblockierung und Chlorierung.

Zur biologischen Evaluierung wurden die Benzylether mit Bortrichlorid gespalten und anschließend der Aromat mit *N*-Chlorsuccinimid zum Lacton ( $\pm$ )-**112** umgesetzt. An dieser Stelle ist anzumerken, dass das Lacton ( $\pm$ )-**112** in Chloroform gelöst instabil war und sich in mindestens drei Verbindungen, die nicht identifiziert werden konnten, zersetzte. NMR-spektrometrische Untersuchungen fanden deshalb in deuteriertem Methanol statt.

In Zelltests zeigte ( $\pm$ )-**112** vielversprechende Ergebnisse (Abschnitt 4.1). Um weitere Substanz für *in vivo*-Studien im Mausmodell zur Verfügung zu stellen, wurde die Syntheseroute erneut gestartet. Dabei wurde die Reaktionssequenz aufgrund der in Abschnitt 3.1.3.1 beschriebenen Problematik bei der Bromierung des gesättigten Lactons ( $\pm$ )-**97** geändert, indem zuerst die aromatische Chlorierung zu ( $\pm$ )-**113** durchgeführt wurde, wodurch die anschließende Bromierung in  $\alpha$ -Position zum Keton zu ( $\pm$ )-**114** unkompliziert realisiert werden konnte (Abbildung 50). Die Analytik mittels NMR-Spektroskopie war auf diesen Stufen sehr schwierig bis unmöglich, da das Lacton nach der Chlorierung, z.T. abhängig von den Diastereomeren, sehr komplexe NMR-Spektren mit extrem breiten Signalen lieferte. Auch eine Trennung der Diastereomere nach der

Chlorierung vereinfachte die Situation nicht, da während der Bromierung vermutlich eine Epimerisierung auftrat. Allerdings konnten die Reaktionen mit massenspektrometrischen Methoden erfolgreich kontrolliert werden. Die Palladium-katalysierte  $\beta$ -Hydrideliminierung lieferte das benzylgeschützte, chlorierte *exo*-Methylen-Derivat ( $\pm$ )-**115**. Jedoch gestaltete sich die Trennung des Produktes vom als Nebenprodukt auftretenden gesättigten Lacton ( $\pm$ )-**113** auch mittels HPLC sehr schwierig. Der Versuch der Reinigung nach der Abspaltung der Benzylether schlug fehl, sodass die benötigte Substanz für die *in vivo*-Studien auf dem alt bewährten Syntheseweg in einer Gesamtausbeute von 2.3% über 13 Stufen hergestellt wurde.

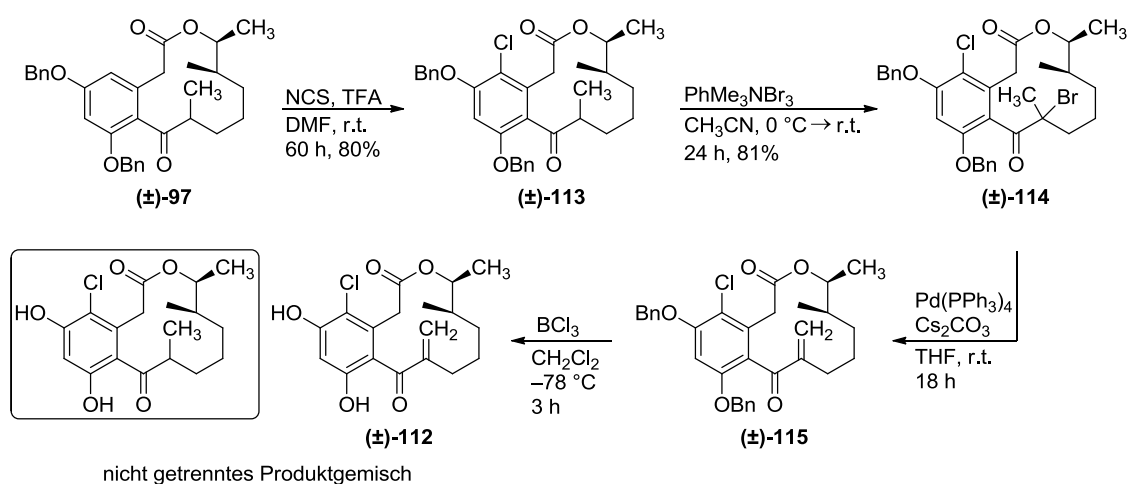


Abbildung 50: Geänderte Reaktionssequenz zum *exo*-Methylen-Derivat ( $\pm$ )-**112**.

Auf dem weiteren Weg zum 14-Deoxyoxacyclododecindion (( $\pm$ )-**4**) wurde getestet, ob sich das erhaltene *exo*-Methylen-Derivat ( $\pm$ )-**110** durch Isomerisierung in das Enon ( $\pm$ )-**105** überführen lässt. Eine säurekatalysierte Reaktionsführung mit *p*-Toluolsulfonsäure<sup>[228]</sup> sowie die Verwendung von neutralem Aluminiumoxid nach einer Methode von Reetz<sup>[229]</sup> führte zur Bildung eines komplexen Reaktionsgemisches (Abbildung 51). Beim Einsatz des Baudry-Katalysators<sup>[184]</sup> als auch von Rhodium(III)chlorid<sup>[230]</sup> wurde keine Reaktion beobachtet. Nach den Arbeiten von Grieco<sup>[230]</sup> kann Rhodium(III)chlorid auch für die Isomerisierung von Doppelbindungen über mehrere Bindungen zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton eingesetzt werden. Aus diesem Grund wurde vom  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Lacton ( $\pm$ )-**85** ausgegangen und versucht, die in der Metathese gebildete Doppelbindung zu isomerisieren. Diese Variante oder auch die Verwendung von Aluminiumoxid führte nicht zum gewünschten Enon ( $\pm$ )-**105**.

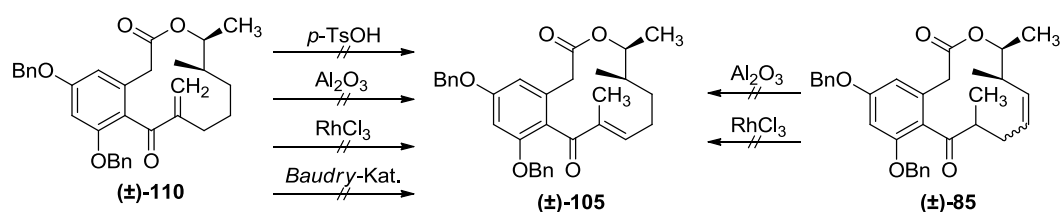


Abbildung 51: Isomerisierungsversuche ausgehend von den ungesättigten Lactonen (±)-110 und (±)-85.

Ein alternativer Zugang zum Zielmolekül könnte darin bestehen, das Lacton ohne den Methylsubstituenten am Kohlenstoffatom C10 zu synthetisieren und diesen nachträglich einzuführen. Der Vorteil besteht darin, dass bei der Einführung der Doppelbindung mittels  $\beta$ -Hydrideliminierung kein Regioselektivitätsproblem auftreten kann. Diese Syntheseroute konnte ausgehend von (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**2**), das von *Erkel* und Mitarbeitern durch Fermentation gewonnen und zur Verfügung gestellt wurde, getestet werden. Eine Iodierung der Doppelbindung in  $\alpha$ -Position zum Keton und eine nachträgliche Palladium-katalysierte Kreuzkupplung könnte die methylsubstituierte Doppelbindung liefern. Dieses Vorgehen ist bereits in der Literatur für zahlreiche Enone beschrieben.<sup>[231-235]</sup> Hierzu wurden zunächst die phenolischen Hydroxygruppen mit einer Benzoylschutzgruppe versehen (Abbildung 52), um die Elektronendichte am Aromaten und damit die Gefahr einer aromatischen Iodierung zu verringern. Die anschließende Einführung des Iodatoms konnte unter der beschriebenen Verwendung von elementarem Iod und DMAP nicht erfolgreich durchgeführt werden. Massenspektrometrische Untersuchung wiesen darauf hin, dass sich das DMAP-Additionsprodukt bildete, die Reaktion mit Iod allerdings nicht stattfand. Nach diesem Ergebnis wurde diese Reaktionssequenz nicht weiter verfolgt.

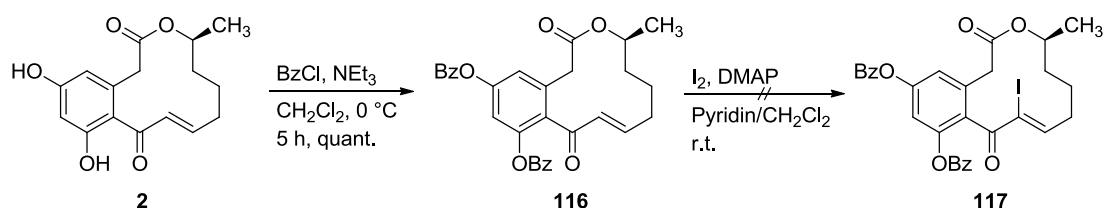


Abbildung 52: Versuch der  $\alpha$ -Iodierung von benzoylgeschütztem (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin **116**.

Um den Einfluss des aromatischen Chlorsubstituenten auf die biologische Aktivität zu untersuchen, wurde das vorhandene (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**2**) mittels *N*-Chlorsuccinimid in das mono- und dichlorierte Dehydrocurvularin **118** bzw. **119** überführt (Abbildung 53).

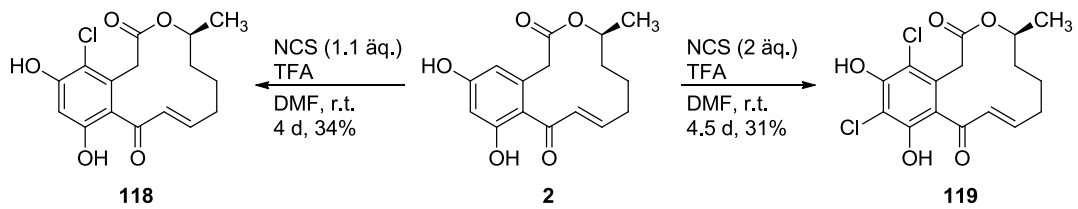


Abbildung 53: Chlorierung von (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**2**).

### 3.1.4 Versuche zur Enonbildung durch $\beta$ -Eliminierung

Einen neuen Ansatz stellt die Enonbildung durch Eliminierung einer Abgangsgruppe in  $\beta$ -Position zur Carbonylgruppe dar. Die Eliminierung zum Enon sollte im Vergleich zu einer Abgangsgruppe in  $\alpha$ -Position leichter ablaufen, da hierfür ein deutlich acideres Wasserstoffatom abstrahiert werden könnte. Aufgrund dieser Überlegung sollte eine Abgangsgruppe in 11-Position eingeführt werden. Zuerst wurde auf das durch Ringschluss-Metathese gebildete, ungesättigte Lacton ( $\pm$ )-**85** zurückgegriffen. Der Versuch zur Einführung einer Hydroxygruppe durch eine allylische Oxidation mittels Selendioxid und *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP)<sup>[236]</sup> als Oxidans führte nicht zum gewünschten Produkt ( $\pm$ )-**120** (Abbildung 54).

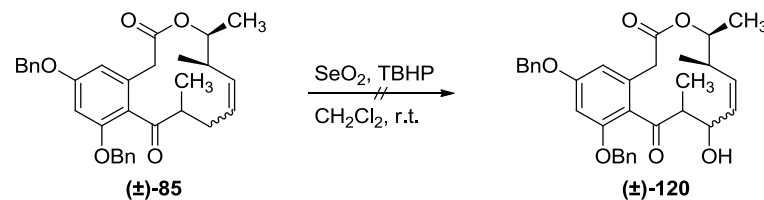


Abbildung 54: Versuch der allylischen Oxidation des ungesättigten Lactons ( $\pm$ )-**85** mit Selendioxid.

Als Alternative könnte zu Beginn eine spätere potentielle Abgangsgruppe eingebaut werden, das durch die Verwendung von 3-Hydroxy-2-methylpent-4-ensäuremethylester (( $\pm$ )-**121**) realisiert werden könnte. Dieser war in einer literaturbekannten Aldoladdition ausgehend von Propionsäuremethylester und Acrolein zugänglich (Abbildung 55).<sup>[237]</sup> Dabei wurde ein Gemisch aus *syn*- und *anti*-Diastereomer in einem Verhältnis von ungefähr 1:1 erhalten, was darauf zurückgeführt werden kann, dass das Lithiumenolat des Propionsäuremethylesters als 1:1-Mischung aus (*E*)- und (*Z*)-Enolat vorliegt, da lediglich zwischen einem OLi- und OMe-Rest unterschieden wird.<sup>[238]</sup>

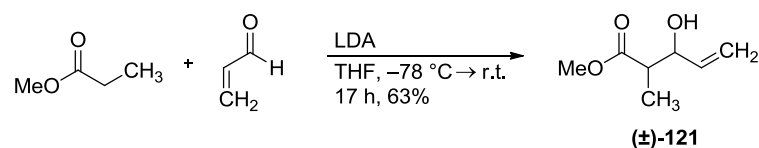


Abbildung 55: Darstellung von 3-Hydroxy-2-methylpent-4-ensäuremethylester (( $\pm$ )-**121**).

Im nächsten Schritt sollte die Hydroxygruppe von ( $\pm$ )-**121** mit einer orthogonal zu den Benzylethern abspaltbaren PMB-Schutzgruppe versehen werden. Die Einführung gestaltete sich problematisch, da unter bekannten Reaktionsbedingungen mit *p*-Methoxybenzylchlorid und Natriumhydrid<sup>[239]</sup> kein Produkt isoliert werden konnte (Abbildung 56). Der Zusatz von Tetrabutylammoniumiodid als auch der Wechsel zum reaktiveren *p*-Methoxybenzylbromid<sup>[240]</sup> – auch in Kombination mit Silber(I)oxid<sup>[241]</sup> – führten nicht zum Erfolg. Die Ursache hierfür liegt vermutlich an den basischen Reaktionsbedingungen unter denen eine Retro-Aldolreaktion ablaufen kann.

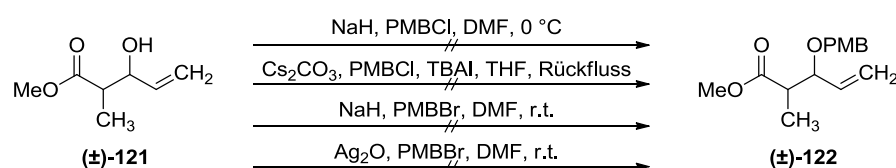


Abbildung 56: Versuche zur Einführung der PMB-Schutzgruppe.

Nachdem auch die Einführung der PMB-Schutzgruppe unter *Mitsunobu*-Bedingungen fehlschlug, wurde eine säurekatalysierte Variante mit dem *Bundle*-Reagenz<sup>[242-243]</sup> getestet. Ausgehend von *p*-Methoxybenzylalkohol und Trichloracetonitril wurde das Trichloracetimidat **123** gebildet, das mit dem Alkohol ( $\pm$ )-**121** und einer katalytischen Menge Camphersulfonsäure umgesetzt wurde (Abbildung 57).<sup>[244]</sup> Auf diese Weise konnte der PMB-geschützte Pentensäuremethylester ( $\pm$ )-**122** in einer Ausbeute von 37% erhalten und anschließend zur Carbonsäure ( $\pm$ )-**124** hydrolysiert werden.

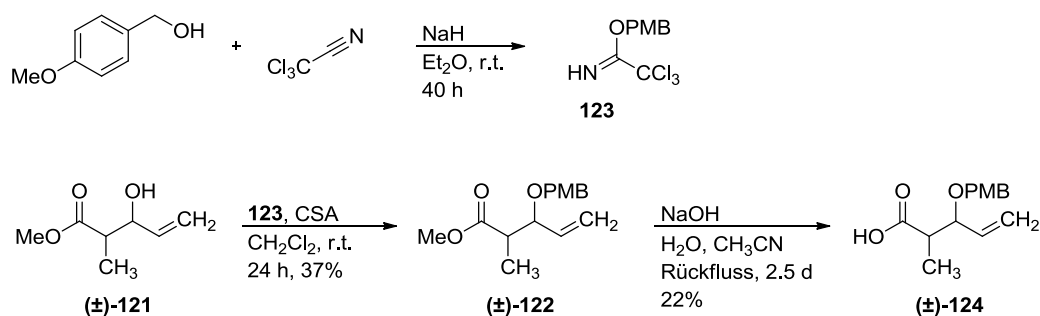


Abbildung 57: Einführung der PMB-Schutzgruppe über das Trichloracetimidat **123** nach *Bundle*.

Aufgrund der unzufriedenstellenden Ausbeute für die Darstellung der PMB-geschützten  $\beta$ -Hydroxycarbonsäure ( $\pm$ )-**124** wurde ein alternativer Weg getestet. Um bei der Einführung der PMB-Schutzgruppe eine Retro-Aldolreaktion zu vermeiden, wurde der Ester ( $\pm$ )-**121** zum Alkohol ( $\pm$ )-**125** reduziert<sup>[245]</sup> und anschließend selektiv mit einer Tritylschutzgruppe versehen (Abbildung 58).<sup>[246]</sup> Bei dem so erhaltenen Alkohol ( $\pm$ )-**126**

konnte die PMB-Schutzgruppe unter basischen Bedingungen in 78% Ausbeute eingeführt werden.<sup>[239]</sup> Die Abspaltung der Tritylschutzgruppe lieferte den primären Alkohol ( $\pm$ )-**128**. Bei der nachfolgenden Oxidation mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (TEMPO) und Bis(acetoxy)iodbenzol<sup>[221,247]</sup> konnte die geschützte  $\beta$ -Hydroxycarbonsäure ( $\pm$ )-**124** nicht isoliert werden.

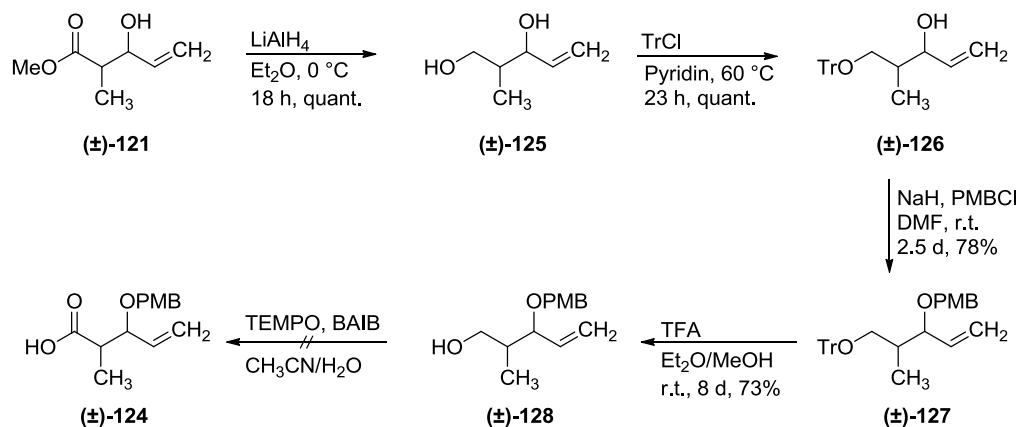


Abbildung 58: Alternativer Syntheseweg zur PMB-geschützten  $\beta$ -Hydroxycarbonsäure ( $\pm$ )-**124**.

Mit der bereits vorhandenen  $\beta$ -Hydroxycarbonsäure ( $\pm$ )-**124** wurden erste Versuche der *Friedel-Crafts*-Acylierung zum benötigten Dien getestet. Da diese fehlschlagen und die  $\beta$ -Hydroxycarbonsäure ( $\pm$ )-**124** nur in einer Gesamtausbeute von 5% über 3 Stufen ausgehend von Propionsäuremethylester zugänglich war, wurde dieser Syntheseweg und somit die Idee, zuerst das gesättigte System aufzubauen und die Doppelbindung nachträglich einzuführen, aufgegeben und eine gänzlich neue Route eingeschlagen.

### 3.2 Versuche zum Ringschluss über eine carbonylierende Kreuzkupplung

Ein möglicher Syntheseweg zum 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**) könnte in einer ringschließenden, carbonylierenden Kreuzkupplung bestehen, die unter relativ milden Reaktionsbedingungen durchführbar sein sollte. Des Weiteren wurde angenommen, dass sich eine Vorkoordination am Katalysator vorteilhaft auf die Bildung des gespannten zwölfgliedrigen Ringes auswirkt. Der Ring könnte über eine carbonylierende *Stille*-<sup>[248]</sup> oder *Suzuki*-Reaktion<sup>[249]</sup> ausgehend von **129** geschlossen werden, das aus dem iodierten Alkin **130** gebildet werden könnte (Abbildung 59). Dieses sollte aus der iodierten Phenylessigsäure **131** sowie dem Octinol **132** darstellbar sein. Letztendlich lassen sich die Bausteine auf 3-Pentin-1-ol (**47**), *cis*-2,3-Epoxybutan (**76**) und die bereits verwendete Phenylessigsäure **69** zurückführen.

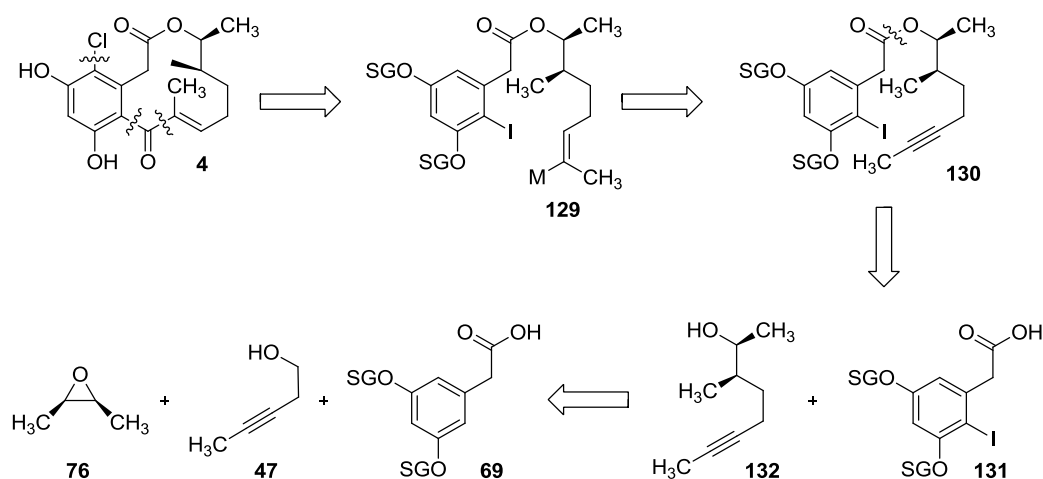


Abbildung 59: Retrosyntheseschema über eine ringschließende, carbonylierende Kreuzkupplung.

#### 3.2.1 Darstellung des Iodalkins ( $\pm$ )-139

Zuerst wurde der aromatische Baustein **131** ausgehend von ((3,5-Bisbenzyloxy)phenyl)essigsäuremethylester (**73**) nach einer literaturbekannten Vorschrift dargestellt. Unter der Verwendung von *N*-Iodsuccinimid wurde in 2-Position iodiert und anschließend der erhaltene Ester **133** zur Carbonsäure **134** verseift (Abbildung 60).<sup>[64]</sup>

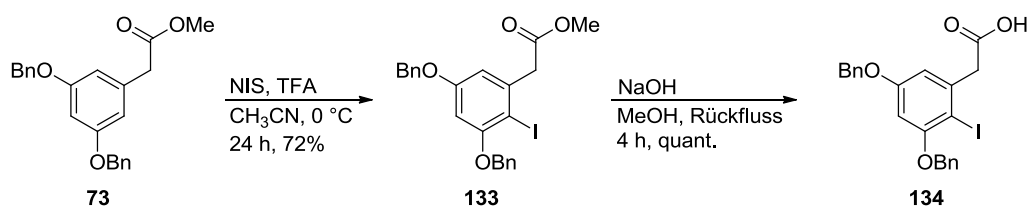


Abbildung 60: Synthese von (3,5-Bisbenzyloxy-2-iodphenyl)essigsäure (**134**).

Die Synthese des Octinols ( $\pm$ )-**132** startete von 3-Pentin-1-ol (**47**), welches in einer *Garegg-Samuelsson-Reaktion*<sup>[250]</sup> mit Iod, Triphenylphosphin und Imidazol in das entsprechende Iodid **135** überführt wurde (Abbildung 61).<sup>[251]</sup>

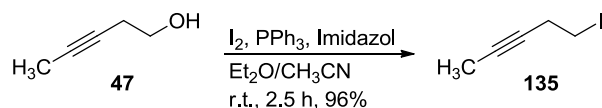


Abbildung 61: Synthese von 5-Iodpent-2-in (**135**).

Für den anschließenden Halogen-Metall-Austausch wurde auf eine von *Negishi* beschriebene Methode zurückgegriffen, durch die Alkyljodide unter Verwendung von *tert*-Butyllithium sauber und in sehr guten Ausbeuten in die entsprechende Alkylolithium-Verbindung überführt werden können.<sup>[252]</sup> Den Arbeiten von *Negishi* zufolge ist auch der Einsatz von Homopropargyliodiden möglich, ohne dass diese eine  $\beta$ -Eliminierung eingehen.<sup>[252]</sup> Hierfür wird das Alkyljodid in Diethylether gelöst und bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  mit 2.0–2.2 Äquivalenten *tert*-Butyllithium versetzt. Das zweite Äquivalent *tert*-Butyllithium wird dafür verwendet, das entstehende Iodbutan zum Isobuten umzusetzen, das als Gas aus der Reaktionsmischung entweichen kann.<sup>[252]</sup> Um anschließend das überschüssige *tert*-Butyllithium zu vernichten, wird die Reaktionsmischung auf  $25\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt.<sup>[252]</sup> Die so erhaltene Lithiumverbindung wurde in einer Cuprat-vermittelten Epoxidöffnung<sup>[253]</sup> mit *cis*-2,3-Epoxybutan (**76**) umgesetzt und lieferte das Octinol ( $\pm$ )-**132** anfänglich in sehr geringen Ausbeuten. Ein entstehendes Nebenprodukt, das sich chromatographisch nicht abtrennen ließ, konnte durch anschließende Veresterung mit 3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessigsäure (**83**) als 3-Methylhex-5-in-2-ol (( $\pm$ )-**136**) identifiziert werden (Abbildung 62).

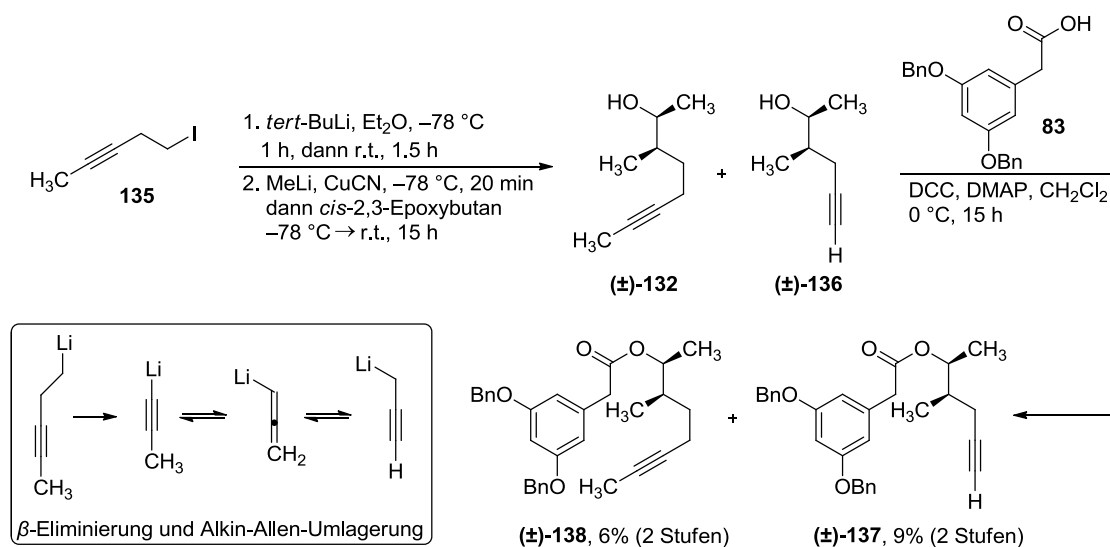


Abbildung 62: Identifizierung des Nebenproduktes 3-Methylhex-5-in-2-ol (( $\pm$ )-**136**) durch Veresterung.

Die Bildung könnte über eine  $\beta$ -Eliminierung mit anschließender Isomerisierung über das Allen zur Propargyllithium-Verbindung, die die Epoxidöffnung eingeht, erklären werden. Nach dieser Erkenntnis wurde die Reaktionsführung für den Halogen-Metall-Austausch optimiert. Das Problem der  $\beta$ -Eliminierung konnte behoben werden, indem das Reaktionsgemisch nach der Zugabe eines geringen Überschusses an *tert*-Butyllithium (2.05 äq.) auf  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  anstelle von Raumtemperatur erwärmt wurde.

Die anschließende Epoxidöffnung wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet. Die Reaktion des Epoxids mit der Lithiumverbindung – auch in Kombination mit Bortrifluorid-Etherat<sup>[254]</sup> als Katalysator – führte zu einem komplexen Reaktionsgemisch. Bei der Cuprat-vermittelten Epoxidöffnung wurden die Kupferquelle und die -menge (katalytisch bis äquimolar) variiert. Dabei wurde zum einen Kupfer(I)cyanid<sup>[255]</sup> als auch Kupfer(I)iodid verwendet. In Kombination mit Kupfer(I)cyanid wurde Bortrifluorid-Etherat, wodurch eine deutlich erhöhte Reaktivität beschrieben ist,<sup>[256]</sup> oder Methyllithium,<sup>[253]</sup> um einen zusätzlichen Dummy-Liganden am Kupfer zu besitzen, getestet. Dünnschichtchromatographisch ließ sich für Kupfer(I)iodid eine sauber verlaufende Reaktion beobachten, allerdings lag die isolierte Ausbeute bei nur 44% (Abbildung 63). Eine mögliche Ursache für die geringe Ausbeute könnte hier in einer Dimerisierung der Lithiumverbindung liegen.

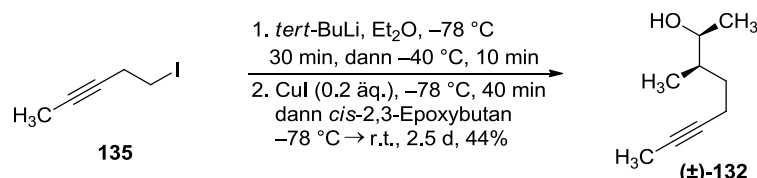


Abbildung 63: Darstellung von 3-Methyloct-6-in-2-ol ((±)-132).

Die als Alternative getestete Bildung des *Grignard*-Reagens aus 5-Iodpent-3-in<sup>[257]</sup> mit anschließender Epoxidöffnung führte ebenfalls nicht zum Erfolg. Weitere Optimierungsversuche wurden an dieser Stelle nicht durchgeführt, da erst getestet wurde, ob sich die geplante Syntheseroute realisieren lässt.

Bei der folgenden *Steglich*-Veresterung mit (3,5-Bis(benzyloxy)-2-iodphenyl)essigsäure (**134**) wurde eine sehr starke Temperaturabhängigkeit beobachtet. Die Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur lieferte neben 5% des gewünschten Esters (±)-**139** fast ausschließlich den durch [1,3]-Umlagerung entstehenden *N*-Acylharnstoff **140**. Bei einer Temperatur von  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  hingegen wurde der Ester (±)-**139** in 69%, bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 86% Ausbeute erhalten (Abbildung 64).

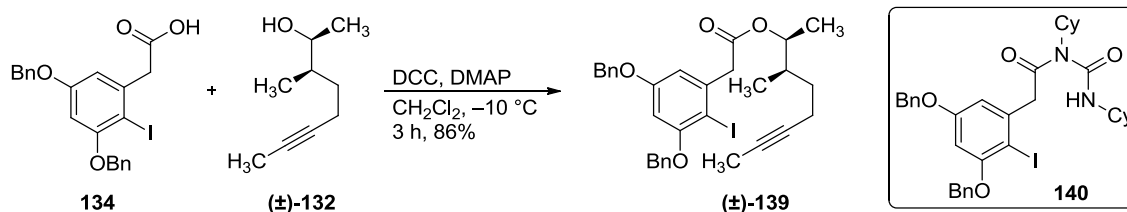


Abbildung 64: Steglich-Veresterung zum Iodalkin (±)-139.

### 3.2.2 Hydrostannylierungs-Versuche am Iodalkin (±)-139

Basierend auf einer Strychnin-Synthese von *Overman*,<sup>[258]</sup> in der eine carbonylierende *Stille*-Kupplung in einer Ausbeute von 84% angewendet wurde, stand zunächst eine Hydrostannylierung des Iodalkins (±)-139 zum Aufbau des Vorläufermoleküls für einen carbonylierenden Ringschluss an. Eine radikalische Reaktionsführung wurde ausgeschlossen, da hierbei vermutlich durch eine *trans*-Addition bevorzugt das (*E*)-Vinylstannan gebildet werden sollte.<sup>[259]</sup> Zuerst wurde Hexachlorplatinsäure ( $\text{H}_2\text{PtCl}_6$ , *Speier*-Katalysator<sup>[260]</sup>), die sich bei der Hydrosilylierung bewährt hat, als Katalysator eingesetzt, da die Verwendung von Pd(0)-Katalysatoren bei der Hydrostannylierung aufgrund des aromatischen Iodids Probleme bereiten könnte. In Kombination mit Tributylzinnhydrid konnte allerdings keine Reaktion beobachtet werden. Daraufhin wurde mit Tris(acetonitril)cyclopentadienylruthenium(II) hexafluorophosphat  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ <sup>[261-262]</sup> ein auf Ruthenium-basierender Katalysator getestet. Hierbei trat eine Reaktion ein, allerdings konnte kein vollständiger Umsatz erreicht werden (Abbildung 65).

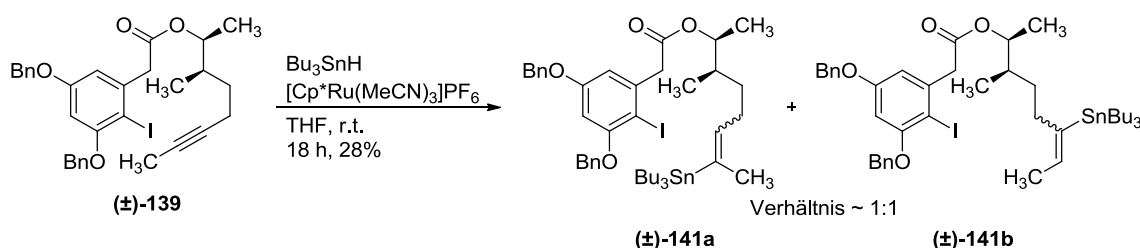


Abbildung 65: Hydrostannylierung des Iodalkins (±)-139 unter Verwendung von  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ .

Bei der so in 28% Ausbeute erhaltenen Produktfraktion (±)-141 wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie festgestellt, dass eine Mischung aus vier Verbindungen vorlag (Abbildung 66). Die Signale der olefinischen Protonen deuteten darauf hin, dass beide regioisomere Vinylstannane (±)-141a und (±)-141b je durch *cis*- und *trans*-Addition entstanden sind. Dabei lagen alle Verbindungen ungefähr im gleichen Verhältnis vor.

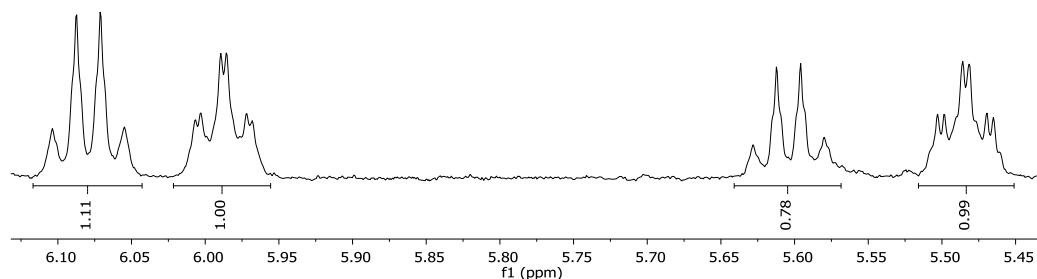


Abbildung 66: Ausschnitt des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der erhaltenen Vinylstannane ( $\pm$ )-**141**.

Nach diesen Ergebnissen wurde auf Palladium-Katalysatoren zurückgegriffen. Mit Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid ( $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ )<sup>[263-264]</sup> wurde nur ein sehr geringer Umsatz beobachtet. Die Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)<sup>[265]</sup> wurde am formylierten Alkin ( $\pm$ )-**142** (Abschnitt 3.2.6, Abbildung 80) getestet und führte nach unvollständigem Umsatz zu einer Produktfraktion in 30% Ausbeute (Abbildung 67).

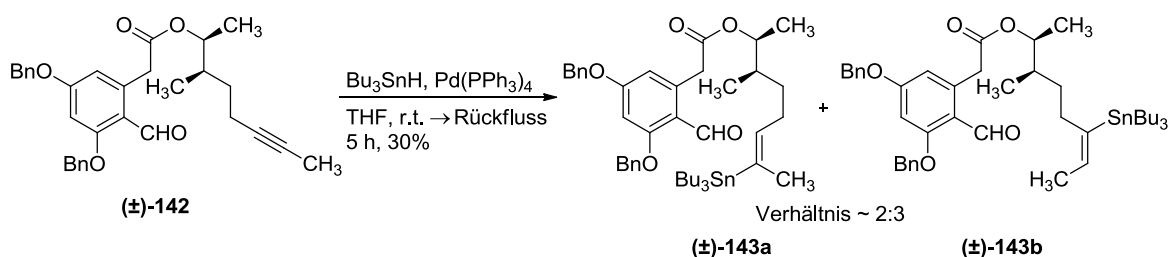


Abbildung 67: Hydrostannylierung des formylierten Alkins ( $\pm$ )-**142** unter Verwendung von  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ .

Wie das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 68) zeigt, fand in diesem Fall nur die *cis*-Addition an das Alkin statt, allerdings liegt das ungewünschte Regioisomer des Vinylstannanes ( $\pm$ )-**143b** in einem Verhältnis von 3:2 vor. Als Nebenreaktion trat eine Reduktion zum Alken ( $\pm$ )-**299** auf.

Nach diesen Ergebnissen sowie einem gescheiterten Versuch der carbonylierenden *Stille*-Reaktion wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt.

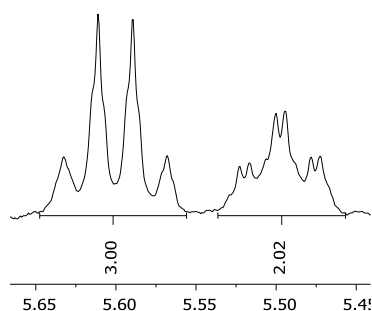


Abbildung 68: Ausschnitt des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der erhaltenen Vinylstannane ( $\pm$ )-**143**.

3.2.3 Hydroborierungsversuche am Iodalkin ( $\pm$ )-139

Um den Ring über eine carbonylierende *Suzuki*-Kupplung schließen zu können, wurde die Regioselektivität für die Hydroborierung von Alkinen untersucht. Diese wurde am Iodalkin ( $\pm$ )-139 mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) durchgeführt. Unter den von *Brown* in der Literatur beschriebenen, milden Reaktionsbedingungen für interne Alkine (24 Stunden bei 25 °C) wurde jedoch kein Umsatz beobachtet.<sup>[266]</sup> Erst unter Mikrowellenbestrahlung bei 80 °C trat eine Reaktion ein (Abbildung 69).

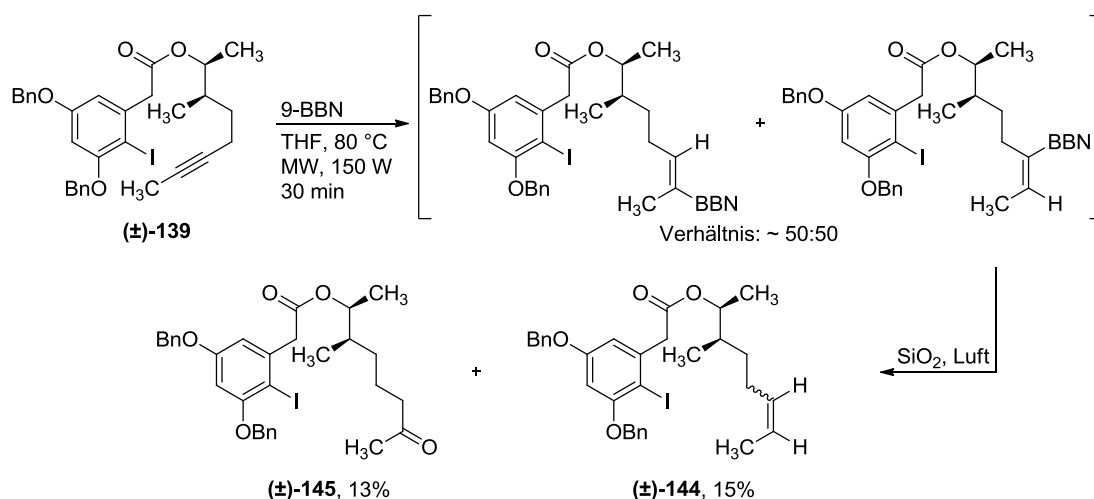


Abbildung 69: Hydroborierung mit 9-BBN und anschließende Zersetzung zu ( $\pm$ )-145 und ( $\pm$ )-144.

Bei der massenspektrometrischen Untersuchung mittels LC/MS wurde aufgrund der UV-Spur angenommen, dass sich beide Regioisomere in einem Verhältnis von ungefähr 50:50 bildeten. Bei dem Versuch der chromatographischen Reinigung an Kieselgel kam es zur Produktzersetzung, sodass nur das durch Reduktion entstandene Alken ( $\pm$ )-144 und das in Folge von Oxidation gebildete Keton ( $\pm$ )-145 isoliert werden konnte.

Als Alternative zu 9-BBN wurde Catecholboran<sup>[267]</sup> als Hydroborierungsreagenz eingesetzt. Die in der Literatur beschriebene, geringere Reaktivität<sup>[268]</sup> bestätigte sich durch die erforderliche Verlängerung der Reaktionszeit von 30 Minuten auf 2 Stunden und führte zu einem verbesserten Regioisomerenverhältnis, das anhand der UV-Spur auf 60:40 geschätzt wurde. Durch die Reinigung einer analytischen Probe mittels HPLC konnte die gewünschte Vinylboronsäure ( $\pm$ )-146a isoliert und charakterisiert werden (Abbildung 70). Bei säulenchromatographischen Reinigungsversuchen trat jedoch erneut die zuvor beschriebene Zersetzung auf.

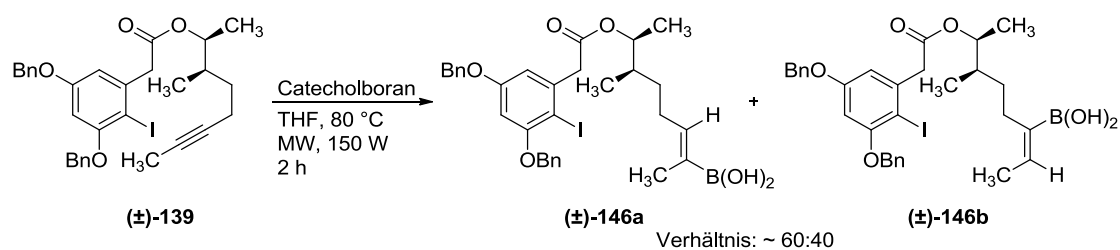


Abbildung 70: Hydroborierungsreaktion des Iodalkins ( $\pm$ )-139 mit Catecholboran.

Der Versuch, die Regioselektivität der Hydroborierungsreaktion mit Catecholboran durch die Zugabe des *Schwartz*-Reagenzes ( $\text{HZrCp}_2\text{Cl}$ ) zu erhöhen,<sup>[269]</sup> führte nicht zum Erfolg. Eine massenspektrometrische Untersuchung mittels LC/MS deutete auf die Bildung aller vier regioisomeren Vinylboronsäuren hin.

Daraufhin wurde das von *Knochel* beschriebene Pinacolboran (**147**) verwendet, das ausgehend von Pinacol und einem Boran-Dimethylsulfid-Komplex dargestellt werden konnte.<sup>[270]</sup> Neben einer in der Literatur beschriebenen exzellenten Regio- und Stereoselektivität sowie sehr milden Reaktionsbedingungen (25 °C) bieten die so gebildeten Vinylpinacolboronsäureester den großen Vorteil, dass sie ohne Zersetzung chromatographisch gereinigt werden können.<sup>[270]</sup> Mit dieser Methode wurde der entsprechende Vinylpinacolboronsäureester ( $\pm$ )-148 nach chromatographischer Reinigung als Regioisomerengemisch in einem durch NMR-Spektrometrie bestimmten Verhältnis von ungefähr 65:35 in einer Ausbeute von 33% erhalten (Abbildung 71). Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wies ein Signal bei einer chemischen Verschiebung von 1.26 ppm auf, der den Methylgruppen des Pinacolesters zugeordnet werden konnte. Bei späteren Versuchen stellte sich heraus, dass diese Hydroborierungsreaktion bzw. deren chromatographische Reinigung im größeren Maßstab schwer zu reproduzieren war, da hauptsächlich das durch Oxidation entstandene Keton ( $\pm$ )-145 erhalten wurde.

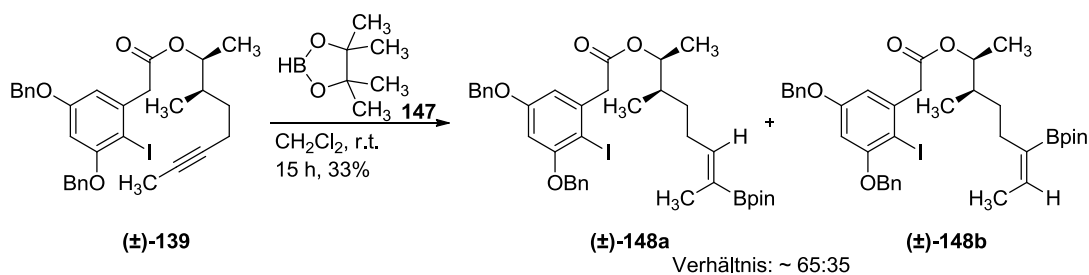


Abbildung 71: Hydroborierung des Iodalkins ( $\pm$ )-139 mit Pinacolboran (**147**).

Die starke Zersetzungstendenz der Vinylboronsäuren während der Reinigung führte zu der Idee, diese in die entsprechenden Organotrifluorborate zu überführen. Letztere werden als sehr stabile, nicht hygroskopische Salze beschrieben. Die Reaktivität wird hingegen nicht reduziert, sodass diese in Kreuzkupplungsreaktionen eingesetzt werden können.<sup>[271-273]</sup> Allerdings lieferte die Behandlung der Boronsäure ( $\pm$ )-**146a** mit Kaliumhydrogendifluorid nicht das gewünschte Organotrifluorborat ( $\pm$ )-**149** (Abbildung 72).<sup>[274]</sup>

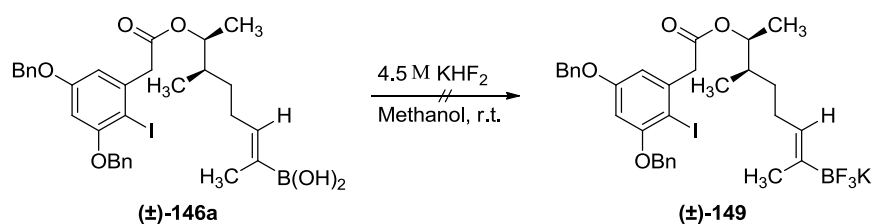


Abbildung 72: Versuch zur Bildung des Organotrifluorborates ( $\pm$ )-**149**.

Nach den gewonnenen Erkenntnissen aus den Hydroborierungsreaktionen des Iodalkins ( $\pm$ )-**139** wurde als nächstes getestet, ob sich das zwölfgliedrige Makrolactongrundgerüst über eine carbonylierende *Suzuki*-Kupplung aufbauen lässt.

### 3.2.4 Versuche zur carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung

Palladium-katalysierte Carbonylierungen sind in der Literatur beschrieben und mit Hilfe einer carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung wurden schon zahlreiche Ketone dargestellt.<sup>[275-276]</sup> Auf dem Weg zum 14-Deoxyoxacyclododecindion ((±)-**4**) wurden zuerst die bereits auf verschiedene Arten erhaltenen Vinylboronsäuren eingesetzt. Weitere Hydroborierungen wurden trotz der etwas geringeren Regioselektivität mit Catecholboran durchgeführt, da diese Reaktion im Vergleich zum Pinacolboran reproduzierbar verlief. Das so erhaltene Rohprodukt wurde aufgrund der Zersetzungstendenz ohne Reinigung weiter umgesetzt.

In Tabelle 5 sind die Reaktionsbedingungen aufgeführt, die zum Aufbau des zwölfgliedrigen Makrolactons (±)-**105** getestet wurden (Abbildung 73).

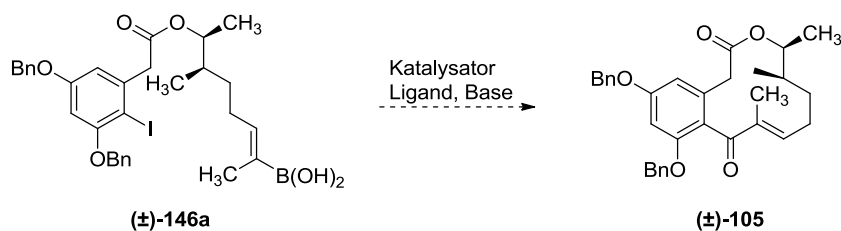


Abbildung 73: Geplante carbonylierende *Suzuki*-Kupplung zum Lacton (±)-**105**.

Dabei wurde unter anderem der PEPPSI-*i*Pr-Katalysator (**151**) eingesetzt (Eintrag 1–6), der nach den Arbeiten von *Martin* für die Bildung von sterisch gehinderten Arylketonen ausgehend von *ortho*-disubstituierten Aryliodiden geeignet ist.<sup>[277]</sup> In Kombination mit Chlorbenzol als Lösungsmittel konnten so bereits bei einem Kohlenmonoxid-Druck von 1 atm Ketone erhalten werden.<sup>[277]</sup> Um die direkte *Suzuki*-Kupplung ohne den Einbau von Kohlenmonoxid als Nebenreaktion zu unterdrücken, wurde bei der Reaktionsführung zuerst das Reaktionsgefäß sowie die Lösung mit Kohlenmonoxid gesättigt. Erst dann wurde der Katalysator zugegeben, damit nach einer Palladiuminsertion in die Kohlenstoff-Iod-Bindung eine CO-Insertion ablaufen kann. Während bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C (Eintrag 1) keine Reaktion eintrat, entstanden bei höheren Temperaturen Produktgemische (Eintrag 2–6). Als Produkt konnte unter anderem (Eintrag 2 und 3) das 10-gliedrige Lacton (±)-**150** charakterisiert werden (Abbildung 74). Die Entstehung von (±)-**150** lässt sich dadurch erklären, dass in der eingesetzten Rohmischung der Vinylboronsäure das ungewünschte Regioisomer (±)-**146b** vorhanden war, welches ohne den Einbau von Kohlenmonoxid in einer *Suzuki*-Kupplung reagierte und anschließend eine Isomerisierung der Doppelbindung stattfand.

Eintrag	Katalysator	Ligand	Base	Solvens	Temperatur
1	PEPPSI- <i>i</i> Pr	---	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Chlorbenzol	80 °C
2	PEPPSI- <i>i</i> Pr	---	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Chlorbenzol	120 °C
3	PEPPSI- <i>i</i> Pr	---	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Chlorbenzol/H <sub>2</sub> O	80–120 °C
4	PEPPSI- <i>i</i> Pr	---	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	100 °C
5	PEPPSI- <i>i</i> Pr	---	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Dioxan	Rückfluss
6	PEPPSI- <i>i</i> Pr	---	CsOPiv	Dioxan	Rückfluss
7	Pd(dba) <sub>2</sub>	SPhos	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Toluol	110 °C
8	Pd(dba) <sub>2</sub>	SPhos	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Toluol/H <sub>2</sub> O	80–100 °C
9	Pd(dba) <sub>2</sub>	SPhos	CsOPiv	DMF	120 °C
10	Pd(dba) <sub>2</sub>	Cy <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	CsOPiv	DMF	120 °C
11	Pd(dba) <sub>2</sub>	Cy <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	CsOPiv	DMF	150 °C
12	Pd(dba) <sub>2</sub>	Cy <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	120 °C
13	Pd(dba) <sub>2</sub>	Cy <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	NEt <sub>3</sub>	DMF	120 °C
14	Pd(dba) <sub>2</sub>	Cy <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	Bu <sub>4</sub> NF	DMF	120 °C
15	Pd(dba) <sub>2</sub>	Cy <sub>3</sub> P·HBF <sub>4</sub>	CsOPiv	Dioxan	Rückfluss

Tabelle 5: Verwendete Reaktionsbedingungen für die carbonylierende Suzuki-Kupplung.

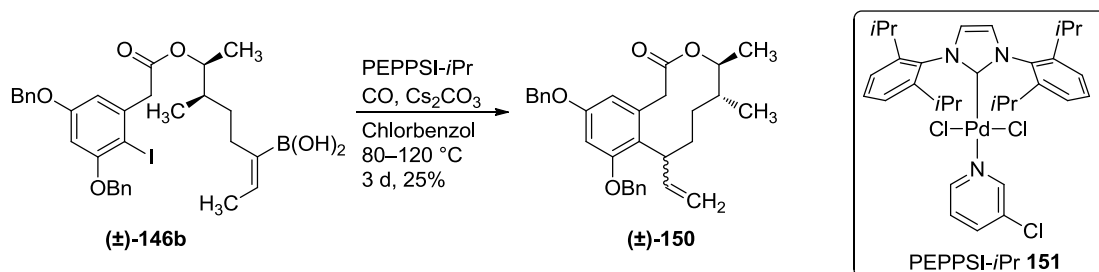


Abbildung 74: Suzuki-Kupplung zum 10-Ring Keton (±)-150.

Alternativ wurde das von *Buchwald* beschriebene Katalysatorsystem, bestehend aus Bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) (Pd(dba)<sub>2</sub>) in Kombination mit 2-(2′,6′-dimethoxybiphenyl)dicyclohexylphosphin (SPhos) als Liganden (Eintrag 7–9), eingesetzt, das für *Suzuki*-Kupplungen von sterisch sehr gehinderten Arylhalogeniden beschrieben wurde.<sup>[278]</sup> Unter den gewählten Reaktionsbedingungen trat entweder keine Reaktion ein oder es entstand ein sehr komplexes Produktgemisch, aus dem das gewünschte Lacton (±)-105 nicht isoliert werden konnte. Daraufhin wurde alternativ zu SPhos Tricyclohexylphosphin als Ligand eingesetzt (Eintrag 10–15), da sich dieses Katalysatorsystem in der Arbeitsgruppe *Opatz* bei carbonylierenden Kupplungen bereits

erfolgreich bewährt hatte.<sup>[279]</sup> Insgesamt wurden dabei jeweils sehr komplexe Produktgemische erhalten, bei denen mittels LC/MS erneut die Bildung des zuvor charakterisierten zehngliedrigen Lactons ( $\pm$ )-**150** beobachtet wurde. Als ein weiteres Produkt wurde vermutlich das Ketenacetal ( $\pm$ )-**154** isoliert, das während der NMR-spektrometrischen Untersuchung zur Carbonsäure ( $\pm$ )-**155** hydrolysierte (Abbildung 75). Die Vermutung, dass das Ketenacetal ( $\pm$ )-**154** vorlag, wurde dadurch untermauert, dass das olefinische Proton im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine chemische Verschiebung von 5.44 ppm aufweist und diese bei strukturverwandten Ketenacetalen bei 5.25 bzw. 5.65 ppm liegt.<sup>[70]</sup>

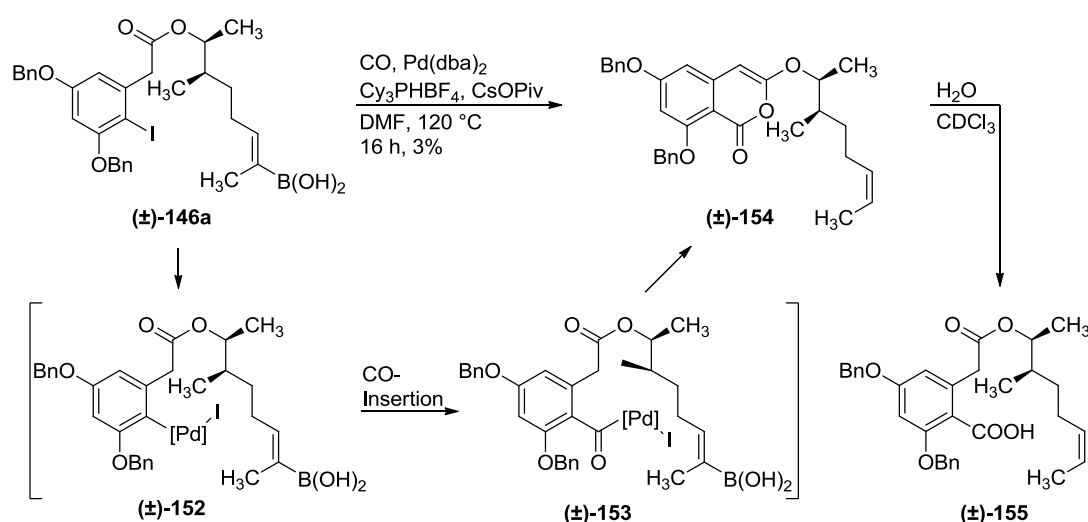


Abbildung 75: Darstellung des Ketenacetals ( $\pm$ )-**154** und der daraus resultierenden Carbonsäure ( $\pm$ )-**155**.

Mechanistisch lässt sich die Bildung des Ketenacetals ( $\pm$ )-**154** damit erklären, dass eine Insertion des Palladiums in die Kohlenstoff-Iod-Bindung zum Komplex ( $\pm$ )-**152** stattfindet. Die anschließende CO-Insertion liefert den Acylpalladium-Komplex ( $\pm$ )-**153**, der durch das Sauerstoffatom des Esters abgefangen wird. Durch eine Protodeborierung entsteht das Ketenacetal ( $\pm$ )-**154**. Aus diesem Resultat wurde der Schluss gezogen, dass die so geplante carbonylierende *Suzuki*-Kupplung aufgrund der aciden, benzylichen Wasserstoffatome für den Ringschluss nicht geeignet ist. Durch das Vertauschen der Funktionalitäten, d.h. beim Einsatz eines Vinyljodids und eines metallierten Aromaten, könnte ein Ringschluss möglich sein. Der Vorteil könnte darin liegen, dass eine Reaktion des Acylpalladium-Komplexes mit dem Esterenolat nicht zu einem günstigen 6-gliedrigen, sondern zu einem 10-gliedrigen Ketenacetal führen würde. Auf dieser Grundlage beruhend, könnte diese Nebenreaktion unterdrückt, eine Transmetallierung begünstigt und letztendlich die Bildung des Lactons ( $\pm$ )-**105** erzielt werden.

## 3.2.5 Syntheseveruche zum Vorläufermolekül mit vertauschter Funktionalität

Um diesen Syntheseweg zu testen, wurde zuerst auf das kostengünstige, racemische Propylenoxid zurückgegriffen, das mit 5-Iodpent-2-in (**135**) analog zur zuvor beschriebenen Route (Abschnitt 3.2.1) zu Oct-6-in-2-ol ((±)-**156**) umgesetzt wurde (Abbildung 76).<sup>[77,252]</sup> Der so erhaltene Alkohol wurde mit einer TBDMS-Schutzgruppe versehen.

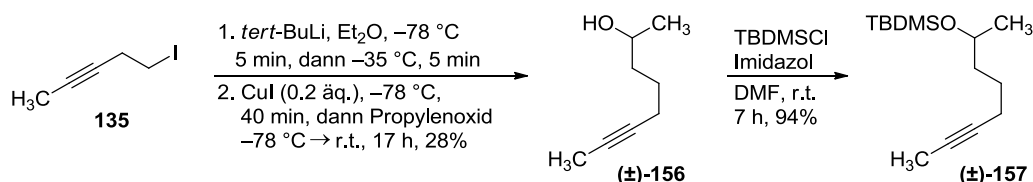


Abbildung 76: Darstellung des TBDMS-geschützten Alkyls (±)-**157**.

Das Alkin (±)-**157** sollte mittels einer Hydrozirkonierung<sup>[280-281]</sup> unter der Verwendung des *Schwartz*-Reagens<sup>[282]</sup> in das gewünschte Vinyljodid (±)-**158A** überführt werden. In der Literatur ist für eine strukturverwandte Verbindung eine Ausbeute von 51% mit einer Regioselektivität von 80–98% zu finden.<sup>[283]</sup> Das *Schwartz*-Reagenz wurde dabei ausgehend von Zirconocendichlorid (Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>) und Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) *in situ* erzeugt und das nach der Hydrozirkonierung erhaltene Produkt mit *N*-Iodsuccinimid umgesetzt.<sup>[283-284]</sup> Obwohl die Reaktion wie in der Literatur<sup>[283]</sup> beschrieben unter thermodynamischer Kontrolle durchgeführt wurde, fand nur ein geringer Umsatz statt und eine chromatographische Abtrennung des Produktes vom Edukt gelang nicht. Aus dem so erhaltenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum wurde eine Ausbeute von 29% ermittelt. Hierbei handelte es sich aber um ein Gemisch beider Vinyljodide (±)-**158** in einem Verhältnis von 9:5 zugunsten des gewünschten Isomers (±)-**158A** (Abbildung 77), wie aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abbildung 78) zu erkennen ist.

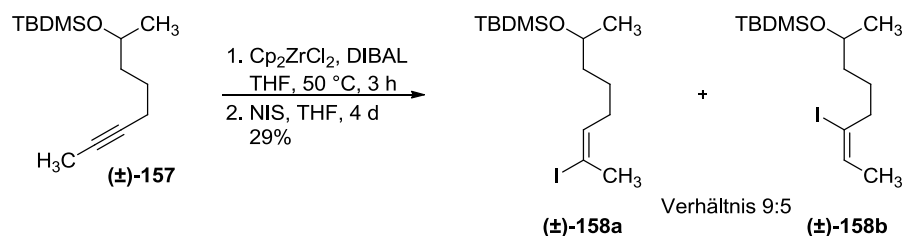


Abbildung 77: Hydrozirkonierung mit dem *Schwartz*-Reagenz zu den Vinyljodiden (±)-**158**.

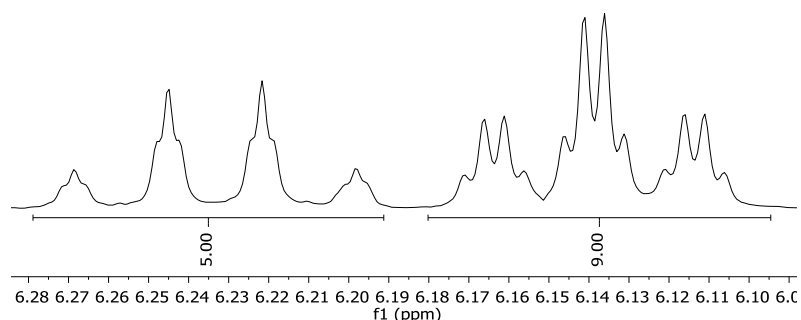


Abbildung 78:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der erhaltenen Produktfraktion ( $\pm$ )-**158** nach der Hydrozirkonierung.

Als zweiten Baustein für die carbonylierende *Stille*-Kupplung wurde das Arylstannan **159** benötigt. Dieses sollte ausgehend vom iodierten Phenylessigsäuremethylester **133** unter Verwendung von Hexabutyldistannan und Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) hergestellt werden (Abbildung 79).<sup>[285]</sup> Da das gewünschte Arylstannan **159** nicht isoliert werden konnte und die Darstellung des Vinyliodids ( $\pm$ )-**158a** in unzufriedenenden Ausbeuten verlief, wurde die Syntheseroute über eine ringschließende, carbonylierende Kreuzkupplung nicht weiter verfolgt.

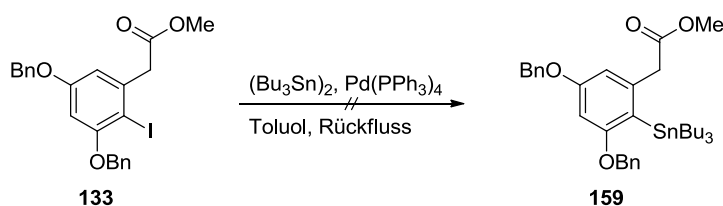


Abbildung 79: Versuch zur Bildung des Arylstannans **159**.

### 3.2.6 Versuche zur Hydroacylierung

Als Alternative zur carbonylierenden Kreuzkupplung entwickelte sich die Idee, den Carbonylkohlenstoff schon früher in das Molekül einzuführen und den Ring durch eine intramolekulare Hydroacylierung<sup>[286]</sup> zu schließen. Um diesen Syntheseansatz zu testen, konnte von dem bereits vorhandenen Baustein ( $\pm$ )-**138** (Abschnitt 3.2.1, Abbildung 62) ausgegangen und in einer *Vilsmeier*-Formylierung<sup>[149]</sup> der benötigte Vorläufer ( $\pm$ )-**142** in einer Ausbeute von 77% synthetisiert werden (Abbildung 80).

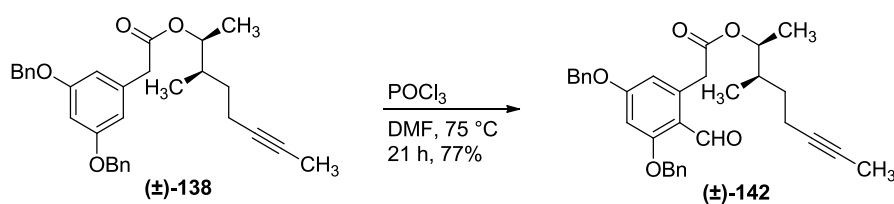


Abbildung 80: *Vilsmeier*-Formylierung zum Alkin ( $\pm$ )-**142**.

Eine intramolekulare Hydroacylierung von unaktivierten, internen Alkinen wurde von *Glorius* unter der Verwendung des Organokatalysators **160** beschrieben, wobei durch Deprotonierung mit Kaliumcarbonat *in situ* ein sterisch gehindertes Carben erzeugt wird.<sup>[287]</sup> Unter diesen Reaktionsbedingungen sowie bei der Verwendung eines auf Nickel-basierenden Katalysatorsystems, das von *Jin* und *Yamamoto* beschrieben wurde und aus Bis(1,5-cyclooctadien)nickel(0) und Triisopropylphosphin besteht,<sup>[288]</sup> wurde kein Umsatz beobachtet und das gewünschte Lacton ( $\pm$ )-**105** nicht erhalten (Abbildung 81).

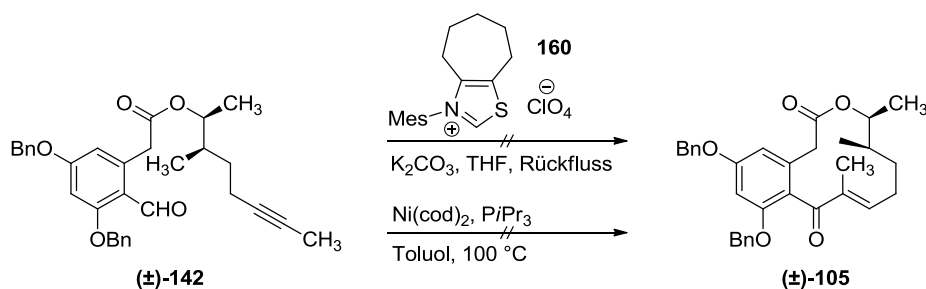


Abbildung 81: Versuche der Hydroacylierung mit dem Organokatalysator **160** oder Nickel-katalysiert.

Bei der Verwendung eines Ruthenium-Katalysators, der bereits bei der intermolekularen Hydroacylierung von internen Alkinen eingesetzt wurde,<sup>[289]</sup> wurde eine sauber verlaufende Reaktion beobachtet, allerdings handelte es sich dabei um das zum Dien isomerisierte Produkt ( $\pm$ )-**161** (Abbildung 82).

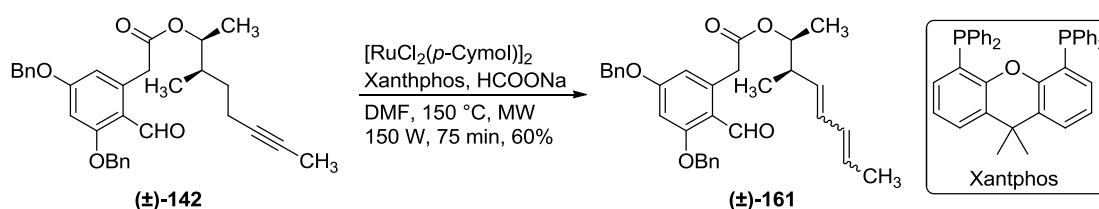
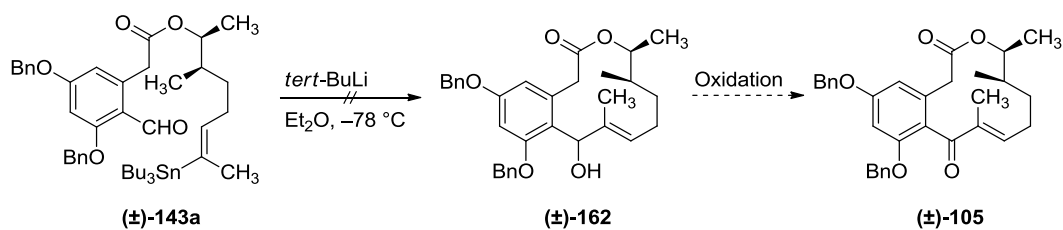


Abbildung 82: Isomerisierung zum Dien ( $\pm$ )-**161** beim Versuch der Hydroacylierung.

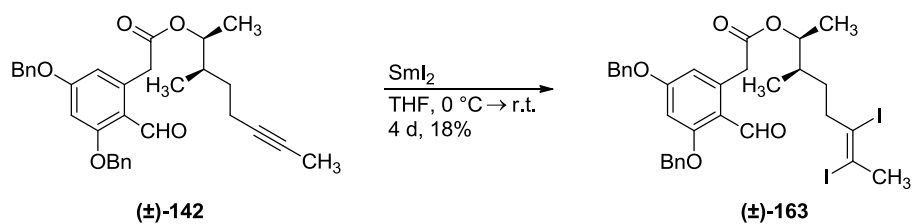
### 3.2.7 Alternative Methoden zum Ringschluss

Als Alternative zu der Hydroacylierung sollte der Ringschluss ausgehend von dem formylierten, hydrostannylierten Alkin ( $\pm$ )-**143a** erfolgen (Abschnitt 3.2.2, Abbildung 67). Die Idee bestand darin, das Vinylstannan durch eine Transmetallierung in die entsprechende Lithiumverbindung zu überführen<sup>[290]</sup> und diese an die Formylgruppe zu addieren (Abbildung 83). Der so erhaltene Alkohol ( $\pm$ )-**162** könnte dann zum Enon ( $\pm$ )-**105** oxidiert werden. Die Transmetallierungs-Additions-Sequenz verlief allerdings nicht erfolgreich, sondern lieferte ein sehr komplexes Produktgemisch.



**Abbildung 83:** Versuch des Ringschlusses durch Transmetallierung des Vinylstannans (±)-143a.

Abschließend wurde getestet, ob sich der Ring in einer Radikalreaktion schließen lässt. Durch die Verwendung von Samarium(II)iodid sollte ein Ketyl-Radikal erzeugt werden, das anschließend das Alkin angreift und somit der Ring geschlossen wird.<sup>[291-292]</sup> Anstelle des Enons (±)-105 wurde die diiodierte Verbindung (±)-163 isoliert (Abbildung 84), bei der die <sup>13</sup>C-Shifts für die Kohlenstoffatome der Doppelbindung mit 102.7 bzw. 99.3 ppm in guter Übereinstimmung mit denen strukturverwandter Verbindungen in der Literatur liegen.<sup>[293-294]</sup> Nach diesen Resultaten wurde dieser Syntheseansatz nicht weiter verfolgt.



**Abbildung 84:** Reaktion des formylierten Alkins (±)-142 mit Samarium(II)-iodid.

### 3.3 Syntheseweg über eine Ringschluss-Metathese/Isomerisierungs-Sequenz

Ein weiterer Syntheseweg zum 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**) könnte der Aufbau des  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Enons **164** mit anschließender Isomerisierung zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten System sein. Dazu gibt es bereits Anhaltspunkte in der Synthese von ( $\pm$ )-Di-*O*-Methyl- $\beta,\gamma$ -dehydrocurvularin (**44**) von *Kuwahara*,<sup>[147]</sup> in der die Doppelbindung durch eine Ringschluss-Metathese aufgebaut wird (Abschnitt 1.10, Abbildung 17). Erste Versuche zu dieser Route wurden bereits von *Ehrlich* durchgeführt.<sup>[64]</sup> Das Hauptproblem lag dabei vor allem im Aufbau des benötigten Diens, da es zur Isomerisierung der Doppelbindung zum konjugierten System tendierte.<sup>[64]</sup> Um dieses Problem zu umgehen, könnte die Synthese auf der Oxidationsstufe des Alkohols durchgeführt werden. Als Grundlage hierfür diene die (*S*)-Curvularin-Synthese von *Mohapatra*<sup>[142]</sup> (Abschnitt 1.9.3, Abbildung 15), sodass folgende Retrosynthese entwickelt wurde (Abbildung 85).

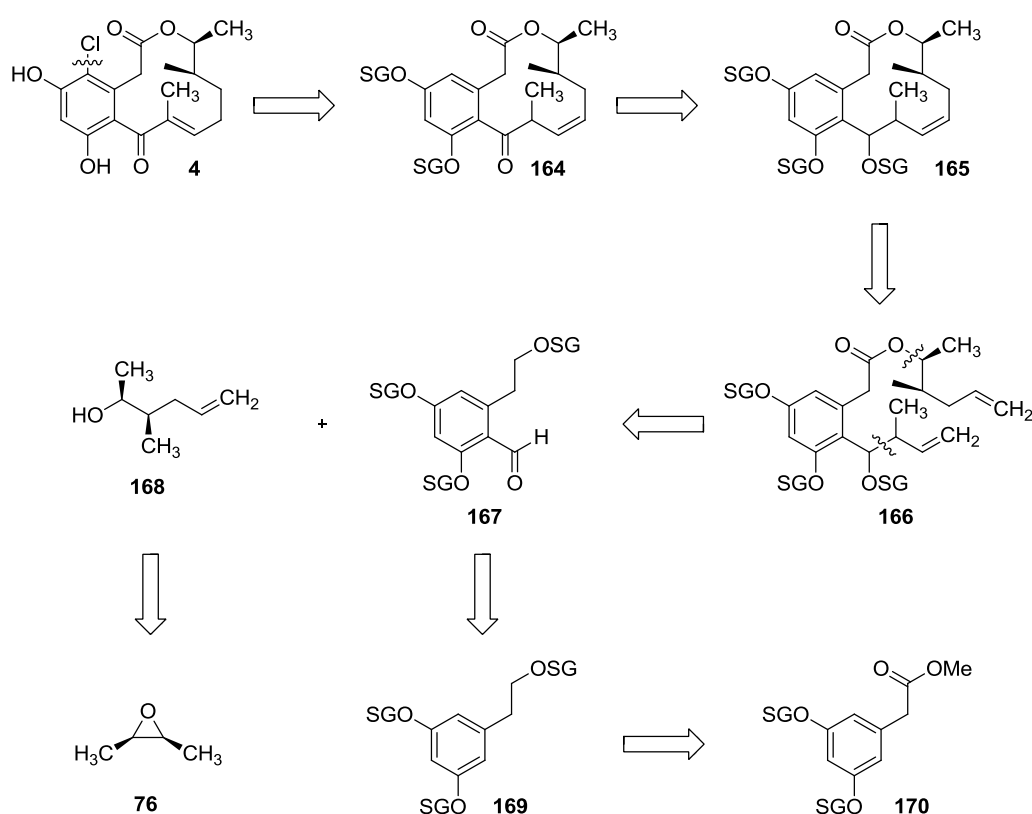


Abbildung 85: Retrosyntheschema für eine Ringschluss-Metathese/Isomerisierungs-Sequenz.

Das  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Enon **164** sollte somit aus dem geschützten Alkohol **165** dargestellt werden, das durch eine Ringschluss-Metathese aus dem Dien **166** aufgebaut werden sollte. Die Synthese des Diens **166** ließ sich auf den formylierten, aromatischen Baustein **167**

sowie das Hexenol **168** zurückführen. Diese sind in literaturbekannten Stufen aus *cis*-2,3-Epoxybutan (**76**) und dem bereits verwendeten Phenyllessigsäuremethylester **170** zugänglich.

### 3.3.1 Versuche zum Aufbau des $\beta,\gamma$ -ungesättigten Enons **164**

Zuerst wurde das PMB-geschützte Phenylethanol **172** in zwei literaturbekannten Stufen ausgehend vom bereits vorhandenen 3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessigsäure-methylester (**73**) dargestellt.<sup>[64,142]</sup> Dazu wurde der Ester mit Lithiumaluminiumhydrid zum Phenylethanol **171** reduziert<sup>[295]</sup> und anschließend die PMB-Schutzgruppe unter Verwendung von *p*-Methoxybenzylchlorid eingeführt (Abbildung 86).<sup>[64]</sup>

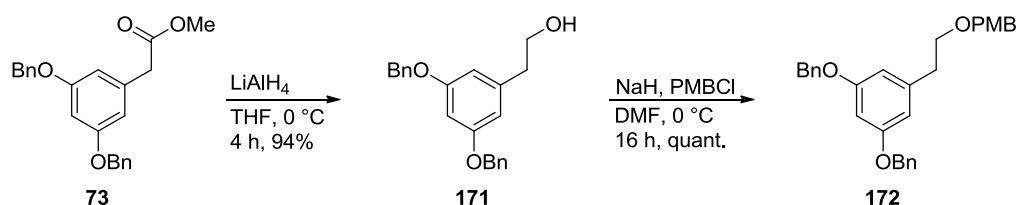


Abbildung 86: Darstellung des PMB-geschützten Phenylethanol **172**.

Bei der Einführung der Schutzgruppe ist anzumerken, dass bei Zugabe einer katalytischen Menge an Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) als Nebenreaktion eine Eliminierung zum Styrol **173** in einer Ausbeute von 20% auftrat. Dieses konnte jedoch durch Hydroborierung mit 9-BBN wieder in das Phenylethanol **171** überführt werden (Abbildung 87).

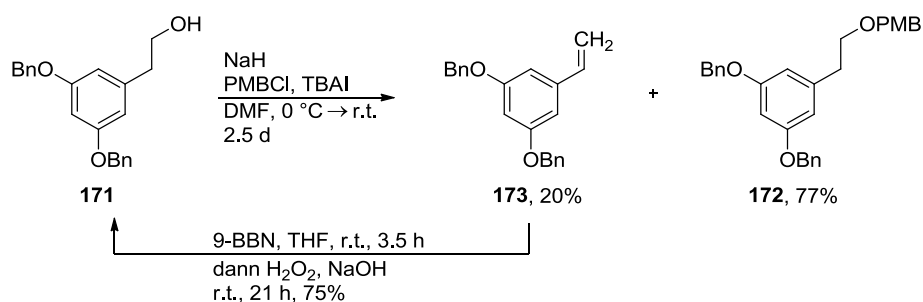


Abbildung 87: Auftretende Eliminierung zum Styrol **173** bei Verwendung von TBAI.

Die anschließende *Vilsmeier*-Formylierung stellte sich vorerst als schwer reproduzierbar heraus. Während in der Literatur eine Ausbeute von 82% beschrieben wird,<sup>[142]</sup> wurde das *ortho*-formylierte Phenylethylchlorid **174** als Hauptprodukt in einer Ausbeute von 55% erhalten, bei dem anstelle der PMB-Schutzgruppe ein Chlorsubstituent vorhanden war

(Abbildung 88). Das gewünschte Produkt **175** wurde in einer Ausbeute von 8% in einem nicht trennbaren Gemisch mit dem ungefähr im gleichen Verhältnis vorliegenden *para*-formylierten Phenylethylchlorid **176** erhalten. Zur Absicherung der angenommenen Strukturen wurde dieses Gemisch in einer *Grignard*-Reaktion mit 1-Methyl-2-propenylmagnesiumchlorid zu den Alkoholen **177** und **178** umgesetzt, wodurch die Vermutung bestätigt wurde. Als weitere Nebenprodukte der *Vilsmeier*-Formylierung wurden das Phenylethylchlorid **180** sowie das *para*-formylierte Produkt **179** isoliert.

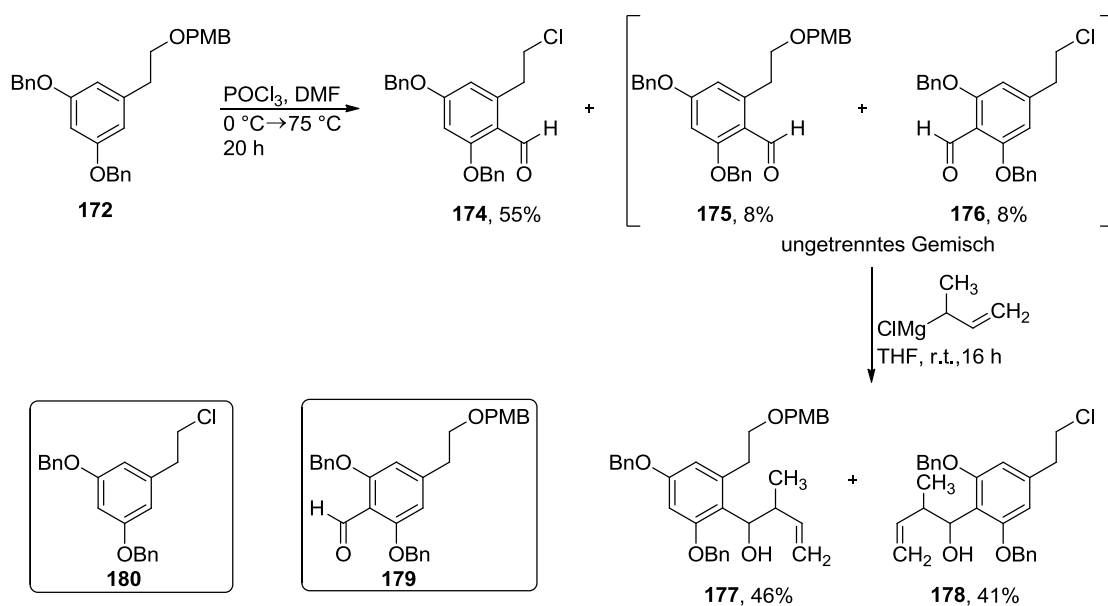


Abbildung 88: *Vilsmeier*-Formylierung und Charakterisierung der Nebenprodukte.

Versuche, das so erhaltene Phenylethylchlorid **174** in einer nucleophilen Substitution mit *p*-Methoxybenzylalkohol (PMBOH) in das gewünschte Produkt **175** zu überführen, verliefen ohne Erfolg (Abbildung 89). Stattdessen fand eine Eliminierungsreaktion zum Styrol und vermutlich auch eine Reduktion des Aldehyds zum Alkohol **181** statt. Letzteres könnte durch die Anwesenheit von Wasser und eine dadurch ermöglichte *Cannizzaro*-Reaktion<sup>[296]</sup> erklärt werden.

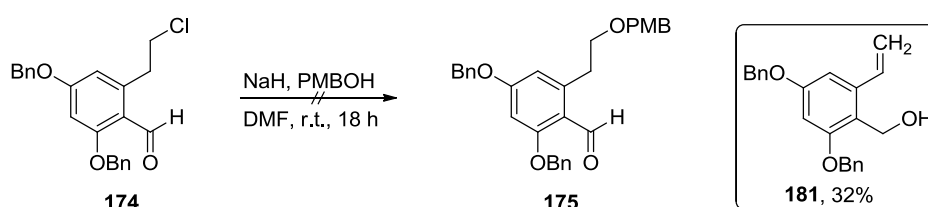
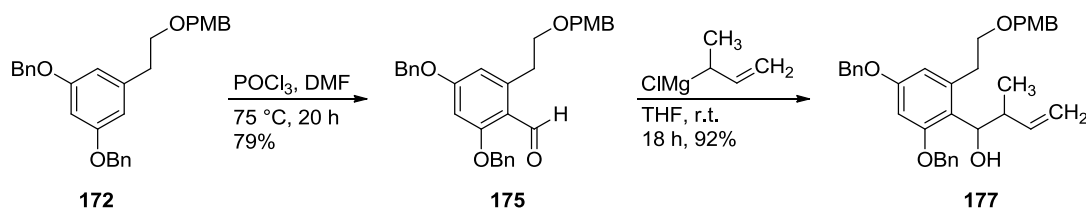


Abbildung 89: Versuch zur Einführung der PMB-Schutzgruppe und eintretende Eliminierung.

Bei der im Anschluss durchgeführten Optimierung der *Vilsmeier*-Formylierung wurde festgestellt, dass die Reaktion einen sehr konzentrationsabhängigen Verlauf besaß. Wurde in zu konzentrierten Lösungen gearbeitet, so konnte hauptsächlich die Bildung des Phenylethylchlorids **174** beobachtet werden, während in geringen Konzentrationen keine Reaktion eintrat und das Edukt **172** zurückgewonnen wurde. Das beste Ergebnis wurde mit einer Ausbeute von 79% bei einer Konzentration von 44 mM erhalten (Abbildung 90). Die anschließende *Grignard*-Reaktion mit 1-Methyl-2-propenylmagnesiumchlorid verlief problemlos und lieferte den gewünschten Alkohol **177** als Diastereomerenmisch in einer Ausbeute von 92%. Auf dieser Stufe konnten die Diastereomere zum Teil chromatographisch getrennt werden. Auf der weiteren Syntheseroute zum Dien ( $\pm$ )-**186** stellte sich allerdings heraus, dass bei der Abspaltung der PMB-Schutzgruppe eine Epimerisierung auftrat.

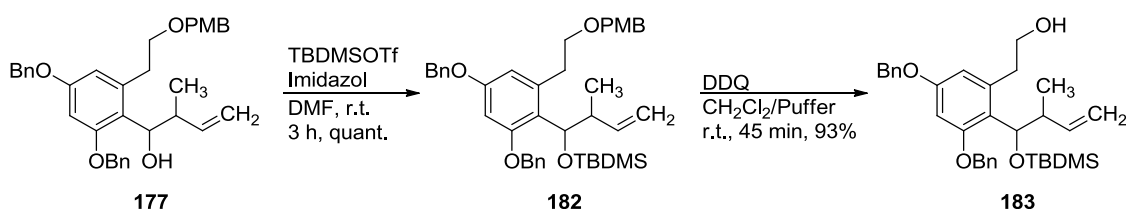


**Abbildung 90:** *Vilsmeier-Formylierung und anschließende Grignard-Reaktion zum Alkohol 177.*

Der so erhaltene sekundäre Alkohol **177** sollte mit einer *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe (TBDMS) versehen werden. Bei der Verwendung von TBDMS-Chlorid in Kombination mit Imidazol in Dichlormethan wurde kein Umsatz beobachtet. Daraufhin wurde auf das reaktivere TBDMS-Triflat zurückgegriffen, mit dem bei Raumtemperatur dünnschichtchromatographisch ein sehr geringer Umsatz zu erkennen war. Erst unter Mikrowellenbestrahlung bei 60 °C konnte die Bildung des geschützten Alkohols **182** beobachtet werden. Durch den Wechsel des Lösungsmittels zu *N,N*-Dimethylformamid gelang die Schutzgruppeneinführung unter milden Reaktionsbedingungen in quantitativer Ausbeute (Abbildung 91).

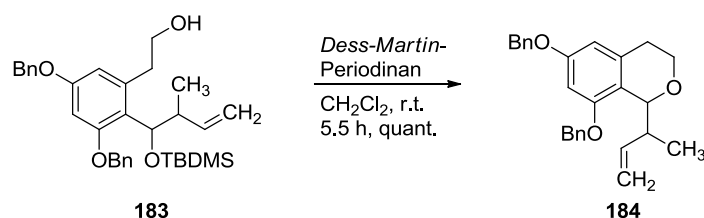
Im nächsten Schritt wurde die PMB-Schutzgruppe oxidativ mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) abgespalten.<sup>[142]</sup> Von *Oikawa* wurde in der Literatur beschrieben, dass ein Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan und Wasser die besten Ergebnisse liefert und gleichzeitig den Vorteil bietet, dass sich das entstehende 2,3-Dichlor-5,6-dicyanohydrochinon als Niederschlag abscheidet und dadurch das Reaktionsmedium nahezu neutral bleibt.<sup>[297-298]</sup> Dies soll die Anwesenheit von säurelabilen Schutzgruppen

ermöglichen.<sup>[297]</sup> Zur Sicherheit wurde für den Erhalt der vorhandenen Silylschutzgruppe anstelle von Wasser ein Phosphatpuffer (pH=7) eingesetzt, da sich dieses System bereits bei Arbeiten von *Ehrlich* bewährt hatte.<sup>[64]</sup> Durch den von *Oikawa* beschriebenen Einsatz eines 10%igen Überschusses an DDQ konnte die Reaktionszeit verkürzt<sup>[297]</sup> und der gewünschte Alkohol **183** in 93% Ausbeute erhalten werden, wobei die chromatographische Abtrennung des entstehenden Anisaldehyds teilweise schwierig war.



**Abbildung 91:** Einführung der TBDMS-Schutzgruppe und oxidative Spaltung des PMB-Ethers zu **183**.

Für den weiteren Syntheseverlauf zum benötigten Dien ( $\pm$ )-**186** war eine Oxidation zur entsprechenden Carbonsäure und eine darauffolgende *Steglich*-Veresterung vorgesehen. Die Oxidation sollte in zwei Schritten über den Aldehyd mit anschließender *Pinnick*-Oxidation<sup>[299]</sup> erfolgen.<sup>[142]</sup> Die Reaktion des Alkohols **183** mit *Dess-Martin*-Periodinan<sup>[190]</sup> ergab nicht den gewünschten Aldehyd, sondern in quantitativer Ausbeute das Isochroman **184** (Abbildung 92), dessen Bildung durch den Verlust der Silylschutzgruppe mit anschließendem Ringschluss zu erklären ist.



**Abbildung 92:** Erhaltenes Isochroman **184** durch Oxidation mit *Dess-Martin*-Periodinan.

Da angenommen wurde, dass die TBDMS-Schutzgruppe aufgrund von frei werdender Essigsäure abgespalten wurde, wurde anstelle von *Dess-Martin*-Periodinan auf die von *Mohapatra* verwendete 2-Iodoxybenzoesäure (IBX)<sup>[300]</sup> zurückgegriffen.<sup>[142]</sup> Jedoch wurde auch hier die Bildung des Isochromans **184** beobachtet. Das gleiche Ergebnis wurde beim Einsatz von 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxyl (TEMPO) in Kombination mit Natriumhypochlorit und Kaliumbromid in Aceton nach einer Vorschrift von *Pearson*<sup>[301]</sup> erzielt. Bei einer von *Widlanski* beschriebenen Methode, die bereits in der Arbeitsgruppe *Opatz* erfolgreich angewendet wurde,<sup>[221]</sup> werden Alkohole mit Hilfe von

TEMPO und Bis(acetoxy)iodbenzol (BAIB) als Oxidationsmittel in einem Acetonitril/Wasser-Gemisch zur Carbonsäure oxidiert.<sup>[247]</sup> Um dabei die Reaktion zum Isochroman **184** zu verhindern, war es notwendig – wie für säurelabile Edukte beschrieben – Natriumhydrogencarbonat zuzusetzen.<sup>[247]</sup> Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde dünn-schichtchromatographisch eine sauber verlaufende Reaktion beobachtet und die gewünschte Carbonsäure **185** konnte erstmalig isoliert werden. Beim Versuch dieses Ergebnis zu reproduzieren, wurde massenspektrometrisch mittels LC/MS beobachtet, dass die Reaktion oft auf der Stufe des Aldehyds stehen blieb und es teilweise zur Bildung des Isochromans **184** kam. Bei der Optimierung dieses Schrittes wurde eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Temperaturveränderungen festgestellt. Letztendlich konnte bei 30 °C reproduzierbar und in einer sauber verlaufenden Reaktion die gewünschte Carbonsäure **185** dargestellt werden (Abbildung 93).

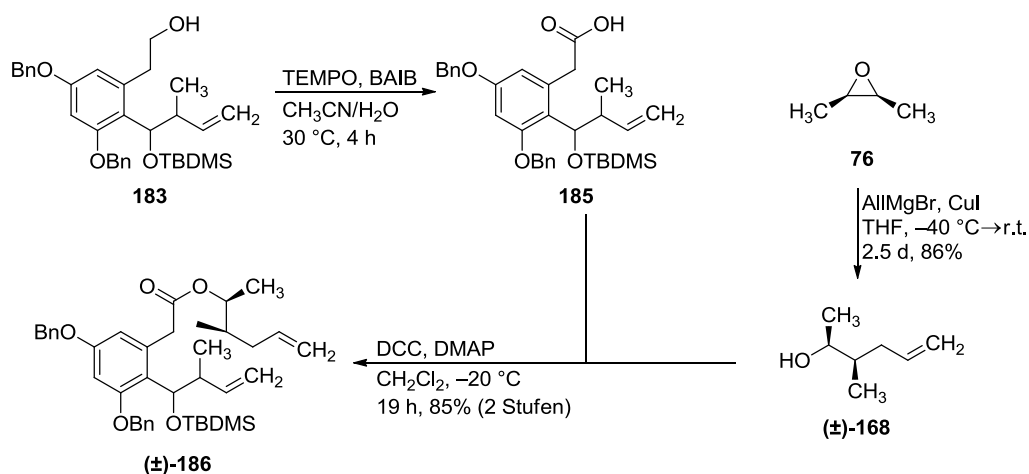
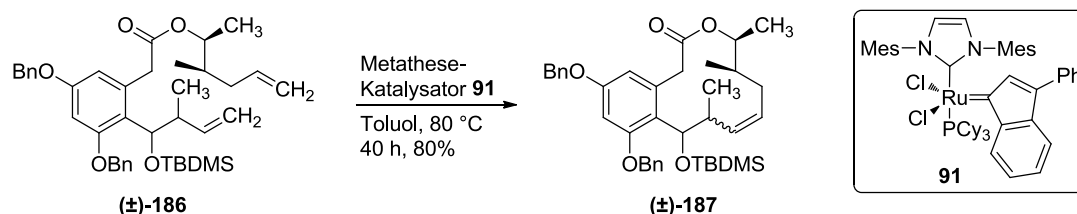


Abbildung 93: TEMPO-Oxidation und Steglich-Veresterung zum Dien **(±)-186**.

Da es bei der chromatographischen Reinigung aufgrund von Zersetzung zu sehr hohen Ausbeuteverlusten kam, wurde die Säure als Rohprodukt in die *Steglich*-Veresterung mit 3-Methylhex-5-en-2-ol (**(±)-168**), welches durch Cuprat-vermittelte Epoxidöffnung von *cis*-2,3-Epoxybutan (**76**) mit Allylmagnesiumbromid zugänglich war, eingesetzt und lieferte das Dien **(±)-186** in einer Ausbeute von 85% über 2 Stufen. Bei der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel wurde eine Zersetzung des Diens **(±)-186** beobachtet, die sich durch die Zugabe von Triethylamin verhindern ließ.

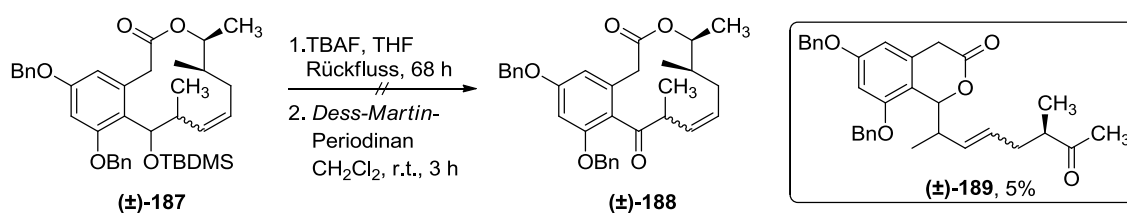
Das auf diesem Weg erhaltene Dien **(±)-186** konnte unter den bereits optimierten Reaktionsbedingungen (s. Abschnitt 3.1.2) problemlos einer Ringschluss-Metathese unterzogen werden und lieferte das Lacton **(±)-187** in einer Ausbeute von 80%

(Abbildung 94). Die Analytik von ( $\pm$ )-**187** gestaltete sich allerdings schwierig, da die NMR-Spektren aufgrund der vorliegenden 4 Diastereomere mit zusätzlichen Doppelbindungsisomeren sehr komplex waren und nicht sinnvoll ausgewertet werden konnten. Durch massenspektrometrische Untersuchungen konnte zumindest die Summenformel mittels eines hochaufgelösten Massenspektrums bestätigt werden.



**Abbildung 94:** Ringschluss-Metathese des Diens ( $\pm$ )-**186** zum Lacton ( $\pm$ )-**187**.

Als nächstes stand die Abspaltung der Silylschutzgruppe an. Unter den in der Literatur<sup>[142]</sup> beschriebenen Bedingungen mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur wurde kein Umsatz beobachtet. Erst beim Erhitzen der Reaktionsmischung unter Rückfluss konnte die langsame Bildung eines polaren Produktes beobachtet und massenspektrometrisch die Abspaltung der Silylschutzgruppe nachgewiesen werden. Aufgrund der komplexen NMR-Spektren wurde das erhaltene Rohprodukt mit *Dess-Martin*-Periodinan umgesetzt. Dies ermöglichte die Charakterisierung des isolierten Produktes ( $\pm$ )-**189** mittels 2D-NMR-Spektroskopie infolge der reduzierten Anzahl an Diastereomeren. Hierbei stellte sich heraus, dass nicht das gewünschte  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Enon ( $\pm$ )-**188** vorlag, sondern das zum 6-gliedrigen Lacton umgeesterte Produkt ( $\pm$ )-**189**, was auf die harschen Reaktionsbedingungen bei der Silylschutzgruppen-Abspaltung zurückgeführt werden kann (Abbildung 95).



**Abbildung 95:** Abspaltung der Silylschutzgruppe und anschließende Oxidation.

Daraufhin wurde auf alternative Methoden für die Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe zurückgegriffen (Tabelle 6).<sup>[176]</sup> Da bei der Oxidation mit *Dess-Martin*-Periodinan oder Pyridiniumchlorochromat (PCC) festgestellt wurde, dass die Silylschutzgruppe unter diesen Bedingungen labil ist, wurde getestet, ob sich diese Reaktionsbedingungen nutzen

lassen, um in einem Schritt zum  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Enon zu gelangen (Eintrag 1–3).<sup>[302]</sup> Des Weiteren wurde versucht, die Schutzgruppe mit Essigsäure oder 2 N Salzsäure abzuspalten (Eintrag 4+5), jedoch fand unter den genannten Reaktionsbedingungen entweder keine Reaktion statt oder es entstand ein komplexes Reaktionsgemisch. Bei der Verwendung von Fluorwasserstoff in Pyridin und Acetonitril als Lösungsmittel<sup>[303]</sup> (Eintrag 6) wurde ein Produkt erhalten, bei dem laut massenspektrometrischer Untersuchung ein Stickstoffatom vorhanden ist. Als Produkt wurde ( $\pm$ )-**191** angenommen, das in einer *Ritter-Reaktion*<sup>[304]</sup> entstehen könnte (Abbildung 96). Dass der TBDMS-geschützte Alkohol in diesem Fall unter Ausbildung des benötigten Carbenium-Ions als gute Abgangsgruppe fungiert, wurde bereits in der Dehydrocurvularin-Synthese von *Fürstner*<sup>[148]</sup> beobachtet. Ein Wechsel des Lösungsmittels zu Tetrahydrofuran, ebenso wie die Verwendung von Dimethylsulfoxid mit der Idee, das Carbenium-Ion als Sulfoxoniumion abzufangen (Abbildung 96), das ähnlich zu einer *Swern-Oxidation*<sup>[305-306]</sup> zum Enon reagieren könnte, führten nicht zum Erfolg (Eintrag 7+8).

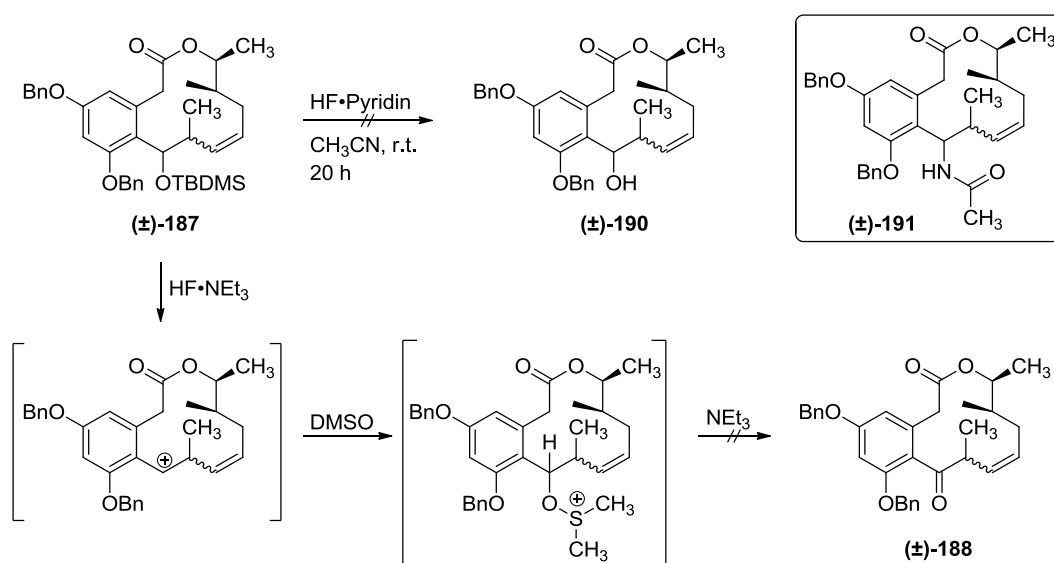


Abbildung 96: Versuche zur Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe mit HF·Pyridin.

Zuletzt wurde eine Methode von *Bou* und *Vilarrasa*<sup>[307]</sup> getestet, bei der durch die Zugabe von Trimethylsilyltriflat der entsprechende Trimethylsilylether entstehen sollte, der durch die Zugabe von Methanol gespalten wird. Der gewünschte Alkohol konnte unter diesen Reaktionsbedingungen jedoch nicht isoliert werden (Eintrag 9).

Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur
1	Dess-Martin-Periodinan	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	r.t.
2	Dess-Martin-Periodinan, Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	r.t.
3	PCC, SiO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	r.t.
4	AcOH	THF	r.t. → Rückfluss
5	2 N HCl	THF	r.t.
6	HF·Pyridin	CH <sub>3</sub> CN	r.t.
7	HF·Pyridin	THF	r.t.
8	HF·NEt <sub>3</sub>	DMSO	25–90 °C
9	TMSOTf, MeOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C

Tabelle 6: Verwendete Reaktionsbedingungen zur Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe.

Da die Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe auf dieser Stufe der Synthese nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde getestet, ob dies vor der Ringschluss-Metathese möglich ist. Bei der Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid wurde bei Raumtemperatur keine Reaktion beobachtet. Bei einer Temperatur von 50 °C konnte die Silylschutzgruppe abgespalten werden, allerdings fand eine Umesterung zum 6-gliedrigen Lacton ( $\pm$ )-**193** statt (Abbildung 97).

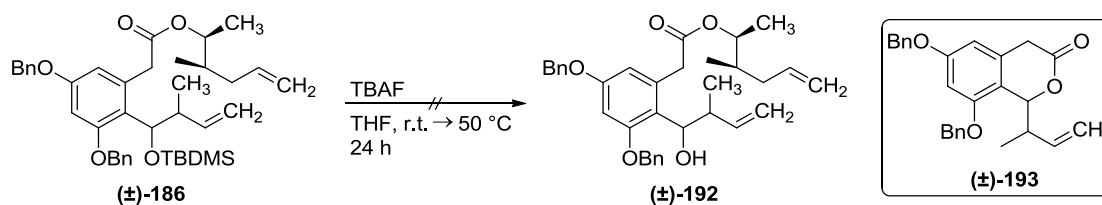


Abbildung 97: Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe am Dien ( $\pm$ )-**186**.

Als Alternative wurde eine schutzgruppenfreie Syntheseroute getestet, indem der sekundäre Alkohol **177** zum Keton **194** oxidiert wurde. Anschließend wurde eine Kreuzmetathese mit dem silylgeschützten Hex-5-en-2-ol ( $\pm$ )-**195** (Abschnitt 3.4) als Modellverbindung durchgeführt, um den Ring über eine Makrolactonisierung schließen zu können. Bei der Kreuzmetathese konnte das gewünschte Produkt ( $\pm$ )-**196** nicht isoliert werden, sondern nur das Enon **197** (Abbildung 98).

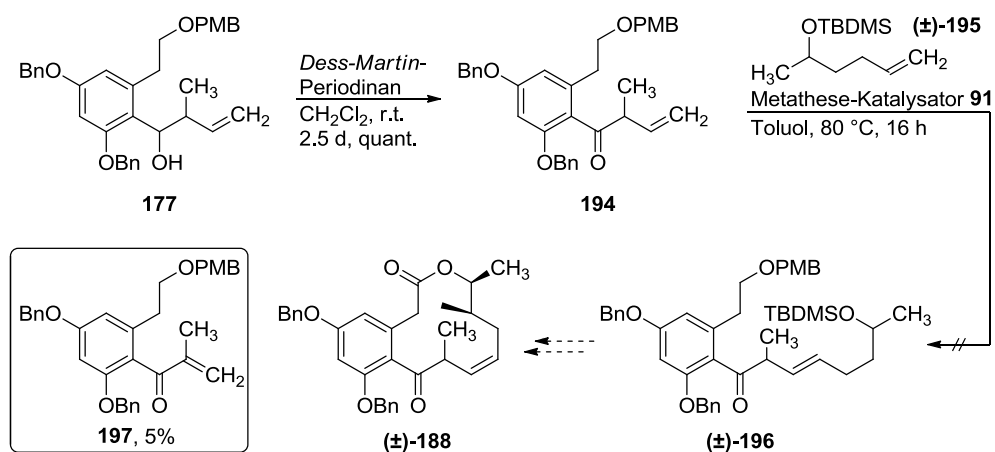


Abbildung 98: Versuch zum Aufbau des  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Enons (±)-188 über eine Kreuz-Metathese.

Nach diesen Ergebnissen wurde zur ursprünglichen Retrosynthese unter der Verwendung einer anderen Schutzgruppe zurückgekehrt. Als Alternative wurde die Chloracetylschutzgruppe ausgewählt, die unter den verwendeten Reaktionsbedingungen stabil und sich später unter milden Bedingungen abspalten lassen sollte.<sup>[176]</sup> Auf diese Weise konnte das Lacton aufgebaut und der sekundäre Alkohol (±)-203 nach Abspaltung der Chloracetylschutzgruppe mit Thioharnstoff erhalten werden (Abbildung 99).

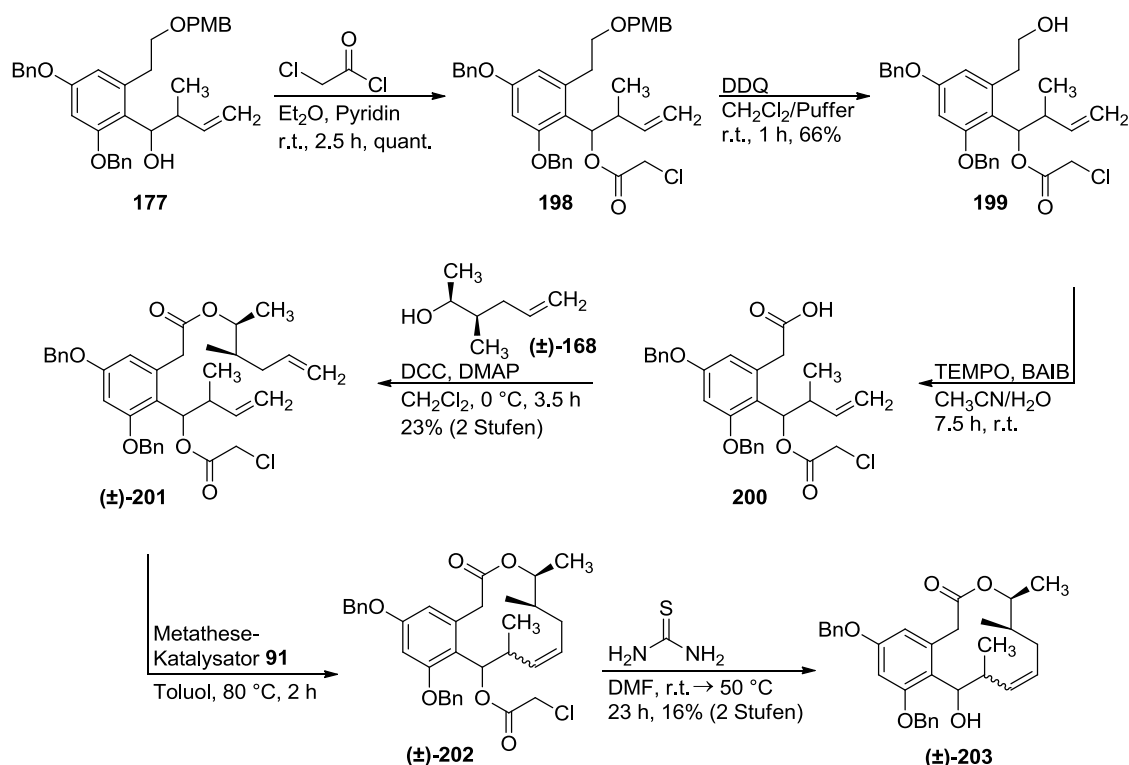


Abbildung 99: Synthese des Alkohols (±)-203 unter Verwendung der Chloracetyl-Schutzgruppe.

Generell ist festzustellen, dass die Ausbeuten bei der Verwendung der Chloracetyl-Schutzgruppe deutlich niedriger sind als bei der Verwendung der Silylschutzgruppe. Der Grund hierfür liegt darin, dass sich die Chloracetyl-Schutzgruppe während der Synthese (bis zur Ringschluss-Metathese) als sehr labil herausstellte, aber für die Abspaltung – wie bereits zuvor bei der Silylschutzgruppe – eine erhöhte Temperatur benötigt wurde. Angefangen bei der Aufarbeitung nach der oxidativen Abspaltung der PMB-Schutzgruppe sowie bei der chromatographischen Reinigung der verschiedenen Intermediate sowohl an Kieselgel als auch an Aluminiumoxid kam es in großem Maße zu Zersetzungsreaktionen, d.h. zur Abspaltung der Chloracetyl-Schutzgruppe mit anschließender Zyklisierung zu dem bekannten Isochroman **184** bzw. Isochromanon ( $\pm$ )-**193**. Auf der Stufe des Chloracetates **198** wurde beobachtet, dass es selbst in einem Lösungsmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat zum Verlust der Chloracetyl-Schutzgruppe kam.

Unter der Annahme, dass die Schwierigkeiten bei der Abspaltung der Schutzgruppe nach der Ringschluss-Metathese auf sterischen Effekten beruhen, wurde die Ringschluss-Metathese/Isomerisierungs-Sequenz ohne den Methylsubstituenten am C-10 getestet. Aufgrund der beschriebenen Stabilitätsprobleme und der damit verbundenen geringen Reproduzierbarkeit bei der Verwendung der Chloracetyl-Schutzgruppe wurde auf die zuvor verwendete TBDMS-Schutzgruppe zurückgegriffen. Ohne den Methylsubstituenten sollte sich der Silylether auf der Stufe des Lactons wie in der Curvularin-Synthese von *Mohapatra* unter milden Bedingungen abspalten lassen.<sup>[142]</sup>

### 3.3.2 Synthese von 5,7-Di-*O*-Benzyl-11,12-dehydro-14-methylcurvularin (( $\pm$ )-**211**)

Die Darstellung des TBDMS-geschützten Lactons ( $\pm$ )-**209** gelang analog zu der bereits zuvor beschriebenen Synthese ausgehend vom formylierten Aromaten **175** unter der Verwendung von Allylmagnesiumbromid anstelle von 1-Methyl-2-propenylmagnesiumchlorid (Abbildung 100). Bei der Abspaltung der Silylschutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid bei Raumtemperatur<sup>[142]</sup> wurde das gewünschte Lacton ( $\pm$ )-**210** nach langer Reaktionszeit und unvollständigem Umsatz in einer Ausbeute von 45% isoliert. Die anschließende Oxidation mit *Dess-Martin*-Periodinan ergab 5,7-Di-*O*-benzyl-11,12-dehydro-14-methylcurvularin ( $\pm$ )-**211** in einer Gesamtausbeute von 3.4% über 15 Stufen.

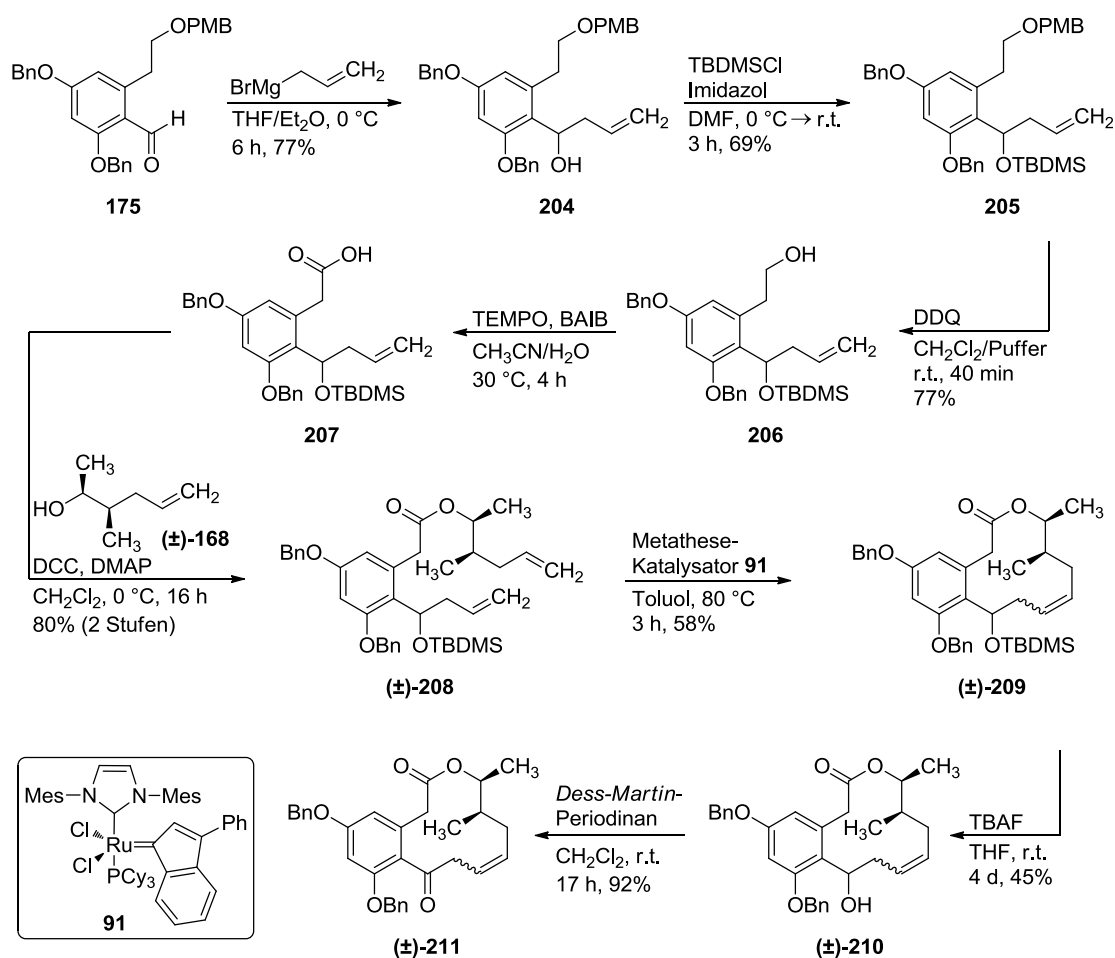


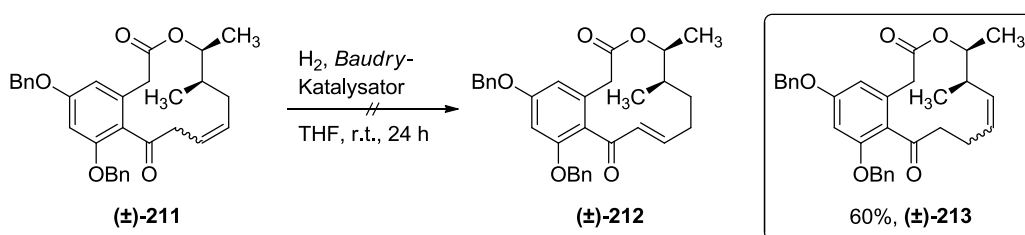
Abbildung 100: Darstellung von 5,7-Di-O-benzyl-11,12-dehydro-14-methylcurvularin (±)-211.

Das vorliegende  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Keton (±)-211 wurde Isomerisierungsversuchen unterzogen (Tabelle 7). Sowohl unter sauren als auch unter basischen Bedingungen fand kein Umsatz statt (Eintrag 1+2). Der Versuch der quantitativen Deprotonierung mittels LiHMDS oder LDA, für das die Bildung von Dianionen aus  $\beta$ -Ketoestern beschrieben ist,<sup>[308]</sup> und anschließende Protonierung mit Methanol verliefen erfolglos (Eintrag 3+4).

Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur
1	CSA	$\text{CDCl}_3$	r.t.
2	DBU	$\text{CD}_3\text{OD}$ oder $\text{CDCl}_3$	r.t.
3	LiHMDS	THF	$-78^\circ\text{C}$
4	LDA	THF	$-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$
5	$\text{Al}_2\text{O}_3$ (neutral)	$\text{Et}_2\text{O}$	r.t.
6	Wilkinson-Katalysator	MeOD	r.t.
7	Baudry-Katalysator	THF	r.t.

Tabelle 7: Reaktionsbedingungen für die Isomerisierung des  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Enons (±)-211.

Nachdem auch die Methode von *Reetz*<sup>[229]</sup> unter der Verwendung von neutralem Aluminiumoxid nicht zum gewünschten Produkt ( $\pm$ )-**212** führte, wurde auf Übergangsmetall-Katalysatoren zurückgegriffen. Während beim *Wilkinson*-Katalysator<sup>[183]</sup> keine Reaktion eintrat, konnte bei dem Einsatz des zuvor mit Wasserstoff aktivierten *Baudry*-Katalysators<sup>[184]</sup> (Abbildung 36) ein Umsatz beobachtet werden. Als Produkt wurde allerdings nicht das gewünschte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lacton ( $\pm$ )-**212** erhalten, sondern das  $\gamma,\delta$ -ungesättigte Lacton ( $\pm$ )-**213** (Abbildung 101). Als Nebenprodukt wurde das gesättigte Lacton erhalten, dessen Bildung sich durch vorhandene Wasserstoffspuren von der Aktivierung des Katalysators erklären lässt.



**Abbildung 101:** Isomerisierung mit dem *Baudry*-Katalysator zum  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Lacton ( $\pm$ )-**213**.

Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die Doppelbindung in  $\gamma,\delta$ -Position zum Carbonyl thermodynamisch bevorzugt ist und steht im Einklang mit den Beobachtungen aus den vorherigen Isomerisierungsversuchen am  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Lacton ( $\pm$ )-**85** (Abschnitt 3.1.3.3, Abbildung 51), bei dem sich keine Isomerisierungstendenz gezeigt hatte.

Um auszuschließen, dass die Ringspannung aufgrund der falschen Konfiguration an C-14, die für den Naturstoff bei der Strukturaufklärung nicht ermittelt werden konnte, erhöht und dadurch die Doppelbindung in  $\gamma,\delta$ -Position zum Carbonyl begünstigt ist, wurde die Isomerisierung am Substrat ohne den C-14 Methylsubstituenten getestet.

### 3.3.3 Isomerisierungsversuche von 5,7-Di-*O*-benzyl-11,12-dehydrocurvularin ((±)-**219**)

Für die Synthese von 5,7-Di-*O*-benzyl-11,12-dehydrocurvularin ((±)-**219**) konnte von der Phenylelessigsäure **207** ausgegangen werden, die bereits zuvor aus dem Phenylethanol **206** hergestellt wurde (Abbildung 102). Das für die anschließende *Steglich*-Veresterung benötigte Hex-5-en-2-ol ((±)-**215**) wurde ausgehend von Hex-5-en-2-on (**214**) dargestellt.<sup>[309]</sup> Die weitere Synthese zum  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Keton ( $\pm$ )-**219** erfolgte analog zu der bereits durchgeführten Synthese von ( $\pm$ )-**211** (Abschnitt 3.3.2).<sup>[142]</sup>

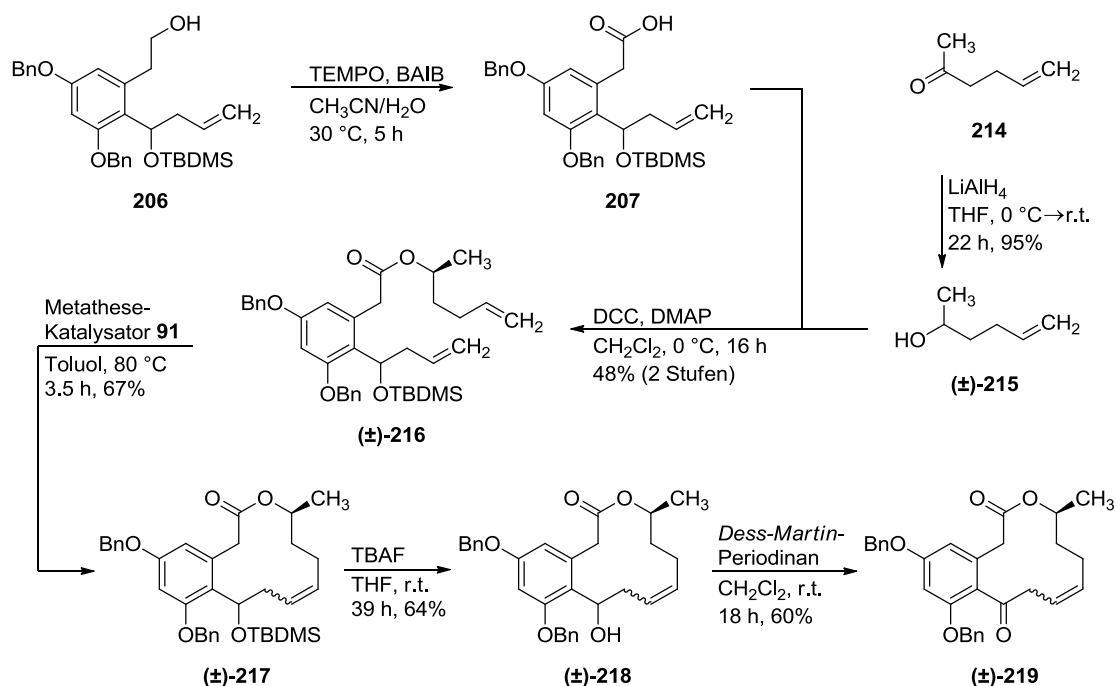


Abbildung 102: Darstellung von 5,7-Di-O-benzyl-11,12-dehydrocurvularin (±)-219.

Beim Isomerisierungsversuch von (±)-219 mit dem *Baudry*-Katalysator entstand ein Gemisch aus dem Edukt (±)-219, dem gesättigten Lacton und dem  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Keton (±)-220. Letzteres wurde durch den Vergleich mit dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (±)-213 und der ähnlichen chemischen Verschiebung der olefinischen Protonen von 5.32–5.39 und 5.66–5.79 ppm nachgewiesen. Ein weiterer Isomerisierungsversuch in siedendem Pyridin unter Luftsauerstoff führte zu einer Isomerisierung unter zeitgleicher Oxidation zum Endion (±)-221 (Abbildung 103). Bei der Durchführung dieser Reaktion unter Argonatmosphäre trat hingegen keine Reaktion ein und das Edukt (±)-219 wurde zurückgewonnen.

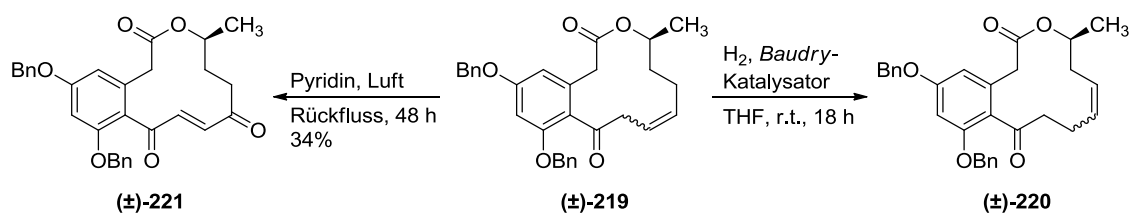


Abbildung 103: Isomerisierungsversuche am  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Enon (±)-219.

Ein alternativer Syntheseanatz zur Überführung des  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Ketons (±)-219 in das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton bestand darin, die Doppelbindung zu epoxidieren und anschließend durch Deprotonierung und Epoxidöffnung den Alkohol (±)-223 zu bilden.<sup>[310]</sup> In einer nachfolgenden Deoxygenierung könnte das gewünschte Produkt erhalten werden.

Die Epoxidbildung wurde mit *m*-Chlorperbenzoesäure (mCPBA) durchgeführt (Abbildung 104). Über ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte zwar die Summenformel des Produktes ( $\pm$ )-**222** bestätigt werden, eine zweifelsfreie Absicherung mittels NMR-Spektroskopie gestaltete sich jedoch schwierig. Da im folgenden Schritt mit DBU ein komplexes Reaktionsgemisch entstand, wurde dieser Synthesansatz nicht weiter verfolgt.

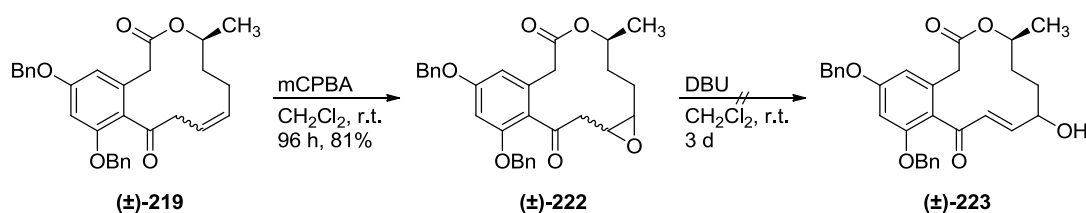


Abbildung 104: Alternativer Syntheseweg zur Isomerisierung des  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Ketons ( $\pm$ )-**219**.

Als weitere Möglichkeit wurde das  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Keton ( $\pm$ )-**219** unter bereits bekannten Reaktionsbedingungen mit Phenyltrimethylammoniumtribromid<sup>[200]</sup> in  $\alpha$ -Position zum Keton bromiert.<sup>[202]</sup> Das so erhaltene Rohprodukt wurde mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt, um einen kationischen Palladium  $\pi$ -Allylkomplex zu bilden, der durch die Zugabe eines Hydriddonors (Natriumcyanoborhydrid oder Ameisensäure) zum Alken reduziert werden sollte.<sup>[311-312]</sup> Aus dem entstandenen komplexen Reaktionsgemisch konnte nicht das gewünschte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Enon, sondern nur die dibromierte Verbindung ( $\pm$ )-**225** in Spuren isoliert werden (Abbildung 105), das vermutlich schon in der Bromierungsmischung vorhanden war.

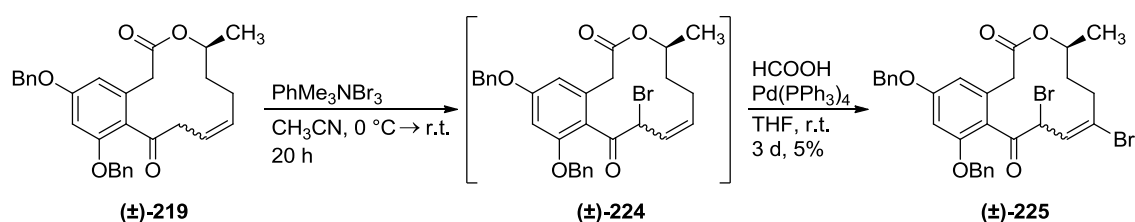


Abbildung 105: Versuch der Isomerisierung durch Bromierung und reduktive Eliminierung.

Nach diesen Resultaten und vor allem aufgrund der Syntheschwierigkeiten beim Vorhandensein der C-10-Methylgruppe wurde die Syntheseroute über eine Ringschluss-Metathese/Isomerisierungs-Sequenz aufgegeben.

### 3.4 Versuche zum Ringschluss über eine Makrolactonisierung

Eine Makrolactonisierung könnte einen synthetischen Zugang zu den zwölfgliedrigen Lactonen vom Oxacyclododecindion-Typ ermöglichen. Für den Aufbau des dafür benötigten Vorläufers wurde für den Schlüsselschritt eine *Wittig-Reaktion*<sup>[126]</sup> angedacht. Alternativ wäre ein Ringschluss in einer intramolekularen *Wittig-Reaktion* denkbar.

Für die Darstellung des Makrolactonisierungsvorläufers **226** wurden das Ylid **227** sowie das Hexanal **228** benötigt (Abbildung 106). Während letzteres auf das bereits bekannte 3-Methylhex-5-en-2-ol (**168**) zurückgeführt wurde, sollte die Bildung des Ylids **227** ausgehend von dem  $\alpha$ -Brompropiofenon-Derivat **229** erfolgen. Dieses ist in literaturbekannten Schritten aus dem bekannten Phenyllessigsäurebaustein **170** zugänglich.

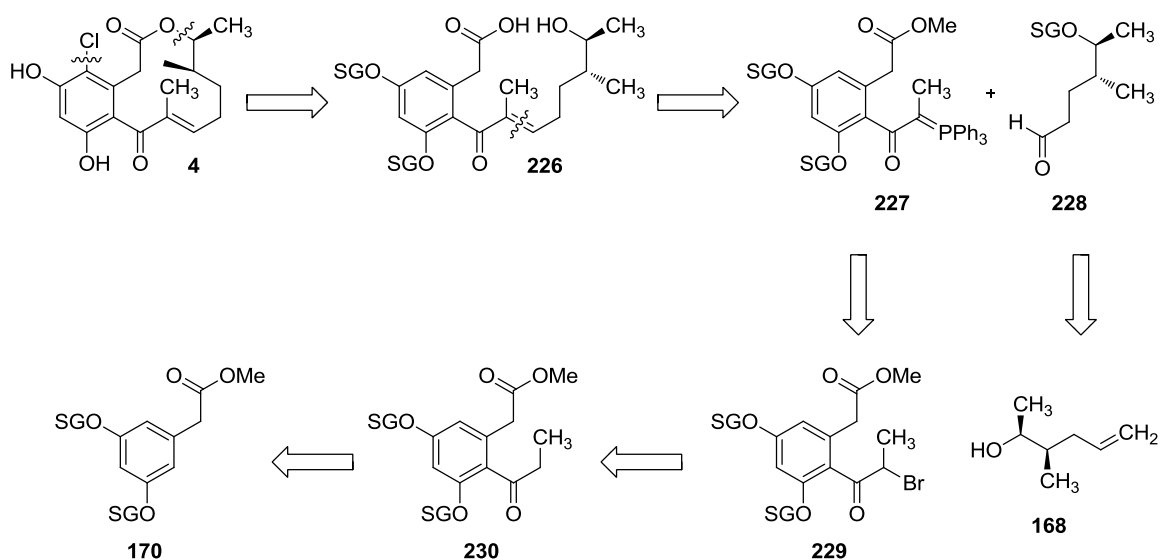


Abbildung 106: Retrosyntheschema für eine Makrolactonisierung und eine Wittig-Reaktion.

Um diese Syntheseroute zu testen, wurde aus Kostengründen das bereits dargestellte Hex-5-en-2-ol (( $\pm$ )-**215**) an Stelle von 3-Methylhex-5-en-2-ol (( $\pm$ )-**168**) eingesetzt. Dieses wurde mit einer TBDMS-Schutzgruppe versehen und anschließend einer Hydroborierung mit 9-BBN mit oxidativer Aufarbeitung unterzogen (Abbildung 107).<sup>[128]</sup> Der so erhaltene Alkohol (( $\pm$ )-**231**) wurde mit Pyridiniumchlorochromat zum entsprechenden Aldehyd (( $\pm$ )-**232**) umgesetzt.<sup>[313]</sup> Zur vereinfachten Aufarbeitung wurde die Reaktion zuerst in Anwesenheit von Kieselgel durchgeführt. Hierbei wurde allerdings der Verlust der Silylschutzgruppe beobachtet, sodass in weiteren Synthesen auf den Zusatz von Kieselgel verzichtet wurde.

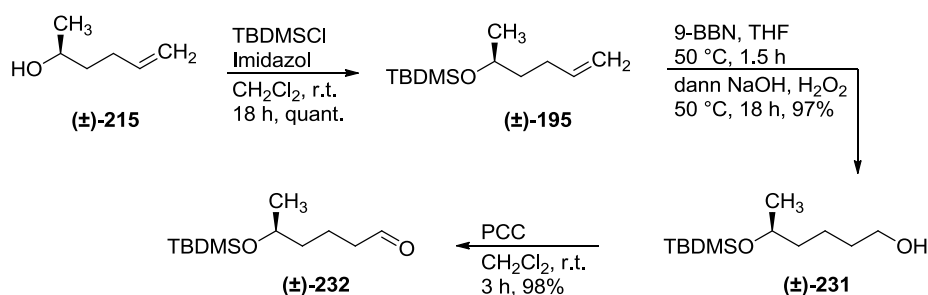


Abbildung 107: Darstellung des TBDMS-geschützten Hexanals (±)-232.

Die Synthese des Ylids **227** wurde ausgehend vom bereits vorhandenen (3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)essigsäuremethylester (**73**) gestartet. Eine literaturbekannte *Friedel-Crafts*-Acylierung mit Propionsäure nach einer Vorschrift von *Ehrlich* lieferte das gewünschte Propiophenon-Derivat **233** (Abbildung 108).<sup>[64]</sup> Unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen (Abschnitt 3.1.1) konnte die Ausbeute von 36% auf 76% gesteigert werden. Die folgende Bromierung wurde mit Kupfer(II)bromid<sup>[197]</sup> durchgeführt und ergab das  $\alpha$ -Brompropiophenon-Derivat **234** in einer Ausbeute von 75%.

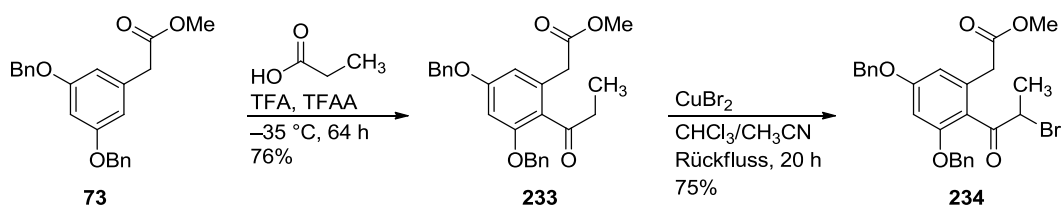


Abbildung 108: Darstellung des  $\alpha$ -Brompropiophenon-Derivates **234**.

Die Reaktion des  $\alpha$ -Brompropiophenon-Derivates **234** mit Triphenylphosphin führte nicht zum gewünschten Triphenylphosphoniumsalz **235**, sondern ausschließlich zur reduzierten Verbindung **233** (Abbildung 109). Bei einer *Michaelis-Arbusov*-Reaktion<sup>[314]</sup> mit Triethylphosphit wurde keine Reaktion beobachtet, sodass eine *Horner*-Reaktion<sup>[315]</sup> als Alternative zur *Wittig*-Reaktion ebenfalls nicht durchgeführt werden konnte. Daraufhin wurde die geplante Syntheseroute modifiziert und der benötigte Makrolactonisierungsvorläufer **226** sollte über eine *Friedel-Crafts*-Acylierung dargestellt werden.

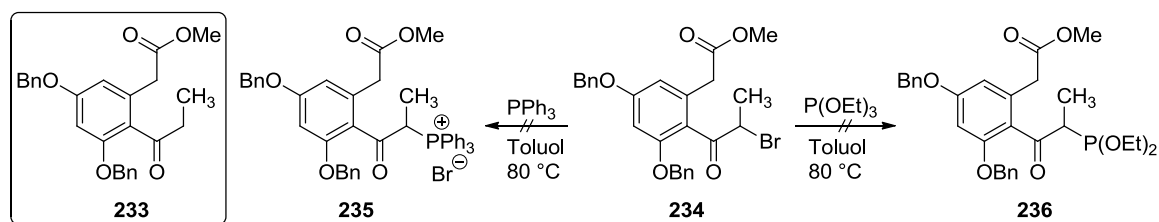


Abbildung 109: Versuche zur Bildung der Phosphorverbindungen **235** und **236**.

Für die Synthese der dafür benötigten aliphatischen Seitenkette wurde das Hexanal ( $\pm$ )-**232** in einer Wittig-Reaktion mit dem Ylid **239**, welches ausgehend von 2-Brompropionsäureethylester (**237**) dargestellt wurde, zum Octensäureethylester ( $\pm$ )-**240** umgesetzt. Bei der anschließenden Hydrolyse wurde neben der gewünschten Carbonsäure ( $\pm$ )-**241** die  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Carbonsäure ( $\pm$ )-**242** in 15% Ausbeute isoliert.

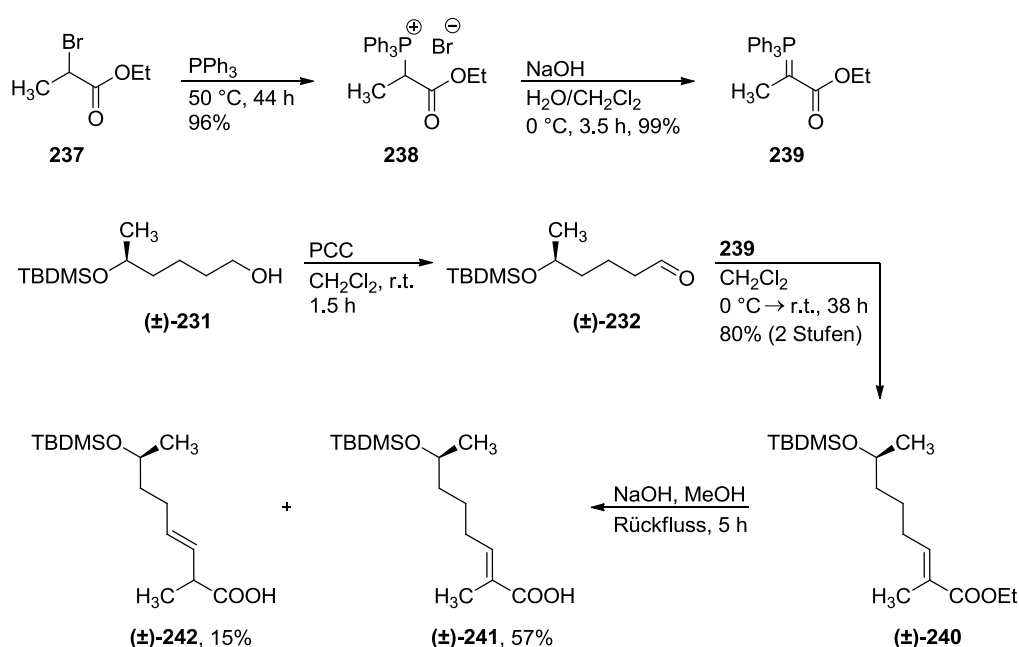


Abbildung 110: Darstellung der Octensäure ( $\pm$ )-**241**.

Bei der anschließenden *Friedel-Crafts*-Acylierung mit dem optimierten Katalysatorsystem (TFA/TFAA) wurde bei einer massenspektrometrischen Untersuchung mittels LC/MS eine Substanz mit einer Masse detektiert, die dem gewünschten Produkt ( $\pm$ )-**243** nach Abspaltung der Silylschutzgruppe zugeordnet werden konnte. Allerdings konnte dieses nicht aus der komplexen Reaktionsmischung isoliert werden (Abbildung 111). Auch weitere Versuche zur *Friedel-Crafts*-Acylierung verliefen erfolglos, was auf die säurelabile TBDMS-Schutzgruppe zurückgeführt wurde.

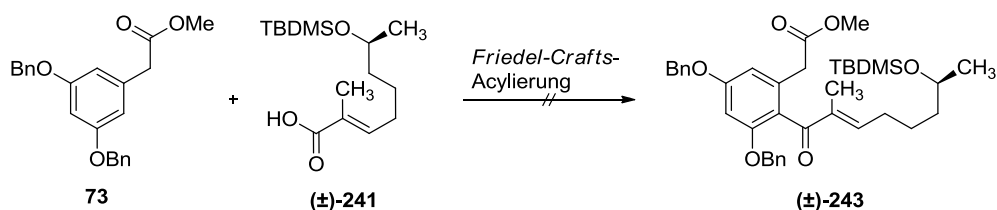


Abbildung 111: Versuche der Friedel-Crafts-Acylierung zu (±)-243.

Die gleiche Bindungsknüpfung könnte unter basischen Bedingungen durch den Einsatz eines Weinreb-Amids<sup>[316]</sup> in Kombination mit einer Aryllithium-Verbindung realisiert werden. Dafür wurde die Carbonsäure (±)-241 mit *N,O*-Dimethylaminhydroxylaminhydrochlorid und *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid als Kupplungsreagenz sowie einer katalytischen Menge an 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin in das entsprechende Weinreb-Amid (±)-244 überführt (Abbildung 112).<sup>[317]</sup>

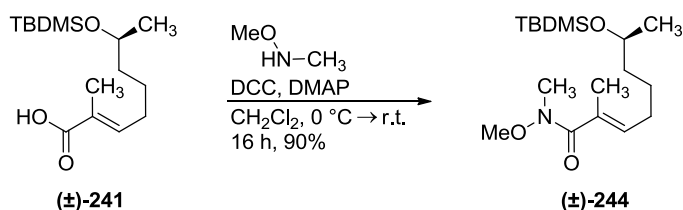


Abbildung 112: Bildung des Weinreb-Amids (±)-244.

Um bei der Darstellung der Aryllithium-Verbindung über ein Halogen-Metall-Austausch eine Reaktion des Butyllithiums mit der Estergruppe auszuschließen, wurde anstelle des Phenylethylsäureesters **73** das PMB-geschützte Phenylethanol **172** als aromatischer Baustein eingesetzt. Dieses wurde unter der Verwendung von *N*-Bromsuccinimid in 2-Position in 98%-iger Ausbeute bromiert.<sup>[64]</sup> Anschließend wurde mit *sec*-Butyllithium der Halogen-Metall-Austausch durchgeführt,<sup>[64]</sup> der massenspektrometrisch mittels LC/MS kontrolliert werden konnte. Bei der Reaktion der gebildeten Aryllithium-Verbindung **246** mit dem Weinreb-Amid (±)-244 wurde das gewünschte Produkt (±)-247 jedoch nicht isoliert (Abbildung 113).<sup>[318]</sup> Kontrollversuche, die Aryllithium-Verbindung **246** mittels *N,N*-Dimethylformamid zu formylieren verliefen ebenfalls erfolglos, weshalb dieser Weg nicht weiter verfolgt wurde.

Daraufhin sollte der Makrolactonisierungsvorläufer durch eine *Friedel-Crafts*-Acylierung unter der Verwendung einer zu TBDMS alternativen Schutzgruppe dargestellt werden.

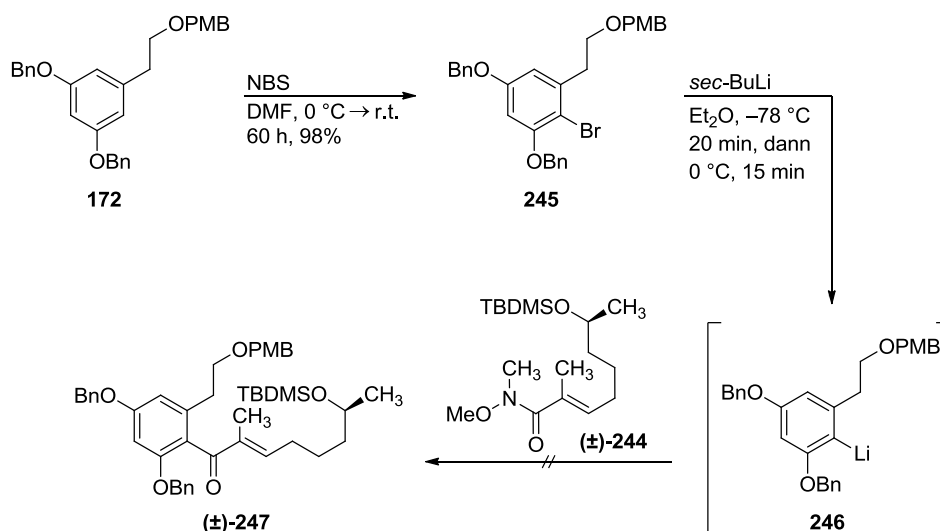


Abbildung 113: Versuche zum Aufbau von (±)-247 über ein Weinreb-Amid.

Der Wechsel der säurelabilen Schutzgruppe sollte an dem Octensäureestern (±)-240 erfolgen. Da die Ausbeute bei der Hydrolyse des Ethylesters (±)-240 gering war, wurde bei der erneuten Durchführung dieser Syntheseroute der entsprechende Methylester (±)-251 dargestellt, der sich leichter hydrolysieren lassen sollte (Abbildung 114). Die Abspaltung der Silylschutzgruppe zum 7-Hydroxyoctensäuremethylester (±)-252 gelang unter Standardbedingungen mit Tetrabutylammoniumfluorid problemlos.<sup>[319]</sup>

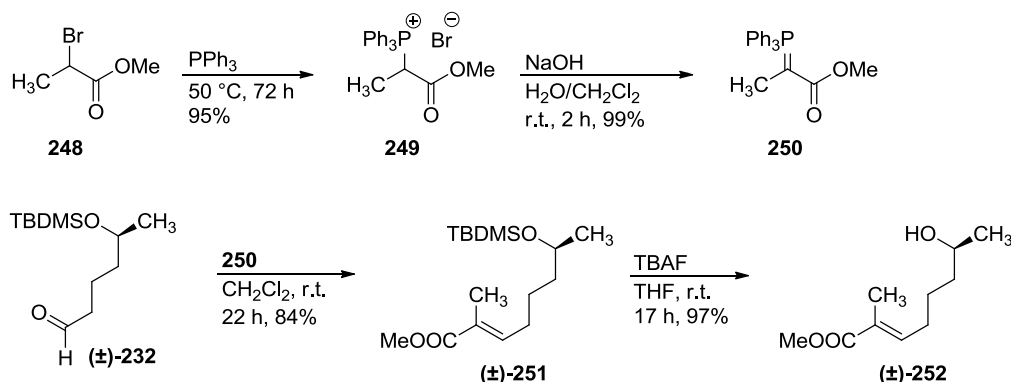


Abbildung 114: Darstellung des 7-Hydroxyoctensäuremethylesters (±)-252.

Die Einführung einer PMB-Schutzgruppe gestaltete sich auf dieser Stufe schwierig. Während mit Natriumhydrid und *p*-Methoxybenzylchlorid eine C-Alkylierung in  $\alpha$ -Position zum Ester zu (±)-254 beobachtet wurde, entstanden mit *p*-Methoxybenzylalkohol unter Mitsunobu-Bedingungen<sup>[320]</sup> als auch bei der Verwendung des *Bundle*-Reagenz<sup>[244]</sup> 123 komplexe Reaktionsgemische, aus denen das gewünschte Produkt (±)-253 nicht isoliert werden konnte (Abbildung 115).

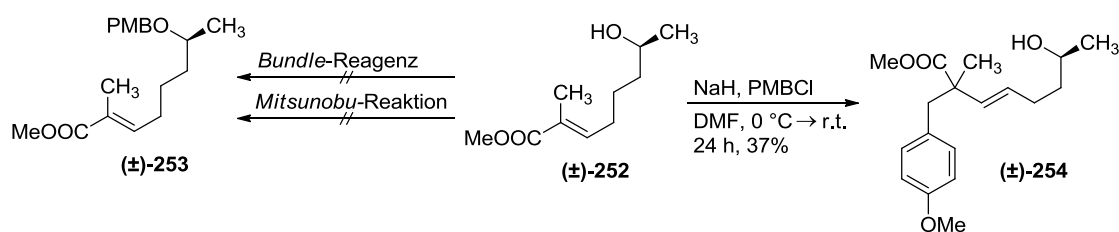


Abbildung 115: Versuche zur Darstellung des PMB-geschützten Octensäuremethylesters (±)-253.

Nach diesen Ergebnissen wurde die Syntheseroute von Beginn an mit einer PMB-Schutzgruppe durchgeführt. Dabei konnte bei der Einführung der Schutzgruppe<sup>[321]</sup> als auch bei der Hydroborierung<sup>[322]</sup> auf literaturbekannte Vorschriften zurückgegriffen werden (Abbildung 116). Die nachfolgende Oxidation zum Aldehyd (±)-257 sowie die Wittig-Reaktion zum Octensäuremethylester (±)-253 verliefen in hohen Ausbeuten. Auch die Hydrolyse konnte im Vergleich zum Ethylester (±)-240 in hoher Ausbeute durchgeführt werden, sodass in diesem Fall die PMB-geschützte Octensäure (±)-258 in 45% über 6 Stufen zugänglich war.

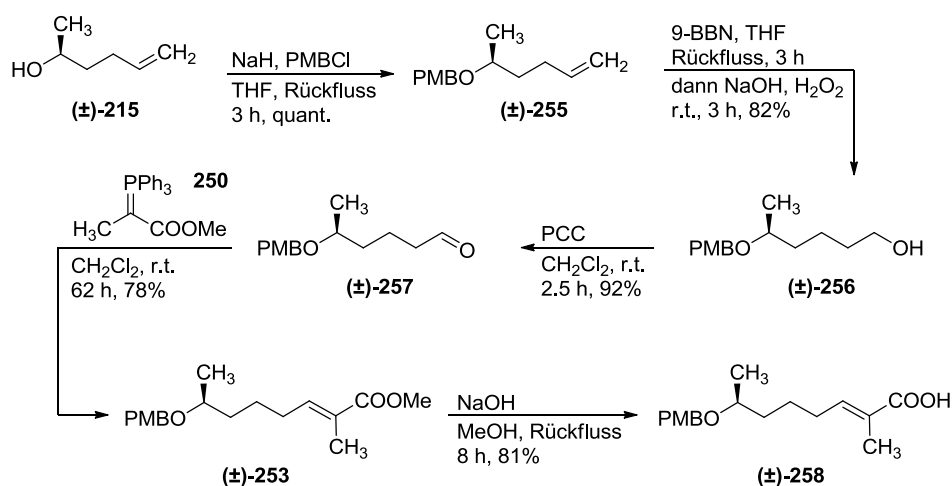
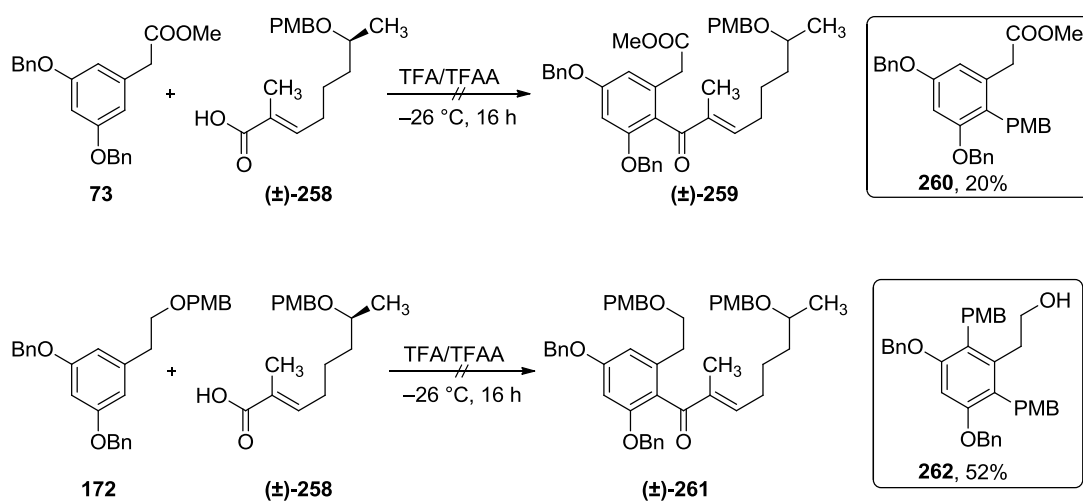


Abbildung 116: Darstellung der PMB-geschützten Octensäure (±)-258.

Bei der anschließenden *Friedel-Crafts*-Acylierung führten die zuvor verwendeten Reaktionsbedingungen (TFA, TFAA) nicht zum Erfolg, sondern es stellte sich heraus, dass die PMB-Schutzgruppe für dieses Katalysatorsystem nicht geeignet ist. Sowohl beim Einsatz des Phenylessigsäureesters **73** als auch beim geschützten Phenylethanol **172** wurde der Übertrag des *p*-Methoxybenzylrestes auf den jeweiligen aromatischen Baustein unter Bildung von **260** bzw. **262** beobachtet (Abbildung 117). Auch Versuche mit anderen Katalysatoren unter Einsatz des entsprechenden Säurechlorids lieferten nicht das gewünschte Produkt (±)-259 bzw. (±)-261.

Da das für die Makrolactonisierung benötigte Vorläufermolekül auf verschiedenen Syntheserouten nicht zugänglich war, wurde diese Syntheseroute nicht weiter verfolgt.



*Abbildung 117: Versuche der Friedel-Crafts-Acylierung zur Bildung von (±)-259 bzw. (±)-261.*

### 3.5 Synthese durch intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung

Als weitere Möglichkeit wurde getestet, ob sich das Grundgerüst des 14-Deoxyoxacyclododecindions (**4**) in einer intramolekularen *Friedel-Crafts*-Acylierung aufbauen lässt. Das dafür benötigte Vorläufermolekül **263** sollte durch eine Veresterung des Phenyllessigsäurebausteins **69** mit dem 7-Hydroxyoctensäureester **264** zugänglich sein (Abbildung 118). Um den Schlüsselschritt in wenigen Schritten testen zu können, wurde auf die zuvor dargestellten Bausteine **83** und ( $\pm$ )-**252** zurückgegriffen und die Synthese wiederum zuerst ohne die Methylgruppe am C-14 von 14-Deoxyoxacyclododecindion (( $\pm$ )-**4**) durchgeführt.

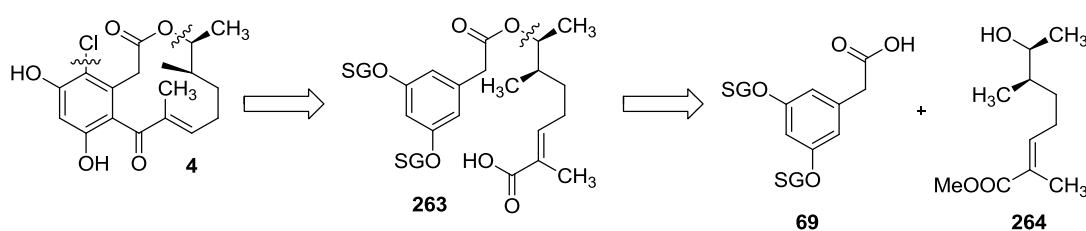


Abbildung 118: Retrosynthese für eine intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung.

Die benzylgeschützte Phenyllessigsäure **83** wurde in einer *Steglich*-Veresterung mit (*E*)-7-Hydroxy-2-methyloctensäuremethylester ( $\pm$ )-**252** umgesetzt (Abbildung 119). Der Methylester im so erhaltenen Phenyllessigsäuremethylester ( $\pm$ )-**265** sollte dann selektiv gespalten werden. Dafür wurde nach einer Methode von *Müller* und *Siegfried* unter der Verwendung von Natriumcyanid in Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) gearbeitet.<sup>[323]</sup> Allerdings wurde wie bei der Lamellarin L-Synthese von *Steglich*, HMPA durch Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) ersetzt.<sup>[324]</sup> Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte die gewünschte Carbonsäure ( $\pm$ )-**266** jedoch nicht isoliert werden.

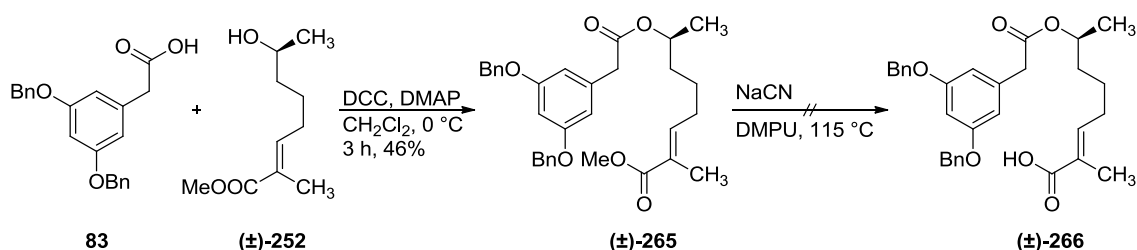


Abbildung 119: Versuche zum Aufbau des Friedel-Crafts-Vorläufers ( $\pm$ )-**266**.

Alternativ sollte an dieser Stelle ein Allylester getestet werden, der sich in Anwesenheit weiterer Ester selektiv spalten lassen sollte. Aus diesem Grund wurde der entsprechende Allylester ( $\pm$ )-**269** ausgehend von der bereits vorhandenen, PMB-geschützten 7-Hydroxycarbonsäure ( $\pm$ )-**258** dargestellt. Diese wurde durch die Bildung des entsprechenden Caesiumsalzes und anschließende Reaktion mit Allylbromid in den Octensäureallylester ( $\pm$ )-**267**<sup>1</sup> überführt (Abbildung 120).<sup>[77,166]</sup> Die oxidative Spaltung des PMB-Ethers mit DDQ verlief problemlos und lieferte den 7-Hydroxyoctensäureallylester ( $\pm$ )-**268**,<sup>[64,297-298]</sup> der unter *Steglich*-Bedingungen zum entsprechenden Phenylessigsäureester ( $\pm$ )-**269** umgesetzt wurde. Für die anschließende selektive Spaltung des Allylestere wurde auf eine Methode von *Kunz* zurückgegriffen, bei der der Allylrest Palladium-katalysiert auf Morpholin übertragen wird.<sup>[325]</sup> Als Nucleophil wurde jedoch das Natriumsalz der *p*-Toluolsulfinsäure eingesetzt, das sich bei Untersuchungen von *Nagakura* als sehr effektiv herausgestellt hatte.<sup>[326]</sup> Während die Reaktion problemlos verlief, gestaltete sich die Reinigung der Carbonsäure schwierig, da sich das entstehende Sulfon nur schwer abtrennen ließ. Dies gelang letztendlich durch eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel. Durch den Zusatz von Triethylamin konnte zuerst das Sulfon und anschließend durch die Zugabe von Essigsäure die Carbonsäure ( $\pm$ )-**266** eluiert werden.

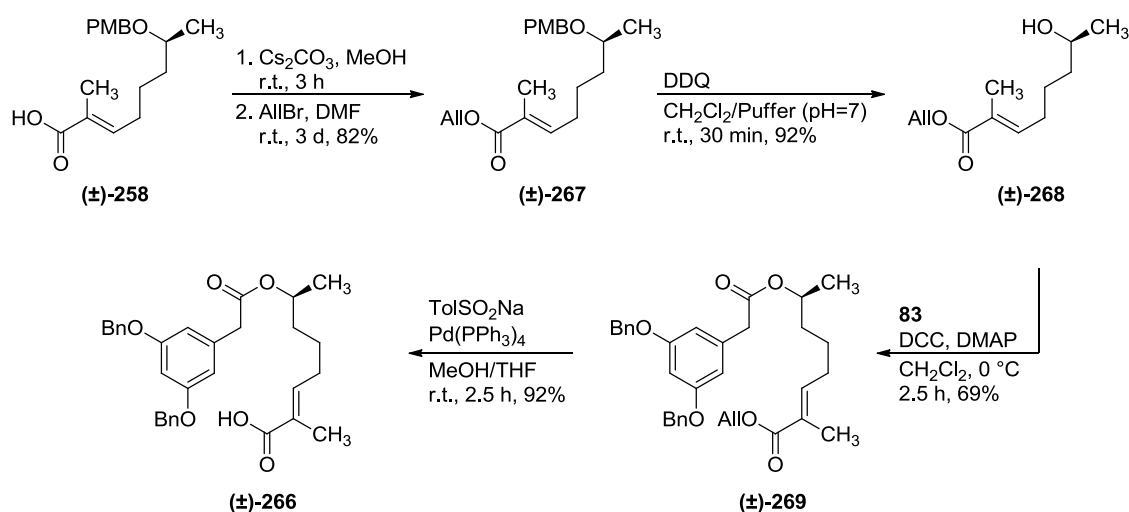


Abbildung 120: Darstellung des Vorläufers ( $\pm$ )-**266** für die Friedel-Crafts-Acylierung.

<sup>1</sup> Alternativ wurde der Octensäureallylester in einer *Wittig*-Reaktion ausgehend vom Hexanal ( $\pm$ )-**257** in 79% Ausbeute dargestellt.

Die intramolekulare *Friedel-Crafts*-Acylierung wurde mit dem Katalysatorsystem TFA/TFAA in einem Verhältnis von 2:1 getestet. Während sich bei einer Temperatur von  $-26\text{ }^{\circ}\text{C}$  kein Umsatz zeigte, wurde bei  $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  das gewünschte Lacton ( $\pm$ )-**270** in einer Ausbeute von 15% erhalten. Dieses Ergebnis stand im Einklang mit den von *Baker*, *Bycroft* und *Roberts*<sup>[119]</sup> als auch von *Elzner*<sup>[77]</sup> beschriebenen Ringschlüssen zum gesättigten System. Um die intramolekulare Reaktion zu bevorzugen und eine Polymerisierung zu vermeiden, wurde bei der Reaktionsoptimierung vor allem der Einfluss der Konzentration auf die Ausbeute untersucht (Tabelle 8, Eintrag 1–4). Ein Verringern der Konzentration von 13.2 mM auf 0.66 mM steigerte die Ausbeute für den Ringschluss auf 78%. Eine weitere Verdünnung zu 0.20 mM führte zu keinem signifikanten positiven Effekt. Eine Temperaturerhöhung auf Raumtemperatur führte zu einer Reduzierung der Ausbeute auf 62% (Eintrag 5). Auch durch die Änderungen am Katalysatorsystem konnte der Ringschluss nicht weiter optimiert werden. Während die Reaktion ohne Zusatz von Trifluoressigsäure unverhältnismäßig langsam ablief, wurde mit einer katalytischen Menge an Trifluoressigsäure nur ein sehr geringer Umsatz beobachtet (Eintrag 6+7).

Eintrag	Katalysatorsystem	Temperatur	Konzentration	Reaktionszeit	Ausbeute
1	TFA, TFAA (2:1)	$-8\text{ }^{\circ}\text{C}$	13.2 mM	1.5 d	15%
2	TFA, TFAA (2:1)	$-8\text{ }^{\circ}\text{C}$	6.67 mM	3.5 d	5%
<b>3</b>	<b>TFA, TFAA (2:1)</b>	<b><math>-8\text{ }^{\circ}\text{C}</math></b>	<b>0.66 mM</b>	<b>3.5 d</b>	<b>78%</b>
4	TFA, TFAA (2:1)	$-8\text{ }^{\circ}\text{C}$	0.20 mM	3.5 d	74%
5	TFA, TFAA (2:1)	r.t.	0.66 mM	2.5 d	62%
6	TFAA	$-8\text{ }^{\circ}\text{C}$	0.66 mM	7 d	ca. 50% Umsatz
7	TFA (kat.), TFAA	$-8\text{ }^{\circ}\text{C}$	0.66 mM	7 d	kaum Umsatz

**Tabelle 8:** Optimierung der Reaktionsbedingungen für die intramolekulare *Friedel-Crafts*-Acylierung.

Nach dem erfolgreichen Ringschluss zu ( $\pm$ )-**270** wurden die Benzylether mit Bortrichlorid gespalten (Abbildung 121). Das erhaltene Lacton ( $\pm$ )-**271** wurde dann mit *N*-Chlorsuccinimid chloriert, sodass die beiden 10-Demethylanaloga ( $\pm$ )-**271** und ( $\pm$ )-**272** für die biologischen Untersuchungen zur Verfügung gestellt werden konnten. Für diese beiden Lactone ist anzumerken, dass Methanol- $\text{d}_4$  das geeignete Lösungsmittel für die NMR-spektroskopischen Analysen ist, da in deuteriertem Chloroform zum Teil sehr breite Signale beobachtet wurden. Die (*E*)-Konfiguration der Doppelbindung konnte durch einen starken NOE-Kontakt zwischen den Protonen der Methylgruppe am

Kohlenstoffatom C-10 und der allylischen Methylengruppe C-12 im NOESY-Experimenten bestätigt werden. In diesem Experiment war nur ein schwacher NOE-Kontakt der Methylgruppe zum olefinischen Proton zu sehen.

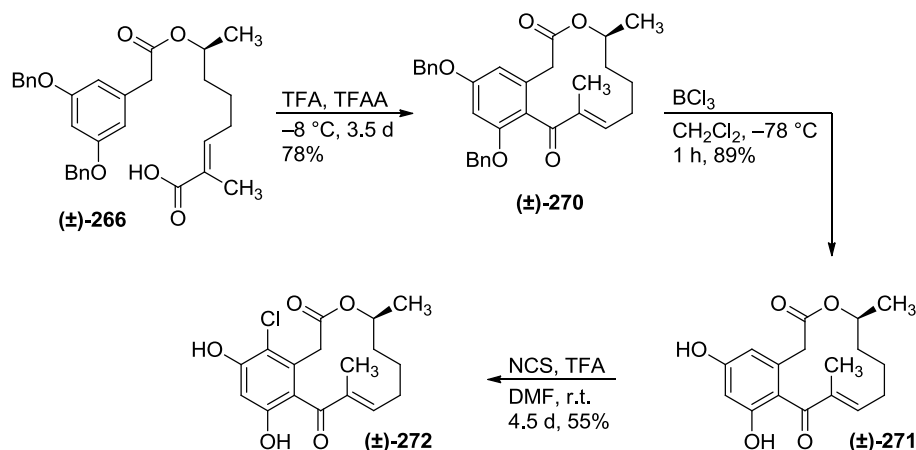


Abbildung 121: Darstellung der beiden 10-Demethylanaloga (±)-271 und (±)-272.

Nachdem eine allgemeine Methode zur Darstellung der Makrolactone entwickelt worden war, sollten die beiden Naturstoffe 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**3**) und 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**) über diese Syntheseroute dargestellt werden. Dafür wurde von dem bereits dargestellten 3-Methylhex-5-en-2-ol ((±)-**168**) ausgegangen. Bei der Einführung der PMB-Schutzgruppe konnte der geschützte Alkohol unter den zuvor verwendeten Reaktionsbedingungen (Abbildung 116) nur verunreinigt und in niedriger Ausbeute isoliert werden. Als Ursache hierfür wurde die Unlöslichkeit des intermediär gebildeten Natriumalkoholats in Tetrahydrofuran angenommen. Ein Austausch des Lösungsmittels zu *N,N*-Dimethylformamid lieferte das PMB-geschützte Hexenol (±)-**273** in quantitativer Ausbeute (Abbildung 122). Nach anschließender Hydroborierung zum Alkohol (±)-**274** und Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat konnte das Hexanal (±)-**275** isoliert werden.

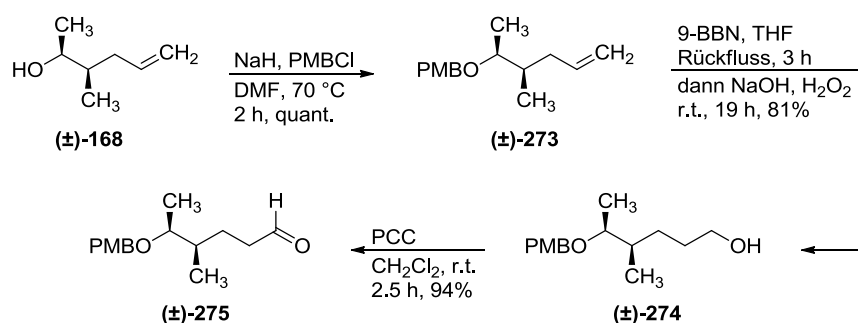


Abbildung 122: Darstellung von 4-Methyl-5-((4-methoxybenzyl)oxy)hexanal ((±)-275).

In der darauffolgenden *Wittig*-Reaktion wurde das Phosphonium-Ylid des Allyl- anstelle des Methylesters eingesetzt, wodurch zwei Synthesestufen zum Octensäureallylester ( $\pm$ )-**279** eingespart wurden (Abbildung 123). Die oxidative Abspaltung der PMB-Schutzgruppe zum Alkohol ( $\pm$ )-**280**, *Steglich*-Veresterung und Palladium-katalysierte Spaltung des Allylesters lieferten den Vorläufer ( $\pm$ )-**282** für die *Friedel-Crafts*-Acylierung in vergleichbar guten Ausbeuten wie für das 10-Demethylanalogon ( $\pm$ )-**266**.

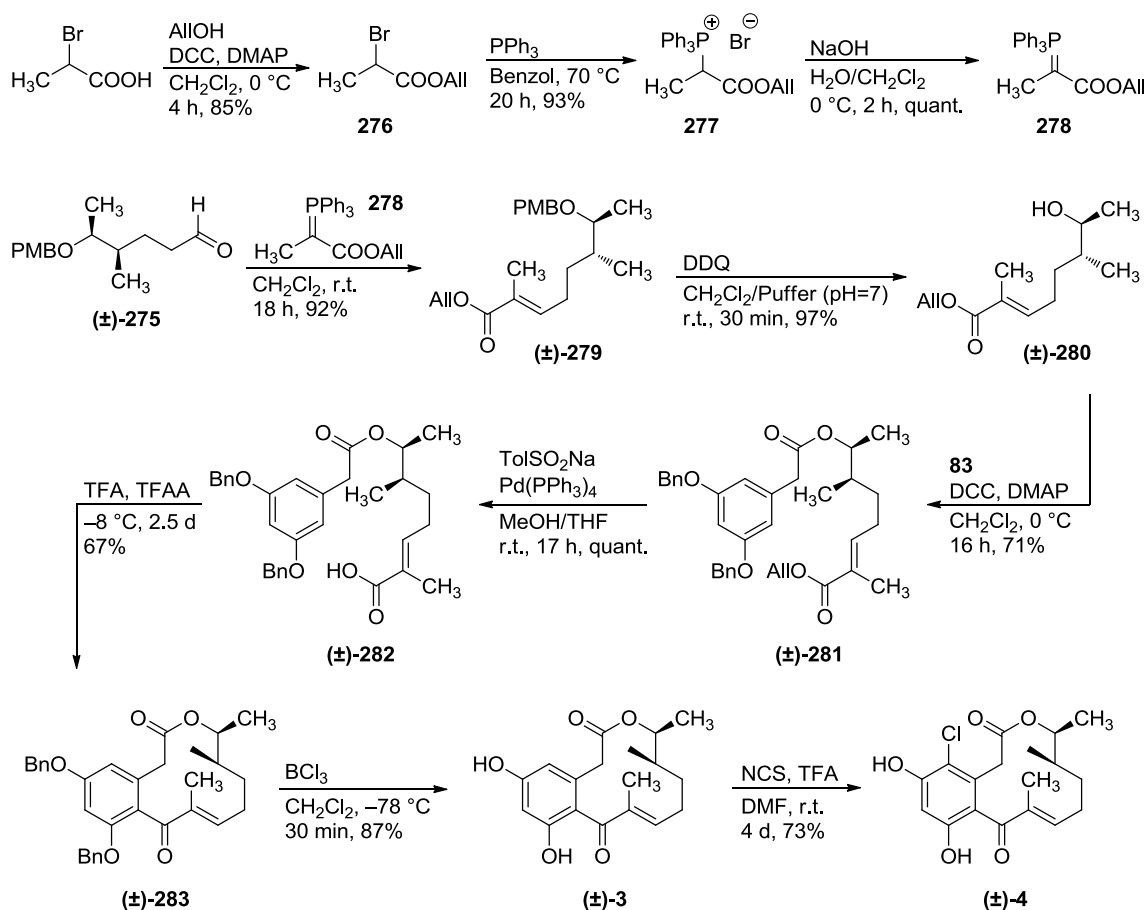
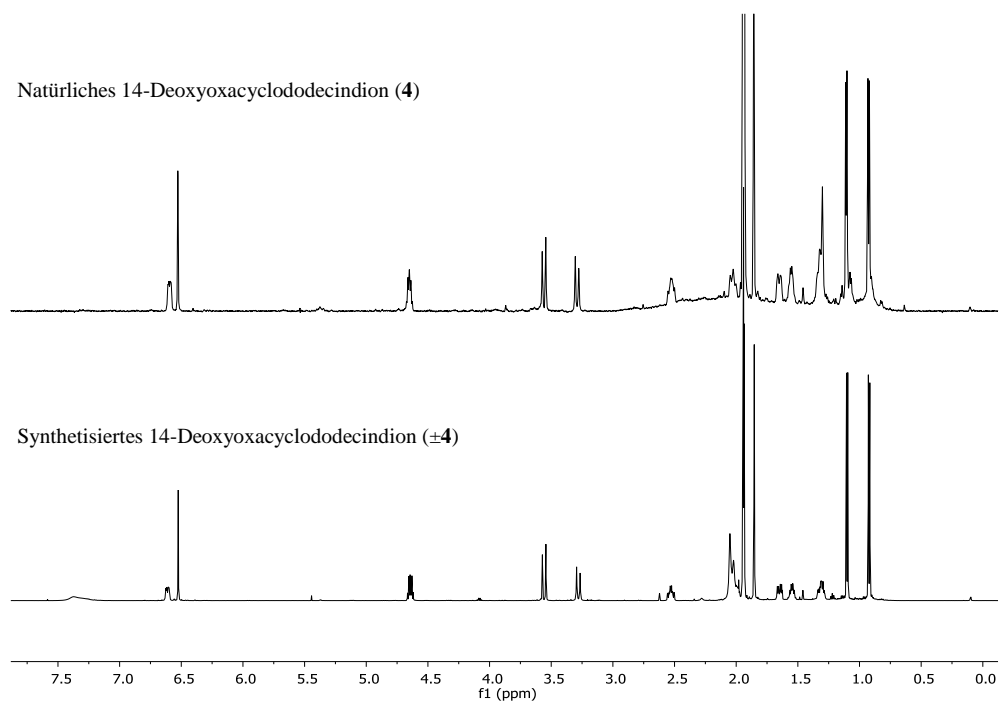


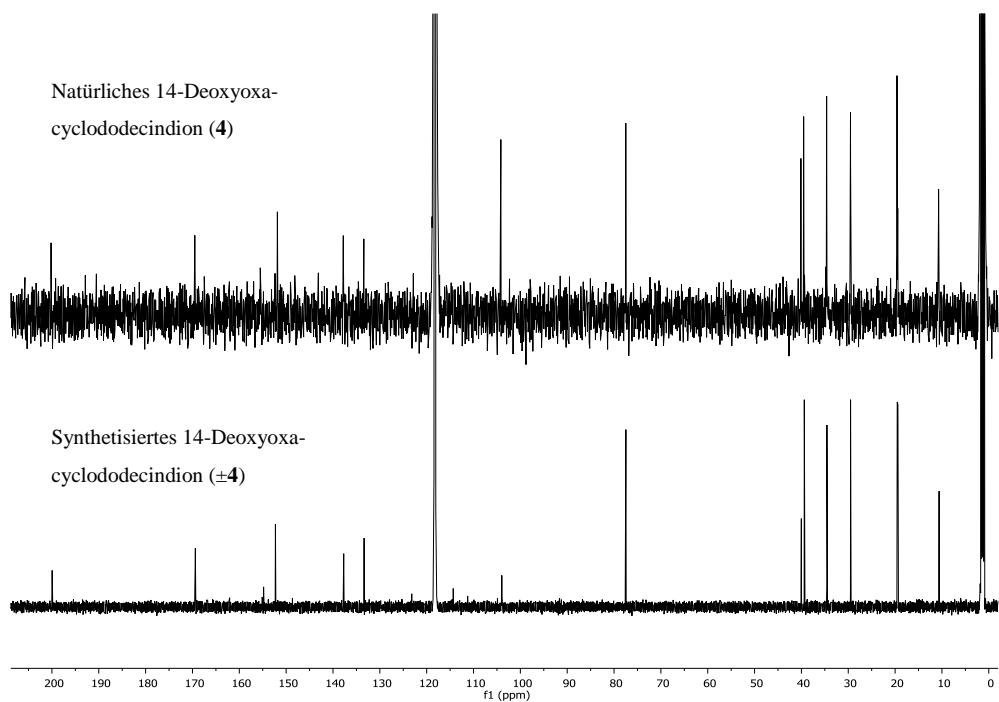
Abbildung 123: Darstellung von 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ( $\pm$ 3) und 14-Deoxyoxacyclododecindion ( $\pm$ 4).

Der Ringschluss zu 5,7-Di-*O*-benzyl-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ( $\pm$ )-**283** verlief in diesem Fall in einer etwas geringeren Ausbeute von 67%. Nach der Abspaltung der Benzylether wurde 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ( $\pm$ 3) in 24% Gesamtausbeute über 10 Stufen erhalten. Die anschließende aromatische Chlorierung führte zu 14-Deoxyoxacyclododecindion ( $\pm$ 4), welches in einer Gesamtausbeute von 18% über 11 Stufen dargestellt wurde. Auch hier wurde die (*E*)-Konfiguration der Doppelbindung mit Hilfe eines NOESY-Experimentes überprüft, wobei erneut ein starker NOE-Kontakt zwischen den Protonen der Methylgruppe an C-10 und der allylischen

Methylengruppe an C-12 sowie nur ein schwacher Kontakt zum olefinischen Proton zu sehen war. Ein Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten der synthetisierten Makrolactone ( $\pm 3$ ) und ( $\pm 4$ ) mit den jeweiligen Spektren der Naturstoffe **3** und **4** zeigt eine sehr gute Übereinstimmung. In Abbildung 124 und Abbildung 125 sind beispielhaft die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren für 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**) gezeigt.



**Abbildung 124:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren für 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**).



**Abbildung 125:** Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren für 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**).

Mit Hilfe der erfolgreichen Totalsynthese konnte die bisher unbekannte, relative Konfiguration der zwei Stereozentren als (14*R*\*/15*S*\*) aufgeklärt werden. Des Weiteren konnten durch den totalsynthetischen Zugang zu den beiden Naturstoffen 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ( $\pm$ 3) sowie 14-Deoxyoxacyclododecindion ( $\pm$ 4) weitere *in vitro*- als auch *in vivo*-Studien ermöglicht werden.



## 4. Biologische Evaluierung

### 4.1 Ergebnisse der in vitro-Studien

Die biologische Evaluierung von zyklischen Makrolactonen zur Hemmung des STAT6-vermittelten JAK-Signaltransduktionsweges (Abschnitt 1.5) sowie des SMAD2/3-vermittelten TGF- $\beta$ -Signaltransduktionsweges (Abschnitt 1.3) wurde von der Arbeitsgruppe [REDACTED] am Institut für Biotechnologie und Systembiologie an der Technischen Universität Kaiserslautern durchgeführt. Hierbei wurden in Reporter-Gen-Assays (Abschnitt 1.8) an HepG2-Zellen die IC<sub>50</sub>-Werte ausgewählter Testsubstanzen bestimmt. Diese wurden zur Erstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen verwendet. In der Abbildung 126 sind die getesteten Verbindungen gezeigt.

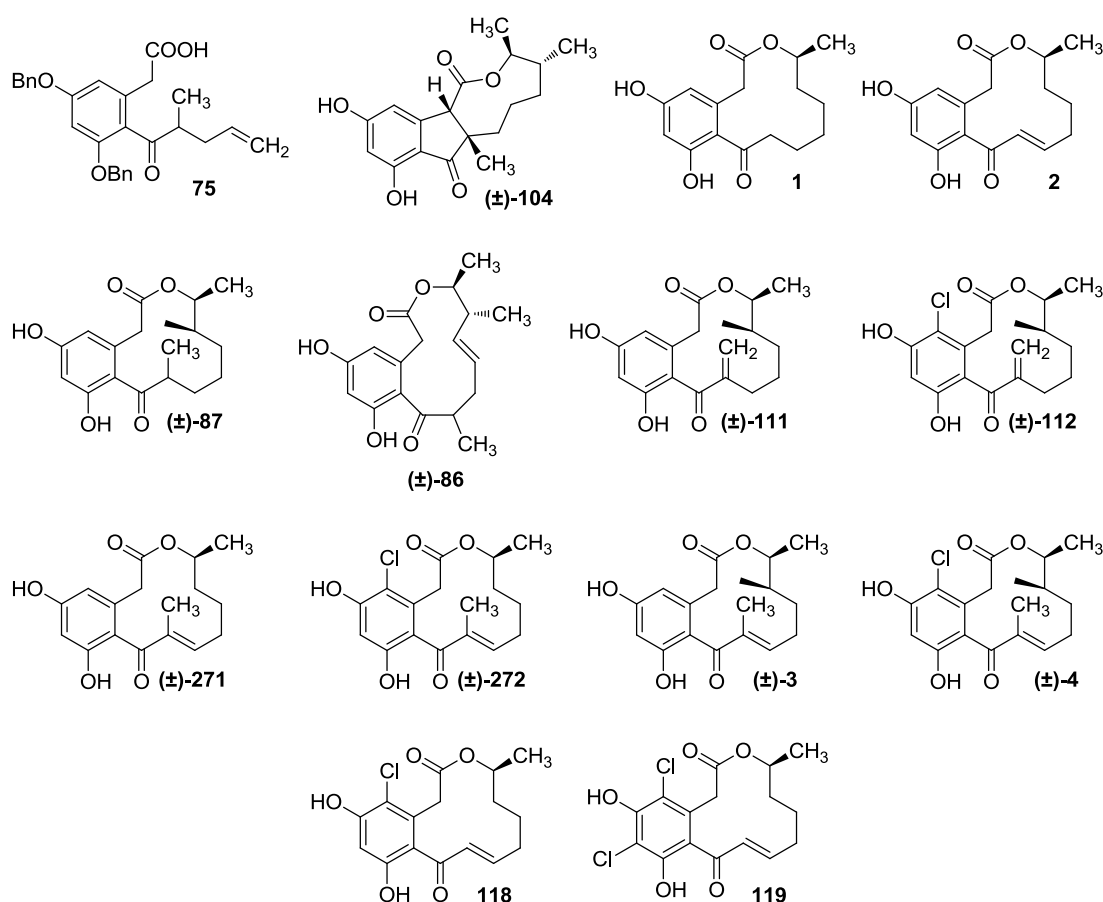


Abbildung 126: Testsubstanzen für die Erstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

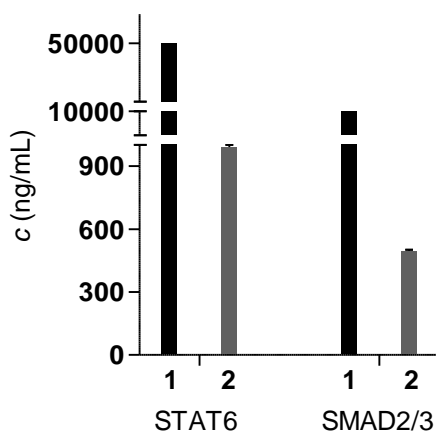
Unter den getesteten, offenkettigen Verbindungen zeigte nur die benzylgeschützte Phenyllessigsäure **75** eine Hemmung des TGF- $\beta$ /SMAD-Signaltransduktionsweges im unteren mikromolaren Bereich (IC<sub>50</sub> = 5  $\mu$ g/mL = 11  $\mu$ M). Nach dem Abspalten der Benzylether konnte jedoch keine Aktivität mehr beobachtet werden. Da auch das

Lacton ( $\pm$ )-**104**, bei dem der zwölfgliedrige Ring in einen fünf- und einen neungliedrigen Ring aufgeteilt ist, im untersuchten Konzentrationsbereich inaktiv war, wird das zwölfgliedrige Makrolactongrundgerüst wahrscheinlich für die antiinflammatorische Wirkung benötigt.

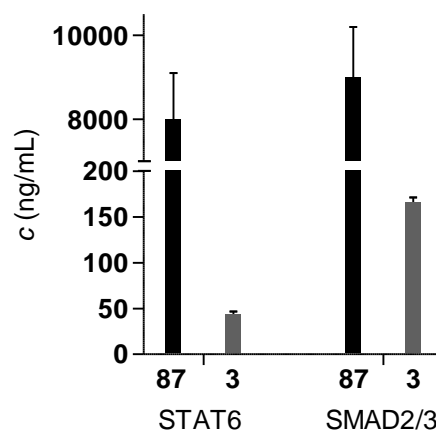
Verbindung	STAT6 (IC <sub>50</sub> ) [ng/mL]	Smad2/3 (IC <sub>50</sub> ) [ng/mL]
(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2-methylpent-4-enoyl))phenyl-essigsäure ( <b>75</b> )	>50 000	5 000
Lacton ( $\pm$ )- <b>104</b>	inaktiv	inaktiv
( <i>S</i> )-Curvularin ( <b>1</b> )	>50 000	9 998
( <i>S</i> )-10,11-Dehydrocurvularin ( <b>2</b> )	987±13	494±6.8
10,14-Dimethylcurvularin (( $\pm$ )- <b>87</b> )	8 000±1 100	9 000±1 200
(14 <i>R</i> */15 <i>S</i> *)-4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (( $\pm$ )- <b>3</b> )	44±2.6	166±5
14-Methyl-10- <i>exo</i> -methylencurvularin (( $\pm$ )- <b>111</b> )	750±130	1 000±200
10,14-Dimethyl-12,13-dehydrocurvularin (( $\pm$ )- <b>86</b> )	3 000±300	5 000±200
10-Methyl-10,11-dehydrocurvularin (( $\pm$ )- <b>271</b> )	55±1.3	115±2

**Tabelle 9:** IC<sub>50</sub>-Werte ausgewählter Testsubstanzen zum Erstellen von Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

Durch den Vergleich der beiden gesättigten Lactone (*S*)-Curvularin (**1**) und 10,14-Dimethylcurvularin (( $\pm$ )-**87**) mit den entsprechenden 10,11-ungesättigten Lactonen (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**2**) bzw. 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (( $\pm$ )-**3**) wird deutlich, dass die Doppelbindung einen großen Einfluss auf die biologische Aktivität zu haben scheint, da die gemessenen IC<sub>50</sub>-Werte der ungesättigten Verbindungen **2** und ( $\pm$ )-**3** mindestens um den Faktor 20 niedriger sind (Abbildung 127 und Abbildung 128).

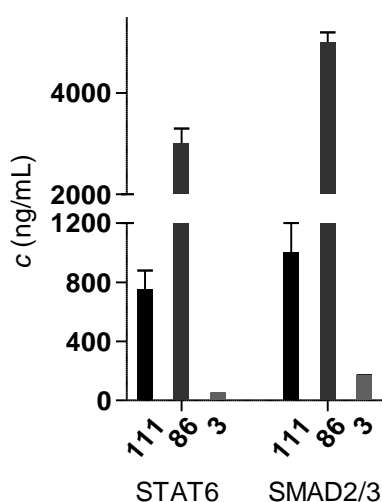


**Abbildung 127:** Vergleich der IC<sub>50</sub>-Werte von (*S*)-Curvularin (**1**) und (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**2**).



**Abbildung 128:** Vergleich der IC<sub>50</sub>-Werte von 10,14-Dimethylcurvularin (( $\pm$ )-**87**) und 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ( $\pm$ )-**3**).

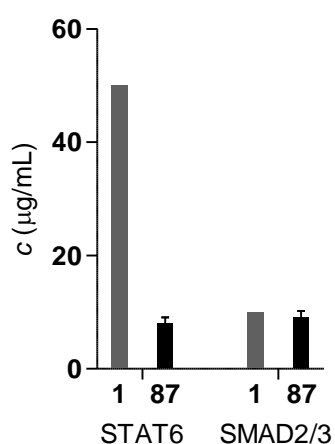
Nachdem beobachtet wurde, dass eine Doppelbindung zu einer Aktivitätssteigerung führt, wurde der Einfluss der Doppelbindungsposition auf die Hemmung der untersuchten Signaltransduktionswege anhand der Makrolactone 14-Methyl-10-*exo*-methylencurvularin ((±)-**111**), 10,14-Dimethyl-12,13-dehydrocurvularin ((±)-**86**) sowie (14*R*\*/15*S*\*)-4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-**3**) getestet. Hierbei sind große Unterschiede in den IC<sub>50</sub>-Werten zu erkennen. Die mit Abstand niedrigsten IC<sub>50</sub>-Werte (IC<sub>50</sub> = 44±2.6 bzw. 166±5 ng/mL) zeigt in dieser Reihe (14*R*\*/15*S*\*)-4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-**3**) (Abbildung 129). Demnach führt eine Doppelbindung in 10,11-Position wahrscheinlich zur höchsten Aktivität.



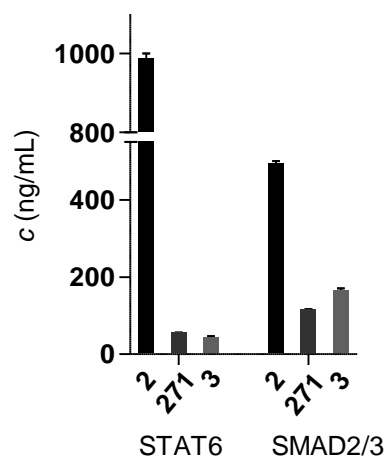
**Abbildung 129:** Vergleich der IC<sub>50</sub>-Werte von (±)-**111**, (±)-**86** und (±)-**3** für den Einfluss der Doppelbindungsposition.

Einen weiteren Einfluss auf die biologische Wirksamkeit können die Methylsubstituenten an C-10 und C-14 ausüben. Für das gesättigte System konnten (*S*)-Curvularin (**1**) und 10,14-Dimethylcurvularin ((±)-**87**) miteinander verglichen werden. Während (*S*)-Curvularin (**1**) bis zu einer Konzentration von >50 µg/mL keine Wirkung auf den STAT6-vermittelten JAK-Signaltransduktionsweg zeigt, weist 10,14-Dimethylcurvularin ((±)-**87**) eine Hemmkonzentration von 8±1.1 µg/mL auf (Abbildung 130). Auf den SMAD2/3-vermittelten Signaltransduktionsweg scheinen die Methylsubstituenten keinen signifikanten Einfluss zu haben.

An dem ungesättigten System konnte der Einfluss der Methylsubstituenten durch den Vergleich von (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**2**) mit 10-Methyl-10,11-dehydrocurvularin ((±)-**271**) sowie 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-**3**) analysiert werden.



**Abbildung 130:** Vergleich der  $IC_{50}$ -Werte für den Einfluss der Methylsubstituenten am gesättigten System.



**Abbildung 131:** Vergleich der  $IC_{50}$ -Werte für den Einfluss der Methylsubstituenten am 10,11-unge-sättigten System

In der Abbildung 131 ist zu erkennen, dass die Einführung der Methylgruppe an C-10 ((±)-**271**) auf beiden Signaltransduktionswegen zu einer signifikanten Aktivitätserhöhung führt. Die zusätzliche Einführung der Methylgruppe an C-14 ((±)-**3**) scheint hingegen nur einen kleinen Effekt auszuüben und führt beim SMAD2/3-vermittelten TGF- $\beta$ -Signaltransduktionsweg sogar zu einem Anstieg des  $IC_{50}$ -Wertes.

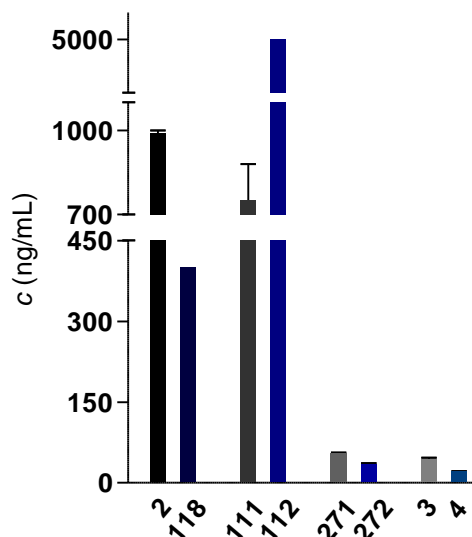
Für die Erstellung einer weiteren Struktur-Wirkungs-Beziehung kann die Einführung des aromatischen Chlorsubstituenten betrachtet werden (Tabelle 10).

Verbindung	STAT6 ( $IC_{50}$ ) [ng/mL]	Smad2/3 ( $IC_{50}$ ) [ng/mL]
(S)-4-Chlor-10,11-dehydrocurvularin ((-)- <b>118</b> )	~400	k.A.
4-Chlor-14-Methyl-10- <i>exo</i> -methylencurvularin ((±)- <b>112</b> )	>5 000	800±100
4-Chlor-10-methyl-10,11-dehydrocurvularin ((±)- <b>272</b> )	35±1.7	58±1.6
(14 <i>R</i> */15 <i>S</i> *)-14-Deoxyoxacyclododecindion ((±)- <b>4</b> )	20.6±0.9	48.7±1.7
(S)-4,6-Dichlor-10,11-dehydrocurvularin ((-)- <b>119</b> )	>2 000	>2 000

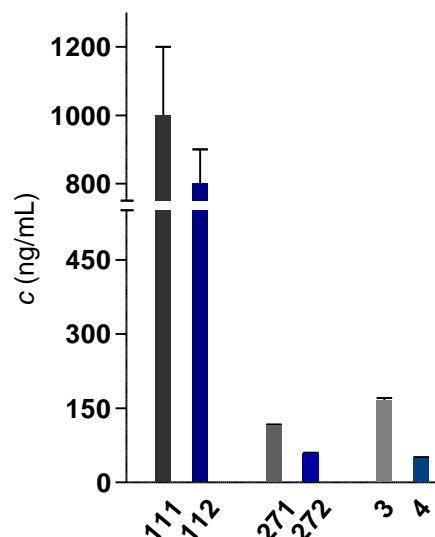
**Tabelle 10:**  $IC_{50}$ -Werte chlorierter Testsubstanzen.

Bei Vergleich der  $IC_{50}$ -Werte fällt auf, dass bei der Anwesenheit eines Chlorsubstituenten in 4-Position in beiden Signaltransduktionswegen die antiinflammatorische Wirkung zunimmt (Abbildung 132 und Abbildung 133). Lediglich 4-Chlor-14-methyl-10-*exo*-methylencurvularin ((±)-**112**) stellt hier eine Ausnahme dar, weil dieses Makrolacton in dem betrachteten Konzentrationsbereich keine Hemmung auf den STAT6-vermittelten Signaltransduktionsweg zeigt.

Die Anwesenheit eines zweiten Chlorsubstituenten in 6-Position führte am Beispiel von (*S*)-4,6-Dichlor-10,11-dehydrocurvularin ((-)**119**) zu einem Verlust der hohen biologischen Aktivität.



**Abbildung 132:** Einfluss des Chlorsubstituenten auf die IC<sub>50</sub>-Werte für den STAT6-vermittelten Signaltransduktionsweg.



**Abbildung 133:** Einfluss des Chlorsubstituenten auf die IC<sub>50</sub>-Werte für den SMAD2/3-vermittelten TGF- $\beta$  Signaltransduktionsweg.

Zusammenfassend kann somit angenommen werden, dass für eine starke Hemmung der STAT6- und der SMAD2/3-vermittelten Signaltransduktionswege das zwölfgliedrige Makrolactongerüst, eine Doppelbindung in 10,11-Position, ein Methylsubstituent an C-10 und ein Chlorsubstituent in 4-Position benötigt werden. Die Substituenten an C-14 spielen scheinbar eine untergeordnete Rolle.

Bei der Überprüfung der vorliegenden Daten von 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**3**) und 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**) wiesen die synthetisierten, racemischen Naturstoffe ( $\pm$ )-**3** und ( $\pm$ )-**4** eine höhere Aktivität auf als die isolierten Naturstoffe **3** und **4** (Tabelle 11). Um dieses Ergebnis zu spezifizieren, wurde das Racemat von 14-Deoxyoxacyclododecindion (( $\pm$ )-**4**) mittels chiraler HPLC in die Enantiomere getrennt. Erste Untersuchungen dieser Enantiomere deuten darauf hin, dass das synthetisierte, natürlich vorkommende (+)-**4** einen höheren IC<sub>50</sub>-Wert besitzt als (-)-**4**. Für (+)-**4** wurde erneut eine höhere Aktivität im Vergleich zum isolierten Naturstoff beobachtet. Erste IC<sub>50</sub>-Werte lassen vermuten, dass die Wirkung von (+)-**4**

stärker ist als bei Oxacyclododecindion (**5**), das bisher immer als das aktivste Makrolacton in dieser Reihe galt.

Die Beobachtung der höheren Aktivität von (+)-**4** im Vergleich zum isolierten Naturstoff könnte damit erklärt werden, dass das synthetische Material einen höheren Reinheitsgrad als der Naturstoff besitzt. Diese Annahme wird durch den höheren Drehwert des synthetischen (+)-**4** ( $[\alpha]_D^{26} = +23^\circ$  ( $c = 0.57$  g/100mL, MeOH)) im Vergleich zum Naturstoff ( $[\alpha]_D^{26} = +9.6^\circ$  ( $c = 0.34$  g/100 mL, Methanol-d<sub>4</sub>))<sup>[108]</sup> unterstützt.

Verbindung	STAT6 (IC <sub>50</sub> ) [ng/mL]	Smad2/3 (IC <sub>50</sub> ) [ng/mL]
(14R*/15S*)-4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)- <b>3</b> )	44±2.6	166±5
Isoliertes (14R*/15S*)-4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ((+) <b>3</b> )	363±8.4	>700
(14R*/15S*)-14-Deoxyoxacyclododecindion ((±)- <b>4</b> )	20.6±0.9	48.7±1.7
Isoliertes (14R*/15S*)-14-Deoxyoxacyclododecindion ((+) <b>4</b> )	49±1.8	70±2.8
Oxacyclododecindion ( <b>5</b> )	25±2	50±5

**Tabelle 11:** Ergebnisse der *in vitro*-Studien für 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-**3**) und 14-Deoxyoxacyclododecindion ((±)-**4**).

#### 4.2 Testergebnisse der in vivo-Studien im Mausmodell

Nach vielversprechenden *in vitro*-Testergebnissen wurden 4-Chlor-14-methyl-10-*exo*-methylencurvularin ((±)-**112**) und 14-Deoxyoxacyclododecindion (±**4**) für *in vivo*-Studien zur Verfügung gestellt. Diese wurden an der Universitätsmedizin Mainz am Institut für Pharmakologie von der Arbeitsgruppe [REDACTED] durchgeführt.

Die Testsubstanzen wurden in einem Modell für chronisch entzündliche Autoimmunerkrankungen des *systemischen Lupus erythematoses* (SLE) getestet. Dabei wurden MRL-Fas<sup>lpr</sup> Mäuse, die spontan lupusähnliche Syndrome (Glomerulonephritis, Antikörper, Splenomegalie, Lymphadenopathie, Hautläsionen, Arthritis) entwickeln, im Alter von 2 Monaten eingesetzt.<sup>[36]</sup> Diese Mäuse wurden jeden zweiten Tag über einen Zeitraum von 5 Wochen mit einer ethanolischen Lösung der Testsubstanz (1 mg pro kg Körpergewicht für (±)-**112** und 2.5 mg pro kg Körpergewicht für (±)-**4**) behandelt. Einer Kontrollgruppe wurde eine 10%ige ethanolische PBS-Lösung (Phosphatgepufferte Salzlösung) injiziert. Während der Behandlungszeit wurde die Proteinurie im Morgenurin verfolgt. Auch wenn der Hauptfokus auf den Entzündungsparametern der Niere lag, wurden nach dem Versuchsende Untersuchungen an Blut, Milz, Leber, Niere und Lymphknoten durchgeführt, um Rückschlüsse auf den Krankheitsstatus ziehen zu können.

Für 4-Chlor-14-methyl-10-*exo*-methylencurvularin ((±)-**112**) konnte keine signifikante Besserung der Krankheitssymptome beobachtet werden. Eine Behandlung mit 14-Deoxyoxacyclododecindion ((±)-**4**) zeigte jedoch in der Immunhistochemie eine Abnahme der T- und B-Zellen sowie der Makrophagen in der Niere. Neben positiven Effekten auf chronische Schäden der Glomeruli und des Interstitiums wurde die Expression der proinflammatorischen Cytokine TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  und IL-12 signifikant reduziert. Eine erste Einschätzung zur Expression eines Markers für die Nierenschädigung (KIM-1) konnte aufgrund starker Schwankungen der Messwerte noch nicht getroffen werden.

Zusammenfassend kann jedoch festgehalten werden, dass die *in vivo*-Studie nach einer Behandlung mit 14-Deoxyoxacyclododecindion ((±)-**4**) auf eine verminderte Entzündungsreaktion sowie eine verringerte Infiltration von Immunzellen in die Niere hinweist. Dieses erste Ergebnis gilt es, in weiteren Studien zu überprüfen.



## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es, einen totalsynthetischen Zugang zu den Makrolactonen des Oxacyclododecindion-Typs zu entwickeln. Als Zielmolekül wurde 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**) als Zielmolekül ausgewählt, das in biologischen Studien eine hohe antiinflammatorische Wirkung im nanomolaren Bereich zeigte.<sup>[108]</sup>

Zur Synthese von ( $\pm$ )-**4** wurde zuerst eine Ringschluss-Metathese/Reduktions/Eliminierungs-Sequenz getestet. Hierfür wurde das gesättigte, zwölfgliedrige Makrolacton-Grundgerüst ( $\pm$ )-**97** über eine Ringschluss-Metathese mit folgender Reduktion in 25% Gesamtausbeute über 9 Stufen dargestellt (Abbildung 134).

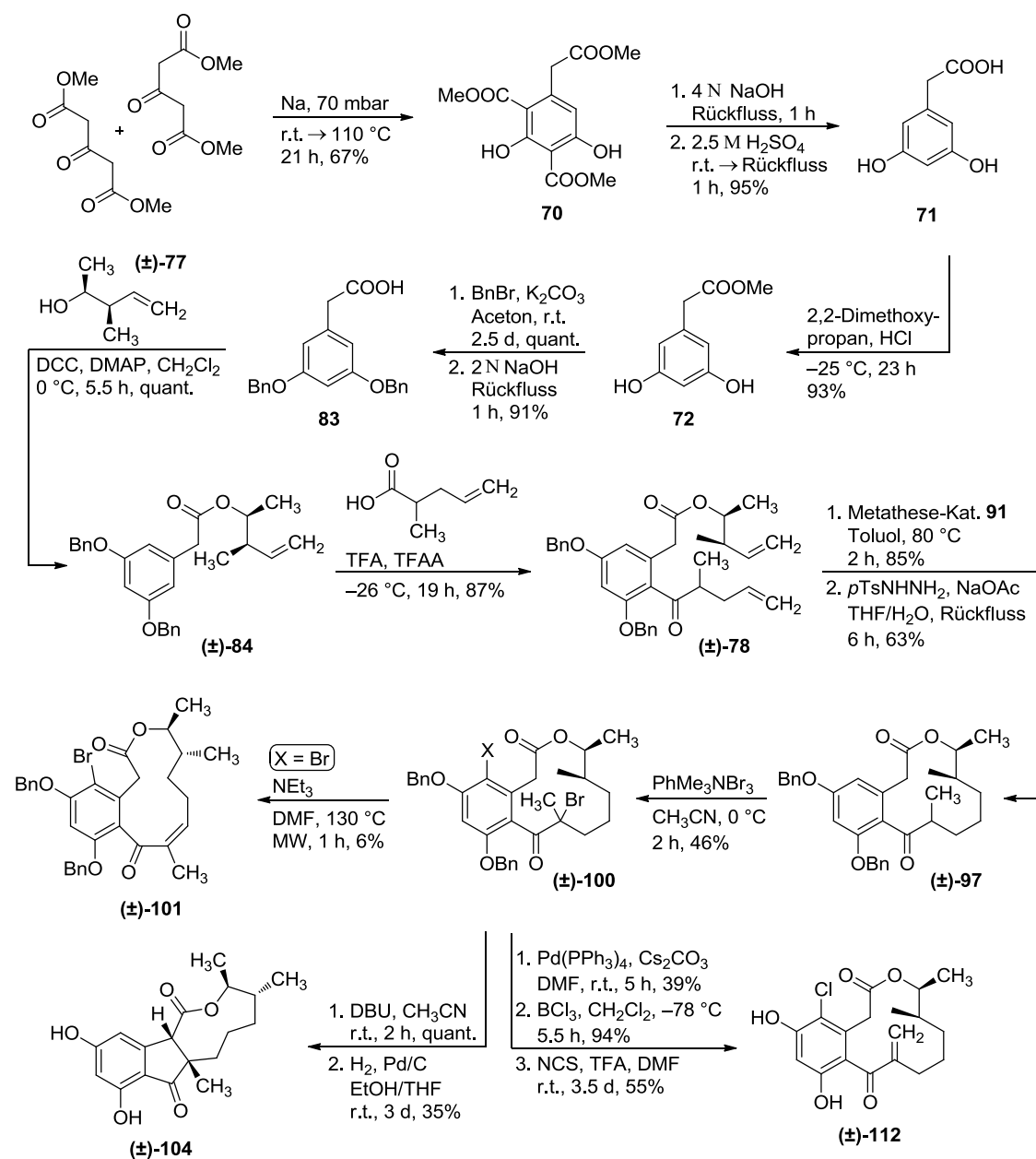


Abbildung 134: Versuche zur Synthese von ( $\pm$ )-**4** über eine RCM/Reduktions/Eliminierungs-Sequenz.

Zur Einführung der Doppelbindung wurde in  $\alpha$ -Position zum Carbonyl bromiert. Versuche zur Eliminierung von Bromwasserstoff führten nur in Spuren zur Bildung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons ( $\pm$ )-**101**. Als Hauptreaktion wurde hingegen die Bildung eines neuen Fünfringes beobachtet. Bei der Verwendung von starken Basen wie DBU verlief diese Reaktion in quantitativer Ausbeute, sodass nach hydrogenolytischer Spaltung der Benzylether das Lacton ( $\pm$ )-**104** erhalten wurde.

Die Verwendung eines Palladium(0)-Katalysators und ein Erzwingen einer  $\beta$ -Hydrideliminierung führten zum *exo*-Methylen-Derivat, welches durch deblockieren und chlorieren in das Lacton ( $\pm$ )-**112** überführt wurde. Weitere Methoden zur Einführung der Doppelbindung in das gesättigte System ( $\pm$ )-**97** wie beispielsweise über eine *Saegusa*-Oxidation, über die Bildung von Organoselenverbindungen mit anschließender thermischer, *syn*-Eliminierung oder die Verwendung von IBX verliefen erfolglos.

Alternativ wurde eine Syntheseroute mit einer carbonylierenden Kreuzkupplung als Schlüsselreaktion zum Aufbau des Lactons getestet. Ausgehend von Pent-3-in-1-ol (**47**) wurde das Octinol ( $\pm$ )-**132** dargestellt, das mit der Phenyllessigsäure **134** zum Iodalkin ( $\pm$ )-**139** umgesetzt wurde (Abbildung 135).

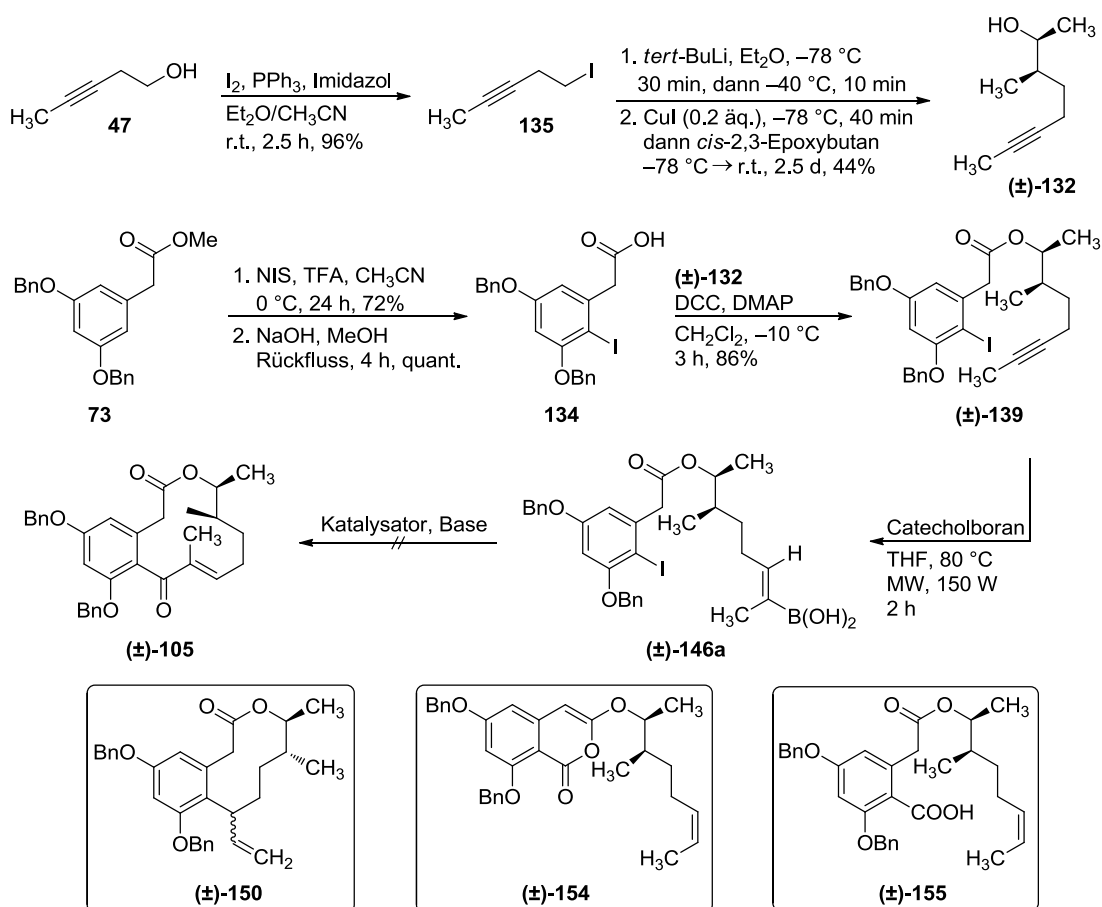


Abbildung 135: Synthesversuche über eine carbonylierende Suzuki-Kupplung.

Eine Hydroborierung mit Catecholboran lieferte die Boronsäure ( $\pm$ )-**146a**. Bei der anschließenden carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung konnte unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nicht das gewünschte Lacton ( $\pm$ )-**105**, sondern nur das zehngliedrige Lacton ( $\pm$ )-**150**, das Ketenacetal ( $\pm$ )-**154** sowie die Carbonsäure ( $\pm$ )-**155** isoliert werden. Die Charakterisierung des Ketenacetals ( $\pm$ )-**154** führte zu der Schlussfolgerung, dass dieser Syntheseansatz aufgrund der aciden, benzylichen Wasserstoffatome nicht geeignet ist.

Alternativ wurde eine intramolekulare Hydroacylierung als Schlüsselreaktion untersucht. Während das Vorläufermolekül ( $\pm$ )-**142** in einer *Steglich*-Veresterung mit anschließender *Vilsmeier*-Formylierung dargestellt werden konnte, verlief die Hydroacylierung erfolglos. Lediglich eine Isomerisierung zum Dien ( $\pm$ )-**161** konnte beobachtet werden (Abbildung 136).

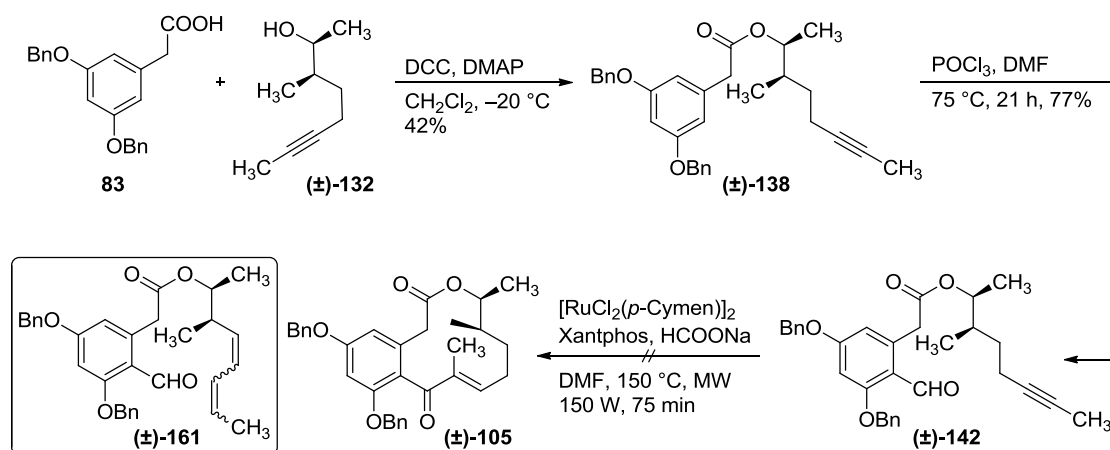


Abbildung 136: Versuche zur Darstellung von ( $\pm$ )-**105** über eine Hydroacylierung.

Als weitere Syntheseroute wurde eine Ringschluss-Metathese/Isomerisierungs-Sequenz getestet. Ausgehend von der Phenylelessigsäure **83** wurde das Phenylethanol **175** durch Reduktion zum Alkohol, Schützung als PMB-Ether und anschließende *Vilsmeier*-Formylierung erhalten. Eine *Grignard*-Reaktion und die Einführung einer Silylschutzgruppe lieferten nach oxidativer Spaltung des PMB-Ethers den primären Alkohol **286**. Dieser wurde mittels TEMPO und Bis(acetoxy)iodbenzol zur Carbonsäure **287** oxidiert und dann in einer *Steglich*-Veresterung in das Dien ( $\pm$ )-**288** überführt. Nach einer Ringschluss-Metathese wurde das ungesättigte Lacton ( $\pm$ )-**289** erhalten. In Anwesenheit des Methylsubstituenten an C-10 ( $R^1=CH_3$ ) konnte die Silylschutzgruppe aufgrund sterischer Effekte nur unter harschen Reaktionsbedingungen abgespalten werden, sodass eine Umesterung zum 6-gliedrigen Lacton eintrat. Dieses wurde mit *Dess-Martin*-Periodinan zu ( $\pm$ )-**189** oxidiert.

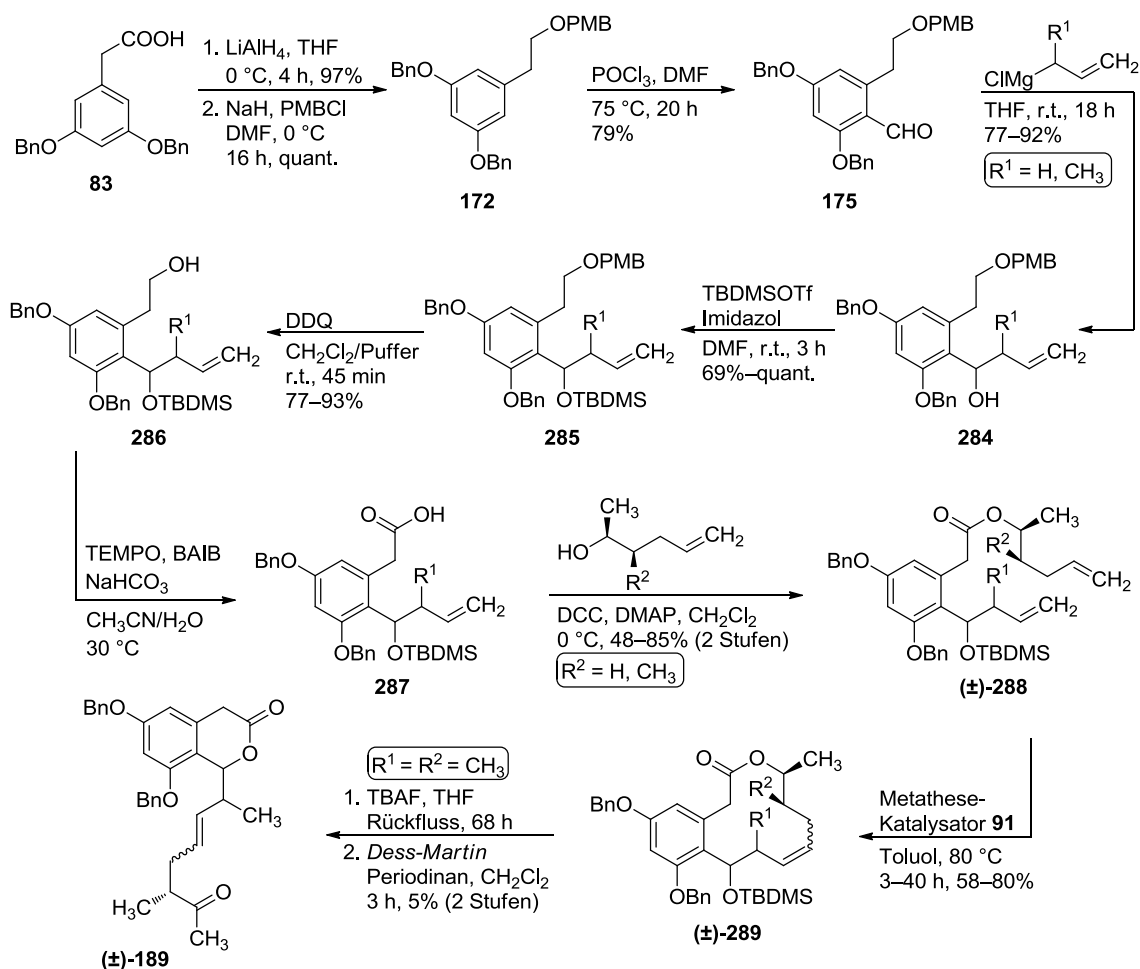


Abbildung 137: Syntheseveruche von (+/-)-4 über eine Ringschluss-Metathese/Isomerisierungs-Sequenz.

In Abwesenheit der Methylgruppe an C-10 konnte der Silylether (+/-)-290 gespalten und der sekundäre Alkohol zu dem  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Keton (+/-)-291 oxidiert werden (Abbildung 138).

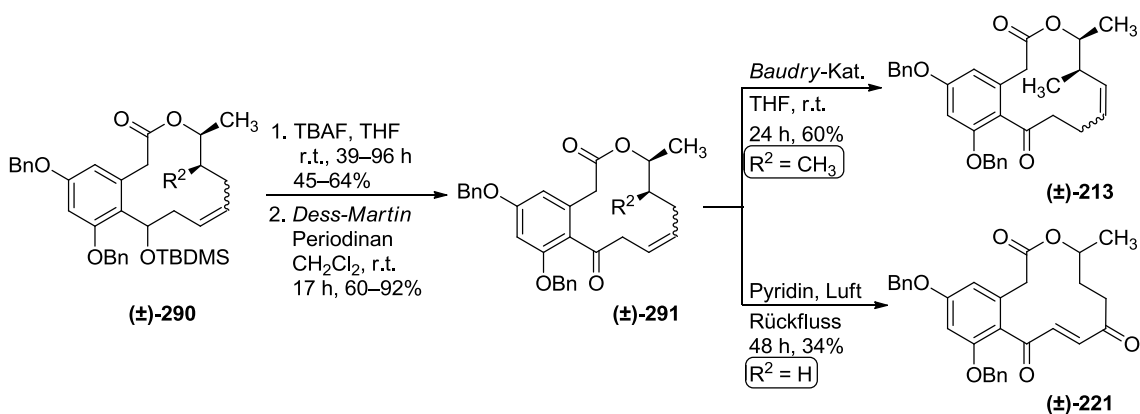


Abbildung 138: Versuche der Isomerisierung und isolierte Derivate (+/-)-213 und (+/-)-221.

Isomerisierungsversuche sowohl unter sauren als auch basischen Bedingungen sowie die Verwendung von Übergangsmetallkatalysatoren führten nicht zu dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton. Bei der Verwendung des *Baudry*-Katalysators wurde eine Isomerisierung zu dem  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Keton ( $\pm$ )-**213** beobachtet, wohingegen die Reaktion in Pyridin und in Anwesenheit von Luftsauerstoff das 12-Oxo-10,11-dehydrocurvularin-Derivat ( $\pm$ )-**221** lieferte.

Der Syntheseansatz über eine Makrolactonisierung verlief bereits bei der Synthese des benötigten Vorläufermoleküls ohne Erfolg. Während sowohl bei einer *Friedel-Crafts*-Acylierung zu ( $\pm$ )-**293** als auch bei der Reaktion einer Aryllithiumverbindung mit dem Weinreb-Amid ( $\pm$ )-**244** nicht das gewünschte Produkt isoliert werden konnte, scheiterte die geplante *Wittig*-Reaktion an der Bildung des benötigten Triphenylphosphoniumsalzes **235** (Abbildung 139).

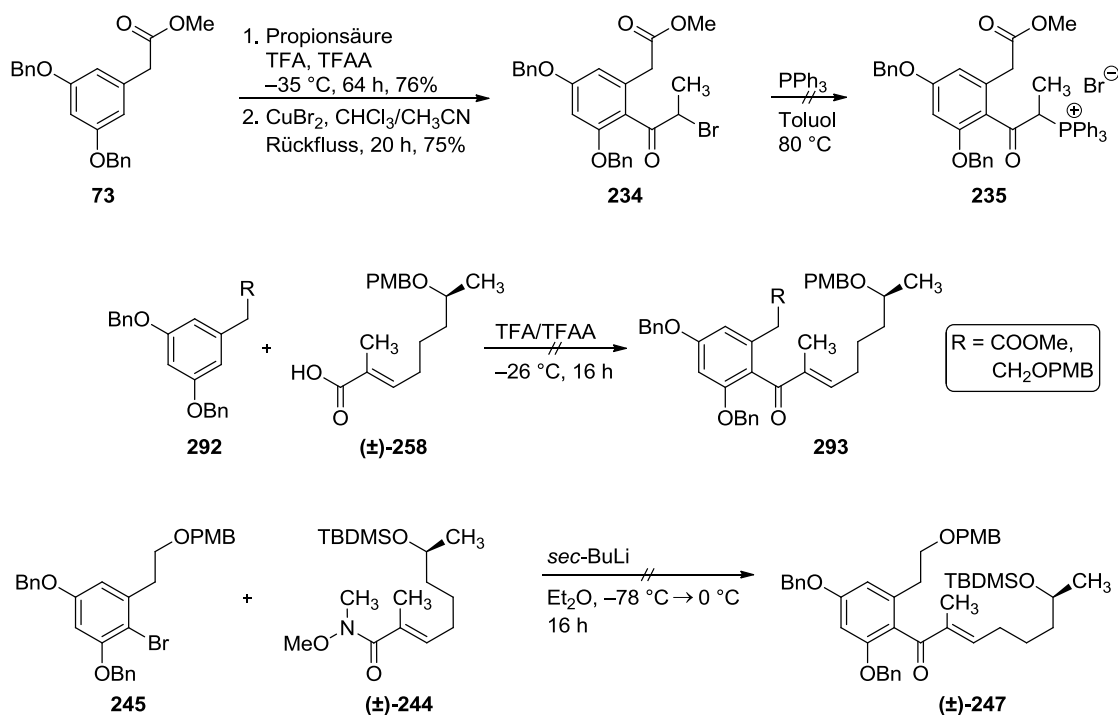


Abbildung 139: Synthesewege über eine Makrolactonisierung.

Danach wurde ein Syntheseansatz mit einer intramolekularen *Friedel-Crafts*-Acylierung als Schlüsselschritt getestet. Ausgehend von *cis*-2,3-Epoxybutan (**76**) wurde das geschützte Hexenol ( $\pm$ )-**273** dargestellt (Abbildung 140). Dieser Alkohol wurde anschließend in einer Sequenz bestehend aus Hydroborierung, Oxidation zum Aldehyd, *Wittig*-Reaktion und oxidativer Spaltung des PMB-Ethers in den aliphatischen Baustein ( $\pm$ )-**280** überführt. Eine *Steglich*-Veresterung mit der Phenylelessigsäure **83** und eine selektive Spaltung des Allylestere lieferten den Vorläufer ( $\pm$ )-**282**. Die intramolekulare

Friedel-Crafts-Acylierung konnte in 67% Ausbeute durchgeführt werden, sodass nach der Abspaltung der O-Benzylether 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-**3**) erhalten wurde. Eine aromatische Chlorierung vollendete die Totalsynthese von 14-Deoxyoxacyclododecindion ((±)-**4**) mit einer Gesamtausbeute von 18% über 11 Stufen.

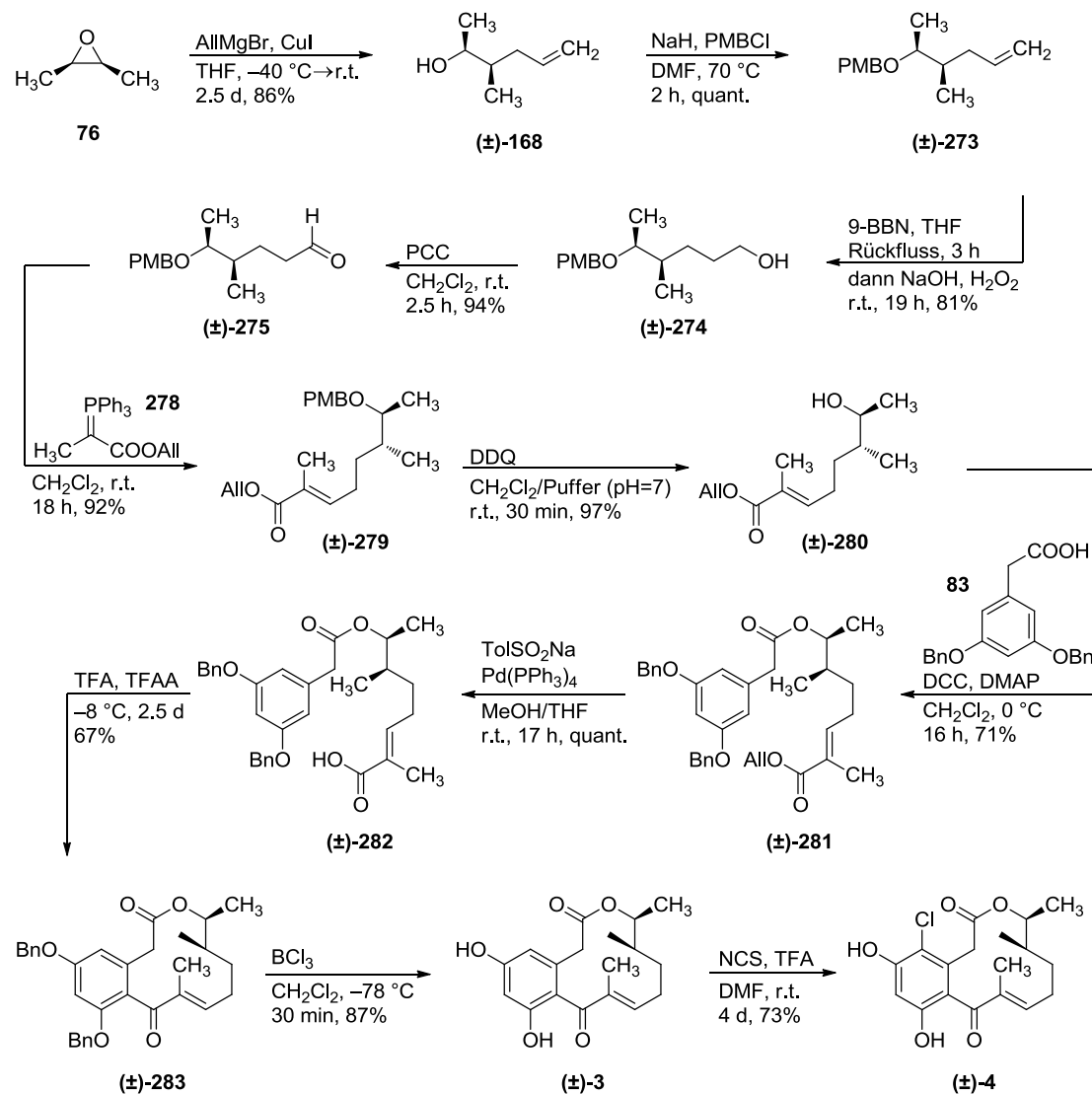


Abbildung 140: Synthese von 14-Deoxyoxacyclododecindion ((±)-**4**) über eine intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung.

Durch die Übereinstimmung der analytischen Daten des synthetischen Makrolactons ((±)-**4**) mit den Daten des isolierten Naturstoffs konnte die bisher unbekannte relative Konfiguration der beiden Stereozentren als (14*R*\*,15*S*\*) aufgeklärt werden. Die Racemattrennung über eine chirale HPLC lieferte beide Enantiomere. Das natürlich vorkommende Enantiomer wurde anhand des Drehwertes ( $[\alpha]_D^{26} = +23^\circ$  ( $c = 0.57$  g/100mL, MeOH)) identifiziert, allerdings war es bisher nicht möglich, Einkristalle zur Bestimmung der absoluten Konfiguration zu züchten.

Zur Überprüfung der vorliegenden biologischen Daten von 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-**3**) und 14-Deoxyoxacyclododecindion ((±)-**4**) wurden von der Arbeitsgruppe █████ Untersuchungen an HepG2-Zellen in Bezug auf die antiinflammatorische Wirkung durchgeführt. Beide Makrolactone wiesen eine antiinflammatorische Wirkung im nanomolaren Bereich auf und den Untersuchungen zufolge schienen sie potenter zu sein als zuvor angenommen wurde.

Mit Hilfe der biologischen Evaluierung dargestellter Derivate konnten Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt werden. Hierbei scheint neben dem zwölfgliedrigen Makrolactongrundgerüst, die Doppelbindung in 10,11-Position, der Methylsubstituent an C-10 sowie das Chloratom in 4-Position eine entscheidende Rolle einzunehmen.

Für *systemischen Lupus erythematoses* zeigten *in vivo*-Studien, durchgeführt von der Arbeitsgruppe █████ an der Universitätsmedizin Mainz, unter der Behandlung von 14-Deoxyoxacyclododecindion ((±)-**4**) eine Verringerung mehrerer proinflammatorischer Cytokine. Des Weiteren gibt es Hinweise auf verminderte Entzündungsreaktionen sowie positive Effekte auf chronische Nierenschäden.

In weiteren Arbeiten könnte eine asymmetrische Totalsynthese der Naturstoffe **3** und **4** zur Aufklärung der Absolutkonfiguration durchgeführt werden. Diese könnte über eine enzymatische Racematspaltung des Alkohols (±)-**168** oder eine asymmetrische Öffnung des eingesetzten *cis*-2,3-Epoxybutans (**76**) erfolgen.

Für weitere biologische Untersuchungen im Hinblick auf den Wirkmechanismus der Makrolactone **3–5** und zur Identifizierung von Targets könnte 14-Deoxyoxacyclododecindion (**4**) mit einem Linker versehen werden. Zusätzlich könnten durch die Bereitstellung signifikanter Mengen an (±)-**4** weitere *in vivo*-Studien wie z.B. ein Cytotoxizitätstest ermöglicht werden.



## 6. Experimenteller Teil

### 6.1 Allgemeines und Messgeräte

#### 6.1.1 Allgemeines

Bei der Verwendung von luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden zuvor ausgeheizte Glasgeräte eingesetzt und die Reaktion unter Inertgasatmosphäre (Argon oder Stickstoff) durchgeführt. Das Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum fand an einem Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C unter Membranpumpenvakuum statt. Feststoffen und hochsiedenden Flüssigkeiten wurde im Hochvakuum mit Hilfe einer Ölpumpe getrocknet. Die bei den Summenformeln angegebenen Molmassen beziehen sich bei runden Klammern ( ) auf die natürliche Isotopenverteilung, bei eckigen Klammern [ ] auf die Massen der häufigsten Isotope  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{28}\text{Si}$ ,  $^{32}\text{S}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{39}\text{K}$ .

#### 6.1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Falls nicht anders vermerkt, wurden für jede Reaktion Lösungsmittel des Reinheitsgrades p.a., *pro analysi*, verwendet. Absolute Lösungsmittel wurden nach gängigen Methoden getrocknet,<sup>[327]</sup> destilliert und frisch eingesetzt.

- Diethylether: Natrium, Benzophenon
- Tetrahydrofuran: Natrium, Benzophenon
- Methanol: Magnesium
- Ethanol: Natrium, Phthalsäuredieethylester
- Dichlormethan: Calciumhydrid
- Chloroform: Phosphorpentoxid
- Toluol: Natrium, Benzophenon

Acetonitril (99.9%, *Extra Dry over Molecular Sieve, Acros Seal*®) und *N,N*-Dimethylformamid (99.8%, *Extra Dry over Molecular Sieve, Acros Seal*®) wurden kommerziell von der Firma *Acros* erworben.

Die für die Säulenchromatographie verwendeten Lösungsmittel Cyclohexan und Ethylacetat wurden in technischer Qualität bezogen und vor Gebrauch durch Destillation gereinigt.

Alle weiteren Chemikalien wurden von kommerziellen Anbietern bezogen und – wenn nicht anders angegeben – ohne vorherige Reinigung eingesetzt.

### 6.1.3 Chromatographie

Chromatographische Reinigungsmethoden wurden nach dem Verfahren der Flashchromatographie durchgeführt.<sup>[328]</sup> Als stationäre Phase wurde Kieselgel mit einer Partikelgröße von 35–70  $\mu\text{m}$  der Firma *Acros Organics* verwendet.

Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrollen wurden mit kieselgelbeschichteten Aluminiumfertigplatten der Firma *Merck* (Typ 60 F<sub>254</sub>) durchgeführt. Alternativ wurden Aluminiumplatten beschichtet mit Aluminiumoxid 60 F<sub>254</sub>, neutral (Typ E) der Firma *Merck* verwendet.

Die Detektion erfolgte unter UV-Licht der Wellenlänge  $\lambda = 254 \text{ nm}$  und  $\lambda = 365 \text{ nm}$ . Des Weiteren wurden folgende Anfärbereagenzien verwendet:

- „Seebach-Reagenz“: 1.0 g Cer(IV)sulfat-tetrahydrat, 2.5 g Molybdato-phosphorsäure, 4 mL konz. Schwefelsäure, 96 mL Wasser
- Vanillin 1.0 g Vanillin, 100 mL Methanol, 12 mL Essigsäure, 4 mL konz. Schwefelsäure
- Aldehyd-Nachweis: 1.0 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 25 mL Ethanol (ketonfrei), 8 mL Wasser, 5 mL Schwefelsäure

Die Chromatogramme wurden dazu in die jeweilige Lösung eingetaucht und anschließend mit Hilfe eines Heißluftgebläses entwickelt.

Die angegebenen Mischungsverhältnisse der Laufmittel beziehen sich auf Volumenanteile.

### 6.1.4 Schmelzpunkte

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte an einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur des Modells KSP1N der Firma *Krüss* nach Dr. *Tottoli*. Die ermittelten Werte wurden nicht korrigiert.

### 6.1.5 NMR-Spektroskopie

Die in deuteriertem Lösungsmittel gelösten Proben wurden an folgenden Geräten vermessen:

- Avance III HD 300 (300 MHz, 5 mm BBFO-Kopf mit z-Gradient und ATM) der Firma *Bruker* für 300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR und 75.5 MHz-<sup>13</sup>C-NMR

- Avance II 400 (400 MHz, 5 mm BBFO-Kopf mit  $z$ -Gradient und ATM) der Firma *Bruker* für 400 MHz- $^1\text{H}$ -NMR und 100.6 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC
- Avance III HD 400 (400 MHz, 5 mm BBFO-SmartProbe mit  $z$ -Gradient und ATM) der Firma *Bruker* für 400 MHz- $^1\text{H}$ -NMR, 100.6 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY
- Avance III 600 (600 MHz, 5 mm TCI-CryoProbe mit  $z$ -Gradient und ATM) der Firma *Bruker* für 600 MHz- $^1\text{H}$ -NMR, 150.9 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY

Die in ppm angegebene chemische Verschiebung bezieht sich auf das Signal des jeweils verwendeten deuterierten Lösungsmittels relativ zu Tetramethylsilan als Standard (z.B.  $\text{CDCl}_3$ :  $^1\text{H}$ : 7.26 ppm,  $^{13}\text{C}$ : 77.16 ppm). Die deuterierten Lösungsmittel wurden von der Firma *Deutero* bezogen. Zur Auswertung wurde das Programm *MestReNova* der Firma *Mestrelab Research*<sup>®</sup> verwendet.

#### 6.1.6 IR-Spektrometrie

Die IR-Spektren wurden an einem Tensor 27 der Firma *Bruker* mit eingebauter Diamant-ATR-Einheit oder als Film auf Natriumchlorid-Platten gemessen. Es wurden jeweils die 8 Banden mit höchster Intensität sowie diagnostische Banden angegeben.

#### 6.1.7 Massenspektrometrie

Die Proben wurden mit einer Konzentration von 0.1 mg/mL in Acetonitril angesetzt und über einen Spritzenfilter filtriert.

ESI-Massenspektren wurden an einem LC/MSD-Trap-Massenspektrometer der Firma *Agilent Technologies* gemessen. Alternativ wurde ein Micromass-Q-TOF-Ultima-3-Spektrometer der Firma *Waters* bei einer Flussrate von 5  $\mu\text{L}/\text{min}$  und einer Cone Voltage von 70 V verwendet.

HR-ESI-MS-Proben wurden mit einem Micromass-Q-TOF-Ultima-3-Instrument, welches mit einem LockSpray-Interface ausgestattet ist, aufgenommen.

#### 6.1.8 HPLC-MS

Bei HPLC-MS-Analysen wurde eine HPLC-Anlage der Serie 1100 der Firma *Agilent Technologies* mit einer binären Pumpe und einem Dioden-Array-Detektor, gekoppelt mit

einem LC/MSD-Trap-Massenspektrometer, verwendet. Zur Ionisation wurde eine Elektrospray-Ionenquelle eingesetzt.

Standardmessungen wurden mit einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser:Acetonitril 20:80 über eine C18 Säule (Ascentis Express C18, 2.7  $\mu$ m Porengröße, 3 cm Länge, 2.1 mm Durchmesser) bei einer Säulenofentemperatur von 40 °C und einer Flussrate von 0.5 mL/min durchgeführt.

### 6.1.9 HPLC

Die bei der HPLC verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch in einem Ultraschallbad entgast. Für analytische Maßstäbe wurde ein Smartline-HPLC-System der Firma *Knauer* verwendet. Dieses bestand aus einer Smartline K-1001-Pumpe (Laufmittel: Acetonitril, Probenkopf: 10 mL), einer Smartline K-1050-Pumpe (Laufmittel: Wasser, Probenkopf: 10 mL) und einem Diodenarraydetektor K-2800. Die Flussrate betrug 1.0 mL/min und die Säulenofentemperatur 40 °C. Es wurden folgende Säulen verwendet:

- ACE3 C18, 125×4.6 mm i.D.
- ACE3 C18-PFP, 150×4.6 mm i.D.

Für präparative Maßstäbe wurde ein Smartline-HPLC-System der Firma *Knauer* bestehend aus zwei Smartline K-1800-Pumpen (Probenkopf: je 100 mL) und einem Diodenarraydetektor S-2600 verwendet. Es wurden folgende Säulen verwendet:

- ACE5 C18, 125×21.2 mm i.D.
- ACE5 C18-PFP, 150×4.6 mm i.D.

Die chirale HPLC wurde von [REDACTED] durchgeführt. Als Eluent wurde ein Gemisch aus Heptan:Ethanol:Methanol 5:1:1 verwendet. Für den analytischen Maßstab wurde eine Chiralpak AD-H-Säule, 250×4.6 mm i.D. mit einer Flussrate von 1.0 mL/min bei einer Säulenofentemperatur von 30 °C verwendet. Die präparative Trennung erfolgte über eine Chiralpak AD-H-Säule, 250×30 mm i.D. mit einer Flussrate von 30 mL/min.

### 6.1.10 Elementaranalyse

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

### 6.1.11 Kristallstrukturanalysen

Die Röntgen-Kristallstrukturanalysen wurden von Herrn Dr. [REDACTED] auf einem *STOE IPDS 2T* oder auf einem *Bruker APEX II* aufgenommen. Die entsprechenden Parameter sind bei der jeweiligen Analyse angegeben. Zur Visualisierung wurde das Programm *Mercury 3.6* verwendet.

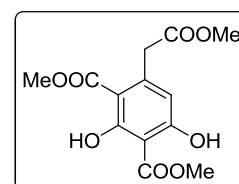
### 6.1.11 Mikrowellenunterstützte Reaktionen

Bei der Durchführung von mikrowellenunterstützten Reaktionen wurde eine Discover Monomode-Mikrowelle der Firma *CEM* verwendet. Zur Reaktionsdurchführung wurden spezielle Mikrowellengefäße (Gesamtvolumen: 15 mL, Außendurchmesser: 1.5 cm, Länge: 9 cm) mit einem druckbeständigen Septum verwendet. Temperatur und Druck wurde vom Gerät durch externe Infrarot-Messung am Gefäßboden bzw. durch einen Piezo-Drucksensor am abgedichteten Druckbehälter kontrolliert. Die verwendete Temperatur, die Bestrahlungszeit, der Druck und die eingestellte Leistung der Mikrowelle sind bei der jeweiligen Versuchsdurchführung angegeben.

## 6.2 Versuche zu 3.1.1: Darstellung des Diens ( $\pm$ )-78 für die RCM

### 6.2.1 2,4-Bis(methoxycarbonyl)-3,5-(dihydroxy)phenyllessigsäuremethylester (70)

Nach einer Synthesevorschrift von *Theilacker*<sup>[154]</sup>, modifiziert nach *Elzner*.<sup>[77]</sup>



Acetondicarbonsäuredimethylester (97.79 g, 0.56 mol, 1.0 äq.) wird mit Natrium (1.04 g, 0.045 mol, 8 mol%.) versetzt und bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre gerührt. Nach 15 Stunden werden die Kondensationsprodukte im Vakuum (70 mbar) bei 110 °C abdestilliert. Nach 6 Stunden wird der entstandene, gelbe Feststoff in einen 4L-Rundkolben überführt, mit Essigsäure (4 mL) versetzt und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 55.93 g, (0.187 mol, 67%), Ausbeute (Lit.)<sup>[77]</sup>: 71%, gelbliche, glänzende Nadeln, Schmelzbereich: 144.0–145.0 °C (Methanol), Schmelzbereich (Lit.)<sup>[154]</sup>: 144–145 °C (Methanol),  $R_f = 0.47$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 2:1), C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>8</sub>, (298.25), [298.0689].

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

$\delta$  [ppm] = 12.98 (s, 1H, OH), 12.03 (s, 1H, OH), 6.37 (s, 1H, H-6), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[77]</sup>

#### <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

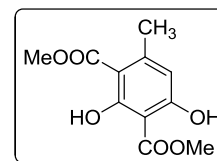
$\delta$  [ppm] = 171.2 (CH<sub>2</sub>COO), 171.1 (2 × COOMe), 166.9, 166.1 (C-3, C-5), 143.6 (C-1), 113.8 (C-6), 105.2, 101.3 (C-2, C-4), 53.0 (CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 52.3 (COOCH<sub>3</sub>), 52.2 (COOCH<sub>3</sub>), 43.0 (CH<sub>2</sub>COO).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[132]</sup>

EA:	gef.:	C: 52.25%	H: 4.66%
	ber.:	C: 52.35%	H: 4.73%

**2,4-Dihydroxy-6-methylisophthalsäuredimethylester**

Durch einengen der Mutterlauge und chromatographische Reinigung an Kieselgel ( $^C$ Hex/EtOAc 2:1) erhaltenes Nebenprodukt.



Farbloser Feststoff, Schmelzbereich: 107.0–108.0 ( $^C$ Hex/EtOAc 2:1), Schmelzbereich (Lit.)<sup>[329]</sup>: 103–105 °C (Hexan/EtOAc 97:3),  $R_f = 0.54$  ( $^C$ Hex/EtOAc 2:1),  $C_{11}H_{12}O_6$ , (240.21), [240.0634].

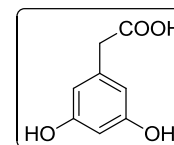
 $^1$ H-NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 12.76 (s, 1H, OH), 11.68 (s, 1H, OH), 6.34 (s, 1H, H-6), 4.01 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[329]</sup>

**6.2.2 3,5-Dihydroxyphenyllessigsäure (71)**

Nach einer Synthesvorschrift von *Theilacker*<sup>[154]</sup> modifiziert nach *Elzner*.<sup>[77]</sup>



2,4-Bis(methoxycarbonyl)-3,5-(dihydroxy)phenyllessigsäuremethylester

(**70**) (43.81 g, 0.147 mol, 1.0 äq.) wird vorgelegt, mit 4 N Natriumhydroxidlösung (200 mL) versetzt und 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit 2.5 M Schwefelsäure auf pH=3 angesäuert, wobei eine starke Gasentwicklung zu beobachten ist. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur, danach 30 Minuten unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat (10 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine chromatographische Reinigung an Kieselgel ( $^C$ Hex/EtOAc 1:1) ist möglich, das Rohprodukt kann aber ohne Reinigung eingesetzt werden.

Ausbeute: 23.41 g, (0.139 mol, 95%), Ausbeute (Lit.)<sup>[154]</sup>: 96–99%, leicht bräunlicher Feststoff, Schmelzbereich: 127.5–128.5 °C ( $^C$ Hex/EtOAc 1:1), Schmelzbereich (Lit.)<sup>[330]</sup>: 127–128 °C (EtOAc/ $CHCl_3$ ),  $R_f = 0.30$  ( $^C$ Hex/EtOAc/HOAc 100:100:1),  $C_8H_8O_4$ , (168.15), [168.0423].

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.03 (s, 2H,  $2 \times \text{OH}$ ), 6.35 (d, 2H,  $J = 2.2$  Hz,  $H-2$ ,  $H-6$ ), 6.29 (t, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H-4$ ), 3.57 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[77]</sup>

 $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ):

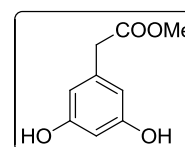
$\delta$  [ppm] = 172.1 (COOMe), 157.9 (C-3, C-5), 136.4 (C-1), 107.5 (C-2, C-6), 100.7 (C-4), 40.1 ( $\text{CH}_2$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[77]</sup>

**6.2.3 3,5-Dihydroxyphenylessigsäuremethylester (72)**

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77]</sup>

3,5-Dihydroxyphenylessigsäure (**71**) (295 mg, 1.75 mmol, 1.0 äq.) wird in 2,2-Dimethoxypropan (5 mL) gelöst und auf  $-25$  °C gekühlt. Es wird



konzentrierte Salzsäure (0.5 mL) hinzugefügt und bei  $-25$  °C stehen gelassen. Nach 23 Stunden wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) zugegeben und leicht flüchtige Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann ohne Reinigung eingesetzt werden.

Ausbeute: 297 mg, (1.63 mmol, 93%), Ausbeute (Lit.):<sup>[77]</sup> 85% (2 Stufen ausgehend von **70**), leicht bräunliche, nadelförmige Kristalle, Schmelzbereich:  $107.5\text{--}108.5$  °C ( $^c\text{Hex/EtOAc}$  3:2), Schmelzbereich (Lit.)<sup>[77]</sup>:  $108$  °C (PE/EtOAc/HOAc 60:20:1),  $R_f = 0.63$  (EtOAc),  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ , (182.17), [182.0579].

 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 8.19 (s, 2H,  $2 \times \text{OH}$ ), 6.29–6.24 (m, 3H,  $H-2$ ,  $H-4$ ,  $H-6$ ), 3.62 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.46 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[77]</sup>

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 171.9 (COOMe), 159.1 (C-3, C-5), 137.1 (C-1), 108.3 (C-2, C-6), 101.8 (C-4), 51.7 (OCH<sub>3</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[77]</sup>

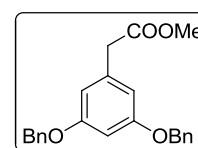
EA: gef.: C: 59.28% H: 5.42%

ber.: C: 59.34% H: 5.53%

**6.2.4 3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessigsäuremethylester (73)**

Nach einer Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77]</sup>

3,5-Dihydroxyphenyllessigsäuremethylester (**72**) (11.24 g, 61.71 mmol, 1.0 äq.) und Kaliumcarbonat (39.25 g, 0.284 mol, 4.6 äq.) werden in



Aceton (250 mL) suspendiert. Anschließend wird Benzylbromid (15.1 mL, 0.127 mol, 2.05 äq.) zugegeben. Nach 2.5 Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über Aluminiumoxid filtriert (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 2:1). Das so erhaltene gelbe Öl kann mit Petrolether kristallisiert und gewaschen werden. Es kann aus Methanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 22.36 g, (61.71 mmol, quant.), Ausbeute (Lit.)<sup>[77]</sup>: 89%, farblose, glänzende Kristalle, Schmelzbereich: 63–64 °C (Methanol), Schmelzbereich (Lit.)<sup>[77]</sup>: 63 °C (Methanol),  $R_f$  = 0.71 (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 2:1), C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>, (362.42), [362.1518].

 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.46–7.31 (m, 10H, 2 × Ph), 6.56 (s, 3H, H-2, H-4, H-6), 5.03 (s, 4H, CH<sub>2</sub>, Bn), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO). Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[77]</sup>

 $^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 171.8 (COOMe), 160.1 (C-3, C-5), 136.9 (2 × C-1, Bn), 136.2 (C-1), 128.7 (2 × C-3, 2 × C-5, Bn), 128.1 (2 × C-4, Bn), 127.7 (2 × C-2, 2 × C-6, Bn), 108.6 (C-2, C-6), 100.9 (C-4), 70.2 (2 × CH<sub>2</sub>, Bn), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>COO).

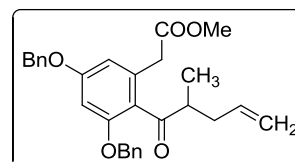
Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[77]</sup>

EA: gef.: C: 76.27% H: 6.07%  
 ber.: C: 76.22% H: 6.12%

### 6.2.5 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2-methylpent-4-enoyl))phenyllessigsäuremethylester (74)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Eltzner*.<sup>[77]</sup>

3,5-(Bisbenzyloxy)phenyllessigsäuremethylester (**73**) (5.64 g, 15.6 mmol, 1.0 äq.) wird auf  $-26\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und mit



Trifluoressigsäure (96 mL) und Trifluoressigsäureanhydrid (48 mL) versetzt. Dann wird 2-Methylpent-4-ensäure (4.7 mL, 38.9 mmol, 2.5 äq.) zugegeben und bei  $-26\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach 64 Stunden wird die Reaktionsmischung auf Eis (500 g) und Ethylacetat (500 mL) gegeben. Es wird vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (200 mL) zugegeben und die Lösung mit festem Natriumhydrogencarbonat gesättigt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ( $2 \times 200\text{ mL}$ ) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 7.13 g (15.6 mmol, quant.), farbloses Öl,  $R_f = 0.22$  ( $^{\text{C}}\text{Hex/EtOAc 10:1}$ ),  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_5$ , (458.55), [458.2093].

#### $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.44–7.31 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.56 (d, 1H,  $J = 2.2\text{ Hz}$ ,  $H-6$ ), 6.54 (d, 1H,  $J = 2.2\text{ Hz}$ ,  $H-4$ ), 5.65–5.52 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.05 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 5.02 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 4.96–4.86 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.58 (d, 1H,  $J = 16.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-COO}$ ), 3.51 (d, 1H,  $J = 16.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{-COO}$ ), 3.32–3.21 (m, 1H,  $\text{COCH}$ ), 2.48–2.37 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-3}'$ ), 2.10–1.99 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{-3}'$ ), 1.01 (d, 3H,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

#### $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 209.5 (CO), 171.2 (COO), 160.8 (C-5), 158.3 (C-3), 136.5 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 136.4 (C-1), 136.0 (C-1, Bn), 135.4 (C-1, Bn), 128.8 (C-3, C-5, Bn), 128.8 (C-3, C-5, Bn), 128.4 (C-4, Bn), 128.4 (C-4, Bn), 128.0 (C-2, C-6, Bn), 127.8 (C-2, C-6, Bn), 124.0 (C-2), 116.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 109.2 (C-6), 99.5 (C-4), 70.9 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.3 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 52.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 46.3 (COCH), 39.0 ( $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ), 37.1 ( $\text{CH}_2\text{-3}'$ ), 15.8 ( $\text{CH}_3$ ).

ESI-MS (pos.): = 459.3 ( $[M+H]^+$ , ber.: 459.2), 481.3 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 481.2).

HR-ESI-MS (pos.): 481.2001 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 481.1991).

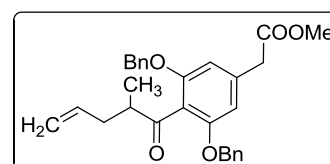
EA: gef.: C: 75.74% H: 6.66%

ber.: C: 75.96% H: 6.59%

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3066, 3033, 2925, 2854, 1738, 1680, 1601, 1577, 1434, 1318, 1286, 1161, 699.

### 6.2.6 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2-methylpent-4-enoyl)phenyl)essigsäuremethylester (74b)

Die Titelverbindung wurde bei den Optimierungsreaktionen der *Friedel-Crafts*-Acylierung zu Verbindung **74** als Nebenprodukt isoliert.



Farbloses Öl,  $R_f = 0.10$  ( $^C\text{Hex}/\text{EtOAc}$  10:1),  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_5$ , (458.55), [458.2093].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.39–7.28 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.57 (s, 2H,  $H-2$ ,  $H-6$ ), 5.73–5.57 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.07 (s, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 5.00–4.85 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.57 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 3.09–2.98 (m, 1H,  $\text{COCH}$ ), 2.55–2.45 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}-3'}$ ), 2.09 (dt, 1H,  $J = 14.3 \text{ Hz}$ ,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{2\text{B}-3'}$ ), 1.07 (d, 3H,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 207.4 (CO), 171.5 (COO), 156.3 ( $C-3$ ,  $C-5$ ), 136.8 ( $2 \times C-1$ , Bn), 136.5 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 136.5 ( $C-1$ ), 128.6 ( $2 \times C-3$ ,  $2 \times C-5$ , Bn), 128.0 ( $2 \times C-4$ , Bn), 127.4 ( $2 \times C-2$ ,  $2 \times C-6$ , Bn), 120.0 ( $C-4$ ), 116.3 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 106.8 ( $C-2$ ,  $C-6$ ), 70.6 ( $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 52.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.1 ( $\text{COCH}$ ), 41.7 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 36.3 ( $\text{CH}_2-3'$ ), 15.1 ( $\text{CH}_3$ ).

ESI-MS (pos.): 459.3 ( $[M+H]^+$ , ber.: 459.2), 481.3 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 481.2).

HR-ESI-MS (pos.): 481.2007 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 481.1991).

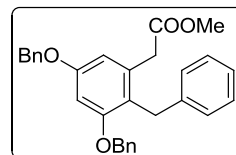
EA: gef.: C: 75.95% H: 6.53%

ber.: C: 75.96% H: 6.59%

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3066, 3033, 2926, 1737, 1699, 1605, 1579, 1497, 1430, 1376, 1112, 973, 737, 698.

### 6.2.7 2-Benzyl-3,5-bis(benzyloxy)phenyllessigsäuremethylester

Die Titelverbindung wurde bei den Optimierungsreaktionen der *Friedel-Crafts*-Acylierung zu Verbindung **74** als Nebenprodukt isoliert.



Farbloser Feststoff, Schmelzbereich: 90.5–91.5 °C (C<sup>Hex</sup>/EtOAc 10:1),  $R_f = 0.32$  (C<sup>Hex</sup>/EtOAc 10:1), C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>, (452.54), [452.1988].

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

$\delta$  [ppm] = 7.46–7.10 (m, 15H, 3 × Ph), 6.61 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, *H*-6), 6.55 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, *H*-4), 5.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 4.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 3.58 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>).

#### <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 171.8 (COO), 158.2 (C-5), 158.0 (C-3), 140.9 (C-1, Ph), 137.0 (C-1, Bn), 137.0 (C-1, Bn), 135.1 (C-1), 128.6 (C-3, C-5, Bn), 128.4 (C-3, C-5, Bn), 128.2 (C-2, C-6, Bn), 128.2 (C-2, C-6, Bn), 128.0 (C-4, Bn), 127.7 (C-4, Bn), 127.7 (C-3, C-5, Ph), 127.1 (C-2, C-6, Ph), 125.6 (C-4, Ph), 121.1 (C-2), 108.2 (C-6), 99.7 (C-4), 70.2 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.1 (CH<sub>2</sub>, Bn), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 39.1 (CH<sub>2</sub>COO), 31.3 (CH<sub>2</sub>Ph).

ESI-MS (pos.): 453.3 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 453.2), 475.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 475.2).

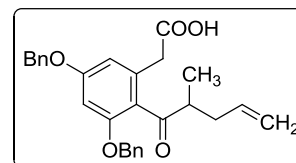
HR-ESI-MS (pos.): 475.1897 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 475.1885).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3062, 3029, 2949, 2925, 2855, 1735, 1605, 1494, 1453, 1434, 1377, 1144, 1065, 731, 697.

**6.2.8 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2-methylpent-4-enoyl))phenylelessigsäure (75)**

Angelehnt an Synthesevorschriften von *Elzner*<sup>[77]</sup> und *Ehrlich*<sup>[64]</sup>.

3,5-(Bisbenzyloxy)-2-(2-methylpent-4-enoyl)phenylelessigsäure (**74**) (5.05 g, 11.0 mmol, 1.0 äq.) wird in THF (200 mL) gelöst und mit 0.5 M Natriumhydroxid-Lösung (200 mL) versetzt. Die



Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 5 Stunden wird das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 2 N Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc/HOAc 500:100:1) gereinigt.

Ausbeute: 4.58 g, (10.3 mmol, 94%), gelblicher Feststoff, Schmelzbereich: 111.0–111.5 °C (<sup>C</sup>Hex/EtOAc/HOAc 50:10:1),  $R_f = 0.20$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc/HOAc 500:100:1),  $C_{28}H_{28}O_5$ , (444.52), [444.1937].

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

$\delta$  [ppm] = 7.44–7.34 (m, 10H, 2 × Ph), 6.65 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz, *H*-6), 6.59 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz, *H*-4), 5.53 (ddt, 1H,  $J = 17.1$  Hz,  $J = 10.1$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 5.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 4.96–4.87 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 3.51 (d, 1H,  $J = 13.3$  Hz, CH<sub>2A</sub>-COO), 3.57–3.38 (m, 1H, COCH), 3.42 (d, 1H,  $J = 13.3$  Hz, CH<sub>2B</sub>-COO), 2.42–2.35 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-3<sup>°</sup>), 2.13–2.06 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>-3<sup>°</sup>), 1.01 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 213.8 (CO), 171.7 (COO), 162.1 (C-5), 159.3 (C-3), 136.1 (C-1, Bn), 136.0 (C-1, Bn), 135.6 (CH=CH<sub>2</sub>), 135.4 (C-1), 128.9 (C-3, C-5, Bn), 128.9 (C-3, C-5, Bn), 128.8 (C-4, Bn), 128.5 (C-4, Bn), 128.2 (C-2, C-6, Bn), 127.8 (C-2, C-6, Bn), 122.8 (C-2), 117.0 (CH=CH<sub>2</sub>), 108.8 (C-6), 100.2 (C-4), 71.3 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.5 (CH<sub>2</sub>, Bn), 46.0 (COCH), 42.0 (CH<sub>2</sub>COO), 37.8 (CH<sub>2</sub>-3<sup>°</sup>), 16.4 (CH<sub>3</sub>).

ESI-MS (pos.): = 445.3 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 445.2), 467.2 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 467.2).

HR-ESI-MS (pos.): 467.1839 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 467.1834).

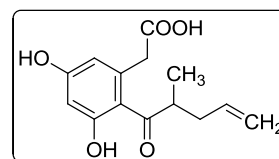
EA: gef.: C: 75.42 H: 6.54  
ber.: C: 75.65 H: 6.35

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3065, 3033, 2975, 2932, 1709, 1678, 1599, 1575, 1498, 1455, 1434, 1319, 1286, 1160, 984, 912, 736, 698.

### 6.2.9 (3,5-Dihydroxy-2-(2-methylpent-4-enoyl)phenyl)essigsäure

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77]</sup>

Eine Lösung von 3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2-methylpent-4-enoyl)phenylessigsäure (**75**) (300 mg, 0.67 mmol, 1.0 äq.) in absolutiertem Dichlormethan (3 mL) wird auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und Bortribromid (1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1.35 mL, 1.35 mmol, 2.0 äq.) zugegeben. Nach 20 Minuten wird Bortribromid (1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1.0 mL, 1.00 mmol, 1.5 äq.) nachgegeben. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) versetzt und 5 Minuten gerührt. Anschließend wird 1 N Salzsäure (30 mL) zugegeben und 15 Minuten gerührt. Es wird mit Ethylacetat ( $3 \times 30\text{ mL}$ ) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 1 N Salzsäure (15 mL) und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (15 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel ( $^c\text{Hex/EtOAc/HOAc}$  100:10:1) gereinigt.



Ausbeute: 177 mg (0.67 mmol, quant), braunes Öl,  $R_f = 0.46$  (EtOAc/HOAc 100:1),  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ , (264.27), [264.0998].

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Aceton- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 6.41 (d, 1H,  $J = 2.3\text{ Hz}$ ,  $H-4$ ), 6.39 (d, 1H,  $J = 2.3\text{ Hz}$ ,  $H-6$ ), 5.77 (dddd, 1H,  $J = 16.8\text{ Hz}$ ,  $J = 10.1\text{ Hz}$ ,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ,  $J = 6.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.05–4.92 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.59–3.46 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{CH}-2'$ ), 2.55–2.45 (m, 1H,  $\text{CH}_{2A}-3'$ ), 2.14–2.07 (m, 1H,  $\text{CH}_{2B}-3'$ ), 1.10 (d, 3H,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 210.3 (CO), 172.0 (COO), 160.8 (C-3), 158.9 (C-5), 137.6 (CH=CH<sub>2</sub>, C-1), 120.7 (C-2), 116.5 (CH=CH<sub>2</sub>), 111.5 (C-6), 102.4 (C-4), 46.2 (CH-2), 40.1 (CH<sub>2</sub>COOH), 38.4 (CH<sub>2</sub>-3), 16.3 (CH<sub>3</sub>).

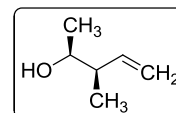
ESI-MS (pos.): 265.1 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 265.1).

HR-ESI-MS (pos.): 287.0904 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 287.0895).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3273, 2963, 2925, 2853, 1713, 1609, 1462, 1373, 1337, 1263, 1167.

**6.2.10 3-Methylpent-4-en-2-ol ( $\pm$ )-77**

Nach einer Synthesevorschrift von *Winssinger et al.*<sup>[158]</sup>



Eine Suspension von Kupfer(I)-iodid (2.11 g, 11.1 mmol, 0.2 äq.) in absolutiertem THF (40 mL) wird unter Argonatmosphäre auf  $-35$  °C gekühlt. Dann wird langsam Vinylmagnesiumbromid (0.7 M in THF, 119 mL, 83.3 mmol, 1.5 äq.) zugespritzt und 1 Stunde bei  $-35$  °C gerührt. Danach wird *cis*-2,3-Epoxybutan (**76**) (4.00 g, 55.5 mmol, 1.0 äq.) zugegeben und weitere 2 Stunden bei  $-35$  °C gerührt. Danach wird 18 Stunden gerührt, wobei die Reaktionsmischung langsam Raumtemperatur erreicht. Es wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (80 mL) zugegeben und 24 Stunden gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige mit Diethylether ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird destilliert.

Ausbeute: 4.08 g (40.7 mmol, 74%), Ausbeute (Lit.)<sup>[158]</sup>: 65%, farblose Flüssigkeit, Siedepunkt: 117 °C, Siedepunkt (Lit.)<sup>[331]</sup>: 78 °C (85 Torr),  $R_f = 0.43$  (C<sub>6</sub>Hex/EtOAc 3:1), C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O, (100.16), [100.0888].

 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 5.77–5.69 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.15–5.08 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 3.59–3.53 (m, 1H, CH-2), 2.17–2.08 (m, 1H, CH-3), 1.18 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz, CH<sub>3</sub>-1), 1.02 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz, CH<sub>3</sub>-3).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[158]</sup>

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

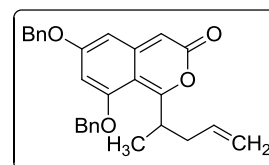
$\delta$  [ppm] = 140.8 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 116.6 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 70.9 ( $\text{C-2}$ ), 46.2 ( $\text{C-3}$ ), 20.3 ( $\text{C-1}$ ), 16.2 ( $\text{CH}_3$ -3).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[332]</sup>

### 6.2.11 6,8-Bis(benzyloxy)-1-(pent-4-en-2-yl)isochromen-3-on (79)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Bachand et al.*<sup>[161]</sup>

Die Phenyllessigsäure **75** (101 mg, 0.23 mmol, 1.0 äq.), 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid·Hydrochlorid (EDC·HCl) (48 mg, 0.25 mmol, 1.1 äq) und 1-Hydroxybenzotriazol·Monohydrat (HOBt·H<sub>2</sub>O) (38 mg, 0.25 mmol, 1.1 äq) werden unter Argonatmosphäre mit 3-Methylpent-4-en-2-ol ((±)-**77**) versetzt und in trockenem DMF (5 mL) gelöst. Dann wird *N*-Methylmorpholin (89  $\mu\text{L}$ , 0.81 mmol, 3.5 äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2.5 Stunden wird die Reaktionsmischung mit Diethylether (25 mL) verdünnt und mit Wasser (2  $\times$  25 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Diethylether zurückgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  5:1) gereinigt.



Ausbeute: 18 mg (43  $\mu\text{mol}$ , 19%), orangefarbenes Öl,  $R_f = 0.12$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}/\text{HOAc}$  500:100:1),  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_4$ , (426.50), [426.1831].

$^1\text{H}$ -NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.46–7.34 (m, 10H, 2  $\times$  Ph), 6.04 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz,  $H$ -5), 5.95 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz,  $H$ -7), 5.94 (s, 1H,  $H$ -4), 5.47–5.37 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.07 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 5.05 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 4.94–4.86 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.21–4.13 (m, 1H,  $\text{CH-2}$ ), 2.55–2.49 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A-3}}$ ), 2.28–2.21 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B-3}}$ ), 1.20 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 174.8 ( $\text{C-1}$ ), 163.5 ( $\text{C-6}$ ), 162.3 ( $\text{C-3}$ ), 158.5 ( $\text{C-8}$ ), 150.9 ( $\text{C-4a}$ ), 135.7 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 135.5 ( $\text{C-1}$ , Bn), 135.0 ( $\text{C-1}$ , Bn), 129.0 ( $\text{C-3}$ ,  $\text{C-5}$ , Bn), 128.9 ( $\text{C-3}$ ,  $\text{C-5}$ , Bn), 128.7 (2  $\times$   $\text{C-4}$ , Bn), 128.3 ( $\text{C-2}$ ,  $\text{C-6}$ , Bn), 128.0 ( $\text{C-2}$ ,  $\text{C-6}$ , Bn), 116.9 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 107.7 ( $\text{C-8a}$ ), 98.1 ( $\text{C-4}$ ), 97.9 ( $\text{C-7}$ ), 94.6 ( $\text{C-5}$ ), 71.5 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.6 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 39.3 ( $\text{CH}_2$ -3), 37.5 ( $\text{CH-2}$ ), 18.5 ( $\text{CH}_3$ ).

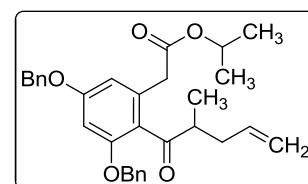
ESI-MS (pos.): 427.3 ( $[M+H]^+$ , ber.: 427.2), 449.2 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 449.2).

HR-ESI-MS (pos.): 427.1908 ( $[M+H]^+$ , ber.: 427.1909).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3066, 3033, 2925, 1756, 1498, 1454, 1377, 1325, 1218, 1048, 1028, 912.

### 6.2.12 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2-methylpent-4-enoyl))phenyllessigsäureisopropylester (80)

Angelehnt an Synthesevorschriften von *Lerchen*<sup>[166]</sup> und *Parrish*<sup>[165]</sup>.



Die Säure **75** (50 mg, 0.11 mmol, 1.0 äq) und Caesiumcarbonat (18 mg, 55  $\mu\text{mol}$ , 0.5 äq.) werden mit Methanol (1 mL) und

Wasser (1 mL) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird unter Argonatmosphäre in trockenem DMF (3 mL) gelöst und mit 2-Brompropan (10  $\mu\text{L}$ , 0.11 mmol, 1.0 äq) versetzt. Es wird 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat (30 mL) verdünnt und mit Wasser ( $2 \times 20$  mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 46 mg (94  $\mu\text{mol}$ , 85%), gelbes Öl,  $R_f = 0.75$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  2:1),  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_5$ , (486.60), [486.2406].

#### $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.45–7.31 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.56 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz,  $H-6$ ), 6.55 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz,  $H-4$ ), 5.67–5.53 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.09–4.97 (m, 1H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 5.05 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 5.02 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 4.97–4.89 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.56 (d, 1H,  $J = 16.2$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{COO}$ ), 3.50 (d, 1H,  $J = 16.2$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{COO}$ ), 3.29–3.18 (m, 1H, COCH), 2.50–2.39 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-3$ ), 2.11–1.99 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-3$ ), 1.24 (d, 6H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.02 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

#### $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 209.6 (C=O), 171.0 (COO), 160.6 (C-5), 158.0 (C-3), 136.5 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 136.1 (C-1), 135.0 ( $2 \times \text{C-1}$ , Bn), 128.8 (C-3, C-5, Bn), 128.7 (C-3, C-5, Bn), 128.4 (C-4, Bn),

128.3 (C-4, Bn), 127.9 (C-2, C-6, Bn), 127.7 (C-2, C-6, Bn), 124.2 (C-2), 116.4 (CH=CH<sub>2</sub>), 108.8 (C-6), 99.4 (C-4), 70.9 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn), 68.4 (OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 46.5 (COCH), 39.1 (CH<sub>2</sub>COO), 37.0 (CH<sub>2</sub>-3), 21.9 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 15.7 (CH<sub>3</sub>).

ESI-MS (pos.): 487.3 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 487.2), 509.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 509.2).

HR-ESI-MS (pos.): 509.2307 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 509.2304).

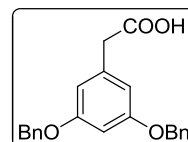
EA: gef.: C: 76.19% H: 6.89%  
ber.: C: 76.52% H: 7.04%

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3066, 3033, 2978, 2931, 2874, 1729, 1681, 1600, 1498, 1373, 1311, 1159, 1106, 1069, 736, 697.

### 6.2.13 3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessigsäure (83)

Nach einer Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77]</sup>

3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessigsäuremethylester (**73**) (11.16 g, 30.8 mmol, 1.0 äq.) wird mit 2 N Natriumhydroxid-Lösung (200 mL)



versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach 1 Stunde wird die abgekühlte Reaktionsmischung mit 2 M Salzsäure angesäuert. Es wird mit Ethylacetat (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann aus Methanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 9.75 g (28.0 mmol, 91%), Ausbeute (Lit.)<sup>[77]</sup>: 92%, Schmelzbereich: 106–108 °C (Dichlormethan), Schmelzbereich (Lit.)<sup>[333]</sup>: 106–107 °C (EtOAc/Hexan), farbloser Feststoff,  $R_f = 0.25$  (C<sub>6</sub>Hex/EtOAc 2:1), C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>, (348.39), [348.1362].

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

$\delta$  [ppm] = 7.43–7.30 (m, 10H, 2 × Ph), 6.56 (s, 3H, H-2, H-4, H-6), 5.02 (s, 4H, CH<sub>2</sub>, Bn), 3.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COOH). Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[77]</sup>

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 177.1 (COOH), 160.2 (C-3, C-5), 136.9 ( $2 \times$  C-1, Bn), 135.4 (C-1), 128.7 ( $2 \times$  C-3,  $2 \times$  C-5, Bn), 128.2 ( $2 \times$  C-4, Bn), 127.7 ( $2 \times$  C-2,  $2 \times$  C-6, Bn), 108.8 (C-2, C-6), 101.2 (C-4), 70.2 ( $2 \times$   $\text{CH}_2$ , Bn), 41.3 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ).

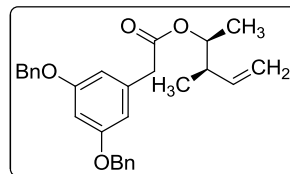
Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[77]</sup>

EA: gef.: C: 76.05% H: 5.66%  
ber.: C: 75.84% H: 5.79%

**6.2.14 3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessigsäure-(3-methylpent-4-en-2-ylester) (( $\pm$ )-84)**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77]</sup>

3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessigsäure (**83**) (3.30 g, 9.47 mmol, 1.0 äq.) und 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) (116 mg, 0.95 mmol, 0.1 äq.) werden unter Argonatmosphäre in



absoluiertem Dichlormethan (90 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wird 3-Methylpent-4-en-2-ol (( $\pm$ )-77) (1.04 g, 10.4 mmol, 1.1 äq.) zugegeben. *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (2.35 g, 11.4 mmol, 1.2 äq.) wird in absoluiertem Dichlormethan (10 mL) gelöst und zugegeben. Nach 5.5 Stunden wird Wasser (0.2 mL) hinzugefügt und 16 Stunden gerührt, wobei die Reaktionsmischung langsam Raumtemperatur erreicht. Der entstandene Harnstoff wird abgesaugt und das Filtrat mit 2 N Salzsäure ( $2 \times 75$  mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und über Kieselgel (Dichlormethan) filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 4.09 g (9.47 mmol, quant.), farblose, viskose Flüssigkeit,  $R_f = 0.85$  ( $^c$ Hex/EtOAc 2:1),  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_4$ , (430.54), [430.2144].

 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.45–7.29 (m, 10H,  $2 \times$  Ph), 6.60–6.50 (m, 3H, H-2, H-4, H-6), 5.73–5.64 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.04–4.99 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.02 (s, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 4.91–4.78 (m, 1H, OCH), 3.52 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.39–2.24 (m, 1H, CH-3), 1.15 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ -1), 0.96 (3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ -3).

$^{13}\text{C}$ -NMR, DEPT (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 171.0 (COO), 160.1 (C-3, C-5), 139.6 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 137.0 ( $2 \times$  C-1, Bn), 136.5 (C-1), 128.7 ( $2 \times$  C-3,  $2 \times$  C-5, Bn), 128.1 ( $2 \times$  C-4, Bn), 127.7 ( $2 \times$  C-2,  $2 \times$  C-6, Bn), 115.7 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 108.7 (C-2, C-6), 101.0 (C-4), 74.1 (OCH-2), 70.2 ( $2 \times$   $\text{CH}_2$ , Bn), 42.8 (CH-3), 42.1 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 17.1 ( $\text{CH}_3$ -1), 15.7 ( $\text{CH}_3$ -3).

ESI-MS (pos.): 453.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 453.2).

HR-ESI-MS (pos.): 453.2025 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 453.2042).

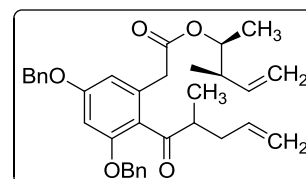
EA: gef.: C: 78.05% H: 7.29%  
ber.: C: 78.11% H: 7.02%

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3066, 3033, 2976, 2930, 2870, 1729, 1594, 1498, 1452, 1377, 1292, 1158, 1058, 736, 698.

### 6.2.15 Dien ( $\pm$ )-78

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77]</sup>

3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessigsäure-(3-methylpent-4-en-2-yl-ester) ( $(\pm)$ -**84**) (2.47 g, 5.74 mmol, 1.0 äq) wird auf  $-26$  °C



gekühlt und mit Trifluoressigsäure (35 mL) und Trifluoressigsäureanhydrid (17.5 mL) versetzt. 2-Methylpent-4-ensäure (1.64 g, 14.4 mmol, 2.5 äq.) wird zugegeben. Nach 19 Stunden wird die Reaktionsmischung auf eine Mischung aus Eis (300 g), gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (300 mL) und Ethylacetat (300 mL) gegeben und mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (200 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.64 g (5.01 mmol, 87%), farbloses Öl,  $R_f = 0.49$  ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 5:1),  $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_5$ , (526.66), [526.2719].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.44–7.31 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.54 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz,  $H-6$ ), 6.53 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz,  $H-4$ ), 5.79–5.67 (m, 1H,  $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 5.67–5.56 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.04 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 5.02 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 5.04–4.98 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.97–4.90 (m, 2H,  $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 4.91–4.81 (m, 1H, OCH), 3.58 (d, 1H,  $J = 16.3$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{COO}$ ), 3.52 (d, 1H,  $J = 16.3$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{COO}$ ), 3.33–3.18 (m, 1H,  $\text{CHC}=\text{O}$ ), 2.50–2.42 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-3'$ ), 2.41–2.32 (m, 1H, OCHCH), 2.09–2.02 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-3'$ ), 1.18 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3-1$ ), 1.04 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3-2'$ ), 1.01 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3-3$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 209.4 (CO), 170.9 (COO), 160.5 ( $\text{C}_q-5$ ), 158.0 ( $\text{C}_q-3$ ), 139.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 136.4 ( $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 136.0 ( $2 \times \text{C}_q-1$ , Bn), 135.3 ( $\text{C}_q-1$ ), 128.8 ( $\text{CH}-3$ ,  $\text{CH}-5$ , Bn), 128.7 ( $\text{CH}-3$ ,  $\text{CH}-5$ , Bn), 128.3 ( $\text{CH}-4$ , Bn), 128.3 ( $\text{CH}-4$ , Bn), 127.8 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , Bn), 127.7 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , Bn), 124.2 ( $\text{C}_q-2$ ), 116.4 ( $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 115.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 108.8 ( $\text{CH}-6$ ), 99.4 ( $\text{CH}-4$ ), 74.1 (OCH), 70.8 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.2 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 46.4 ( $\text{CHC}=\text{O}$ ), 42.6 (OCHCH), 39.1 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 36.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 17.0 ( $\text{CH}_3-1$ ), 15.7 ( $\text{CH}_3-2'$ ), 15.5 ( $\text{CH}_3-3$ ).

ESI-MS (pos.): 527.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 527.3), 549.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 549.3).

HR-ESI-MS (pos.): 549.2640 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 549.2617).

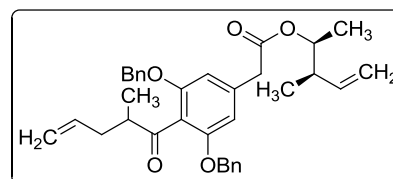
EA: gef.: C: 77.16% H: 7.48%

ber.: C: 77.54% H: 7.27%

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3068, 3033, 2976, 2933, 2874, 1730, 1686, 1601, 1578, 1498, 1313, 1159, 1070, 738, 698.

Als Nebenprodukt isoliertes *p*-acyliertes Dien ( $\pm$ )-78b

Ausbeute: 293 mg (0.56 mmol, 10%), farbloses Öl,  
 $R_f = 0.35$  ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  5:1),  $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_5$ , (526.66),  
 [526.2719].



$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.43–7.26 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.61 (s, 2H,  $H-2$ ,  $H-6$ ), 5.77–5.69 (m, 1H,  $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 5.69–5.62 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.07 (s, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 5.06–5.03 (m, 2H,  $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 4.98–4.91 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.90–4.80 (m, 1H, OCH), 3.56 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 3.15–3.00 (m, 1H,  $\text{CHC}=\text{O}$ ), 2.57–2.48 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{A-4}'$ ), 2.38–2.30 (m, 1H, OCHCH), 2.19–2.07 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{B-4}'$ ), 1.17 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3-1$ ), 1.10 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3-2'$ ), 0.99 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3-3$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 207.2 (CO), 170.4 (COO), 156.1 (C-3, C-5), 139.3 ( $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 137.1 (C-1), 136.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 136.4 ( $2 \times \text{C-1}$ , Bn), 128.5 ( $2 \times \text{C-3}$ ,  $2 \times \text{C-5}$ , Bn), 127.9 ( $2 \times \text{C-4}$ , Bn), 127.2 ( $2 \times \text{C-2}$ ,  $2 \times \text{C-6}$ , Bn), 119.6 (C-4), 116.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 115.6 ( $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 106.7 (C-2, C-6), 74.1 (OCH), 70.5 ( $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 47.0 ( $\text{CHC}=\text{O}$ ), 42.6 (OCHCH), 42.2 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 36.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 17.0 ( $\text{CH}_3-1$ ), 15.6 ( $\text{CH}_3-2$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3-2'$ ).

ESI-MS (pos.): 527.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 527.3), 549.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 549.3).

HR-ESI-MS (pos.): 549.2618 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 549.2617).

EA: gef.: C: 76.99% H: 7.08%  
ber.: C: 77.54% H: 7.27%

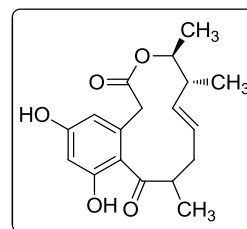
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3067, 3033, 2975, 2932, 2874, 1728, 1701, 1498, 1431, 1238, 1113, 1077, 971, 736, 697.

### 6.3 Versuche zu 3.1.2: Darstellung des gesättigten Lactons ( $\pm$ )-97

#### 6.3.1 (*E*)-12,13-Dehydro-10,14-dimethylcurvularin (( $\pm$ )-86)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift nach *Elzner*.<sup>[77]</sup>

Das Dien ( $\pm$ )-78 (1.48 g, 2.80 mmol, 1.0 äq) und Grubbs II Katalysator (122 mg, 0.14 mmol, 5 mol%) werden in absolutiertem und entgastem Toluol (125 mL) gelöst und bei 80 °C gerührt. Nach 8 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der



Rückstand wird über Kieselgel (EtOAc) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird in Ethanol (50 mL) gelöst und Palladium auf Aktivkohle (10wt%, 120 mg) zugegeben. Es wird bei Raumtemperatur unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Nach 44 Stunden wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 141 mg (0.44 mmol, 16% über 2 Stufen),<sup>2</sup> farbloser Feststoff, Schmelzbereich: 83.0–85.0 °C (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1),  $R_f = 0.28$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 2:1), C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>, (318.36), [318.1467].

<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 6.29 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, *H*-6), 6.16 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, *H*-4), 5.19–5.08 (m, 1H, *CH*-12), 5.01 (dd, 1H,  $J = 15.2$  Hz,  $J = 9.5$  Hz, *CH*-13), 4.65 (dq, 1H,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 6.3$  Hz, *OCH*-15), 4.57–4.38 (m, 1H, *CH*<sub>2A</sub>-2), 3.75–3.65 (m, 1H, *CH*-10), 3.34–3.28 (m, 1H, *CH*<sub>2B</sub>-2), 2.25–2.07 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-11), 2.01–1.89 (m, 1H, *CH*-14), 1.15 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz, *CH*<sub>3</sub>-15), 1.12 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz, *CH*<sub>3</sub>-10), 0.89 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz, *CH*<sub>3</sub>-14).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC, NOESY (75.5 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>):

$\delta$  [ppm] = 212.3 (CO), 171.8 (C-1), 161.6 (C-5), 161.1 (C-7), 137.8 (C-3), 134.6 (C-13), 130.6 (C-12), 120.7 (C-8), 113.7 (C-4), 102.9 (C-6), 75.1 (C-15), 47.3 (C-10), 46.1 (C-14), 41.2 (C-2), 32.1 (C-11), 18.4 (CH<sub>3</sub>-15), 18.4 (CH<sub>3</sub>-10), 17.5 (CH<sub>3</sub>-14).

<sup>2</sup> Es wurde zusätzlich noch ein Gemisch (514 mg) aus Produkt und gesättigtem Lacton ( $\pm$ )-86 erhalten.

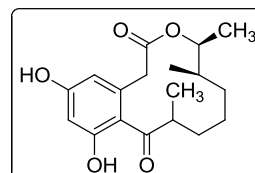
ESI-MS (pos.): 319.2 ( $[M+H]^+$ , ber.: 319.2).

HR-ESI-MS (pos.): 341.1355 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 341.1365).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3307, 2975, 2933, 1691, 1609, 1590, 1268, 1235, 1166, 1149, 754.

### 6.3.2 10,14-Dimethylcurvularin ((±)-87)

Die erhaltene Mischung aus gesättigtem und ungesättigtem Lacton aus 6.3.1 (491 mg) wird in Ethanol (40 mL) gelöst und Palladium auf Aktivkohle (10 wt%, 50 mg) zugegeben. Es wird bei Raumtemperatur unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Nach



3 Tagen wird der Katalysator über Kieselgel (Ethylacetat) abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Chloroform umkristallisiert.

Ausbeute: 464 mg (1.45 mmol, 52% über 2 Stufen ausgehend von (±)-78), farbloser Feststoff, Schmelzbereich: 67.0–69.0 °C ( $\text{CHCl}_3$ ),  $R_f = 0.21$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  2:1),  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5$ , (320.38), [320.1624].

#### $^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 6.27 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz,  $H-6$ ), 6.15 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz,  $H-4$ ), 4.56–4.47 (m, 1H,  $\text{OCH}-15$ ), 4.50 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}-2$ ), 3.79–3.71 (m, 1H,  $\text{CH}-10$ ), 3.36 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}-2$ ), 1.68–1.60 (m, 3H,  $\text{CH}_2-11$ ,  $\text{CH}-14$ ), 1.53–1.45 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-13$ ), 1.38–1.26 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-12$ ), 1.11 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3-10$ ), 1.11 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_3-15$ ), 1.09–1.03 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-13$ ), 0.95–0.88 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-12$ ), 0.84 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3-14$ ).

#### $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 212.1 (CO), 172.5 (C-1), 161.6 (C-5), 160.8 (C-7), 138.4 (C-3), 120.6 (C-8), 112.8 (C-4), 102.9 (C-6), 76.7 (C-15), 45.2 (C-10), 41.4 (C-2), 37.3 (C-14), 34.3 (C-11), 33.8 (C-13), 21.1 (C-12), 19.4 ( $\text{CH}_3-15$ ), 17.6 ( $\text{CH}_3-10$ ,  $\text{CH}_3-14$ ).

ESI-MS (pos.): 321.5 ( $[M+H]^+$ , ber.: 321.2), 343.4 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 343.2).

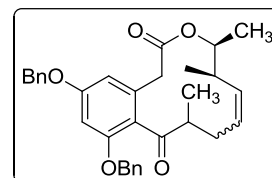
HR-ESI-MS (pos.): 343.1512 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 343.1521).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3307, 2928, 2855, 1689, 1610, 1593, 1490, 1460, 1266, 1245, 1165, 755.

### 6.3.3 5,7-Di-*O*-Benzyl-12,13-dehydro-10,14-dimethylcurvularin ( $\pm$ )-85

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77]</sup>

Das Dien ( $\pm$ )-78 (534 mg, 1.01 mmol, 1.0 äq.) wird unter Argonatmosphäre in absolutiertem Toluol (120 mL) gelöst. Die Lösung wird im Ultraschallbad entgast. Dann wird



(Tricyclohexylphosphin[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden][3-phenyl-1*H*-inden-1-yliden]ruthenium(II) dichlorid)<sup>[174]</sup> (100 mg, 0.11 mmol, 10 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung bei 80 °C gerührt. Nach 2 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 20:1 → 15:1 → 10:1) gereinigt, kann in der anschließenden Hydrierung aber auch roh eingesetzt werden.

Ausbeute:<sup>3</sup> 431 mg (0.86 mmol, 85%, Diastereomergemisch), leicht gelbliches Öl,  $R_{f1}$  = 0.15 (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 20:1),  $R_{f2}$  = 0.09 (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 20:1),  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_5$ , (498.61), [498.2406].

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, Aceton- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.52–7.34 (m, 10H, 2 × Ph), 6.81 (d, 1H,  $J$  = 2.3 Hz, *H*-6), 6.73 (d, 1H,  $J$  = 2.3 Hz, *H*-4), 5.23 (d, 1H,  $J$  = 11.5 Hz,  $\text{CH}_{2A}$ , Bn-7), 5.18 (d, 1H,  $J$  = 11.5 Hz,  $\text{CH}_{2B}$ , Bn-7), 5.16 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn-5), 5.02 (td, 1H,  $J$  = 10.7 Hz,  $J$  = 2.2 Hz, *CH*-12), 4.75–4.68 (m, 1H, *CH*-13), 4.51 (dq, 1H,  $J$  = 10.0 Hz,  $J$  = 6.4 Hz, *OCH*-15), 4.27 (d, 1H,  $J$  = 12.9 Hz,  $\text{CH}_{2A-2}$ ), 3.62–3.56 (m, 1H, *CH*-10), 3.12 (d, 1H,  $J$  = 12.9 Hz,  $\text{CH}_{2B-2}$ ), 2.58–2.51 (m, 1H,  $\text{CH}_{2A-11}$ ), 2.49–2.40 (m, 1H, *CH*-14), 1.93 (dq, 1H,  $J$  = 15.3 Hz,  $J$  = 2.7 Hz,  $\text{CH}_{2B-11}$ ), 1.22 (d, 3H,  $J$  = 6.4 Hz,  $\text{CH}_3$ -15), 0.96 (d, 3H,  $J$  = 6.6 Hz,  $\text{CH}_3$ -10), 0.87 (d, 3H,  $J$  = 6.7 Hz,  $\text{CH}_3$ -14).

<sup>3</sup> Es handelt sich um ein Produktgemisch aus Diastereo- und Doppelbindungsisomeren. Die angegebene Analytik bezieht sich auf (*Z*)-5,7-Di-*O*-Benzyl-12,13-dehydro-10,14-dimethylcurvularin.

$^{13}\text{C}$ -NMR, HMBC (75.5 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 210.0 (CO), 170.7 (COO), 161.6 ( $\text{C}_q$ -5), 160.1 ( $\text{C}_q$ -7), 137.9 ( $\text{C}_q$ -1, Bn-5), 137.5 ( $\text{C}_q$ -1, Bn-7), 136.8 ( $\text{C}_q$ -3), 133.2 (CH-13), 130.3 (CH-12) 129.4 (CH-3, CH-5, Bn), 129.4 (CH-3, CH-5, Bn), 129.2 (CH-2, CH-6, Bn-7), 129.1 (CH-4, Bn), 128.9 (CH-4, Bn), 128.8 (CH-2, CH-6, Bn-5), 124.9 ( $\text{C}_q$ -8), 111.8 (CH-4), 100.0 (CH-6), 73.2 (CH-15), 71.7 ( $\text{CH}_2$ , Bn-7), 70.8 ( $\text{CH}_2$ , Bn-5), 48.1 (CH-10), 39.7 (CH-14), 37.9 ( $\text{CH}_2$ -2), 35.6 ( $\text{CH}_2$ -11), 18.5 ( $\text{CH}_3$ -10), 18.4 ( $\text{CH}_3$ -15), 17.0 ( $\text{CH}_3$ -14).

ESI-MS (pos.): 499.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 499.3).

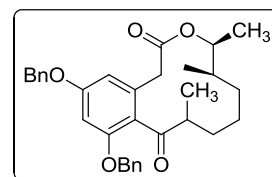
HR-ESI-MS (pos.): 499.2489 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 499.2484).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3064, 3032, 2971, 2931, 2876, 1728, 1600, 1498, 1304, 1288, 1157, 1106, 1070, 699.

**6.3.4 5,7-Di-*O*-Benzyl-10,14-dimethylcurvularin (( $\pm$ )-97)**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Hart*.<sup>[334]</sup>

Das ungesättigte Lacton ( $\pm$ )-**85** (73 mg, 146  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) wird in THF (10 mL) gelöst und mit Toluol-4-sulfonhydrazid (273 mg, 1.46 mmol, 10.0 äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Rückfluss erhitzt und Natriumacetat (120 mg, 1.46 mmol, 10.0 äq.) in Wasser (2 mL) über 2 Stunden mit Hilfe einer Spritzenpumpe zugetropft. Danach wird Toluol-4-sulfonhydrazid (546 mg, 2.92 mmol, 20.0 äq.) zugegeben und Natriumacetat (240 mg, 2.92 mmol, 20.0 äq.) in Wasser (4 mL) über 4 Stunden zugetropft. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat (50 mL) verdünnt und mit Wasser ( $3 \times 20$  mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat gegengeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^c$ Hex/EtOAc 10:1) gereinigt.

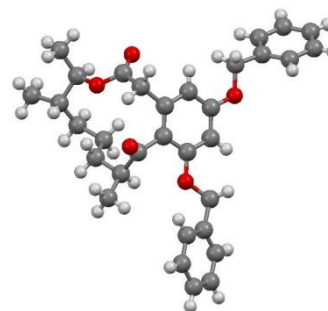


Ausbeute: 46 mg (92  $\mu\text{mol}$ , 63%),  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_5$ , (500.63), [500.2563].

Diastereomer A ( $10R^*,14R^*,15S^*$ ):<sup>4</sup> Farbloser Feststoff,

Schmelzbereich: 108.0–110.0 °C ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ),

$R_f = 0.20$  ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  20:1).



$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz, Aceton- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.51–7.31 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.80–6.77 (m, 2H,  $H-4$ ,  $H-6$ ), 5.17 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz,  $\text{CH}_{2A}$ , Bn-7), 5.15 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn-5), 5.14 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz,  $\text{CH}_{2B}$ , Bn-7), 4.59 (dq, 1H,  $J = 9.5$  Hz,  $J = 6.3$  Hz,  $H-15$ ), 4.06–3.98 (m, 1H,  $\text{CH}_{2A-2}$ ), 3.34–3.26 (m, 2H,  $\text{CH}_{2B-2}$ ,  $H-10$ ), 1.82–1.69 (m, 1H,  $\text{CH}_{2A-11}$ ), 1.68–1.56 (m, 1H,  $H-14$ ), 1.35–1.19 (m, 5H,  $\text{CH}_{2B-11}$ ,  $\text{CH}_2-12$ ,  $\text{CH}_2-13$ ), 1.16 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_3-15$ ), 0.98 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3-10$ ), 0.82 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3-14$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HMBC (75.5 MHz, Aceton- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 210.5 (CO), 170.9 (COO), 161.2 ( $\text{C}_q-5$ ), 158.7 ( $\text{C}_q-7$ ), 137.8 ( $\text{C}_q-1$ , Bn), 137.5 ( $\text{C}_q-1$ , Bn), 136.1 ( $\text{C}_q-1$ ), 129.3 ( $2 \times \text{CH-3}$ ,  $2 \times \text{CH-5}$ , Bn), 128.9 ( $\text{CH-4}$ , Bn), 128.8 ( $\text{CH-4}$ , Bn), 128.7 ( $2 \times \text{CH-2}$ ,  $2 \times \text{CH-6}$ , Bn), 124.8 ( $\text{C}_q-8$ ), 111.4 ( $\text{CH-4}$ ), 100.0 ( $\text{CH-6}$ ), 78.1 ( $\text{CH-15}$ ), 71.4 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.7 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 47.5 ( $\text{CH-10}$ ), 38.0 ( $\text{CH}_2-2$ ), 37.0 ( $\text{CH-14}$ ), 34.7 ( $\text{CH}_2-11$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2-13$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2-12$ ), 19.9 ( $\text{CH}_3-15$ ), 19.4 ( $\text{CH}_3-14$ ), 16.5 ( $\text{CH}_3-10$ ).

ESI-MS (pos.): 501.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 501.3), 523.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 523.3).

HR-ESI-MS (pos.): 523.2440 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 523.2460).

EA: gef.: C: 76.54% H: 7.33%

ber.: C: 76.77% H: 7.25%

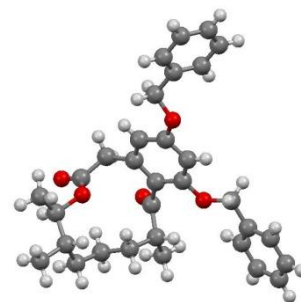
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3065, 3032, 2963, 2926, 2855, 1726, 1680, 1600, 1498, 1152, 1100, 1065, 1044, 1027, 752, 697.

<sup>4</sup> Eindiffundieren von Petrolether in eine Lösung des Produktes ( $\pm$ )-97 in Ethylacetat ergab geeignete Kristalle für eine Kristallstrukturanalyse.

Diastereomer B (10*S*\*,14*R*\*,15*S*\*): Farbloser Feststoff,

Schmelzbereich: 121.0–122.0 °C (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O),

$R_f = 0.24$  (C<sub>6</sub>Hex/EtOAc 10:1).



<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.50–7.45 (m, 4H, 2 × *H*-2, 2 × *H*-6, Bn), 7.43–7.38 (m, 4H, 2 × *H*-3, 2 × *H*-5, Bn), 7.37–7.32 (m, 2H, 2 × *H*-4, Bn), 6.81 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, *H*-6), 6.62 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, *H*-4), 5.23 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz, CH<sub>2A</sub>, Bn-7), 5.18 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz, CH<sub>2B</sub>, Bn-7), 5.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn-5), 4.51 (dq, 1H,  $J = 9.9$  Hz,  $J = 6.2$  Hz, *H*-15), 4.39 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz, CH<sub>2A</sub>-2), 3.63–3.58 (m, 1H, *H*-10), 3.47 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz, CH<sub>2B</sub>-2), 1.74–1.65 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-11), 1.62–1.54 (m, 1H, *H*-14), 1.51–1.41 (m, 2H, CH<sub>2B</sub>-11, CH<sub>2A</sub>-13), 1.39–1.31 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-12), 1.17–1.11 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>-13), 1.07 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz, CH<sub>3</sub>-15), 0.94 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz, CH<sub>3</sub>-10), 0.99–0.92 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>-12), 0.81 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>-14).

<sup>13</sup>C-NMR, HMBC (100.6 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = 209.4 (CO), 170.1 (COO), 161.4 (C<sub>q</sub>-5), 159.7 (C<sub>q</sub>-7), 137.9 (C<sub>q</sub>-1, Bn, Bn-5), 137.4 (C<sub>q</sub>-1, Bn, Bn-7), 137.3 (C<sub>q</sub>-1), 129.4 (CH-3, CH-5, Bn), 129.3 (CH-3, CH-5, Bn), 129.0 (CH-4, Bn), 128.9 (CH-2, CH-6, Bn), 128.8 (CH-4, Bn), 128.6 (CH-2, CH-6, Bn), 124.4 (C<sub>q</sub>-8), 111.6 (CH-4), 100.1 (CH-6), 76.6 (CH-15), 71.6 (CH<sub>2</sub>, Bn-7), 70.6 (CH<sub>2</sub>, Bn-5), 45.7 (CH-10), 39.7 (CH<sub>2</sub>-2), 36.5 (CH-14), 35.0 (CH<sub>2</sub>-13), 33.7 (CH<sub>2</sub>-11), 21.9 (CH<sub>2</sub>-12), 19.6 (CH<sub>3</sub>-15), 18.1 (CH<sub>3</sub>-14), 16.4 (CH<sub>3</sub>-10).

ESI-MS (pos.): 523.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 523.3).

HR-ESI-MS (pos.): 523.2440 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 523.2460).

EA: gef.: C: 76.47% H: 7.41%

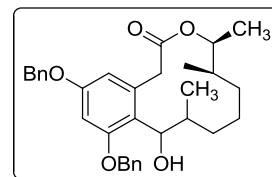
ber.: C: 76.77% H: 7.25%

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3091, 3065, 3033, 2961, 2932, 2874, 1722, 1601, 1576, 1498, 1327, 1261, 1156, 1071, 698.

### 6.3.5 Isolierte Produkte bei der Optimierung der Ringschluss-Metathese mit anschließender Reduktion

#### 6.3.5.1 Zum Alkohol reduziertes Lacton ( $\pm$ )-98

Farbloses Öl,  $R_f = 0.09$  ( $^C$ Hex/EtOAc 15:1),  $C_{32}H_{38}O_5$ , (502.64), [502.2719].



$^1$ H-NMR, COSY (400 MHz, Aceton- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.50–7.31 (m, 10H,  $2 \times$  Ph), 6.65 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $H-6$ ), 6.58 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $H-4$ ), 5.12–5.05 (m, 5H,  $H-9$ ,  $2 \times CH_2$ , Bn), 4.94 (d, 1H,  $J = 16.0$  Hz,  $CH_{2A-2}$ ), 4.81 (dq, 1H,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 3.6$  Hz,  $H-15$ ), 4.22 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz, OH), 3.35 (d, 1H,  $J = 16.0$  Hz,  $CH_{2B-2}$ ), 2.16–2.08 (m, 1H,  $CH_{2A-11}$ ), 1.82–1.76 (m, 1H,  $H-14$ ), 1.74–1.62 (m, 3H,  $H-10$ ,  $CH_{2A-12}$ ,  $CH_{2A-13}$ ), 1.26–1.15 (m, 2H,  $CH_{2B-12}$ ,  $CH_{2B-13}$ ), 1.11 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $CH_3-15$ ), 1.08–1.01 (m, 1H,  $CH_{2B-11}$ ), 0.86 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $CH_3-14$ ), 0.57 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $CH_3-10$ ).

$^{13}$ C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, Aceton- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 172.4 (COO), 158.8 ( $C_q-5$ ), 158.0 ( $C_q-7$ ), 138.6 ( $C_q-1$ , Bn), 138.4 ( $C_q-1$ , Bn), 136.6 ( $C_q-1$ ), 129.3 ( $2 \times CH-3$ ,  $2 \times CH-5$ , Bn), 128.6 ( $2 \times CH-4$ , Bn), 128.6 ( $2 \times CH-2$ ,  $2 \times CH-6$ , Bn), 125.7 ( $C_q-8$ ), 113.8 (CH-4), 99.4 (CH-6), 74.8 (OCH-15), 71.1 ( $CH_2$ , Bn), 70.7 (CH-9), 70.4 ( $CH_2$ , Bn), 39.5 ( $CH_2-2$ ), 36.8 (CH-14), 36.4 (CH-10), 34.5 ( $CH_2-11$ ), 30.5 ( $CH_2-13$ ), 22.7 ( $CH_2-12$ ), 17.1 ( $CH_3-14$ ), 15.8 ( $CH_3-10$ ), 13.2 ( $CH_3-15$ ).

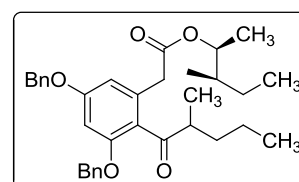
ESI-MS (pos.): 525.2 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 525.3), 485.2 ( $[M+H-H_2O]^+$ , ber.: 485.3).

HR-ESI-MS (pos.): 525.2637 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 525.2617).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3510, 3064, 3033, 2957, 2931, 2872, 1728, 1604, 1498, 1454, 1300, 1199, 1148, 1063, 698.

#### 6.3.5.2 Reduziertes Dien ( $\pm$ )-296

Gelbes Öl,  $R_f = 0.25$  ( $^C$ Hex/EtOAc 20:1),  $C_{34}H_{42}O_5$ , (530.69), [530.3032].



$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz, Aceton- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.49–7.31 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.78 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H-4$ ), 6.67 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H-6$ ), 5.15 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 5.14 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 4.88–4.76 (m, 1H, OCH), 3.62–3.48 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 3.22–3.14 (m, 1H,  $\text{CHC}=\text{O}$ ), 1.67–1.55 (m, 2H, OCHCH,  $\text{CH}_{2\text{A}}-3'$ ), 1.52–1.40 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-4$ ), 1.32–1.19 (m, 3H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-4$ ,  $\text{CH}_{2\text{B}}-3'$ ,  $\text{CH}_{2\text{A}}-4'$ ), 1.16–1.08 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-4'$ ), 1.13 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3-1$ ), 0.98 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3-2'$ ), 0.90–0.86 (m, 6H,  $\text{CH}_3-3$ ,  $\text{CH}_3-5$ ), 0.76 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3-5'$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQY, HMBC (75.5 MHz, Aceton- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 209.5 (CO), 170.9 (COO), 161.3 ( $\text{C}_q-5$ ), 158.8 ( $\text{C}_q-3$ ), 137.8 ( $\text{C}_q-1$ , Bn), 137.4 ( $\text{C}_q-1$ , Bn), 136.2 ( $\text{C}_q-1$ ), 129.3 ( $2 \times \text{CH}-3$ ,  $2 \times \text{CH}-5$ , Bn), 129.0 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , Bn), 129.0 ( $\text{CH}-4$ , Bn), 128.8 ( $\text{CH}-4$ , Bn), 128.6 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , Bn), 124.9 ( $\text{C}_q-2$ ), 110.3 ( $\text{CH}-6$ ), 99.7 ( $\text{CH}-4$ ), 74.7 (OCH), 71.4 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.7 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 47.1 ( $\text{CHC}=\text{O}$ ), 39.7 (OCHCH), 39.4 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 35.5 ( $\text{CH}_2-3'$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2-4$ ), 21.0 ( $\text{CH}_2-4'$ ), 16.3 ( $\text{CH}_3-1$ ), 16.2 ( $\text{CH}_3-2'$ ), 14.6 ( $\text{CH}_3-3$ ), 14.5 ( $\text{CH}_3-5'$ ), 11.8 ( $\text{CH}_3-5$ ).

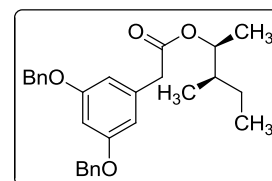
ESI-MS (pos.): 531.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 531.3), 553.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 553.3).

HR-ESI-MS (pos.): 553.2930 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 553.2930).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3033, 2961, 2932, 2873, 1729, 1682, 1601, 1498, 1311, 1264, 1145, 735, 697, 585.

**6.3.5.3 Reduzierter Ester ( $\pm$ )-297**

Farbloses Öl,  $R_f = 0.33$  ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  15:1),  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_4$ , (432.55), [432.2301].

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.48–7.32 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.64–6.55 (m, 3H,  $H-2$ ,  $H-4$ ,  $H-6$ ), 5.05 (s, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 4.94–4.83 (m, 1H, OCH), 3.56 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 1.69–1.57 (m, 1H,  $\text{CH}-3$ ), 1.50–1.38 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-4$ ), 1.16 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3-1$ ), 1.13–1.07 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-4$ ), 0.91 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_3-5$ ), 0.89 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3-3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR, DEPT (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 171.0 (COO), 160.1 (C-3, C-5), 137.0 ( $2 \times$  C-1, Bn), 136.6 (C-1), 128.7 ( $2 \times$  C-3,  $2 \times$  C-5, Bn), 128.1 ( $2 \times$  C-4, Bn), 127.6 ( $2 \times$  C-2,  $2 \times$  C-6, Bn), 108.5 (C-2, C-6), 100.9 (C-4), 74.7 (OCH), 70.1 ( $2 \times$   $\text{CH}_2$ , Bn), 42.2 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 39.0 (CH-3), 25.3 ( $\text{CH}_2$ -4), 16.0 ( $\text{CH}_3$ -1), 14.2 ( $\text{CH}_3$ -3), 11.6 ( $\text{CH}_3$ -5).

ESI-MS (pos.): 433.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 433.2), 455.2 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 455.2).

HR-ESI-MS (pos.): 455.2203 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 455.2198).

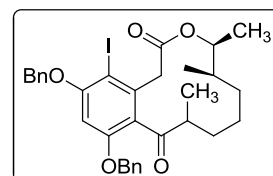
EA: gef.: C: 77.49% H: 7.64%  
ber.: C: 77.75% H: 7.46%

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3064, 3033, 2964, 2933, 2875, 1726, 1594, 1497, 1453, 1291, 1153, 1056, 736, 697.

**6.4 Versuche zu 3.1.3: Versuche zur Doppelbindungseinführung****6.4.1 5,7-Di-*O*-Benzyl-4-iod-10,14-dimethylcurvularin ( $\pm$ )-99**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von Stavber.<sup>[195]</sup>

Das in absolutem Methanol (5 mL) gelöste, gesättigte Lacton ( $\pm$ )-**97** (35 mg, 70  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) wird zu Iod (9 mg, 35  $\mu\text{mol}$ , 0.5 äq.) und Selectfluor (12 mg, 35  $\mu\text{mol}$ , 0.5 äq.) gegeben. Die



Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre gerührt. Nach 24 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels HPLC (ACE5-C<sub>18</sub>, 50:50 (Wasser:Acetonitril) für 2 min, auf 35:65 in 2 min, für 2 min 35:65, dann auf 20:80 in 2 min, Flussrate: 17.5 mL min<sup>-1</sup>, R<sub>t1</sub> = 23.8 min, R<sub>t2</sub> = 26.6 min) gereinigt.

Ausbeute: 11.2 mg (18  $\mu\text{mol}$ , 26% Diastereomergemisch), farbloses Öl, R<sub>f</sub> = 0.20 (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 20:1), C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>IO<sub>5</sub>, (626.52), [626.1529].

 $^1\text{H}$ -NMR, COSY (600 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.61–7.59 (m, 2H, H-2, H-6, Bn-5), 7.46–7.39 (m, 6H,  $2 \times$  H-3,  $2 \times$  H-4,  $2 \times$  H-5, Bn), 7.37–7.35 (m, 2H, H-2, H-6, Bn-7), 7.01 (s, 1H, H-6), 5.34 (d, 1H,

$J = 12.3$  Hz,  $CH_{2A}$ , Bn-5), 5.32 (d, 1H,  $J = 12.3$  Hz,  $CH_{2B}$ , Bn-5), 5.23 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz,  $CH_{2A}$ , Bn-7), 5.21 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz,  $CH_{2B}$ , Bn-7), 4.84–4.80 (m, 1H,  $H-15$ ), 4.22 (d, 1H,  $J = 16.6$  Hz,  $CH_{2A-2}$ ), 3.88 (d, 1H,  $J = 16.6$  Hz,  $CH_{2B-2}$ ), 3.49–3.44 (m, 1H,  $H-10$ ), 2.31–2.28 (m, 1H,  $H-14$ ), 1.76–1.71 (m, 1H,  $CH_{2A-13}$ ), 1.63–1.58 (m, 1H,  $CH_{2A-11}$ ), 1.44–1.34 (m, 2H,  $CH_2-12$ ), 1.30–1.24 (m, 1H,  $CH_{2B-11}$ ), 1.16 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $CH_3-15$ ), 1.13–1.08 (m, 1H,  $CH_{2B-13}$ ), 0.92 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $CH_3-10$ ), 0.81 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_3-14$ ).

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, Aceton- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 209.1 ( $C_q-9$ ), 169.6 ( $C_q-1$ ), 159.6 ( $C_q-5$ ), 159.0 ( $C_q-7$ ), 138.5 ( $C_q-1$ ), 137.5 ( $C_q-1$ , Bn-5), 137.1 ( $C_q-1$ , Bn-7), 129.4 (CH-3, CH-5, Bn), 129.4 (CH-3, CH-5, Bn), 129.1 (CH-4, Bn-5), 129.0 (CH-2, CH-6, Bn-7), 128.8 (CH-4, Bn-7), 128.2 (CH-2, CH-6, Bn-5), 126.2 ( $C_q-8$ ), 98.6 (CH-6), 87.8 (CH-4), 77.0 (CH-15), 71.8 ( $CH_2$ , Bn-5), 71.8 ( $CH_2$ , Bn-7), 46.6 (CH-10), 41.8 ( $CH_2-2$ ), 31.7 ( $CH_2-13$ ), 31.1 (CH-14), 30.8 ( $CH_2-11$ ), 20.5 ( $CH_2-12$ ), 17.7 ( $CH_3-14$ ), 13.6 ( $CH_3-10$ ), 13.6 ( $CH_3-15$ ).

ESI-MS (pos.): 627.1 ( $[M+H]^+$ , ber.: 627.2), 649.2 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 649.1).

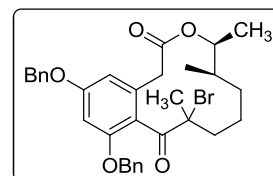
HR-ESI-MS (pos.): 627.1589 ( $[M+H]^+$ , ber.: 627.1607).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3066, 3033, 2962, 2932, 2875, 2853, 1731, 1687, 1580, 1498, 1306, 1211, 1189, 1159.

#### 6.4.2 5,7-Di-*O*-Benzyl-10-brom-10,14-dimethylcurvularin ( $\pm$ )-100

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Okide*.<sup>[202]</sup>

Das gesättigte Lacton ( $\pm$ )-**97** (416 mg, 0.83 mmol, 1.0 äq.) wird in Acetonitril (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wird Phenyltrimethylammoniumtribromid (357 mg, 0.95 mmol, 1.15



äq.) in 10 Portionen über 90 Minuten zugegeben. Nach der letzten Zugabe wird die Reaktionsmischung für weitere 30 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel (Dichlormethan) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels HPLC (ACE5-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN 15:85, Flussrate: 17.5 mL min<sup>-1</sup>, R<sub>t1</sub> = 5.35 min, R<sub>t2</sub> = 6.0 min) gereinigt.

Ausbeute: 220 mg (0.38 mmol, 46%, Diastereomerenmischung)<sup>5</sup>, gelbes Öl,  $R_f = 0.41$  ( $C_{\text{Hex}}/\text{EtOAc}$  10:1),  $C_{32}H_{35}BrO_5$ , (579.52), [578.1668].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (600 MHz, Aceton- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.53–7.50 (m, 4H,  $2 \times H-2$ ,  $2 \times H-6$ , Bn), 7.49–7.39 (m, 4H,  $2 \times H-3$ ,  $2 \times H-5$ , Bn), 7.37–7.34 (m, 2H,  $2 \times H-4$ , Bn), 6.76 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H-6$ ), 6.71 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H-4$ ), 5.27 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ , Bn-7), 5.19–5.16 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn-5), 5.14 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ , Bn-7), 4.58 (dq, 1H,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 6.2$  Hz,  $H-15$ ), 3.98 (d, 1H,  $J = 16.3$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}-2}$ ), 3.47 (d, 1H,  $J = 16.3$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}-2}$ ), 2.28 (ddd, 1H,  $J = 14.4$  Hz,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 3.2$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}-11}$ ), 2.01–1.96 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}-11}$ ), 1.76–1.70 (m, 1H,  $H-14$ ), 1.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3-10$ ), 1.68–1.64 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}-12}$ ), 1.61–1.51 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}-13}$ ), 1.36–1.29 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}-12}$ ), 1.20 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}_3-15$ ), 0.99–0.93 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}-13}$ ), 0.89 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3-14$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (150.9 MHz, Aceton- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 207.6 (CO), 171.3 (COO), 161.5 ( $C_q-5$ ), 159.0 ( $C_q-7$ ), 137.8 ( $C_q-1$ , Bn-5), 137.0 ( $C_q-1$ , Bn-7), 135.9 ( $C_q-1$ ), 129.8 (CH-2, CH-6, Bn-7), 129.3 (CH-3, CH-5, Bn), 129.3 (CH-3, CH-5, Bn), 129.2 (CH-4, Bn), 128.9 (CH-4, Bn), 128.8 (CH-2, CH-6, Bn-5), 124.1 ( $C_q-8$ ), 112.6 (CH-4), 99.0 (CH-6), 75.5 (CH-15), 74.8 ( $C_q-10$ ), 71.7 ( $\text{CH}_2$ , Bn-7), 70.7 ( $\text{CH}_2$ , Bn-5), 46.5 (CH-11), 38.6 (CH-14), 38.0 ( $\text{CH}_2-2$ ), 35.5 ( $\text{CH}_2-12$ ), 32.8 ( $\text{CH}_3-10$ ), 23.0 ( $\text{CH}_2-13$ ), 19.7 ( $\text{CH}_3-15$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3-14$ ).

ESI-MS (pos.): 579.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 579.2), 596.2 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , ber.: 596.2).

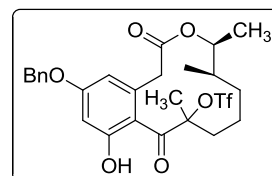
HR-ESI-MS (pos.): 601.1566 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 601.1566).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3064, 3033, 2961, 2930, 2875, 1730, 1603, 1584, 1498, 1313, 1200, 1160, 1068, 699.

<sup>5</sup> Die Durchführung der Reaktion mit Dichlormethan als Lösungsmittel bei Raumtemperatur scheint eine höhere Ausbeute zu ergeben.

### 6.4.3 5-*O*-Benzyl-10,14-dimethyl-10-(trifluormethylsulfonyloxy)curvularin (±)-102

Das bromierte Lacton (±)-100 (24 mg, 42  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) und Silbertriflat (11 mg, 42  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) werden in trockenem Acetonitril (4 mL) gelöst. Die Reaktion wird in der Mikrowelle (80 °C, 100 W, 1 h) durchgeführt. Dann wird Silbertriflat (11 mg, 42  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) zugegeben und die Reaktion erneut in der Mikrowelle (80 °C, 100 W, 1 h) durchgeführt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1) gereinigt.



Ausbeute:<sup>6</sup> 4.5 mg (8.1  $\mu\text{mol}$ , 19%), farbloses Öl,  $R_f = 0.41$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1), C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S, (558.56), [558.1535].

#### <sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.54–7.52 (m, 2H, *H*-2, *H*-6, Bn), 7.45–7.34 (m, 3H, *H*-3, *H*-4, *H*-5, Bn), 6.68 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz, *H*-6), 6.63 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz, *H*-4), 5.27 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz, CH<sub>2A</sub>, Bn), 5.23 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz, CH<sub>2B</sub>, Bn), 4.29 (dq, 1H,  $J = 9.8$  Hz,  $J = 6.2$  Hz, *H*-15), 4.24 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz, CH<sub>2A</sub>-2), 3.62 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz, CH<sub>2B</sub>-2), 2.08–2.03 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-11), 1.65–1.59 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>-11), 1.53–1.40 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-12), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-10), 1.35–1.30 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-13), 1.00 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz, CH<sub>3</sub>-15), 0.89–0.81 (m, 2H, CH<sub>2B</sub>-13, *H*-14), 0.78 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz, CH<sub>3</sub>-14), 0.76–0.69 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>-12).

#### <sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = 203.1 (CO), 175.3 (COO), 169.2 (C<sub>q</sub>-7), 168.1 (C<sub>q</sub>-5), 137.3 (C<sub>q</sub>-1, Bn-5), 137.3 (C<sub>q</sub>-1), 129.5 (CH-2, CH-6, Bn), 129.1 (CH-4, Bn), 128.9 (CH-3, CH-5, Bn), 115.0 (C<sub>q</sub>-8), 114.0 (CH-4), 96.1 (CH-6), 91.6 (C<sub>q</sub>-10), 77.7 (CH-15), 71.3 (CH<sub>2</sub>, Bn), 41.1 (CH-14), 39.0 (CH<sub>2</sub>-2), 37.9 (CH-11), 35.0 (CH<sub>2</sub>-13), 23.9 (CH<sub>2</sub>-12), 22.9 (CH<sub>3</sub>-10), 18.8 (CH<sub>3</sub>-15), 17.9 (CH<sub>3</sub>-14).<sup>7</sup>

#### <sup>19</sup>F-NMR (376.5 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):

$\delta$  [ppm] = –80.0 (CF<sub>3</sub>).

<sup>6</sup> Es handelt sich um einen Strukturvorschlag. Es ist unklar, an welcher Position (C-5, C-7) sich der Benzylether befindet und welcher Substituent am C-10 vorhanden ist.

<sup>7</sup> Ein Signal für das Kohlenstoffatom der CF<sub>3</sub>-Gruppe wurde nicht gefunden. Dies könnte an der geringen Probenkonzentration und einem ungünstigen *Signal/Rausch*-Verhältnis gelegen haben.

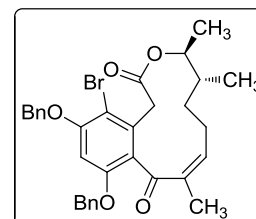
ESI-MS (pos.): 409.2 ( $[M-TfOH+H]^+$ , ber.: 409.2).<sup>8</sup>

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2929, 2873, 1728, 1697, 1614, 1597, 1498, 1319, 1288, 1239, 1154.

#### 6.4.4 (Z)-5,7-Di-O-Benzyl-4-brom-10,11-dehydro-10,14-dimethylcurvularin

((±)-101)

Das bromierte Lacton (±)-100 (40 mg, 69  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) wird in trockenem DMF (1 mL) gelöst und mit Triethylamin (29  $\mu\text{L}$ , 0.21 mmol, 3.0 äq.) versetzt. Die Reaktion wird in der Mikrowelle (130 °C, 150 W, 1 h) durchgeführt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt, mit Wasser ( $3 \times 20$  mL) gewaschen



und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels HPLC (ACE5-C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN 25:75, Flussrate: 17.5 ml/min, R<sub>t</sub> = 12.2 min) gereinigt.

Ausbeute: 2 mg (4  $\mu\text{mol}$ , 6%), farbloses Öl, R<sub>f</sub> = 0.10 (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 15:1), C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>BrO<sub>5</sub>, (577.51), [576.1511].

<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.43–7.27 (m, 10H, 2  $\times$  Bn), 6.70 (d, 1H,  $J$  = 11.2 Hz,  $H$ -11), 6.51 (s, 1H,  $H$ -6), 5.12 (d, 1H,  $J$  = 12.1 Hz,  $CH_{2A}$ , Bn), 5.07 (d, 1H,  $J$  = 12.1 Hz,  $CH_{2B}$ , Bn), 5.03 (d, 1H,  $J$  = 12.3 Hz,  $CH_{2A}$ , Bn), 4.99 (d, 1H,  $J$  = 12.3 Hz,  $CH_{2B}$ , Bn), 4.67–4.65 (m, 1H,  $H$ -15), 3.77–3.73 (m, 1H,  $CH_{2A-2}$ ), 3.33–3.30 (m, 1H,  $CH_{2B-2}$ ), 2.58–2.50 (m, 1H,  $H_A$ -12), 1.98–1.90 (m, 1H,  $H_B$ -12), 1.89 (s, 3H,  $CH_3$ -10), 1.65–1.60 (m, 1H,  $H_A$ -13), 1.50–1.45 (m, 1H,  $H$ -14), 1.23–1.16 (m, 1H,  $H_B$ -13), 1.12 (d, 3H,  $J$  = 6.2 Hz,  $CH_3$ -15), 0.91 (d, 3H,  $J$  = 7.2 Hz,  $CH_3$ -14).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 198.4 (CO), 168.7 (COO), 155.6 (C<sub>q</sub>-7), 155.1 (C<sub>q</sub>-5), 152.8 (CH-11), 136.5 (C<sub>q</sub>-10, C<sub>q</sub>-1, Bn), 136.2 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 133.4 (C<sub>q</sub>-3), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.3 (CH-4, Bn), 128.1 (CH-4, Bn), 127.2 (CH-2, CH-6, Bn), 127.1 (CH-2,

<sup>8</sup> Ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte aufgrund der Fragmentierung zum Enon nicht aufgenommen werden

CH-6, Bn), 125.7 ( $C_q$ -8), 107.8 ( $C_q$ -4), 99.6 (CH-6), 76.8 (CH-15), 71.3 ( $CH_2$ , Bn), 71.0 ( $CH_2$ , Bn), 40.6 ( $CH_2$ -2), 38.9 (CH-14), 34.2 ( $CH_2$ -13), 29.2 ( $CH_2$ -12), 19.4 ( $CH_3$ -14), 18.9 ( $CH_3$ -15), 10.2 ( $CH_3$ -10).

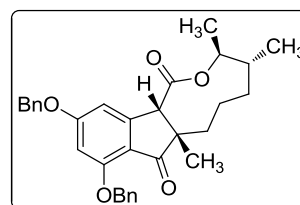
ESI-MS (pos.): 577.2 ( $[M+H]^+$ , ber.: 577.2), 599.2 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 599.1).

HR-ESI-MS (pos.): 599.1382 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 599.1409).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3033, 2924, 2855, 1725, 1498, 1330, 1252, 1161, 1069, 909, 732, 696.

#### 6.4.5 Lacton ((±)-103)

Das bromierte Lacton (±)-**100** (24 mg, 41  $\mu$ mol, 1.0 äq.) wird in trockenem Acetonitril (3 mL) gelöst und mit DBU (12  $\mu$ L, 82  $\mu$ mol, 2.0 äq.) versetzt. Es wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum



entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat (30 mL) aufgenommen und mit 2 N Salzsäure (2  $\times$  20 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute:<sup>9</sup> 20 mg (41  $\mu$ mol, quant.), leicht gelbliches Öl,  $R_f$  = 0.10 ( $C$ Hex/EtOAc 15:1),  $C_{32}H_{34}O_5$ , (498.61), [498.2406].

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

$\delta$  [ppm] = 7.53–7.28 (m, 10H, 2  $\times$  Bn), 6.51 (d, 1H,  $J$  = 1.9 Hz,  $H$ -6), 6.50 (d, 1H,  $J$  = 1.9 Hz,  $H$ -4), 5.23–5.17 (m, 2H,  $CH_2$ , Bn), 5.09 (d, 1H,  $J$  = 11.6 Hz,  $CH_{2A}$ , Bn), 5.05 (d, 1H,  $J$  = 11.6 Hz,  $CH_{2B}$ , Bn), 4.72 (dq, 1H,  $J$  = 9.6 Hz,  $J$  = 6.3 Hz,  $H$ -15), 3.79 (s, 1H,  $H$ -2), 2.07–2.02 (m, 1H,  $CH_{2A}$ -11), 1.68–1.56 (m, 1H,  $H$ -14), 1.62–1.55 (m, 1H,  $CH_{2A}$ -13), 1.51–1.40 (m, 3H,  $CH_{2B}$ -11,  $CH_2$ -12), 1.29 (s, 3H,  $CH_3$ -10), 1.18 (d, 3H,  $J$  = 6.3 Hz,  $CH_3$ -15), 1.16–1.08 (m, 1H,  $CH_{2B}$ -13), 0.78 (d, 3H,  $J$  = 6.7 Hz,  $CH_3$ -14).

<sup>9</sup> Es liegt eine *cis*-Ringverknüpfung vor, die relative Stereochemie zur Methylgruppe an C-15 konnte nicht aufgeklärt werden.

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 204.3 (CO), 172.1 (COO), 166.2 ( $\text{C}_q$ -5), 158.7 ( $\text{C}_q$ -7), 154.8 ( $\text{C}_q$ -3), 136.3 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 135.9 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 128.9 (CH-3, CH-5, Bn), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.5 (CH-4, Bn), 127.9 (CH-4, Bn), 127.6 (CH-2, CH-6, Bn), 126.7 (CH-2, CH-6, Bn), 118.3 ( $\text{C}_q$ -8), 102.7 (CH-4), 100.9 (CH-6), 78.5 (CH-15), 70.7 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.3 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 57.6 (CH-2), 54.7 ( $\text{C}_q$ -10), 37.2 (CH-14), 36.9 ( $\text{CH}_2$ -13), 34.8 ( $\text{CH}_2$ -11), 23.8 ( $\text{CH}_3$ -10), 22.3 ( $\text{CH}_2$ -12), 19.5 ( $\text{CH}_3$ -15), 18.2 ( $\text{CH}_3$ -14).

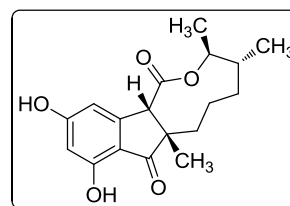
ESI-MS (pos.): 499.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 499.3).

HR-ESI-MS (pos.): 521.2314 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 521.2304).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3065, 3034, 2959, 2929, 2873, 1700, 1599, 1588, 1498, 1213, 1161, 1030, 730, 696.

**6.4.6 Lacton ((±)-104)**

Das Lacton (±)-**103** (51 mg, 0.10 mmol, 1.0 äq.) wird in Ethanol (10 mL) und THF (10 mL) gelöst. Dann wird Palladium auf Aktivkohle (10wt%, 5 mg, 5wt%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt.



Nach 3 Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1) gereinigt.

Ausbeute:<sup>10</sup> 12 mg (36  $\mu\text{mol}$ , 35%), farbloser Feststoff, Schmelzbereich: 179.3–179.7 °C ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ),  $R_f = 0.14$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1),  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$ , (318.36), [318.1467].

 $^1\text{H}$ -NMR, COSY, NOESY (600 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 6.30 (dd, 1H,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, H-4), 6.22 (dd, 1H,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 0.7$  Hz, H-6), 4.70 (dq, 1H,  $J = 9.9$  Hz,  $J = 6.3$  Hz, H-15), 3.77 (t, 1H,  $J = 1.0$  Hz, H-2), 2.03 (dt, 1H,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ -11), 1.68–1.59 (m, 2H, H-14,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ -13), 1.51–1.43 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ -12), 1.35–1.30 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ -12), 1.24 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ -15), 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -10), 1.39 (dt, 1H,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 5.8$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ -11), 1.14–1.07 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ -13), 0.81 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ -14).

<sup>10</sup> Es liegt eine *cis*-Ringverknüpfung vor. Die relative Stereochemie zur Methylgruppe an C-15 konnte nicht aufgeklärt werden.

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 208.8 (CO), 173.2 (COO), 168.8 ( $C_q$ -5), 160.5 ( $C_q$ -7), 154.5 ( $C_q$ -3), 115.5 ( $C_q$ -8), 105.8 (CH-4), 102.8 (CH-6), 79.9 (CH-15), 58.8 (CH-2), 55.6 ( $C_q$ -10), 38.9 (br, CH-14), 38.3 (br,  $\text{CH}_2$ -13), 36.4 (br,  $\text{CH}_2$ -11), 24.3 (br,  $\text{CH}_3$ -10), 23.4 ( $\text{CH}_2$ -12), 19.7 ( $\text{CH}_3$ -15), 18.4 ( $\text{CH}_3$ -14).

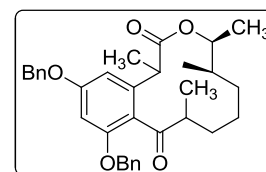
ESI-MS (pos.): 319.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 319.2).

HR-ESI-MS (pos.): 341.1355 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 341.1365).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3348, 2963, 2935, 2876, 1729, 1665, 1623, 1454, 1376, 1350, 1248, 1166.

#### 6.4.7 5,7-Di-*O*-Benzyl-2,10,14-trimethylcurvularin (( $\pm$ )-109)

Das gesättigte Lacton ( $\pm$ )-**97** (28 mg, 56  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) wird in absolutem THF (2.5 mL) gelöst und auf  $-78$  °C gekühlt. Dann wird Lithiumhexamethyldisilazid (1 M in THF, 0.11 mL, 0.11 mmol, 2.0 äq.) zugetropft und 15 Minuten gerührt. Zur gelben



Reaktionsmischung wird Methyljodid (3.5  $\mu\text{L}$ , 56  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) zugegeben. Nach 30 Minuten wird die Kühlung entfernt und nach 16 Stunden wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (4 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether (50 mL) verdünnt und mit Wasser ( $2 \times 30$  mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  15:1) gereinigt.

Ausbeute: 21 mg (41  $\mu\text{mol}$ , 73%, Diastereomergemisch), farbloses Öl,  $R_f = 0.12$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  15:1),  $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_5$ , (514.65), [514.2719].<sup>11</sup>

$^1\text{H}$ -NMR, COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.47–7.28 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.49 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz, *H*-6), 6.35 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz, *H*-4), 5.05–4.96 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 4.37–4.27 (m, 1H, *H*-15), 3.52 (q, 1H,  $J = 7.1$  Hz, *H*-2), 2.59–2.54 (m, 1H, *H*-10), 2.03–1.94 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ -11), 1.47 (d, 3H,

<sup>11</sup> Die komplette Analytik bezieht sich auf das angegebene Diastereomer. Für das zweite gilt:  $R_f = 0.23$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  15:1)

$J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-2}$ ), 1.46–1.40 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-12}$ ), 1.36–1.29 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-13}$ ), 1.26–1.22 (m, 2H,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{-11}$ ,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{-12}$ ), 1.19–1.14 (m, 1H,  $H\text{-14}$ ), 1.13 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-10}$ ), 1.10–1.05 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{-13}$ ), 1.04 (d, 3H,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-15}$ ), 0.85 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-14}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 212.2 (CO), 173.3 (COO), 160.0 ( $\text{C}_{\text{q}}\text{-5}$ ), 156.4 ( $\text{C}_{\text{q}}\text{-7}$ ), 138.8 ( $\text{C}_{\text{q}}\text{-1}$ ), 136.6 ( $\text{C}_{\text{q}}\text{-1}$ , Bn), 136.6 ( $\text{C}_{\text{q}}\text{-1}$ , Bn), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.3 (CH-4, Bn), 128.0 (CH-4, Bn), 127.6 (CH-2, CH-6, Bn), 127.2 (CH-2, CH-6, Bn), 125.6 ( $\text{C}_{\text{q}}\text{-8}$ ), 104.0 (CH-4), 99.3 (CH-6), 78.0 (CH-15), 70.5 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.3 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 46.0 (CH-10), 42.2 (CH-2), 38.6 (CH-14), 30.3 ( $\text{CH}_2\text{-13}$ ), 28.0 ( $\text{CH}_2\text{-11}$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2\text{-12}$ ), 18.9 (CH<sub>3</sub>-14), 18.5 (CH<sub>3</sub>-15), 16.9 (CH<sub>3</sub>-2), 13.9 (CH<sub>3</sub>-10).

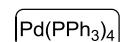
ESI-MS (pos.): 515.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 515.3), 537.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 537.3).

HR-ESI-MS (pos.): 537.2609 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 537.2617).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3064, 3033, 2925, 2856, 1726, 1688, 1603, 1498, 1209, 1155, 1049, 736, 697.

#### 6.4.8 Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (294)

Nach einer Synthesevorschrift von *Malpass*.<sup>[335]</sup>

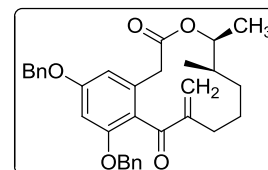


Palladium(II)chlorid (160 mg, 0.90 mmol, 1.0 äq.) und Triphenylphosphin (1.18 g, 4.50 mmol, 5.0 äq.) werden in trockenem DMSO (11 mL) suspendiert und auf 170 °C erwärmt bis eine klare Lösung vorliegt. Nach Entfernung des Ölbad es wird Hydrazin-Hydrat (0.16 mL, 3.60 mmol, 4.0 äq.) zugegeben. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 930 mg (0.80 mmol, 89%), Ausbeute (Lit.)<sup>[335]</sup>: 92%, hellgelbe-fluoreszente Kristalle,  $\text{C}_{72}\text{H}_{60}\text{P}_4\text{Pd}$ , (1155.56), [1154.2680].

**6.4.9 5,7-Di-*O*-Benzyl-14-methyl-10-*exo*-methylencurvularin ((±)-110)**

Caesiumcarbonat (143 mg, 0.44 mmol, 1.0 äq.) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (**294**) (254 mg, 0.22 mmol, 0.5 äq.) werden in trockenem DMF (25 mL) gelöst. Das bromierte Lacton (±)-**100** (255 mg, 0.44 mmol, 1.0 äq.) wird in trockenem DMF (5 mL) gelöst und zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 5 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 35:1 → 10:1) gereinigt.



Ausbeute: 85 mg (0.17 mmol, 39%), farbloses Öl,  $R_f = 0.17$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 15:1), C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>, (498.61), [498.2406].

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.43–7.26 (m, 10H, 2 × Bn), 6.54 (s<sub>br</sub>, 1H, *H*-4), 6.52 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz, *H*-6), 5.84 (s<sub>br</sub>, 2H, C=CH<sub>2</sub>), 5.07–4.98 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn), 4.65 (dq, 1H,  $J = 12.3$  Hz,  $J = 6.3$  Hz, *H*-15), 3.68 (d, 1H,  $J = 16.2$  Hz, CH<sub>2A</sub>-2), 3.32–3.19 (s<sub>br</sub>, 1H, CH<sub>2B</sub>-2), 3.07–2.93 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-11), 1.77–1.65 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>-11), 1.54–1.47 (m, 1H, *H*-14), 1.28–1.22 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-12, CH<sub>2</sub>-13), 1.16 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz, CH<sub>3</sub>-15), 0.90 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>-14).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 199.0 (CO), 170.5 (COO), 160.1 (C<sub>q</sub>-7), 156.3 (C<sub>q</sub>-5), 147.3 (C<sub>q</sub>-10), 136.7 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 136.6 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 133.3 (C=CH<sub>2</sub>), 133.3 (C<sub>q</sub>-3), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.6 (CH-3, CH-5, Bn), 128.3 (CH-4, Bn), 127.9 (CH-4, Bn), 127.8 (CH-2, CH-6, Bn), 127.0 (CH-2, CH-6, Bn), 123.7 (C<sub>q</sub>-8), 110.1 (CH-4), 99.7 (CH-6), 77.9 (CH-15), 70.4 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn), 38.9 (CH<sub>2</sub>-2), 38.4 (CH-14), 33.5 (CH<sub>2</sub>-13), 30.2 (CH<sub>2</sub>-11), 22.9 (CH<sub>2</sub>-12), 19.7 (CH<sub>3</sub>-14), 19.7 (CH<sub>3</sub>-15).

ESI-MS (pos.): 499.2 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 499.3), 521.2 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 521.2).

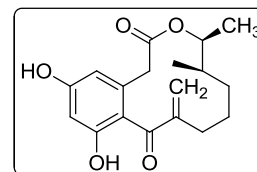
HR-ESI-MS (pos.): 521.2316 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 521.2304).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3090, 3065, 3033, 2957, 2926, 2872, 1732, 1659, 1603, 1582, 1313, 1199, 1156.

**6.4.10 14-Methyl-10-*exo*-methylencurvularin ((±)-111)**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Opatz*.<sup>[336]</sup>

Das benzylgeschützte Lacton (±)-**110** (34 mg, 68 μmol, 1.0 äq) wird in absolutem Dichlormethan (15 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dann wird Bortrichlorid (1 M in Hexan, 0.14 mL, 0.14 mmol, 2.1 äq.) zugegeben. Nach 3 Stunden wird Bortrichlorid (1 M in Hexan, 0.28 mL, 0.28 mmol, 4.0 äq.) nachgegeben. Nach weiteren 2.5 Stunden wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) gequench und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat ( $3 \times 50\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  2:1) gereinigt.



Ausbeute: 20 mg (64 μmol, 94%), farbloses Öl,  $R_f = 0.14$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  2:1),  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$ , (318.36), [318.1467].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (600 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 6.26 (s, 2H,  $H-4$ ,  $H-6$ ), 5.85 (d, 1H,  $J = 1.5\text{ Hz}$ ,  $\text{C}=\text{CH}_{2\text{A}}$ ), 5.83 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_{2\text{B}}$ ), 4.61 (dq, 1H,  $J = 10.1\text{ Hz}$ ,  $J = 6.2\text{ Hz}$ ,  $H-15$ ), 3.62 (d, 1H,  $J = 16.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{2\text{A}-2}$ ), 3.43 (d, 1H,  $J = 16.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{2\text{B}-2}$ ), 2.68–2.60 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}-11}$ ), 2.11–2.05 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}-11}$ ), 1.55–1.48 (m, 3H,  $\text{CH}_2-12$ ,  $H-14$ ), 1.27–1.22 (m, 2H,  $\text{CH}_2-13$ ), 1.16 (d, 3H,  $J = 6.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3-15$ ), 0.91 (d, 3H,  $J = 7.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3-14$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (150.9 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 201.5 (CO), 172.5 (COO), 160.4 ( $\text{C}_q-7$ ), 157.5 ( $\text{C}_q-5$ ), 149.6 ( $\text{C}_q-10$ ), 135.0 ( $\text{C}_q-3$ ), 132.3 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 120.7 ( $\text{C}_q-8$ ), 111.9 (CH-4), 102.6 (CH-6), 78.0 (CH-15), 40.1 ( $\text{CH}_2-2$ ), 39.6 (CH-14), 33.7 ( $\text{CH}_2-13$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2-11$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2-12$ ), 19.6 ( $\text{CH}_3-15$ ), 18.8 ( $\text{CH}_3-14$ ).

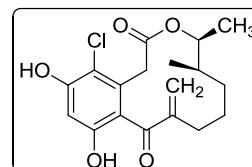
ESI-MS (pos.): 319.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 319.2), 341.1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 341.1).

HR-ESI-MS (pos.): 341.1361 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 341.1365).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3351, 2925, 2874, 2855, 1703, 1609, 1460, 1335, 1316, 1264, 1155, 1031.

#### 6.4.11 4-Chlor-14-methyl-10-*exo*-methylencurvularin ((±)-112)

Das Lacton ((±)-111) (22 mg, 69  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) und *N*-Chlorsuccinimid (9.2 mg, 69  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) werden in trockenem DMF (10 mL) gelöst und mit Trifluoressigsäure (8  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol, 1.5 äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei



Raumtemperatur gerührt. Nach 3.5 Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und mit Toluol (2  $\times$ ) codestilliert. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 13 mg (38  $\mu\text{mol}$ , 55%), farbloses Öl,  $R_f$  = 0.14 ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 2:1),  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_5$ , (352.81), [352.1078].

#### $^1\text{H-NMR}$ , COSY (600 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 6.44 (s, 1H,  $H$ -6), 5.86 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_{2\text{A}}$ ), 5.82 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_{2\text{B}}$ ), 4.64 (dq, 1H,  $J$  = 10.0 Hz,  $J$  = 6.3 Hz,  $H$ -15), 4.00 (d, 1H,  $J$  = 17.1 Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}-2}$ ), 3.51 (d, 1H,  $J$  = 17.1 Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}-2}$ ), 2.86–2.78 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}-11}$ ), 1.94–1.84 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}-11}$ ), 1.50–1.39 (m, 2H,  $H$ -14,  $\text{CH}_{2\text{A}-12}$ ), 1.64–1.55 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}-12}$ ), 1.29–1.22 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}-13}$ ), 1.18–1.12 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}-13}$ ), 1.17 (d, 3H,  $J$  = 6.3 Hz,  $\text{CH}_3$ -15), 0.91 (d, 3H,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_3$ -14).

#### $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (150.9 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 200.7 (CO), 171.1 (COO), 156.4 ( $\text{C}_q$ -7), 154.8 ( $\text{C}_q$ -5)<sup>12</sup>, 149.1 ( $\text{C}_q$ -10), 132.9 (br,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ),<sup>13</sup> 131.9 ( $\text{C}_q$ -3), 122.3 ( $\text{C}_q$ -8), 115.0 ( $\text{C}_q$ -4), 103.6 (CH-6), 78.6 (CH-15), 39.8 (CH-14), 36.1 ( $\text{CH}_2$ -2), 34.3 ( $\text{CH}_2$ -13), 30.9 ( $\text{CH}_2$ -11), 28.2 ( $\text{CH}_2$ -12), 19.7 ( $\text{CH}_3$ -15), 16.4 ( $\text{CH}_3$ -14).

ESI-MS (pos.): 353.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 353.1), 375.1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 375.1).

HR-ESI-MS (pos.): 375.0972 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 375.0975).

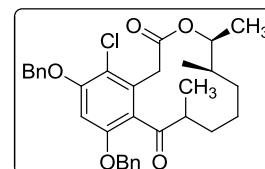
<sup>12</sup> Die Kohlenstoffsignale für  $\text{C}$ -5 und  $\text{C}$ -7 konnten nicht eindeutig zugeordnet werden.

<sup>13</sup> Kein Signal im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum, aber Kontakte im HSQC und HMBC vorhanden.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3368, 2962, 2935, 2876, 1705, 1654, 1603, 1441, 1319, 1229, 1200, 1160, 733.

#### 6.4.12 5,7-Bis-*O*-Benzyl-4-chlor-10,14-dimethylcurvularin ((±)-113)

Das gesättigte Lacton (±)-**97** (556 mg, 1.11 mmol, 1.0 äq.) und *N*-Chlorsuccinimid (148 mg, 1.11 mmol, 1.0 äq.) werden in trockenem DMF (25 mL) gelöst und mit Trifluoressigsäure (0.13 mL, 1.67 mmol, 1.5 äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird



bei Raumtemperatur gerührt. Nach 60 Stunden wird die Reaktionsmischung mit Wasser (200 mL) versetzt und mit Diethylether ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 476 mg (0.89 mmol, 80%), farbloses Öl,  $R_f = 0.18$  ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 15:1),  $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClO}_5$ , (535.07), [534.2173].

Diastereomer A:

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.43–7.26 (m, 10H,  $2 \times \text{Bn}$ ), 6.54 (s, 1H, *H*-6), 5.17–5.07 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 5.01–4.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 4.90–4.78 (m, 1H, *H*-15), 4.04–3.86 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -2), 3.35–3.26 (m, 1H, *H*-10), 1.71–1.66 (m, 1H,  $H_A$ -11), 1.58–1.47 (m, 1H, *H*-14), 1.44–1.36 (m, 1H,  $H_A$ -12), 1.32–1.24 (m, 1H,  $H_B$ -11), 1.28–1.07 (m, 3H,  $H_B$ -12,  $\text{CH}_2$ -13), 1.16 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ -15), 1.04 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ -10), 0.85 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ -14).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 210.4 (CO), 169.5 (COO), 155.7 ( $\text{C}_q$ -5), 155.0 ( $\text{C}_q$ -7)<sup>14</sup>, 136.1 ( $2 \times \text{C}_q$ -1, Bn), 132.3 ( $\text{C}_q$ -3), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.3 ( $2 \times \text{CH}$ -4, Bn), 127.2 ( $2 \times \text{CH}$ -2,  $2 \times \text{CH}$ -6, Bn), 125.9 ( $\text{C}_q$ -8), 118.4 ( $\text{C}_q$ -4), 99.2 (CH-6), 77.9 (CH-15), 71.2 ( $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 47.0 (CH-10), 38.4 (CH-14), 35.0 ( $\text{CH}_2$ -2), 32.9 (CH-11), 30.9 ( $\text{CH}_2$ -13), 24.5 ( $\text{CH}_2$ -12), 19.8 ( $\text{CH}_3$ -15), 19.6 ( $\text{CH}_3$ -14), 15.1 ( $\text{CH}_3$ -10).

<sup>14</sup> Die Kohlenstoffsignale für *C*-5 und *C*-7 konnten nicht eindeutig zugeordnet werden.

ESI-MS (pos.): 535.2 ( $[M+H]^+$ , ber.: 535.2).

HR-ESI-MS (pos.): 535.2245 ( $[M+H]^+$ , ber.: 535.2251).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3066, 3033, 2973, 2934, 2873, 1729, 1687, 1588, 1498, 1310, 1192, 1170, 1157, 731, 697.

Diastereomer B:

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.44–7.27 (m, 10H,  $2 \times \text{Bn}$ ), 6.54 (s, 1H,  $H-6$ ), 5.15 (d, 1H,  $J = 12.5$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ , Bn), 5.12 (d, 1H,  $J = 12.5$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ , Bn), 4.97–4.93 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 4.89–4.85 (m, 1H,  $H-15$ ), 4.03 (d, 1H,  $J = 16.3$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}-2}$ ), 3.93 (d, 1H,  $J = 16.3$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}-2}$ ), 3.51–3.44 (m, 1H,  $H-10$ ), 2.30–2.22 (m, 1H,  $H-14$ ), 1.74–1.61 (m, 2H,  $H_{\text{A}-11}$ ,  $H_{\text{A}-13}$ ), 1.44–1.36 (m, 2H,  $\text{CH}_2-12$ ), 1.31–1.24 (m, 1H,  $H_{\text{B}-11}$ ), 1.12–1.06 (m, 1H,  $H_{\text{B}-13}$ ), 1.15 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3-15$ ), 1.00 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3-10$ ), 0.80 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3-14$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 209.5 (CO), 169.8 (COO), 155.8 ( $\text{C}_{\text{q}-5}$ ), 155.7 ( $\text{C}_{\text{q}-7}$ )<sup>15</sup>, 136.1 ( $\text{C}_{\text{q}-1}$ , Bn), 135.9 ( $\text{C}_{\text{q}-1}$ , Bn), 133.1 ( $\text{C}_{\text{q}-3}$ ), 128.9 (CH-3, CH-5, Bn), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.5 (CH-4, Bn), 128.3 (CH-4, Bn), 127.5 (CH-2, CH-6, Bn), 127.2 (CH-2, CH-6, Bn), 125.2 ( $\text{C}_{\text{q}-8}$ ), 118.3 ( $\text{C}_{\text{q}-4}$ ), 98.9 (CH-6), 76.7 (CH-15), 71.3 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 71.2 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 46.2 (CH-10), 34.7 ( $\text{CH}_2-2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2-13$ ), 30.8 (CH-14), 30.4 (CH-11), 20.1 ( $\text{CH}_2-12$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3-14$ ), 13.4 ( $\text{CH}_3-15$ ), 13.2 ( $\text{CH}_3-10$ ).

ESI-MS (pos.): 535.2 ( $[M+H]^+$ , ber.: 535.2).

HR-ESI-MS (pos.): 535.2272 ( $[M+H]^+$ , ber.: 535.2251).

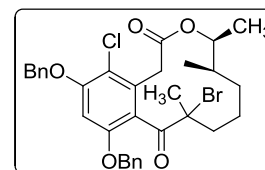
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3065, 3033, 2962, 2934, 2875, 1732, 1687, 1589, 1498, 1455, 1313, 1222, 1193, 1164, 1095.

---

<sup>15</sup> Die Kohlenstoffsignale für  $\text{C}_{\text{q}-5}$  und  $\text{C}_{\text{q}-7}$  konnten nicht eindeutig zugeordnet werden.

**6.4.13 5,7-Bis-*O*-Benzyl-10-brom-4-chlor-10,14-dimethylcurvularin ((±)-114)**

Das Lacton (±)-**113** (476 mg, 0.89 mmol, 1.0 äq.) wird in Acetonitril (15 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wird Phenyltrimethylammoniumtribromid (402 mg, 1.07 mmol, 1.2 äq.) zugegeben. Es wird 24 Stunden gerührt, wobei die



Reaktionsmischung langsam Raumtemperatur erreicht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1) gereinigt.

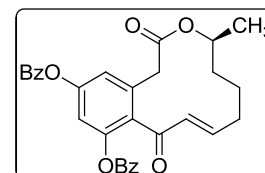
Ausbeute: 443 mg (0.72 mmol, 81%), leicht gelblicher Schaum,  $R_f = 0.31$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1), C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>BrClO<sub>5</sub>, (613.97), [612.1278].<sup>16</sup>

ESI-MS (pos.): 637.1 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 637.1).

HR-ESI-MS (pos.): 635.1172 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 635.1176).

**6.4.14 (*S*)- 5,7-Di-*O*-Benzoyl-10,11-dehydrocurvularin (116)**

(*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**2**) (35 mg, 0.12 mmol, 1.0 äq.) wird in absolutiertem Dichlormethan (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wird Triethylamin (43 µL, 0.30 mmol, 2.5 äq.) und Benzoylchlorid (29 µL, 0.25 mmol, 2.05 äq.) zugegeben. Nach



5 Stunden wird die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (20 mL) verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 × 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 60 mg (0.12 mmol, quant.), farbloses Öl,  $R_f = 0.40$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 2:1), C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>, (498.52), [498.1679].

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

δ [ppm] = 8.21–8.18 (m, 2H, *H*-2, *H*-6, Bz), 8.08–8.05 (m, 2H, *H*-2, *H*-6, Bz), 7.67–7.58 (m, 2H, 2 × *H*-4, Bz), 7.54–7.44 (m, 4H, 2 × *H*-3, 2 × *H*-5, Bz), 7.31 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz,

<sup>16</sup> NMR-Spektrometrische Analysen wurden durchgeführt, konnten aber aufgrund eines Diastereomerenmischtes und v.a. aufgrund von breiten Signalen und einem daraus resultierenden sehr komplexen NMR-Spektrums nicht sinnvoll ausgewertet werden.

*H*-6), 7.26 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz, *H*-4), 6.60 (dt, 1H,  $J = 15.8$  Hz,  $J = 7.7$  Hz, *H*-11), 6.26 (dt, 1H,  $J = 15.8$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, *H*-10), 4.98–4.91 (m, 1H, *H*-15), 3.54 (s, 2H,  $CH_2$ -2), 2.38–2.30 (m, 1H,  $CH_{2A}$ -12), 2.22–2.13 (m, 1H,  $CH_{2B}$ -12), 1.96–1.88 (m, 1H,  $CH_{2A}$ -13), 1.86–1.79 (m, 1H,  $CH_{2A}$ -14), 1.55–1.49 (m, 1H,  $CH_{2B}$ -14), 1.49–1.41 (m, 1H,  $CH_{2B}$ -13), 1.19 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $CH_3$ -15).

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):

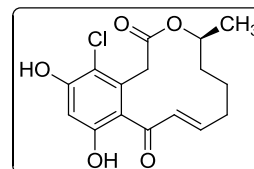
$\delta$  [ppm] = 195.8 (CO), 169.9 (COO), 164.5 ( $2 \times$  CO, Bz), 158.9 (CH-11), 151.4 ( $C_q$ -5), 148.0 ( $C_q$ -7), 134.0 ( $2 \times$  CH-4, Bz), 133.4 ( $C_q$ -3), 132.2 (CH-10), 130.9 ( $C_q$ -8), 130.4 (CH-2, CH-6, Bz), 130.3 (CH-2, CH-6, Bz), 129.1 ( $2 \times$   $C_q$ -1, Bz), 128.8 (CH-3, CH-5, Bz), 128.7 (CH-3, CH-5, Bz), 121.7 (CH-4), 116.0 (CH-6), 73.5 (CH-15), 39.4 ( $CH_2$ -2), 34.3 ( $CH_2$ -14), 34.3 ( $CH_2$ -12), 24.4 ( $CH_2$ -13), 20.4 ( $CH_3$ ).

ESI-MS (pos.): 499.1 ( $[M+H]^+$ , ber.: 499.2), 516.2 ( $[M+NH_4]^+$ , ber.: 516.2), 521.1 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 521.2).

HR-ESI-MS (pos.): 521.1584 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 521.1576).

#### 6.4.15 (*S*)-4-Chlor-10,11-dehydrocurvularin (118)

(*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (19 mg, 67  $\mu$ mol, 1.0 äq.) und *N*-Chlorsuccinimid (9.8 mg, 73  $\mu$ mol, 1.0 äq.) werden in trockenem DMF (4 mL) gelöst und bei 0 °C mit Trifluoressigsäure (20  $\mu$ L) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt.



Nach 2 und 3 Tagen wird Trifluoressigsäure (je 100  $\mu$ L) nachgegeben. Nach insgesamt vier Tagen wird die Reaktionsmischung mit Diethylether (30 mL) verdünnt und mit Wasser ( $2 \times 20$  mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $C_{Hex}/EtOAc$  4:1) gereinigt.

Ausbeute: 7.3 mg (22  $\mu$ mol, 34%), gelbes Öl,  $R_f = 0.67$  (EtOAc),  $C_{16}H_{17}ClO_5$ , (324.76), [324.0765].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 6.84 (ddd, 1H,  $J = 15.8$  Hz,  $J = 10.8$  Hz,  $J = 5.2$  Hz,  $H-11$ ), 6.47 (s, 1H,  $H-6$ ), 6.20 (dd, 1H,  $J = 15.8$  Hz,  $J = 0.8$  Hz,  $H-10$ ), 4.97–4.87 (m, 1H, OCH-15), 3.64 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}-2$ ), 3.38 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}-2$ ), 2.40–2.28 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-12$ ), 2.26–2.14 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-12$ ), 2.08–1.96 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-13$ ), 1.85 (ddt, 1H,  $J = 15.1$  Hz,  $J = 10.8$  Hz,  $J = 2.1$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}-14$ ), 1.56–1.44 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-14$ ), 1.34–1.17 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-13$ ), 1.15 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 200.7 (CO), 170.8 (COO), 159.4 (C-11), 155.8 (C-7), 155.2 (C-5), 132.9 (C-10), 132.2 (C-3), 122.1 (C-8), 113.9 (C-4), 103.7 (C-6), 74.3 (C-15), 38.9 (C-2), 34.6 (C-14), 34.5 (C-12), 26.0 (C-13), 20.3 ( $\text{CH}_3$ ).

ESI-MS (pos.): 325.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 325.1), 347.1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 347.1).

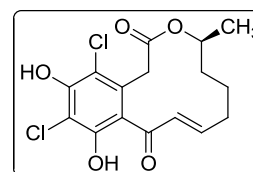
HR-ESI-MS (pos.): 347.0655 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 347.0662).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3344, 3022, 2926, 2854, 1726, 1636, 1605, 1316, 1297, 1228, 1189, 1166, 757.

$[\alpha]_D^{23} = -41.8^\circ$  ( $c = 0.72$  g/100 mL, MeOH)

**6.4.16 (S)-4,6-Dichlor-10,11-dehydrocurvularin (119)**

(S)-10,11-Dehydrocurvularin (7.5 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) und N-Chlorsuccinimid (3.4 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) werden in trockenem DMF (2 mL) gelöst und mit Trifluoressigsäure (20  $\mu\text{L}$ ) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach



3 Tagen wird N-Chlorsuccinimid (3.4 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) und Trifluoressigsäure (20  $\mu\text{L}$ ) nachgegeben. Nach einem weiteren Tag wird die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (10 mL) verdünnt und mit Wasser ( $2 \times 10$  mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  5:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.9 mg (8  $\mu\text{mol}$ , 31%), gelblicher Feststoff,  $R_f = 0.07$  ( $^C\text{Hex}/\text{EtOAc}$  5:1),  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_5$ , (359.20), [358.0375].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 6.73–6.65 (m, 1H,  $H_{-11}$ ), 6.39 (d, 1H,  $J = 15.8$  Hz,  $H_{-10}$ ), 6.26 (s, 1H, OH), 5.07–5.00 (m, 1H, OCH-15), 3.86 (d, 1H,  $J = 17.8$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}-2}$ ), 3.72 (d, 1H,  $J = 17.8$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}-2}$ ), 2.42–2.36 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}-12}$ ), 2.27–2.18 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}-12}$ ), 2.04–1.94 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}-13}$ ), 1.91–1.84 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}-14}$ ), 1.56–1.49 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}-14}$ ), 1.51–1.41 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}-13}$ ), 1.21 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 197.2 (CO), 169.0 (COO), 154.0 (C-11), 153.6 (C-5), 151.0 (C-7), 131.4 (C-3), 131.3 (C-10), 118.5 (C-8), 114.7 (C-4), 108.3 (C-6), 73.0 (C-15), 39.4 (C-2), 34.4 (C-14), 33.8 (C-12), 24.4 (C-13), 20.4 ( $\text{CH}_3$ ).

ESI-MS (pos.): 359.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 359.1).

HR-ESI-MS (pos.): 381.0273 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 381.0272).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3368, 2926, 1717, 1639, 1588, 1435, 1274, 1208, 1083.

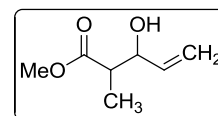
$[\alpha]_D^{23} = -8.4^\circ$  ( $c = 0.29$  g/100 mL, MeOH)

## 6.5 Versuche zu 3.1.4: Versuche zur Enonbildung durch $\beta$ -Eliminierung

### 6.5.1 3-Hydroxy-2-methylpent-4-ensäuremethylester (( $\pm$ )-121)

Nach einer Synthesevorschrift von *Oehlschlager*.<sup>[237]</sup>

Frisch über Calciumhydrid getrocknetes und destilliertes Diisopropylamin (15.5 mL, 0.11 mol, 1.1 äq.) wird in absolutiertem



THF (400 mL) gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Dann wird *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 44 mL, 0.11 mol, 1.1 äq.) zugegeben. Nach 30 Minuten wird Propionsäuremethylester (9.7 mL, 0.10 mol, 1.0 äq.) über 15 Minuten zugetropft und weitere 30 Minuten gerührt. Anschließend wird frisch destilliertes Acrolein (6.8 mL, 0.10 mol, 1.0 äq.) über 5 Minuten zugegeben. Es wird 16 Stunden gerührt, wobei die Reaktionsmischung langsam Raumtemperatur erreicht. Die Reaktion wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (300 mL) gequenchet und mit Diethylether ( $3 \times 200$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum (10 mbar) destilliert.

Ausbeute: 9.06 g, (62.9 mmol, 63%), Ausbeute (Lit.):<sup>[237]</sup> 80%, gelbe Flüssigkeit, Siedepunkt: 91–110 °C (9–15 mbar), Siedepunkt (Lit.):<sup>[237]</sup>: 58–62 °C (0.5 mmHg),  $R_f = 0.39$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 2:1), C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, (144.17), [144.0786].

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

$\delta$  [ppm] = 5.85–5.74 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.31–5.13 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.38–4.34/4.19–4.13 (m, 1H *H*-3), 3.67/3.67 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 2.79 (s<sub>br</sub>, 1H, OH), 2.65–2.50 (m, 1H, *H*-2), 1.14/1.13 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>-2).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[237]</sup>

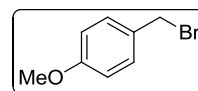
<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 176.0/175.7 (COO), 138.1/137.5 (CH=CH<sub>2</sub>), 117.0/116.3 (CH=CH<sub>2</sub>), 74.9/73.2 (*C*-3), 51.9/51.9 (OCH<sub>3</sub>), 45.3/44.7 (*C*-2), 14.0/11.3 (CH<sub>3</sub>-2).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[237]</sup>

### 6.5.2 *p*-Methoxybenzylbromid

Nach einer Synthesevorschrift von *Go*.<sup>[337]</sup>



Eine Lösung von *p*-Methoxybenzylalkohol (2.22 g, 16.1 mmol, 1.0 äq.) in absolutiertem Dichlormethan (50 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Dann wird Phosphortribromid (0.6 mL, 6.4 mmol, 0.4 äq.) zugegeben. Nach beendeter Reaktion wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (75 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 3.14 g (15.6 mmol, 97%), Ausbeute (Lit.)<sup>[337]</sup>: 95%, farbloses Öl,  $R_f = 0.61$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 2:1), C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrO, (201.06), [199.9837].

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

$\delta$  [ppm] = 7.35–7.31 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-2, *H*-6), 6.89–6.85 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-3, *H*-5), 4.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[337]</sup>

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

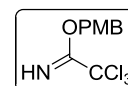
$\delta$  [ppm] = 159.8 (C-4), 130.6 (C-2, C-6), 130.1 (C-1), 114.3 (C-3, C-5), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[338]</sup>

**6.5.3 *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (123)**

Nach einer Synthesevorschrift von *Winssinger*.<sup>[244]</sup>

Es wurde Natriumhydrid (95%, 65 mg, 2.71 mmol, 1.05 äq.) in absolutiertem Diethylether (15 mL) vorgelegt und *p*-Methoxybenzylalkohol (356 mg, 2.58 mmol, 1.0 äq.) zugegeben. Nach 30 Minuten wird Trichloracetnitril (1.3 mL, 12.9 mmol, 5.0 äq.) zugegeben. Nach 40 Stunden wird die Reaktion mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (25 mL) gequenchet, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat ( $2 \times 20$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene braune Öl wurde als Rohprodukt weiter umgesetzt.

 $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.40–7.35 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6), 6.94–6.88 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5), 5.27 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[339]</sup>

 $^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

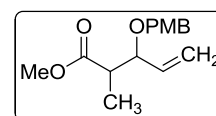
$\delta$  [ppm] = 162.8 (C=NH), 159.8 (C-4), 129.9 (C-2, C-6), 127.6 (C-1), 114.0 (C-3, C-5), 91.6 ( $\text{CCl}_3$ ), 70.8 ( $\text{CH}_2$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[339]</sup>

**6.5.4 3-(4-Methoxybenzyl)oxy-2-methyl-pent-4-ensäuremethylester ((±)-122)**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Winssinger*.<sup>[244]</sup>

Das Acetimidat **123** (729 mg, 2.58 mmol, 1.0 äq., roh) und 3-Hydroxy-2-methylpent-4-ensäuremethylester ((±)-**121**) (372 mg, 2.58 mmol, 1.0 äq.) werden in absolutiertem Dichlormethan (15 mL) gelöst, mit



Camphersulfonsäure (60 mg, 0.26 mmol, 0.1 äq.) versetzt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel ( $^C$ Hex/EtOAc 15:1) gereinigt.

Ausbeute: 250 mg (0.95 mmol, 37%), gelbliches Öl,  $R_f = 0.35$  ( $^C$ Hex/EtOAc 6:1),  $C_{15}H_{20}O_4$ , (264.32), [264.1362].

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): (Diastereomer A)

$\delta$  [ppm] = 7.31–7.26 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-2, *H*-6), 6.91–6.87 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-3, *H*-5), 5.78 (ddd, 1H,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 7.7$  Hz,  $CH=CH_2$ ), 5.31–5.23 (m, 2H,  $CH=CH_2$ ), 4.54 (d, 1H,  $J = 11.5$  Hz,  $CH_{2A}$ , PMB), 4.28 (d, 1H,  $J = 11.5$  Hz,  $CH_{2B}$ , PMB), 3.95 (ddt, 1H,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 0.9$  Hz, *H*-3), 3.81 (s, 3H,  $CH_3$ , PMB), 3.63 (s, 3H,  $COOCH_3$ ), 2.64 (quint, 1H,  $J = 6.8$  Hz, *H*-2), 1.21 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $CH_3$ -2).

$^{13}C$ -NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ): (Diastereomer A)

$\delta$  [ppm] = 174.7 ( $COO$ ), 159.3 (*C*-4, PMB), 136.5 ( $CH=CH_2$ ), 130.6 (*C*-1, PMB), 129.6 (*C*-2, *C*-6, PMB), 118.8 ( $CH=CH_2$ ), 113.9 (*C*-3, *C*-5, PMB), 81.0 (*C*-3), 71.6 ( $CH_2$ , PMB), 55.4 ( $CH_3$ , PMB), 51.7 ( $COOCH_3$ ), 45.3 (*C*-2), 12.7 ( $CH_3$ -2).

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): (Diastereomer B)

$\delta$  [ppm] = 7.21–7.16 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-2, *H*-6), 6.88–6.83 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-3, *H*-5), 5.66 (ddd, 1H,  $J = 17.1$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 8.3$  Hz,  $CH=CH_2$ ), 5.37–5.25 (m, 2H,  $CH=CH_2$ ), 4.50 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz,  $CH_{2A}$ , PMB), 4.27 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz,  $CH_{2B}$ , PMB), 3.85–3.80 (m, 1H, *H*-3), 3.80 (s, 3H,  $CH_3$ , PMB), 3.68 (s, 3H,  $COOCH_3$ ), 2.64 (dq, 1H,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, *H*-2), 1.07 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $CH_3$ -2).

$^{13}C$ -NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ): (Diastereomer B)

$\delta$  [ppm] = 175.5 ( $COO$ ), 159.2 (*C*-4, PMB), 136.0 ( $CH=CH_2$ ), 130.5 (*C*-1, PMB), 129.4 (*C*-2, *C*-6, PMB), 120.1 ( $CH=CH_2$ ), 113.8 (*C*-3, *C*-5, PMB), 82.6 (*C*-3), 70.2 ( $CH_2$ , PMB), 55.4 ( $CH_3$ , PMB), 51.8 ( $COOCH_3$ ), 44.9 (*C*-2), 13.6 ( $CH_3$ -2).

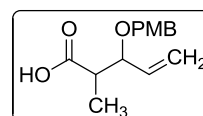
ESI-MS (pos.): = 287.1 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 287.1).

HR-ESI-MS (pos.): 287.1262 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 287.1259).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3073, 2998, 2951, 2909, 2837, 1736, 1612, 1512, 1245, 1173, 1071, 1034, 820.

### 6.5.5 3-(4-Methoxybenzyl)oxy-2-methyl-pent-4-ensäure ((±)-124)

Eine Lösung von 3-(4-Methoxybenzyl)oxy-2-methyl-pent-4-ensäuremethylester ((±)-122) (730 mg, 2.76 mmol, 1.0 äq.) in Acetonitril (35 mL) wird mit 1 M Kaliumhydroxid-Lösung (87 mL)



versetzt und 2.5 Tage unter Rückfluss erhitzt. Dann wird die Reaktionsmischung angesäuert (pH=3) und mit Ethylacetat ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1 + 1% HOAc) gereinigt.

Ausbeute:<sup>17</sup> 155 mg (0.62 mmol, 22%), gelbliches Öl,  $R_f = 0.21$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  + 1% HOAc 4:1),  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$ , (250.29), [250.1205].

#### $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.25–7.21 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6), 6.89–6.84 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, H-3, H-5), 5.79 (ddd, 1H,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 7.7$  Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.36–5.28 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.58 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz, CH<sub>2A</sub>, PMB), 4.32 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz, CH<sub>2B</sub>, PMB), 3.95 (ddt, 1H,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 0.9$  Hz, H-3), 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, PMB), 2.64 (qd, 1H,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 5.8$  Hz, H-2), 1.21 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>3-2</sub>).

#### $^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 179.2 (COO), 159.3 (C-4, PMB), 135.4 (CH=CH<sub>2</sub>), 130.0 (C-1, PMB), 129.5 (C-2, C-6, PMB), 119.7 (CH=CH<sub>2</sub>), 113.9 (C-3, C-5, PMB), 80.7 (C-3), 70.3 (CH<sub>2</sub>, PMB), 55.4 (CH<sub>3</sub>, PMB), 44.8 (C-2), 12.3 (CH<sub>3-2</sub>).

<sup>17</sup> Die analytischen Daten beziehen sich auf ein Diastereomer.

ESI-MS (pos.): = 273.0 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 273.1).

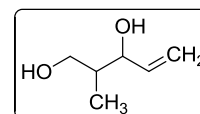
HR-ESI-MS (pos.): 273.1098 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 273.1103).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2939, 2866, 2839, 1703, 1612, 1514, 1247, 1173, 1063, 1032, 932, 821.

### 6.5.6 2-Methylpent-4-en-1,3-diol ((±)-125)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Crimmins*.<sup>[245]</sup>

Eine Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (1 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 10.3 mL, 10.3 mmol, 1.2 äq.) in absolutiertem Diethylether (10 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Dann wird 3-Hydroxy-2-methylpent-4-ensäuremethylester ((±)-**121**) (1.24 g, 8.57 mmol, 1.0 äq.) in absolutiertem Diethylether (10 mL) gelöst und langsam zugegeben. Nach 18 Stunden wird unter Eiskühlung vorsichtig Wasser (0.4 mL), Natriumhydroxid-Lösung (10wt%, 0.4 mL) und Wasser (1.2 mL) zugegeben und 1 Stunde gerührt. Die Suspension wird über Hyflo (Diethylether) filtriert. Das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.



Ausbeute: 995 mg (8.57 mmol, quant.), farblose Flüssigkeit,  $R_f = 0.10$  ( $^C$ Hex/EtOAc 2:1),  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$ , (116.16), [116.0837].

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 5.97–5.81 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.32–5.15 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.33–4.29/4.04–3.98 (m, 1H,  $\text{CH}-3$ ), 3.77–3.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2-1$ ), 2.92 (s, 2H,  $2 \times \text{OH}$ ), 2.02–1.90/1.84–1.71 (m, 1H,  $\text{CH}-2$ ), 0.87/0.86 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3-2$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[245]</sup>

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

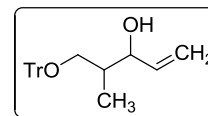
$\delta$  [ppm] = 139.8/138.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 116.4/115.8 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 79.1/75.9 ( $\text{CH}-3$ ), 67.5/66.3 ( $\text{CH}_2-1$ ), 40.0/39.7 ( $\text{CH}-2$ ), 13.6/11.3 ( $\text{CH}_3-2$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[340]</sup>

**6.5.7 Tritylgeschützter Alkohol ( $\pm$ )-126**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Liu*.<sup>[246]</sup>

Eine Lösung von 2-Methylpent-4-en-1,3-diol ( $\pm$ )-**125** (0.99 g, 8.52 mmol, 1.0 äq.) und Tritylchlorid (2.85 g, 10.2 mmol, 1.2 äq.) in Pyridin (30 mL) wird auf 60 °C erwärmt. Nach 5 Stunden wird Tritylchlorid (714 mg, 2.56 mmol, 0.3 äq.) nachgegeben und weitere 18 Stunden bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch an neutralem Aluminiumoxid (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 15:1) gereinigt.



Ausbeute: 3.05 g (8.52 mmol, quant.), farbloses Öl,  $R_f = 0.59$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 2:1),  $C_{25}H_{26}O_2$ , (358.47), [358.1933].

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 7.45–7.19 (m, 15H, 3  $\times$  Ph), 5.81–5.66 (m, 1H,  $CH=CH_2$ ), 5.18–4.99 (m, 2H,  $CH=CH_2$ ), 4.22–4.11 (m, 1H,  $CH-3$ ), 3.25–2.93 (m, 2H,  $CH_2-1$ ), 2.00–1.71 (m, 1H,  $CH-2$ ), 0.94/0.89 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $CH_3-2$ ).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 145.7/145.7 (3  $\times$   $C_q-1$ , Ph), 141.2/140.0 ( $CH=CH_2$ ), 129.9/129.8 (3  $\times$   $CH-3$ , 3  $\times$   $CH-5$ , Ph), 128.7 (3  $\times$   $CH-2$ , 3  $\times$   $CH-6$ , Ph), 128.0/128.0 (3  $\times$   $CH-4$ , Ph), 116.1/115.1 ( $CH=CH_2$ ), 87.8/87.7 ( $OCPH_3$ ), 75.7/74.8 ( $CH-3$ ), 66.7/66.6 ( $CH_2-1$ ), 40.9/40.8 ( $CH-2$ ), 13.4/12.6 ( $CH_3-2$ ).

ESI-MS (pos.): = 381.2 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 381.2).

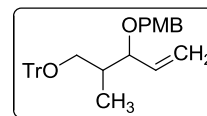
HR-ESI-MS (pos.): 381.1827 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 381.1831).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3461, 3086, 3059, 3023, 2966, 2927, 2877, 1490, 1448, 1066, 1032, 989, 924, 746, 698, 632.

**6.5.8 Trityl- und PMB-geschütztes Pentendiol ( $\pm$ )-127**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Horne*.<sup>[239]</sup>

Natriumhydrid (95%, 48 mg, 2.01 mmol, 3.0 äq.) wird vorgelegt und der in trockenem DMF (11 mL) gelöste, tritylgeschützte Alkohol



( $\pm$ )-**126** (239 mg, 0.67 mmol, 1.0 äq.) zugegeben. Nach 30 Minuten wird PMBCl (0.14 mL, 1.01 mmol, 1.5 äq.) und Tetrabutylammoniumiodid (373 mg, 1.01 mmol, 1.5 äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2.5 Tagen wird mit Wasser (12 mL) gequenchet und mit Diethylether (50 mL) extrahiert. Die Etherphase wird mit Wasser (20 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 15:1) gereinigt.

Ausbeute: 251 mg (0.52 mmol, 78%), gelbes Öl,  $R_f = 0.67$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1),  $C_{33}H_{34}O_3$ , (478.62), [478.2508].

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 7.43–7.20 (m, 15H, 3  $\times$  Ph), 7.13–7.06 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6, PMB), 6.85–6.80 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5, PMB), 5.73–5.56 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.24–5.11 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.46–4.42/4.20–4.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, PMB), 3.97–3.92 (m, 4H, CH-3, OCH<sub>3</sub>), 3.16–2.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 2.02–1.78 (m, 1H, CH-2), 0.93/0.88 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>-2).

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 160.6 (C<sub>q</sub>-4, PMB), 145.7 (3  $\times$  C<sub>q</sub>-1, Ph), 138.7/137.8 (CH=CH<sub>2</sub>), 131.9/131.8 (C<sub>q</sub>-1, PMB), 130.5 (CH-2, CH-6, PMB), 129.9 (3  $\times$  CH-3, 3  $\times$  CH-5, Ph), 128.7 (3  $\times$  CH-2, 3  $\times$  CH-6, Ph), 128.0 (3  $\times$  CH-4, Ph), 119.1/117.8 (CH=CH<sub>2</sub>), 114.6 (CH-3, CH-5, PMB), 87.6/87.5 (OCPh<sub>3</sub>), 82.7/81.9 (CH-3), 71.2/70.7 (CH<sub>2</sub>, PMB), 66.4/66.2 (CH<sub>2</sub>-1), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 40.3/39.7 (CH-2), 13.9/12.8 (CH<sub>3</sub>-2).

ESI-MS (pos.): = 501.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 501.2).

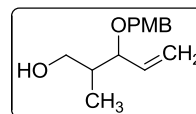
HR-ESI-MS (pos.): 501.2404 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 501.2406).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3085, 3058, 3033, 2960, 2930, 1613, 1513, 1246, 1065, 1032, 762, 746, 698, 632.

### 6.5.9 PMB-geschützter Alkohol ( $\pm$ )-128

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Evans*.<sup>[341]</sup>

Das Trityl- und PMB-geschützte Pentendiol ( $\pm$ )-127 (3.94 g, 8.08 mmol, 1.0 äq.) wird in einem Gemisch aus Diethylether und Methanol



(1:1, 200 mL) gelöst und mit Trifluoressigsäure (60  $\mu$ L, 0.81 mmol, 0.1 äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 Stunden wird Trifluoressigsäure (60  $\mu$ L, 0.81 mmol, 0.1 äq.) nachgegeben. Nach insgesamt 8 Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.39 g (5.88 mmol, 73%), gelbliches Öl,  $R_f = 0.20$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1), C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>, (236.31), [236.1412].

#### <sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 7.27–7.21 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6, PMB), 6.90–6.85 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5, PMB), 5.89–5.66 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.36–5.19 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.56 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz, CH<sub>2A</sub>, PMB), 4.27/4.26 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz, CH<sub>2B</sub>, PMB), 3.90–3.86/3.64–3.59 (m, 1H, CH-3), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68–3.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 2.42 (s<sub>br</sub>, 1H, OH), 2.06–1.81 (m, 1H, CH-2), 0.88/0.81 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>-2).

#### <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 159.4/159.3 (C<sub>q</sub>-4, PMB), 137.3/136.0 (CH=CH<sub>2</sub>), 130.4/130.1 (C<sub>q</sub>-1, PMB), 129.6/129.5 (CH-2, CH-6, PMB), 119.1/118.8 (CH=CH<sub>2</sub>), 114.0/113.9 (CH-3, CH-5, PMB), 86.2/83.2 (CH-3), 70.1/70.0 (CH<sub>2</sub>, PMB), 67.5/65.9 (CH<sub>2</sub>-1), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 39.7/39.6 (CH-2), 13.8/12.2 (CH<sub>3</sub>-2).

ESI-MS (pos.): = 259.1 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 259.1).

HR-ESI-MS (pos.): 259.1309 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 259.1310).

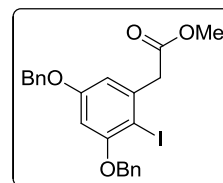
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3404, 3036, 2962, 2935, 2877, 1612, 1513, 1245, 1174, 1032, 996, 929, 820.

## 6.6 Versuche zu 3.2.1: Darstellung des Iodalkins ( $\pm$ )-139

### 6.6.1 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-iod-phenyl)essigsäuremethylester (133)

Nach einer modifizierten Vorschrift von Ehrlich.<sup>[64]</sup>

Eine Lösung von 3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessigsäuremethylester (4.90 g, 13.5 mmol, 1.0 äq.) und *N*-Iodsuccinimid (3.04 g, 13.5 mmol, 1.0 äq.) in trockenem Acetonitril (100 mL) wird auf 0 °C gekühlt und



mit Trifluoressigsäure (1.56 mL, 20.3 mmol, 1.5 äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden gerührt, wobei die Temperatur langsam auf Raumtemperatur erhöht wird. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4.72 g (9.66 mmol, 72%), Ausbeute (Lit.)<sup>[64]</sup>: 90%, farbloser Feststoff, Schmelzbereich: 101.0–102.0 °C (Methanol), Schmelzbereich (Lit.)<sup>[64]</sup>: 102–103 °C (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1),  $R_f = 0.28$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1), C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>IO<sub>4</sub>, (488.31), [488.0485].

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

$\delta$  [ppm] = 7.52–7.30 (m, 10H, 2  $\times$  Ph), 6.63 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz, *H*-4), 6.48 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz, *H*-6), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 5.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 3.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[64]</sup>

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 171.1 (COO), 160.1, 158.3 (*C*-3, *C*-5), 139.8 (*C*-1), 136.5 (*C*-1, Bn), 136.5 (*C*-1, Bn), 128.8 (*C*-3, *C*-5, Bn), 128.7 (*C*-3, *C*-5, Bn), 128.3 (*C*-4, Bn), 128.0 (*C*-4, Bn), 127.7 (*C*-2, *C*-6, Bn), 127.1 (*C*-2, *C*-6, Bn), 109.2 (*C*-6), 100.0 (*C*-4), 83.6 (*C*-2), 71.2 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.4 (CH<sub>2</sub>, Bn), 52.3 (OCH<sub>3</sub>), 46.8 (CH<sub>2</sub>).

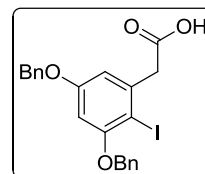
Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[64]</sup>

EA: gef.: C: 56.62% H: 4.32%  
ber.: C: 56.57% H: 4.33%

**6.6.2 3,5-Bis(benzyloxy)-2-iod-phenylelessigsäure (134)**

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Ehrlich*.<sup>[64]</sup>

3,5-Bis(benzyloxy)-2-iod-phenylelessigsäuremethylester (862 mg, 1.77 mmol, 1.0 äq.) wird unter Lichtausschluss mit 2 M methanolischer Natriumhydroxid-Lösung (50 mL) versetzt und unter Rückfluss erhitzt.



Nach 4 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 2 N Salzsäure (50 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 839 mg (1.77 mmol, quant.), Ausbeute (Lit.)<sup>[64]</sup>: quant, farbloser Feststoff, Schmelzbereich: 128.0–130.0 °C (EtOAc), Schmelzbereich (Lit.)<sup>[64]</sup>: 168.5–168.7 °C (unter Zersetzung, EtOAc),  $R_f = 0.64$  (EtOAc/HOAc 100:1),  $C_{22}H_{19}IO_4$ , (474.29), [474.0328].

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.53–7.30 (m, 10H, 2 × Ph), 6.78 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz,  $H-4$ ), 6.71 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz,  $H-6$ ), 5.19 (s, 2H,  $CH_2$ , Bn), 5.09 (s, 2H,  $CH_2$ , Bn), 3.74 (s, 2H,  $CH_2$ ), 3.74 (s, 3H,  $OCH_3$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[64]</sup>

$^{13}C$ -NMR (75.5 MHz, DMSO- $d_6$ ):

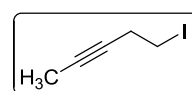
$\delta$  [ppm] = 171.3 (COO), 159.4, 157.5 ( $C-3$ ,  $C-5$ ), 140.4 ( $C-1$ ), 136.8 ( $C-1$ , Bn), 136.7 ( $C-1$ , Bn), 128.5 (2 ×  $C-3$ , 2 ×  $C-5$ , Bn), 128.0 ( $C-4$ , Bn), 127.9 ( $C-2$ ,  $C-6$ , Bn), 127.8 ( $C-4$ , Bn), 127.2 ( $C-2$ ,  $C-6$ , Bn), 110.1 ( $C-6$ ), 99.4 ( $C-4$ ), 83.6 ( $C-2$ ), 70.3 ( $CH_2$ , Bn), 69.6 ( $CH_2$ , Bn), 46.1 ( $CH_2$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[64]</sup>

**6.6.3 5-Iodpent-2-in (135)**

Nach einer Synthesevorschrift von *Fürstner*.<sup>[251]</sup>

3-Pentin-1-ol (4.99 g, 59.3 mmol, 1.0 äq.) wird in absolutiertem



Diethylether (150 mL) und trockenem Acetonitril (33 mL) gelöst. Dann werden Triphenylphosphin (18.67 g, 71.2 mmol, 1.2 äq.), Imidazol (4.85 g, 71.2 mmol, 1.2 äq.)

und Iod (18.07 g, 71.2 mmol, 1.2 äq.) nacheinander zugegeben. Nach 2.5 Stunden wird die Reaktionsmischung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (150 mL) und mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird zweimal über Kieselgel (Pentan) filtriert und das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 11.00 g (56.7 mmol, 96%), Ausbeute (Lit.)<sup>[251]</sup>: quant., leicht gelbliche Flüssigkeit,  $R_f = 0.85$  ( $^C$ Hex/EtOAc),  $C_5H_7I$ , (194.01), [193.9592].

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 3.19 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz,  $CH_2I$ ), 2.71 (tq, 2H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 2.5$  Hz,  $CH_2CH_2I$ ), 1.77 (t, 3H,  $J = 2.5$  Hz,  $CH_3$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[251]</sup>

$^{13}C$ -NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):

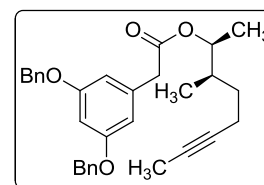
$\delta$  [ppm] = 78.0 (C-3), 77.9 (C-4), 24.2 (C-1), 3.7 (C-2), 2.7 (C-5).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[251]</sup>

#### 6.6.4 (3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)essigsäure-(3-methyloct-6-in-2-yl)ester (( $\pm$ )-138)

Angelehnt an Synthesevorschriften von *Negishi*,<sup>[252]</sup> *Hedenström*<sup>[253]</sup> und *Elzner*<sup>[77]</sup>.

Eine Lösung von 5-Iodpent-2-in (**135**) (1.30 g, 6.70 mmol, 1.0 äq.) in absolutiertem und entgastem Diethylether wird auf  $-78$  °C



gekühlt. Dann wird *tert*-Butyllithium (1.7 M in Pentan, 8.3 mL, 14.1 mmol, 2.1 äq.) zugegeben. Es wird 1 Stunde bei  $-78$  °C, dann 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Eine Suspension von Kupfer(I)cyanid (461 mg, 5.15 mmol, 1.0 äq.) in absolutiertem und entgastem THF (15 mL) wird auf  $-78$  °C gekühlt. Methyllithium (1.6 M in Diethylether, 3.2 mL, 5.15 mmol, 1.0 äq.) wird zugegeben und 20 Minuten gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf  $0$  °C erwärmt. Die hergestellte Lithiumverbindung wird bei  $-78$  °C hinzugefügt. Nach 10 Minuten wird die Reaktionsmischung auf  $0$  °C erwärmt und weitere 10 Minuten gerührt. Anschließend wird sie auf  $-78$  °C abgekühlt und *cis*-2,3-Epoxybutan (**76**) (371 mg, 5.15 mmol, 1.0 äq.) zugegeben. Es wird 15 Stunden gerührt,

wobei die Reaktionsmischung langsam Raumtemperatur erreicht. Dann wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (50 mL) gequench und 1 Stunde gerührt. Die wässrige Phase wird abgenommen. Die organische Phase wird erneut mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (50 mL) versetzt und 1 Stunde gerührt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Diethylether ( $3 \times 75$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^C$ Hex/EtOAc 8:1) gereinigt.

Das so erhaltene Produkt (189 mg) wird mit 3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessigsäure (**83**) (472 mg, 13.6 mmol, 1.0 äq.) und DMAP (17 mg, 0.14 mmol, 0.1 äq.) versetzt, in absolutiertem Dichlormethan (30 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wird *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (335 mg, 1.63 mmol, 1.2 äq.) in absolutiertem Dichlormethan (5 mL) gelöst und zugegeben. Nach 15 Stunden wird Wasser (0.2 mL) hinzugefügt und 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel (Dichlormethan) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^C$ Hex/EtOAc 30:1) gereinigt.

Ausbeute: 148 mg (0.31 mmol, 6%), farbloses Öl,  $R_f = 0.20$  ( $^C$ Hex/EtOAc 15:1),  $C_{31}H_{34}O_4$ , (470.60), [470.2457].

$^1$ H-NMR, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.47–7.33 (m, 10H,  $2 \times$  Ph), 6.60 (d, 2H,  $J = 2.2$  Hz, *H*-2, *H*-6), 6.58 (t, 1H,  $J = 2.2$  Hz, *H*-4), 5.06 (s, 4H,  $2 \times CH_2$ , Bn), 4.87 (quint, 1H,  $J = 6.3$  Hz, OCH), 3.57 (s, 2H,  $CH_2COO$ ), 2.30–2.19 (m, 1H,  $CH_{2A-5}$ ), 2.16–2.05 (m, 1H,  $CH_{2B-5}$ ), 1.86–1.77 (m, 1H, *CH*-3), 1.78 (t, 3H,  $J = 2.6$  Hz,  $CH_3$ -8), 1.69–1.61 (m, 1H,  $CH_{2A-4}$ ), 1.34–1.25 (m, 1H,  $CH_{2B-4}$ ), 1.19 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $CH_3$ -1), 0.90 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $CH_3$ -3).

$^{13}$ C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 170.9 ( $COO$ ), 160.0 ( $C_{q-3}$ ,  $C_{q-5}$ ), 136.9 ( $2 \times C_{q-1}$ , Bn), 136.5 ( $C_{q-1}$ ), 128.6 ( $2 \times CH$ -3,  $2 \times CH$ -5, Bn), 128.0 ( $2 \times CH$ -4, Bn), 127.6 ( $2 \times CH$ -2,  $2 \times CH$ -6, Bn), 108.5 ( $CH$ -2,  $CH$ -6), 100.9 ( $CH$ -4), 78.8 ( $C_{q-6}$ ), 75.8 ( $C_{q-7}$ ), 74.7 ( $CHO$ ), 70.1 ( $2 \times CH_2$ , Bn), 42.1 ( $CH_2COO$ ), 36.6 ( $CH$ -3), 31.6 ( $CH_2$ -4), 16.6 ( $CH_2$ -5), 16.3 ( $CH_3$ -1), 14.5 ( $CH_3$ -3), 3.5 ( $CH_3$ -8).

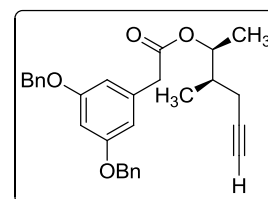
ESI-MS (pos.): 471.2 ( $[M+H]^+$ , ber.: 471.3), 493.2 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 493.2).

HR-ESI-MS (pos.): 471.2530 ( $[M+H]^+$ , ber.: 471.2535).

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3090, 3065, 3033, 2976, 2920, 2876, 2250, 1728, 1595, 1498, 1453, 1292, 1160, 1059, 734, 698.

### 6.6.5 3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessigsäure-(3-methylhex-5-in-2-yl)ester (( $\pm$ )-137)

Die Titelverbindung wurde als Nebenprodukt bei der unter 6.6.4 angegebenen Vorschrift isoliert.



Ausbeute: 209 mg, (0.47 mmol, 9%), farbloses Öl,  $R_f = 0.19$  ( $^C$ Hex/EtOAc 15:1),  $C_{29}H_{30}O_4$ , (442.55), [442.2144].

#### $^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.46–7.32 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.59–6.56 (m, 3H,  $H-2$ ,  $H-4$ ,  $H-6$ ), 5.05 (s, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 4.87 (quint, 1H,  $J = 6.5$  Hz, OCH), 3.56 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.25 (ddd, 1H,  $J = 16.7$  Hz,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 2.7$  Hz,  $\text{CH}_{2A-4}$ ), 2.07 (ddd, 1H,  $J = 16.7$  Hz,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 2.7$  Hz,  $\text{CH}_{2B-4}$ ), 1.98 (t, 1H,  $J = 2.7$  Hz, CH-6), 1.94–1.85 (m, 1H, CH-3), 1.21 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_3-1$ ), 1.02 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3-3$ ).

#### $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 170.8 (COO), 160.1 ( $C_{q-3}$ ,  $C_{q-5}$ ), 136.9 ( $2 \times C_{q-1}$ , Bn), 136.4 ( $C_{q-1}$ ), 128.7 ( $2 \times \text{CH-3}$ ,  $2 \times \text{CH-5}$ , Bn), 128.1 ( $2 \times \text{CH-4}$ , Bn), 127.6 ( $2 \times \text{CH-2}$ ,  $2 \times \text{CH-6}$ , Bn), 108.5 (CH-2, CH-6), 101.0 (CH-4), 82.4 ( $C_{q-5}$ ), 73.9 (CHO), 70.1 ( $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 69.8 ( $C_{q-6}$ ), 42.1 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 37.2 (CH-3), 21.9 ( $\text{CH}_2-4$ ), 17.1 ( $\text{CH}_3-1$ ), 15.3 ( $\text{CH}_3-3$ ).

ESI-MS (pos.): 443.2 ( $[M+H]^+$ , ber.: 443.2), 465.2 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 465.2).

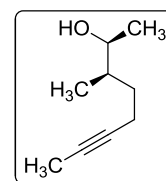
HR-ESI-MS (pos.): 465.2049 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 465.2042).

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3302, 3090, 3066, 3033, 2979, 2935, 2877, 2251, 1729, 1595, 1498, 1453, 1292, 1160, 1058, 734, 699.

**6.6.6 3-Methyloct-6-in-2-ol ((±)-132)**

Angelehnt an modifizierte Synthesevorschriften von *Negishi*<sup>[252]</sup> und *Elzner*<sup>[77]</sup>.

Eine Lösung von 5-Iodpent-3-in (6.25 g, 32.2 mmol, 1.0 äq.) in absolutiertem und entgastem Diethylether (50 mL) wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und *tert*-Butyllithium (1.9 M in Pentan, 34.7 mL, 66.0 mmol, 2.05 äq.) zugegeben. Es wird 30 Minuten gerührt, dann auf  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und 10 Minuten gerührt.



Eine Suspension von Kupfer(I)iodid (1.06 g, 5.55 mmol, 0.2 äq.) in absolutiertem und entgastem Diethylether (25 mL) wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dann wird die Lithiumverbindung (1.2 äq.) zugegeben. Nach 40 Minuten wird *cis*-2,3-Epoxybutan (2.00 g, 27.7 mmol, 1.0 äq.) zugegeben, 8 Stunden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 2.5 Tagen wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (125 mL) zugegeben und 1 Stunde gerührt. Es wird mit Diethylether ( $3 \times 100\text{ mL}$ ) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.72 g (12.2 mmol, 44%), gelbes Öl,  $R_f = 0.11$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  8:1),  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ , (140.22), [140.1201].<sup>18</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 3.74–3.64 (m, 1H, *H*-2), 2.32–2.04 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -5), 1.77 (t, 3H,  $J = 2.5\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ -8), 1.73–1.60 (m, 1H, *H*-3), 1.37–1.22 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -4), 1.14 (d, 3H,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ -1), 0.88 (d, 3H,  $J = 6.7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ -3).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 79.2 (*C*-6), 75.8 (*C*-7), 71.6 (*C*-2), 39.3 (*C*-3), 32.0 (*C*-4), 19.6 (*C*-1), 16.6 (*C*-5), 14.4 ( $\text{CH}_3$ -3), 3.6 (*C*-8).

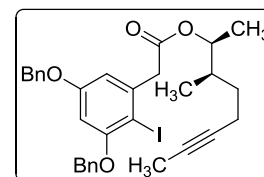
IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3372, 2970, 2922, 2877, 1456, 1379, 1094, 1059, 1005.

<sup>18</sup> Massenspektrometrische Untersuchungen schlugen vermutlich aufgrund von Ionisationsproblemen fehl.

### 6.6.7 3,5-Bis(benzyloxy)-2-iodphenyllessigsäure-(3-methyloct-6-in-2-yl)ester ( $\pm$ )-139

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77,132]</sup>

3,5-Bis(benzyloxy)-2-iodphenyllessigsäure (**134**) (1.59 g, 3.35 mmol, 1.0 äq.), 3-Methyloct-6-in-2-ol ( $\pm$ )-**132**) (517 mg, 3.69 mmol, 1.1 äq.) und DMAP (42 mg, 0.34 mmol, 0.1 äq.) werden in



absoluiertem Dichlormethan (100 mL) gelöst und unter Lichtausschluss auf  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dann wird *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (0.83 g, 4.02 mmol, 1.2 äq.) in absoluiertem Dichlormethan (15 mL) gelöst und zugegeben. Nach 3 Stunden wird Wasser (0.2 mL) zugegeben und 20 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel (Dichlormethan) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 15:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.73 g (2.90 mmol, 86%), farbloser Feststoff, Schmelzbereich:  $64\text{--}65\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 15:1),  $R_f = 0.53$  ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 4:1),  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{IO}_4$ , (596.50), [596.1424].

#### $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.51–7.30 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.65 (d, 1H,  $J = 2.6\text{ Hz}$ ,  $H-4$ ), 6.48 (d, 1H,  $J = 2.6\text{ Hz}$ ,  $H-6$ ), 5.10 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 5.03 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 4.88 (quint, 1H,  $J = 6.3\text{ Hz}$ , OCH), 3.86 (d, 1H,  $J = 16.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{COO}$ ), 3.81 (d, 1H,  $J = 16.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{COO}$ ), 2.21–2.15 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-5$ ), 2.13–2.04 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-5$ ), 1.84–1.77 (m, 1H,  $\text{CH}-3$ ), 1.76 (t, 3H,  $J = 2.5\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3-8$ ), 1.69–1.60 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-4$ ), 1.36–1.25 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-4$ ), 1.20 (d, 3H,  $J = 6.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3-1$ ), 0.88 (d, 3H,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3-3$ ).

#### $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 170.2 (COO), 160.0 ( $\text{C}_{\text{q}}-3$ ), 158.2 ( $\text{C}_{\text{q}}-5$ ), 140.1 ( $\text{C}_{\text{q}}-1$ ), 136.6 ( $\text{C}_{\text{q}}-1$ , Bn), 136.5 ( $\text{C}_{\text{q}}-1$ , Bn), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.3 (CH-4, Bn), 128.0 (CH-4, Bn), 127.7 (CH-2, CH-6, Bn), 127.1 (CH-2, CH-6, Bn), 109.2 (CH-6), 100.0 (CH-4), 83.7 ( $\text{C}_{\text{q}}-2$ ), 79.0 ( $\text{C}_{\text{q}}-6$ ), 75.8 ( $\text{C}_{\text{q}}-7$ ), 75.0 (CHO), 71.2 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.4 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 47.3 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 36.7 (CH-3), 31.7 ( $\text{CH}_2-4$ ), 16.6 ( $\text{CH}_2-5$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3-1$ ), 14.7 ( $\text{CH}_3-3$ ), 3.6 ( $\text{CH}_3-8$ ).

ESI-MS (pos.): 614.1 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , ber.: 614.2).

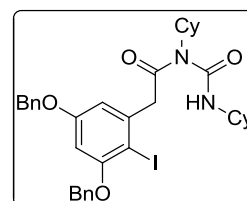
HR-ESI-MS (pos.): 619.1326 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 619.1321).

EA: gef.: C: 62.27% H: 5.71%  
 ber.: C: 62.42% H: 5.58%

IR (Film, NaCl):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3065, 3033, 2923, 2874, 2249, 1730, 1583, 1498, 1453, 1428, 1315, 1169, 1072, 735.

### 6.6.8 *N*-Acylharnstoff 140

3,5-Bis(benzyloxy)-2-iodphenyllessigsäure (**134**) (806 mg, 1.70 mmol, 1.0 äq.), 3-Methyloct-6-in-2-ol ((±)-**132**) (270 mg, 1.93 mmol, 1.1 äq.) und DMAP (21 mg, 0.17 mmol, 0.1 äq.) werden in



absolutiertem Dichlormethan (30 mL) gelöst. Dann wird *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (421 mg, 2.04 mmol, 1.2 äq.) in absolutiertem Dichlormethan (5 mL) gelöst und zugegeben. Es wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Wasser (0.1 mL) zugegeben und 1 weitere Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel (Dichlormethan) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 15:1  $\rightarrow$  4:1) gereinigt.

Ausbeute: 565 mg (0.83 mmol, 49%), farbloses Öl,  $R_f = 0.35$  ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 4:1),  $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{IN}_2\text{O}_4$ , (680.62), [680.2111].

$^1\text{H}$ -NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.50–7.30 (m, 10H, 2  $\times$  Ph), 6.61 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, *H*-6), 6.48 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz, *H*-4), 5.09 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 5.02 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 3.96 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.93–3.83 (m, 1H, *CH*-1, N-Cy), 3.75–3.64 (m, 1H, *CH*-1, NH-Cy), 2.04–1.98 (m, 2H,  $\text{CH}_A$ -2,  $\text{CH}_A$ -6, N-Cy), 1.98–1.92 (m, 2H,  $\text{CH}_A$ -2,  $\text{CH}_A$ -6, NH-Cy), 1.84–1.76 (m, 4H,  $\text{CH}_B$ -2,  $\text{CH}_B$ -6,  $\text{CH}_A$ -3,  $\text{CH}_A$ -5, N-Cy), 1.74–1.67 (m, 2H,  $\text{CH}_A$ -3,  $\text{CH}_A$ -5, NH-Cy), 1.64–1.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -4, N-Cy), 1.44–1.31 (m, 2H,  $\text{CH}_B$ -3,  $\text{CH}_B$ -5, NH-Cy), 1.31–1.23 (m, 2H,  $\text{CH}_B$ -3,  $\text{CH}_B$ -5, N-Cy), 1.22–1.13 (m, 4H,  $\text{CH}_B$ -2,  $\text{CH}_B$ -6,  $\text{CH}_2$ -4, NH-Cy).

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 171.2 (CON), 160.1 ( $\text{C}_q$ -5), 158.2 ( $\text{C}_q$ -3), 153.9 (NCON), 140.4 ( $\text{C}_q$ -1), 136.5 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 136.4 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 128.7 ( $\text{CH}$ -3,  $\text{CH}$ -5, Bn), 128.6 ( $\text{CH}$ -3,  $\text{CH}$ -5, Bn), 128.2

(CH-4, Bn), 127.9 (CH-4, Bn), 127.6 (CH-2, CH-6, Bn), 127.0 (CH-2, CH-6, Bn), 108.8 (CH-6), 99.9 (CH-4), 83.5 ( $C_q$ -2), 71.1 ( $CH_2$ , Bn), 70.3 ( $CH_2$ , Bn), 57.2 (CH-1, N-Cy), 49.8 (CH-1, NH-Cy), 48.8 ( $CH_2CO$ ), 32.8 ( $CH_2$ -2,  $CH_2$ -6, NH-Cy), 30.9 ( $CH_2$ -2,  $CH_2$ -6, N-Cy), 26.4 ( $CH_2$ -3,  $CH_2$ -5, N-Cy), 25.6 ( $CH_2$ -4, NH-Cy), 25.4 ( $CH_2$ -4, N-Cy), 24.8 ( $CH_2$ -3,  $CH_2$ -5, NH-Cy).

ESI-MS (pos.): 681.2 ( $[M+H]^+$ , ber.: 681.2).

HR-ESI-MS (pos.): 703.2007 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 703.2009).

EA: gef.: C: 61.88% H: 6.13% N: 4.02%  
ber.: C: 61.76% H: 6.07% N: 4.12%

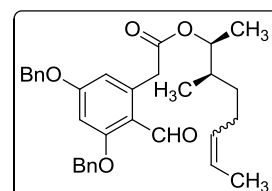
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3296, 3034, 2931, 2855, 1699, 1646, 1578, 1498, 1324, 1265, 1219, 1163, 1071.

## 6.7 Versuche zu 3.2.2: Hydrostannylierungs-Versuche am Iodalkin ( $\pm$ )-139

### 6.7.1 Alken ( $\pm$ )-299

Orientiert an einer Synthesevorschrift von Miyake.<sup>[265]</sup>

Das Alkin ( $\pm$ )-142 (70 mg, 0.14 mmol, 1.0 äq.) wird mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (**294**) (16 mg, 14  $\mu$ mol, 0.1 äq.) versetzt und in absolutiertem und entgastem THF (10



mL) gelöst. Dann wird Tributylzinnhydrid (45  $\mu$ L, 0.17 mmol, 1.2 äq.) in THF (5 mL) gelöst und über 10 Minuten langsam zugetropft. Nach 1.5 Stunden wird die Reaktionsmischung unter Rückfluss erhitzt. Nach weiteren 3.5 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel ( $^C$ Hex/EtOAc 8:1) gereinigt.

Ausbeute: 8.1 mg (16  $\mu$ mol, 12%), farbloses Öl,  $R_f$  = 0.44 ( $^C$ Hex/EtOAc 4:1),  $C_{32}H_{36}O_5$ , (500.63), [500.2563].

$^1H$ -NMR, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 10.52 (s, 1H, CHO), 7.42–7.32 (m, 10H, 2  $\times$  Ph), 6.57 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz, H-4), 6.45 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz, H-6), 5.47–5.39 (m, 1H, H-7 $^c$ ), 5.38–5.31 (m, 1H, H-6 $^c$ ), 5.11 (s,

2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 4.85 (quint, 1H, *J* = 6.3 Hz, OCH-2'), 3.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.14–1.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-5'), 1.75–1.68 (m, 1H, CH-3'), 1.59 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>-8'), 1.51–1.41 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-4'), 1.18 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub>-1'), 1.16–1.10 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>-4'), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>-3').

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 190.1 (CHO), 170.8 (COO), 164.5 (C<sub>q</sub>-3), 163.8 (C<sub>q</sub>-5), 139.8 (C<sub>q</sub>-1), 136.0 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 136.0 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 130.7 (CH-6'), 128.9 (CH-3, CH-5, Bn), 128.9 (CH-3, CH-5, Bn), 128.5 (CH-4, Bn), 128.4 (CH-4, Bn), 127.7 (CH-2, CH-6, Bn), 127.4 (CH-2, CH-6, Bn), 124.0 (CH-7'), 117.7 (C<sub>q</sub>-2), 111.1 (CH-6), 99.3 (CH-4), 74.8 (CHO-2'), 70.9 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.4 (CH<sub>2</sub>, Bn), 41.1 (CH<sub>2</sub>COO), 37.0 (CH-3'), 32.4 (CH<sub>2</sub>-4'), 24.5 (CH<sub>2</sub>-5'), 16.0 (CH<sub>3</sub>-1'), 14.7 (CH<sub>3</sub>-3'), 12.9 (CH<sub>3</sub>-8').

ESI-MS (pos.): 501.3 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 501.3), 523.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 523.3).

HR-ESI-MS (pos.): 501.2659 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 501.2641).

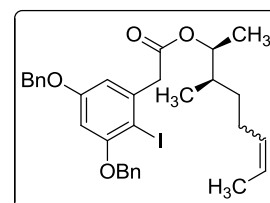
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3065, 3011, 2958, 2927, 2872, 1728, 1675, 1601, 1575, 1498, 1318, 1293, 1259, 1155.

## 6.8 Versuche zu 3.2.3: Hydroborierungsversuche am Iodalkin (±)-139

### 6.8.1 3,5-Bis(benzyloxy)-2-iodphenyllessigsäure-(3-methyloct-6-en-2-yl)ester ((±)-144)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von Brown.<sup>[266]</sup>

In einem Mikrowellenröhrchen wird das Iodalkin (±)-139 (90 mg, 0.15 mmol, 1.0 äq.) mit 9-BBN (0.5 M in THF, 0.46 mL, 0.23 mmol, 1.5 äq.) versetzt und die Reaktion in der Mikrowelle (80



°C, 150 W, 30 min) durchgeführt. Danach wird die Reaktionsmischung mit Wasser (10 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (C<sub>6</sub>Hex/EtOAc 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 14 mg (22.9 mmol, 15%), gelbes Öl,  $R_f = 0.44$  ( $^C$ Hex/EtOAc 10:1),  $C_{31}H_{35}IO_4$ , (598.51), [598.1580].

$^1$ H-NMR, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.50–7.48 (m, 2H, *H*-2, *H*-6, Bn-3), 7.41–7.30 (m, 8H, Ph, Bn-5 + *H*-3, *H*-4, *H*-5, Bn-3), 6.63 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz, *H*-6), 6.46 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz, *H*-4), 5.46–5.38 (m, 1H, *H*-7'), 5.37–5.27 (m, 1H, *H*-6'), 5.10 (s, 2H,  $CH_2$ , Bn-3), 5.01 (s, 2H,  $CH_2$ , Bn-5), 4.89–4.82 (m, 1H,  $OCH$ -2'), 3.84 (d, 1H,  $J = 16.3$  Hz,  $CH_{2A}COO$ ), 3.80 (d, 1H,  $J = 16.3$  Hz,  $CH_{2B}COO$ ), 2.10–1.93 (m, 2H,  $CH_2$ -5'), 1.74–1.65 (m, 1H,  $CH$ -3'), 1.60–1.56 (m, 3H,  $CH_3$ -8'), 1.48–1.39 (m, 1H,  $CH_{2A}$ -4'), 1.17 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $CH_3$ -1'), 1.16–1.08 (m, 1H,  $CH_{2B}$ -4'), 0.88 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $CH_3$ -3').

$^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 170.2 (COO), 160.1 ( $C_q$ -5), 158.3 ( $C_q$ -3), 140.2 ( $C_q$ -1), 136.6 ( $C_q$ -1, Bn), 136.5 ( $C_q$ -1, Bn), 130.5 ( $CH$ -6'), 128.8 ( $CH$ -3,  $CH$ -5, Bn), 128.7 ( $CH$ -3,  $CH$ -5, Bn), 128.3 ( $CH$ -4, Bn), 128.0 ( $CH$ -4, Bn), 127.7 ( $CH$ -2,  $CH$ -6, Bn-5), 127.1 ( $CH$ -2,  $CH$ -6, Bn-3), 124.1 ( $CH$ -7'), 109.2 ( $CH$ -6), 100.0 ( $CH$ -4), 83.7 ( $C_q$ -2), 75.2 (CHO-2'), 71.2 ( $CH_2$ , Bn-3), 70.4 ( $CH_2$ , Bn-5), 47.3 ( $CH_2COO$ ), 37.0 ( $CH$ -3'), 32.4 ( $CH_2$ -4'), 24.5 ( $CH_2$ -5'), 16.1 ( $CH_3$ -1'), 14.8 ( $CH_3$ -3'), 12.9 ( $CH_3$ -8').

ESI-MS (pos.): 599.2 ( $[M+H]^+$ , ber.: 599.2), 621.2 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 621.2).

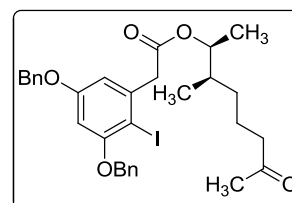
HR-ESI-MS (pos.): 621.1491 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 621.1478).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3065, 3032, 2927, 1729, 1582, 1498, 1452, 1314, 1169, 1071, 736, 697.

### 6.8.2 3,5-Bis(benzyloxy)-2-iodophenyllessigsäure-(3-methyloctan-7-on-2-yl)ester (( $\pm$ )-145)

Die Titelverbindung wurde als weiteres Produkt bei der unter 6.8.1 angegebenen Vorschrift isoliert.

Ausbeute: 12 mg (19.7 mmol, 13%), gelbes Öl,  $R_f = 0.11$  ( $^C$ Hex/EtOAc 10:1),  $C_{31}H_{35}IO_5$ , (614.51), [614.1529].



$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.50–7.48 (m, 2H, *H*-2, *H*-6, Bn-3), 7.42–7.30 (m, 8H, Ph, Bn-5 + *H*-3, *H*-4, *H*-5, Bn-3), 6.64 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz, *H*-6), 6.47 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz, *H*-4), 5.10 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn-3), 5.02 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn-5), 4.83 (quint, 1H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{OCH-2}'$ ), 3.84 (d, 1H,  $J = 16.2$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{COO}$ ), 3.79 (d, 1H,  $J = 16.2$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{COO}$ ), 2.37 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-6}'$ ), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-8}'$ ), 1.72–1.64 (m, 1H,  $\text{CH-3}'$ ), 1.64–1.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-5}'$ ), 1.39–1.30 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-4}'$ ), 1.17 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-1}'$ ), 1.12–1.03 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{-4}'$ ), 0.86 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-3}'$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 209.0 (CO), 170.2 (COO), 160.1 ( $\text{C}_q\text{-5}$ ), 158.2 ( $\text{C}_q\text{-3}$ ), 140.2 ( $\text{C}_q\text{-1}$ ), 136.6 ( $\text{C}_q\text{-1}$ , Bn), 136.5 ( $\text{C}_q\text{-1}$ , Bn), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.3 (CH-4, Bn), 128.0 (CH-4, Bn), 127.7 (CH-2, CH-6, Bn-5), 127.1 (CH-2, CH-6, Bn-3), 109.3 (CH-6), 100.0 (CH-4), 83.7 ( $\text{C}_q\text{-2}$ ), 75.0 (CHO-2'), 71.2 ( $\text{CH}_2$ , Bn-3), 70.4 ( $\text{CH}_2$ , Bn-5), 47.3 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 43.9 ( $\text{CH}_2\text{-6}'$ ), 37.3 (CH-3'), 32.1 ( $\text{CH}_2\text{-4}'$ ), 30.1 ( $\text{CH}_3\text{-8}'$ ), 21.3 ( $\text{CH}_2\text{-5}'$ ), 16.2 ( $\text{CH}_3\text{-1}'$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3\text{-3}'$ ).

ESI-MS (pos.): 632.2 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , ber.: 632.2).

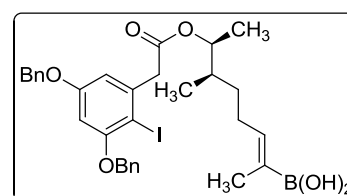
HR-ESI-MS (pos.): 637.1403 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 637.1427).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3065, 3032, 2927, 2873, 1716, 1580, 1498, 1313, 1166, 1085, 1071, 736, 697.

**6.8.3 Vinylboronsäure ((±)-146a)**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Kabalka*.<sup>[268]</sup>

In einem Mikrowellenröhrchen wird das Iodalkin (±)-**139** (50 mg, 84  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq) mit Catecholboran (1 M in THF, 0.13 mL, 126  $\mu\text{mol}$ , 1.5 äq.) versetzt. Die Reaktion wird in



der Mikrowelle (80 °C, 150 W, 2 h) durchgeführt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und eine analytische Probe des Rohproduktes mittels HPLC (ACE5  $\text{C}_{18}$ -PPF,  $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$  40:60, Flussrate: 56.3  $\text{mL min}^{-1}$ ,  $R_{\text{t1}} = 17.7$  min) gereinigt.

Farbloses Öl,  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{BIO}_6$ , (642.33), [642.1650].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY, NOESY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.50–7.29 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.68–6.63 (m, 1H,  $H-6'$ ), 6.62 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz,  $H-6$ ), 6.45 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz,  $H-4$ ), 5.07 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn-3), 4.99 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn-5), 4.91–4.87 (m, 1H,  $\text{OCH}-2'$ ), 3.84–3.78 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.26–2.17 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-5'$ ), 2.16–2.10 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-5'$ ), 1.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3-8'$ ), 1.72–1.69 (m, 1H,  $\text{CH}-3'$ ), 1.57–1.50 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-4'$ ), 1.24–1.20 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-4'$ ), 1.17 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_3-1'$ ), 0.90 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3-3'$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 170.2 (COO), 160.0 ( $\text{C}_q-5$ ), 158.2 ( $\text{C}_q-3$ ), 149.0 ( $\text{CH}-6'$ ), 140.1 ( $\text{C}_q-1$ ), 136.5 ( $\text{C}_q-1$ , Bn), 136.5 ( $\text{C}_q-1$ , Bn), 129.5 ( $\text{C}_q-7'$ )<sup>19</sup>, 128.8 ( $\text{CH}-3$ ,  $\text{CH}-5$ , Bn), 128.7 ( $\text{CH}-3$ ,  $\text{CH}-5$ , Bn), 128.3 ( $\text{CH}-4$ , Bn), 128.0 ( $\text{CH}-4$ , Bn), 127.7 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , Bn-5), 127.1 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , Bn-3), 109.1 ( $\text{CH}-6$ ), 100.0 ( $\text{CH}-4$ ), 83.7 ( $\text{C}_q-2$ ), 75.1 ( $\text{CH}-2'$ ), 71.1 ( $\text{CH}_2$ , Bn-3), 70.4 ( $\text{CH}_2$ , Bn-5), 47.3 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 37.4 ( $\text{CH}-3'$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2-4'$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2-5'$ ), 16.1 ( $\text{CH}_3-1'$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3-3'$ ), 13.3 ( $\text{CH}_3-8'$ ).

ESI-MS (pos.): 660.2 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , ber.: 660.2).

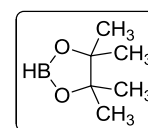
HR-ESI-MS (pos.): 665.1544 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 665.1547).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3065, 3032, 2926, 2873, 1728, 1581, 1498, 1452, 1365, 1332, 1277, 1168, 1072.

**6.8.4 Pinacolboran (147)**

Nach einer Synthesevorschrift von *Knochel*.<sup>[270]</sup>

Pinacol (2.36 g, 20.0 mmol, 1.0 äq.) wird in absolutiertem Dichlormethan (2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wird der Boran-Dimethylsulfid-



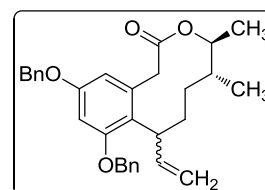
Komplex (10 M in  $\text{SMe}_2$ , 1.90 mL, 20.0 mmol, 1.0 äq.) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 Stunde bei 0 °C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird so lange gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen ist (ca. 1 h). Die so erhaltene Lösung kann direkt weiter umgesetzt werden.

<sup>19</sup> Dieser Peak ist im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum nicht zu erkennen, aber es gibt Kontakte im HMBC-Spektrum mit dem olefinischen Proton, der allylischen Methylengruppe sowie der Methylgruppe.

## 6.9 Versuche zu 3.2.4: Versuche zur carbonylierenden Suzuki-Kupplung

### 6.9.1 10-Ring-Lacton ( $\pm$ )-150

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Knochel*<sup>[270]</sup> und *Martin*<sup>[277]</sup>.



Eine Lösung von Pinacolboran (**147**) (2.23 mM in Dichlormethan, 3 mL, 6.78 mmol, 2.5 äq.) wird auf 0 °C gekühlt. Dann wird das Iodalkin ( $\pm$ )-**139** (1.62 g, 2.71 mmol, 1.0 äq.) in absolutiertem Dichlormethan (10 mL) gelöst und zugetropft. Die Reaktionsmischung wird unter Lichtausschluss 18 Stunden gerührt, wobei sie langsam auf Raumtemperatur erwärmt wird. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine chromatographische Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 15:1) liefert eine Mischung der beiden regioisomeren Vinylboronsäureester (257 mg, 0.35 mmol, 13%)

Ein Teil des so erhaltenen Pinacolboronsäureesters (56 mg, 77  $\mu$ mol, 1.0 äq.) und Caesiumcarbonat (75 mg, 231  $\mu$ mol, 3.0 äq.) werden in absolutiertem und entgastem Chlorbenzol (6 mL) gelöst. Die Lösung wird mit Kohlenmonoxid gesättigt. Der PEPPSI-iPr-Katalysator (10 mg, 15  $\mu$ mol, 20 mol%) wird in Chlorbenzol (4 mL) gelöst und zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 Stunden bei 80 °C, dann 3 Tage bei 120 °C unter CO-Atmosphäre (1 atm) gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc) gereinigt. Die so erhaltene Produktfraktion kann mittels HPLC (ACE5 C18-PFP, CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O 75:25, Flussrate: 37.5 mL min<sup>-1</sup>, R<sub>t1</sub> = 11.9 min, R<sub>t2</sub> = 13.6 min) in die Diastereomere aufgetrennt werden.

Ausbeute: 8.8 mg (19  $\mu$ mol, 25% (Diastereomeregemisch)), farbloses Öl, R<sub>f</sub> = 0.38 (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1), C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>, (470.60), [470.2457].

Diastereomer A:

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7.43–7.32 (m, 10H, 2  $\times$  Ph), 6.56 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz,  $H$ -6), 6.36 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz,  $H$ -4), 6.28 (ddd, 1H,  $J$  = 17.2 Hz,  $J$  = 10.0 Hz,  $J$  = 7.5 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.06–4.97 (m, 4H, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>, Bn), 4.92 (d, 1H,  $J$  = 17.2 Hz, CH=CH<sub>2A</sub>), 4.82 (d, 1H,  $J$  = 10.0 Hz, CH=CH<sub>2B</sub>), 4.57–4.52 (m, 1H,  $H$ -13), 3.93 (d, 1H,  $J$  = 18.7 Hz, CH<sub>2A</sub>-2),

3.55 (d, 1H,  $J = 18.7$  Hz,  $CH_{2B-2}$ ), 3.06–3.03 (m, 1H,  $H-9$ ), 1.66–1.62 (m, 2H,  $CH_{2A-10}$ ,  $H-12$ ), 1.27–1.24 (m, 5H,  $CH_2-11$ ,  $CH_3-13$ ), 1.21–1.15 (m, 1H,  $CH_{2B-10}$ ), 0.89 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $CH_3-12$ ).

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 171.9 (COO), 157.9 ( $C_q-7$ ), 157.7 ( $C_q-5$ ), 142.6 ( $CH=CH_2$ ), 137.1 ( $C_q-1$ , Bn), 137.0 ( $C_q-1$ , Bn), 133.8 ( $C_q-3$ ), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.2 (CH-4, Bn), 127.9 (CH-4, Bn), 127.8 (CH-2, CH-6, Bn), 127.4 (CH-2, CH-6, Bn), 126.4 ( $C_q-8$ ), 113.0 ( $CH=CH_2$ ), 108.5 (CH-4), 100.1 (CH-6), 78.3 (CH-13), 70.3 ( $CH_2$ , Bn), 70.2 ( $CH_2$ , Bn), 48.0 (CH-9), 42.4 ( $CH_2-2$ ), 42.1 (CH-12), 33.5 ( $CH_2-10$ ), 29.9 ( $CH_2-11$ ), 20.0 ( $CH_3-13$ ), 19.0 ( $CH_3-12$ ).

ESI-MS (pos.): 471.2 ( $[M+H]^+$ , ber.: 471.3), 493.3 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 493.2).

HR-ESI-MS (pos.): 493.2341 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 493.2355).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3067, 3033, 2959, 2928, 2873, 1720, 1603, 1585, 1498, 1454, 1259, 1151, 1065, 1048.

Diastereomer B:

$^1H$ -NMR, COSY (600 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.43–7.30 (m, 10H,  $2 \times Ph$ ), 6.56 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $H-4$ ), 6.53 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $H-6$ ), 6.30 (ddd, 1H,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 10.1$  Hz,  $J = 7.3$  Hz,  $CH=CH_2$ ), 5.04 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz,  $CH_{2A}$ , Bn-5), 4.99 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz,  $CH_{2B}$ , Bn-5), 4.99 (s, 2H,  $CH_2$ , Bn-7), 4.98–4.95 (m, 1H,  $CH=CH_{2A}$ ), 4.89–4.87 (m, 1H,  $CH=CH_{2B}$ ), 4.39 (dq, 1H,  $J = 10.1$  Hz,  $J = 6.2$  Hz,  $H-13$ ), 4.26 (ddd, 1H,  $J = 11.6$  Hz,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 4.2$  Hz,  $H-9$ ), 3.94 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz,  $CH_{2A-2}$ ), 3.27 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz,  $CH_{2B-2}$ ), 2.62 (ddd, 1H,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 11.6$  Hz,  $J = 8.3$  Hz,  $CH_{2A-10}$ ), 1.59–1.55 (m, 1H,  $H-12$ ), 1.47 (ddd, 1H,  $J = 14.4$  Hz,  $J = 10.7$  Hz,  $J = 4.2$  Hz,  $CH_{2B-10}$ ), 1.28 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz,  $CH_3-13$ ), 1.22–1.17 (m, 1H,  $CH_{2A-11}$ ), 0.91–0.86 (m, 1H,  $CH_{2B-11}$ ), 0.89 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_3-12$ ).

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 171.6 (COO), 158.8 ( $C_q-7$ ), 158.2 ( $C_q-5$ ), 143.3 ( $CH=CH_2$ ), 137.1 ( $C_q-1$ , Bn), 137.0 ( $C_q-1$ , Bn), 136.3 ( $C_q-3$ ), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.6 (CH-3, CH-5, Bn), 128.2 (CH-4, Bn), 127.9 (CH-4, Bn), 127.9 (CH-2, CH-6, Bn-5), 127.4 (CH-2, CH-6, Bn-7),

123.6 ( $C_q$ -8), 112.9 ( $CH=CH_2$ ), 108.8 ( $CH$ -4), 100.9 ( $CH$ -6), 76.9 ( $CH$ -13), 70.2 ( $CH_2$ , Bn), 70.2 ( $CH_2$ , Bn), 44.1 ( $CH$ -12), 42.8 ( $CH_2$ -2), 42.6 ( $CH$ -9), 34.8 ( $CH_2$ -10), 32.2 ( $CH_2$ -11), 20.1 ( $CH_3$ -12), 19.6 ( $CH_3$ -13).

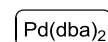
ESI-MS (pos.): 471.2 ( $[M+H]^+$ , ber.: 471.3), 493.3 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 493.2).

HR-ESI-MS (pos.): 493.2374 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 493.2355).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3065, 3033, 2959, 2924, 2872, 2856, 1730, 1602, 1498, 1295, 1274, 1161, 1139, 1058.

### 6.9.2 Bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) (298)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Belykh*.<sup>[342]</sup>

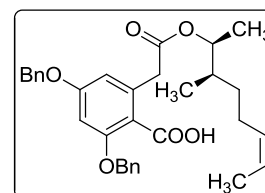


Dibenzylidenacetone (1.76 g, 7.49 mmol, 3.3 äq.) und Natriumacetat (1.48 g, 18.0 mmol, 8.0 äq.) werden in absolutiertem Methanol (60 mL) gelöst und auf 50 °C erwärmt. Nach 1 Stunde wird Palladium(II)acetat (500 mg, 2.23 mmol, 1.0 äq.) zugegeben und 4.5 Stunden bei 40 °C gerührt. Der entstandene Feststoff wird abgesaugt, erst mit Wasser, dann mit Aceton gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.28 g (2.23 mmol, quant.), Ausbeute (Lit.)<sup>[342]</sup>: 94%, Schmelzbereich: 150.0–151.0 °C (Aceton), Schmelzbereich (Lit.)<sup>[342]</sup>: 152 °C (Aceton),  $C_{34}H_{28}O_2Pd$ , (574.99), [574.1124].

### 6.9.3 Carbonsäure (±)-155

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Kabalka*<sup>[268]</sup> und *Opatz*<sup>[279]</sup>.



In einem Mikrowellenröhrchen wird das Iodalkin (±)-**139** (145 mg, 0.24 mmol, 1.0 äq.) mit Catecholboran (1 M in THF, 0.49 mL, 0.49 mmol, 2.0 äq.) versetzt und die Reaktion in der Mikrowelle (80 °C, 150 W, 2 h) durchgeführt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Caesiumpivalat (171 mg, 0.73 mmol, 3.0 äq.) versetzt und in trockenem DMF (4 mL) gelöst. Die Lösung wird mit Kohlenmonoxid gesättigt. Tricyclohexylphosphoniumtetrafluorborat (19 mg, 49  $\mu$ mol, 0.2 äq.) und  $Pd(dba)_2$  (**298**) (14 mg, 24  $\mu$ mol, 0.1 äq.)

werden jeweils in trockenem DMF (2 mL) gelöst und zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 120 °C unter CO-Atmosphäre (1 atm) gerührt. Nach 16 Stunden wird Wasser (30 mL) zugegeben und mit Diethylether (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 15:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.5 mg (7 μmol, 3%), gelbes Öl,  $R_f = 0.13$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 15:1),  $C_{32}H_{36}O_6$ , (516.62), [516.2512].

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

δ [ppm] = 7.43–7.35 (m, 10H, 2 × Ph), 6.65 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H-4$ ), 6.59 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H-6$ ), 5.47–5.39 (m, 1H,  $H-7'$ ), 5.38–5.30 (m, 1H,  $H-6'$ ), 5.18 (s, 2H,  $CH_2$ , Bn-3), 5.08 (s, 2H,  $CH_2$ , Bn-5), 4.89–4.80 (m, 1H,  $OCH-2'$ ), 4.00 (d, 1H,  $J = 16.5$  Hz,  $CH_{2A}COO$ ), 3.95 (d, 1H,  $J = 16.5$  Hz,  $CH_{2B}COO$ ), 2.10–1.98 (m, 2H,  $CH_2-5'$ ), 1.74–1.66 (m, 1H,  $CH-3'$ ), 1.60–1.57 (m, 3H,  $CH_3-8'$ ), 1.48–1.39 (m, 1H,  $CH_{2A}-4'$ ), 1.17 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $CH_3-1'$ ), 1.16–1.09 (m, 1H,  $CH_{2B}-4'$ ), 0.89 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $CH_3-3'$ ).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 171.1 (COO), 165.3 (COOH), 162.0 ( $C_q-5$ ), 159.4 ( $C_q-3$ ), 141.9 ( $C_q-1$ ), 135.9 ( $C_q-1$ , Bn, Bn-5), 134.5 ( $C_q-1$ , Bn, Bn-3), 130.7 (CH-6'), 129.2 (CH-3, CH-5, Bn), 129.2 (CH-4, Bn), 128.9 (CH-3, CH-5, Bn), 128.6 (CH-4, Bn), 128.0 (CH-2, CH-6, Bn-3), 127.7 (CH-2, CH-6, Bn-5), 124.0 (CH-7'), 112.5 (CH-6), 111.9 ( $C_q-2$ ), 100.3 (CH-4), 75.0 (CHO-2'), 72.6 (CH<sub>2</sub>, Bn-3), 70.5 (CH<sub>2</sub>, Bn-5), 42.4 (CH<sub>2</sub>COO), 37.0 (CH-3'), 32.4 (CH<sub>2</sub>-4'), 24.5 (CH<sub>2</sub>-5'), 15.9 (CH<sub>3</sub>-1'), 14.7 (CH<sub>3</sub>-3'), 12.9 (CH<sub>3</sub>-8').

ESI-MS (pos.): 539.2 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 539.2).

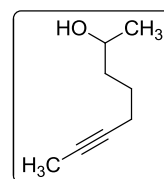
HR-ESI-MS (pos.): 539.2392 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 539.2410).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3064, 3010, 2928, 2854, 1729, 1604, 1498, 1453, 1318, 1291, 1167, 697.

## 6.10 Versuche zu 3.2.5: Vorläufer mit vertauschter Funktionalität

### 6.10.1 Oct-6-in-2-ol ((±)-156)

Angelehnt an modifizierte Synthesevorschriften von *Negishi*<sup>[252]</sup> und *Elzner*<sup>[77]</sup>.



Eine Lösung von 5-Iodpent-3-in (4.33 g, 22.3 mmol, 1.0 äq.) in absolutiertem und entgastem Diethylether (20 mL) wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und *tert*-Butyllithium (1.9 M in Pentan, 23.5 mL, 44.6 mmol, 2.0 äq.) über 5 Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und 5 Minuten gerührt.

Eine Suspension von Kupfer(I)iodid (708 mg, 3.72 mmol, 0.2 äq.) in absolutiertem und entgastem Diethylether (50 mL) wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dann wird die Lithiumverbindung (1.2 äq.) zugegeben. Nach 30 Minuten wird Propylenoxid (1.3 mL, 18.6 mmol, 1.0 äq.) zugegeben, 3 Stunden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 17 Stunden wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) zugegeben und 1 Stunde gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether ( $3 \times 100\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 662 mg (5.25 mmol, 28%), gelbe Flüssigkeit,  $R_f = 0.27$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 4:1),  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$ , (126.20), [126.1045].

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 3.84–3.76 (m, 1H, *H*-2), 2.16–2.10 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-5), 1.75 (t, 3H,  $J = 2.6\text{ Hz}$ , *CH*<sub>3</sub>-8), 1.63–1.45 (m, 5H, *CH*<sub>2</sub>-3, *CH*<sub>2</sub>-4, OH), 1.18 (d, 3H,  $J = 6.3\text{ Hz}$ , *CH*<sub>3</sub>-1).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[343]</sup>

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

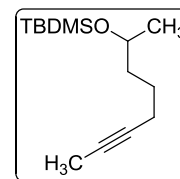
$\delta$  [ppm] = 79.1 (*C*-6), 75.9 (*C*-7), 67.8 (*C*-2), 38.5 (*C*-3), 25.4 (*C*-4), 23.6 (*C*-1), 18.8 (*C*-5), 3.6 (*C*-8).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[343]</sup>

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3345, 2965, 2920, 2863, 1455, 1436, 1373, 1128, 1085, 945.

**6.10.2 *tert*-Butyldimethyl(oct-6-in-2-yloxy)silan ((±)-157)**

Oct-6-in-2-ol ((±)-**156**) (626 mg, 4.96 mmol, 1.0 äq.) wird mit Imidazol (507 mg, 7.44 mmol, 1.5 äq.) versetzt und in trockenem DMF (15 mL) gelöst. Dann wird *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (897 mg, 5.95 mmol, 1.2 äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 7 Stunden wird die Reaktionsmischung mit Diethylether (200 mL) verdünnt, mit Wasser (50 mL) und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^C\text{Hex} \rightarrow ^C\text{Hex}/\text{EtOAc}$  20:1) gereinigt.



Ausbeute: 1.12 g (4.64 mmol, 94%), farblose Flüssigkeit,  $R_f = 0.27$  ( $^C\text{Hex}$ ),  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{OSi}$ , (240.46), [240.1909].<sup>20</sup>

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 3.84–3.76 (m, 1H,  $H$ -2), 2.15–2.09 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -5), 1.77 (t, 3H,  $J = 2.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ -8), 1.58–1.41 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -3,  $\text{CH}_2$ -4), 1.12 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ -1), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.04 (s, 6H,  $2 \times \text{SiCH}_3$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 79.4 ( $C$ -6), 75.7 ( $C$ -7), 68.4 ( $C$ -2), 39.0 ( $C$ -3), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.4 ( $C$ -4), 23.9 ( $C$ -1), 18.9 ( $C$ -5), 18.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.6 ( $C$ -8),  $-4.3$  ( $\text{SiCH}_3$ ),  $-4.6$  ( $\text{SiCH}_3$ ).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2953, 2929, 2858, 1254, 1135, 1092, 1024, 1005, 834, 773.

<sup>20</sup> Massenspektrometrische Analysemethoden konnten wie bei (±)-**132** nicht erfolgreich durchgeführt werden.

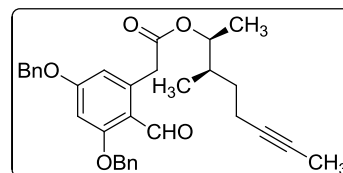
## 6.11 Versuche zu 3.2.6: Versuche zur Hydroacylierung

### 6.11.1 3,5-Bis(benzyloxy)-2-formylphenylessigsäure-(3-methyloct-6-in-2-yl)ester

((±)-142)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von Ehrlich.<sup>[64]</sup>

Der Alkinester (±)-138 (1.13 g, 2.40 mmol, 1.0 äq.) wird in trockenem DMF (20 mL) gelöst. Dann wird Phosphoroxychlorid (0.67 mL, 7.20 mmol, 3.0 äq.)



zugegeben und die Reaktionsmischung bei 75 °C gerührt. Nach 16 Stunden wird Phosphoroxychlorid (0.67 mL, 7.20 mmol, 3.0 äq.) zugegeben und weitere 5 Stunden bei 75 °C gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit Diethylether (200 mL) verdünnt und vorsichtig mit Wasser (2 × 100 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 8:1) gereinigt.

Ausbeute: 921 mg (1.85 mmol, 77%), farbloser Feststoff,  $R_f = 0.40$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 4:1), Schmelzbereich: 116.0–118.0 °C (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 8:1), C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>, (498.61), [498.2406].

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

δ [ppm] = 10.54 (s, 1H, CHO), 7.45–7.32 (m, 10H, 2 × Ph), 6.58 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, H-4), 6.46 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, H-6), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 4.86 (quint, 1H,  $J = 6.3$  Hz, CH-2'), 3.97 (d, 1H,  $J = 16.8$  Hz, CH<sub>2A</sub>COO), 3.93 (d, 1H,  $J = 16.8$  Hz, CH<sub>2B</sub>COO), 2.27–2.17 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-5'), 2.15–2.04 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>-5'), 1.86–1.78 (m, 1H, CH-3'), 1.77 (t, 3H,  $J = 2.5$  Hz, CH<sub>3</sub>-8'), 1.72–1.63 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-4'), 1.35–1.25 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>-4'), 1.21 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz, CH<sub>3</sub>-1'), 0.92 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>-3').

#### <sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 189.9 (CHO), 170.7 (COO), 164.4 (C<sub>q</sub>-3), 163.8 (C<sub>q</sub>-5), 139.6 (C<sub>q</sub>-1), 135.9 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 135.9 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.4 (CH-4, Bn), 128.3 (CH-4, Bn), 127.6 (CH-2, CH-6, Bn), 127.3 (CH-2, CH-6, Bn), 117.6 (C<sub>q</sub>-2), 111.1 (CH-6), 99.2 (CH-4), 79.0 (C<sub>q</sub>-6'), 75.6 (C<sub>q</sub>-7'), 74.6 (CH-2'), 70.7 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn), 41.0 (CH<sub>2</sub>COO), 36.6 (CH-3'), 31.7 (CH<sub>2</sub>-4'), 16.6 (CH<sub>2</sub>-5'), 16.2 (CH<sub>3</sub>-1'), 14.6 (CH<sub>3</sub>-3'), 3.6 (CH<sub>3</sub>-8').

ESI-MS (pos.): 499.2 ( $[M+H]^+$ , ber.: 499.3), 521.2 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 521.2).

HR-ESI-MS (pos.): 499.2470 ( $[M+H]^+$ , ber.: 499.2484).

EA: gef.: C: 76.79% H: 6.58%

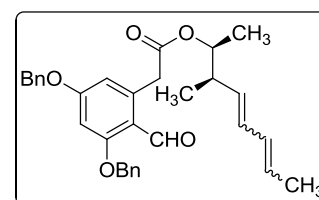
ber.: C: 77.08% H: 6.87%

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3034, 2919, 2875, 2250, 1726, 1672, 1598, 1573, 1498, 1316, 1292, 1150, 1073, 730, 696.

### 6.11.2 3,5-Bis(benzyloxy)-2-formylphenyllessigsäure-(3-methyloct-4,6-dien-2-yl)ester ( $(\pm)$ -161)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Miura et al.*<sup>[289]</sup>

Das formylierte Alkin ( $(\pm)$ -**142**) (50 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) wird mit Natriumformiat (2.0 mg, 30  $\mu\text{mol}$ , 0.3 äq.), Xantphos (11.6 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 0.2 äq.) und dem Dichlor(*p*-



cymol)ruthenium(II)-Dimer (6.1 mg, 10  $\mu\text{mol}$ , 0.1 äq.) versetzt und in trockenem DMF (3 mL) gelöst. Die Reaktion wird in der Mikrowelle (150 °C, 150 W, 75 min) durchgeführt. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether (50 mL) versetzt, mit Wasser (2  $\times$  25 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 20:1  $\rightarrow$  10:1) gereinigt.

Ausbeute: 30 mg (60  $\mu\text{mol}$ , 60%, (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch), farbloses Öl,  $R_f$  = 0.15 ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 10:1),  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_5$ , (498.61), [498.2406].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 10.53 (s, 1H, CHO), 7.42–7.32 (m, 10H, 2  $\times$  Ph), 6.57 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz, *H*-4), 6.45 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz, *H*-6), 6.04–5.97 (m, 1H, *H*-5'), 5.69–5.51 (m, 1H, *H*-7'), 5.48–5.38 (m, 1H, *H*-4'), 5.37–5.24 (m, 1H, *H*-6'), 5.11 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn-3), 5.09 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn-5), 4.92–4.80 (m, 1H, OCH-2'), 3.99–3.87 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.41–2.30 (m, 1H, *H*-3'), 1.72 (d, 3H,  $J$  = 6.3 Hz,  $\text{CH}_3$ -8'), 1.18 (d, 3H,  $J$  = 6.4 Hz,  $\text{CH}_3$ -1'), 1.03 (d, 3H,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ -3').

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 190.0 (CHO), 170.8 (COO), 163.8 ( $\text{C}_q$ -5), 164.5 ( $\text{C}_q$ -3), 139.7 ( $\text{C}_q$ -1), 136.0 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 135.9 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 132.6 (CH-4'), 131.7 (CH-6'), 131.5 (CH-5'), 128.9 (CH-3, CH-5, Bn), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.5 (CH-4, Bn), 128.4 (CH-4, Bn), 127.9 (CH-7'), 127.7 (CH-2, CH-6, Bn-5), 127.4 (CH-2, CH-6, Bn-3), 117.7 ( $\text{C}_q$ -2), 111.1 (CH-6), 99.2 (CH-4), 74.3 (CHO-2'), 70.8 ( $\text{CH}_2$ , Bn-3), 70.4 ( $\text{CH}_2$ , Bn-5), 41.0 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 41.6 (CH-3'), 18.3 ( $\text{CH}_3$ -8'), 17.0 ( $\text{CH}_3$ -1'), 16.0 ( $\text{CH}_3$ -3').

ESI-MS (pos.): 499.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 499.3).

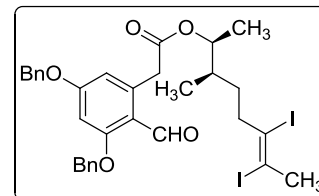
HR-ESI-MS (pos.): 521.2324 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 521.2304).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3032, 2964, 2929, 2873, 1727, 1673, 1598, 1573, 1498, 1315, 1292, 1150, 1072, 735, 697.

## 6.12 Versuche zu 3.2.7: Alternative Methoden zum Ringschluss

### 6.12.1 3,5-Bis(benzyloxy)-2-formylphenylessigsäure-(6,7-diiod-3-methyloct-6-en-2-yl)ester ((±)-163)

Das formylierte Alkin (±)-**142** (118 mg, 0.24 mmol, 1.0 äq.) wird in absolutiertem und entgastem THF (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wird Samarium(II)-iodid (0.1 M in THF, 5.3 mL, 0.53 mmol, 2.2 äq.) zugegeben. Es wird 4 Tage



gerührt, wobei die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt wird. Dann wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (50 mL) zugegeben, mit Diethylether (50 mL) und Ethylacetat (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 15:1) gereinigt.

Ausbeute: 33 mg (44 μmol, 18%), gelbes Öl,  $R_f = 0.35$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1), C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>I<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, (752.42), [752.0496].

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

δ [ppm] = 10.53 (s, 1H, CHO), 7.42–7.33 (m, 10H, 2 × Ph), 6.57 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, H-4), 6.46 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, H-6), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 4.89–4.82 (m, 1H, CH-2'), 3.98 (d, 1H,  $J = 16.6$  Hz, CH<sub>2A</sub>COO), 3.93 (d, 1H,  $J = 16.6$  Hz, CH<sub>2B</sub>COO), 2.78–2.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-5'), 2.59 (t, 3H,  $J = 0.8$  Hz, CH<sub>3</sub>-8'), 1.78–1.68 (m, 1H, CH-3'), 1.78–1.68 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-4'), 1.38–1.28 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>-4'), 1.22 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz, CH<sub>3</sub>-1'), 0.96 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>-3').

#### <sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 190.1 (CHO), 170.7 (COO), 164.5 (C<sub>q</sub>-3), 163.9 (C<sub>q</sub>-5), 139.7 (C<sub>q</sub>-1), 136.0 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 135.9 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 128.9 (CH-3, CH-5, Bn), 128.9 (CH-3, CH-5, Bn), 128.5 (CH-4, Bn), 128.4 (CH-4, Bn), 127.7 (CH-2, CH-6, Bn), 127.4 (CH-2, CH-6, Bn), 117.7 (C<sub>q</sub>-2), 111.2 (CH-6), 102.7 (C<sub>q</sub>-6'), 99.3 (CH-4), 93.3 (C<sub>q</sub>-7'), 74.5 (CH-2'), 70.8 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.5 (CH<sub>2</sub>, Bn), 48.9 (CH<sub>2</sub>-5'), 41.2 (CH<sub>2</sub>COO), 40.4 (CH<sub>3</sub>-8'), 36.5 (CH-3'), 30.8 (CH<sub>2</sub>-4'), 16.3 (CH<sub>3</sub>-1'), 15.2 (CH<sub>3</sub>-3').

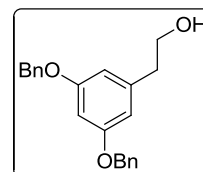
HR-ESI-MS (pos.): 775.0400 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 775.0393).

### 6.13 Versuche zu 3.3.1: Versuche zum Aufbau des Enons ( $\pm$ )-164

#### 6.13.1 2-[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]ethanol (171)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Sargent*.<sup>[295]</sup>

Lithiumaluminiumhydrid (1.15 g, 30.4 mmol, 1.0 äq.) wird mit absolutiertem THF (150 mL) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Dann wird 3,5-Bis(benzyloxy)phenylessigsäuremethylester (**73**) (10.60 g, 30.4 mmol, 1.0 äq.) in absolutiertem THF (50 mL) gelöst und zugegeben. Nach 4 Stunden wird die Reaktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (6 mL) gequench und 30 Minuten gerührt. Der entstandene Feststoff wird abgesaugt und das Lösungsmittel vom Filtrat im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Toluol aufgenommen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann ohne Reinigung weiter eingesetzt werden.



Ausbeute: 9.59 g (28.7 mmol, 94%), farblose, nadelförmige Kristalle, Schmelzbereich: 82.0–82.5 (C<sup>Hex</sup>/EtOAc 5:1), Schmelzbereich (Lit.)<sup>[295]</sup>: 83–84 °C (CHCl<sub>3</sub>/PE),  $R_f = 0.49$  (C<sup>Hex</sup>/EtOAc/HOAc 100:100:1), C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>, (334.41), [334.1569].

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

$\delta$  [ppm] = 7.46–7.33 (m, 10H, 2 × Ph), 6.55 (t, 1H,  $J = 2.2$  Hz, *H*-4), 6.52 (d, 2H,  $J = 2.2$  Hz, *H*-2, *H*-6), 5.05 (s, 4H, CH<sub>2</sub>, Bn), 3.85 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz, CH<sub>2</sub>OH), 2.82 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.68 (sb, 1H, OH).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[295]</sup>

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

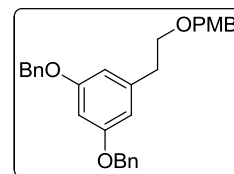
$\delta$  [ppm] = 160.2 (*C*-3, *C*-5), 141.0 (*C*-1), 136.9 (2 × *C*-1, Bn), 128.7 (2 × *C*-3, 2 × *C*-5, Bn), 128.1 (2 × *C*-4, Bn), 127.6 (2 × *C*-2, 2 × *C*-6, Bn), 108.3 (*C*-2, *C*-6), 100.2 (*C*-4), 70.1 (2 × CH<sub>2</sub>, Bn), 63.5 (CH<sub>2</sub>OH), 39.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[64]</sup>

**6.13.2 2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)ethanol-*p*-methoxybenzylether (172)**

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Ehrlich.<sup>[64]</sup>

Eine Suspension von Natriumhydrid (95%, 1.10 g, 45.8 mmol, 2.0 äq.) in trockenem DMF (50 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Dann wird 2-[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]ethanol (**171**) (7.66 g, 22.9 mmol, 1.0



äq.) in trockenem DMF (40 mL) gelöst und zugegeben. Nach 30 Minuten wird *p*-Methoxybenzylchlorid (3.4 mL, 25.2 mmol, 1.1 äq.) zugegeben und 16 Stunden gerührt, wobei die Reaktionsmischung langsam Raumtemperatur erreicht. Es wird vorsichtig mit Wasser (100 mL) gequenchet und mit Diethylether (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 20:1) gereinigt werden.

Ausbeute: 10.41 g (22.90 mmol, quant.), Ausbeute (Lit.)<sup>[64]</sup>: 75%, farbloses Öl,  $R_f = 0.35$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1), C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>, (454.55), [454.2144].

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

$\delta$  [ppm] = 7.51–7.37 (m, 10H, 2 × Ph), 7.35–7.31 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-2, *H*-6, PMB), 6.97–6.93 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-3, *H*-5, PMB), 6.59 (s, 3H, *H*-2, *H*-4, *H*-6), 5.07 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn), 4.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, PMB), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>OPMB), 2.95 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OPMB).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[64]</sup>

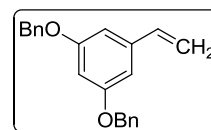
<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 159.9 (*C*-3, *C*-5), 159.2 (*C*-4, PMB), 141.1 (*C*-1), 137.0 (2 × *C*-1, Bn), 130.5 (*C*-1, PMB), 129.3 (CH-2, CH-6, PMB), 128.6 (2 × CH-3, 2 × CH-5, Bn), 128.0 (2 × CH-4, Bn), 127.6 (2 × CH-2, 2 × CH-6, Bn), 113.8 (CH-3, CH-5, PMB), 108.2 (*C*-2, *C*-6), 99.9 (*C*-4), 72.8 (CH<sub>2</sub>, PMB), 70.7 (CH<sub>2</sub>OPMB), 70.0 (2 × CH<sub>2</sub>, Bn), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OPMB).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[64]</sup>

**6.13.3 3,5-Bis(benzyloxy)styrrol (173)**

Eine Suspension von Natriumhydrid (95%, 1.45 g, 60.3 mmol, 2.1 äq.) in trockenem DMF (20 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Dann wird 2-[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]ethanol (**171**) (9.60 g, 28.7 mmol, 1.0 äq.) in trockenem DMF (60 mL) gelöst und zugegeben. Nach 20 Minuten wird *p*-Methoxybenzylchlorid (4.3 mL, 31.6 mmol, 1.1 äq.) und Tetrabutylammoniumiodid (1.06 g, 2.87 mmol, 0.1 äq.), gelöst in trockenem DMF (20 mL), zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2.5 Tage gerührt, wobei sie langsam Raumtemperatur erreicht. Es wird vorsichtig mit Wasser (400 mL) gequencht und mit Diethylether (3 × 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 20:1) gereinigt.



Ausbeute: 1.80 g (5.69 mmol, 20%), gelbes Öl,  $R_f = 0.67$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 20:1), C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>, (316.39), [316.1463].

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

$\delta$  [ppm] = 7.46–7.31 (m, 10H, 2 × Ph), 6.69 (d, 2H,  $J = 2.3$  Hz, *H*-2, *H*-6), 6.65 (dd, 1H,  $J = 17.5$  Hz,  $J = 10.8$  Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6.56 (t, 1H,  $J = 2.3$  Hz, *H*-4), 5.73 (dd, 1H,  $J = 17.5$  Hz,  $J = 0.9$  Hz, CH=CH<sub>2A</sub>), 5.26 (dd, 1H,  $J = 10.8$  Hz,  $J = 0.9$  Hz, CH=CH<sub>2B</sub>), 5.06 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[344]</sup>

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

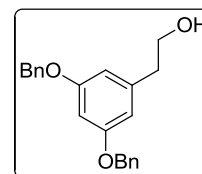
$\delta$  [ppm] = 160.1 (*C*-3, *C*-5), 139.7 (*C*-1), 136.9 (2 × *C*-1, Bn), 136.8 (CH=CH<sub>2</sub>), 128.6 (2 × *C*-3, 2 × *C*-5, Bn), 128.0 (2 × *C*-4, Bn), 127.6 (2 × *C*-2, 2 × *C*-6, Bn), 114.5 (CH=CH<sub>2</sub>), 105.6 (*C*-2, *C*-6), 101.7 (*C*-4), 70.1 (2 × CH<sub>2</sub>, Bn).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[345]</sup>

EA: gef.: C: 83.93% H: 6.72%  
ber.: C: 83.51% H: 6.37%

**6.13.4 2-[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]ethanol (171)**

3,5-Bis(benzyloxy)styrrol (**173**) (1.64 g, 5.18 mmol, 1.0 äq.) wird mit 9-BBN (0.5 M in THF, 11.4 mL, 5.70 mmol, 1.1 äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3.5 Stunden wird 6 M Natriumhydroxid-Lösung (5.7 mL) zugespritzt und unter Eiskühlung Wasserstoffperoxid (50wt%, 4.0 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 21 Stunden wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (50 mL) zugegeben und mit Ethylacetat ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^c$ Hex/EtOAc 5:1) gereinigt.

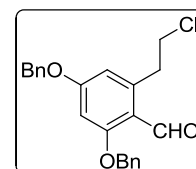


Ausbeute: 1.31 g (3.91 mmol, 75%), farbloser Feststoff. Die analytischen Daten stimmten mit denen unter Abschnitt 6.13.1 überein.

**6.13.5 ortho-Formyliertes Phenylethylchlorid 174**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Mohapatra*.<sup>[142]</sup>

Eine Lösung aus 2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)ethanol-*p*-methoxybenzylether (**172**) (7.10 g, 15.6 mmol, 1.0 äq.) in trockenem DMF (50 mL) wird auf 75 °C erwärmt. Dann wird Phosphoroxychlorid (2.2 mL, 23.4 mmol, 1.5 äq.) über 1 Stunde zugetropft und weitere 30 Minuten gerührt. Nach 2 Stunden wird Phosphoroxychlorid (2.2 mL, 23.4 mmol, 1.5 äq.) zugegeben und 16 Stunden gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird auf Eis/Wasser (300 mL) gegeben und mit Ethylacetat ( $3 \times 250$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^c$ Hex/EtOAc 15:1  $\rightarrow$  10:1) gereinigt.



Ausbeute: 3.27 g (8.58 mmol, 55%), leicht gelblicher Feststoff, Schmelzbereich: 95–97 °C ( $^c$ Hex/EtOAc 15:1),  $R_f = 0.51$  ( $^c$ Hex/EtOAc 5:1),  $C_{23}H_{21}ClO_3$ , (380.86), [380.1179].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 10.55 (s, 1H, CHO), 7.44–7.34 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.56 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, H-4), 6.51 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, H-6), 5.12 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 5.11 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 3.77 (t, 2H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.40 (t, 2H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 190.4 (CHO), 164.8 ( $\text{C}_{\text{q-3}}$ ), 163.7 ( $\text{C}_{\text{q-5}}$ ), 143.9 ( $\text{C}_{\text{q-1}}$ ), 135.9 ( $2 \times \text{C}_{\text{q-1}}$ , Bn), 128.9 ( $2 \times \text{CH-3}$ ,  $2 \times \text{CH-5}$ , Bn), 128.6 (CH-4, Bn), 128.5 (CH-4, Bn), 127.7 (CH-2, CH-6, Bn), 127.5 (CH-2, CH-6, Bn), 117.3 ( $\text{C}_{\text{q-2}}$ ), 111.1 (CH-6), 99.1 (CH-4), 70.9 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.5 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 44.9 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 38.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ).

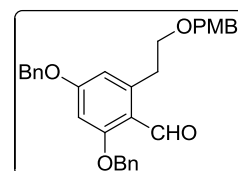
ESI-MS (pos.): 403.1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 403.1).

HR-ESI-MS (pos.): 403.1064 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 403.1077).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3064, 3032, 2933, 2873, 1671, 1595, 1571, 1498, 1319, 1277, 1146, 1069, 736, 697.

**6.13.6 *ortho*-Formyliertes, PMB-geschütztes Phenylethanol 175**

Die Titelverbindung wurde als Produktgemisch der unter Abschnitt 6.13.5 beschriebenen Vorschrift zusammen mit dem *para*-formylierten Phenylethylchlorid **176** erhalten.

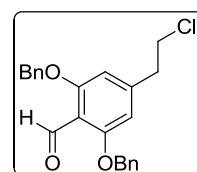


Ausbeute: 604 mg (1.25 mmol, 8%), farbloses Öl,  $R_f = 0.29$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  5:1),  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_5$ , (482.57), [482.2093].

Die analytischen Daten sind in Abschnitt 6.13.11 angegeben.

**6.13.7 *para*-Formyliertes Phenylethylchlorid 176**

Die Titelverbindung wurde als Produktgemisch der unter Abschnitt 6.13.5 beschriebenen Vorschrift zusammen mit dem *ortho*-formylierten, PMB-geschützten Phenylethanol **175** erhalten.

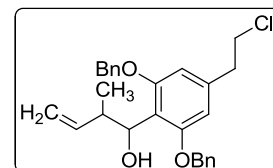


Ausbeute: 476 mg (1.25 mmol, 8%), farbloses Öl,  $R_f = 0.29$  ( $^C$ Hex/EtOAc 5:1),  $C_{23}H_{21}ClO_3$ , (380.86), [380.1179].

Zur Charakterisierung wurde das Produkt als Gemisch weiter umgesetzt (s. Abschnitt 6.13.8).

### 6.13.8 Alkohol 178

Das Gemisch der Aldehyde **176** und **175** (1.08 g, 2.50 mmol, 1.0 äq.) wird mit 1-Methyl-2-propenylmagnesium-chlorid (0.5 M in THF, 6.7 mL, 3.36 mmol, 1.5 äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 16 Stunden wird mit gesättigter



Ammoniumchlorid-Lösung (50 mL) gequenchet und mit Diethylether ( $4 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 398 mg (0.91 mmol, 41%),<sup>21</sup> farbloses Öl,  $R_f = 0.35$  ( $^C$ Hex/EtOAc 10:1),  $C_{27}H_{29}ClO_3$ , (436.97), [436.1805].

$^1$ H-NMR, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ ): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 7.45–7.33 (m, 10H,  $2 \times$  Ph), 6.53/6.50 (s, 2H,  $H-2$ ,  $H-6$ ), 5.93/5.69 (ddd, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 7.9$  Hz,  $CH=CH_2$ ), 5.10/5.09 (s, 4H,  $2 \times CH_2$ , Bn), 5.06–4.77 (m, 3H,  $CH-1'$ ,  $CH=CH_2$ ), 3.71–3.65 (m, 1H,  $CH_2Cl$ ), 3.04–2.99 (m, 1H,  $CH_2CH_2Cl$ ), 2.84–2.68 (m, 1H,  $CH-2'$ ), 1.16/0.90 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $CH_3-2'$ ).

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 157.3/157.1 ( $C_q-3$ ,  $C_q-5$ ), 142.4/141.6 ( $CH=CH_2$ ), 138.9/138.7 ( $C_q-1$ ), 136.7 ( $2 \times C_q-1$ , Bn), 128.8 ( $2 \times CH-3$ ,  $2 \times CH-5$ , Bn), 128.2/128.2 ( $2 \times CH-4$ , Bn), 127.5/127.4 ( $2 \times CH-2$ ,  $2 \times CH-6$ , Bn), 118.2/118.1 ( $CH-4$ ), 114.5/113.9 ( $CH=CH_2$ ), 106.3/106.3 ( $CH-2$ ,  $CH-6$ ), 72.1/71.6 ( $CH-1'$ ), 70.7/70.7 ( $2 \times CH_2$ , Bn), 45.0 ( $CH_2Cl$ ), 44.8/44.6 ( $CH-2'$ ), 39.7 ( $CH_2CH_2Cl$ ), 17.3/16.6 ( $CH_3-2'$ ).

ESI-MS (pos.): 459.1 ( $[M+Na]^+$ , ber. 459.2).

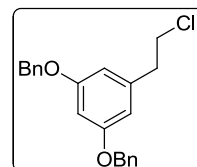
HR-ESI-MS (pos.): 459.1707 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 459.1703).

<sup>21</sup> Alkohol **177** (551, 1.02 mmol, 46%) wurde als weiteres Produkt isoliert. Die analytische Daten sind unter Abschnitt 6.13.13 angegeben.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3552, 3065, 3032, 2960, 2871, 1607, 1582, 1498, 1434, 1227, 1094, 1024, 910, 735, 697.

### 6.13.9 2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)ethylchlorid (180)

Die Titelverbindung wurde bei der Optimierung der *Vilsmeier*-Reaktion als Nebenprodukt isoliert.



Farbloses Öl,  $R_f = 0.76$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1),  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClO}_2$ , (352.85), [352.1230].

#### $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.45–7.31 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.54 (t, 1H,  $J = 2.3$  Hz,  $H-4$ ), 6.48 (d, 2H,  $J = 2.3$  Hz,  $H-2$ ,  $H-6$ ), 5.03 (s, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 3.70 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.01 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ).

#### $^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 160.2 ( $C-3$ ,  $C-5$ ), 140.5 ( $C-1$ ), 136.9 ( $2 \times C-1$ , Bn), 128.7 ( $2 \times C-3$ ,  $2 \times C-5$ , Bn), 128.1 ( $2 \times C-4$ , Bn), 127.7 ( $2 \times C-2$ ,  $2 \times C-6$ , Bn), 108.2 ( $C-2$ ,  $C-6$ ), 100.5 ( $C-4$ ), 70.2 ( $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 44.8 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 39.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ).

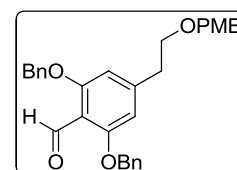
ESI-MS (pos.): 353.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 353.1).

HR-ESI-MS (pos.): 353.1299 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 353.1308).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3065, 3033, 3005, 2957, 2933, 2869, 2837, 1608, 1593, 1513, 1498, 1246, 1151, 1030, 733, 697.

### 6.13.10 2,6-Bis(benzyloxy)-4-[2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl]benzaldehyd (179)

Die Titelverbindung wurde während der Optimierung der *Vilsmeier*-Formylierung als Nebenprodukt isoliert.



Gelbes Öl,  $R_f = 0.25$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1),  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_5$ , (482.57), [482.2093].

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 10.61 (s, 1H, CHO), 7.48–7.29 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 7.23–7.17 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6, PMB), 6.88–6.83 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5, PMB), 6.51 (s, 2H, H-4, H-6), 5.13 (s, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 4.41 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , PMB), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.65 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OPMB}$ ), 2.85 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPMB}$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 188.8 (CHO), 161.2 (C-3, C-5), 159.3 (C-4, PMB), 148.6 (C-1), 136.5 ( $2 \times \text{C-1}$ , Bn), 130.2 (C-1, PMB), 129.4 (CH-2, CH-6, PMB), 128.7 ( $2 \times \text{CH-3}$ ,  $2 \times \text{CH-5}$ , Bn), 128.0 ( $2 \times \text{CH-4}$ , Bn), 127.1 ( $2 \times \text{CH-2}$ ,  $2 \times \text{CH-6}$ , Bn), 113.9 (CH-3, CH-5, PMB), 113.6 (C-4), 106.5 (C-2, C-6), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{OPMB}$ ), 70.6 ( $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 69.8 ( $\text{CH}_2\text{OPMB}$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 37.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPMB}$ ).

ESI-MS (pos.): 505.2 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 505.2).

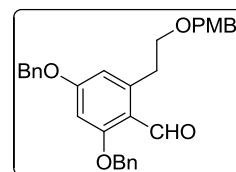
HR-ESI-MS (pos.): 505.1992 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 505.1991).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3010, 2865, 1681, 1605, 1513, 1498, 1244, 1114, 1030, 748, 696.

**6.13.11 2,4-Bis(benzyloxy)-6-[2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl]benzaldehyd (175)**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Mohapatra*.<sup>[142]</sup>

Eine Lösung von 2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)ethanol-*p*-methoxybenzylether (**172**) in absolutiertem DMF (50 mL) wird bei Raumtemperatur mit Phosphoroxchlorid (1.03 mL, 11.0 mmol, 5.0



äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 75 °C erwärmt. Nach 1.5 Stunden wird Phosphoroxchlorid (1.03 mL, 11.0 mmol, 5.0 äq.) nachgegeben und weitere 18.5 Stunden gerührt. Zur abgekühlten Reaktionsmischung wird vorsichtig Wasser (100 mL) hinzugefügt, 5 Minuten gerührt und mit Dichlormethan ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (CHex/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 837 mg (1.73 mmol, 79%), Ausbeute (Lit.)<sup>[142]</sup>: 82%, farbloses Öl,  $R_f = 0.29$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1), C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>, (482.57), [482.2093].

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

$\delta$  [ppm] = 10.57 (s, 1H, CHO), 7.48–7.34 (m, 10H, 2 × Ph), 7.26–7.23 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6, PMB), 6.87–6.84 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5, PMB), 6.55 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-4), 6.52 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-6), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 5.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 4.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, PMB), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz, CH<sub>2</sub>OPMB), 3.71 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OPMB).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[142]</sup>

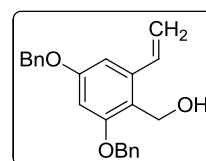
<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 190.4 (CHO), 164.5 (C-5), 163.6 (C-3), 159.1 (C-4, PMB), 145.5 (C-1), 136.1 (C-1, Bn), 136.1 (C-1, Bn), 130.9 (C-1, PMB), 129.3 (CH-2, CH-6, PMB), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.4 (CH-4, Bn), 128.4 (CH-4, Bn), 127.7 (CH-2, CH-6, Bn), 127.4 (CH-2, CH-6, Bn), 117.6 (C-2), 113.8 (CH-3, CH-5, PMB), 110.3 (C-6), 98.5 (C-4), 72.5 (CH<sub>2</sub>OPMB), 70.8 (CH<sub>2</sub>, PMB), 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OPMB).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[142]</sup>

### 6.13.12 2,4-Bis(benzyloxy)-6-vinylbenzylalkohol (181)

Natriumhydrid (95%, 40 mg, 1.66 mmol, 3.3 äq.) wird mit trockenem DMF (3 mL) versetzt und *p*-Methoxybenzylalkohol (69 mg, 0.50 mmol, 1.0 äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 15 Minuten wird das Phenylethylchlorid **174** (190 mg, 0.50 mmol, 1.0



äq.) in trockenem DMF (3 mL) gelöst und zugegeben. Nach 18 Stunden wird die Reaktionsmischung mit Diethylether (100 mL) verdünnt, mit Wasser (3 × 75 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute:<sup>22</sup> 56 mg (0.16 mmol, 32%), farbloses Öl,  $R_f = 0.27$  ( $^C$ Hex/EtOAc 4:1),  $C_{23}H_{22}O_3$ , (346.42), [346.1569].

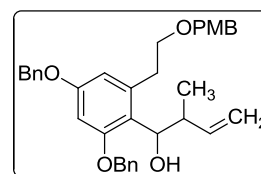
$^1$ H-NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.46–7.31 (m, 10H, 2  $\times$  Ph), 7.10 (dd, 1H,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 10.9$  Hz,  $CH=CH_2$ ), 6.74 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H-5$ ), 6.58 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H-3$ ), 5.65 (dd, 1H,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $CH=CH_{2A}$ ), 5.38 (dd, 1H,  $J = 10.9$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $CH=CH_{2B}$ ), 5.07 (s, 2H,  $CH_2$ , Bn), 5.07 (s, 2H,  $CH_2$ , Bn), 4.78 (s, 2H,  $CH_2OH$ ).

### 6.13.13 Alkohol 177

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Mohapatra*.<sup>[142]</sup>

Der Aldehyd **175** (379 mg, 0.79 mmol, 1.0 äq.) wird mit 1-Methyl-2-propenylmagnesiumchlorid-Lösung (0.5 M in THF, 2.4 mL, 1.19 mmol, 1.5 äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 18



Stunden wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) gequenchet und mit Diethylether (3  $\times$  75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann ohne Reinigung weiter eingesetzt werden.

Ausbeute: 392 mg (0.73 mmol, 92%, Diastereomergemisch), farbloses Öl,  $R_f = 0.30$  ( $^C$ Hex/EtOAc 5:1),  $C_{35}H_{38}O_5$ , (538.67), [538.2719].

$^1$ H-NMR, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ ): (Diastereomer A)

$\delta$  [ppm] = 7.49–7.36 (m, 10H, 2  $\times$  Ph), 7.32–7.28 (m, 2H,  $AA'$ -Teil eines  $AA'XX'$ -Spinsystems,  $H-2$ ,  $H-6$ , PMB), 6.94–6.90 (m, 2H,  $XX'$ -Teil eines  $AA'XX'$ -Spinsystems,  $H-3$ ,  $H-5$ , PMB), 6.59 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H-4$ ), 6.51 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H-6$ ), 5.64 (ddd, 1H,  $J = 17.4$  Hz,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 7.2$  Hz,  $CH=CH_2$ ), 5.09 (s, 2H,  $CH_2$ , Bn), 5.02 (s, 2H,  $CH_2$ , Bn), 4.95–4.85 (m, 2H,  $CH=CH_2$ ), 4.66 (t, 1H,  $J = 9.4$  Hz,  $CH-1'$ ), 4.53 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz,  $CH_{2A}$ , PMB), 4.47 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz,  $CH_{2B}$ , PMB), 3.80 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.79–3.62 (m, 2H,  $CH_2O$ ), 3.13–2.88 (m, 3H,  $CH_2CH_2O$ ,  $CH-2'$ ), 1.28 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $CH_3-2'$ ).

<sup>22</sup> Es handelt sich um einen Strukturvorschlag. Die Struktur wurde nicht vollständig charakterisiert.

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Diastereomer A)

$\delta$  [ppm] = 159.2 ( $C_{q-4}$ , PMB), 158.3 ( $C_{q-5}$ ), 157.7 ( $C_{q-3}$ ), 141.0 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 138.8 ( $C_{q-1}$ ), 136.8 ( $C_{q-1}$ , Bn), 136.2 ( $C_{q-1}$ , Bn), 130.3 ( $C_{q-1}$ , PMB), 129.3 ( $\text{CH-2}$ ,  $\text{CH-6}$ , PMB), 128.8 ( $\text{CH-3}$ ,  $\text{CH-5}$ , Bn), 128.6 ( $\text{CH-3}$ ,  $\text{CH-5}$ , Bn), 128.2 ( $\text{CH-4}$ , Bn), 128.0 ( $\text{CH-4}$ , Bn), 127.6 ( $\text{CH-2}$ ,  $\text{CH-6}$ , Bn), 127.5 ( $\text{CH-2}$ ,  $\text{CH-6}$ , Bn), 122.6 ( $C_{q-2}$ ), 114.1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 113.8 ( $\text{CH-3}$ ,  $\text{CH-5}$ , PMB), 108.0 ( $\text{CH-6}$ ), 99.2 ( $\text{CH-4}$ ), 74.3 ( $\text{CH-1}'$ ), 72.7 ( $\text{CH}_2$ , PMB), 70.6 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 70.5 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.0 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 44.0 ( $\text{CH-2}'$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 16.4 ( $\text{CH}_3\text{-2}'$ ).

 $^1\text{H}$ -NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Diastereomer B)

$\delta$  [ppm] = 7.49–7.36 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 7.32–7.28 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems,  $H-2$ ,  $H-6$ , PMB), 6.94–6.90 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems,  $H-3$ ,  $H-5$ , PMB), 6.60 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H-4$ ), 6.54 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H-6$ ), 6.00 (ddd, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.13–5.06 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.07 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 5.04 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 4.75 (t, 1H,  $J = 9.1$  Hz,  $\text{CH-1}'$ ), 4.53 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{CH}_{2A}$ , PMB), 4.48 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{CH}_{2B}$ , PMB), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79–3.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.42 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz, OH), 3.13–2.88 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH-2}'$ ), 0.90 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-2}'$ ).

 $^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Diastereomer B)

$\delta$  [ppm] = 159.2 ( $C_{q-4}$ , PMB), 158.5 ( $C_{q-5}$ ), 157.9 ( $C_{q-3}$ ), 142.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 139.1 ( $C_{q-1}$ ), 136.8 ( $C_{q-1}$ , Bn), 136.3 ( $C_{q-1}$ , Bn), 130.3 ( $C_{q-1}$ , PMB), 129.3 ( $\text{CH-2}$ ,  $\text{CH-6}$ , PMB), 128.7 ( $\text{CH-3}$ ,  $\text{CH-5}$ , Bn), 128.6 ( $\text{CH-3}$ ,  $\text{CH-5}$ , Bn), 128.2 ( $\text{CH-4}$ , Bn), 128.0 ( $\text{CH-4}$ , Bn), 127.6 ( $\text{CH-2}$ ,  $\text{CH-6}$ , Bn), 127.6 ( $\text{CH-2}$ ,  $\text{CH-6}$ , Bn), 122.1 ( $C_{q-2}$ ), 114.6 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 113.8 ( $\text{CH-3}$ ,  $\text{CH-5}$ , PMB), 108.2 ( $\text{CH-6}$ ), 99.3 ( $\text{CH-4}$ ), 73.5 ( $\text{CH-1}'$ ), 72.7 ( $\text{CH}_2$ , PMB), 70.5 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 70.4 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.0 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 44.5 ( $\text{CH-2}'$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 17.3 ( $\text{CH}_3\text{-2}'$ ).

ESI-MS (pos.): 561.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 561.3).

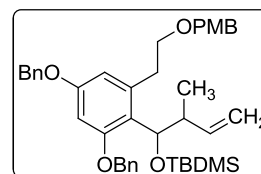
HR-ESI-MS (pos.): 561.2609 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 561.2617).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3556, 3065, 3033, 2958, 2932, 2865, 1605, 1585, 1513, 1498, 1454, 1248, 1147, 1085, 1029.

**6.13.14 TBDMS-Ether 182**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Mohapatra*.<sup>[142]</sup>

Der sekundäre Alkohol **177** (512 mg, 0.95 mmol, 1.0 äq.) wird mit Imidazol (194 mg, 2.85 mmol, 3.0 äq.) versetzt und in trockenem DMF (10 mL) gelöst. Dann wird *tert*-Butyldimethylsilyltriflat



(0.52 mL, 2.29 mmol, 2.4 äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 Stunden wird Wasser (100 mL) zugegeben und mit Diethylether ( $3 \times 150$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Toluol aufgenommen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann chromatographisch an Kieselgel ( $^C$ Hex/EtOAc 20:1) gereinigt werden.

Ausbeute: 620 mg (0.95 mmol, quant.), farbloses Öl,  $R_f = 0.63$  ( $^C$ Hex/EtOAc 5:1),  $C_{41}H_{52}O_5Si$ , (652.93), [652.3584].

$^1H$ -NMR, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ ): (Diastereomer A)

$\delta$  [ppm] = 7.44–7.32 (m, 10H,  $2 \times Ph$ ), 7.31–7.27 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-2, *H*-6, PMB), 6.90–6.86 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-3, *H*-5, PMB), 6.54 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, *H*-6), 6.39 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, *H*-4), 5.52 (ddd, 1H,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 7.6$  Hz,  $CH=CH_2$ ), 5.08–4.96 (m, 5H,  $2 \times CH_2$ , Bn,  $CH-1'$ ), 4.76–4.70 (m, 2H,  $CH=CH_2$ ), 4.51 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz,  $CH_{2A}$ , PMB), 4.46 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz,  $CH_{2B}$ , PMB), 3.79 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.71–3.64 (m, 2H,  $CH_2O$ ), 3.59–3.45 (m, 1H,  $CH_{2A}CH_2O$ ), 3.19–3.12 (m, 1H,  $CH_{2B}CH_2O$ ), 2.73–2.62 (m, 1H,  $CH-2'$ ), 1.17 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $CH_3-2'$ ), 0.85 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ),  $-0.01$  (s, 3H,  $SiCH_3$ ),  $-0.28$  (s, 3H,  $SiCH_3$ ).

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ): (Diastereomer A)

$\delta$  [ppm] = 159.3 ( $C_q-4$ , PMB), 158.2 ( $C_q-5$ ), 157.2 ( $C_q-3$ ), 141.1 ( $CH=CH_2$ ), 140.8 ( $C_q-1$ ), 137.5 ( $C_q-1$ , Bn), 137.1 ( $C_q-1$ , Bn), 130.8 ( $C_q-1$ , PMB), 129.5 ( $CH-2$ ,  $CH-6$ , PMB), 128.7 ( $CH-3$ ,  $CH-5$ , Bn), 128.7 ( $CH-3$ ,  $CH-5$ , Bn), 128.1 ( $CH-4$ , Bn), 127.9 ( $CH-2$ ,  $CH-6$ , Bn), 127.8 ( $CH-4$ , Bn), 127.0 ( $CH-2$ ,  $CH-6$ , Bn), 123.8 ( $C_q-2$ ), 114.0 ( $CH=CH_2$ ), 113.9 ( $CH-3$ ,  $CH-5$ , PMB), 108.6 ( $CH-6$ ), 97.7 ( $CH-4$ ), 72.7 ( $CH_2$ , PMB), 71.5 (CHO), 71.3 ( $CH_2O$ ), 70.3 ( $CH_2$ , Bn), 70.0 ( $CH_2$ , Bn), 55.4 ( $OCH_3$ ), 45.3 ( $CH-2'$ ), 32.7 ( $CH_2CH_2O$ ), 26.0 ( $(CH_3)_3$ ), 18.4 ( $CH_3$ ), 18.3 ( $SiC(CH_3)_3$ ),  $-4.7$  ( $SiCH_3$ ),  $-5.2$  ( $SiCH_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Diastereomer B)

$\delta$  [ppm] = 7.44–7.32 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 7.31–7.27 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6, PMB), 6.90–6.86 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5, PMB), 6.57 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-6), 6.43 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-4), 5.96 (ddd, 1H,  $J = 17.4$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.22–5.17 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.08–4.96 (m, 5H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn,  $\text{CH}-1'$ ), 4.51 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ , PMB), 4.46 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ , PMB), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.71–3.64 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.59–3.45 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.19–3.12 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.73–2.62 (m, 1H,  $\text{CH}-2'$ ), 0.71 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3-2'$ ), 0.82 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $-0.04$  (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ),  $-0.28$  (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Diastereomer B)

$\delta$  [ppm] = 159.2 ( $\text{C}_{\text{q-4}}$ , PMB), 158.3 ( $\text{C}_{\text{q-5}}$ ), 156.8 ( $\text{C}_{\text{q-3}}$ ), 143.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 140.8 ( $\text{C}_{\text{q-1}}$ ), 137.5 ( $\text{C}_{\text{q-1}}$ , Bn), 137.1 ( $\text{C}_{\text{q-1}}$ , Bn), 130.8 ( $\text{C}_{\text{q-1}}$ , PMB), 129.4 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , PMB), 128.6 ( $\text{CH}-3$ ,  $\text{CH}-5$ , Bn), 128.6 ( $\text{CH}-3$ ,  $\text{CH}-5$ , Bn), 128.1 ( $\text{CH}-4$ , Bn), 127.9 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , Bn), 127.8 ( $\text{CH}-4$ , Bn), 127.0 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , Bn), 123.6 ( $\text{C}_{\text{q-2}}$ ), 113.9 ( $\text{CH}-3$ ,  $\text{CH}-5$ , PMB), 113.7 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 108.8 ( $\text{CH}-6$ ), 97.7 ( $\text{CH}-4$ ), 72.7 ( $\text{CH}_2$ , PMB), 71.6 ( $\text{CHO}$ ), 71.4 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 70.3 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.1 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 44.8 ( $\text{CH}-2'$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 26.0 ( $(\text{CH}_3)_3$ ), 18.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 16.2 ( $\text{CH}_3$ ),  $-4.7$  ( $\text{SiCH}_3$ ),  $-5.0$  ( $\text{SiCH}_3$ ).

ESI-MS (pos.): 675.4 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 675.4).

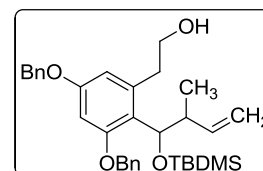
HR-ESI-MS (pos.): 675.3466 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 675.3482).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3066, 3033, 2955, 2929, 2856, 1659, 1498, 1247, 1143, 1085, 1039, 909, 834, 730, 697.

**6.13.15 Alkohol 183**

Angelehnt an Synthesevorschriften von Oikawa<sup>[297-298]</sup>, Ehrlich<sup>[64]</sup> und Mohapatra<sup>[142]</sup>.

Der PMB-Ether **182** (131 mg, 0.20 mmol, 1.0 äq.) wird in Dichlormethan (6 mL) gelöst und mit Phosphatpuffer<sup>23</sup> (pH=7,



63 mM, 0.3 mL) versetzt. Dann wird DDQ (50 mg, 0.22 mmol, 1.1 äq.) zugegeben und

<sup>23</sup> Herstellung des Phosphatpuffers: 0.68 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  in 50 mL Wasser und 29.1 mL 0.1 M NaOH-Lösung. Der pH-Wert wurde mit Phosphorsäure oder Natriumhydroxid eingestellt.

bei Raumtemperatur gerührt. Nach 45 Minuten wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (25 mL) zugegeben und mit Dichlormethan ( $3 \times 25$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^c$ Hex/EtOAc 7:1) gereinigt.

Ausbeute: 99 mg (0.19 mmol, 93%), farbloses Öl,  $R_f = 0.30$  ( $^c$ Hex/EtOAc 5:1),  $C_{33}H_{44}O_4Si$ , (532.79), [532.3009].

$^1H$ -NMR, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ ): (Diastereomer A)

$\delta$  [ppm] = 7.46–7.32 (m, 10H,  $2 \times Ph$ ), 6.51 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H-4$ ), 6.39 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H-6$ ), 6.09 (dddd, 1H,  $J = 17.4$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 1.2$  Hz,  $CH=CH_2$ ), 5.08–4.96 (m, 7H,  $CH=CH_2$ ,  $2 \times CH_2$ , Bn,  $CH-1'$ ), 4.13–4.08 (m, 1H,  $CH_{2A}OH$ ), 3.61–3.52 (m, 1H,  $CH_{2B}OH$ ), 3.18–3.11 (m, 1H,  $CH-2'$ ), 2.98–2.84 (m, 1H,  $CH_{2A}CH_2OH$ ), 2.56–2.47 (m, 1H,  $CH_{2B}CH_2OH$ ), 1.65–1.60 (m, 1H, OH), 0.93 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.81 (dd, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 1.2$  Hz,  $CH_3-2'$ ), 0.12 (s, 6H,  $2 \times SiCH_3$ ).

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ): (Diastereomer A)

$\delta$  [ppm] = 158.1 ( $C_q-5$ ), 156.2 ( $C_q-3$ ), 143.2 ( $CH=CH_2$ ), 138.6 ( $C_q-1$ ), 137.1 ( $2 \times C_q-1$ , Bn), 128.7 ( $CH-3$ ,  $CH-5$ , Bn), 128.7 ( $CH-3$ ,  $CH-5$ , Bn), 128.2 ( $CH-4$ , Bn), 128.0 ( $CH-4$ , Bn), 127.7 ( $CH-2$ ,  $CH-6$ , Bn), 127.2 ( $CH-2$ ,  $CH-6$ , Bn), 118.5 ( $C_q-2$ ), 113.5 ( $CH=CH_2$ ), 105.7 ( $CH-6$ ), 98.8 ( $CH-4$ ), 76.7 ( $CH-1'$ ), 70.2 ( $CH_2$ , Bn), 70.0 ( $CH_2$ , Bn), 63.2 ( $CH_2OH$ ), 41.1 ( $CH-2'$ ), 30.7 ( $CH_2CH_2O$ ), 25.8 ( $(CH_3)_3$ ), 18.1 ( $SiC(CH_3)_3$ ), 12.5 ( $CH_3-2'$ ),  $-3.4$  ( $2 \times SiCH_3$ ).

$^1H$ -NMR, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ ): (Diastereomer B)

$\delta$  [ppm] = 7.46–7.32 (m, 10H,  $2 \times Ph$ ), 6.49 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H-4$ ), 6.37 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H-6$ ), 5.76 (dddd, 1H,  $J = 17.4$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 1.2$  Hz,  $CH=CH_2$ ), 5.08–4.96 (m, 5H,  $2 \times CH_2$ , Bn,  $CH-1'$ ), 4.87–4.79 (m, 2H,  $CH=CH_2$ ), 4.13–4.08 (m, 1H,  $CH_{2A}OH$ ), 3.61–3.52 (m, 1H,  $CH_{2B}OH$ ), 3.18–3.11 (m, 1H,  $CH-2'$ ), 2.98–2.84 (m, 1H,  $CH_{2A}CH_2OH$ ), 2.56–2.47 (m, 1H,  $CH_{2B}CH_2OH$ ), 1.65–1.60 (m, 1H, OH), 1.23 (dd, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 1.2$  Hz,  $CH_3-2'$ ), 0.93 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.12 (s, 6H,  $2 \times SiCH_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Diastereomer B)

$\delta$  [ppm] = 158.0 ( $\text{C}_q$ -5), 156.1 ( $\text{C}_q$ -3), 140.5 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 138.5 ( $\text{C}_q$ -1), 136.9 ( $2 \times \text{C}_q$ -1, Bn), 128.7 ( $\text{CH}$ -3,  $\text{CH}$ -5, Bn), 128.7 ( $\text{CH}$ -3,  $\text{CH}$ -5, Bn), 128.1 ( $\text{CH}$ -4, Bn), 127.9 ( $\text{CH}$ -4, Bn), 127.7 ( $\text{CH}$ -2,  $\text{CH}$ -6, Bn), 127.0 ( $\text{CH}$ -2,  $\text{CH}$ -6, Bn), 119.0 ( $\text{C}_q$ -2), 114.2 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 105.7 ( $\text{CH}$ -6), 98.8 ( $\text{CH}$ -4), 76.7 ( $\text{CH}$ -1'), 70.2 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.0 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 62.8 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 41.2 ( $\text{CH}$ -2'), 30.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 25.8 ( $(\text{CH}_3)_3$ ), 18.1 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.0 ( $\text{CH}_3$ -2'), -3.4 ( $2 \times \text{SiCH}_3$ ).

ESI-MS (pos.): 555.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 555.3).

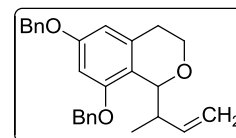
HR-ESI-MS (pos.): 555.2925 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 555.2907).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3359, 3067, 3033, 2956, 2929, 2856, 1605, 1592, 1498, 1147, 1094, 1056, 832, 734, 696.

### 6.13.16 6,8-Bis(benzyloxy)-1-but-3-en-2-yl)isochroman (184)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Eicher*.<sup>[190]</sup>

Der Alkohol **183** (18 mg, 34  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) wird in absolutiertem Dichlormethan (2 mL) gelöst. *Dess-Martin*-Periodinan (15wt% in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 83  $\mu\text{L}$ , 41  $\mu\text{mol}$ , 1.2 äq.) wird zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 5.5 Stunden wird die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (100 mL) verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (75 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.



Ausbeute: 14 mg (34  $\mu\text{mol}$ , quant., Diastereomerengemisch), farbloses Öl,  $R_f = 0.71$  ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1),  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_3$ , (400.51), [400.2038].

$^1\text{H}$ -NMR, COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Diastereomer A)

$\delta$  [ppm] = 7.47–7.32 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.51 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz,  $H$ -4), 6.39 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz,  $H$ -6), 6.09 (ddd, 1H,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.10–4.95 (m, 7H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn,  $\text{CH}$ -1'), 4.14–4.08 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{O}$ ), 3.62–3.51 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{O}$ ), 3.20–3.10 (m, 1H,  $\text{CH}$ -2'), 3.00–2.83 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.57–2.46 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{CH}_2\text{O}$ ), 0.81 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ -2').

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Diastereomer A)

$\delta$  [ppm] = 158.1 ( $\text{C}_q$ -5), 156.2 ( $\text{C}_q$ -3), 143.2 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 138.5 ( $\text{C}_q$ -1), 137.0 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 136.9 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 128.7 ( $\text{CH}$ -3,  $\text{CH}$ -5, Bn), 128.6 ( $\text{CH}$ -3,  $\text{CH}$ -5, Bn), 128.1 ( $\text{CH}$ -4, Bn), 128.0 ( $\text{CH}$ -4, Bn), 127.7 ( $\text{CH}$ -2,  $\text{CH}$ -6, Bn), 127.1 ( $\text{CH}$ -2,  $\text{CH}$ -6, Bn), 118.5 ( $\text{C}_q$ -2), 113.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 105.7 ( $\text{CH}$ -6), 98.7 ( $\text{CH}$ -4), 76.7 ( $\text{CH}$ -1'), 70.2 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.0 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 63.2 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 41.0 ( $\text{CH}$ -2'), 30.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 12.5 ( $\text{CH}_3$ -2').

$^1\text{H}$ -NMR, COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Diastereomer B)

$\delta$  [ppm] = 7.47–7.32 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.49 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz,  $H$ -4), 6.37 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz,  $H$ -6), 5.76 (ddd, 1H,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.10–4.95 (m, 5H,  $\text{CH}$ -1',  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 4.88–4.78 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.14–4.08 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{O}$ ), 3.62–3.51 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{O}$ ), 3.20–3.10 (m, 1H,  $\text{CH}$ -2'), 3.00–2.83 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.57–2.46 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.23 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ -2').

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Diastereomer B)

$\delta$  [ppm] = 158.0 ( $\text{C}_q$ -5), 156.0 ( $\text{C}_q$ -3), 140.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 138.0 ( $\text{C}_q$ -1), 137.0 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 136.9 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 128.7 ( $\text{CH}$ -3,  $\text{CH}$ -5, Bn), 128.7 ( $\text{CH}$ -3,  $\text{CH}$ -5, Bn), 128.1 ( $\text{CH}$ -4, Bn), 127.9 ( $\text{CH}$ -4, Bn), 127.7 ( $\text{CH}$ -2,  $\text{CH}$ -6, Bn), 127.0 ( $\text{CH}$ -2,  $\text{CH}$ -6, Bn), 119.0 ( $\text{C}_q$ -2), 114.1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 105.6 ( $\text{CH}$ -6), 98.7 ( $\text{CH}$ -4), 76.7 ( $\text{CH}$ -1'), 70.2 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 69.9 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 62.8 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 41.1 ( $\text{CH}$ -2'), 30.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 17.0 ( $\text{CH}_3$ -2').

ESI-MS (pos.): 401.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 401.2).

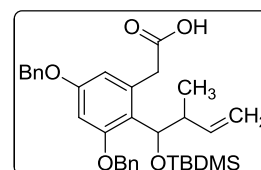
HR-ESI-MS (pos.): 423.1934 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 423.1936).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3066, 3032, 2961, 2929, 2864, 1605, 1592, 1498, 1147, 1095, 1057, 1029, 734, 696.

### 6.13.17 Phenyllessigsäure **185**

Angelehnt an Synthesevorschriften von *Widlanski*<sup>[247]</sup> und *Opatz*<sup>[221]</sup>.

Der Alkohol **183** (800 mg, 1.50 mmol, 1.0 äq.) wird in Acetonitril (7.5 mL) und Wasser (7.5 mL) gelöst. Dann wird



Natriumhydrogencarbonat (277 mg, 3.30 mmol, 2.2 äq.), TEMPO (94 mg, 0.60 mmol,

0.4 äq.) und Bis(acetoxy)iodobenzol (1.06 g, 3.30 mmol, 2.2 äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Argonatmosphäre bei 30 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion (4 h) wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 × 90 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird aufgrund von Zersetzungsreaktionen während der chromatographischen Reinigung roh weiter umgesetzt. Eine analytische Probe wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1) gereinigt.

Farbloses Öl,  $R_f = 0.26$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1), C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>Si, (546.77), [546.2802].

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

δ [ppm] = 7.44–7.30 (m, 10H, 2 × Ph), 6.54/6.52 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz, *H*-6), 6.50/6.45 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz, *H*-4), 5.96–5.84/5.57–5.45 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.23–5.16 (m, 1H, CHO), 5.07–4.72 (m, 6H, CH=CH<sub>2</sub>, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn), 4.52/4.46 (d, 1H,  $J = 16.7$  Hz, CH<sub>2A</sub>COO), 3.86/3.85 (d, 1H,  $J = 16.7$  Hz, CH<sub>2B</sub>COO), 2.69–2.47 (m, 1H, CH-2'), 1.16/1.15 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz, CH<sub>3</sub>-2'), 0.84/0.80 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), –0.01/–0.04 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), –0.26/–0.28 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (Diastereomerengemisch)

δ [ppm] = 177.2 (COOH), 157.5/157.4 (C<sub>q</sub>-5), 156.2/156.0 (C<sub>q</sub>-3), 142.1/139.7 (CH=CH<sub>2</sub>), 136.4/136.3 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 136.0/136.0 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 134.4/134.1 (C<sub>q</sub>-1), 127.8/127.7 (2 × CH-3, 2 × CH-5, Bn), 127.3/127.2 (CH-4, Bn), 127.1 (CH-2, CH-6, Bn), 127.0/127.0 (CH-4, Bn), 126.1/126.1 (CH-2, CH-6, Bn), 123.3/123.1 (C<sub>q</sub>-2), 113.5/113.2 (CH=CH<sub>2</sub>), 108.5/108.3 (CH-6), 98.0/97.9 (CH-4), 70.7/70.6 (CHO), 69.5/69.4 (CH<sub>2</sub>, Bn), 69.3/69.2 (CH<sub>2</sub>, Bn), 44.6/44.3 (CH-2'), 37.7 (CH<sub>2</sub>COOH), 25.1/25.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.1/15.3 (CH<sub>3</sub>-2'), –5.7/–5.7 (SiCH<sub>3</sub>), –6.0/–6.1 (SiCH<sub>3</sub>).

ESI-MS (pos.): 569.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 569.3).

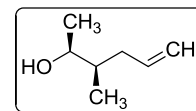
HR-ESI-MS (pos.): 569.2698 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 569.2699).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3067, 3033, 2956, 2929, 2857, 1709, 1604, 1499, 1150, 1056, 1030, 836, 736, 697.

**6.13.18 3-Methylhex-5-en-2-ol ( $\pm$ )-168**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77,132]</sup>

Eine Suspension von Kupfer(Diodid) (2.11 g, 11.1 mmol, 0.2 äq.) in absolutiertem THF (30 mL) wird auf  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dann wird Allylmagnesiumbromid (1 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 83 mL, 83.2 mmol, 1.5 äq.) zugegeben. Nach 30 Minuten wird *cis*-2,3-Epoxybutan (**76**) (4.00 g, 55.5 mmol, 1.0 äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 Stunden bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 2.5 Tagen wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) zugegeben und 1 Stunde gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether ( $3 \times 100\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über eine kurze Kolonne destilliert.



Ausbeute: 5.46 g (47.8 mmol, 86%), farblose Flüssigkeit, Siedepunkt:  $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0.20$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  5:1),  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$ , (114.19), [114.1045].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 5.83–5.73 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.04–4.96 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.63 (quint, 1H,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}-2$ ), 2.26–2.19 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-4$ ), 1.96–1.85 (m, 2H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-4$ , OH), 1.61–1.51 (m, 1H,  $\text{CH}-3$ ), 1.12 (d, 3H,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3-1$ ), 0.85 (d, 3H,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3-3$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[346]</sup>

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

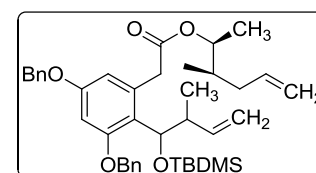
$\delta$  [ppm] = 137.5 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 116.0 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 71.5 ( $\text{C}-2$ ), 40.1 ( $\text{C}-3$ ), 37.5 ( $\text{C}-4$ ), 19.8 ( $\text{C}-1$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3-3$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[346]</sup>

**6.13.19 Dien ( $\pm$ )-186**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77,132]</sup>

Die rohe Phenylelessigsäure **185** wird mit DMAP (37 mg, 0.30 mmol, 0.2 äq.) versetzt und in absolutiertem Dichlormethan (40 mL) gelöst. Dann wird 3-Methylhex-5-en-2-ol ( $\pm$ )-**168**



(188 mg, 1.65 mmol, 1.1 äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt.

*N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (371 mg, 1.80 mmol, 1.2 äq.) wird in absolutiertem Dichlormethan (10 mL) gelöst und zugegeben. Es wird 2 Stunden bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 17 Stunden wird Wasser (0.15 mL) hinzugegeben und 30 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel (Dichlormethan) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  20:1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ) gereinigt.

Ausbeute: 816 mg (1.27 mmol, 85% über 2 Stufen, ausgehend von **183**), gelbliches Öl,  $R_f = 0.66$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  5:1),  $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}$ , (642.94), [642.3741].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 7.45–7.31 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.57–6.54 (m, 1H, *H*-6), 6.50–6.44 (m, 1H, *H*-4), 5.98–5.88/5.59–5.50 (m, 1H,  $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 5.82–5.67 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.23–5.14 (m, 1H, *CHO*-1'), 5.10–5.02/4.89–4.75 (m, 8H,  $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 4.88–4.82 (m, 1H, *CHO*-2''), 4.63–4.40 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{A}\text{COO}$ ), 3.82–3.67 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{B}\text{COO}$ ), 2.78–2.66 (m, 1H, *CH*-2'), 2.24–2.09 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{A}\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.93–1.83 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{B}\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.80–1.71 (m, 1H, *CH*-3''), 1.20–1.12/0.90–0.76 (m, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ), 0.86/0.83 (s, 9H,  $3 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.01/–0.02 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), –0.25/–0.25/–0.26/–0.26 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 172.2/172.1/172.1 (COO), 158.4/158.3 ( $\text{C}_q$ -5), 157.2/157.2/156.9 ( $\text{C}_q$ -3), 143.2/143.2/140.7 ( $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 136.8/136.8/136.8/136.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 137.3/137.2/137.0/136.9 ( $2 \times \text{C}_q$ -1, Bn), 136.1/136.1/135.9/135.8 ( $\text{C}_q$ -1), 128.7/128.7/128.6 ( $2 \times \text{CH}$ -3,  $2 \times \text{CH}$ -5, Bn), 128.1/128.1/127.8/127.8 ( $2 \times \text{CH}$ -4, Bn), 127.9/127.0 ( $2 \times \text{CH}$ -2,  $2 \times \text{CH}$ -6, Bn), 124.1/123.9/123.8 ( $\text{C}_q$ -2), 116.4/116.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 114.2/114.2/113.9/113.9 ( $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 108.8/108.7/108.7/108.5 (*CH*-6), 98.7/98.7 (*CH*-4), 74.3/74.2/74.2/74.2 (*CHO*-2''), 71.6/71.5/71.5/71.4 (*CHO*-1'), 70.3/70.3 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.1/70.1/70.0/70.0 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 45.1/45.1/45.0 (*CH*-2'), 38.9/38.8/38.8/38.8 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 37.4/37.4/37.4/37.3/37.2/37.1 (*CH*-3''),  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , 26.0/26.0 ( $(\text{CH}_3)_3$ ), 18.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.6/17.5/16.4/16.3/16.2/16.2/14.8/14.7 ( $3 \times \text{CH}_3$ ), –4.8/–5.1/–5.3 ( $2 \times \text{SiCH}_3$ ).

ESI-MS (pos.): 665.4 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 665.4).

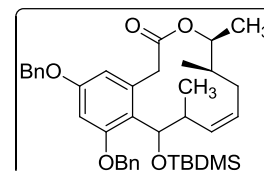
HR-ESI-MS (pos.): 665.3629 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 665.3638).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3068, 3034, 2929, 2856, 1727, 1498, 1144, 1043, 910, 864, 835, 775, 733, 696.

### 6.13.20 Lacton ( $\pm$ )-187

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77,132]</sup>

Das Dien ( $\pm$ )-**186** (257 mg, 0.40 mmol, 1.0 äq.) wird in absolutiertem und entgastem Toluol (30 mL) gelöst. Dann wird (Tricyclohexylphosphin[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden][3-phenyl-1*H*-inden-1-yliden]ruthenium(II) dichlorid)<sup>[174]</sup> (80 mg, 84  $\mu\text{mol}$ , 21 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung bei 80 °C gerührt. Nach 40 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 20:1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ) gereinigt.



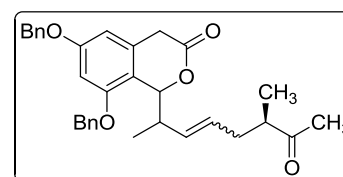
Ausbeute:<sup>24</sup> 197 mg (0.32 mmol, 80%, Diastereomergemisch), braunes Öl,  $R_f = 0.57$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1),  $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}$ , (614.89), [614.3428].

ESI-MS (pos.): 615.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 615.4), 637.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 637.3).

HR-ESI-MS (pos.): 615.3501 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 615.3506).

### 6.13.21 6-Ring-Lacton ( $\pm$ )-189

Das Lacton ( $\pm$ )-**187** (1.35 g, 2.19 mmol, 1.0 äq.) wird mit TBAF (1 M in THF, 11.0 mL, 11.0 mmol, 5.0 äq.) versetzt und die Reaktionsmischung unter Rückfluss erhitzt. Nach 68 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der



Rückstand wird in Ethylacetat (100 mL) aufgenommen, mit Wasser (100 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und über Kieselgel (EtOAc) filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird in absolutiertem Dichlormethan (20 mL) gelöst, *Dess-Martin*-Periodinan (15wt% in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 8.8 mL, 4.38 mmol, 2.0 äq.) zugetropft und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1  $\rightarrow$  3:1) gereinigt.

<sup>24</sup> Aufgrund der entstehenden Doppelbindungsisomere von den zuvor vorliegenden 4 Diastereomeren waren die aufgenommenen NMR-Spektren sehr komplex und konnten nicht sinnvoll ausgewertet werden.

Ausbeute: 53 mg (0.11 mmol, 5%), braunes Öl,  $R_f = 0.11$  ( $^C$ Hex/EtOAc 5:1),  $C_{32}H_{34}O_5$ , (498.61), [498.2406].

$^1$ H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz,  $CDCl_3$ ): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 7.44–7.32 (m, 10H,  $2 \times$  Ph), 6.53–6.50 (m, 1H,  $H-7$ ), 6.36–6.31 (m, 1H,  $H-5$ ), 5.60–5.54 (m, 1H,  $H-1$ ), 5.49–5.40 (m, 1H,  $H-3'$ ), 5.28–5.23 (m, 1H,  $H-4'$ ), 5.03–5.02 (m, 4H,  $2 \times$   $CH_2$ , Bn), 3.87–3.57 (m, 2H,  $CH_2-4$ ), 3.08–2.98/2.73–2.65 (m, 1H,  $H-2'$ ), 2.50–2.39/2.26–2.20 (m, 1H,  $H-6'$ ), 2.30–2.12 (m, 1H,  $CH_{2A}-5'$ ), 2.01–1.88 (m, 1H,  $CH_{2B}-5'$ ), 2.09–1.97 (m, 3H,  $CH_3-8'$ ), 1.03–0.91 (m, 6H,  $CH_3-1'$ ,  $CH_3-6'$ ).

$^{13}$ C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ): (Diastereomerengemisch)<sup>25</sup>

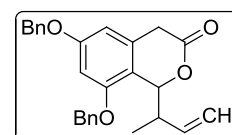
$\delta$  [ppm] = 212.3 (CO), 170.4 (COO), 160.0 ( $C_q-6$ ), 155.7 ( $C_q-8$ ), 136.4 ( $2 \times$   $C_q-1$ , Bn), 133.7 ( $CH-4'$ ), 132.5 ( $C_q-4a$ ), 128.8–127.4 (m, 11C,  $CH-3'$ ,  $2 \times$   $CH-2$ ,  $2 \times$   $CH-3$ ,  $2 \times$   $CH-4$ ,  $2 \times$   $CH-5$ ,  $2 \times$   $CH-6$ , Bn), 114.2 ( $C_q-8a$ ), 104.4 ( $CH-5$ ), 99.2 ( $CH-7$ ), 81.8 ( $CH-1$ ), 70.4 ( $2 \times$   $CH_2$ , Bn), 46.9 ( $CH-6'$ ), 44.0/38.6 ( $CH-2'$ ), 35.8 ( $CH_2-5'$ ), 35.3 ( $CH_2-4$ ), 28.4 ( $CH_3-8'$ ), 16.6–15.6 (m, 2C,  $CH_3-1'$ ,  $CH_3-6'$ ).

ESI-MS (pos.): 499.3 ( $[M+H]^+$ , ber.: 499.3), 521.2 ( $[M+H]^+$ , ber.: 521.2).

HR-ESI-MS (pos.): 521.2315 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 521.2304).

### 6.13.22 6,8-Bis(benzyloxy)-1-(but-3-en-2-yl)isochroman-3-on ((±)-193)

Der TBDMS-Ether (±)-**186** (58 mg, 90  $\mu$ mol, 1.0 äq.) wird mit Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 0.14 mL, 135  $\mu$ mol, 1.5 äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 5 Stunden wird



Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 0.42 mL, 405  $\mu$ mol, 4.5 äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung auf 50 °C erwärmt. Nach 24 Stunden wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) zugegeben und mit Ethylacetat ( $3 \times 20$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 58 mg (roh), braunes Öl,  $R_f = 0.23$  ( $^C$ Hex/EtOAc 5:1),  $C_{27}H_{26}O_4$ , (414.49), [414.1831].

<sup>25</sup> Es wurde der Mittelwert der jeweiligen Kohlenstoffatome von den Diastereomeren angegeben.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.44–7.33 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.54/6.53 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H-7$ ), 6.35/6.33 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H-5$ ), 5.86–5.73 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.64/5.60 (d, 1H,  $J = 5.6/4.9$  Hz,  $H-1$ ), 5.10–4.95 (m, 6H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 3.82–3.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2-4$ ), 2.79–2.71 (m, 1H,  $\text{CH}-2'$ ), 1.21/1.06 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3-1'$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 170.5 (COO), 160.0/160.0 ( $\text{C}_q-6$ ), 155.7/155.4 ( $\text{C}_q-8$ ), 139.7/137.8 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 136.6/136.4/136.4 ( $2 \times \text{C}_q-1$ , Bn), 132.4 ( $\text{C}_q-4a$ ), 128.8/128.8/128.8 ( $2 \times \text{CH}-3$ ,  $2 \times \text{CH}-5$ , Bn), 128.3/128.3 ( $2 \times \text{CH}-4$ , Bn), 127.7/127.4/127.2 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , Bn), 114.7/114.3 ( $\text{C}_q-8a$ ), 117.6/115.9 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 104.4/104.4 ( $\text{CH}-5$ ), 99.3/99.2 ( $\text{CH}-7$ ), 81.9/81.7 ( $\text{CH}-1$ ), 70.4 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.3/70.3 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 44.9/43.7 ( $\text{CH}-2'$ ), 35.4/35.3 ( $\text{CH}_2-4$ ), 16.6/15.3 ( $\text{CH}_3-1'$ ).

ESI-MS (pos.): 415.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 415.2).

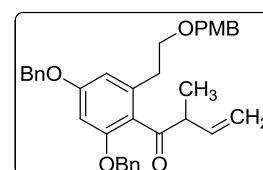
HR-ESI-MS (pos.): 415.1914 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 415.1909).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3066, 3033, 2968, 2933, 2875, 1736, 1602, 1499, 1376, 1226, 1149, 1022, 737, 697.

### 6.13.23 Keton 194

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Eicher*.<sup>[190]</sup>

Der Alkohol **177** (45 mg, 84  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) wird in absolutiertem Dichlormethan (5 mL) gelöst und *Dess-Martin*-Periodinan (15wt% in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.25 mL, 126  $\mu\text{mol}$ , 1.5 äq.) zugegeben. Die



Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2.5 Tagen wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) und gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung (10 mL) zugegeben und mit Dichlormethan ( $3 \times 20$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann ohne Reinigung weiter eingesetzt werden.

Ausbeute: 45 mg (84  $\mu\text{mol}$ , quant.), farbloses Öl,  $R_f = 0.33$  ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  5:1),  $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_5$ , (536.66), [536.2563].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.43–7.32 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 7.28–7.24 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6, PMB), 6.88–6.85 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5, PMB), 6.55 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-6), 6.49 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-4), 5.82 (ddd, 1H,  $J = 17.1$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.07–4.95 (m, 6H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.44 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , PMB), 3.85–3.76 (m, 1H, CH-2'), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.72–3.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.76–2.72 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.18 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ -2').

 $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 207.8 (CO), 160.3 ( $\text{C}_q$ -5), 159.2 ( $\text{C}_q$ -4, PMB), 157.3 ( $\text{C}_q$ -3), 139.5 ( $\text{C}_q$ -1), 137.6 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 136.6 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 136.3 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 130.7 ( $\text{C}_q$ -1, PMB), 129.4 (CH-2, CH-6, PMB), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.3 ( $2 \times \text{CH}$ -4, Bn), 127.7 (CH-2, CH-6, Bn), 127.7 (CH-2, CH-6, Bn), 124.5 ( $\text{C}_q$ -2), 116.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 113.8 (CH-3, CH-5, PMB), 108.2 (CH-6), 98.6 (CH-4), 72.7 ( $\text{CH}_2$ , PMB), 71.1 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 70.7 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.2 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.1 (CH-2'), 34.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 15.8 ( $\text{CH}_3$ -2').

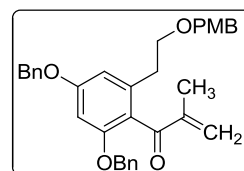
ESI-MS (pos.): = 559.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 559.3).

HR-ESI-MS (pos.): 537.2639 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 537.2641).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3065, 3033, 2933, 2869, 1688, 1600, 1582, 1499, 1246, 1150, 1091, 1030, 740, 698.

**6.13.24 Keton 197**

Das Keton **194** (150 mg, 0.28 mmol, 1.0 äq.) und *tert*-Butyl(hex-5-en-2-yloxy)dimethylsilan (( $\pm$ )-**195**) (120 mg, 0.56 mmol, 2.0 äq.) werden in absolutiertem und entgastem Toluol (50 mL) gelöst. Dann wird (Tricyclohexylphosphin[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-



imidazol-2-yliden][3-phenyl-1*H*-inden-1-yliden]ruthenium(II) dichlorid)<sup>[174]</sup> (53 mg, 56  $\mu\text{mol}$ , 20 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung bei 80 °C gerührt. Nach 16 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  20:1) gereinigt.

Ausbeute: 7.6 mg (15  $\mu$ mol, 5%), bräunliches Öl,  $R_f = 0.28$  ( $C_{\text{Hex}}/EE$  5:1),  $C_{34}H_{34}O_5$ , (522.63), [522.2406].

$^1H$ -NMR, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.42 – 7.28 (m, 10H, 2 x Ph), 7.25 – 7.21 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6, PMB), 6.88 – 6.83 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5, PMB), 6.53 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, H-6), 6.45 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, H-4), 5.82 – 5.81 (m, 1H, C=CH<sub>2A</sub>), 5.62 – 5.61 (m, 1H, C=CH<sub>2B</sub>), 4.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 4.97 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, Bn), 4.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, PMB), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz, CH<sub>2</sub>O), 2.73 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-2').

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 199.9 (CO), 160.1 (C<sub>q</sub>-5), 159.2 (C<sub>q</sub>-4, PMB), 157.0 (C<sub>q</sub>-3), 138.8 (C<sub>q</sub>-1), 146.3 (C=CH<sub>2</sub>), 136.8 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 136.7 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 130.6 (C<sub>q</sub>-1, PMB), 129.4 (CH-2, CH-6, PMB), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.6 (CH-3, CH-5, Bn), 128.3 (CH-4, Bn), 127.9 (CH-4, Bn), 127.7 (CH-2, CH-6, Bn), 127.0 (CH-2, CH-6, Bn), 123.1 (C<sub>q</sub>-2), 128.3 (C=CH<sub>2</sub>), 113.9 (CH-3, CH-5, PMB), 107.9 (CH-6), 98.9 (CH-4), 72.7 (CH<sub>2</sub>, PMB), 70.5 (CH<sub>2</sub>O), 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 16.9 (CH<sub>3</sub>-2').

ESI-MS (pos.): = 523.2 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 523.3), 545.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 545.2).

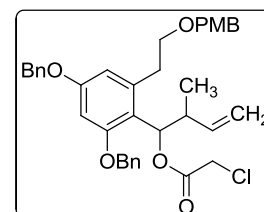
HR-ESI-MS (pos.): 545.2308 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 545.2304).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3064, 3033, 3003, 2931, 2856, 1660, 1602, 1584, 1513, 1499, 1322, 1247, 1152, 1090, 1031.

### 6.13.25 Chloracetyl-geschützter Alkohol 198

Angelehnt an eine Synthese von *Ohno*.<sup>[347]</sup>

Der Alkohol **177** (950 mg, 1.76 mmol, 1.0 äq.) wird in absolutiertem Diethylether (30 mL) gelöst und mit Pyridin (0.22 mL, 2.64 mmol, 1.5 äq.) versetzt. Dann wird Chloracetylchlorid (0.17 mL, 2.11 mmol, 1.2 äq.) zugegeben und



bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2.5 Stunden wird die Reaktionsmischung über Kieselgel (Diethylether) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 1.08 g (1.76 mmol, quant.), gelbliches Öl,  $R_f = 0.42$  ( $^C$ Hex/EtOAc 5:1),  $C_{37}H_{39}ClO_6$ , (615.16), [614.2435].

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 7.51–7.32 (m, 10H,  $2 \times Ph$ ), 7.28–7.23 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6, PMB), 6.89–6.84 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5, PMB), 6.49 (s, 1H, H-4), 6.45 (s, 1H, H-6), 5.78–5.66/5.54–5.43 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.16–4.78 (m, 7H,  $2 \times CH_2$ , Bn, CH=CH<sub>2</sub>, CH-1'), 4.50/4.49 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz, CH<sub>2A</sub>, PMB), 4.44/4.43 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz, CH<sub>2B</sub>, PMB), 4.07–3.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70–3.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.19–2.97 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, CH-2'), 1.12/0.77 (d, 3H,  $J = 6.6/6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>-2').

$^{13}C$ -NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):<sup>26</sup> (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 166.9/166.8 (COO), 159.4/159.3 (C<sub>q</sub>-4, PMB), 141.3 (CH=CH<sub>2</sub>), 139.2 (C<sub>q</sub>-1), 137.2/137.1 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 136.9/136.8 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 130.5/130.5 (C<sub>q</sub>-1, PMB), 129.6 (CH-2, CH-6, PMB), 128.8/128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.2/128.2 (CH-4, Bn), 127.9/127.9 (CH-4, Bn), 127.8/127.8 (CH-2, CH-6, Bn), 127.1/127.1 (CH-2, CH-6, Bn), 115.7/115.5 (CH=CH<sub>2</sub>), 113.9 (CH-3, CH-5, PMB), 108.2 (CH-6), 99.1 (CH-4), 77.4 (CH-1'), 72.9/72.8 (CH<sub>2</sub>, PMB), 70.6 (CH<sub>2</sub>O), 70.6/70.5 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.2/70.1 (CH<sub>2</sub>, Bn), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 41.3/41.3 (CH-2'), 33.8/33.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 17.1/16.9 (CH<sub>3</sub>-2').

ESI-MS (pos.): 632.2 ( $[M+NH_4]^+$ , ber.: 632.3).

HR-ESI-MS (pos.): 637.2333 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 637.2333).

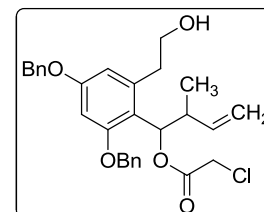
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3066, 3033, 2955, 2927, 2857, 1754, 1731, 1604, 1585, 1513, 1499, 1303, 1280, 1248, 1153, 1086.

<sup>26</sup> Für die quartären Kohlenstoffatome C-2, C-3, C-5 des Aromaten sowie die CH<sub>2</sub>Cl-Gruppe konnten aufgrund eines geringen S/N-Verhältnisses keine Signale zugeordnet werden.

## 6.13.26 Phenylethanol 199

Angelehnt an Synthesevorschriften von *Oikawa*<sup>[297-298]</sup>, *Ehrlich*<sup>[64]</sup> und *Mohapatra*<sup>[142]</sup>.

Der PMB-Ether **198** (1.00 g, 1.63 mmol, 1.0 äq.) wird in Dichlormethan (50 mL) gelöst und Phosphatpuffer (pH=7, 63 mM, 2.5 mL) zugegeben. Dann wird DDQ (406 mg, 1.79 mmol, 1.1 äq.) hinzugefügt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 Stunde wird Wasser (50 mL) zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2  $\times$  75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1) gereinigt.



Ausbeute: 532 mg (1.07 mmol, 66%), gelbes Öl,  $R_f = 0.12$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1),  $C_{29}H_{31}ClO_5$ , (495.01), [494.1860].

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (Diastereomer A)

$\delta$  [ppm] = 7.52–7.31 (m, 10H, 2  $\times$  Ph), 6.50 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz,  $H-4$ ), 6.38 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz,  $H-6$ ), 6.07 (ddd, 1H,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 6.9$  Hz,  $CH=CH_2$ ), 5.09–4.93 (m, 7H,  $CH=CH_2$ , 2  $\times$   $CH_2$ , Bn,  $CH-1'$ ), 4.14 (s, 2H,  $CH_2Cl$ ), 4.13–4.08 (m, 1H,  $CH_{2A}OH$ ), 3.63–3.51 (m, 1H,  $CH_{2B}OH$ ), 3.18–3.06 (m, 1H,  $CH-2'$ ), 3.02–2.82 (m, 1H,  $CH_{2A}CH_2OH$ ), 2.57–2.46 (m, 1H,  $CH_{2B}CH_2OH$ ), 0.80 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $CH_3-2'$ ).

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (Diastereomer A)

$\delta$  [ppm] = 171.7 (COO), 158.1 ( $C_q-5$ ), 156.2 ( $C_q-3$ ), 143.1 ( $CH=CH_2$ ), 138.5 ( $C_q-1$ ), 137.1 (2  $\times$   $C_q-1$ , Bn), 128.7 ( $CH-3$ ,  $CH-5$ , Bn), 128.7 ( $CH-3$ ,  $CH-5$ , Bn), 128.2 ( $CH-4$ , Bn), 128.0 ( $CH-4$ , Bn), 127.7 ( $CH-2$ ,  $CH-6$ , Bn), 127.2 ( $CH-2$ ,  $CH-6$ , Bn), 118.4 ( $C_q-2$ ), 113.6 ( $CH=CH_2$ ), 105.7 ( $CH-6$ ), 98.8 ( $CH-4$ ), 77.4 ( $CH-1'$ ), 70.3 ( $CH_2$ , Bn), 70.0 ( $CH_2$ , Bn), 63.2 ( $CH_2OH$ ), 41.1 ( $CH-2'$ ), 40.6 ( $CH_2Cl$ ), 30.7 ( $CH_2CH_2O$ ), 12.5 ( $CH_3-2'$ ).

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

$\delta$  [ppm] = 7.52–7.31 (m, 10H, 2  $\times$  Ph), 6.48 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H-4$ ), 6.36 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H-6$ ), 5.75 (ddd, 1H,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 6.8$  Hz,  $CH=CH_2$ ), 5.09–4.93 (m, 5H, 2  $\times$   $CH_2$ , Bn,  $CH-1'$ ), 4.87–4.77 (m, 2H,  $CH=CH_2$ ), 4.14 (s, 2H,  $CH_2Cl$ ),

4.13–4.08 (m, 1H,  $CH_{2A}OH$ ), 3.63–3.51 (m, 1H,  $CH_{2B}OH$ ), 3.18–3.06 (m, 1H,  $CH-2'$ ), 3.02–2.82 (m, 1H,  $CH_{2A}CH_2OH$ ), 2.57–2.46 (m, 1H,  $CH_{2B}CH_2OH$ ), 1.21 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_3-2'$ ).

$^{13}C$ -NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ): (Diastereomer B)

$\delta$  [ppm] = 171.7 (COO), 158.1 ( $C_{q-5}$ ), 156.1 ( $C_{q-3}$ ), 140.4 ( $CH=CH_2$ ), 137.9 ( $C_{q-1}$ ), 136.9 ( $2 \times C_{q-1}$ , Bn), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.2 (CH-4, Bn), 128.0 (CH-4, Bn), 127.7 (CH-2, CH-6, Bn), 127.0 (CH-2, CH-6, Bn), 118.9 ( $C_{q-2}$ ), 114.2 ( $CH=CH_2$ ), 105.7 (CH-6), 98.8 (CH-4), 77.4 (CH-1'), 70.3 ( $CH_2$ , Bn), 70.0 ( $CH_2$ , Bn), 62.8 ( $CH_2OH$ ), 41.2 (CH-2'), 40.6 ( $CH_2Cl$ ), 30.4 ( $CH_2CH_2O$ ), 17.0 ( $CH_3-2'$ ).

ESI-MS (pos.): 517.1 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 517.2).

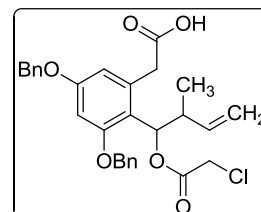
HR-ESI-MS (pos.): 517.1776 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 517.1758).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3066, 3033, 2962, 2930, 2868, 1734, 1606, 1498, 1374, 1271, 1149, 1095, 1056, 736, 698.

### 6.13.27 Phenylelessigsäure 200

Angelehnt an Synthesevorschriften von *Widlanski*<sup>[247]</sup> und *Opatz*<sup>[221]</sup>.

Der Alkohol **199** (106 mg, 0.21 mmol, 1.0 äq.) wird in Acetonitril (2 mL) gelöst und mit Wasser (2 mL) versetzt. Dann wird TEMPO (13 mg, 84  $\mu$ mol, 0.4 äq.) und Bis(acetoxy)iodbenzol (171 mg, 0.53 mmol, 2.5 äq.) zugegeben und unter Argon-Atmosphäre gerührt. Nach 4 Stunden wird TEMPO (7 mg, 42  $\mu$ mol, 0.2 äq.) und Bis(acetoxy)iodbenzol (135 mg, 0.27 mmol, 1.25 äq.) nachgegeben. Nach 7.5 Stunden wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (30 mL) zugegeben und mit Ethylacetat ( $3 \times 30$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird sofort weiter umgesetzt.



Rot-braunes Öl,  $R_f = 0.24$  ( $^C$ Hex/EtOAc 2:1),  $C_{29}H_{29}ClO_6$ , (508.99), [508.1653].

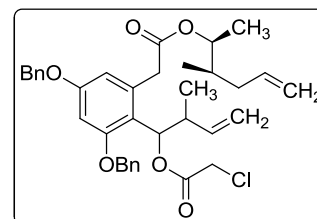
ESI-MS (pos.): 531.1 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 531.2).

HR-ESI-MS (pos.): 531.1542 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 531.1550).

**6.13.28 Dien ( $\pm$ )-201**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77,132]</sup>

Die rohe Phenylelessigsäure **200** (107 mg, 0.21 mmol, 1.0 äq.), DMAP (5 mg, 41  $\mu$ mol, 0.2 äq.) und 3-Methylhex-5-en-2-ol (( $\pm$ )-**168**) (26 mg, 0.23 mmol, 1.1 äq.) werden in absolutiertem Dichlormethan (6 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wird



DCC in absolutiertem Dichlormethan (4 mL) gelöst und zugegeben. Nach 3.5 Stunden wird die Reaktionsmischung über Kieselgel (Dichlormethan) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 29 mg (48  $\mu$ mol, 23% über 2 Stufen ausgehend von **199**), gelbliches Öl,  $R_f = 0.32$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1), C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>ClO<sub>6</sub>, (605.16), [604.2592].

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

$\delta$  [ppm] = 7.51–7.29 (m, 10H, 2  $\times$  Ph), 6.54–6.49 (m, 2H, *H*-4, *H*-6), 5.81–5.47 (m, 2H, 2  $\times$  CH=CH<sub>2</sub>), 5.12–4.78 (m, 10H, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>, Bn, 2  $\times$  CH=CH<sub>2</sub>, OCH-2'', OCH-1'), 4.12–3.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-2, CH<sub>2</sub>Cl), 3.26–2.90 (m, 1H, CH-2'), 2.21–2.09 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-4''), 1.97–1.67 (m, 2H, CH<sub>2B</sub>-4''), CH-3''), 1.20–1.14/0.93–0.81 (m, 9H, 3  $\times$  CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 171.1 (COO), 166.8 (COOCH<sub>2</sub>Cl), 159.5/159.3 (C<sub>q</sub>-5), 158.3 (C<sub>q</sub>-3), 141.1/138.9/136.7 (2  $\times$  CH=CH<sub>2</sub>), 137.1/136.9/136.7/136.6 (2  $\times$  C<sub>q</sub>-1, Bn), 136.1/136.1/135.6/135.6 (C<sub>q</sub>-1), 128.8/128.7/128.7/128.6 (2  $\times$  CH-3, 2  $\times$  CH-5, Bn), 128.2/128.2/127.9/127.9 (2  $\times$  CH-4, Bn), 127.8/127.7 (CH-2, CH-6, Bn), 127.2/127.1 (CH-2, CH-6, Bn), 119.0 (C<sub>q</sub>-2), 116.5/116.4 (CH=CH<sub>2</sub>), 115.7/115.6 (CH=CH<sub>2</sub>), 109.0/108.8/108.7 (CH-6), 99.8 (CH-4), 74.7/74.6/74.6 (OCH-2''), 70.7/70.6 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.2/70.1 (CH<sub>2</sub>, Bn), 41.3/41.3/41.2 (CH-2'), 39.5/39.4 (CH<sub>2</sub>COO), 37.4/37.3/37.3/37.3/37.2 (CH-3'', CH<sub>2</sub>-4''), 17.7/17.3/16.7/16.7/16.3/16.3/16.2/14.8/14.7/14.7 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>).<sup>27</sup>

ESI-MS (pos.): 627.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 627.3).

HR-ESI-MS (pos.): 627.2497 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 627.2489).

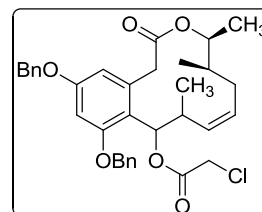
<sup>27</sup> Dem Kohlenstoffatom OCH-1' konnte kein <sup>13</sup>C-Signal zugeordnet werden.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3067, 3033, 2975, 2932, 1728, 1604, 1498, 1306, 1279, 1151, 915, 737, 698.

### 6.13.29 Lacton ( $\pm$ )-202

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77,132]</sup>

Das Dien ( $\pm$ )-**201** (28 mg, 46  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) wird in absolutiertem und entgastem Toluol (50 mL) gelöst. Dann wird (Tricyclohexylphosphin[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden][3-phenyl-1*H*-inden-1-yliden]ruthenium(II) dichlorid)<sup>[174]</sup>

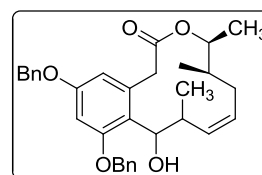


(10 mg, 11  $\mu\text{mol}$ , 24 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung bei 80 °C gerührt. Nach 2 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird roh weiter umgesetzt.

### 6.13.30 Alkohol ( $\pm$ )-203

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Opatz*.<sup>[221]</sup>

Das Chloracetat ( $\pm$ )-**202** (26 mg, 46  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) wird in trockenem DMF (4 mL) gelöst und Thioharnstoff (9 mg, 115  $\mu\text{mol}$ , 2.5 äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16



Stunden bei Raumtemperatur, dann 7 Stunden bei 50 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels HPLC (ACE5 C18-PFP,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  70:30, Flussrate: 37.5 mL  $\text{min}^{-1}$ ,  $R_t$  = 12.3 min) gereinigt.

Ausbeute: 3.6 mg (7  $\mu\text{mol}$ , 16% über 2 Stufen ausgehend von ( $\pm$ )-**201**), farbloses Öl,  $R_f$  = 0.43 ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 4:1),  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_5$ , (500.63), [500.2563].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.44–7.32 (m, 10H, 2  $\times$  Ph), 6.69 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz, *H*-4), 6.61 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz, *H*-6), 5.48–5.44 (m, 1H, *H*-12), 5.08–5.01 (m, 4H, 2  $\times$   $\text{CH}_2$ , Bn), 5.00–4.96 (m, 1H, *H*-11), 4.85–4.79 (m, 1H, *H*-15), 4.28–4.23 (m, 1H, *H*-9), 3.65 (d, 1H,  $J$  = 15.1 Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ -2), 3.34 (d, 1H,  $J$  = 15.1 Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ -2), 2.80–2.76 (m, 1H, *H*-10), 2.02–1.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -13), 1.75–1.66 (m, 1H, *H*-14), 1.25–1.23 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ -10,  $\text{CH}_3$ -15), 0.89 (d, 3H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ -14).

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 171.2 ( $\text{C}_{\text{q}}-1$ ), 158.3 ( $\text{C}_{\text{q}}-5$ ), 157.6 ( $\text{C}_{\text{q}}-7$ ), 136.9 ( $\text{C}_{\text{q}}-1$ , Bn), 136.0 ( $\text{C}_{\text{q}}-1$ , Bn), 133.9 ( $\text{C}_{\text{q}}-1$ ), 131.1 ( $\text{CH}_2-12$ ), 130.1 ( $\text{CH}_2-11$ ), 129.0 ( $\text{CH}-3$ ,  $\text{CH}-5$ , Bn), 128.7 ( $\text{CH}-3$ ,  $\text{CH}-5$ , Bn), 128.5 ( $\text{CH}-4$ , Bn), 128.2 ( $\text{CH}-4$ , Bn), 127.9 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , Bn), 127.6 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , Bn), 123.0 ( $\text{C}_{\text{q}}-8$ ), 109.2 ( $\text{CH}-4$ ), 100.7 ( $\text{CH}-6$ ), 77.0 ( $\text{OCH}-15$ ), 76.8 ( $\text{CH}-9$ ), 70.6 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.2 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 40.5 ( $\text{CH}-10$ ), 39.3 ( $\text{CH}_2-13$ ), 38.7 ( $\text{CH}-14$ ), 38.3 ( $\text{CH}_2-2$ ), 20.1 ( $\text{CH}_3-10$ ), 19.7 ( $\text{CH}_3-14$ ), 16.1 ( $\text{CH}_3-15$ ).

ESI-MS (pos.): 523.2 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 523.3).

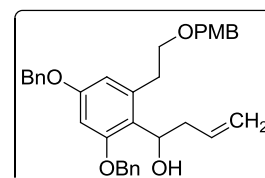
HR-ESI-MS (pos.): 523.2455 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 523.2460).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3553, 3064, 3031, 2958, 2925, 2854, 1729, 1606, 1497, 1454, 1146, 1028, 737, 699.

**6.14 Versuche zu 3.3.2: Synthese von (±)-211****6.14.1 Alkohol 204**

Nach einer Synthesevorschrift von Mohapatra.<sup>[142]</sup>

Eine Lösung des Aldehyds **175** (5.08 g, 10.5 mmol, 1.0 äq.) in absolutiertem THF (6 mL) wird bei 0 °C mit Allylmagnesiumbromid (1 M in Diethylether, 15.8 mL, 15.8 mmol, 1.5 äq.) versetzt. Nach 6 Stunden wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (50 mL) zugegeben und mit Diethylether (3 × 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.



Ausbeute: 4.00 g (7.62 mmol, 73%), Ausbeute (Lit.)<sup>[142]</sup>: 88%, gelbliches Öl,  $R_f = 0.08$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  10:1),  $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_5$ , (524.65), [524.2563].

 $^1\text{H}$ -NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.43–7.31 (m, 10H, 2 × Ph), 7.25–7.21 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6, PMB), 6.88–6.84 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5, PMB), 6.54 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-4), 6.45 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-6), 5.84–5.73 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.10–4.98 (m, 6H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ , 2 ×  $\text{CH}_2$ , Bn), 4.97–4.90 (m, 1H, CH-1'),

4.46 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz,  $CH_{2A}$ , PMB), 4.42 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz,  $CH_{2B}$ , PMB), 3.79 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.69–3.56 (m, 2H,  $CH_2O$ ), 3.00–2.88 (m, 2H,  $CH_2CH_2O$ ), 2.78–2.70 (m, 1H,  $CH_{2A-2'}$ ), 2.54–2.47 (m, 1H,  $CH_{2B-2'}$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[142]</sup>

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 159.3 ( $C_{q-4}$ , PMB), 158.5 ( $C_{q-5}$ ), 158.0 ( $C_{q-3}$ ), 138.3 ( $C_{q-1}$ ), 136.9 ( $C_{q-1}$ , Bn), 136.3 ( $C_{q-1}$ , Bn), 135.8 ( $CH=CH_2$ ), 130.4 ( $C_{q-1}$ , PMB), 129.5 ( $CH-2$ ,  $CH-6$ , PMB), 129.0 ( $CH-3$ ,  $CH-5$ , Bn), 128.7 ( $CH-3$ ,  $CH-5$ , Bn), 128.5 ( $CH-4$ , Bn), 128.2 ( $CH-4$ , Bn), 127.7 ( $CH-2$ ,  $CH-6$ , Bn), 127.7 ( $CH-2$ ,  $CH-6$ , Bn), 123.2 ( $C_{q-2}$ ), 116.9 ( $CH=CH_2$ ), 113.9 ( $CH-3$ ,  $CH-5$ , PMB), 108.3 ( $CH-6$ ), 99.5 ( $CH-4$ ), 72.9 ( $CH_2$ , PMB), 70.7 ( $CH_2O$ ), 70.7 ( $CH_2$ , Bn), 70.2 ( $CH_2$ , Bn), 70.1 ( $CH-1'$ ), 55.4 ( $OCH_3$ ), 42.4 ( $CH_2-2'$ ), 34.3 ( $CH_2CH_2O$ ).

ESI-MS (pos.): 547.3 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 547.3).

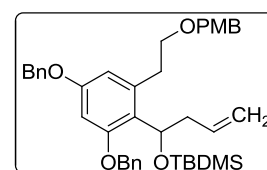
HR-ESI-MS (pos.): 547.2477 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 547.2460).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3558, 3066, 3033, 3003, 2932, 2909, 2861, 1639, 1604, 1498, 1246, 1144, 1082, 1053, 1029, 736, 698.

### 6.14.2 TBDMS-Ether 205

Nach einer Synthesevorschrift von Mohapatra.<sup>[142]</sup>

Der Alkohol **204** (776 mg, 1.48 mmol, 1.0 äq.) wird in trockenem DMF (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wird Imidazol (187 mg, 2.75 mmol, 1.5 äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid



(332 mg, 2.20 mmol, 1.2 äq.) zugegeben. Nach 3 Stunden wird Imidazol (187 mg, 2.75 mmol, 1.5 äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (332 mg, 2.20 mmol, 1.2 äq.) nachgegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 6 Stunden wird Wasser (100 mL) hinzugefügt und mit Diethylether ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (CHex/EtOAc 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 654 mg (1.02 mmol, 69%), Ausbeute (Lit.)<sup>[142]</sup>: 98%, farbloses Öl,  $R_f = 0.53$  ( $^C$ Hex/EtOAc 5:1),  $C_{40}H_{50}O_5Si$ , (638.91), [638.3428].

$^1H$ -NMR, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.45–7.33 (m, 10H,  $2 \times Ph$ ), 7.31–7.28 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems,  $H-2$ ,  $H-6$ , PMB), 6.90–6.87 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems,  $H-3$ ,  $H-5$ , PMB), 6.55 (s<sub>br</sub>, 1H,  $H-6$ ), 6.46 (s<sub>br</sub>, 1H,  $H-4$ ), 5.77 (ddd, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.1$  Hz,  $J = 7.1$  Hz,  $CH=CH_2$ ), 5.06–4.94 (m, 7H,  $2 \times CH_2$ , Bn,  $CH=CH_2$ ,  $CH-1'$ ), 4.51 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz,  $CH_{2A}$ , PMB), 4.47 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz,  $CH_{2B}$ , PMB), 3.80 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.73–3.63 (m, 2H,  $CH_2O$ ), 3.53–3.34 (m, 1H,  $CH_{2A}CH_2O$ ), 3.28–3.15 (m, 1H,  $CH_{2B}CH_2O$ ), 2.79–2.57 (m, 1H,  $CH_{2A-2'}$ ), 2.46–2.39 (m, 1H,  $CH_{2B-2'}$ ), 0.85 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.01 (s, 3H,  $SiCH_3$ ), -0.17 (s, 3H,  $SiCH_3$ ).

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 159.3 ( $C_{q-4}$ , PMB), 158.3 ( $C_{q-5}$ ), 156.4 (br,  $C_{q-3}$ ), 140.9 (br,  $C_{q-1}$ ), 137.4 ( $C_{q-1}$ , Bn), 137.1 ( $C_{q-1}$ , Bn), 136.4 ( $CH=CH_2$ ), 130.8 ( $C_{q-1}$ , PMB), 129.5 ( $CH-2$ ,  $CH-6$ , PMB), 128.7 ( $2 \times CH-3$ ,  $2 \times CH-5$ , Bn), 128.6 ( $CH-4$ , Bn), 128.1 ( $CH-4$ , Bn), 127.8 ( $CH-2$ ,  $CH-6$ , Bn), 127.0 ( $CH-2$ ,  $CH-6$ , Bn), 124.2 ( $C_{q-2}$ ), 116.3 ( $CH=CH_2$ ), 113.9 ( $CH-3$ ,  $CH-5$ , PMB), 108.8 (br,  $CH-6$ ), 98.2 (br,  $CH-4$ ), 72.8 ( $CH_2$ , PMB), 71.5 (br,  $CH_2O$ ), 70.3 ( $CH-1'$ ), 70.1 ( $2 \times CH_2$ , Bn), 55.4 ( $OCH_3$ ), 43.3 (br,  $CH_2-2'$ ), 32.9 (br,  $CH_2CH_2O$ ), 26.1 ( $(CH_3)_3$ ), 18.4 ( $SiC(CH_3)_3$ ), -4.6 ( $SiCH_3$ ), -4.9 ( $SiCH_3$ ).

ESI-MS (pos.): 661.3 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 661.3).

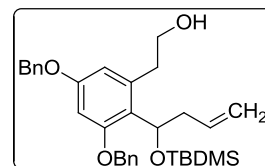
HR-ESI-MS (pos.): 661.3304 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 661.3325).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3033, 3005, 2953, 2929, 1640, 1499, 1247, 1146, 1075, 1037, 832, 775, 733, 696.

### 6.14.3 Phenylethanol 206

Nach einer Synthesevorschrift von *Mohapatra*.<sup>[142]</sup>

Der PMB-Ether **205** (654 mg, 1.02 mmol, 1.0 äq.) wird in Dichlormethan (20 mL) gelöst und Phosphatpuffer (pH=7, 63 mM, 1 mL) zugegeben. Dann wird DDQ (255 mg, 1.12 mmol, 1.1 äq.)



hinzugefügt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 40 Minuten wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (75 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1 + 1% NEt<sub>3</sub>) gereinigt.

Ausbeute: 410 mg (0.79 mmol, 77%), Ausbeute (Lit.)<sup>[142]</sup>: 93%, gelbliches Öl,  $R_f = 0.27$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1), C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Si, (518.76), [518.2852].

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

$\delta$  [ppm] = 7.45–7.30 (m, 10H, 2 × Ph), 6.52 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H-6$ ), 6.47 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H-4$ ), 5.80–5.69 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.66–5.49 (m, 1H, CH-1'), 5.05–4.94 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.02 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn), 3.91–3.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.40–3.25 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.22–3.12 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.80–2.61 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-2'), 2.55–2.44 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>-2'), 0.85 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), -0.14 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

#### <sup>13</sup>C-NMR, HSQC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 158.4 (C<sub>q</sub>-5), 156.8 (br, C<sub>q</sub>-3), 140.3 (br, C<sub>q</sub>-1), 137.3 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 137.0 (C<sub>q</sub>-1, Bn), 136.0 (br, CH=CH<sub>2</sub>), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.6 (CH-3, CH-5, Bn), 128.1 (CH-4, Bn), 127.8 (CH-4, Bn, CH-2, CH-6, Bn), 127.1 (CH-2, CH-6, Bn), 124.2 (C<sub>q</sub>-2), 116.5 (CH=CH<sub>2</sub>), 108.5 (br, CH-6), 98.4 (br, CH-4), 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.1 (CH<sub>2</sub>, Bn), 68.0 (CH-1'), 64.1 (br, CH<sub>2</sub>O), 43.5 (br, CH<sub>2</sub>-2'), 35.9 (br, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 26.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.5 (SiCH<sub>3</sub>), -4.9 (SiCH<sub>3</sub>).

ESI-MS (pos.): 541.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 541.3).

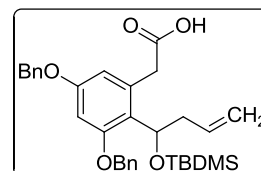
HR-ESI-MS (pos.): 541.2745 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 541.2750).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3436, 3068, 3033, 3008, 2954, 2929, 2884, 1599, 1499, 1258, 1158, 1146, 1070, 1052, 1027, 831.

#### 6.14.4 Phenylethylsäure 207

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Widlanski*<sup>[247]</sup> und *Opatz*<sup>[221]</sup>.

Phenylethanol **206** (410 mg, 0.79 mmol, 1.0 äq.) wird in Acetonitril (4.5 mL) und Wasser (4.5 mL) gelöst. Die Lösung wird



mit Natriumhydrogencarbonat (168 mg, 2.00 mmol, 2.5 äq.), TEMPO (63 mg, 0.40 mmol, 0.5 äq.) und Bis(acetoxy)iodbenzol (709 mg, 2.20 mmol, 2.8 äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei 30 °C unter Argonatmosphäre gerührt. Nach 4 Stunden wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (75 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 × 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Rot-braunes Öl,  $R_f = 0.18$  ( $^C\text{Hex}/\text{EtOAc}$  5:1),  $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$ , (532.74), [532.2645].

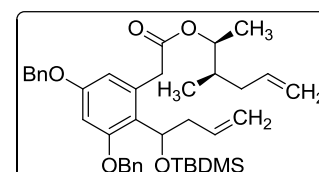
ESI-MS (pos.): 555.2 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 555.3).

HR-ESI-MS (pos.): 555.2531 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 555.2543).

#### 6.14.5 Dien (±)-208

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77,132]</sup>

Die rohe Phenylethylsäure **207** (423 mg, 0.79 mmol, 1.0 äq.) und DMAP (20 mg, 0.16 mmol, 0.2 äq.) werden in absolutiertem Dichlormethan (20 mL) gelöst und auf 0 °C



gekühlt. Dann wird 3-Methylhex-5-en-2-ol ((±)-**168**) (200 mg, 1.74 mmol, 2.2 äq.) hinzugefügt. *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (359 mg, 1.74 mmol, 2.2 äq.) wird in absolutiertem Dichlormethan (10 mL) gelöst und zugegeben. Nach 16 Stunden wird Wasser (0.3 mL) zugespritzt und 30 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel (Dichlormethan) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^C\text{Hex}/\text{EtOAc}$  30:1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ) gereinigt.

Ausbeute: 397 mg (0.63 mmol, 80% über 2 Stufen ausgehend von **206**), gelbliches Öl,  $R_f = 0.58$  ( $C_{\text{Hex}}/\text{EtOAc}$  5:1),  $C_{39}H_{52}O_5Si$ , (628.91), [628.3584].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 7.45–7.30 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.53 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H-6$ ), 6.48 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H-4$ ), 5.82–5.67 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.61–5.43 (m, 1H,  $\text{CHO}-1'$ ), 5.08–4.95 (m, 8H,  $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 4.88–4.81 (m, 1H,  $\text{CHO}-2''$ ), 4.61–4.39 (m, 1H,  $\text{CH}_{2A}\text{COO}$ ), 3.86–3.74 (m, 1H,  $\text{CH}_{2B}\text{COO}$ ), 2.76–2.59 (m, 1H,  $\text{CH}_{2A}-2'$ ), 2.46–2.38 (m, 1H,  $\text{CH}_{2B}-2'$ ), 2.23–2.09 (m, 1H,  $\text{CH}_{2A}-4''$ ), 1.94–1.78 (m, 1H,  $\text{CH}_{2B}-4''$ ), 1.83–1.72 (m, 1H,  $\text{CH}-3''$ ), 1.18/1.16 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3-1''$ ), 0.89/0.84 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3-3''$ ), 0.84 (s, 9H,  $3 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.00 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ),  $-0.18$  (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 172.1 (COO), 158.3 ( $\text{C}_q-5$ ), 156.4 (br,  $\text{C}_q-3$ ), 137.2/137.0 ( $2 \times \text{C}_q-1$ , Bn), 136.8 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 136.8 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 136.1 (br,  $\text{C}_q-1$ ), 128.6 ( $\text{CH}-3$ ,  $\text{CH}-5$ , Bn), 128.6 ( $\text{CH}-3$ ,  $\text{CH}-5$ , Bn), 128.1 ( $\text{CH}-4$ , Bn), 127.8 ( $\text{CH}-4$ , Bn), 127.8 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , Bn), 127.0 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , Bn), 124.5/124.4 ( $\text{C}_q-2$ ), 116.4/116.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 116.3/116.3 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 108.7 ( $\text{CH}-6$ ), 99.1 ( $\text{CH}-4$ ), 74.3/74.2 ( $\text{CHO}-2''$ ), 70.3 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.1 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 67.9 (br,  $\text{CHO}-1'$ ), 43.2 (br,  $\text{CH}_2-2'$ ), 38.6 (br,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 37.1 ( $\text{CH}-3''$ ,  $\text{CH}_2-4''$ ), 26.0 ( $(\text{CH}_3)_3$ ), 18.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 16.4/16.2 ( $\text{CH}_3-1''$ ), 14.8/14.7 ( $\text{CH}_3-3''$ ),  $-4.8/-4.8$  ( $\text{SiCH}_3$ ),  $-5.1$  ( $\text{SiCH}_3$ ).

ESI-MS (pos.): 651.4 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 651.3).

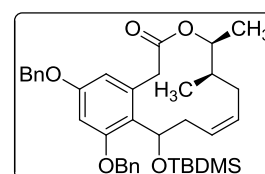
HR-ESI-MS (pos.): 651.3469 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 651.3482).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3070, 3033, 1729, 1604, 1498, 1145, 1067, 1046, 834, 776, 735, 697.

#### 6.14.6 TBDMS-geschütztes Lacton ( $\pm$ )-209

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77,132]</sup>

Das Dien ( $\pm$ )-**208** (336 mg, 0.53 mmol, 1.0 äq.) wird in absolutiertem und entgastem Toluol (90 mL) gelöst. Dann wird (Tricyclohexylphosphin[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-



yliden][3-phenyl-1*H*-inden-1-yliden]ruthenium(II) dichlorid)<sup>[174]</sup> (120 mg, 0.13 mmol, 24 mol%) zugegeben und die Reaktionsmischung bei 80 °C gerührt. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (CHex/EtOAc 40:1) gereinigt.

Ausbeute:<sup>28</sup> 185 mg (0.31 mmol, 58%, Diastereomergemisch), bräunliches Öl,  $R_f = 0.50$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1), C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub>Si, (600.86), [600.3271].

ESI-MS (pos.): 623.4 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 623.3).

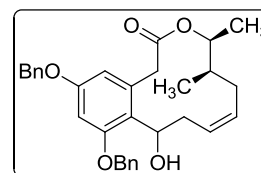
HR-ESI-MS (pos.): 623.3155 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 623.3169).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3090, 3065, 3032, 2954, 2929, 2884, 1721, 1604, 1498, 1148, 1082, 1066, 1048, 1030, 834, 734.

#### 6.14.7 Lacton (±)-210

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Mohapatra*.<sup>[142]</sup>

Das TBDMS-geschützte Lacton (±)-**209** (138 mg, 0.23 mmol, 1.0 äq.) wird mit Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 0.35 mL, 0.35 mmol, 1.5 äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt.



Nach 4 Tagen wird Wasser (30 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1 → 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 50 mg (0.102 mmol, 45%, Diastereomergemisch), farbloses Öl, C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>, (486.60), [486.2406].

Diastereomer A:  $R_f = 0.19$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1).

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

$\delta$  [ppm] = 7.45–7.32 (m, 10H, 2 × Ph), 6.66 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, *H*-4), 6.63 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, *H*-6), 5.55 (ddd, 1H,  $J = 14.6$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, *H*-12), 5.11–5.01 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn), 4.84 (dq, 1H,  $J = 9.9$  Hz,  $J = 6.3$  Hz, *H*-15), 4.80–4.75 (m, 1H,

<sup>28</sup> 2D-NMR-Spektren wurden aufgenommen, konnten aber aufgrund der Komplexität durch die vorliegenden Diastereomere und Doppelbindungsisomere nicht sinnvoll ausgewertet werden.

$H$ -11), 4.75–4.68 (m, 1H,  $H$ -9), 4.00 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz, OH), 3.70 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz,  $CH_{2A}$ -2), 3.33 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz,  $CH_{2B}$ -2), 2.70 (td, 1H,  $J = 11.7$  Hz,  $J = 5.6$  Hz,  $CH_{2A}$ -10), 2.51 (ddd, 1H,  $J = 11.7$  Hz,  $J = 9.8$  Hz,  $J = 4.6$  Hz,  $CH_{2B}$ -10), 2.10–1.91 (m, 2H,  $CH_2$ -13), 1.76–1.65 (m, 1H,  $H$ -14), 1.23 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $CH_3$ -15), 0.90 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $CH_3$ -14).

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 171.1 (COO), 158.5 ( $C_{q-5}$ ), 158.0 ( $C_{q-7}$ ), 136.9 ( $C_{q-1}$ , Bn), 136.0 ( $C_{q-1}$ , Bn), 135.5 (CH-12), 133.9 ( $C_{q-3}$ ), 129.0 (CH-3, CH-5, Bn), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.6 (CH-4, Bn), 128.2 (CH-4, Bn), 127.9 (CH-2, CH-6, Bn), 127.8 (CH-2, CH-6, Bn), 123.7 (CH-11), 122.2 ( $C_{q-8}$ ), 109.5 (CH-4), 100.7 (CH-6), 76.9 (CH-15), 72.5 (CH-9), 70.7 ( $CH_2$ , Bn), 70.2 ( $CH_2$ , Bn), 40.4 ( $CH_2$ -13), 40.3 ( $CH_2$ -10), 38.6 ( $CH_2$ -2), 38.6 (CH-14), 20.3 ( $CH_3$ -15), 19.6 ( $CH_3$ -14).

ESI-MS (pos.): 509.3 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 509.2), 469.3 ( $[M-H_2O+H]^+$ , ber.: 469.2).

HR-ESI-MS (pos.): 509.2295 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 509.2304).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3558, 3090, 3065, 3033, 2963, 2928, 1728, 1606, 1498, 1298, 1202, 1143, 1053, 1020, 733, 698.

Diastereomer B:  $R_f = 0.09$  ( $^C$ Hex/EtOAc 5:1).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.44–7.31 (m, 10H,  $2 \times$  Ph), 6.63 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H$ -6), 6.40 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H$ -4), 5.29–5.20 (m, 1H,  $H$ -12), 5.15–5.00 (m, 4H,  $2 \times$   $CH_2$ , Bn), 4.94–4.87 (m, 1H,  $H$ -15), 4.78–4.67 (m, 2H,  $H$ -11,  $H$ -9), 3.83 (s<sub>br</sub>, 1H, OH), 3.71 (d, 1H,  $J = 16.5$  Hz,  $CH_{2A}$ -2), 3.47 (d, 1H,  $J = 16.5$  Hz,  $CH_{2B}$ -2), 2.82–2.74 (m, 1H,  $CH_{2A}$ -10), 2.49–2.44 (m, 1H,  $CH_{2B}$ -10), 2.03–1.99 (m, 1H,  $CH_{2A}$ -13), 1.93–1.84 (m, 1H,  $CH_{2B}$ -13), 1.50–1.40 (m, 1H,  $H$ -14), 1.08 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $CH_3$ -15), 0.83 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_3$ -14).

$^{13}C$ -NMR, HSQC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 170.0 (COO), 158.1 ( $C_{q-5}$ ), 157.8 ( $C_{q-7}$ ), 136.9 ( $C_{q-1}$ , Bn), 136.1 ( $C_{q-1}$ , Bn), 134.6 (CH-12), 134.5 ( $C_{q-3}$ ), 129.0 (CH-3, CH-5, Bn), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.5

(CH-4, Bn), 128.2 (CH-4, Bn), 127.7 (CH-2, CH-6, Bn), 127.6 (CH-2, CH-6, Bn), 123.5 (CH-11), 123.2 ( $C_q$ -8), 109.8 (CH-4), 100.4 (CH-6), 76.7 (CH-15), 70.7 ( $CH_2$ , Bn), 70.6 (CH-9), 70.3 ( $CH_2$ , Bn), 41.1 ( $CH_2$ -13), 40.5 ( $CH_2$ -2), 40.4 ( $CH_2$ -10), 37.3 (CH-14), 19.9 ( $CH_3$ -15), 19.0 ( $CH_3$ -14).

ESI-MS (pos.): 509.3 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 509.2), 469.3 ( $[M-H_2O+H]^+$ , ber.: 469.2).

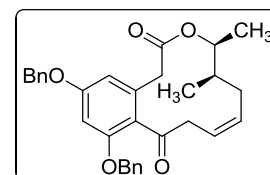
HR-ESI-MS (pos.): 509.2292 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 509.2304).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3559, 3090, 3064, 3033, 2972, 2963, 2930, 2880, 1718, 1606, 1498, 1269, 1145, 1060, 1028, 735, 698.

#### 6.14.8 5,7-Di-*O*-benzyl-11,12-dehydro-14-methylcurvularin (( $\pm$ )-211)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Eicher*.<sup>[190]</sup>

Der Alkohol ( $\pm$ )-210 (20 mg, 41  $\mu$ mol, 1.0 äq.) wird in absolutiertem Dichlormethan (5 mL) gelöst. Dann wird *Dess-Martin*-Periodinan (15wt% in Dichlormethan, 0.10 mL, 49  $\mu$ mol,



1.2 äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 17 Stunden wird gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung (10 mL) und Wasser (20 mL) zugegeben. Es wird mit Dichlormethan ( $3 \times 30$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.

Ausbeute: 18 mg (37  $\mu$ mol, 92%), farbloses Öl,  $R_f = 0.38$  ( $^C$ Hex/EtOAc 5:1),  $C_{31}H_{32}O_5$ , (484.58), [484.2250].

$^1H$ -NMR, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.44–7.28 (m, 10H,  $2 \times$  Ph), 6.61 ( $s_{br}$ , 1H, *H*-4), 6.53 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, *H*-6), 5.62–5.54 (m, 1H, *H*-12), 5.23–5.15 (m, 1H, *H*-11), 5.09–5.01 (m, 4H,  $2 \times CH_2$ , Bn), 4.75 (dq, 1H,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 6.3$  Hz, *H*-15), 3.60–3.30 (m, 4H,  $CH_2$ -2,  $CH_2$ -10), 2.18–2.12 (m, 1H,  $CH_{2A}$ -13), 2.01–1.92 (m, 1H,  $CH_{2B}$ -13), 1.75–1.65 (m, 1H, *H*-14), 1.16 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $CH_3$ -15), 0.87 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $CH_3$ -14).

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 204.8 (CO), 170.7 (COO), 160.3 ( $\text{C}_q$ -5), 156.5 ( $\text{C}_q$ -7), 136.6 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 136.3 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 137.5 (CH-12), 134.2 ( $\text{C}_q$ -3), 128.8 ( $2 \times \text{CH}$ -3,  $2 \times \text{CH}$ -5, Bn), 128.3 (CH-4, Bn), 128.2 (CH-4, Bn), 127.8 (CH-2, CH-6, Bn), 127.3 (CH-2, CH-6, Bn), 124.5 ( $\text{C}_q$ -8), 119.1 (CH-11), 109.2 (CH-4), 99.7 (CH-6), 76.7 (CH-15), 70.6 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.3 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 49.1 ( $\text{CH}_2$ -10), 39.8 ( $\text{CH}_2$ -13), 38.2 ( $\text{CH}_2$ -2), 38.2 (CH-14), 19.8 ( $\text{CH}_3$ -15), 19.0 ( $\text{CH}_3$ -14).

ESI-MS (pos.): 507.2 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 507.2).

HR-ESI-MS (pos.): 507.2150 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 507.2147).

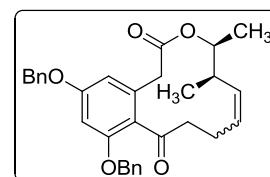
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3090, 3065, 3033, 2974, 2931, 2880, 2835, 1726, 1690, 1602, 1498, 1310, 1281, 1157, 1064, 735.

#### 6.14.9 5,7-Di-*O*-benzyl-12,13-dehydro-14-methylcurvularin ( $\pm$ )-213

Angelehnt an Synthesevorschriften von *Baudry*<sup>[184]</sup> und *Bittman*<sup>[348]</sup>.

(1,5-Cyclooctadien)bis(methyldiphenylphosphin)iridium(I)

hexafluorophosphat (*Baudry*-Katalysator, 7.0 mg, 8  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.)



wird in absolutiertem THF (1 mL) gelöst und unter einer Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Nach 10 Minuten wird die Wasserstoff-Atmosphäre gegen eine Argon-Atmosphäre ausgetauscht und die Lösung entgast. Dann wird das  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Lacton ( $\pm$ )-211 (4.0 mg, 8  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) in absolutiertem THF (1 mL) gelöst und zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  20:1  $\rightarrow$  10:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.4 mg (5  $\mu\text{mol}$ , 60%), farbloses Öl,  $R_f = 0.05$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  20:1),  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_5$ , (484.58), [484.2250].

$^1\text{H}$ -NMR, COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.42–7.31 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.51 (s<sub>br</sub>, 1H, *H*-6), 6.45 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, *H*-4), 5.75–5.70 (m, 1H, *H*-12), 5.18–5.14 (m, 1H, *H*-13), 5.07–5.00 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn),

4.78–4.72 (m, 1H,  $H$ -15), 3.98 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $CH_{2A}$ -2), 3.24 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $CH_{2B}$ -2), 3.04–2.98 (m, 2H,  $CH_2$ -10), 2.45–2.40 (m, 1H,  $CH_{2A}$ -11), 2.11–2.05 (m, 1H,  $H$ -14), 1.99–1.93 (m, 1H,  $CH_{2B}$ -11), 1.23 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $CH_3$ -15), 0.96 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $CH_3$ -14).

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 171.3 (COO), 160.1 ( $C_q$ -5), 156.7 ( $C_q$ -7), 136.5 ( $C_q$ -1, Bn), 136.3 ( $C_q$ -1, Bn), 134.5 (CH-13), 133.9 ( $C_q$ -3), 130.6 (CH-12), 128.8 ( $2 \times$  CH-3,  $2 \times$  CH-5, Bn), 128.3 (CH-4, Bn), 128.3 (CH-4, Bn), 127.7 (CH-2, CH-6, Bn), 127.5 (CH-2, CH-6, Bn), 125.6 ( $C_q$ -8), 110.2 (CH-4), 99.5 (CH-6), 74.2 (CH-15), 70.3 ( $CH_2$ , Bn), 70.3 ( $CH_2$ , Bn), 45.8 ( $CH_2$ -10), 44.7 (CH-14), 38.6 ( $CH_2$ -2), 24.4 ( $CH_2$ -11), 18.5 ( $CH_3$ -15), 17.2 ( $CH_3$ -14).<sup>29</sup>

ESI-MS (pos.): 485.3 ( $[M+H]^+$ , ber.: 485.2), 507.2 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 507.2).

HR-ESI-MS (pos.): 507.2155 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 507.2147).

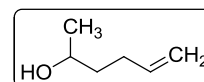
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3091, 3065, 3033, 2972, 2930, 2875, 1729, 1689, 1602, 1580, 1498, 1310, 1285, 1192, 1157, 1071.

## 6.15 Versuche zu 3.3.3: Isomerisierungsversuche von ( $\pm$ )-219

### 6.15.1 Hex-5-en-2-ol (( $\pm$ )-215)

Nach einer Synthesevorschrift von Breit.<sup>[309]</sup>

Eine Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (6.45 g, 0.17 mmol, 0.5 äq.) in absolutiertem THF (500 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Dann wird Hex-5-en-2-on (**214**) (33.60 g, 0.34 mol, 1.0 äq.) zugegeben und 22 Stunden gerührt, wobei die Reaktionsmischung langsam Raumtemperatur erreicht. Dann wird vorsichtig 3 N Salzsäure (500 mL) zugegeben und mit Diethylether ( $3 \times 200$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird im Vakuum destilliert.



Ausbeute: 39.29 g (0.32 mol, 95%) , Ausbeute (Lit.)<sup>[309]</sup>: 93%, Siedepunkt: 100–102 °C (250 mbar), farblose Flüssigkeit,  $R_f = 0.25$  ( $^C$ Hex/EtOAc 6:1),  $C_6H_{12}O$ , (100.16), [100.0888].

<sup>29</sup> Aufgrund einer geringen Probenkonzentration und eines ungünstigen S/N-Verhältnisses wurde im  $^{13}C$ -Spektrum kein Signal für das Ketonkohlenstoffatom C-9 gefunden.

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 5.81 (ddt, 1H,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.05–4.93 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.83–3.76 (m, 1H,  $\text{CH}-2$ ), 2.21–2.05 (m, 2H,  $\text{CH}_2-4$ ), 1.59–1.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2-3$ ), 1.17 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}_3-1$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[309]</sup>

 $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

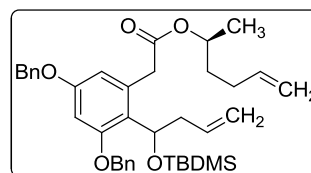
$\delta$  [ppm] = 138.6 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 114.8 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 67.7 (C-2), 38.4 (C-3), 30.2 (C-4), 23.5 (C-1).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[309]</sup>

**6.15.2 Dien ( $\pm$ )-216**

Angelehnt an Synthesevorschriften von *Widlanski*<sup>[247]</sup>, *Opatz*<sup>[221]</sup> und *Mohapatra*<sup>[142]</sup>.

Phenylethanol **206** (1.63 g, 3.14 mmol, 1.0 äq.) wird in Acetonitril (18 mL) und Wasser (18 mL) gelöst. Dann wird



Natriumhydrogencarbonat (664 mg, 7.90 mmol, 2.5 äq.), TEMPO (247 mg, 1.58 mmol, 0.5 äq.) und Bis(acetoxy)iodbenzol (2.80 g, 8.69 mmol, 2.8 äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 30 °C unter Argon-Atmosphäre gerührt. Nach 5 Stunden wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) hinzugefügt und mit Ethylacetat (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Die so erhaltene rohe Phenylethansäure wird in absolutiertem Dichlormethan (110 mL) gelöst. Es wird DMAP (77 mg, 0.63 mmol, 0.2 äq.) und Hex-5-en-2-ol (( $\pm$ )-**215**) (378 mg, 3.77 mmol, 1.2 äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt. Dann wird *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (972 mg, 4.71 mmol, 1.5 äq.) in absolutiertem Dichlormethan (10 mL) gelöst und hinzugefügt. Nach 16 Stunden, wobei die Reaktionslösung langsam Raumtemperatur erreicht, wird Wasser (0.5 mL) zugegeben und 1 Stunde gerührt. Es wird über Kieselgel (Dichlormethan) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  30:1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ) gereinigt.

Ausbeute: 922 mg (1.50 mmol, 48% über 2 Stufen ausgehend von **206**), farbloses Öl,  $R_f = 0.65$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1),  $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}$ , (614.89), [614.3428].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 7.45–7.30 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.53–6.52 (m, 1H,  $H-6$ ), 6.48 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $H-4$ ), 5.82–5.71 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.60–5.44 (m, 1H,  $\text{CHO}-1'$ ), 5.08–4.91 (m, 9H,  $2 \times \text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn,  $\text{CHO}-2''$ ), 4.54–4.30 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{A}\text{COO}$ ), 3.83–3.77 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{B}\text{COO}$ ), 2.74–2.58 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{A}-2'$ ), 2.46–2.39 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{B}-2'$ ), 2.16–1.98 (m, 2H,  $\text{CH}_2-4''$ ), 1.79–1.70 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{A}-3''$ ), 1.61–1.53 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{B}-3''$ ), 1.24–1.20 (m, 3H,  $\text{CH}_3-1''$ ), 0.84 (s, 9H,  $3 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.00 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), –0.18 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[142]</sup>

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Diastereomerengemisch)

$\delta$  [ppm] = 172.1 (COO), 158.4 ( $\text{C}_q-5$ ), 156.5 (br,  $\text{C}_q-3$ ), 137.9 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 137.3/137.0 ( $2 \times \text{C}_q-1$ , Bn), 136.1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 136.1 ( $\text{C}_q-1$ ), 128.7 ( $\text{CH}-3$ ,  $\text{CH}-5$ , Bn), 128.6 ( $\text{CH}-3$ ,  $\text{CH}-5$ , Bn), 128.1 ( $\text{CH}-4$ , Bn), 127.8 ( $\text{CH}-4$ , Bn), 127.8 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , Bn), 127.1/127.0 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , Bn), 124.4 (br,  $\text{C}_q-2$ ), 116.4/116.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 115.0/115.0 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 108.7 ( $\text{CH}-6$ ), 99.1 ( $\text{CH}-4$ ), 70.9/70.8 ( $\text{CHO}-2''$ ), 70.4 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.1 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 67.9 (br,  $\text{CHO}-1'$ ), 43.2 (br,  $\text{CH}_2-2'$ ), 38.6 (br,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 35.2/35.2 ( $\text{CH}_2-3''$ ), 29.8/29.7 ( $\text{CH}_2-4''$ ), 26.0 ( $(\text{CH}_3)_3$ ), 20.1/20.0 ( $\text{CH}_3-1''$ ), 18.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), –4.8 ( $\text{SiCH}_3$ ), –5.1 ( $\text{SiCH}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[142]</sup>

ESI-MS (pos.): 637.4 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 637.3).

HR-ESI-MS (pos.): 637.3314 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 637.3325).

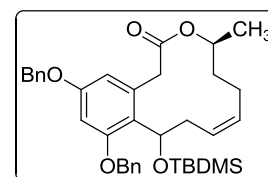
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3069, 3033, 2929, 2855, 2803, 1730, 1604, 1498, 1145, 1066, 1047, 834, 776, 697.

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[142]</sup>

### 6.15.3 TBDMS-geschütztes Lacton ( $\pm$ )-217

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Mohapatra*.<sup>[142]</sup>

Absoluiertes und entgastes Toluol (334 mL) wird auf 80 °C erwärmt. Dann wird das Dien ( $\pm$ )-**216** (922 mg, 1.50 mmol, 1.0 äq.) und (Tricyclohexylphosphin[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-



imidazol-2-yliden][3-phenyl-1*H*-inden-1-yliden]ruthenium(II) dichlorid<sup>[174]</sup> (145 mg,

0.15 mmol, 10 mol%) in absolutiertem und entgastem Toluol (je 8 mL) gelöst und mit Hilfe einer Spritzenpumpe über 1 Stunde zugetropft. Nach 3.5 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 30:1 + 1% NEt<sub>3</sub>) gereinigt.

Ausbeute:<sup>30</sup> 593 mg (1.01 mmol, 67%), Ausbeute (Lit.)<sup>[142]</sup>: 83%, gelbes Öl, R<sub>f</sub> = 0.20 (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 30:1), C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>Si, (586.83), [586.3115].

ESI-MS (pos.): 609.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 609.3).

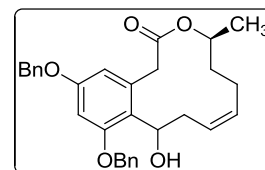
HR-ESI-MS (pos.): 609.3019 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 609.3012).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3091, 3065, 3033, 2951, 2929, 1725, 1605, 1498, 1256, 1151, 1068, 1030, 835.

#### 6.15.4 Lacton (±)-218

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Mohapatra*.<sup>[142]</sup>

Der TBDMS-Ether (±)-217 (448 mg, 0.76 mmol, 1.0 äq.) wird mit Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 3.0 mL, 3.04 mmol, 4.0 äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 39 Stunden



wird Wasser (40 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1 → 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 229 mg (0.48 mmol, 64%, Diastereomergemisch), Ausbeute (Lit.)<sup>[142]</sup>: 97%, C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>, (472.57), [472.2250].

Diastereomer A: gelbliches Öl, R<sub>f</sub> = 0.13 (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1)

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

$\delta$  [ppm] = 7.45–7.32 (m, 10H, 2 × Ph), 6.64 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, *H*-4), 6.63 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, *H*-6), 5.50 (ddd, 1H, *J* = 14.6 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 3.7 Hz, *H*-12), 5.24–5.16

<sup>30</sup> Durch das Vorliegen von Diastereomeren und Doppelbindungsisomeren konnte die NMR-Analytik aufgrund der Komplexität nicht sinnvoll ausgewertet werden.

(m, 1H, *H*-15), 5.09 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz,  $CH_{2A}$ , Bn), 5.08 (s, 2H,  $CH_2$ , Bn), 5.03 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz,  $CH_{2B}$ , Bn), 4.90–4.81 (m, 1H, *H*-11), 4.73–4.66 (m, 1H, *H*-9), 3.98 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz, *OH*), 3.71 (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz,  $CH_{2A-2}$ ), 3.34 (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz,  $CH_{2B-2}$ ), 2.79–2.72 (m, 1H,  $CH_{2A-10}$ ), 2.55–2.48 (m, 1H,  $CH_{2B-10}$ ), 2.29–2.21 (m, 1H,  $CH_{2A-13}$ ), 2.03–1.94 (m, 1H,  $CH_{2B-13}$ ), 1.71–1.54 (m, 2H,  $CH_2$ -14), 1.23 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $CH_3$ -15).

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 171.4 (COO), 158.5 ( $C_q$ -5), 158.0 ( $C_q$ -7), 136.8 ( $C_q$ -1, Bn), 136.0 ( $C_q$ -1, Bn), 135.3 (CH-12), 134.0 ( $C_q$ -3), 129.0 (CH-3, CH-5, Bn), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.5 (CH-4, Bn), 128.2 (CH-4, Bn), 127.9 (CH-2, CH-6, Bn), 127.8 (CH-2, CH-6, Bn), 124.8 (CH-11), 122.2 ( $C_q$ -8), 109.5 (CH-4), 100.7 (CH-6), 72.6 (CH-15), 72.5 (CH-9), 70.7 ( $CH_2$ , Bn), 70.2 ( $CH_2$ , Bn), 40.7 ( $CH_2$ -10), 38.7 ( $CH_2$ -2), 34.4 ( $CH_2$ -14), 30.8 ( $CH_2$ -13), 21.6 ( $CH_3$ -15).

ESI-MS (pos.): 495.2 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 495.2).

HR-ESI-MS (pos.): 495.2154 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 495.2147).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3556, 3090, 3065, 3033, 2975, 2930, 1726, 1606, 1498, 1298, 1142, 1060, 1013, 908, 728, 697.

Diastereomer B: gelbliches Öl,  $R_f = 0.08$  ( $C$ Hex/EtOAc 10:1).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.45–7.31 (m, 10H,  $2 \times Ph$ ), 6.63 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, *H*-6), 6.42 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, *H*-4), 4.89 (ddd, 1H,  $J = 14.7$  Hz,  $J = 9.3$  Hz,  $J = 4.3$  Hz, *H*-12), 5.15–5.02 (m, 5H,  $2 \times CH_2$ , Bn, *H*-15), 5.30–5.21 (m, 1H, *H*-11), 4.70–4.63 (m, 1H, *H*-9), 3.75–3.66 (m, 2H,  $CH_{2A-2}$ , *OH*), 3.46 (d, 1H,  $J = 16.4$  Hz,  $CH_{2B-2}$ ), 2.85–2.77 (m, 1H,  $CH_{2A-10}$ ), 2.49–2.44 (m, 1H,  $CH_{2B-10}$ ), 2.17–2.09 (m, 1H,  $CH_{2A-13}$ ), 1.99–1.87 (m, 1H,  $CH_{2B-13}$ ), 1.54–1.49 (m, 1H,  $CH_{2A-14}$ ), 1.40–1.31 (m, 1H,  $CH_{2B-14}$ ), 1.09 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $CH_3$ -15).

$^{13}C$ -NMR, HSQC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 170.0 (COO), 158.2 ( $C_q$ -5), 157.9 ( $C_q$ -7), 136.9 ( $C_q$ -1, Bn), 136.1 ( $C_q$ -1, Bn), 134.5 ( $C_q$ -3), 134.0 (CH-12), 129.1 (CH-3, CH-5, Bn), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.6

(CH-4, Bn), 128.2 (CH-4, Bn), 127.8 (CH-2, CH-6, Bn), 127.6 (CH-2, CH-6, Bn), 124.6 (CH-11), 123.2 (C<sub>q</sub>-8), 110.1 (CH-4), 100.4 (CH-6), 72.6 (CH-15), 70.7 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.6 (CH-9), 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn), 41.0 (CH<sub>2</sub>-2), 40.3 (CH<sub>2</sub>-10), 33.3 (CH<sub>2</sub>-14), 31.1 (CH<sub>2</sub>-13), 21.5 (CH<sub>3</sub>-15).

ESI-MS (pos.): 495.2 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 495.2).

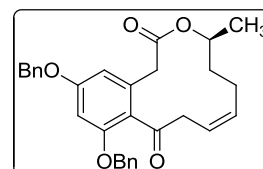
HR-ESI-MS (pos.): 495.2159 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 495.2147).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3561, 3064, 3032, 2974, 2929, 1720, 1607, 1588, 1498, 1268, 1146, 1055, 1038, 698.

### 6.15.5 5,7-Di-*O*-benzyl-11,12-dehydrocurvularin ((±)-219)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Mohapatra*.<sup>[142]</sup>

Der Alkohol (±)-**218** (194 mg, 0.41 mmol, 1.0 äq.) wird in absolutiertem Dichlormethan (10 mL) gelöst und *Dess-Martin*-Periodinan (174 mg, 0.41 mmol, 1.0 äq.) zugegeben. Die



Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 18 Stunden wird gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung (13 mL) und gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (13 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (C<sup>6</sup>Hex/EtOAc 15:1) gereinigt.

Ausbeute: 115 mg (0.24 mmol, 60%), Ausbeute (Lit.)<sup>[142]</sup>: 98%, farbloses Öl,  $R_f = 0.22$  (C<sup>6</sup>Hex/EtOAc 10:1), C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>, (470.56), [470.2093].

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

$\delta$  [ppm] = 7.44–7.29 (m, 10H, 2 × Ph), 6.60 (s<sub>br</sub>, 1H, *H*-4), 6.54 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz, *H*-6), 5.57–5.45 (m, 1H, *H*-12), 5.30–5.22 (m, 1H, *H*-11), 5.11–5.02 (m, 5H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn, *H*-15), 3.70–3.27 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-2, CH<sub>2</sub>-10), 2.31–2.23 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-13), 2.05–1.98 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>-13), 1.70–1.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-14), 1.17 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz, CH<sub>3</sub>-15).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[142]</sup>

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 204.8 (CO), 171.0 (COO), 160.3 ( $\text{C}_q$ -5), 156.7 ( $\text{C}_q$ -7), 137.4 (CH-12), 136.5 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 136.3 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 134.2 ( $\text{C}_q$ -3), 128.8 ( $2 \times \text{CH}$ -3,  $2 \times \text{CH}$ -5, Bn), 128.3 (CH-4, Bn), 128.2 (CH-4, Bn), 127.8 (CH-2, CH-6, Bn), 127.3 (CH-2, CH-6, Bn), 124.4 ( $\text{C}_q$ -8), 120.1 (CH-11), 109.5 (CH-4), 99.6 (CH-6), 72.6 (CH-15), 70.6 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.3 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 49.2 ( $\text{CH}_2$ -10), 38.1 ( $\text{CH}_2$ -2), 33.8 (CH-14), 30.6 ( $\text{CH}_2$ -13), 21.1 ( $\text{CH}_3$ -15).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[142]</sup>

ESI-MS (pos.): 471.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 471.2), 493.2 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 493.2).

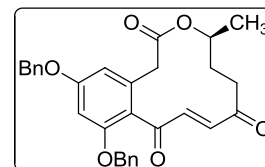
HR-ESI-MS (pos.): 493.1999 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 493.1991).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3090, 3064, 3033, 2976, 2931, 1725, 1690, 1602, 1581, 1498, 1311, 1283, 1157, 1072.

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[142]</sup>

### 6.15.6 5,7-Di-*O*-benzyl-10,11-dehydro-12-oxocurvularin (( $\pm$ )-221)

Das  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Lacton ( $\pm$ )-219 (5 mg, 11  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) wird in Pyridin- $d_5$  (0.6 mL) gelöst und unter Luftsauerstoff unter Rückfluss erhitzt. Nach 48 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  5:1) gereinigt.



Ausbeute: 1.7 mg (4  $\mu\text{mol}$ , 34%), farbloses Öl,  $R_f$  = 0.13 ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  5:1),  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{O}_6$ , (484.54), [484.1886].

$^1\text{H}$ -NMR, COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.44–7.26 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.99 (d, 1H,  $J$  = 16.0 Hz, CH-10), 6.80 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz, H-6), 6.62 (d, 1H,  $J$  = 16.0 Hz, CH-11), 6.59 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz, H-4), 5.11–4.99 (m, 5H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn, OCH-15), 3.42 (d, 1H,  $J$  = 14.3 Hz,  $\text{CH}_{2A}$ -2), 3.25 (d, 1H,  $J$  = 14.3 Hz,  $\text{CH}_{2B}$ -2), 2.60–2.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -13), 2.10–2.04 (m, 1H,  $\text{CH}_{2A}$ -14), 1.91 (dtd, 1H,  $J$  = 15.3 Hz,  $J$  = 9.3 Hz,  $J$  = 2.6 Hz,  $\text{CH}_{2B}$ -14), 1.26–1.23 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ -15).

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 201.6 ( $\text{C}_q$ -12), 196.3 ( $\text{C}_q$ -9), 170.1 ( $\text{C}_q$ -1), 160.9 ( $\text{C}_q$ -5), 157.5 ( $\text{C}_q$ -7), 141.9 (CH-11), 138.1 (CH-10), 136.3 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 136.3 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 134.0 ( $\text{C}_q$ -3), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.4 (CH-4, Bn), 128.1 (CH-4, Bn), 127.8 (CH-2, CH-6, Bn), 127.1 (CH-2, CH-6, Bn), 122.0 ( $\text{C}_q$ -8), 108.7 (CH-4), 101.1 (CH-6), 73.0 (CH-15), 70.7 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.4 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 39.7 ( $\text{CH}_2$ -13), 39.6 ( $\text{CH}_2$ -2), 33.4 ( $\text{CH}_2$ -14), 19.8 ( $\text{CH}_3$ -15).

ESI-MS (pos.): 485.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 485.2), 507.2 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 507.2).

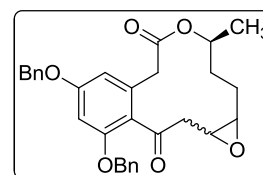
HR-ESI-MS (pos.): 485.1953 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 485.1964).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3065, 3033, 2953, 2924, 2854, 2783, 1729, 1696, 1660, 1601, 1498, 1311, 1263, 1162.

### 6.15.7 Epoxid ( $\pm$ )-222

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Matsubara*.<sup>[310]</sup>

Das  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Lacton ( $\pm$ )-**219** (12 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) wird in Dichlormethan (10 mL) gelöst und *m*-Chlorperbenzoesäure (70% mit Wasser, 6.4 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) zugegeben. Die



Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 76 Stunden wird *m*-Chlorperbenzoesäure (70% in Wasser, 3.2 mg, 13  $\mu\text{mol}$ , 0.5 äq.) nachgegeben und weitere 20 Stunden gerührt. Gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) wird zugegeben und mit Dichlormethan ( $3 \times 30$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  7:1) gereinigt.

Ausbeute:<sup>31</sup> 10 mg (21  $\mu\text{mol}$ , 81%), gelbes Öl,  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_6$ , (486.56), [486.2042].

ESI-MS (pos.): 487.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 487.2), 509.2 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 509.2).

HR-ESI-MS (pos.): 487.2129 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 487.2121).

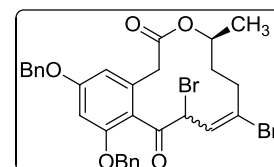
<sup>31</sup> Aufgrund komplexer NMR-Spektren konnte die Struktur nicht zweifelsfrei aufgeklärt werden.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3091, 3064, 3033, 2929, 2872, 2858, 1727, 1681, 1601, 1578, 1498, 1287, 1268, 1160, 1071.

### 6.15.8 5,7-Di-*O*-benzyl-10,12-dibrom-11,12-dehydrocurvularin ((±)-225)

Angelehnt an ein Synthesevorschriften von Okide<sup>[202]</sup> von Hayashi<sup>[312]</sup>.

Das  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Lacton (±)-219 (20 mg, 43  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) wird in Acetonitril (3 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wird



Phenyltrimethylammoniumtribromid (16 mg, 43  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) in 5 Portionen über 40 Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 20 Stunden gerührt, wobei sie langsam Raumtemperatur erreicht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird in absolutiertem THF (2 mL) gelöst und zu einer Lösung aus Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (**294**) (7 mg, 6  $\mu\text{mol}$ , 0.3 äq.) in absolutiertem THF (8 mL) gegeben. Dann wird Ameisensäure (2  $\mu\text{L}$ , 46  $\mu\text{mol}$ , 2.2 äq.) hinzugefügt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 Tagen wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (50 mL) zugegeben und mit Diethylether ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.0 mg (2  $\mu\text{mol}$ , 5%), farbloses Öl,  $R_f = 0.35$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1),  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{O}_5$ , (628.35), [626.0303].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.45–7.31 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.56 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H-6$ ), 6.42 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H-4$ ), 6.27 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz,  $H-10$ ), 5.66 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz,  $H-11$ ), 5.14–5.01 (m, 5H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn,  $H-15$ ), 3.93 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}-2$ ), 3.37 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}-2$ ), 2.52–2.49 (m, 2H,  $\text{CH}_2-13$ ), 1.88–1.78 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-14$ ), 1.57–1.49 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-14$ ), 1.12 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}_3-15$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 194.2 (CO), 169.5 (COO), 161.4 ( $\text{C}_q-5$ ), 158.9 ( $\text{C}_q-7$ ), 136.2 ( $\text{C}_q-12$ ), 136.1 ( $\text{C}_q-1$ , Bn), 135.7 ( $\text{C}_q-1$ , Bn), 135.1 ( $\text{C}_q-3$ ), 128.9 (CH-3, CH-5, Bn), 128.8 (CH-3, CH-5,

Bn), 128.4 (CH-4, Bn), 128.3 (CH-4, Bn), 127.6 (CH-2, CH-6, Bn), 127.5 (CH-2, CH-6, Bn), 120.6 (C<sub>q</sub>-8), 124.0 (CH-11), 110.4 (CH-4), 99.3 (CH-6), 73.2 (CH-15), 71.1 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn), 56.7 (CH-10), 38.9 (CH<sub>2</sub>-2), 32.1 (CH<sub>2</sub>-14), 40.4 (CH<sub>2</sub>-13), 21.4 (CH<sub>3</sub>-15).

ESI-MS (pos.): 627.0/629.0/631.0 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 627.0/629.0/631.0).

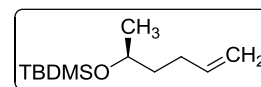
HR-ESI-MS (pos.): 627.0386 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 627.0382).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3092, 3064, 3032, 2955, 2926, 2870, 2854, 1729, 1602, 1498, 1455, 1262, 1155, 1070.

## 6.16 Versuche zu 3.4: Versuche zur Makrolactonisierung

### 6.16.1 *tert*-Butyl(hex-5-en-2-yloxy)dimethylsilan ((±)-195)

Nach einer Synthesevorschrift von Venkateswarlu.<sup>[128]</sup>



Eine Lösung von Hex-5-en-2-ol ((±)-215) (8.60 g, 85.9 mmol, 1.0 äq.) in absolutiertem Dichlormethan (100 mL) wird mit Imidazol (11.70 g, 0.17 mol, 2.0 äq.) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (12.95 g, 85.9 mmol, 1.0 äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 18 Stunden wird Wasser (50 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (150 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann ohne Reinigung weiter eingesetzt werden.

Ausbeute: 18.42 g (85.9 mmol, quant.), farblose Flüssigkeit,  $R_f = 0.71$  (C<sub>6</sub>Hex), C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>OSi, (214.42), [214.1753].

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

$\delta$  [ppm] = 5.82 (ddt, 1H,  $J = 16.9$  Hz,  $J = 10.1$  Hz,  $J = 6.6$  Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.05–4.91 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 3.82 (sext, 1H,  $J = 6.1$  Hz, CH-2), 2.20–1.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.61–1.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 1.13 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz, CH<sub>3</sub>-1), 0.90 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.05 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[128]</sup>

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

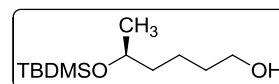
$\delta$  [ppm] = 139.1 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 114.3 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 68.2 (C-2), 39.0 (C-3), 30.2 (C-4), 26.1 ( $(\text{CH}_3)_3$ ), 23.9 (C-1), 18.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.2 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.5 ( $\text{SiCH}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[349]</sup>

**6.16.2 5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexan-1-ol (( $\pm$ )-231)**

Nach einer Synthesevorschrift von Venkateswarlu.<sup>[128]</sup>

*tert*-Butyl(hex-5-en-2-yloxy)dimethylsilan (( $\pm$ )-**195**) (7.50 g, 35.0 mmol, 1.0 äq.) wird bei 0 °C mit 9-BBN (1 M in THF, 70 mL, 70.0 mmol, 2.0 äq.) versetzt. Dann wird die Reaktionsmischung auf 50 °C erwärmt. Nach 1.5 Stunden werden Methanol (75 mL), 2 N Natriumhydroxid-Lösung (60 mL) und Wasserstoffperoxid (50%, 30 mL) zur abgekühlten Reaktionsmischung gegeben. Anschließend wird bei 50 °C gerührt. Nach 18 Stunden wird Wasser (150 mL) hinzugefügt und mit Diethylether (3  $\times$  150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 10:1) gereinigt.



Ausbeute: 7.87 g (33.9 mmol, 97%), farbloses Öl,  $R_f = 0.20$  ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 4:1),  $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ , (232.44), [232.1859].

 $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 3.86–3.74 (m, 1H, H-5), 3.64 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ -1), 1.62–1.29 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ -2,  $\text{CH}_2$ -3,  $\text{CH}_2$ -4), 1.12 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ -6), 0.88 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 0.04 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.04 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[128]</sup>

 $^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

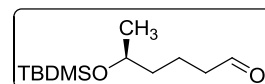
$\delta$  [ppm] = 68.5 (C-5), 63.0 (C-1), 39.4 (C-4), 32.8 (C-2), 25.9 ( $(\text{CH}_3)_3$ ), 23.8 (C-6), 21.9 (C-3), 18.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.4 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.7 ( $\text{SiCH}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[128]</sup>

**6.16.3 5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexanal ((±)-232)**

Nach einer Synthesevorschrift von *Nokami*.<sup>[313]</sup>

Eine Lösung von 5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexan-1-ol ((±)-**231**) (200 mg, 0.86 mmol, 1.0 äq.) in Dichlormethan (15 mL) wird mit Pyridiniumchlorochromat (371 mg, 1.72 mmol, 2.0 äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 Stunden wird die Reaktionsmischung über Kieselgel und Hyflo (Dichlormethan) filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter eingesetzt.



Ausbeute: 196 mg (0.85 mmol, 98%), Ausbeute (Lit.)<sup>[313]</sup>: 77%, leicht gelbliches Öl,  $R_f = 0.77$  ( $^c$ Hex/EtOAc 2:1),  $C_{12}H_{26}O_2Si$ , (230.42), [230.1702].

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 9.74 (t, 1H,  $J = 1.8$  Hz, CHO), 3.79 (hept, 1H,  $J = 6.1$  Hz, CH-5), 2.41 (td, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.8$  Hz,  $CH_2$ -2), 1.76–1.34 (m, 4H,  $CH_2$ -3,  $CH_2$ -4), 1.11 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz,  $CH_3$ -6), 0.86 (s, 9H,  $(CH_3)_3$ ), 0.03 (s, 3H,  $CH_3$ ), 0.03 (s, 3H,  $CH_3$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[350]</sup>

$^{13}C$ -NMR, HSQC (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):

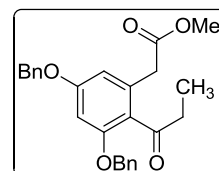
$\delta$  [ppm] = 202.8 (CHO), 68.3 (C-5), 44.0 ( $CH_2$ -2), 39.1 ( $CH_2$ -4), 26.0 ( $(CH_3)_3$ ), 23.8 ( $CH_3$ -6), 18.5 ( $CH_2$ -3), 18.2 ( $C(CH_3)_3$ ), -4.2 (Si $CH_3$ ), -4.6 (Si $CH_3$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[350]</sup>

**6.16.4 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-propionylphenyl)essigsäuremethylester (233)**

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Ehrlich*.<sup>[64]</sup>

3,5-Bis(benzyloxy)phenylessigsäuremethylester (**73**) (5.55 g, 15.3 mmol, 1.0 äq) wird bei  $-35$  °C in Trifluoressigsäure (60 mL) und Trifluoressigsäureanhydrid (30 mL) gelöst. Dann wird Propionsäure (1.7 mL, 23.0 mmol, 1.5 äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung bei  $-35$  °C stehen gelassen. Nach 64 Stunden wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) hinzugefügt und mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Es wird mit Ethylacetat ( $3 \times 100$  mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^c$ Hex/EtOAc 10:1) gereinigt.



Ausbeute: 4.85 g (11.6 mmol, 76%), Ausbeute (Lit.)<sup>[64]</sup>: 36%, farbloser Feststoff, Schmelzbereich: 88.0–88.5 °C (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1), Schmelzbereich (Lit.)<sup>[64]</sup>: 84–86 °C (PE/EtOAc 15:1),  $R_f = 0.28$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1), C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>, (418.48), [418.1780].

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

$\delta$  [ppm] = 7.43–7.31 (m, 10H, 2 × Ph), 6.55 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, *H*-6), 6.49 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, *H*-4), 5.04 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.86 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.07 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[64]</sup>

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 207.7 (CO), 171.8 (COO), 160.5 (C-5), 158.0 (C-3), 136.4 (C-1, Bn), 136.2 (C-1, Bn), 135.5 (C-1), 128.8 (C-3, C-5, Bn), 128.8 (C-3, C-5, Bn), 128.3 (C-4, Bn), 128.3 (C-4, Bn), 127.7 (C-2, C-6, Bn), 127.7 (C-2, C-6, Bn), 124.7 (C-2), 109.2 (C-6), 99.6 (C-4), 70.8 (CH<sub>2</sub>, Bn), 70.3 (CH<sub>2</sub>, Bn), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 38.9 (CH<sub>2</sub>COO), 37.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 8.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[64]</sup>

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

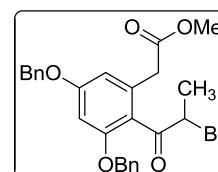
HR-ESI-MS (pos.): 441.1657 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 441.1678).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3090, 3065, 3033, 2976, 2949, 2939, 2878, 2844, 1736, 1683, 1601, 1579, 1498, 1434, 1319, 1155, 738, 699.

### 6.16.5 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2-brompropionyl)phenyl)essigsäuremethylester (234)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *King* und *Ostrum*.<sup>[197]</sup>

Eine Lösung von (3,5-Bis(benzyloxy)-2-propionylphenyl)essigsäuremethylester (**233**) (102 mg, 0.24 mmol, 1.0 äq.) in Chloroform (5 mL) und Acetonitril (5 mL) wird mit Kupfer(II)bromid (107 mg, 0.48



mmol, 2.0 äq.) versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach 20 Stunden wird die Reaktionsmischung über Kieselgel und Hyflo (EtOAc) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 89 mg (0.18 mmol, 75%), farbloses Öl,  $R_f = 0.17$  ( $^C$ Hex/EtOAc 10:1),  $C_{26}H_{25}BrO_5$ , (497.38), [496.0885].

$^1$ H-NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.45–7.32 (m, 10H, 2  $\times$  Ph), 6.61 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, H-6), 6.58 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, H-4), 5.23 (q, 1H,  $J = 6.7$  Hz, CHBr), 5.07–5.03 (m, 4H, 2  $\times$   $CH_2$ , Bn), 3.73 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.63 (s, 2H,  $CH_2COO$ ), 1.67 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $CH_3$ ).

$^{13}C$ -NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 197.9 (CO), 171.7 (COO), 161.5 (C-5), 158.3 (C-3), 137.0 (C-1), 136.2 (C-1, Bn), 135.6 (C-1, Bn), 128.8 (C-3, C-5, Bn), 128.8 (C-3, C-5, Bn), 128.6 (C-4, Bn), 128.4 (C-4, Bn), 127.8 (C-2, C-6, Bn), 127.7 (C-2, C-6, Bn), 121.0 (C-2), 109.8 (C-6), 99.3 (C-4), 71.1 ( $CH_2$ , Bn), 70.4 ( $CH_2$ , Bn), 52.2 ( $OCH_3$ ), 49.2 (CHBr), 39.2 ( $CH_2COO$ ), 19.8 ( $CH_2CH_3$ ).

ESI-MS (pos.): = 497.1 ( $[M+H]^+$ , ber.: 497.1).

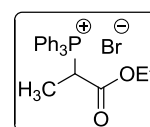
HR-ESI-MS (pos.): 519.0768 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 519.0783).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3090, 3065, 3033, 3007, 2974, 2950, 2925, 1737, 1689, 1601, 1578, 1498, 1317, 1152, 1072, 738, 699.

### 6.16.6 (1-Ethoxy-1-oxopropan-2-yl)triphenylphosphoniumbromid (238)

Nach einer Synthesevorschrift von *Denmark*.<sup>[351]</sup>

2-Brompropionsäureethylester (**237**) (16.18 g, 89.3 mmol, 1.5 äq.) wird mit Triphenylphosphin (15.61 g, 59.5 mmol, 1.0 äq.) versetzt und bei 50 °C gerührt. Nach 44 Stunden wird der entstandene Feststoff abgesaugt, zerstoßen und mit Pentan gewaschen.



Ausbeute: 25.33 g (57.1 mmol, 96%), Ausbeute (Lit.)<sup>[351]</sup>: 97%, farbloser Feststoff, Schmelzbereich: 140.0–140.5 °C (Pentan), Schmelzbereich (Lit.)<sup>[352]</sup> 156–157 °C (Hexan),  $C_{23}H_{24}BrO_2P$ , (443.31), [442.0697].

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.94–7.87 (m, 6H, Ph), 7.76–7.68 (m, 3H, Ph), 7.66–7.60 (m, 6H, Ph), 6.65 (dq, 1H,  $J = 14.5$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, CH), 4.02–3.84 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.62 (dd, 3H,  $J = 18.5$  Hz,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.93 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[351]</sup>

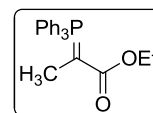
 $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 167.9 (d,  $J = 1.6$  Hz, COO), 135.0 (d,  $J = 2.9$  Hz,  $3 \times \text{C-4}$ , Ph), 134.3 (d,  $J = 10.0$  Hz,  $3 \times \text{C-3}$ ,  $3 \times \text{C-5}$ , Ph), 130.3 (d,  $J = 12.9$  Hz,  $3 \times \text{C-2}$ ,  $3 \times \text{C-6}$ , Ph), 117.7 (d,  $J = 86.4$  Hz,  $3 \times \text{C-1}$ , Ph), 62.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 36.7 (d,  $J = 50.1$  Hz, CH), 13.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 13.0 (d,  $J = 2.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**6.16.7 2-(Triphenylphosphoranyliden)propionsäureethylester (239)**

Nach einer Synthesevorschrift von *Denmark*.<sup>[351]</sup>

Eine Lösung von (1-Ethoxy-1-oxopropan-2-yl)triphenylphosphoniumbromid (**238**) (10.00 g, 22.5 mmol, 1.0 äq.) in Dichlormethan (20 mL) wird



bei 0 °C über 10 Minuten zu einem Gemisch aus Natriumhydroxid (1.84 g, 46.1 mmol, 2.05 äq.) in Wasser (18.4 mL) und Dichlormethan (20 mL) getropft. Nach 3.5 Stunden wird mit Dichlormethan ( $3 \times 50$  mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 8.08 g (22.3 mmol, 99%), Ausbeute (Lit.)<sup>[351]</sup>: quant., gelber Feststoff, Schmelzbereich: 155.5–156.0 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), Schmelzbereich (Lit.)<sup>[351]</sup>: 157–158 °C (Hexan),  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrO}_2\text{P}$ , (362.40), [362.1436].

 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

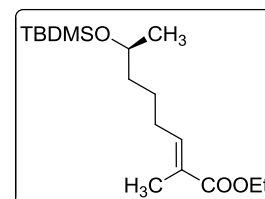
$\delta$  [ppm] = 7.70–7.40 (m, 15H,  $3 \times \text{Ph}$ ), 4.05 (40%) + 3.71 (60%) (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 1.62 (60%) + 1.60 (40%) (d, 3H,  $J = 14.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (40%) + 0.45 (60%) (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[351]</sup>

### 6.16.8 (*E*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-ensäureethylester (±)-240

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Denmark*.<sup>[351]</sup>

Eine Lösung von 5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexanal ((±)-232) (196 mg, 0.85 mmol, 1.0 äq.) in Dichlormethan (15 mL) wird auf 0 °C gekühlt. 2-(Triphenylphosphoranyliden)-propionsäureethylester (239) (308 mg, 0.85 mmol, 1.0 äq.) wird in Dichlormethan (5 mL) gelöst und zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 38 Stunden gerührt, wobei sie langsam Raumtemperatur erreicht. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 20:1) gereinigt.



ester (239) (308 mg, 0.85 mmol, 1.0 äq.) wird in Dichlormethan (5 mL) gelöst und zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 38 Stunden gerührt, wobei sie langsam Raumtemperatur erreicht. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 213 mg (0.68 mmol, 80% über 2 Stufen ausgehend von Hexanol (±)-231), farbloses Öl,  $R_f = 0.63$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 20:1),  $C_{17}H_{34}O_3Si$ , (314.54), [314.2277].

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

$\delta$  [ppm] = 6.74 (tq, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, *H*-3), 4.18 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.82–3.74 (m, 1H, *H*-7), 2.18–2.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.82 (q, 3H,  $J = 1.3$  Hz, CH<sub>3</sub>-2), 1.56–1.35 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-5, CH<sub>2</sub>-6), 1.28 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.10 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz, CH<sub>3</sub>-8), 0.87 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 168.4 (COO), 142.3 (CH-3), 128.0 (C<sub>q</sub>-2), 68.5 (CH-7), 60.5 (OCH<sub>2</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>-6), 28.8 (CH<sub>2</sub>-4), 26.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>-5), 23.9 (CH<sub>3</sub>-8), 18.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.5 (CH<sub>3</sub>-2), -4.2 (SiCH<sub>3</sub>), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>).

ESI-MS (pos.): 315.2 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 315.2), 337.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 337.2).

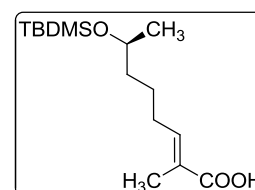
HR-ESI-MS (pos.): 337.2181 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 337.2175).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2955, 2930, 2905, 2858, 1711, 1254, 1133, 1095, 1074, 1028, 834, 773.

**6.16.9 (E)-7-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-2-ensäure ((±)-241)**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von Rossi.<sup>[353]</sup>

Eine Lösung des Ethylesters (±)-**240** (210 mg, 0.67 mmol, 1.0 äq.) in Methanol (10 mL) wird mit Natriumhydroxid (135 mg, 3.35 mmol, 5.0 äq.) versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach



2 Stunden wird Natriumhydroxid (125 mg, 3.35 mmol, 5.0 äq.) nachgegeben und weitere 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 1 N Salzsäure (20 ml) angesäuert und mit Dichlormethan (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 110 mg (0.38 mmol, 57%), farbloses Öl,  $R_f = 0.38$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 4:1),  $C_{15}H_{30}O_3Si$ , (286.48), [286.1964].

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

$\delta$  [ppm] = 6.91 (tq, 1H,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.2$  Hz,  $H-3$ ), 3.84–3.74 (m, 1H,  $H-7$ ), 2.23–2.16 (m, 2H,  $CH_2-4$ ), 1.83 (q, 3H,  $J = 1.2$  Hz,  $CH_3-2$ ), 1.55–1.34 (m, 4H,  $CH_2-5$ ,  $CH_2-6$ ), 1.12 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz,  $CH_3-8$ ), 0.88 (s, 9H,  $(CH_3)_3$ ), 0.05 (s, 3H,  $SiCH_3$ ), 0.04 (s, 3H,  $SiCH_3$ ).

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 173.8 (COO), 145.4 ( $CH-3$ ), 127.2 ( $C_q-2$ ), 68.5 ( $CH-7$ ), 39.4 ( $CH_2-6$ ), 29.1 ( $CH_2-4$ ), 26.0 ( $(CH_3)_3$ ), 24.8 ( $CH_2-5$ ), 24.0 ( $CH_3-8$ ), 18.3 ( $C(CH_3)_3$ ), 12.2 ( $CH_3-2$ ), -4.2 ( $SiCH_3$ ), -4.6 ( $SiCH_3$ ).

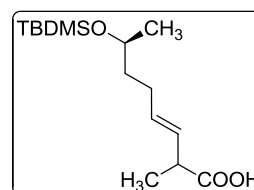
ESI-MS (pos.): 287.2 ( $[M+H]^+$ , ber.: 287.2), 309.3 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 309.2).

HR-ESI-MS (pos.): 309.1872 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 309.1862).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3055, 2953, 2929, 2886, 2858, 1685, 1285, 1255, 1133, 834, 808, 774.

**6.16.10 (E)-7-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-3-ensäure ((±)-242)**

Die Titelverbindung wurde als Nebenprodukt bei der unter Abschnitt 6.16.9 beschriebenen Vorschrift erhalten.



Ausbeute: 29 mg (0.10 mmol, 15%), farbloses Öl,  $R_f = 0.25$  ( $C_{\text{Hex}}/\text{EtOAc}$  4:1),  $C_{15}H_{30}O_3Si$ , (286.48), [286.1964].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 5.59 (dt, 1H,  $J = 15.4$  Hz,  $J = 6.3$  Hz, H-4), 5.50 (ddt, 1H,  $J = 15.4$  Hz,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, H-3), 3.83–3.75 (m, 1H, H-7), 3.12 (quint, 1H,  $J = 7.1$  Hz, H-2), 2.16–1.97 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -5), 1.26 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ -2), 1.55–1.39 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -6), 1.12 (d, 3H,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ -8), 0.88 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 0.04 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.04 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 180.9 (COO), 132.9 (CH-4), 128.2 (CH-3), 68.1 (CH-7), 42.8 (CH-2), 39.2 ( $\text{CH}_2$ -6), 28.9 ( $\text{CH}_2$ -5), 26.1 ( $(\text{CH}_3)_3$ ), 24.0 ( $\text{CH}_3$ -8), 18.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ -2), -4.2 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.6 ( $\text{SiCH}_3$ ).

ESI-MS (pos.): 287.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 287.2), 309.2 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 309.2).

HR-ESI-MS (pos.): 309.1859 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 309.1862).

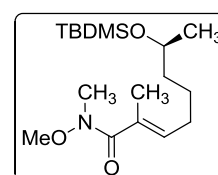
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2957, 2930, 2857, 1709, 1254, 1134, 835, 774.

**6.16.11 –Weinreb-Amid ((±)-244**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von Anderson.<sup>[317]</sup>

(E)-7-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-3-ensäure ((±)-242)

(76 mg, 0.27 mmol, 1.0 äq.), *N,O*-Dimethylamin-hydroxylaminhydrochlorid (31 mg, 0.32 mmol, 1.2 äq.) und 4-*N,N*-Dimethylamino-



pyridin (4 mg, 0.03 mmol, 0.1 äq.) werden in absolutiertem Dichlormethan (10 mL) gelöst. Die Lösung wird bei 0 °C mit Diisopropylethylamin (55  $\mu\text{L}$ , 0.32 mmol, 1.2 äq.) versetzt. Dann wird *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (58 mg, 0.28 mmol, 1.05 äq.) in absolutiertem Dichlormethan (5 ml) gelöst und zugegeben. Die Reaktionsmischung wird

16 Stunden gerührt, wobei sie langsam auf Raumtemperatur erwärmt wird. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel ( $^C$ Hex/EtOAc 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 80 mg (0.24 mmol, 90%), farbloses Öl,  $R_f = 0.19$  ( $^C$ Hex/EtOAc 6:1),  $C_{17}H_{35}NO_3Si$ , (329.55), [329.2386].

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 5.85 (tq, 1H,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $H-3$ ), 3.83–3.72 (m, 1H,  $H-7$ ), 3.63 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.22 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 2.15–2.07 (m, 2H,  $CH_2-4$ ), 1.85–1.84 (m, 3H,  $CH_3-2$ ), 1.57–1.32 (m, 4H,  $CH_2-5$ ,  $CH_2-6$ ), 1.11 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz,  $CH_3-8$ ), 0.87 (s, 9H,  $(CH_3)_3$ ), 0.04 (s, 3H,  $SiCH_3$ ), 0.03 (s, 3H,  $SiCH_3$ ).

$^{13}C$ -NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 173.0 (CO), 134.2 (CH-3), 131.1 ( $C_q-2$ ), 68.5 (CH-7), 61.1 ( $OCH_3$ ), 39.5 ( $CH_2-6$ ), 33.8 ( $NCH_3$ ), 28.0 ( $CH_2-4$ ), 26.0 ( $(CH_3)_3$ ), 25.3 ( $CH_2-5$ ), 24.1 ( $CH_3-8$ ), 18.3 ( $C(CH_3)_3$ ), 14.1 ( $CH_3-2$ ), -4.2 ( $SiCH_3$ ), -4.6 ( $SiCH_3$ ).

ESI-MS (pos.): 330.3 ( $[M+H]^+$ , ber.: 330.3), 352.2 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 352.2).

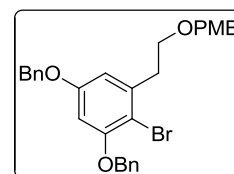
HR-ESI-MS (pos.): 352.2291 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 352.2284).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 2955, 2930, 2857, 1656, 1373, 1254, 1136, 1005, 835, 774.

### 6.16.12 2-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenyl)ethanol-*p*-methoxybenzylether (245)

Nach einer Synthesevorschrift von Ehrlich.<sup>[64]</sup>

Eine Lösung von 2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)ethanol-*p*-methoxybenzylether (1.78 g, 3.92 mmol, 1.0 äq.) in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (40 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Dann wird



*N*-Bromsuccinimid (697 mg, 3.92 mmol, 1.0 äq.) zugegeben. Es wird 60 Stunden gerührt, wobei die Reaktionsmischung langsam Raumtemperatur erreicht. Dann wird Wasser (200 mL) zugegeben und mit Diethylether ( $3 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^C$ Hex/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.05 g (3.84 mmol, 98%), gelbliches Öl,  $R_f = 0.59$  ( $^C$ Hex/EtOAc 4:1),  $C_{30}H_{29}BrO_4$ , (533.45), [532.1249].

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.49–7.29 (m, 10H,  $2 \times Ph$ ), 7.28–7.23 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6, PMB), 6.89–6.84 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5, PMB), 6.57 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz, H-6), 6.50 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz, H-4), 5.09 (s, 2H,  $CH_2$ , Bn), 4.97 (s, 2H,  $CH_2$ , Bn), 4.47 (s, 2H,  $CH_2$ , PMB), 3.79 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.69 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $CH_2OPMB$ ), 3.08 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $CH_2CH_2OPMB$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[64]</sup>

$^{13}C$ -NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 159.3 (C-4, PMB), 158.6 (C-5), 155.9 (C-3), 140.4 (C-1), 136.7 (C-1, Bn), 136.6 (C-1, Bn), 130.6 (C-1, PMB), 129.4 (CH-2, CH-6, PMB), 128.8 (CH-3, CH-5, Bn), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.3 (CH-4, Bn), 128.0 (CH-4, Bn), 127.7 (CH-2, CH-6, Bn), 127.1 (CH-2, CH-6, Bn), 113.9 (CH-3, CH-5, PMB), 109.0 (C-6), 106.2 (C-2), 100.4 (C-4), 72.7 ( $CH_2$ , PMB), 71.0 ( $CH_2OPMB$ ), 70.4 ( $CH_2$ , Bn), 69.2 ( $CH_2$ , Bn), 55.4 ( $OCH_3$ ), 37.1 ( $CH_2CH_2OPMB$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[64]</sup>

ESI-MS (pos.): 555.3 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 555.1).

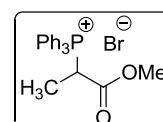
HR-ESI-MS (pos.): 533.1330 ( $[M+H]^+$ , ber.: 533.1327).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3064, 3032, 3004, 2933, 2860, 2836, 1582, 1498, 1245, 1164, 1087, 1029, 821, 734, 696.

### 6.16.13 (1-Methoxy-1-oxopropan-2-yl)triphenylphosphoniumbromid (249)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Denmark*.<sup>[351]</sup>

2-Brompropionsäuremethylester (**248**) (25.99 g, 155 mmol, 1.5 äq.) wird mit Triphenylphosphin (27.02 g, 103 mmol, 1.0 äq.) versetzt und bei 50



$^{\circ}C$  gerührt. Nach 72 Stunden wird der entstandene Feststoff abgesaugt, zerstoßen und mit Pentan gewaschen.

Ausbeute: 41.92 g (97.6 mmol, 95%), farbloser Feststoff, Schmelzbereich: 128.5–129.0 °C (Pentan), Schmelzbereich (Lit.)<sup>[354]</sup>: 131–133 °C (EtOAc), C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>BrO<sub>2</sub>P, (429.29), [428.0541].

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

δ [ppm] = 8.01–7.92 (m, 6H, Ph), 7.78–7.72 (m, 3H, Ph), 7.69–7.62 (m, 6H, Ph), 6.98 (dq, 1H, *J* = 14.4 Hz, *J* = 7.2 Hz, CH), 3.54 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.70 (dd, 3H, *J* = 18.4 Hz, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[354]</sup>

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

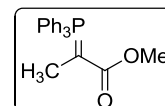
δ [ppm] = 168.5 (d, *J* = 0.9 Hz, COO), 134.9 (d, *J* = 3.2 Hz, 3 × C-4, Ph), 134.1 (d, *J* = 10.0 Hz, 3 × C-3, 3 × C-5, Ph), 130.2 (d, *J* = 12.7 Hz, 3 × C-2, 3 × C-6, Ph), 117.5 (d, *J* = 86.4 Hz, 3 × C-1, Ph), 53.3 (OCH<sub>3</sub>), 36.6 (d, *J* = 51.4 Hz, CH), 12.9 (d, *J* = 2.9 Hz, CH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[354]</sup>

#### 6.16.14 2-(Triphenylphosphoranyliden)propionsäuremethylester (250)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Denmark*.<sup>[351]</sup>

Eine Lösung von (1-Methoxy-1-oxopropan-2-yl)triphenylphosphoniumbromid (**249**) (42.00 g, 97.8 mmol, 1.0 äq.) in Dichlormethan (80 mL)



wird bei 0 °C über 10 Minuten zu einem Gemisch aus Natriumhydroxid (2.00 g, 200 mmol, 2.05 äq.) in Wasser (76 mL) und Dichlormethan (160 mL) getropft. Nach beendeter Zugabe wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 34.02 g (97.6 mmol, 99%), gelber Feststoff, Schmelzbereich: 134.0–134.5 °C (EtOAc), Schmelzbereich (Lit.)<sup>[355]</sup>: 145 °C (EtOAc), C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>P, (348.37), [348.1279].

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.71–7.42 (m, 15H,  $3 \times \text{Ph}$ ), 3.61 (35%) + 3.13 (65%) (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.61 (d, 3H,  $J = 13.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[356]</sup>

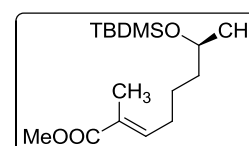
### 6.16.15 (*E*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-ensäuremethylester ( $(\pm)$ -**251**)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Denmark*.<sup>[351]</sup>

Eine Lösung von 5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexanal ( $(\pm)$ -**232**)

(2.34 g, 10.2 mmol, 1.0 äq.) in Dichlormethan (50 mL) wird mit 2-

(Triphenylphosphoranyliden)propionsäure-methylester (**250**) (3.89 g, 11.2 mmol, 1.1 äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 Stunden wird 2-(Triphenylphosphoranyliden)propionsäuremethylester (**250**) (3.89 g, 11.2 mmol, 1.1 äq.) nachgegeben und 2 weitere Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  20:1) gereinigt.



Ausbeute: 2.56 g (8.51 mmol, 84%), farblose Flüssigkeit,  $R_f = 0.60$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  10:1),  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ , (300.51), [300.2121].

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 6.75 (tq, 1H,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.3$  Hz,  $H$ -3), 3.82–3.75 (m, 1H,  $H$ -7), 3.73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.19–2.14 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -4), 1.83 (q, 3H,  $J = 1.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ -2), 1.58–1.36 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -5,  $\text{CH}_2$ -6), 1.12 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ -8), 0.88 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 0.04 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.04 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 168.9 (COO), 142.7 (CH-3), 127.7 ( $\text{C}_q$ -2), 68.5 (CH-7), 51.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.5 ( $\text{CH}_2$ -6), 28.9 ( $\text{CH}_2$ -4), 26.0 ( $(\text{CH}_3)_3$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ -5), 24.0 ( $\text{CH}_3$ -8), 18.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 12.6 ( $\text{CH}_3$ -2), -4.2 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.6 ( $\text{SiCH}_3$ ).

ESI-MS (pos.): 301.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 301.2), 323.4 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 323.2).

HR-ESI-MS (pos.): 323.2023 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 323.2018).

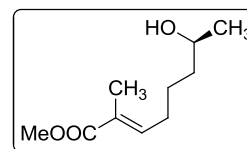
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2953, 2930, 2905, 2887, 2858, 2805, 1718, 1256, 1133, 1095, 835, 774.

#### 6.16.16 (*E*)-7-Hydroxy-2-methyloct-2-ensäuremethylester ((±)-252)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von Chandrasekhar.<sup>[319]</sup>

(*E*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-

ensäuremethylester ((±)-251) (312 mg, 1.04 mmol, 1.0 äq.) wird mit



Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 1.1 mL, 1.14 mmol, 1.1 äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 17 Stunden wird Wasser (50 mL) zugegeben und mit Diethylether ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1) gereinigt.

Ausbeute: 188 mg (1.01 mmol, 97%), farbloses Öl,  $R_f = 0.44$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  1:1),  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ , (186.25), [186.1256].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 6.76 (tq, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.3$  Hz,  $H$ -3), 3.84–3.77 (m, 1H,  $H$ -7), 3.73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.23–2.17 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -4), 1.83 (q, 3H,  $J = 1.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ -2), 1.63–1.39 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -5,  $\text{CH}_2$ -6), 1.20 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ -8).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 168.8 ( $\text{COO}$ ), 142.3 ( $\text{CH}$ -3), 127.9 ( $\text{C}_q$ -2), 68.1 ( $\text{CH}$ -7), 51.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.0 ( $\text{CH}_2$ -6), 28.7 ( $\text{CH}_2$ -4), 24.9 ( $\text{CH}_2$ -5), 23.8 ( $\text{CH}_3$ -8), 12.6 ( $\text{CH}_3$ -2).

ESI-MS (pos.): 209.1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 209.1).

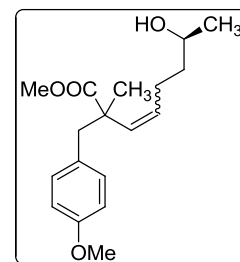
HR-ESI-MS (pos.): 209.1148 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 209.1154).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3401, 2950, 2931, 2864, 1714, 1649, 1437, 1262, 1194, 1124, 1096.

**6.16.17 7-Hydroxy(2-(4-methoxybenzyl)-2-methyloct-3-ensäuremethylester ((±)-254)**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von Liu.<sup>[321]</sup>

Eine Suspension von Natriumhydrid (95%, 14 mg, 0.54 mmol, 2.0 äq.) in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (5 mL) wird bei 0 °C mit (*E*)-7-Hydroxy-2-methyloct-2-ensäuremethylester ((±)-**252**) (50 mg, 0.27 mmol, 1.0 äq.) versetzt und 30 Minuten gerührt. Dann wird *p*-Methoxybenzylchlorid (40 µL, 0.27 mmol, 1.0 äq.) zugegeben.



Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden gerührt, wobei sie langsam Raumtemperatur erreicht. Dann wird Wasser (30 mL) zugegeben und mit Diethylether (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 20:1 → 10:1 → 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 31 mg (0.10 mmol, 37%), leicht gelbliches Öl,  $R_f = 0.47$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 1:1), C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>, (306.40), [306.1831].

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

$\delta$  [ppm] = 7.02–6.98 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-2, *H*-6, PMB), 6.80–6.76 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-3, *H*-5, PMB), 5.69 (dq, 1H,  $J = 15.8$  Hz, *H*-3), 5.44 (dtd, 1H,  $J = 15.7$  Hz,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, *H*-4), 3.80–3.71 (m, 1H, *H*-7), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, PMB), 3.66 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 2.98 (dd, 1H,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, CH<sub>2A</sub>PMB), 2.76 (dd, 1H,  $J = 13.4$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, CH<sub>2B</sub>PMB), 2.21–2.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-5), 1.58–1.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-6), 1.20–1.17 (m, 6H, CH<sub>3</sub>-2, CH<sub>3</sub>-8).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 176.3 (COO), 159.3 (C<sub>q</sub>-4, PMB), 133.8/133.8 (CH-3), 131.3 (CH-2, CH-6, PMB), 129.5 (C<sub>q</sub>-1), 129.5 (CH-4), 113.4 (CH-3, CH-5, PMB), 67.8/67.7 (CH-7), 55.3 (CH<sub>3</sub>, PMB), 52.0 (COOCH<sub>3</sub>), 49.3 (C<sub>q</sub>-2), 45.0 (CH<sub>2</sub>PMB) 38.7/38.7 (CH<sub>2</sub>-6), 29.3/29.2 (CH<sub>2</sub>-5), 23.6/23.5 (CH<sub>3</sub>-8), 20.7/20.7 (CH<sub>3</sub>-2).

ESI-MS (pos.): 329.2 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 329.2).

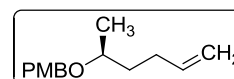
HR-ESI-MS (pos.): 329.1743 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 329.1729).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3375, 3033, 2996, 2934, 2877, 2837, 1726, 1612, 1512, 1246, 1177, 1034, 829, 819.

### 6.16.18 1-Methoxy-4-((hex-5-en-2-yl)oxy)methylbenzol ((±)-255)

Nach einer Synthesevorschrift von *She*.<sup>[321]</sup>

Eine Lösung von Natriumhydrid (95%, 3.02 g, 0.12 mol, 1.2 äq.) in absolutiertem Tetrahydrofuran (400 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Dann wird Hex-5-en-2-ol ((±)-**215**) (10.00 g, 0.10 mol, 1.0 äq.) in absolutiertem Tetrahydrofuran (30 mL) gelöst, zugegeben und 1 Stunde gerührt. Anschließend wird *p*-Methoxybenzylchlorid (13.5 mL, 0.10 mol, 1.0 äq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung unter Rückfluss erhitzt. Nach 2 Stunden wird mit Wasser (200 mL) gequenchet und mit Ethylacetat (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 20:1) gereinigt.



Ausbeute: 22.01 g (0.10 mol, quant.), farbloses Öl,  $R_f = 0.56$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1),  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ , (220.31), [220.1463].

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

$\delta$  [ppm] = 7.30–7.25 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-2, *H*-6, PMB), 6.89–6.84 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-3, *H*-5, PMB), 5.82 (ddt, 1H,  $J = 16.9$  Hz,  $J = 10.1$  Hz,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.05–4.92 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.51 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ , PMB), 4.38 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ , PMB), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.47–3.47 (m, 1H, *H*-2), 2.25–2.04 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -4), 1.75–1.63 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ -3), 1.59–1.46 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ -3), 1.19 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ -1).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[321]</sup>

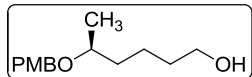
<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 159.2 ( $\text{C}_q$ -4, PMB), 138.9 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 131.0 ( $\text{C}_q$ -1, PMB), 129.3 ( $\text{CH}$ -2,  $\text{CH}$ -6, PMB), 114.6 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 113.9 ( $\text{CH}$ -3,  $\text{CH}$ -5, PMB), 74.1 ( $\text{CH}$ -2), 70.1 ( $\text{CH}_2$ , PMB), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 36.0 ( $\text{CH}_2$ -3), 30.0 ( $\text{CH}_2$ -4), 19.7 ( $\text{CH}_3$ -1).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[321]</sup>

**6.16.19 5-((4-Methoxybenzyl)oxy)hexan-1-ol ((±)-256)**

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Waters*.<sup>[322]</sup>

1-Methoxy-4-((hex-5-en-2-yloxy)methyl)benzol ((±)-255) (10.00 g, ) (10.00 g, 45.4 mmol, 1.0 äq.) wird mit 9-BBN (0.5 M in THF, 109 mL, 54.5 mmol, 1.2 äq.) versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach 3 Stunden wird unter Eiskühlung 2 N Natriumhydroxid-Lösung (63 mL) und Wasserstoffperoxid (30%, 63 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Diethylether (4 × 200 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel (C<sub>6</sub>Hex/EtOAc 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 8.85 g (37.2 mmol, 82%), Ausbeute (Lit.)<sup>[322]</sup>: 78%, farbloses Öl,  $R_f = 0.40$  (C<sub>6</sub>Hex/EtOAc 1:1), C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>, (238.32), [238.1569].

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

$\delta$  [ppm] = 7.29–7.24 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6, PMB), 6.89–6.84 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5, PMB), 4.50 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz, CH<sub>2A</sub>, PMB), 4.37 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz, CH<sub>2B</sub>, PMB), 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, PMB), 3.63 (t, 2H,  $J = 6.3$  Hz, CH<sub>2-1</sub>), 3.55–3.45 (m, 1H, CH-5), 1.62–1.34 (m, 6H, CH<sub>2-2</sub>, CH<sub>2-3</sub>, CH<sub>2-4</sub>), 1.18 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz, CH<sub>3-6</sub>).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[322]</sup>

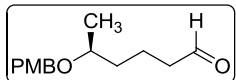
<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 159.2 (C-4, PMB), 131.2 (C-1, PMB), 129.4 (C-2, C-6, PMB), 113.9 (C-3, C-5, PMB), 74.6 (C-5), 70.1 (CH<sub>2</sub>, PMB), 63.0 (CH<sub>2</sub>OH), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 36.5 (C-4), 32.9 (C-2), 21.9 (CH<sub>3-6</sub>), 19.7 (CH<sub>2-3</sub>).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[322]</sup>

**6.16.20 5-(4-Methoxybenzyl)oxy)hexanal ((±)-257)**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Nokami*.<sup>[313]</sup>

Eine Lösung von 5-((4-Methoxybenzyl)oxy)hexan-1-ol ((±)-256) () (700 mg, 2.94 mmol, 1.0 äq.) in Dichlormethan (40 mL) wird mit Pyridiniumchlorochromat (951 mg, 4.41 mmol, 1.5 äq.) versetzt und bei Raumtemperatur

gerührt. Nach 2.5 Stunden wird die Reaktionsmischung über Kieselgel und Hyflo ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter eingesetzt.

Ausbeute: 639 mg (2.70 mmol, 92%), farbloses Öl,  $R_f = 0.31$  ( $^C\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1),  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ , (236.31), [236.1412].

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 9.73 (t, 1H,  $J = 1.7$  Hz, CHO), 7.28–7.23 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6, PMB), 6.89–6.84 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5, PMB), 4.50 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ , PMB), 4.35 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ , PMB), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , PMB), 3.55–3.45 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ -5), 2.43–2.37 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -2), 1.77–1.35 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -3,  $\text{CH}_2$ -4), 1.18 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ -6).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[357]</sup>

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

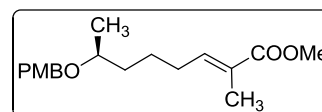
$\delta$  [ppm] = 202.7 (CHO), 159.2 (C-4, PMB), 131.0 (C-1, PMB), 129.3 (C-2, C-6, PMB), 113.8 (C-3, C-5, PMB), 74.0 (C-5), 70.1 ( $\text{CH}_2$ , PMB), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.9 ( $\text{CH}_2$ -2), 36.2 (C-4), 19.6 ( $\text{CH}_3$ -6), 18.3 ( $\text{CH}_2$ -3).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[357]</sup>

#### 6.16.21 (*E*)-7-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2-methyloct-2-ensäuremethylester ((±)-253)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von Denmark.<sup>[351]</sup>

Eine Lösung von 5-(4-Methoxybenzyl)oxy)hexanal ((±)-257) (3.59 g, 15.2 mmol, 1.0 äq.) in absolutiertem Dichlormethan



(40 mL) wird mit 2-(Triphenylphosphoranyliden)propionsäuremethylester (**250**) (6.34 g, 18.2 mmol, 1.2 äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 62 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^C\text{Hex}/\text{EtOAc}$  10:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.63 g (11.8 mmol, 78%), farbloses Öl,  $R_f = 0.70$  ( $^C\text{Hex}/\text{EtOAc}$  2:1),  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$ , (306.40), [306.1831].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.28–7.24 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6, PMB), 6.89–6.85 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5, PMB), 6.75 (tq, 1H,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, H-3), 4.50 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ , PMB), 4.36 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ , PMB), 3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , PMB), 3.73 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.53–3.45 (m, 1H, H-7), 2.15 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ -4), 1.81 (q, 3H,  $J = 1.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ -2), 1.65–1.41 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -5,  $\text{CH}_2$ -6), 1.18 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ -8).

 $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 168.9 (COO), 159.2 ( $\text{C}_q$ -4, PMB), 142.6 (CH-3), 131.2 ( $\text{C}_q$ -1, PMB), 129.3 (CH-2, CH-6, PMB), 127.7 ( $\text{C}_q$ -2), 113.9 (CH-3, CH-5, PMB), 74.3 (CH-7), 70.1 ( $\text{CH}_2$ , PMB), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 51.8 ( $\text{COOCH}_3$ ), 36.6 ( $\text{CH}_2$ -6), 28.8 ( $\text{CH}_2$ -4), 24.8 ( $\text{CH}_2$ -5), 19.8 ( $\text{CH}_3$ -8), 12.6 ( $\text{CH}_3$ -2).

ESI-MS (pos.): 329.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 329.2).

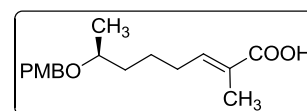
HR-ESI-MS (pos.): 329.1735 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 329.1729).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2947, 2936, 2863, 2839, 1713, 1513, 1301, 1248, 1194, 1131, 1094, 1036.

**6.16.22 (E)-7-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2-methyloct-2-ensäure ((±)-258)**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von Rossi.<sup>[353]</sup>

(E)-7-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2-methyloct-2-ensäuremethyl-  
ester ((±)-253) (3.48 g, 11.4 mmol, 1.0 äq.) wird mit



2 N methanolischer Natriumhydroxid-Lösung (100 mL) versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach 8 Stunden wird 2 N Salzsäure (150 mL) zugegeben und mit Dichlormethan ( $4 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  5:1 + 1% HOAc) gereinigt.

Ausbeute: 2.69 g (9.21 mmol, 81%), farbloses Öl,  $R_f = 0.17$  ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  5:1 + 1% HOAc),  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$ , (292.37), [292.1675].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.28–7.24 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6, PMB), 6.91–6.87 (m, 1H, H-3), 6.89–6.85 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5, PMB), 4.51 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ , PMB), 4.37 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ , PMB), 3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , PMB), 3.53–3.46 (m, 1H, H-7), 2.18 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ -4), 1.82 (q, 3H,  $J = 1.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ -2), 1.65–1.41 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -5,  $\text{CH}_2$ -6), 1.18 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ -8).

 $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 173.0 (COO), 159.2 ( $\text{C}_{\text{q-4}}$ , PMB), 145.2 (CH-3), 131.2 ( $\text{C}_{\text{q-1}}$ , PMB), 129.4 (CH-2, CH-6, PMB), 127.2 ( $\text{C}_{\text{q-2}}$ ), 113.9 (CH-3, CH-5, PMB), 74.2 (CH-7), 70.1 ( $\text{CH}_2$ , PMB), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 36.6 ( $\text{CH}_2$ -6), 29.0 ( $\text{CH}_2$ -4), 24.6 ( $\text{CH}_2$ -5), 19.7 ( $\text{CH}_3$ -8), 12.2 ( $\text{CH}_3$ -2).

ESI-MS (pos.): 315.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 315.2).

HR-ESI-MS (pos.): 315.1563 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 315.1572).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2966, 2934, 2864, 2838, 1683, 1513, 1288, 1245, 1066, 1034, 820, 731.

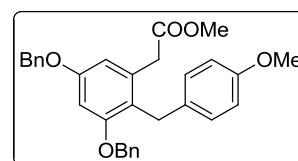
**6.16.23 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(4-methoxybenzyl)phenyl)essigsäuremethylester (260)**

(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)essigsäuremethylester (**73**) (83 mg,

0.23 mmol, 1.0 äq.) und (*E*)-7-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2-

methyloct-2-ensäure ((±)-**258**) (78 mg, 0.27 mmol, 1.2 äq.)

werden mit Trifluoressigsäure (5 mL) und



Trifluoressigsäureanhydrid (2.5 mL) versetzt und bei  $-26$  °C stehen gelassen. Nach 16 Stunden wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) gegeben und mit Ethylacetat ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  10:1) gereinigt.

Ausbeute: 23 mg (47  $\mu\text{mol}$ , 20%), farbloses Öl,  $R_f = 0.36$  ( $^C\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1),  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_5$ , (482.57), [482.2093].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.46–7.24 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 7.04–6.99 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-2, *H*-6, PMB), 6.79–6.75 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-3, *H*-5, PMB), 6.60 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, *H*-4), 6.53 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, *H*-6), 5.03 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 5.01 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ , Bn), 4.02 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{PMB}$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , PMB), 3.59 (s, 5H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ,  $\text{COOCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 172.0 (COO), 158.2 ( $\text{C}_q\text{-3}$ ), 158.0 ( $\text{C}_q\text{-5}$ ), 157.7 ( $\text{C}_q\text{-4}$ , PMB),<sup>32</sup> 137.1 ( $\text{C}_q\text{-1}$ , Bn), 137.0 ( $\text{C}_q\text{-1}$ , Bn), 135.1 ( $\text{C}_q\text{-1}$ ), 133.1 ( $\text{C}_q\text{-1}$ , PMB), 129.2 ( $\text{CH}\text{-2}$ ,  $\text{CH}\text{-6}$ , PMB), 128.7 ( $\text{CH}\text{-3}$ ,  $\text{CH}\text{-5}$ , Bn), 128.6 ( $\text{CH}\text{-3}$ ,  $\text{CH}\text{-5}$ , Bn), 128.2 ( $\text{CH}\text{-4}$ , Bn), 127.9 ( $\text{CH}\text{-4}$ , Bn), 127.8 ( $\text{CH}\text{-2}$ ,  $\text{CH}\text{-6}$ , Bn), 127.3 ( $\text{CH}\text{-2}$ ,  $\text{CH}\text{-6}$ , Bn), 121.6 ( $\text{C}_q\text{-2}$ ), 113.7 ( $\text{CH}\text{-3}$ ,  $\text{CH}\text{-5}$ , PMB), 108.3 ( $\text{CH}\text{-6}$ ), 99.9 ( $\text{CH}\text{-4}$ ), 70.3 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.2 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 55.5 ( $\text{CH}_3$ , PMB), 52.1 ( $\text{COOCH}_3$ ), 39.2 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ , PMB).

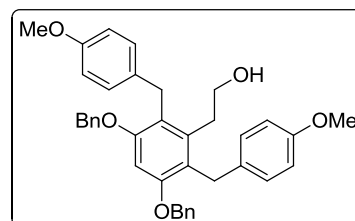
ESI-MS (pos.): 505.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 505.2).

HR-ESI-MS (pos.): 505.1985 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 505.1991).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3090, 3062, 3033, 3003, 2950, 2934, 2872, 2836, 1510, 1499, 1265, 1244, 1173, 1142, 1030, 733, 698.

#### 6.16.24 2-(3,5-Bis(benzyloxy)-2,6-bis(4-methoxybenzyl)phenyl)ethanol (262)

2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)ethanol-*p*-methoxybenzyl-ether (**172**) (114 mg, 0.25 mmol, 1.0 äq.) und (*E*)-7-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2-methyloct-2-ensäure (( $\pm$ )-**258**) (89 mg, 0.30 mmol, 1.2 äq.) werden mit Trifluoressigsäure (5 mL) und Trifluoressigsäureanhydrid (2.5 mL) versetzt



und bei  $-26$  °C stehen gelassen. Nach 16 Stunden wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) gegeben und mit Ethylacetat

<sup>32</sup> Die Kohlenstoffatome  $\text{C}_q\text{-3}$ ,  $\text{C}_q\text{-5}$  und  $\text{C}_q\text{-4}$  (PMB) konnten nicht sicher zugeordnet werden.

(3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 75 mg (131 μmol, 52%), farbloses Öl,  $R_f = 0.58$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 4:1), C<sub>38</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>, (574.71), [574.2719].

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

δ [ppm] = 7.39–7.29 (m, 10H, 2 × Ph), 7.07–7.04 (m, 4H, 2 × AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6, PMB), 6.84–6.80 (m, 4H, 2 × XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5, PMB), 6.69 (s, 1H, H-4), 5.07 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn), 4.12 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, PMB), 4.05 (t, 2H,  $J = 8.1$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3.10 (t, 2H,  $J = 8.1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 157.8 (2 × C<sub>q</sub>-4, PMB), 156.3 (C<sub>q</sub>-3, C<sub>q</sub>-5), 137.2 (2 × C<sub>q</sub>-1, Bn), 135.4 (C<sub>q</sub>-1), 133.4 (2 × C<sub>q</sub>-1, PMB), 129.0 (2 × CH-2, 2 × CH-6, PMB), 128.6 (2 × CH-3, 2 × CH-5, Bn), 128.0 (2 × CH-4, Bn), 127.3 (2 × CH-2, 2 × CH-6, Bn), 121.7 (C<sub>q</sub>-2, C<sub>q</sub>-6), 113.9 (2 × CH-3, 2 × CH-5, PMB), 97.7 (CH-4), 70.6 (2 × CH<sub>2</sub>, Bn), 67.1 (CH<sub>2</sub>O), 55.3 (2 × OCH<sub>3</sub>), 30.7 (2 × CH<sub>2</sub>PMB), 28.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

ESI-MS (pos.): 575.3 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 575.3), 597.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 597.3).

HR-ESI-MS (pos.): 597.2620 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 597.2617).

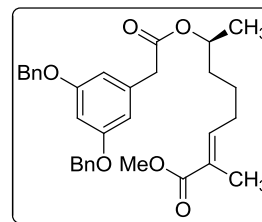
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3090, 3065, 3033, 3003, 2935, 2908, 2870, 2835, 1510, 1244, 1218, 1168, 1145, 1108, 1032, 732.

## 6.17 Versuche zu 3.5: Intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung

### 6.17.1 Phenylessigsäureester ( $\pm$ )-265

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77,132]</sup>

Eine Lösung von (3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)essigsäure (**83**) (188 mg, 0.54 mmol, 1.0 äq.), (*E*)-7-Hydroxy-2-methyloct-2-ensäuremethylester (( $\pm$ )-**252**) (100 mg, 0.54 mmol, 1.0 äq.) und 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (6 mg, 0.05 mmol, 0.1 äq.) in



absoluiertem Dichlormethan (15 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Dann wird *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (111 mg, 0.54 mmol, 1.0 äq.) in absoluiertem Dichlormethan (5 mL) gelöst und zugegeben. Es wird 3 Stunden bei 0 °C gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung über Kieselgel (Dichlormethan) filtiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 128 mg (0.25 mmol, 46%), leicht gelbliches Öl,  $R_f = 0.57$  (<sup>c</sup>Hex/EtOAc 2:1),  $C_{32}H_{36}O_6$ , (516.63), [516.2512].

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

$\delta$  [ppm] = 7.43–7.30 (m, 10H, 2 × Ph), 6.70 (tq, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, *H*-3'), 6.55 (d, 2H,  $J = 2.2$  Hz, *H*-2, *H*-6), 6.53 (t, 1H,  $J = 2.2$  Hz, *H*-4), 5.02 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn), 4.92 (dq, 1H,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, *CH*-7'), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.14 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz, CH<sub>2</sub>-4'), 1.81 (d, 3H,  $J = 1.4$  Hz, CH<sub>3</sub>-2'), 1.62–1.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-6'), 1.45–1.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-5'), 1.20 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz, CH<sub>3</sub>-8').

#### <sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 171.1 (COO), 168.7 (COOMe), 160.1 (C<sub>q</sub>-3, C<sub>q</sub>-5), 142.0 (CH-3'), 137.0 (2 × C<sub>q</sub>-1, Bn), 136.5 (C<sub>q</sub>-1), 128.7 (2 × CH-3, 2 × CH-5, Bn), 128.1 (2 × CH-4, Bn), 128.1 (C<sub>q</sub>-2'), 127.7 (2 × CH-2, 2 × CH-6, Bn), 108.6 (CH-2, CH-6), 100.9 (CH-4), 71.3 (CH-7'), 70.2 (2 × CH<sub>2</sub>, Bn), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>COO), 35.6 (CH<sub>2</sub>-6'), 28.5 (CH<sub>2</sub>-4'), 24.5 (CH<sub>2</sub>-5'), 20.1 (CH<sub>3</sub>-8'), 12.6 (CH<sub>3</sub>-2').

ESI-MS (pos.): 517.3 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 517.3), 539.3 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 539.2).

HR-ESI-MS (pos.): 539.2406 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 539.2410).

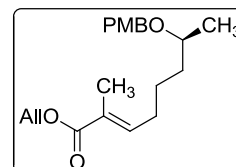
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3065, 3033, 2977, 2947, 1713, 1594, 1498, 1452, 1291, 1261, 1154, 1058, 698.

### 6.17.2 (*E*)-7-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2-methyloct-2-ensäureallylester ((±)-267)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77]</sup>

(*E*)-7-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2-methyloct-2-ensäure ((±)-267)

(1.68 g, 5.75 mmol, 1.0 äq.) wird in Methanol (50 mL) gelöst und mit Caesiumcarbonat (938 mg, 2.88 mmol, 0.5 äq.) versetzt. Die



Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (20 mL) aufgenommen und Allylbromid (0.50 mL, 5.75 mmol, 1.0 äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.56 g (4.69 mmol, 82%), farbloses Öl,  $R_f = 0.52$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 4:1),  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$ , (332.43), [332.1988].

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

$\delta$  [ppm] = 7.28–7.23 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-2, *H*-6, PMB), 6.89–6.84 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-3, *H*-5, PMB), 6.79 (tq, 1H,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, *H*-3), 5.96 (ddt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.33 (dq, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_{2A}$ ), 5.23 (dq, 1H,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_{2B}$ ), 4.64 (dt, 2H,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.50 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{CH}_{2A}$ , PMB), 4.36 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{CH}_{2B}$ , PMB), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , PMB), 3.54–3.44 (m, 1H, *H*-7), 2.16 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ -4), 1.83 (q,  $J = 1.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ -2), 1.67–1.40 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -5,  $\text{CH}_2$ -6), 1.18 (d, 3H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ -8).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 167.9 (COO), 159.2 ( $\text{C}_q$ -4, PMB), 142.8 ( $\text{CH}$ -3), 132.7 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 131.1 ( $\text{C}_q$ -1, PMB), 129.3 ( $\text{CH}$ -2,  $\text{CH}$ -6, PMB), 127.7 ( $\text{C}_q$ -2), 117.9 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 113.8 ( $\text{CH}$ -3,  $\text{CH}$ -5, PMB), 74.3 ( $\text{CH}$ -7), 70.1 ( $\text{CH}_2$ , PMB), 65.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 36.5 ( $\text{CH}_2$ -6), 28.8 ( $\text{CH}_2$ -4), 24.7 ( $\text{CH}_2$ -5), 19.7 ( $\text{CH}_3$ -8), 12.5 ( $\text{CH}_3$ -2).

ESI-MS (pos.): 355.3 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 355.2).

HR-ESI-MS (pos.): 355.1887 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 355.1885).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2966, 2935, 2863, 2838, 1710, 1513, 1248, 1181, 1173, 1142, 1092, 1036.

Alternative Synthesevorschrift ausgehend von 5-(4-Methoxybenzyl)oxy)hexanal (( $\pm$ )-**257**)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Denmark*.<sup>[351]</sup>

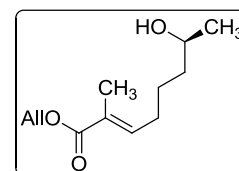
Eine Lösung von 5-(4-Methoxybenzyl)oxy)hexanal (( $\pm$ )-**257**) (553 mg, 2.34 mmol, 1.0 äq.) in absolutiertem Dichlormethan (40 mL) wird mit 2-(Triphenylphosphoranylid)propionsäureallylester (**278**) (1.14 g, 3.04 mmol, 1.3 äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 18 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 613 mg (1.84 mmol, 79%).

### 6.17.3 (*E*)-7-Hydroxy-2-methyloct-2-ensäureallylester (( $\pm$ )-**268**)

Angelehnt an Synthesevorschriften von *Oikawa*<sup>[297-298]</sup> und *Ehrlich*<sup>[64]</sup>.

(*E*)-7-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2-methyloct-2-ensäureallylester (( $\pm$ )-**267**) (1.56 g, 4.69 mmol, 1.0 äq.) wird in Dichlormethan (40 mL)



gelöst und Phosphatpuffer (pH=7, 63 mM, 2 mL) zugegeben. Dann wird DDQ (1.28 g, 5.63 mmol, 1.2 äq.) hinzugefügt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 30 Minuten wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (4  $\times$  100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 920 mg (4.24 mmol, 92%), farbloses Öl,  $R_f = 0.16$  ( $^{\text{C}}$ Hex/EtOAc 4:1),  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ , (212.29), [212.1412].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 6.79 (tq, 1H,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.7$  Hz,  $H-3$ ), 5.96 (ddt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.33 (dq, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{A}}$ ), 5.23 (dq, 1H,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{B}}$ ), 4.64 (dt, 2H,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.84–3.77 (m, 1H,  $H-7$ ), 2.18 (q, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2-4$ ), 1.84 (q, 3H,  $J = 1.7$  Hz,  $\text{CH}_3-2$ ), 1.61–1.42 (m, 4H,  $\text{CH}_2-5$ ,  $\text{CH}_2-6$ ), 1.19 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}_3-8$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 167.9 (COO), 142.5 ( $\text{CH}-3$ ), 132.7 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 127.9 ( $\text{C}_q-2$ ), 117.9 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 68.0 ( $\text{CH}-7$ ), 65.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 39.0 ( $\text{CH}_2-6$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2-4$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2-5$ ), 23.8 ( $\text{CH}_3-8$ ), 12.6 ( $\text{CH}_3-2$ ).

ESI-MS (pos.): 235.2 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 235.1).

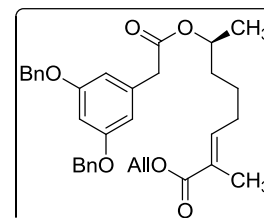
HR-ESI-MS (pos.): 235.1307 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 235.1310).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3400, 2966, 2932, 2865, 1712, 1648, 1257, 1182, 1140, 1099, 992.

#### 6.17.4 Phenyllessigsäureester ( $\pm$ )-269

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77]</sup>

Eine Lösung von (3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)essigsäure (**83**) (499 mg, 1.43 mmol, 1.0 äq.), (*E*)-7-Hydroxy-2-methyloct-2-ensäureallylester (( $\pm$ )-**268**) (304 mg, 1.43 mmol, 1.0 äq.) und 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (17 mg, 0.14 mmol, 0.1 äq.) in



absolutiertem Dichlormethan (25 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Dann wird *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (324 mg, 1.57 mmol, 1.1 äq.) in absolutiertem Dichlormethan (5 mL) gelöst und zugegeben. Es wird 2.5 Stunden bei 0 °C gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  15:1) gereinigt.

Ausbeute: 535 mg (0.99 mmol, 69%), farbloses Öl,  $R_f = 0.48$  ( $^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1),  $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_6$ , (542.66), [542.2668].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.44–7.31 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.75 (tq, 1H,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.3 \text{ Hz}$ ,  $H-3'$ ), 6.56 (d, 2H,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ ,  $H-2$ ,  $H-6$ ), 6.54 (t, 1H,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ ,  $H-4$ ), 5.96 (ddt, 1H,  $J = 17.2 \text{ Hz}$ ,  $J = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.33 (dq, 1H,  $J = 17.2 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{A}}$ ), 5.23 (dq, 1H,  $J = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{B}}$ ), 5.02 (s, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 4.97–4.89 (m, 1H,  $H-7'$ ), 4.64 (dt, 2H,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.53 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.15 (q, 2H,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2-4'$ ), 1.84 (q, 3H,  $J = 1.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3-2'$ ), 1.65–1.35 (m, 4H,  $\text{CH}_2-5'$ ,  $\text{CH}_2-6'$ ), 1.21 (d, 3H,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3-8'$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 171.1 (COO), 167.8 (COOAll), 160.1 ( $\text{C}_q-3$ ,  $\text{C}_q-5$ ), 142.5 ( $\text{CH}-3'$ ), 136.9 ( $2 \times \text{C}_q-1$ , Bn), 136.5 ( $\text{C}_q-1$ ), 132.6 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 128.7 ( $2 \times \text{CH}-3$ ,  $2 \times \text{CH}-5$ , Bn), 128.1 ( $2 \times \text{CH}-4$ , Bn), 128.1 ( $\text{C}_q-2'$ ), 127.6 ( $2 \times \text{CH}-2$ ,  $2 \times \text{CH}-6$ , Bn), 117.9 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 108.5 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ ), 100.9 ( $\text{CH}-4$ ), 71.3 ( $\text{CH}-7'$ ), 70.1 ( $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 65.3 ( $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 42.1 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 35.6 ( $\text{CH}_2-6'$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2-4'$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2-5'$ ), 20.1 ( $\text{CH}_3-8'$ ), 12.5 ( $\text{CH}_3-2'$ ).

ESI-MS (pos.): 543.6 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 543.3), 560.5 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , ber.: 560.3), 565.4 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 565.3).

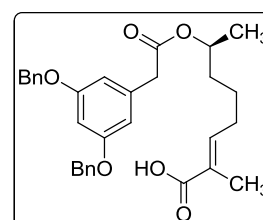
HR-ESI-MS (pos.): 565.2562 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 565.2566).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3089, 3065, 3033, 2977, 2934, 2868, 1725, 1710, 1594, 1498, 1254, 1149, 1057, 737, 698.

**6.17.5 Friedel-Crafts-Vorläufer ( $\pm$ )-266**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von Nagakura<sup>[326]</sup> und Elzner<sup>[77]</sup>.

Der Allylester ( $\pm$ )-**269** (397 mg, 0.73 mmol, 1.0 äq.) wird in Methanol (10 mL) und Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst und mit *p*-Toluolsulfinsäure-Natriumsalz-Monohydrat (196 mg, 1.10 mmol,



1.5 äq.) versetzt. Dann wird Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (**294**) (43 mg, 37  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2.5 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 2 N Salzsäure (50 mL) versetzt und mit Dichlormethan ( $3 \times 50 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen

Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 4:1 + 1% NEt<sub>3</sub> → 4:1 + 1% HOAc) gereinigt. Die so erhaltene Produktfraktion wird in Ethylacetat (50 mL) aufgenommen und mit 2 N Salzsäure (3 × 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 337 mg (0.67 mmol, 92%), gelbes Öl,  $R_f = 0.10$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 4:1), C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>, (502.60), [502.2355].

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

δ [ppm] = 7.44–7.30 (m, 10H, 2 × Ph), 6.85 (tq, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, *H*-3'), 6.56 (d, 2H,  $J = 2.2$  Hz, *H*-2, *H*-6), 6.54 (t, 1H,  $J = 2.2$  Hz, *H*-4), 5.02 (s, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>, Bn), 4.97–4.88 (m, 1H, *H*-7'), 3.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 2.17 (q, 2H,  $J = 7.4$  Hz, CH<sub>2</sub>-4'), 1.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-2'), 1.66–1.34 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-5', CH<sub>2</sub>-6'), 1.21 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz, CH<sub>3</sub>-8').

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 173.4 (COOH), 171.1 (COO), 160.1 (C<sub>q</sub>-3, C<sub>q</sub>-5), 144.6 (CH-3'), 136.9 (2 × C<sub>q</sub>-1, Bn), 136.4 (C<sub>q</sub>-1), 128.7 (2 × CH-3, 2 × CH-5, Bn), 128.1 (2 × CH-4), 127.6 (2 × CH-2, 2 × CH-6, Bn), 127.5 (C<sub>q</sub>-2'), 108.6 (CH-2, CH-6), 100.9 (CH-4), 71.3 (CH-7'), 70.1 (2 × CH<sub>2</sub>, Bn), 42.1 (CH<sub>2</sub>COO), 35.6 (CH<sub>2</sub>-6'), 28.7 (CH<sub>2</sub>-4'), 24.3 (CH<sub>2</sub>-5'), 20.1 (CH<sub>3</sub>-8'), 12.1 (CH<sub>3</sub>-2').

ESI-MS (pos.): 525.4 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 525.2), 541.3 ([M+K]<sup>+</sup>, ber.: 541.2).

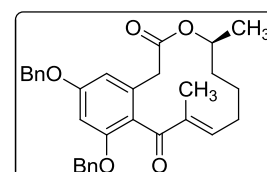
HR-ESI-MS (pos.): 525.2264 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 525.2253).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3089, 3064, 3033, 2976, 2933, 2868, 1725, 1683, 1593, 1498, 1290, 1148, 1057, 735, 698.

### 6.17.6 5,7-Di-*O*-Benzyl-10-methyl-10,11-dehydrocurvularin ((±)-270)

Angelehnt an Synthesevorschriften von *Baker et al.*<sup>[119]</sup> und *Elzner*<sup>[77]</sup>.

Eine Lösung von Trifluoressigsäure (4 mL) und Trifluoressigsäureanhydrid (2 mL) in absolutiertem Dichlormethan (54 mL)



wird auf  $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dann wird die Säure ( $\pm$ )-**266** (20 mg, 40  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung bei  $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  stehen gelassen. Nach 3.5 Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  10:1) gereinigt.

Ausbeute: 15 mg (31  $\mu\text{mol}$ , 78%), farbloses Öl,  $R_f = 0.31$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1),  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_5$ , (484.58), [484.2250].

$^1\text{H-NMR}$ , COSY, NOESY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.43–7.26 (m, 10H, 2  $\times$  Ph), 6.60 (s<sub>br</sub>, 1H, *H*-4), 6.52 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, *H*-6), 6.40 (s<sub>br</sub>, 1H, *H*-11), 5.11–4.97 (m, 4H, 2  $\times$   $\text{CH}_2$ , Bn), 4.93–4.85 (m, 1H, *H*-15), 3.35 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -2), 2.26 (s<sub>br</sub>, 2H,  $\text{CH}_2$ -12), 1.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -10), 1.90–1.80 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ -13), 1.80–1.73 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ -14), 1.49–1.39 (m, 2H,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ -13,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ -14), 1.14 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ -15).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 199.3 (CO), 170.6 (br, COO), 159.8 ( $\text{C}_q$ -5), 156.5 ( $\text{C}_q$ -7), 151.5 (CH-11), 138.2 (br,  $\text{C}_q$ -10), 136.8 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 136.6 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 133.0 ( $\text{C}_q$ -3), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.5 (CH-3, CH-5, Bn), 128.2 (CH-4, Bn), 127.8 (CH-4, Bn), 127.7 (CH-2, CH-6, Bn), 126.9 (CH-2, CH-6, Bn), 124.1 ( $\text{C}_q$ -8), 108.1 (CH-4), 100.3 (CH-6), 72.9 (CH-15), 70.3 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ , Bn), 39.7 ( $\text{CH}_2$ -2), 34.7 (br,  $\text{CH}_2$ -14), 30.7 ( $\text{CH}_2$ -12), 23.8 ( $\text{CH}_2$ -13), 20.2 ( $\text{CH}_3$ -15), 10.5 ( $\text{CH}_3$ -10).

ESI-MS (pos.): 485.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 485.2), 507.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 507.2).

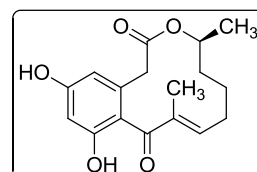
HR-ESI-MS (pos.): 485.2336 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 485.2328).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3090, 3065, 3033, 2977, 2935, 2867, 1723, 1603, 1583, 1305, 1280, 1167, 1148, 735.

### 6.17.7 10-Methyl-10,11-dehydrocurvularin (( $\pm$ )-**271**)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Opatz*.<sup>[336]</sup>

Eine Lösung von 5,7-Di-*O*-Benzyl-10-methyl-10,11-dehydrocurvularin (( $\pm$ )-**270**) (28 mg, 58  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) in absolutiertem Dichlormethan (5 mL) wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dann wird



Bortrichlorid (1 M in Hexan, 0.58 mL, 0.58 mmol, 10.0 äq.) zugegeben. Nach 1 Stunde wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) gequench und mit Dichlormethan (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 16 mg (52 μmol, 89%), gelbes Öl,  $R_f = 0.20$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 2:1), C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>, (304.34), [304.1311].

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

δ [ppm] = 6.44 (s<sub>br</sub>, 1H, *H*-4), 6.35 (s<sub>br</sub>, 1H, *H*-6), 6.00 (s<sub>br</sub>, 1H, *H*-11), 5.09–5.02 (m, 1H, *H*-15), 3.49 (d, 1H,  $J = 15.8$  Hz, CH<sub>2A</sub>-2), 3.36 (d, 1H,  $J = 15.8$  Hz, CH<sub>2B</sub>-2), 2.30–2.25 (s<sub>br</sub>, 2H, CH<sub>2</sub>-12), 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-10), 1.96–1.85 (m, 2H, CH<sub>2A</sub>-13, CH<sub>2A</sub>-14), 1.60–1.48 (m, 2H, CH<sub>2B</sub>-13, CH<sub>2B</sub>-14), 1.22 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz, CH<sub>3</sub>-15).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 202.5 (CO), 171.7 (COO), 161.5 (br, C<sub>q</sub>-7), 160.2 (C<sub>q</sub>-5), 144.9 (br, CH-11), 138.5 (C<sub>q</sub>-10), 136.2 (C<sub>q</sub>-3), 116.3 (C<sub>q</sub>-8), 112.1 (CH-4), 103.0 (CH-6), 73.3 (CH-15), 41.1 (CH<sub>2</sub>-2), 36.1 (br, CH<sub>2</sub>-14), 30.6 (CH<sub>2</sub>-12), 23.8 (br, CH<sub>2</sub>-13), 20.4 (CH<sub>3</sub>-15), 12.5 (CH<sub>3</sub>-10).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>):

δ [ppm] = 6.46 (t, 1H,  $J = 6.5$  Hz, *H*-11), 6.30 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, *H*-4), 6.25 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, *H*-6), 4.91–4.83 (m, 1H, *H*-15), 3.27 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz, CH<sub>2A</sub>-2), 3.24 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz, CH<sub>2B</sub>-2), 2.36–2.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-12), 1.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-10), 1.92–1.78 (m, 2H, CH<sub>2A</sub>-13, CH<sub>2A</sub>-14), 1.55–1.41 (m, 2H, CH<sub>2B</sub>-13, CH<sub>2B</sub>-14), 1.14 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz, CH<sub>3</sub>-15).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC (100.6 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>):

δ [ppm] = 203.1 (CO), 172.3 (COO), 160.0 (C<sub>q</sub>-7), 157.0 (C<sub>q</sub>-5), 153.3 (CH-11), 139.1 (C<sub>q</sub>-10), 134.3 (C<sub>q</sub>-3), 121.1 (C<sub>q</sub>-8), 110.0 (CH-4), 102.4 (CH-6), 74.2 (CH-15), 40.5 (CH<sub>2</sub>-2), 35.6 (CH<sub>2</sub>-14), 31.4 (CH<sub>2</sub>-12), 24.7 (CH<sub>2</sub>-13), 20.2 (CH<sub>3</sub>-15), 10.5 (CH<sub>3</sub>-10).

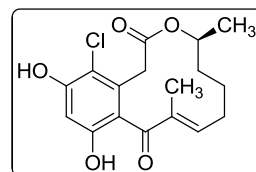
ESI-MS (pos.): 305.4 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 305.1), 327.2 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 327.1).

HR-ESI-MS (pos.): 327.1214 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 327.1208).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3360, 2979, 2934, 2866, 1724, 1700, 1616, 1307, 1263, 1167, 1150, 732.

#### 6.17.8 4-Chlor-10-methyl-10,11-dehydrocurvularin ((±)-272)

Eine Lösung von 10-Methyl-10,11-dehydrocurvularin ((±)-271) (15 mg, 49  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) und *N*-Chlorsuccinimid (6.5 mg, 49  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (4 mL) wird mit Trifluoressigsäure (6  $\mu\text{L}$ , 74  $\mu\text{mol}$ , 1.5 äq.) versetzt und



bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4.5 Tagen wird die Reaktionsmischung mit Diethylether (50 mL) verdünnt und mit Wasser ( $2 \times 30$  mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  2:1) gereinigt.

Ausbeute: 9 mg (27  $\mu\text{mol}$ , 55%), gelbliches Öl,  $R_f = 0.16$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  2:1),  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClO}_5$ , (338.78) [338.0921].

#### $^1\text{H-NMR}$ , COSY, NOESY (400 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 6.70 (ddd, 1H,  $J = 11.3$  Hz,  $J = 5.4$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $H$ -11), 6.45 (s, 1H,  $H$ -6), 4.94–4.87 (m, 1H,  $H$ -15), 3.64 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ -2), 3.21 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ -2), 2.54–2.45 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ -12), 2.11–2.01 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ -12), 2.00–1.90 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ -13), 1.87–1.86 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ -10), 1.84–1.79 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ -14), 1.54–1.45 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ -14), 1.33–1.22 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ -13), 1.13 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ -15).

#### $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz, Methanol- $d_4$ ):

$\delta$  [ppm] = 201.6 (CO), 170.7 (COO), 155.4 ( $\text{C}_q$ -5), 154.8 ( $\text{C}_q$ -7), 153.8 (CH-11), 138.3 ( $\text{C}_q$ -10), 132.0 ( $\text{C}_q$ -3), 122.8 ( $\text{C}_q$ -8), 113.7 ( $\text{C}_q$ -4), 103.5 (CH-6), 74.2 (CH-15), 38.6 ( $\text{CH}_2$ -2), 35.1 ( $\text{CH}_2$ -14), 31.2 ( $\text{CH}_2$ -12), 24.9 ( $\text{CH}_2$ -13), 20.2 ( $\text{CH}_3$ -15), 10.1 ( $\text{CH}_3$ -10).

ESI-MS (pos.): 339.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 339.1), 361.2 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 361.1).

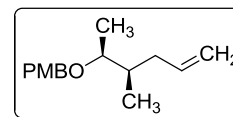
HR-ESI-MS (pos.): 361.0807 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 361.0819).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3355, 2979, 2933, 2862, 1704, 1605, 1439, 1297, 1242, 1217, 1155, 732.

**6.17.9 1-Methoxy-4-((3-methylhex-5-en-2-yl)oxy)methylbenzol ((±)-273)**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *She*.<sup>[321]</sup>

Eine Suspension von Natriumhydrid (95%, 80 mg, 3.17 mmol, 1.5 äq.) in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (8 mL) wird mit Hex-5-en-2-ol ((±)-**168**) (238 mg, 2.08 mmol, 1.0 äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 30 Minuten wird *p*-Methoxybenzylchlorid (0.37 mL, 2.70 mmol, 1.3 äq.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung auf 70 °C erwärmt. Nach 2 Stunden wird mit Wasser gequenchet, mit Diethylether (150 mL) verdünnt und mit Wasser (3 × 70 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex) gereinigt.



Ausbeute: 487 mg (2.08 mmol, quant.), farbloses Öl,  $R_f = 0.72$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 4:1),  $C_{15}H_{22}O_2$ , (234.33), [234.1620].

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

$\delta$  [ppm] = 7.30–7.25 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-2, *H*-6, PMB), 6.90–6.85 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-3, *H*-5, PMB), 5.77 (dddd, 1H,  $J = 16.9$  Hz,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 6.5$  Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.04–4.96 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.49 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz, CH<sub>2A</sub>, PMB), 4.38 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz, CH<sub>2B</sub>, PMB), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.35 (quint, 1H,  $J = 6.2$  Hz, *H*-2), 2.30–2.21 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-4), 1.96–1.85 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>-4), 1.83–1.71 (m, 1H, CH-3), 1.12 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz, CH<sub>3</sub>-1), 0.87 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>-3).

Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[358]</sup>

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 159.1 (C<sub>q</sub>-4, PMB), 137.7 (CH=CH<sub>2</sub>), 131.4 (C<sub>q</sub>-1, PMB), 129.3 (CH-2, CH-6, PMB), 115.8 (CH=CH<sub>2</sub>), 113.8 (CH-3, CH-5, PMB), 78.0 (CH-2), 70.3 (CH<sub>2</sub>, PMB), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 37.8 (CH-3), 37.7 (CH<sub>2</sub>-4), 15.8 (CH<sub>3</sub>-1), 14.6 (CH<sub>3</sub>-3).

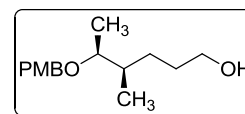
Die spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[358]</sup>

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3074, 2972, 2933, 2907, 2876, 2836, 1512, 1245, 1172, 1096, 1072, 1036, 909, 820.

**6.17.10 4-Methyl-5-((4-methoxybenzyl)oxy)hexan-1-ol ((±)-274)**

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von *Waters*.<sup>[322]</sup>

1-Methoxy-4-((3-methylhex-5-en-2-yloxy)methylbenzol ((±)-273)



(2.18 g, 9.30 mmol, 1.0 äq.) wird mit 9-BBN (0.5 M in THF,

22.4 mL, 11.2 mmol, 1.2 äq.) versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach 3 Stunden wird unter Eiskühlung 2 N Natriumhydroxid-Lösung (12.7 mL) und Wasserstoffperoxid (30%, 12.7 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 Stunde bei 0 °C, dann 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (200 mL) zugegeben, mit Diethylether (4 × 200 mL) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.90 g (7.53 mmol, 81%), farbloses Öl,  $R_f = 0.11$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 5:1),  $C_{15}H_{24}O_3$ , (252.35), [252.1725].

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

$\delta$  [ppm] = 7.30–7.24 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-2, *H*-6, PMB), 6.90–6.85 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, *H*-3, *H*-5, PMB), 4.48 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz,  $CH_{2A}$ , PMB), 4.38 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz,  $CH_{2B}$ , PMB), 3.79 (s, 3H,  $CH_3$ , PMB), 3.59 (t, 2H,  $J = 6.4$  Hz,  $CH_2-1$ ), 3.34 (quint, 1H,  $J = 6.2$  Hz,  $CH-5$ ), 1.84 (s<sub>br</sub>, 1H, OH), 1.74–1.64 (m, 1H,  $CH-4$ ), 1.64–1.42 (m, 3H,  $CH_2-2$ ,  $CH_{2A-3}$ ), 1.19–1.09 (m, 1H,  $CH_{2B-3}$ ), 1.11 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz,  $CH_3-6$ ), 0.89 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $CH_3-4$ ).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 159.1 ( $C_q-4$ , PMB), 131.2 ( $C_q-1$ , PMB), 129.3 ( $CH-2$ ,  $CH-6$ , PMB), 113.8 ( $CH-3$ ,  $CH-5$ , PMB), 78.3 ( $CH-5$ ), 70.2 ( $CH_2$ , PMB), 63.2 ( $CH_2OH$ ), 55.4 ( $OCH_3$ ), 37.5 ( $CH-4$ ), 30.6 ( $CH_2-2$ ), 29.1 ( $CH_2-3$ ), 15.6 ( $CH_3-6$ ), 14.7 ( $CH_3-4$ ).

ESI-MS (pos.): 275.2 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 275.2).

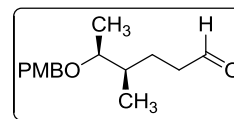
HR-ESI-MS (pos.): 275.1629 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 275.1623).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3365, 2935, 2872, 2837, 1612, 1512, 1245, 1174, 1105, 1059, 1034, 819.

**6.17.11 4-Methyl-5-(4-methoxybenzyl)oxy)hexanal ((±)-275)**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Nokami*.<sup>[313]</sup>

Eine Lösung von 3-Methyl-5-((4-methoxybenzyl)oxy)hexan-1-ol ((±)-**274**) (750 mg, 2.97 mmol, 1.0 äq.) in Dichlormethan (40 mL)



wird mit Pyridiniumchlorochromat (961 mg, 4.46 mmol, 1.5 äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2.5 Stunden wird die Reaktionsmischung über Kieselgel und Hyflo (<sup>C</sup>Hex/EtOAc) filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter eingesetzt.

Ausbeute: 699 mg (2.79 mmol, 94%), farbloses Öl,  $R_f = 0.39$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 4:1),  $C_{15}H_{22}O_3$ , (250.33), [250.1569].

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

$\delta$  [ppm] = 9.74 (t, 1H,  $J = 1.8$  Hz, CHO), 7.28–7.23 (m, 2H, AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-2, H-6, PMB), 6.89–6.84 (m, 2H, XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, H-3, H-5, PMB), 4.50 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz, CH<sub>2A</sub>, PMB), 4.35 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz, CH<sub>2B</sub>, PMB), 3.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, PMB), 3.32 (quint, 1H,  $J = 6.2$  Hz, CH-5), 2.51–2.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 1.88–1.78 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-3), 1.71–1.60 (m, 1H, CH-4), 1.51–1.37 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>-3), 1.13 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz, CH<sub>3</sub>-6), 0.88 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>-4).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 203.0 (CHO), 159.2 (C-4, PMB), 131.1 (C-1, PMB), 129.3 (C-2, C-6, PMB), 113.8 (C-3, C-5, PMB), 78.1 (CH-5), 70.3 (CH<sub>2</sub>, PMB), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 42.0 (CH<sub>2</sub>-2), 37.6 (CH-4), 25.2 (CH<sub>2</sub>-3), 15.9 (CH<sub>3</sub>-6), 14.8 (CH<sub>3</sub>-4).

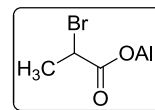
ESI-MS (pos.): 273.4 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 273.1), 523.5 ([2M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 523.3).

HR-ESI-MS (pos.): 273.1457 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 273.1467).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2965, 2934, 2876, 2837, 1723, 1513, 1246, 1172, 1104, 1070, 1034, 822.

**6.17.12 2-Brompropionsäureallylester (276)**

Eine Lösung von 2-Brompropionsäure (30.00 g, 196 mmol, 1.0 äq.), Allylkohol (16.4 mL, 240 mmol, 1.2 äq.) und 4-*N,N*-Dimethylamino-pyridin (1.22 g, 10 mmol, ) in absolutiertem Dichlormethan (150 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Dann wird *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (40.20 g, 196 mmol, 1.0 äq.) zugegeben und 4 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel (Dichlormethan) filtriert. Das Lösungsmittel wird vorsichtig im Vakuum entfernt und der Rückstand destilliert.



Ausbeute: 31.95 g (166 mmol, 85%), farblose Flüssigkeit, Siedepunkt: 90 °C (50 mbar), Siedepunkt (Lit):<sup>[359]</sup> 91–93 °C (40 Torr),  $R_f = 0.73$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 4:1), C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub>, (193.04), [191.9786].

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

$\delta$  [ppm] = 5.93 (ddt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.37 (dq, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, CH=CH<sub>2A</sub>), 5.28 (dq, 1H,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, CH=CH<sub>2B</sub>), 4.73–4.60 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.39 (t, 1H,  $J = 6.9$  Hz, H-2), 1.84 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>).

Diese spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[359]</sup>

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

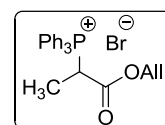
$\delta$  [ppm] = 170.0 (COO), 131.4 (CH=CH<sub>2</sub>), 119.0 (CH=CH<sub>2</sub>), 66.5 (OCH<sub>2</sub>), 40.1 (CH), 21.8 (CH<sub>3</sub>).

Diese spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[360]</sup>

**6.17.13 (1-Allyloxy-1-oxopropan-2-yl)triphenylphosphoniumbromid (277)**

Nach an einer Synthesevorschrift von *Blum*.<sup>[361]</sup>

Eine Lösung von 2-Brompropionsäureallylester (**276**) (1.00 g, 5.18 mmol, 1.0 äq.) in absolutiertem Benzol (2.6 mL) wird mit Triphenylphosphin (1.36 g, 5.18 mmol, 1.0 äq.) versetzt und bei 70 °C gerührt. Nach 20 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Pentan gewaschen.



Ausbeute: 2.20 g (4.83 mmol, 93%), farbloser Feststoff, Schmelzbereich: 145.0–145.6 °C (Pentan), C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BrO<sub>2</sub>P, (455.32), [454.0697].

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 8.01–7.93 (m, 6H, Ph), 7.78–7.72 (m, 3H, Ph), 7.69–7.62 (m, 6H, Ph), 6.97 (dq, 1H,  $J = 15.7$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, H-2), 5.54 (ddt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 5.9$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.15–5.06 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.47–4.34 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.67 (dd, 3H,  $J = 18.4$  Hz,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 167.8 (d,  $J = 1.6$  Hz, COO), 135.0 (d,  $J = 3.1$  Hz,  $3 \times \text{C-4}$ , Ph), 134.4 (d,  $J = 9.9$  Hz,  $3 \times \text{C-3}$ ,  $3 \times \text{C-5}$ , Ph), 130.4 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 130.3 (d,  $J = 12.7$  Hz,  $3 \times \text{C-2}$ ,  $3 \times \text{C-6}$ , Ph), 117.8 (d,  $J = 86.4$  Hz,  $3 \times \text{C-1}$ , Ph), 120.0 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 67.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 36.8 (d,  $J = 50.6$  Hz, CH), 13.0 (d,  $J = 2.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

ESI-MS (pos.): 375.2 ( $[\text{M}]^+$ , ber.: 375.2).

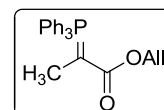
HR-ESI-MS (pos.): 375.1524 ( $[\text{M}]^+$ , ber.: 375.1514).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3081, 3058, 3016, 2991, 2920, 1735, 1439, 1238, 1186, 1109, 741, 724, 689, 659.

**6.17.14 2-(Triphenylphosphoranylid)propionsäureallylester (278)**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Denmark*.<sup>[351]</sup>

Eine Lösung von (1-Allyloxy-1-oxopropan-2-yl)triphenylphosphoniumbromid (**277**) (2.09 g, 4.59 mmol, 1.0 äq.) in Dichlormethan (100 mL)



wird bei 0 °C mit einer Lösung von Natriumhydroxid (367 mg, 9.18 mmol, 2.0 äq.) in Wasser (100 mL) versetzt und stark gerührt. Nach 2 Stunden wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan ( $3 \times 150$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 1.72 g (4.59 mmol, quant.), gelber Feststoff, Schmelzbereich: 121.8–123.4 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{P}$ , (374.41), [374.1436].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.63–7.57 (m, 6H,  $3 \times H-2$ ,  $3 \times H-6$ , Ph), 7.55–7.50 (m, 3H,  $3 \times H-4$ , Ph), 7.47–7.42 (m, 6H,  $3 \times H-3$ ,  $3 \times H-5$ , Ph), 5.28 (s<sub>br</sub>, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.69 (s<sub>br</sub>, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.29 (s<sub>br</sub>, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.63 (d, 3H,  $J = 13.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 170.4 (br, COO), 133.7 (d,  $J = 9.6$  Hz,  $3 \times \text{CH-2}$ ,  $3 \times \text{CH-6}$ , Ph), 132.2 (d,  $J = 10.3$  Hz,  $3 \times \text{C}_q-1$ , Ph), 131.7 (d,  $J = 2.9$  Hz,  $3 \times \text{CH-4}$ , Ph), 128.6 (d,  $J = 12.3$  Hz,  $3 \times \text{CH-3}$ ,  $3 \times \text{CH-5}$ , Ph), 134.8 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 115.3 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 63.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 32.4 (br,  $\text{C}_q-2$ ), 12.8 (br,  $\text{CH}_3$ ).

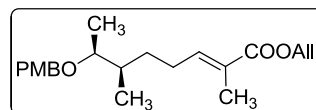
HR-ESI-MS (pos.): 375.1511 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 375.1514).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3058, 2980, 2926, 2858, 1598, 1300, 1100, 1081, 1068, 743, 713, 691.

**6.17.15 (*E*)-7-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäureallylester ((±)-279)**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Denmark*.<sup>[351]</sup>

Eine Lösung von 3-Methyl-5-((4-methoxybenzyl)oxy)hexanal ((±)-275) (670 mg, 2.68 mmol, 1.0 äq.) in absolutiertem



Dichlormethan (50 mL) wird mit 2-(Triphenylphosphoranyliden)propionsäureallylester (278) (1.30 g, 3.48 mmol, 1.3 äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 18 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  20:1) gereinigt.

Ausbeute: 851 mg (2.46 mmol, 92%), farbloses Öl,  $R_f = 0.13$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  50:1),  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$ , (346.46), [346.2144].

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.27–7.24 (m, 2H,  $\text{AA}'$ -Teil eines  $\text{AA}'\text{XX}'$ -Spinsystems,  $H-2$ ,  $H-6$ , PMB), 6.88–6.85 (m, 2H,  $\text{XX}'$ -Teil eines  $\text{AA}'\text{XX}'$ -Spinsystems,  $H-3$ ,  $H-5$ , PMB), 6.79 (tq, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.2$  Hz,  $H-3$ ), 5.96 (ddt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.33 (dq, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{A}}$ ), 5.23 (dq, 1H,  $J = 10.5$  Hz,

$J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{B}}$ ), 4.64 (dt, 2H,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.48 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ , PMB), 4.37 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ , PMB), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , PMB), 3.34 (quint, 1H,  $J = 6.2$  Hz,  $H-7$ ), 2.27–2.07 (m, 2H,  $\text{CH}_2-4$ ), 1.84 (q, 3H,  $J = 1.2$  Hz,  $\text{CH}_3-2$ ), 1.74–1.65 (m, 1H,  $\text{CH}-6$ ), 1.64–1.55 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-5$ ), 1.31–1.22 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-5$ ), 1.11 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}_3-8$ ), 0.90 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3-6$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 167.9 (COO), 159.1 ( $\text{C}_{\text{q}}-4$ , PMB), 143.0 ( $\text{CH}-3$ ), 132.7 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 131.1 ( $\text{C}_{\text{q}}-1$ , PMB), 129.2 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ , PMB), 127.5 ( $\text{C}_{\text{q}}-2$ ), 117.8 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 113.8 ( $\text{CH}-3$ ,  $\text{CH}-5$ , PMB), 78.1 ( $\text{CH}-7$ ), 70.2 ( $\text{CH}_2$ , PMB), 65.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 37.5 ( $\text{CH}-6$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2-5$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2-4$ ), 15.7 ( $\text{CH}_3-8$ ), 14.6 ( $\text{CH}_3-6$ ), 12.5 ( $\text{CH}_3-2$ ).

ESI-MS (pos.): 364.9 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , ber.: 364.3), 369.7 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 369.2).

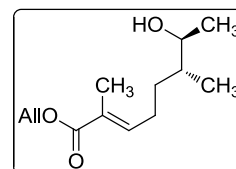
HR-ESI-MS (pos.): 369.2040 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 369.2042).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2961, 2934, 2875, 2837, 1709, 1513, 1246, 1171, 1099, 1070, 1035, 821.

#### 6.17.16 (*E*)-7-Hydroxy-2,6-dimethyloct-2-ensäuremethylester ((±)-280)

Angelehnt an Synthesevorschriften von *Oikawa*<sup>[297-298]</sup> und *Ehrlich*<sup>[64]</sup>.

(*E*)-7-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäureallylester ((±)-279) (818 mg, 2.36 mmol, 1.0 äq.) wird in Dichlormethan



(20 mL) gelöst und Phosphatpuffer (pH=7, 63 mM, 1.0 mL) zugegeben. Dann wird DDQ (642 mg, 2.83 mmol, 1.2 äq.) hinzugefügt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 30 Minuten wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (60 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (4 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  6:1) gereinigt.

Ausbeute: 519 mg (2.29 mmol, 97%), farbloses Öl,  $R_f = 0.21$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1),  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$ , (226.31), [226.1569].

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 6.79 (tq, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.2$  Hz,  $H-3$ ), 5.95 (ddt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.32 (dq, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{A}}$ ), 5.22 (dq, 1H,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{B}}$ ), 4.63 (dt, 2H,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 3.65 (quint, 1H,  $J = 6.3$  Hz,  $H-7$ ), 2.33–2.06 (m, 2H,  $\text{CH}_2-4$ ), 1.85 (q, 3H,  $J = 1.2$  Hz,  $\text{CH}_3-2$ ), 1.68–1.54 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-5$ ), 1.54–1.41 (m, 1H,  $\text{CH}-6$ ), 1.30–1.18 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-5$ ), 1.13 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_3-8$ ), 0.90 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3-6$ ).

 $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 167.9 (COO), 142.8 ( $\text{CH}-3$ ), 132.7 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 127.7 ( $\text{C}_q-2$ ), 117.9 ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 71.7 ( $\text{CH}-7$ ), 65.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 39.8 ( $\text{CH}-6$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2-5$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2-4$ ), 19.7 ( $\text{CH}_3-8$ ), 14.6 ( $\text{CH}_3-6$ ), 12.5 ( $\text{CH}_3-2$ ).

ESI-MS (pos.): 249.3 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 249.1).

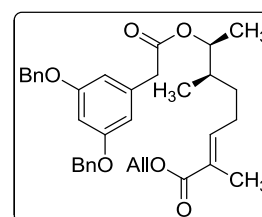
HR-ESI-MS (pos.): 249.1475 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 249.1467).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3428, 2967, 2930, 2877, 1709, 1262, 1201, 1140, 1097, 1069, 992, 926.

**6.17.17 Phenylelessigsäureester ( $\pm$ )-281**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Elzner*.<sup>[77]</sup>

Eine Lösung von (3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)essigsäure (**83**) (429 mg, 1.23 mmol, 1.0 äq.), (*E*)-7-Hydroxy-2,6-dimethyloct-2-ensäureallylester (( $\pm$ )-**280**) (279 mg, 1.23 mmol, 1.0 äq.) und 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (15 mg, 0.12 mmol, 0.1 äq.) in



absolutiertem Dichlormethan (25 mL) wird auf 0 °C gekühlt. Dann wird *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (279 mg, 1.35 mmol, 1.1 äq.) in absolutiertem Dichlormethan (5 mL) gelöst und zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 7 Stunden bei 0 °C gerührt. Dann wird *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (56 mg, 0.27 mmol, 0.2 äq.) nachgegeben und 11 weitere Stunden gerührt, wobei die Reaktionsmischung langsam Raumtemperatur erreicht. Es wird über Kieselgel (Dichlormethan) abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel ( $^c$ Hex/EtOAc 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 485 mg (0.87 mmol, 71%), farbloses Öl,  $R_f = 0.26$  ( $^C$ Hex/EtOAc 10:1),  $C_{35}H_{40}O_6$ , (556.69), [556.2825].

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.44–7.30 (m, 10H,  $2 \times$  Ph), 6.75 (tq, 1H,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.3$  Hz,  $H-3'$ ), 6.56 (d, 2H,  $J = 2.2$  Hz,  $H-2$ ,  $H-6$ ), 6.54 (t, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H-4$ ), 5.96 (ddt, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 5.6$  Hz,  $CH=CH_2$ ), 5.33 (dq, 1H,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $CH=CH_{2A}$ ), 5.23 (dq, 1H,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $CH=CH_{2B}$ ), 5.03 (s, 4H,  $2 \times CH_2$ , Bn), 4.83 (quint, 1H,  $J = 6.4$  Hz,  $H-7'$ ), 4.63 (dt, 2H,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $CH_2CH=CH_2$ ), 3.54 (s, 2H,  $CH_2COO$ ), 2.28–2.04 (m, 2H,  $CH_2-4'$ ), 1.84 (q, 3H,  $J = 1.3$  Hz,  $CH_3-2'$ ), 1.76–1.63 (m, 1H,  $CH-6'$ ), 1.56–1.44 (m, 1H,  $CH_{2A}-5'$ ), 1.28–1.17 (m, 1H,  $CH_{2B}-5'$ ), 1.15 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $CH_3-8'$ ), 0.89 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $CH_3-6'$ ).

$^{13}C$ -NMR, HSQC (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 171.0 (COO), 167.8 (COOall), 160.1 ( $C_q-3$ ,  $C_q-5$ ), 142.4 ( $CH-3'$ ), 136.6 ( $2 \times C_q-1$ , Bn), 136.5 ( $C_q-1$ ), 132.7 ( $CH=CH_2$ ), 128.7 ( $2 \times CH-3$ ,  $2 \times CH-5$ , Bn), 128.1 ( $2 \times CH-4$ , Bn), 127.8 ( $C_q-2'$ ), 127.6 ( $2 \times CH-2$ ,  $2 \times CH-6$ , Bn), 117.9 ( $CH=CH_2$ ), 108.6 ( $CH-2$ ,  $CH-6$ ), 100.9 ( $CH-4$ ), 74.6 ( $CH-7'$ ), 70.1 ( $2 \times CH_2$ , Bn), 65.2 ( $CHCH=CH_2$ ), 42.1 ( $CH_2COO$ ), 37.2 ( $CH-6'$ ), 31.3 ( $CH_2-5'$ ), 26.3 ( $CH_2-4'$ ), 16.2 ( $CH_3-8'$ ), 14.7 ( $CH_3-6$ ), 12.5 ( $CH_3-2'$ ).

ESI-MS (pos.): 557.3 ( $[M+H]^+$ , ber.: 557.3), 579.2 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 579.3).

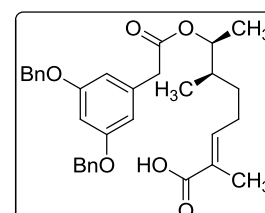
HR-ESI-MS (pos.): 579.2717 ( $[M+Na]^+$ , ber.: 579.2723).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3089, 3065, 3033, 2977, 2935, 2876, 1710, 1594, 1498, 1263, 1149, 1103, 1057, 735, 697.

### 6.17.18 Friedel-Crafts-Vorläufer ( $\pm$ )-282

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von Nagakura<sup>[326]</sup> und Elzner<sup>[77]</sup>.

Der Allylester ( $\pm$ )-**281** (462 mg, 0.83 mmol, 1.0 äq.) wird in Methanol (20 mL) und Tetrahydrofuran (20 mL) gelöst und mit *p*-Toluolsulfinsäure-Natriumsalz-Monohydrat (223 mg, 1.25



mmol, 1.5 äq.) versetzt. Dann wird Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (**294**) (96 mg, 83  $\mu$ mol, 10 mol%) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 17 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 2 N Salzsäure (50 mL) versetzt und mit Dichlormethan ( $4 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1 + 1%  $\text{NEt}_3 \rightarrow 4:1 + 1\%$  HOAc) gereinigt. Die so erhaltene Produktfraktion wird in Ethylacetat (50 mL) aufgenommen und mit 2 N Salzsäure ( $3 \times 30$  mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 429 mg (0.83 mmol, quant.), gelbes Öl,  $R_f = 0.11$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1),  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_6$ , (516.62), [516.2512].

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.45–7.29 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.82 (tq, 1H,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.3$  Hz,  $H-3'$ ), 6.57 (d, 2H,  $J = 2.0$  Hz,  $H-2$ ,  $H-6$ ), 6.55 (t, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $H-4$ ), 5.02 (s, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 4.81 (quint, 1H,  $J = 6.4$  Hz,  $H-7'$ ), 3.53 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.28–2.02 (m, 2H,  $\text{CH}_2-4'$ ), 1.81 (q, 3H,  $J = 1.3$  Hz,  $\text{CH}_3-2'$ ), 1.72–1.61 (m, 1H,  $\text{CH}-6'$ ), 1.55–1.44 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-5'$ ), 1.29–1.16 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-5'$ ), 1.14 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3-8'$ ), 0.88 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3-6$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 172.9 (COOH), 171.0 (COO), 160.1 ( $\text{C}_{\text{q}}-3$ ,  $\text{C}_{\text{q}}-5$ ), 144.7 ( $\text{CH}-3'$ ), 137.0 ( $2 \times \text{C}_{\text{q}}-1$ , Bn), 136.5 ( $\text{C}_{\text{q}}-1$ ), 128.7 ( $2 \times \text{CH}-3$ ,  $2 \times \text{CH}-5$ , Bn), 128.1 ( $2 \times \text{CH}-4$ ), 127.6 ( $2 \times \text{CH}-2$ ,  $2 \times \text{CH}-6$ , Bn), 127.3 ( $\text{C}_{\text{q}}-2'$ ), 108.6 ( $\text{CH}-2$ ,  $\text{CH}-6$ ), 100.9 ( $\text{CH}-4$ ), 74.6 ( $\text{CH}-7'$ ), 70.2 ( $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 42.2 ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ), 37.3 ( $\text{CH}-6'$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2-5'$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2-4'$ ), 16.3 ( $\text{CH}_3-8'$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3-6'$ ), 12.2 ( $\text{CH}_3-2'$ ).

ESI-MS (pos.): 517.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 517.3).

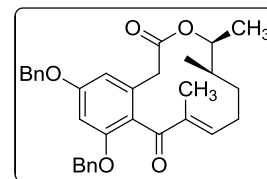
HR-ESI-MS (pos.): 539.2414 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 539.2410).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3063, 3033, 2975, 2931, 2875, 1724, 1684, 1594, 1452, 1290, 1154, 1058, 697.

**6.17.19 5,7-Di-O-Benzyl-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-283)**

Angelehnt an Synthesevorschriften von *Baker et al.*<sup>[119]</sup> und *Elzner*<sup>[77]</sup>.

Eine Lösung von Trifluoressigsäure (12 mL) und Trifluoressigsäureanhydrid (6 mL) in absolutiertem Dichlormethan (160 mL)



wird auf  $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dann wird die Säure ((±)-**282**) (60 mg, 116  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung bei  $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  stehen gelassen. Nach 2.5 Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  15:1) gereinigt.

Ausbeute: 39 mg (78  $\mu\text{mol}$ , 67%), farbloser Feststoff,  $R_f = 0.37$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  4:1), Schmelzbereich: 121.0–121.5  $^{\circ}\text{C}$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  15:1),  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_5$ , (498.61), [498.2406].

 $^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.42–7.24 (m, 10H,  $2 \times \text{Ph}$ ), 6.61–6.41 (m, 3H, *H*-4, *H*-6, *H*-11), 5.07–4.98 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ , Bn), 4.59 (dq, 1H,  $J = 8.5\text{ Hz}$ ,  $J = 6.2\text{ Hz}$ , *H*-15), 3.40–3.29 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -2), 2.50–2.32 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ -12), 2.23–2.04 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ -12), 1.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -10), 1.70–1.63 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}$ -13), 1.55–1.47 (m, 1H, *CH*-14), 1.46–1.37 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}$ -13), 1.09 (d, 3H,  $J = 6.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ -15), 0.92 (d, 3H,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ -14).

 $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 199.3 (CO), 170.4 (COO), 159.8 ( $\text{C}_q$ -5), 156.6 ( $\text{C}_q$ -7), 152.9 (CH-11), 137.1 (br,  $\text{C}_q$ -10), 136.8 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 136.6 ( $\text{C}_q$ -1, Bn), 133.2 (br,  $\text{C}_q$ -3), 128.7 (CH-3, CH-5, Bn), 128.5 (CH-3, CH-5, Bn), 128.2 (CH-4, Bn), 127.8 (CH-4, Bn), 127.6 (CH-2, CH-6, Bn), 126.9 (CH-2, CH-6, Bn), 124.2 (br,  $\text{C}_q$ -8), 107.6 (CH-4), 100.4 (CH-6), 77.4 (CH-15), 70.3 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 70.3 ( $\text{CH}_2$ , Bn), 39.7 ( $\text{CH}_2$ -2), 38.9 (br, *CH*-14), 28.9 (br,  $\text{CH}_2$ -12), 33.2 (br,  $\text{CH}_2$ -13), 19.2 (br,  $\text{CH}_3$ -14,  $\text{CH}_3$ -15), 10.4 (br,  $\text{CH}_3$ -10).

ESI-MS (pos.): 499.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 499.3).

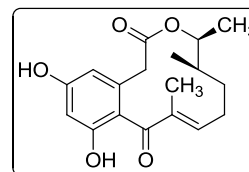
HR-ESI-MS (pos.): 521.2317 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 521.2304).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3090, 3064, 3033, 2927, 2875, 1724, 1637, 1603, 1584, 1498, 1281, 1154, 1145, 736.

**6.17.20 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-3)**

Angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Opatz*.<sup>[336]</sup>

Eine Lösung von 5,7-Di-*O*-Benzyl-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-**283**) (84 mg, 168 μmol, 1.0 äq.) in absolutiertem Dichlormethan (25 mL) wird auf -78 °C gekühlt. Dann wird



Bortrichlorid (1 M in Hexan, 1.7 mL, 1.68 mmol, 10.0 äq.) zugegeben. Nach 30 Minuten wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) gequench und mit Dichlormethan (4 × 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 46 mg (144 μmol, 87%), farbloses Öl,  $R_f = 0.27$  (<sup>C</sup>Hex/EtOAc 2:1), C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>, (318.36), [318.1467].

<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>):

δ [ppm] = 6.53 (s<sub>br</sub>, 1H, *H*-11), 6.28 (s<sub>br</sub>, 1H, *H*-4), 6.25 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, *H*-6), 4.59 (dq, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.2 Hz, *H*-15), 3.29 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, CH<sub>2A</sub>-2), 3.20 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, CH<sub>2B</sub>-2), 2.51–2.43 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-12), 2.27–2.17 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>-12), 1.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-10), 1.75–1.68 (m, 1H, CH<sub>2A</sub>-13), 1.62–1.52 (m, 1H, CH-14), 1.48–1.40 (m, 1H, CH<sub>2B</sub>-13), 1.13 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, CH<sub>3</sub>-15), 0.94 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>-14).

Diese spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[108]</sup>

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>):

δ [ppm] = 203.1 (CO), 172.1 (COO), 160.2 (C<sub>q</sub>-7), 157.4 (C<sub>q</sub>-5), 154.3 (CH-11), 138.0 (C<sub>q</sub>-10), 134.7 (C<sub>q</sub>-3), 121.0 (C<sub>q</sub>-8), 109.4 (CH-4), 102.5 (CH-6), 78.2 (CH-15), 40.8 (br, CH-14), 40.4 (CH<sub>2</sub>-2), 34.3 (br, CH<sub>2</sub>-13), 29.8 (br, CH<sub>2</sub>-12), 19.5 (CH<sub>3</sub>-14), 19.4 (CH<sub>3</sub>-15), 10.5 (CH<sub>3</sub>-10).

Diese spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[108]</sup>

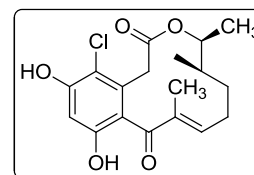
ESI-MS (pos.): 319.4 ([M+H]<sup>+</sup>, ber.: 319.2), 341.2 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 341.1).

HR-ESI-MS (pos.): 341.1362 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber.: 341.1365).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3364, 2977, 2932, 2877, 1727, 1701, 1618, 1454, 1327, 1304, 1264, 1154.

**6.17.21 14-Deoxyoxacyclododecindion ((±)-4)**

Eine Lösung von 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-**3**) (32 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) und *N*-Chlorsuccinimid (13.4 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 1.0 äq.) in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (4 mL) wird mit Trifluoressigsäure (11  $\mu\text{L}$ , 150  $\mu\text{mol}$ , 1.5 äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  2:1) gereinigt.



Ausbeute: 26 mg (73  $\mu\text{mol}$ , 73%), farbloses Öl,  $R_f = 0.15$  ( $^{\text{C}}\text{Hex}/\text{EtOAc}$  2:1),  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_5$ , (352.81) [352.1078].

 $^1\text{H-NMR}$ , COSY, NOESY (600 MHz, Acetonitril- $\text{d}_3$ , 333K):

$\delta$  [ppm] = 7.37 ( $s_{\text{br}}$ , 2H, OH), 6.61 (dd, 1H,  $J = 11.1$  Hz,  $J = 4.6$  Hz, H-11), 6.52 (s, 1H, H-6), 4.64 (dq, 1H,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 6.3$  Hz, H-15), 3.56 (d, 1H,  $J = 17.1$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}-2$ ), 3.28 (d, 1H,  $J = 17.1$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}-2$ ), 2.53 (dddd, 1H,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 11.1$  Hz,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}-12$ ), 2.04–1.97 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-12$ ), 1.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3-10$ ), 1.67–1.63 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{A}}-13$ ), 1.58–1.52 (m, 1H, CH-14), 1.34–1.28 (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{B}}-13$ ), 1.10 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_3-15$ ), 0.92 (d, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3-14$ ).

Diese spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[108]</sup>

 $^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (150.9 MHz, Acetonitril- $\text{d}_3$ , 333K):

$\delta$  [ppm] = 200.0 (CO), 169.4 (COO), 155.1 ( $\text{C}_q-5$ ), 154.8 ( $\text{C}_q-7$ ), 152.3 (CH-11), 137.7 ( $\text{C}_q-10$ ), 133.4 ( $\text{C}_q-3$ ), 123.2 ( $\text{C}_q-8$ ), 114.3 ( $\text{C}_q-4$ ), 104.0 (CH-6), 77.5 (CH-15), 39.4 ( $\text{CH}_2-2$ ), 40.0 (CH-14), 29.5 ( $\text{CH}_2-12$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2-13$ ), 19.5 ( $\text{CH}_3-14$ ), 19.4 ( $\text{CH}_3-15$ ), 10.6 ( $\text{CH}_3-10$ ).

Diese spektroskopischen Daten sind im Einklang mit der Literatur.<sup>[108]</sup>

ESI-MS (pos.): 353.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber.: 353.1), 375.2 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 375.1).

HR-ESI-MS (pos.): 375.0976 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.: 375.0975).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3338, 2977, 2934, 2876, 1723, 1707, 1610, 1438, 1290, 1251, 1233, 1162.

Charakterisierung der Enantiomere:

Naturstoff:

chirale HPLC:  $R_t = 6.2$  min (AD-H, Heptan:Ethanol:Methanol 5:1:1)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{26} = +23^\circ$  ( $c = 0.57$  g/100mL, MeOH)

Drehwert (Lit.)<sup>[108]</sup>:  $[\alpha]_D^{26} = +9.6^\circ$  ( $c = 0.34$  g/100 mL, Methanol-d<sub>4</sub>)

unnatürliches Enantiomer:

chirale HPLC:  $R_t = 4.5$  min (AD-H, Heptan:Ethanol:Methanol 5:1:1)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{26} = -21^\circ$  ( $c = 0.55$  g/100 mL, MeOH)

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] O. Assadian, H. Lippert, *Wundatlas: Kompendium der komplexen Wundbehandlung*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2006**.
- [2] S. E. Mutsaers, J. E. Bishop, G. McGrouther, G. J. Laurent, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **1997**, *29*, 5–17.
- [3] E. Mutschler, H.-G. Schaible, P. Vaupel, G. Thews, *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, **2007**.
- [4] K. S. Midwood, L. V. Williams, J. E. Schwarzbauer, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2004**, *36*, 1031–1037.
- [5] T. A. Wynn, *J. Pathol.* **2008**, *214*, 199–210.
- [6] C. Chen, M. Raghunath, *Fibrog. Tissue Repair* **2009**, *2*, 7.
- [7] S. L. Friedman, D. Sheppard, J. S. Duffield, S. Violette, *Sci. Transl. Med.* **2013**, *5*, 1–17.
- [8] A. B. Roberts, M. B. Sporn, *Am. Rev. Respir. Dis.* **1989**, *140*, 1126–1128.
- [9] J. Varga, J. Rosenbloom, S. Jimenez, *Biochem. J.* **1987**, *247*, 597–604.
- [10] O. Eickelberg, E. Köhler, F. Reichenberger, S. Bertschin, T. Woodtli, P. Erne, A. P. Perruchoud, M. Roth, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **1999**, *276*, 814–824.
- [11] T. Kisseleva, D. A. Brenner, *Exp. Biol. Med.* **2008**, *233*, 109–122.
- [12] L. J. Hawinkels, P. Ten Dijke, *Growth Factors* **2011**, *29*, 140–152.
- [13] J. A. Fallowfield, T. J. Kendall, J. P. Iredale, *Clin. Liver Dis.* **2006**, *10*, 481–497.
- [14] J. Buyon, in *Primer on the Rheumatic Diseases* (Eds.: J. Klippel, J. Stone, L. Crofford, P. White), Springer New York, **2008**, 303–338.
- [15] E. M. Tan, A. S. Cohen, J. F. Fries, A. T. Masi, D. J. Mcshane, N. F. Rothfield, J. G. Schaller, N. Talal, R. J. Winchester, *Arthritis Rheumatol.* **1982**, *25*, 1271–1277.
- [16] M. C. Hochberg, *Arthritis Rheum.* **1997**, *40*, 1725–1725.
- [17] L. M. Ortega, D. R. Schultz, O. Lenz, V. Pardo, G. N. Contreras, *Lupus* **2010**, *19*, 557–574.
- [18] J. Henke, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2014**.
- [19] E. F. Chakravarty, T. M. Bush, S. Manzi, A. E. Clarke, M. M. Ward, *Arthritis Rheum.* **2007**, *56*, 2092–2094.
- [20] R. Brinks, R. Fischer-Betz, O. Sander, J. G. Richter, G. Chehab, M. Schneider, *Lupus* **2014**, *23*, 1407–1411.
- [21] J. H. Ju, S. H. Yoon, K. Y. Kang, I. J. Kim, S. K. Kwok, S. H. Park, H. Y. Kim, W. C. Lee, C. S. Cho, *J. Epidemiol.* **2014**, *24*, 295–303.
- [22] E. D. Ferucci, J. M. Johnston, J. R. Gaddy, L. Sumner, J. O. Posever, T. L. Choromanski, C. Gordon, S. S. Lim, C. G. Helmick, *Arthritis Rheumatol.* **2014**, *66*, 2494–2502.
- [23] M. J. Molina, A. M. Mayor, A. E. Franco, C. A. Morell, M. A. Lopez, L. M. Vila, *JCR – J. Clin. Rheumatol.* **2007**, *13*, 202–204.
- [24] M. Tikly, S. V. Navarra, *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2008**, *22*, 643–655.
- [25] K. Agrawaal, S. Dhakal, *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* **2014**, *25*, 638–642.
- [26] G. Murphy, D. Isenberg, *Rheumatology* **2013**, *52*, 2108–2115.
- [27] O. P. Rekvig, J. Van der Vlag, in *Seminars in immunopathology, Vol. 36*, Springer, **2014**, 301–311.

- [28] V. R. Moulton, G. C. Tsokos, *Arthritis Res. Ther.* **2011**, *13*.
- [29] K. Yasutomo, *Rheumatology* **2003**, *42*, 214–222.
- [30] J. W. C. Dieker, J. van der Vlag, J. H. M. Berden, *Nephrol., Dial., Transplant.* **2004**, *19*, 282–285.
- [31] L. Munoz, C. van Bavel, S. Franz, J. Berden, M. Herrmann, J. van der Vlag, *Lupus* **2008**, *17*, 371–375.
- [32] M. Aringer, J. S. Smolen, *Arthritis Res. Ther.* **2008**, *10*.
- [33] J. Solus, C. Chung, A. Oeser, C. Li, Y. Rho, K. Bradley, V. Kawai, J. Smith, C. M. Stein, *Clin. Rheumatol.* **2015**, 1–8.
- [34] G. C. Tsokos, G. M. Kammer, *Molecular Medicine Today* **2000**, *6*, 418–424.
- [35] G. S. Dean, J. Tyrrell-Price, E. Crawley, D. A. Isenberg, *Ann. Rheum. Dis.* **2000**, *59*, 243–251.
- [36] J. Henke, G. Erkel, C. Brochhausen, H. Kleinert, A. Schwarting, J. Menke, A. Pautz, *Kidney Int.* **2014**, *86*, 780–789.
- [37] R. K. M. A. C. Luijten, R. D. Fritsch-Stork, J. W. J. Bijlsma, R. H. W. M. Derksen, *Autoimmun. Rev.* **2013**, *12*, 617–628.
- [38] M. Mosca, C. Tani, L. Carli, S. Bombardieri, *Clin. Exp. Rheumatol.* **2010**, *29*, 126–129.
- [39] J. E. Nord, P. K. Shah, R. Z. Rinaldi, M. H. Weisman, *Semin. Arthritis Rheum.* **2004**, *33*, 336–351.
- [40] R. J. Keating, S. Bhatia, S. Amin, A. Williams, L. J. Sinak, W. D. Edwards, *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2005**, *18*, 981–985.
- [41] M. Reuss-Borst, B. Berner, G. Wulf, G. A. Muller, *J. Rheumatol.* **1999**, *26*, 1394–1395.
- [42] N. Costedoat-Chalumeau, J. S. Hulot, Z. Amoura, A. Delcourt, T. Maisonobe, R. Dorent, N. Bonnet, R. Sable, P. Lechat, B. Wechsler, J. C. Piette, *Cardiology* **2007**, *107*, 73–80.
- [43] G. G. Illei, Y. Shirota, C. H. Yarboro, J. Daruwalla, E. Tackey, K. Takada, T. Fleisher, J. E. Balow, P. E. Lipsky, *Arthritis Rheum.* **2010**, *62*, 542–552.
- [44] S. V. Navarra, R. M. Guzman, A. E. Gallacher, S. Hall, R. A. Levy, R. E. Jimenez, E. K. M. Li, M. Thomas, H. Y. Kim, M. G. Leon, C. Tanasescu, E. Nasonov, J. L. Lan, L. Pineda, Z. J. Zhong, W. Freimuth, M. A. Petri, *The Lancet* **2011**, *377*, 721–731.
- [45] E. M. Ginzler, K. Schorn, *Clin. Rheum. Dis.* **1988**, *14*, 67–78.
- [46] D. T. Boumpas, B. J. Fessler, H. A. Austin, J. E. Balow, J. H. Klippel, M. D. Lockshin, *Ann. Intern. Med.* **1995**, *123*, 42–53.
- [47] M. Mosca, R. Van Vollenhoven, *Clin. Exp. Rheumatol.* **2013**, *31*, 82–85.
- [48] R. W. Telles, C. C. D. Lanna, F. L. Souza, L. A. Rodrigues, R. C. P. Reis, A. L. Ribeiro, *Rheumatol. Int.* **2013**, *33*, 467–473.
- [49] A. Mak, M. W. L. Cheung, H. J. Chiew, Y. Liu, R. C. M. Ho, *Semin. Arthritis Rheum.* **2012**, *41*, 830–839.
- [50] M. B. Urowitz, D. D. Gladman, B. D. M. Tom, D. Ibanez, V. T. Farewell, *J. Rheumatol.* **2008**, *35*, 2152–2158.
- [51] H. Tilg, A. M. Diehl, *N. Engl. J. Med.* **2000**, *343*, 1467–1476.
- [52] P. t. Dijke, C. S. Hill, *Trends Biochem. Sci.* **2004**, *29*, 265–273.
- [53] Y. Shi, J. Massagué, *Cell* **2003**, *113*, 685–700.
- [54] G. Krauss, *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation*, 4th Enlarged and Improved Edition, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2008**.

- [55] J. Massagué, *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 753–791.
- [56] S. Denner, S. Itoh, D. Vivien, P. ten Dijke, S. Huet, J. M. Gauthier, *Embo J.* **1998**, *17*, 3091–3100.
- [57] J. Massague, S. W. Blain, R. S. Lo, *Cell* **2000**, *103*, 295–309.
- [58] K. Rudolph, A. Serwe, G. Erkel, *Cytokine* **2013**, *61*, 285–296.
- [59] S. Dooley, P. ten Dijke, *Cell Tissue Res.* **2012**, *347*, 245–256.
- [60] G. Giannelli, E. Villa, M. Lahn, *Cancer Res.* **2014**, *74*, 1890–1894.
- [61] C. Brocker, D. Thompson, A. Matsumoto, D. Nebert, V. Vasiliou, *Hum. Genomics* **2010**, *5*, 30 – 55.
- [62] M. Gleeson, *J. Physiol.* **2000**, *529*, 1–1.
- [63] M. Akdis, S. Burgler, R. Cramer, T. Eiwegger, H. Fujita, E. Gomez, S. Klunker, N. Meyer, L. O'Mahony, O. Palomares, C. Rhyner, N. Quaked, A. Schaffartzik, W. Van De Veen, S. Zeller, M. Zimmermann, C. A. Akdis, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2011**, *127*, 701–721.
- [64] C. Ehrlich, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2011**.
- [65] W. Shen, H. Mao, Q. Huang, J. Dong, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *97*, 747–777.
- [66] O. C. Musgrave, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4301–4305.
- [67] R. G. Coombe, J. J. Jacobs, T. R. Watson, *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 783–788.
- [68] B. Bicalho, R. A. C. Goncalves, A. P. M. Zibordi, G. P. Manfio, A. J. Marsaioli, *Z. Naturforsch. C* **2003**, *58*, 746–751.
- [69] D. J. Robeson, G. A. Strobel, *Z. Naturforsch. C* **1981**, *36*, 1081–1083.
- [70] K. Arai, B. J. Rawlings, Y. Yoshizawa, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3391–3399.
- [71] D. J. Robeson, G. A. Strobel, R. N. Strange, *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 139–141.
- [72] Raistic.H, F. A. H. Rice, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 3069–3070.
- [73] S. Lai, Y. Shizuri, S. Yamamura, K. Kawai, Y. Terada, H. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2241–2244.
- [74] D. Fennell, K. B. Raper, F. H. Stodola, *Chem. Ind. (London, U. K.)* **1959**, 1382–1383.
- [75] J. Malmstrom, C. Christophersen, J. C. Frisvad, *Phytochemistry* **2000**, *54*, 301–309.
- [76] E. L. Ghisalberti, C. Y. Rowland, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 2175–2177.
- [77] S. Elzner, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2005**.
- [78] O. C. Musgrave, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1104–1108.
- [79] A. J. Birch, O. C. Musgrave, R. W. Rickards, H. Smith, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3146–3152.
- [80] O. C. Musgrave, Templeto.R, H. D. Munro, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 250–255.
- [81] A. J. Birch, R. W. Rickards, B. Moore, *J. Chem. Soc.* **1962**, 220–222.
- [82] A. Kobayashi, T. Hino, S. Yata, T. J. Itoh, H. Sato, K. Kawazu, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 3119–3123.
- [83] Y. Yao, M. Hausding, G. Erkel, T. Anke, U. Förstermann, H. Kleinert, *Mol. Pharmacol.* **2003**, *63*, 383–391.
- [84] N. Schmidt, A. Pautz, J. Art, P. Rauschkolb, M. Jung, G. Erkel, M. B. Goldring, H. Kleinert, *Biochem. Pharmacol.* **2010**, *79*, 722–732.
- [85] 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.
- [86] N. Schmidt, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2009**.
- [87] H. D. Munro, O. C. Musgrave, Templeto.R, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 947–948.

- [88] A. N. Starratt, G. A. White, *Phytochemistry* **1968**, *7*, 1883–1884.
- [89] G. Assante, R. Locci, L. Camarda, L. Merlini, G. Nasini, *Phytochemistry* **1977**, *16*, 243–247.
- [90] J. F. Grove, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2261–2263.
- [91] Y. T. Jeon, K. H. Ryu, M. K. Kang, S. H. Park, H. Yun, Q. Pham, S. U. Kim, *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* **2010**, *53*, 39–42.
- [92] C. Murillo, F. J. Albertazzi, J. Carranza, H. T. Lumbsch, G. Tamayo, *Mycol. Res.* **2009**, *113*, 405–416.
- [93] M. Gutierrez, C. Theoduloz, J. Rodriguez, M. Lolas, G. Schmeda-Hirschmann, *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 7701–7708.
- [94] S. A. Neff, S. U. Lee, Y. Asami, J. S. Ahn, H. Oh, J. Baltrusaitis, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 464–472.
- [95] Y. Liu, Z. Li, J. C. Vederas, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15937–15958.
- [96] Y. Yoshizawa, Z. Li, P. B. Reese, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3212–3213.
- [97] Z. Li, M. Martin, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1531–1533.
- [98] Y. Q. Xu, P. Espinosa-Artiles, V. Schubert, Y. M. Xu, W. Zhang, M. Lin, A. A. L. Gunatilaka, R. Sussmuth, I. Molnar, *Appl. Environ. Microbiol.* **2013**, *79*, 2038–2047.
- [99] S. B. Hyeon, A. Ozaki, A. Suzuki, S. Tamura, *Agric. Biol. Chem.* **1976**, *40*, 1663–1664.
- [100] M. Kusano, K. Nakagami, S. Fujioka, T. Kawano, A. Shimada, Y. Kimura, *Biosci., Biotech., Biochem.* **2003**, *67*, 1413–1416.
- [101] S. J. Jiang, S. Qiang, Y. Z. Zhu, Y. F. Dong, *Ann. Appl. Biol.* **2008**, *152*, 103–111.
- [102] M. Vurro, A. Evidente, A. Andolfi, M. C. Zonno, F. Giordano, A. Motta, *Plant Sci.* **1998**, *138*, 67–79.
- [103] P. Persich, Dissertation, Technische Universität Dortmund (Mühlheim an der Ruhr), **2013**.
- [104] L. Xie, Y. Ouyang, K. Zou, G. Wang, M. Chen, H. Sun, S. Dai, X. Li, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2009**, *159*, 284–293.
- [105] J. He, E. M. K. Wijeratne, B. P. Bashyal, J. X. Zhan, C. J. Seliga, M. P. X. Liu, E. E. Pierson, L. S. Pierson, H. D. VanEtten, A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1985–1991.
- [106] F. Almassi, E. L. Ghisalberti, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1193–1197.
- [107] G. Erkel, H. Belahmer, A. Serwe, T. Anke, H. Kunz, H. Kolshorn, J. Liermann, T. Opatz, *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 285–290.
- [108] J. Richter, L. P. Sandjo, J. C. Liermann, T. Opatz, G. Erkel, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 556–563.
- [109] J. Tauber, K. Rudolph, M. Rohr, G. Erkel, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3587–3608.
- [110] J. Tauber, M. Rohr, T. Walter, G. Erkel, T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7813–7821.
- [111] S. T. M. Allard, Bioluminescent Reporter Genes. Promega Corporation Web site. <http://www.promega.de/resources/pubhub/enotes/bioluminescent-reporter-genes/> Updated Oktober 2008. Zugriff: 19.06.2015.
- [112] S. T. M. Allard, K. Kopish, *Cell Notes* **2008**, *2008*, 23–26.
- [113] L. H. Naylor, *Biochem. Pharmacol.* **1999**, *58*, 749–757.

- [114] E. Neumann, M. Schaeffer, Y. Wang, P. H. Hofschneider, *Embo J.* **1982**, *1*, 841–845.
- [115] M. Weidler, J. Rether, T. Anke, G. Erkel, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *276*, 447–453.
- [116] D. A. Scudiero, R. H. Shoemaker, K. D. Paull, A. Monks, S. Tierney, T. H. Nofziger, M. J. Currens, D. Seniff, M. R. Boyd, *Cancer Res.* **1988**, *48*, 4827–4833.
- [117] M. V. Berridge, P. M. Herst, A. S. Tan, *Biotechnology annual review* **2005**, *11*, 127–152.
- [118] P. Held, *Application Note*, Applications Dept., BioTek Instruments, Inc., P.O. Box 998, Highland Park, Winooski, Vermont 05404-0998 USA, **2009**.
- [119] P. M. Baker, B. W. Bycroft, J. C. Roberts, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1913–1915.
- [120] C. Friedel, J. M. Crafts, *J. Prakt. Chem.* **1877**, *16*, 233–237.
- [121] H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 3039–3044.
- [122] T. Takahashi, H. Ikeda, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3885–3888.
- [123] F. Bracher, B. Schulte, *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *7*, 65–68.
- [124] F. Bracher, B. Schulte, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, *1997*, 1979–1982.
- [125] D. De Joarder, M. P. Jennings, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3303–3313.
- [126] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.
- [127] R. A. Kasar, R. A. Khan, V. H. Deshpande, N. R. Ayyangar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1599–1600.
- [128] K. Rajesh, V. Suresh, J. J. P. Selvam, D. C. Babu, Y. Venkateswarlu, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 147–152.
- [129] J. Yadav, C. D. Vani, N. Bhasker, B. Reddy, *Arkivoc* **2014**, *291*, 300.
- [130] H. H. Wasserman, R. J. Gambale, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4849–4852.
- [131] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *B. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [132] S. Elzner, D. Schmidt, D. Schollmeyer, G. Erkel, T. Anke, H. Kleinert, U. Förstermann, H. Kunz, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 924–939.
- [133] A. J. Birch, N. S. Mani, G. S. R. S. Rao, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1423–1427.
- [134] Y. Schrodi, R. L. Pederson, *Aldrichim. Acta* **2007**, *40*, 45–52.
- [135] R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450.
- [136] M. E. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073–2077.
- [137] J. Prunet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2826–2830.
- [138] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527.
- [139] A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6232–6247.
- [140] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.
- [141] J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2500–2502.
- [142] D. K. Mohapatra, H. Rahaman, R. Pal, M. K. Gurjar, *Synlett* **2008**, 1801–1804.
- [143] P. M. Tadross, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1612–1614.
- [144] W. M. Lin, C. K. Zercher, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4390–4395.
- [145] P. M. Tadross, C. D. Gilmore, P. Bugga, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1224–1227.
- [146] D. Pena, A. Cobas, D. Perez, E. Guitian, *Synthesis* **2002**, 1454–1458.
- [147] T. Miyagi, S. Kuwahara, *Biosci., Biotech., Biochem.* **2007**, *71*, 1592–1594.

- [148] P. Persich, J. Llaveria, R. Lhermet, T. de Haro, R. Stade, A. Kondoh, A. Fürstner, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 13047–13058.
- [149] A. Vilsmeier, A. Haack, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 119–122.
- [150] V. Grignard, *CR Acad. Sci. Paris* **1900**, *130*, 1322–1324.
- [151] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.
- [152] A. B. Smith, P. A. Levenberg, J. Z. Suits, *Synthesis* **1986**, 184–189.
- [153] C. Ehrlich, Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2007**.
- [154] W. Theilacker, W. Schmid, *Liebigs Ann. Chem.* **1950**, *570*, 15–33.
- [155] E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2345–2346.
- [156] J. R. Rachele, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2898.
- [157] E. J. Trybulski, J. Zhang, R. H. Kramss, R. M. Mangano, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3533–3541.
- [158] N. Winssinger, S. Barluenga, M. Karplus, WO 2008/021213 A1, **2008**.
- [159] G. Hofle, W. Steglich, H. Vorbruggen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 569–583.
- [160] R. S. Pottorf, P. Szeto, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, **2001**.
- [161] C. Bachand, M. Belema, D. H. Deon, A. C. Good, J. Goodrich, L. G. Hamann, C. A. James, D. R. Langley, R. Lavoie, O. D. Lopez, A. Martel, N. A. Meanwell, V. N. Nguyen, J. L. Romine, E. H. Ruediger, L. B. Snyder, D. R. St. Laurent, F. Yang, G. Wang, WO 2008/144380 A1, **2008**.
- [162] E. Winter, M. Schneider, U. Tilstam, US 2004/0019041 A1, **2004**.
- [163] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *B. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [164] R. Adams, L. H. Ulich, *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 599–611.
- [165] J. P. Parrish, E. E. Dueno, S. I. Kim, K. W. Jung, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2687–2700.
- [166] H.-G. Lerchen, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **1987**.
- [167] Z. Pakulski, R. Kwiatosz, K. Michał Pietrusiewicz, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1481–1492.
- [168] K. Grela, M. Bieniek, R. Kadyrov, DE Patent Application, 102007018148.7, **2007**.
- [169] A. Grandbois, S. K. Collins, *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 9323–9329.
- [170] D. Rost, M. Porta, S. Gessler, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5968–5971.
- [171] C. Samojlowicz, M. Bieniek, K. Grela, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708–3742.
- [172] R. Correa da Costa, J. A. Gladysz, *Chem. Commun.* **2006**, 2619–2621.
- [173] R. C. da Costa, J. A. Gladysz, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 243–254.
- [174] L. Jafarpour, H.-J. Schanz, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **1999**, *18*, 5416–5419.
- [175] K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4210–4212.
- [176] P. G. Wuts, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, John Wiley & Sons, **2006**.
- [177] B. P. Czech, R. A. Bartsch, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4076–4078.
- [178] H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7990–7992.
- [179] G. R. Cook, L. G. Beholz, J. R. Stille, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3575–3584.
- [180] H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13981–13996.
- [181] A. Mori, T. Mizusaki, Y. Miyakawa, E. Ohashi, T. Haga, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11925–11932.

- [182] R. E. Harmon, S. K. Gupta, D. J. Brown, *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 21–52.
- [183] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711–1732.
- [184] D. Baudry, M. Ephritikhine, H. Felkin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 694–695.
- [185] R. Crabtree, *Accounts Chem. Res.* **1979**, *12*, 331–338.
- [186] R. H. Crabtree, M. W. Davis, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2655–2661.
- [187] C. E. Miller, *J. Chem. Educ.* **1965**, *42*, 254.
- [188] C. W. Wullschleger, J. Gertsch, K. H. Altmann, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1120–1123.
- [189] J. W. Hamersma, E. I. Snyder, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3985–3988.
- [190] A. Speicher, V. Bomm, T. Eicher, *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 588–590.
- [191] G. Le Bras, O. Provot, A. Bekaert, J.-F. Peyrat, M. Alami, J.-D. Brion, *Synthesis* **2006**, *37*, 1537–1541.
- [192] G. Yin, M. Gao, N. She, S. Hu, A. Wu, Y. Pan, *Synthesis* **2007**, *2007*, 3113–3116.
- [193] Y. Brunei, G. Rousseau, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8217–8220.
- [194] R. E. Banks, V. Murtagh, I. An, R. E. Maleczka, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, **2001**.
- [195] S. Stavber, M. Jereb, M. Zupan, *Chem. Commun.* **2002**, 488–489.
- [196] S. Stavber, P. Kralj, M. Zupan, *Synlett* **2002**, 598–600.
- [197] L. C. King, G. K. Ostrum, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3459–3461.
- [198] J. C. Lee, B. Y. Hun, S.-K. Chang, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 407–408.
- [199] G. Kneer, J. Mattay, G. Raabe, C. Kruger, J. Lauterwein, *Synthesis* **1990**, 599–603.
- [200] N. De Kimpe, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, **2001**.
- [201] J. Jacques, A. Marquet, in *Organic Syntheses*, John Wiley & Sons, Inc., **2003**.
- [202] G. B. Okide, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9517–9524.
- [203] E. J. Cragoe, O. W. Woltersdorf, N. P. Gould, A. M. Pietruszkiewicz, C. Ziegler, Y. Sakurai, G. E. Stokker, P. S. Anderson, R. S. Bourke, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 825–841.
- [204] G. L. Cantrell, R. Filler, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *27*, 35–45.
- [205] V. R. Mattox, E. C. Kendall, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 882–883.
- [206] V. R. Mattox, E. C. Kendall, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2290–2292.
- [207] Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013.
- [208] J. Eames, Gregory S. Coumbarides, Michael J. Suggate, N. Weerasooriya, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 634–641.
- [209] H. Emde, A. Götz, K. Hofmann, G. Simchen, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, *1981*, 1643–1657.
- [210] P. Cazeau, F. Duboudin, F. Moulines, O. Babot, J. Dunogues, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2075–2088.
- [211] E. Nakamura, T. Murofushi, M. Shimizu, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2346–2348.
- [212] E. Nakamura, K. Hashimoto, I. Kuwajima, *B. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 805–808.
- [213] I. Kuwajima, E. Nakamura, K. Hashimoto, *Org. Synth.* **1983**, *61*, 122–129.
- [214] A. Gambacorta, S. Turchetta, M. Botta, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2441–2448.
- [215] Y. Tanabe, T. Misaki, M. Kurihara, A. Iida, Y. Nishii, *Chem. Commun.* **2002**, 1628–1629.
- [216] L. N. Mander, S. P. Sethi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5953–5956.

- [217] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y. L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245–2258.
- [218] T. N. Diao, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14566–14569.
- [219] K. B. Sharpless, R. F. Lauer, A. Y. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137–6139.
- [220] Y. Galeyeva, M. Morr, S. Laschat, A. Baro, M. Nimtz, F. Sasse, *Synthesis* **2005**, *2005*, 2875–2880.
- [221] A. Stoye, D. Kowalczyk, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5952–5960.
- [222] S. R. Walker, W. Jiao, E. J. Parker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5092–5097.
- [223] J. Tsuji, T. Yamakawa, M. Kaito, T. Mandai, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2075–2078.
- [224] B. M. Trost, T. B. Verhoeven, J. M. Fortunak, S. M. McElvain, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2301–2304.
- [225] A. Carpita, F. Bonaccorsi, R. Rossi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5193–5196.
- [226] E. Keinan, S. Kumar, V. Dangur, J. Vaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11151–11152.
- [227] C. Amatore, A. Jutand, F. Khalilb, *Arkivoc* **2006**, *4*, 38–48.
- [228] V. B. Birman, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2080–2081.
- [229] M. T. Reetz, B. Wenderoth, R. Urz, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 348–353.
- [230] P. A. Grieco, M. Nishizawa, N. Marinovic, W. J. Ehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7102–7104.
- [231] D. J. Burns, S. Hachisu, P. O'Brien, R. J. K. Taylor, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7666–7668.
- [232] K. Tanaka, T. Taniguchi, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1049–1052.
- [233] M. T. Barros, C. D. Maycock, M. R. Ventura, *Chem. – Eur. J.* **2000**, *6*, 3991–3996.
- [234] V. Kumar, P. Das, P. Ghosal, A. K. Shaw, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4539–4546.
- [235] H. Yokoe, C. Mitsuhashi, Y. Matsuoka, T. Yoshimura, M. Yoshida, K. Shishido, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8854–8857.
- [236] F. A. Macias, R. F. Velasco, J. A. Alvarez, D. Castellano, J. C. G. Galindo, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8477–8488.
- [237] D. S. Dodd, A. C. Oehlschlager, N. H. Georgopapadakou, A. M. Polak, P. G. Hartman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7226–7234.
- [238] P. Wyatt, S. Warren, *Organic synthesis: strategy and control*, John Wiley & Sons, **2013**.
- [239] J. Xie, Y. Ma, D. A. Horne, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7485–7501.
- [240] D. Chanti Babu, J. J. P. Selavam, D. K. Reddy, V. Shekhar, Y. Venkateswarlu, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3815–3819.
- [241] T. Yajima, K. Okada, H. Nagano, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5683–5693.
- [242] T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1240–1241.
- [243] H. P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2247–2250.
- [244] P. Y. Dakas, R. Jogireddy, G. Valot, S. Barluenga, N. Winssinger, *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 11490–11497.
- [245] M. T. Crimmins, B. W. King, P. S. Watson, L. E. Guise, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8963–8974.
- [246] T. Ren, D. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1247–1250.
- [247] J. B. Epp, T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293–295.

- [248] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638.
- [249] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866–867.
- [250] P. J. Garegg, R. Johansson, C. Ortega, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 681–683.
- [251] V. Hickmann, M. Alcarazo, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11042–11044.
- [252] E. Negishi, D. R. Swanson, C. J. Rousset, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406–5409.
- [253] E. Hedenstrom, H. Edlund, S. Lund, M. Abersten, D. Persson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, *0*, 1810–1817.
- [254] H. Fu, Y. Chen, D. V. Santi, US 2007/0265333 A1, **2007**.
- [255] B. H. Lipshutz, J. Kozlowski, R. S. Wilhelm, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2305–2307.
- [256] A. Alexakis, D. Jachiet, J. F. Normant, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5607–5619.
- [257] A. Fürstner, D. Kirk, M. D. B. Fenster, C. Aïssa, D. De Souza, C. Nevado, T. Tuttle, W. Thiel, O. Müller, *Chem. – Eur. J.* **2007**, *13*, 135–149.
- [258] S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5776–5788.
- [259] H. X. Zhang, F. Guibe, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857–1867.
- [260] J. L. Speier, J. A. Webster, G. H. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 974–979.
- [261] B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12726–12727.
- [262] B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644–17655.
- [263] A. Fürstner, C. Nevado, M. Tremblay, C. Chevrier, F. Teplý, C. Aïssa, M. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5837–5842.
- [264] K.-i. Takao, N. Hayakawa, R. Yamada, T. Yamaguchi, U. Morita, S. Kawasaki, K.-i. Tadano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3426–3429.
- [265] H. Miyake, K. Yamamura, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 981–984.
- [266] H. C. Brown, C. G. Scouten, R. Liotta, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 96–99.
- [267] H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249–5255.
- [268] G. W. Kabalka, *Org. Prep. Proc. Int.* **1977**, *9*, 131–147.
- [269] S. Pereira, M. Srebnik, *Organometallics* **1995**, *14*, 3127–3128.
- [270] C. E. Tucker, J. Davidson, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482–3485.
- [271] G. A. Molander, N. Ellis, *Accounts Chem. Res.* **2007**, *40*, 275–286.
- [272] S. Darses, J.-P. Genet, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288–325.
- [273] R. A. Batey, A. N. Thadani, D. V. Smil, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1683–1686.
- [274] E. Vedejs, R. Chapman, S. Fields, S. Lin, M. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020–3027.
- [275] A. Brennfürer, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4176–4196.
- [276] X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4986–5009.
- [277] B. M. O’Keefe, N. Simmons, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5301–5304.
- [278] T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685–4696.
- [279] J. Tauber, D. Imbri, V. C. Colligs, T. Opatz, *Z. Naturforsch. B* **2014**, *69*, 627–640.
- [280] D. W. Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115–8116.
- [281] P. Wipf, in *Metalloenes in Regio- and Stereoselective Synthesis*, Springer, **2005**, 1–25.
- [282] P. C. Wailes, H. Weigold, *J. Organomet. Chem.* **1970**, *24*, 405–411.
- [283] Y. Kiyotsuka, J. Igarashi, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2725–2729.
- [284] B. H. Lipshutz, R. Keil, E. L. Ellsworth, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7257–7260.

- [285] S. Blanck, Y. Geisselbrecht, K. Kraling, S. Middel, T. Mietke, K. Harms, L.-O. Essen, E. Meggers, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 9337–9348.
- [286] M. C. Willis, *Chem. Rev.* **2009**, 110, 725–748.
- [287] A. T. Biju, N. E. Wurz, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5970–5971.
- [288] F. Yang, T. Jin, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* **2012**, 68, 5223–5228.
- [289] H. Miura, K. Wada, S. Hosokawa, M. Inoue, *Chem. – Eur. J.* **2013**, 19, 861–864.
- [290] E. Shirakawa, K. Nakayama, R. Morita, T. Tsuchimoto, Y. Kawakami, T. Matsubara, *B. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 1963–1976.
- [291] K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7140–7165.
- [292] D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3371–3404.
- [293] J. Barluenga, M. Trincado, M. Marco-Arias, A. Ballesteros, E. Rubio, J. M. Gonzalez, *Chem. Commun.* **2005**, 2008–2010.
- [294] B. Jiang, H. Tian, Z. G. Huang, M. Xu, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2737–2740.
- [295] M. F. Comber, M. V. Sargent, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 441–448.
- [296] S. Cannizzaro, *Liebigs Ann. Chem.* **1853**, 88, 129–130.
- [297] Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885–888.
- [298] K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021–3028.
- [299] B. O. Lindgren, T. Nilsson, S. Husebye, Ø. Mikalsen, K. Leander, C.-G. Swahn, *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 888–890.
- [300] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7272–7276.
- [301] A. J. Pearson, J.-N. Heo, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2987–2990.
- [302] J. Muzart, *Synthesis* **1993**, 1993, 11–27.
- [303] T. Maruyama, M. Asada, T. Shiraishi, H. Egashira, H. Yoshida, T. Maruyama, S. Ohuchida, H. Nakai, K. Kondo, M. Toda, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 975–988.
- [304] J. J. Ritter, P. P. Minieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 4045–4048.
- [305] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651–1660.
- [306] A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480–2482.
- [307] V. Bou, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 567–568.
- [308] S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1082–1087.
- [309] C. U. Grünanger, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 967–970.
- [310] M. Sada, S. Ueno, K. Asano, K. Nomura, S. Matsubara, *Synlett* **2009**, 2009, 724–726.
- [311] R. O. Hutchins, K. Learn, R. P. Fulton, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 27–30.
- [312] T. Hayashi, H. Iwamura, M. Naito, Y. Matsumoto, Y. Uozumi, M. Miki, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 775–776.
- [313] J. Nokami, T. Taniguchi, Y. Ogawa, *Chem. Lett.* **1995**, 24, 43–44.
- [314] A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 1048–1055.
- [315] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2499–2505.
- [316] M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 517–524.
- [317] R. H. Munday, R. M. Denton, J. C. Anderson, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8033–8038.
- [318] A. P. Marcus, A. S. Lee, R. L. Davis, D. J. Tantillo, R. Sarpong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6379–6383.

- [319] V. P. Kumar, S. Chandrasekhar, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3610–3613.
- [320] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28.
- [321] J. Liu, L. Zhang, J. He, L. He, B. Ma, X. Pan, X. She, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 906–911.
- [322] J. D. Panarese, S. P. Waters, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5086–5088.
- [323] P. Müller, B. Siegfried, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 987–994.
- [324] C. Peschko, C. Winklhofer, W. Steglich, *Chem. – Eur. J.* **2000**, *6*, 1147–1152.
- [325] H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 71–72.
- [326] M. Honda, H. Morita, I. Nagakura, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8932–8936.
- [327] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed., Pergamon, New York, **1988**.
- [328] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [329] A. Covarrubias-Zúñiga, L. A. Maldonado, E. Ríos-Barrios, A. González-Lucas, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3461–3469.
- [330] F. Eiden, P. Meins, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1972**, *305*, 124–134.
- [331] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293–294.
- [332] C. H. Burgos, E. Canales, K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8044–8049.
- [333] K. Ichinose, Y. Ebizuka, U. Sankawa, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 192–196.
- [334] D. J. Hart, W. P. Hong, L. Y. Hsu, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4665–4673.
- [335] J. R. Malpass, D. A. Hemmings, A. L. Wallis, S. R. Fletcher, S. Patel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1044–1050.
- [336] D. Imbri, J. Tauber, T. Opatz, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 15080–15083.
- [337] W. Zhang, M. L. Go, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 841–850.
- [338] A. S. Khartulyari, M. Kapur, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5833–5836.
- [339] H. Tokuyama, K. Okano, H. Fujiwara, T. Noji, T. Fukuyama, *Chem. – Asian J.* **2011**, *6*, 560–572.
- [340] J. C. Anderson, B. P. McDermott, E. J. Griffin, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8747–8767.
- [341] D. A. Evans, V. J. Cee, T. E. Smith, D. M. Fitch, P. S. Cho, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2533–2536.
- [342] L. Belykh, N. Skripov, L. Belonogova, V. Umanets, T. Stepanova, F. Schmidt, *Kinet. Catal.* **2011**, *52*, 702–710.
- [343] W. F. Bailey, M. W. Carson, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9960–9967.
- [344] J. L. M. van Nunen, B. F. B. Folmer, R. J. M. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 283–291.
- [345] F. Dettner, A. Hänchen, D. Schols, L. Toti, A. Nußer, R. D. Süßmuth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1856–1861.
- [346] A. Takle, P. Kociński, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4503–4516.
- [347] M. Naruto, K. Ohno, N. Naruse, H. Takeuchi, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 251–254.
- [348] R. S. Lankalapalli, J. T. Eckelkamp, D. Sircar, D. A. Ford, P. V. Subbaiah, R. Bittman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2784–2787.
- [349] J. Liu, K. Xu, J. He, L. Zhang, X. Pan, X. She, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5063–5066.
- [350] V. Rawat, P. V. Chouthaiwale, G. Suryavanshi, A. Sudalai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2173–2177.
- [351] S. E. Denmark, T. Kobayashi, C. S. Regens, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4745–4759.

- [352] G. Alvernhe, A. Laurent, K. Touhami, R. Bartnik, G. Mloston, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *29*, 363–384.
- [353] R. Rossi, A. Carpita, P. Cossi, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 143–152.
- [354] T. Boisse, B. Rigo, R. Millet, J.-P. Hénichart, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10511–10520.
- [355] H. J. Bestmann, H. Schulz, *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 27–27.
- [356] T. M. Werkhoven, R. van Nispen, J. Lugtenburg, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2909–2914.
- [357] T. Das, N. Jana, S. Nanda, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2644–2647.
- [358] J. Xie, Y. Ma, D. A. Horne, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5082–5084.
- [359] A. B. Terent'ev, T. T. Vasil'eva, N. A. Kuz'mina, E. I. Mysov, Y. N. Belokon, *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46*, 764–766.
- [360] T. von Werne, T. E. Patten, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7497–7505.
- [361] Y. Shi, K. E. Roth, S. D. Ramgren, S. A. Blum, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18022–18023.

## 8. Spektrenanhang

Auf den folgenden Seiten befinden sich Abbildungen von  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren ausgewählter, unbekannter Verbindungen, die während dieser Arbeit dargestellt wurden.

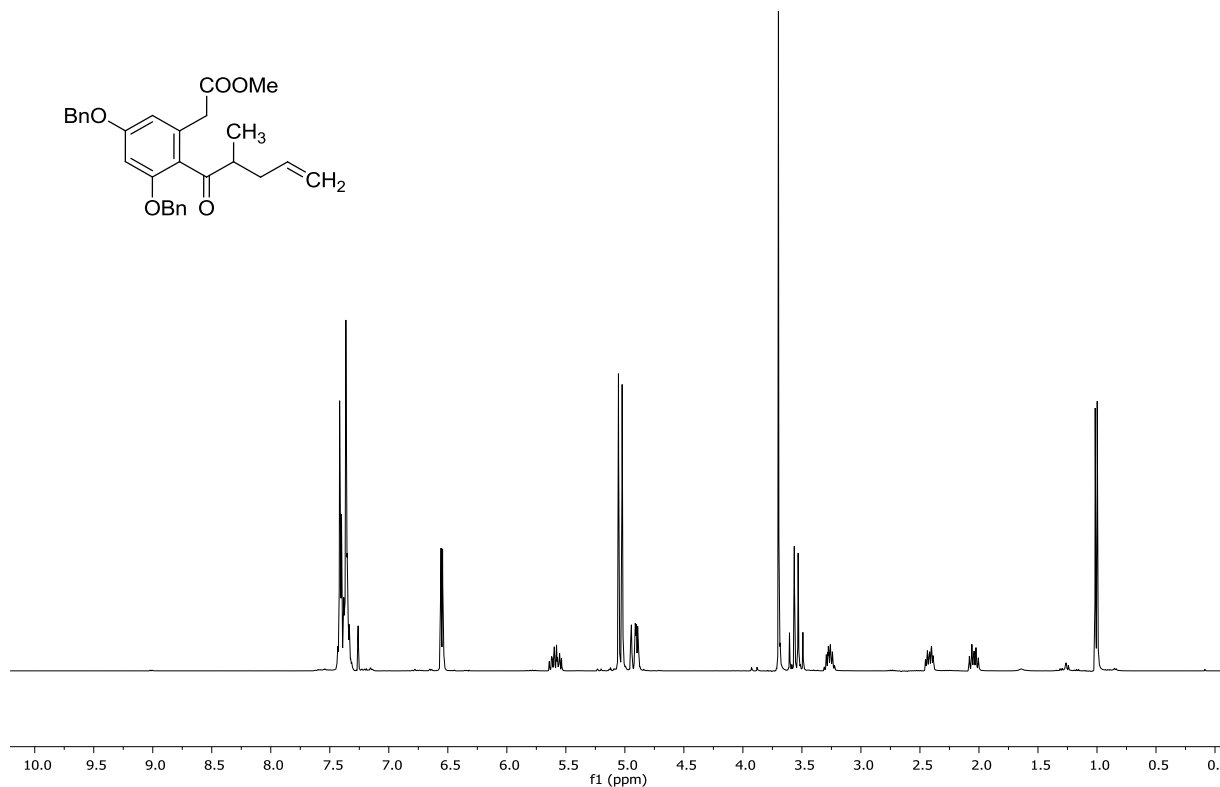


Abbildung 141:  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 74.

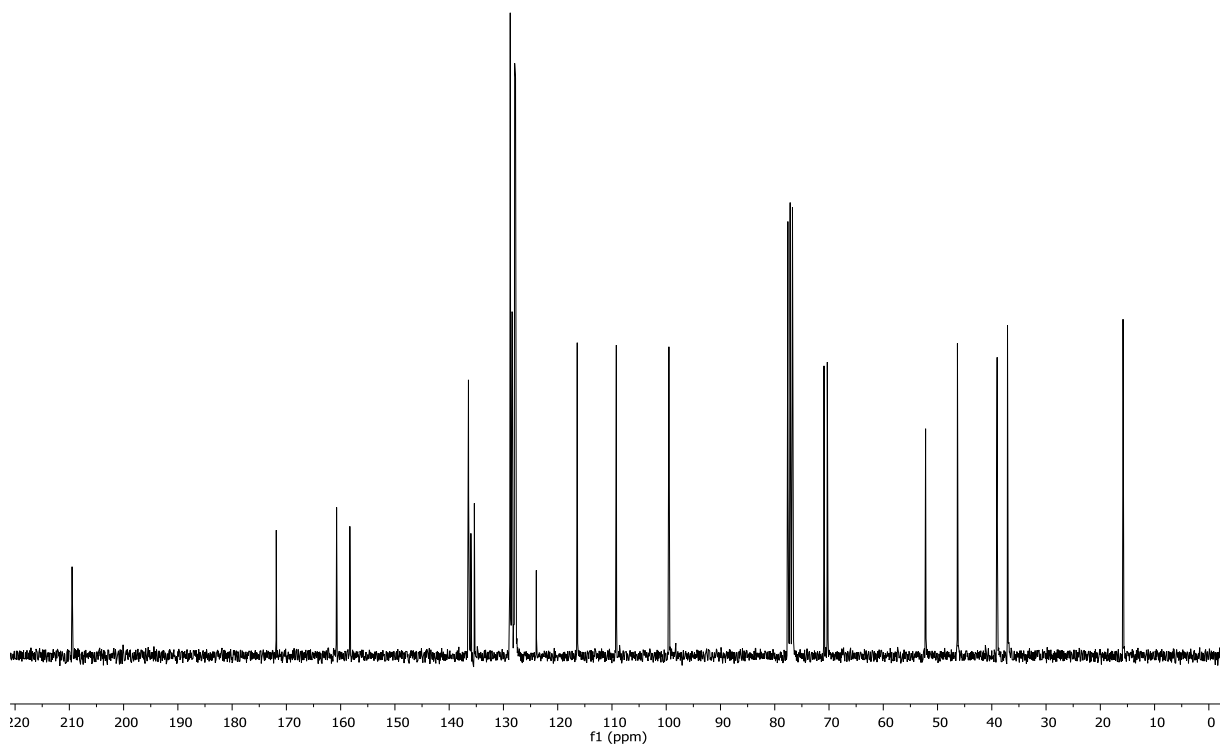


Abbildung 142:  $^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 74.

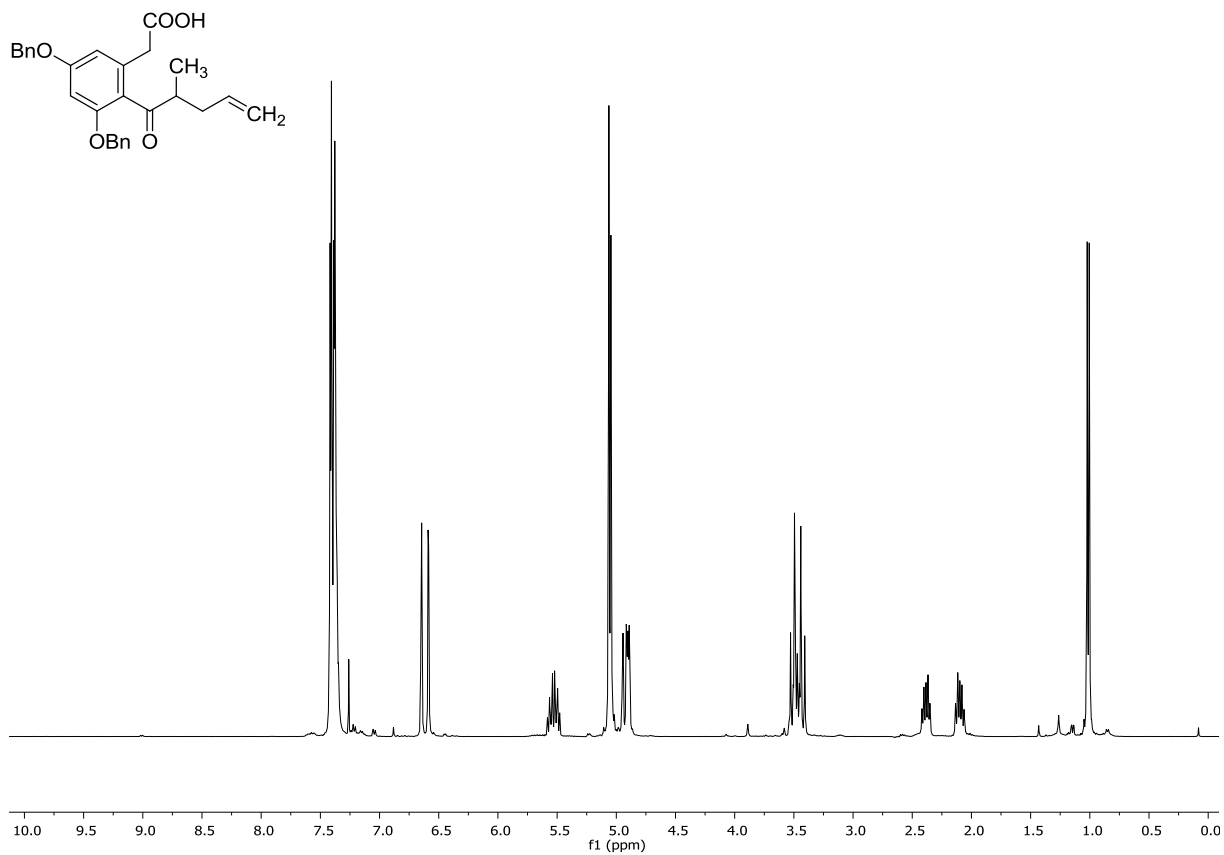


Abbildung 143: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 75.

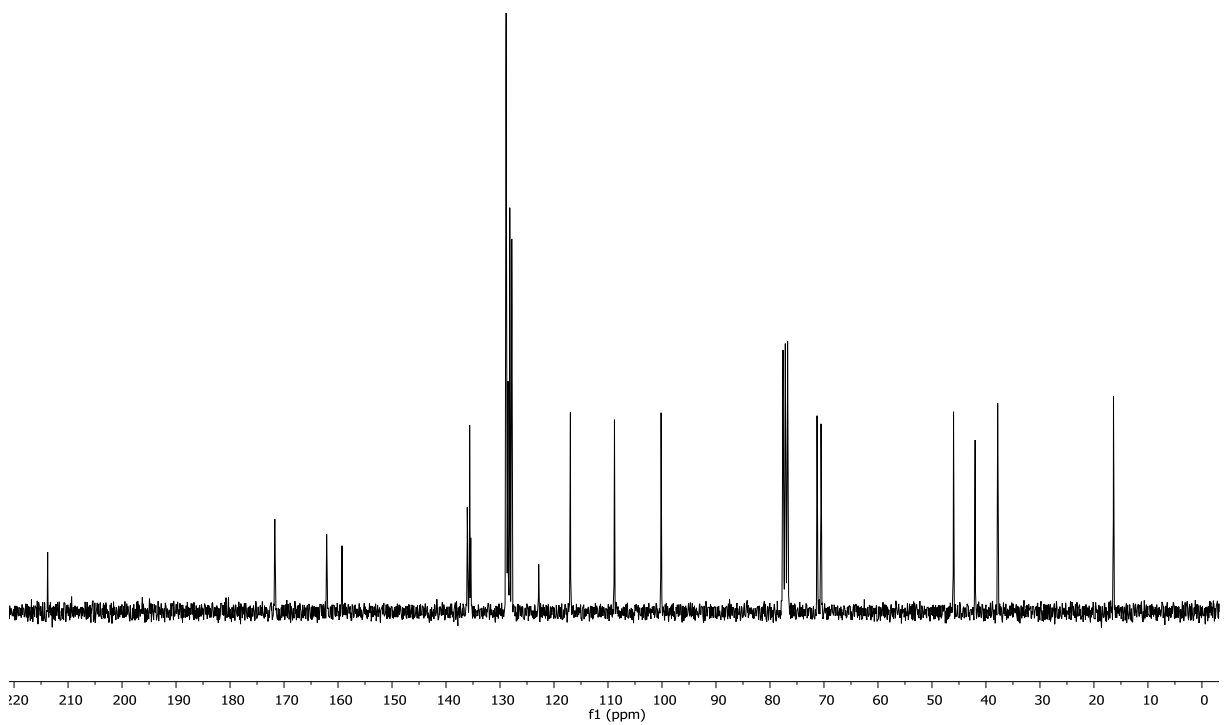


Abbildung 144: <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 75.

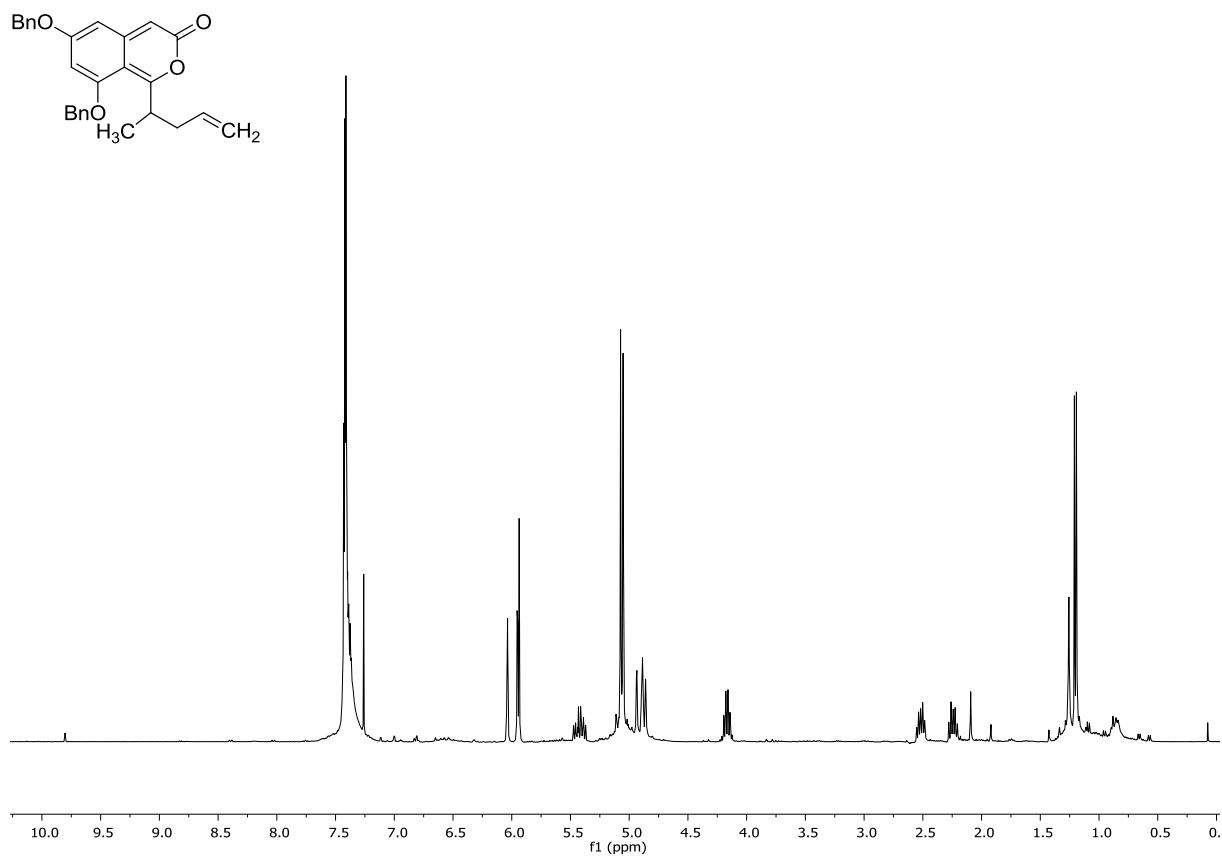


Abbildung 145:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 79.

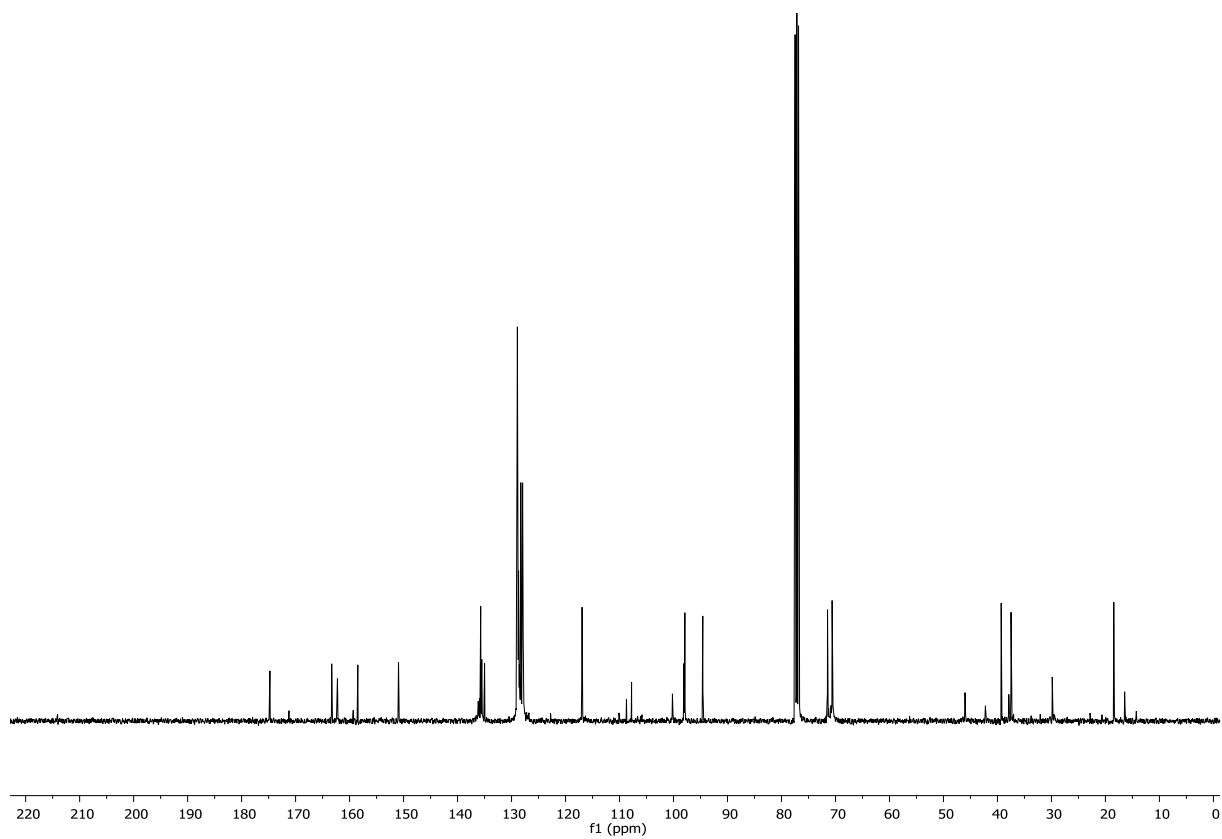


Abbildung 146:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 79.

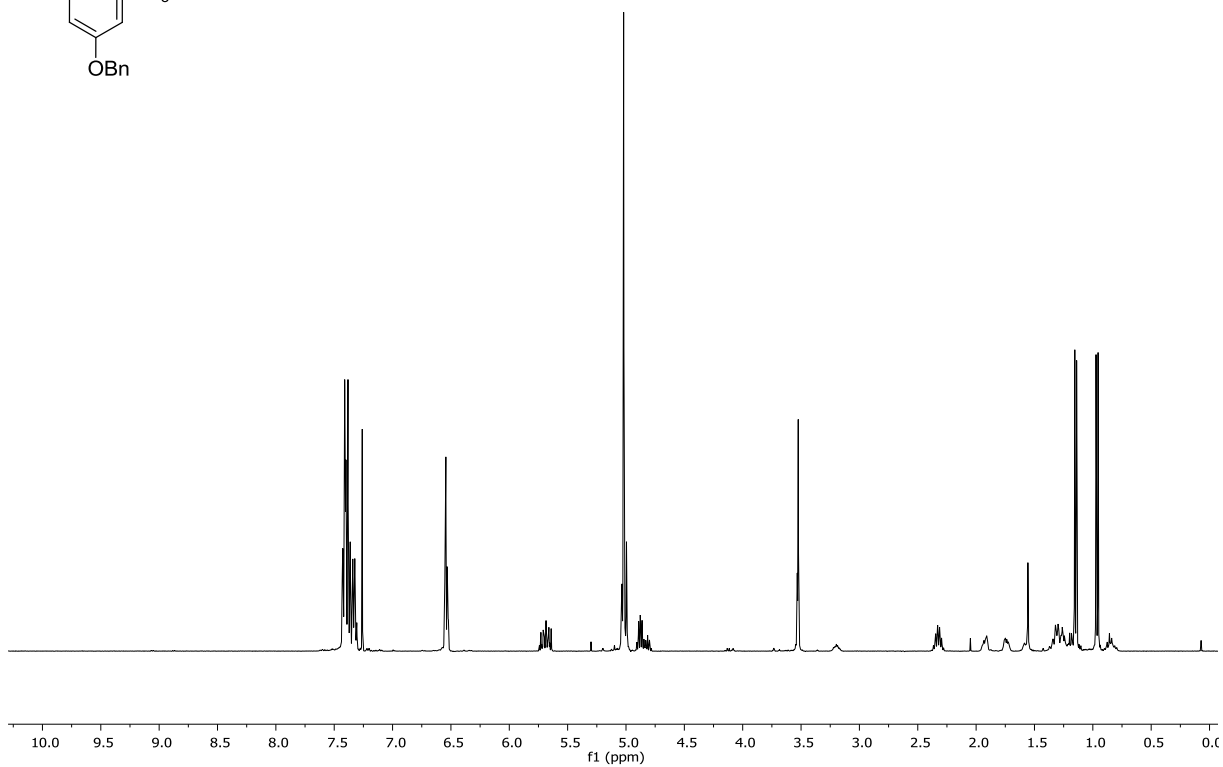
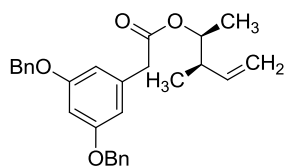


Abbildung 147:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-84.

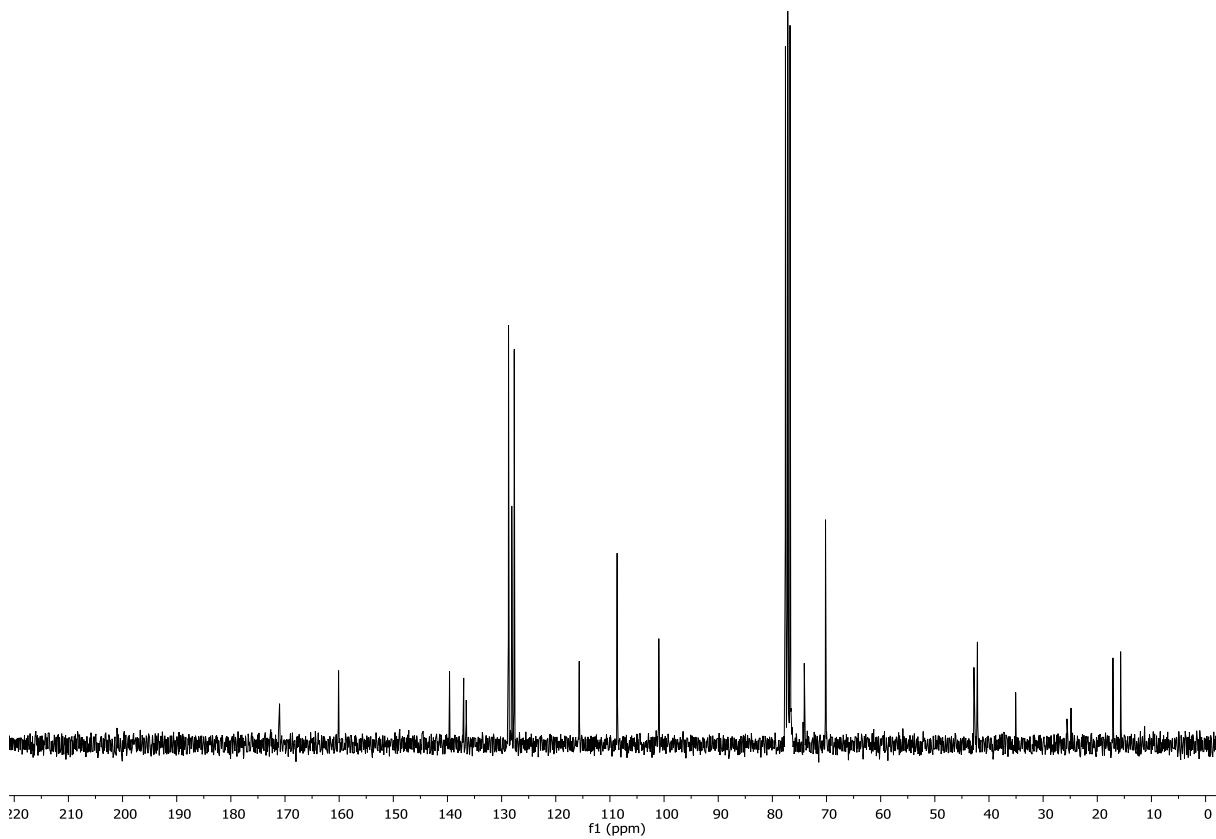


Abbildung 148:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-84.

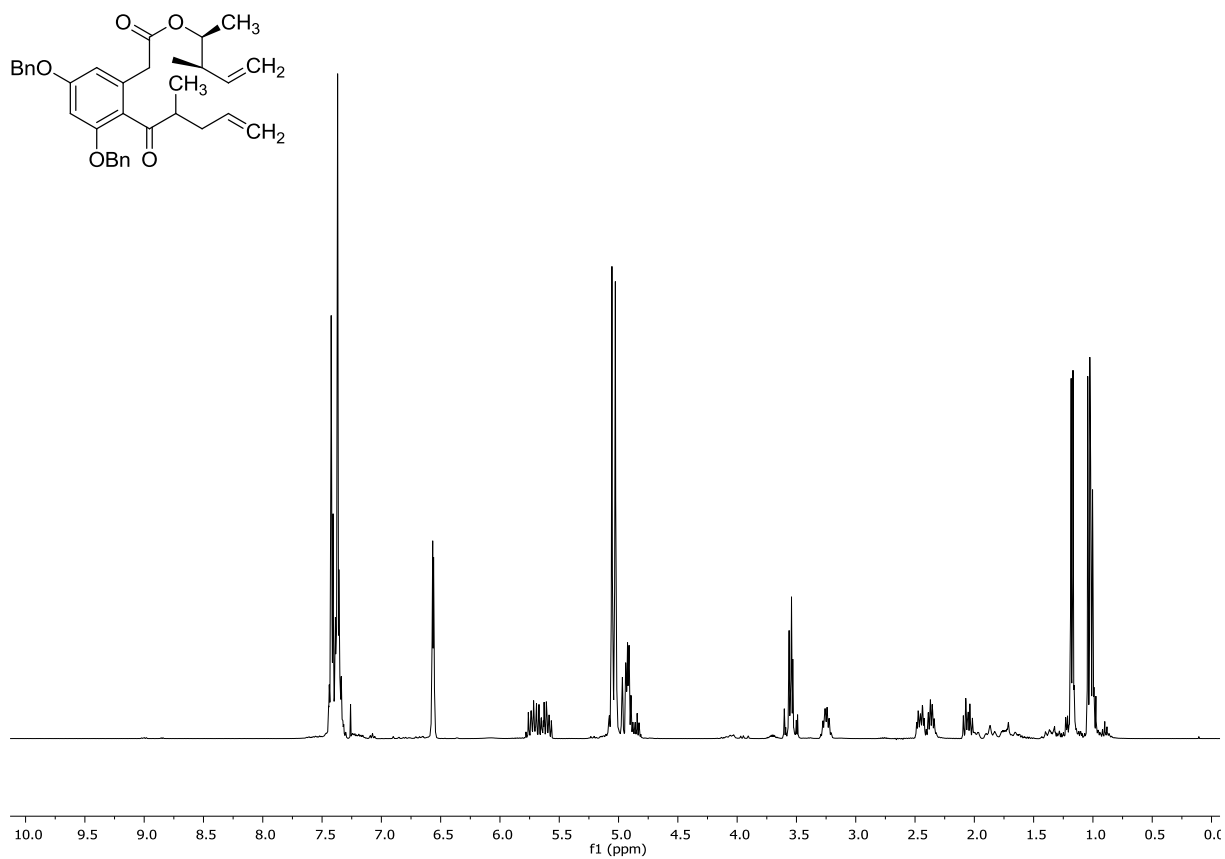


Abbildung 149: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-78.

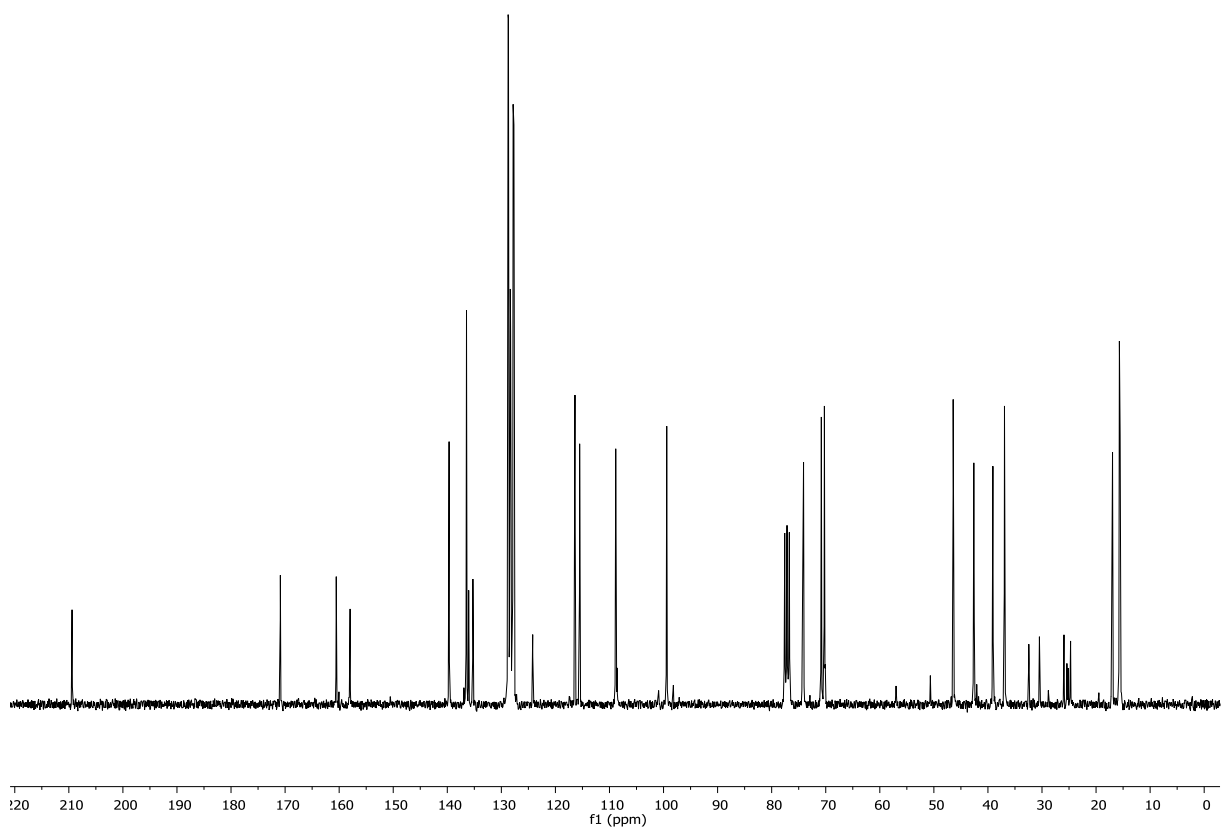


Abbildung 150: <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-78.

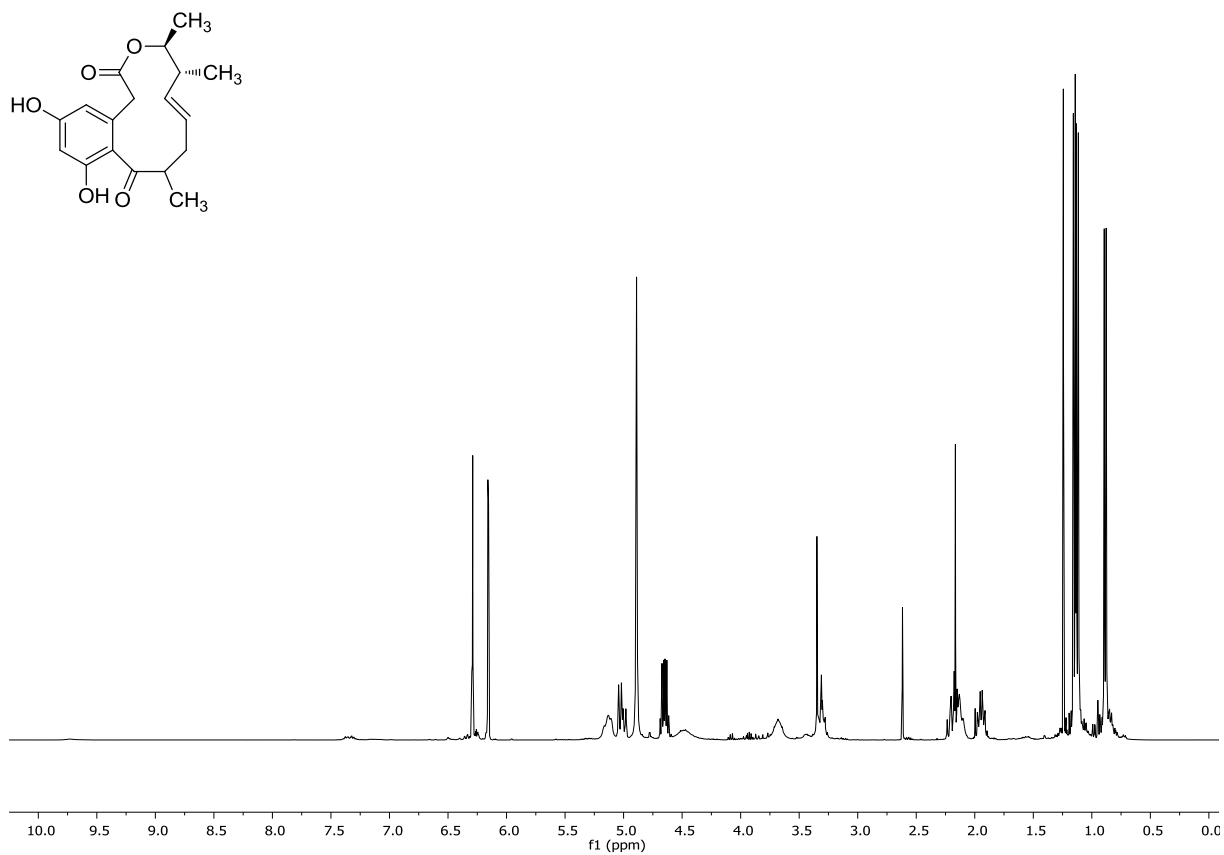


Abbildung 151:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{Methanol-}d_4$ ) von ( $\pm$ )-86.

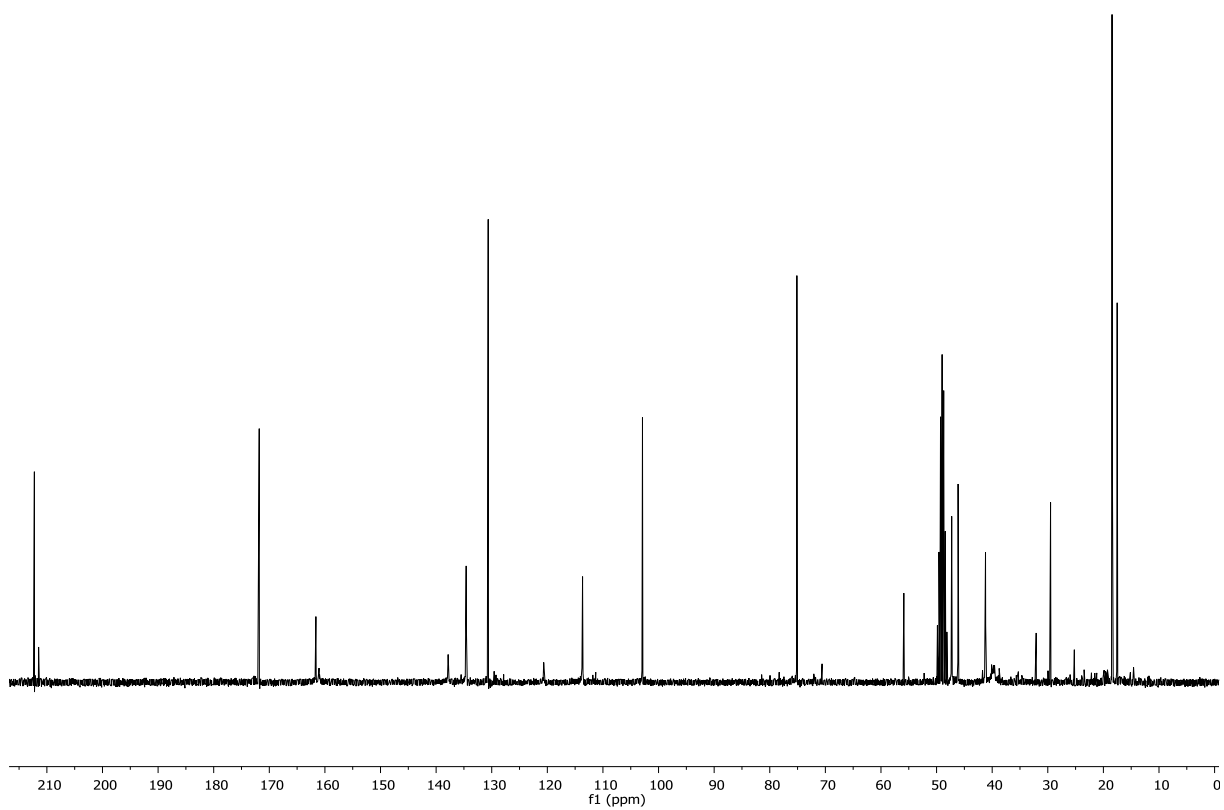


Abbildung 152:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{Methanol-}d_4$ ) von ( $\pm$ )-86.

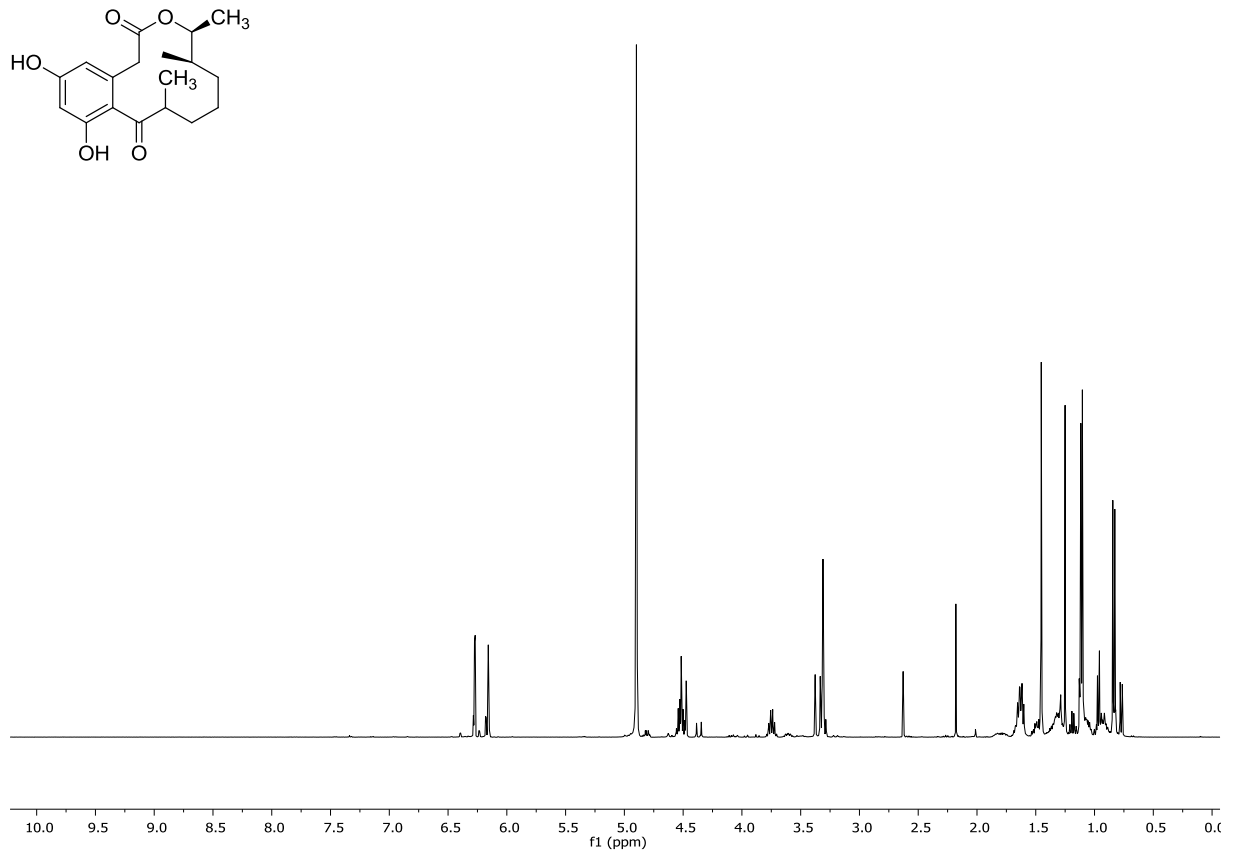


Abbildung 153:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{Methanol-d}_4$ ) von ( $\pm$ )-87, Diastereomerengemisch.

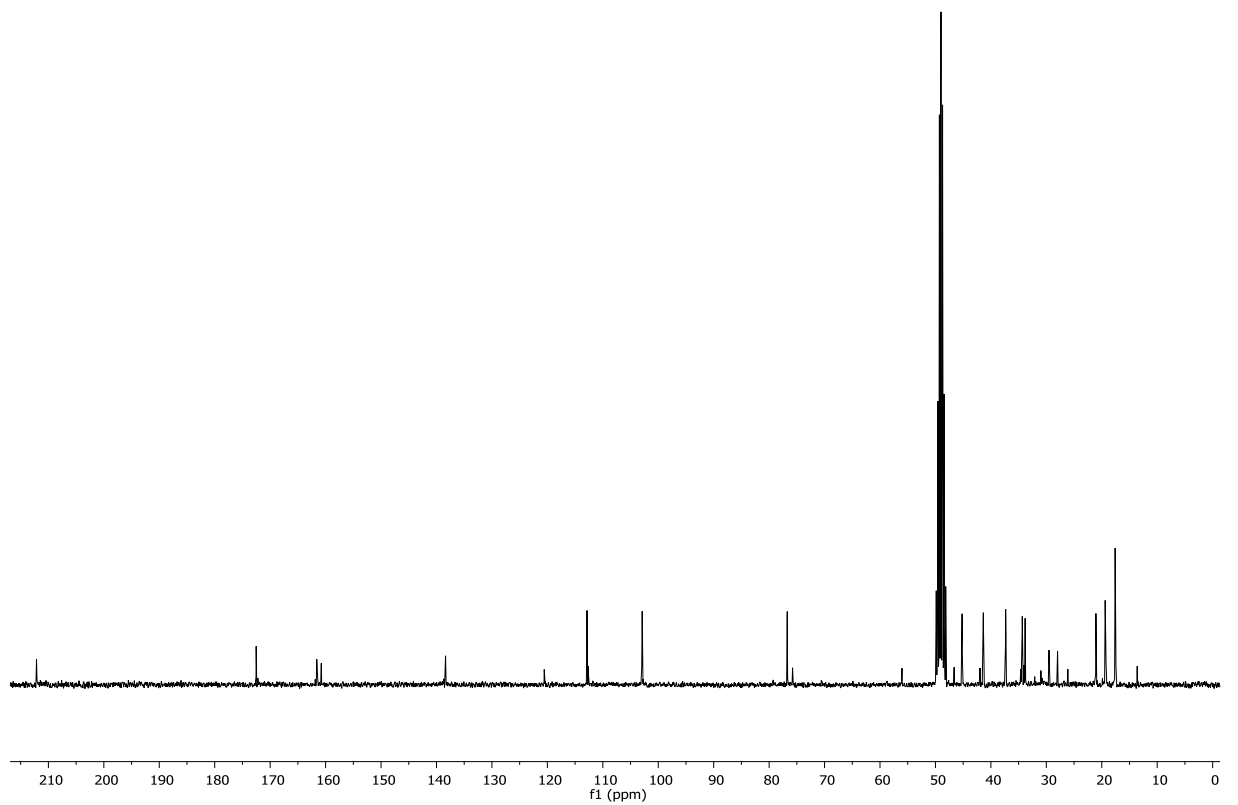


Abbildung 154:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{Methanol-d}_4$ ) von ( $\pm$ )-87, Diastereomerengemisch.

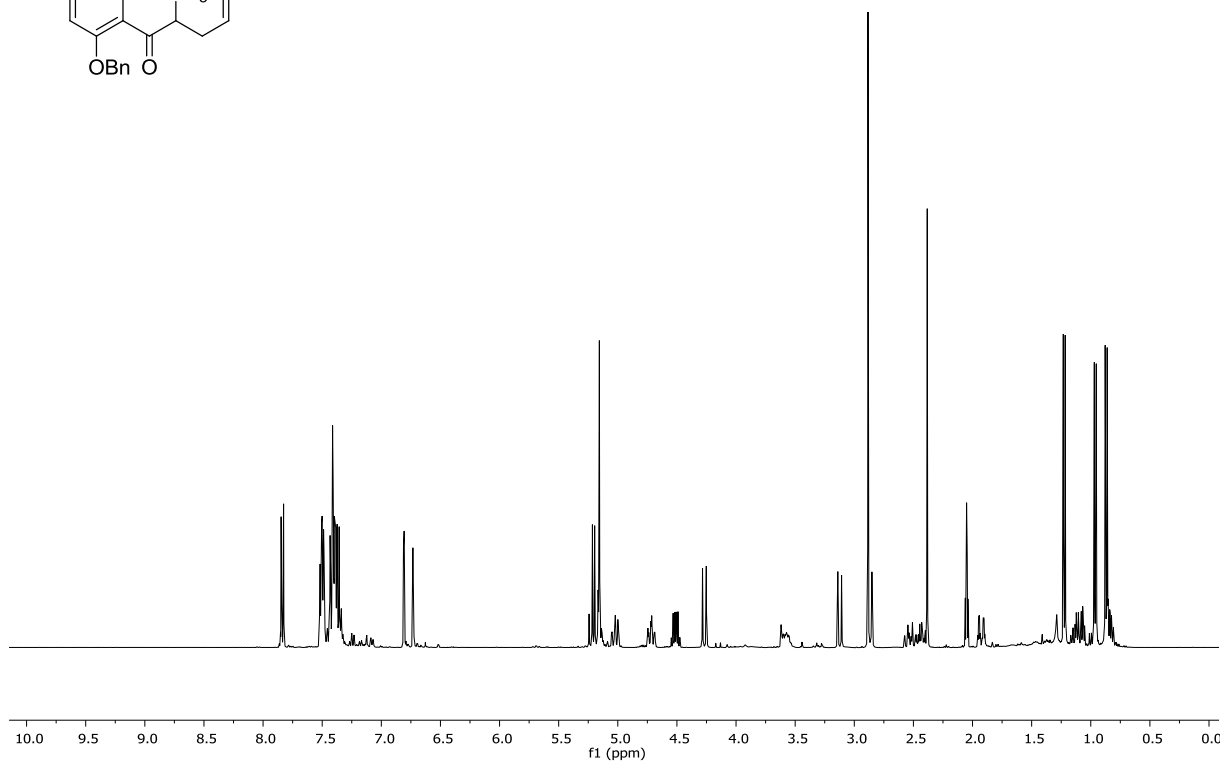
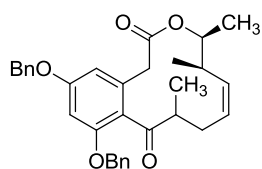


Abbildung 155:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-85.

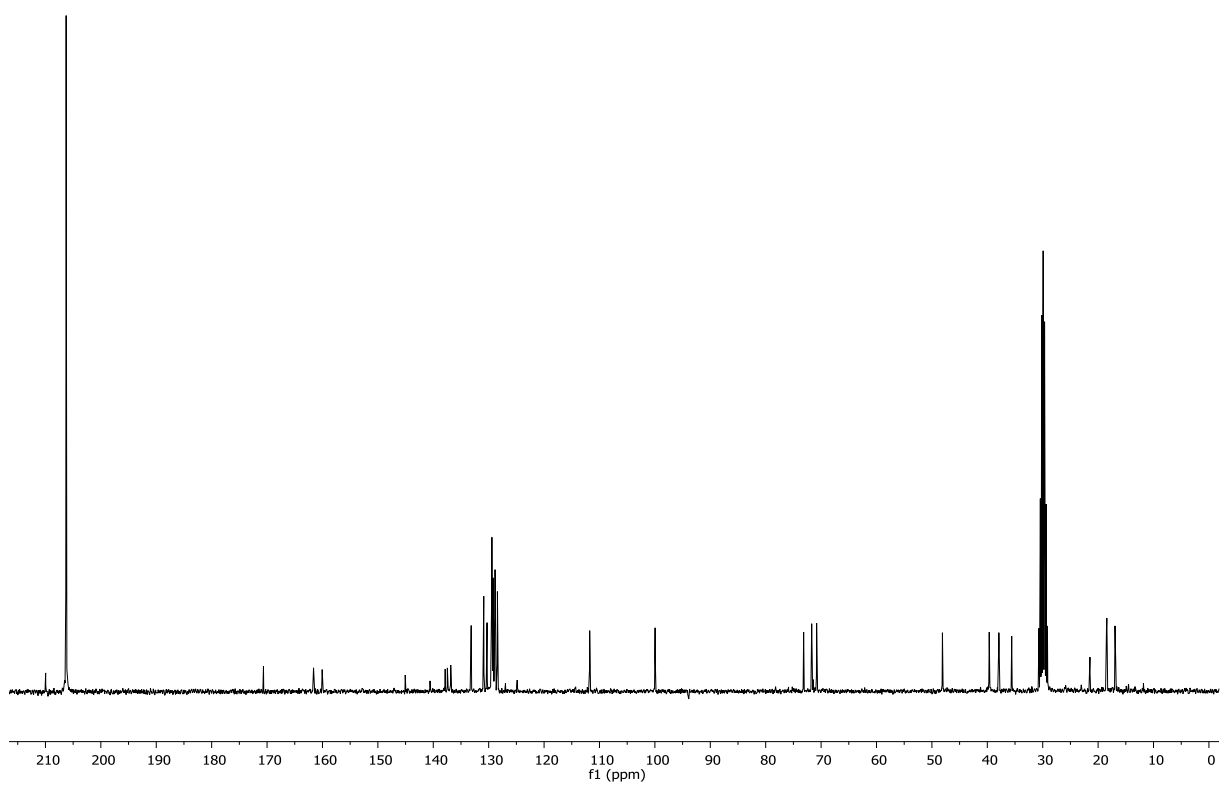


Abbildung 156:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-85.

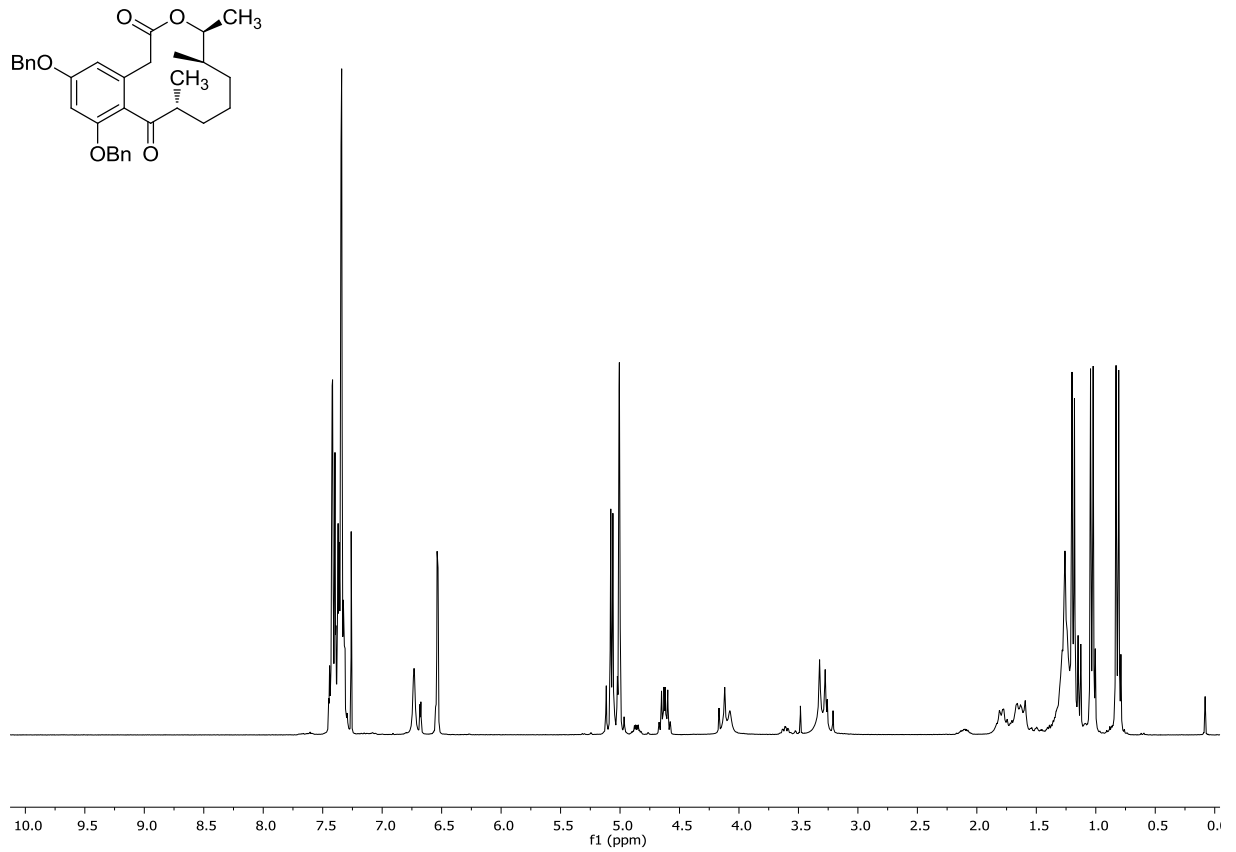


Abbildung 157:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-97, Diastereomer A.

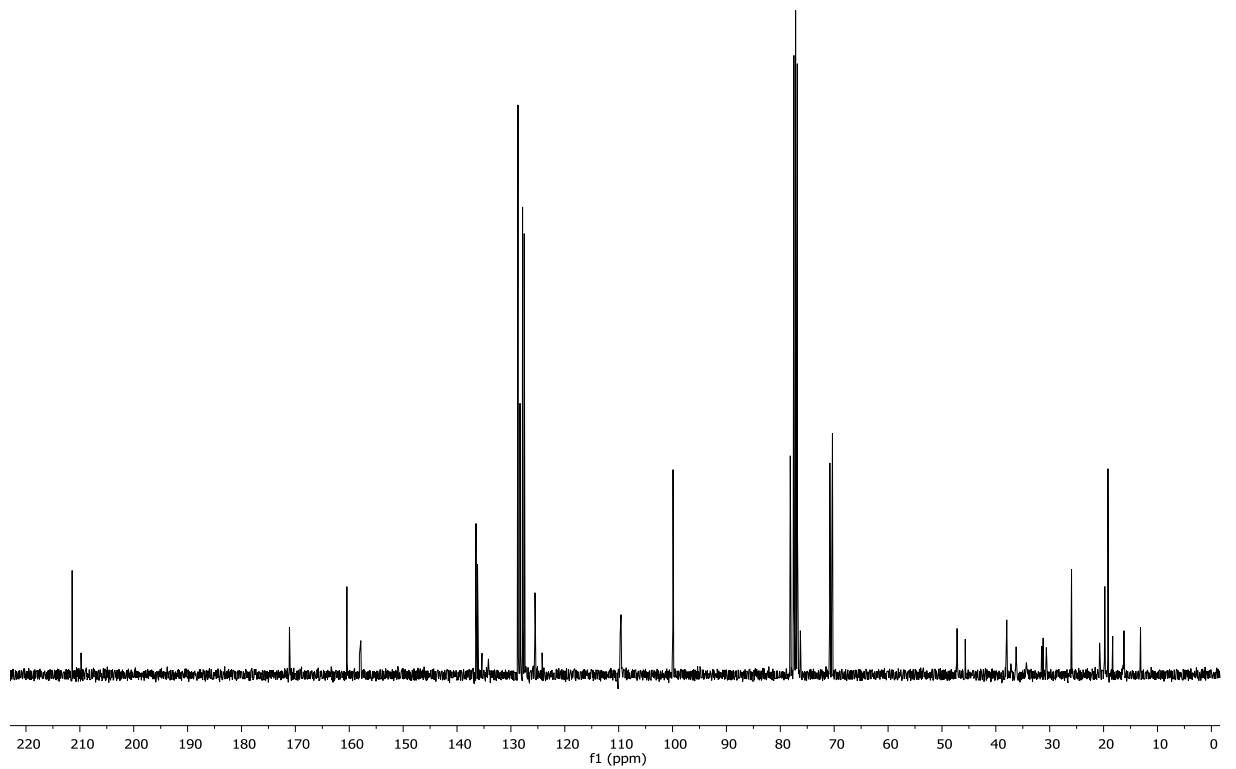


Abbildung 158:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-97, Diastereomer A.

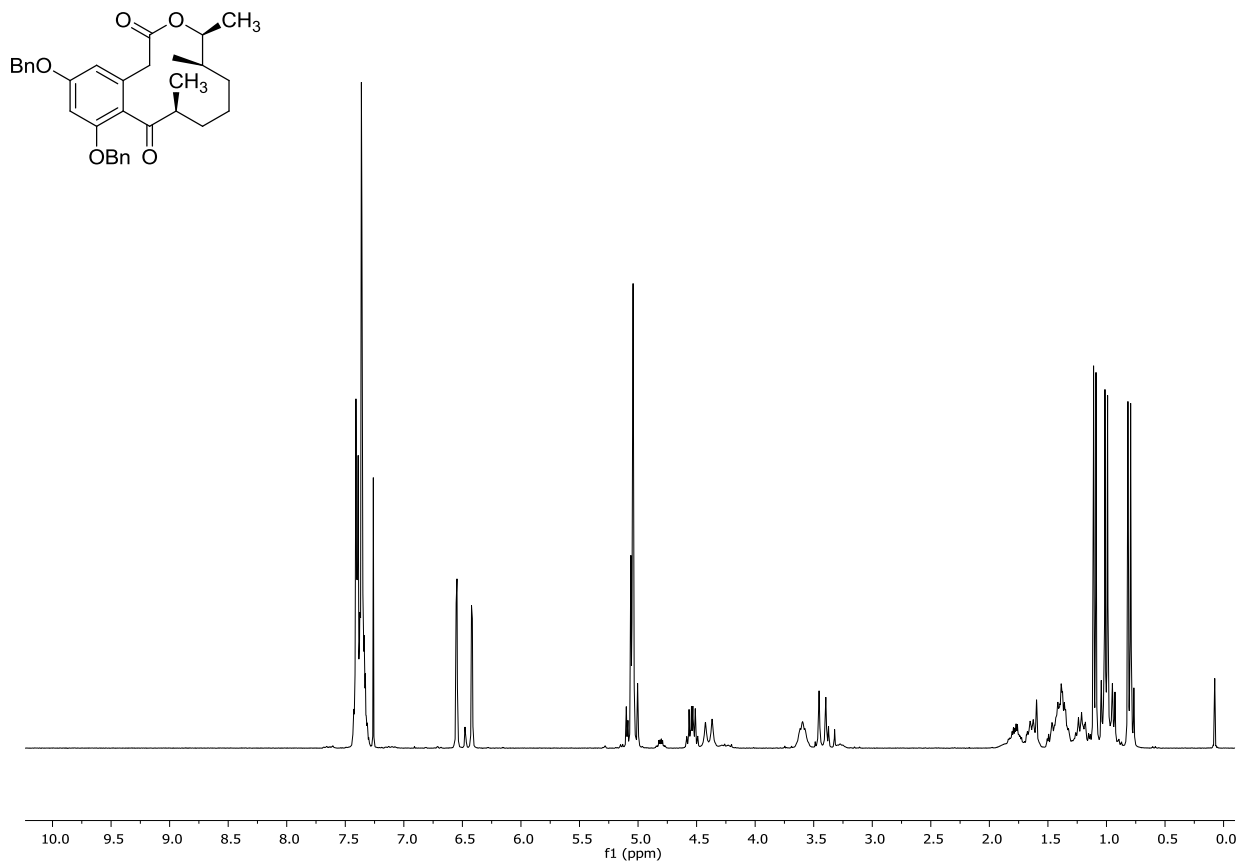


Abbildung 159:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-97, Diastereomer B.

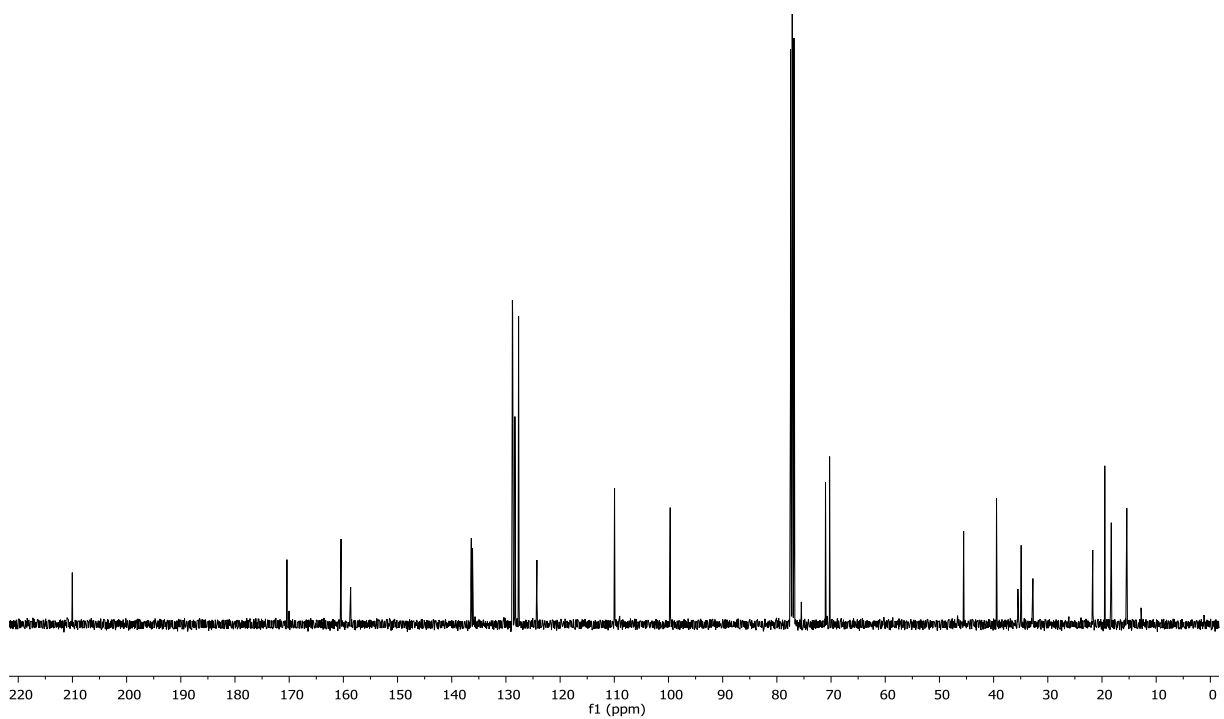


Abbildung 160:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-97, Diastereomer B.

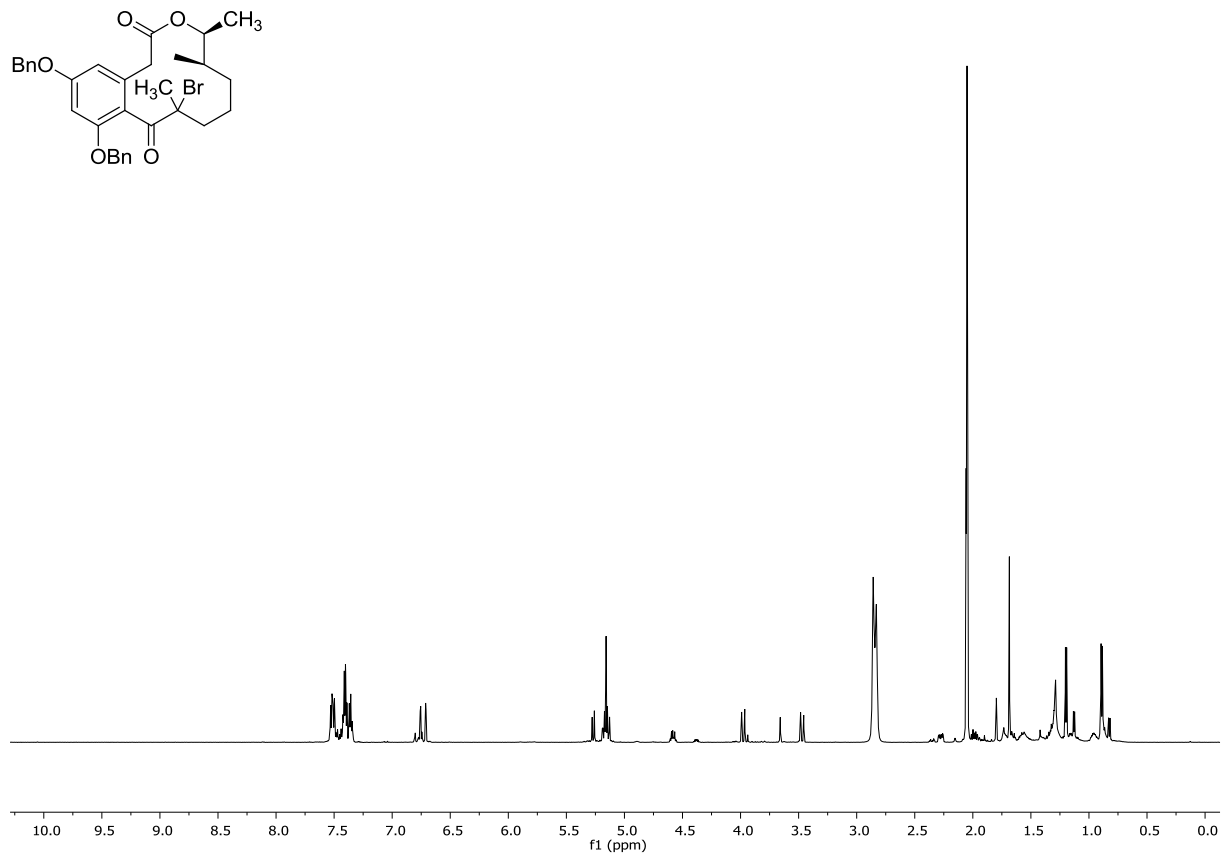


Abbildung 161:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, Aceton- $d_6$ ) von (±)-100.

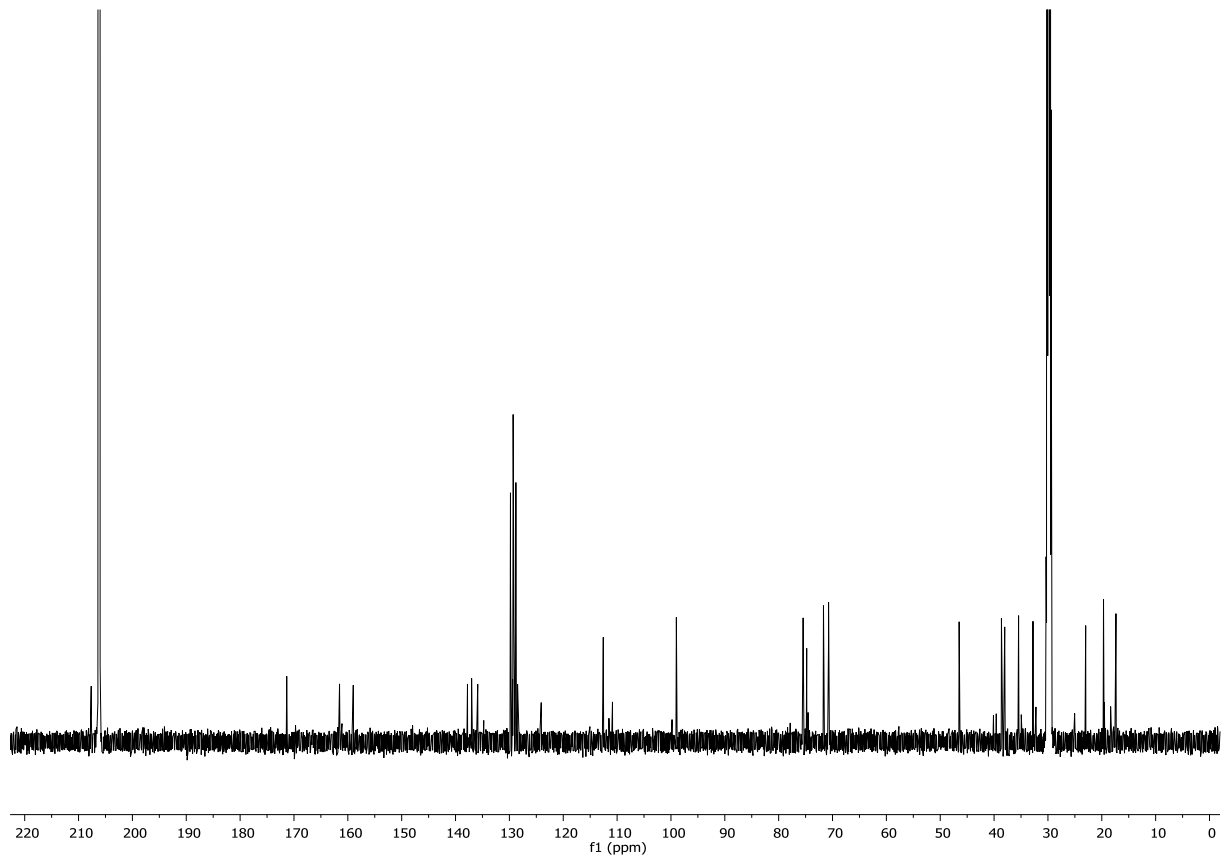


Abbildung 162:  $^{13}\text{C-NMR}$  (150.9 MHz, Aceton- $d_6$ ) von (±)-100.

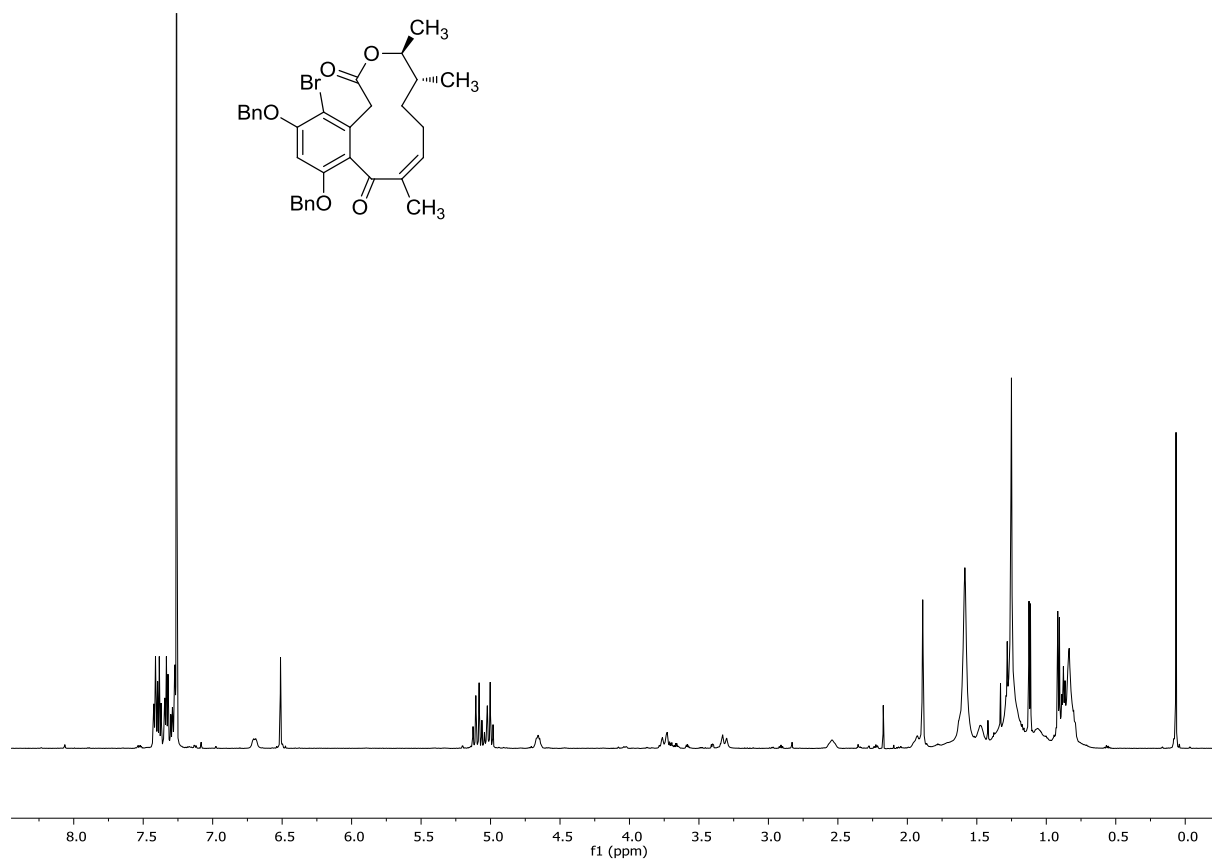


Abbildung 163:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von  $(\pm)$ -101.

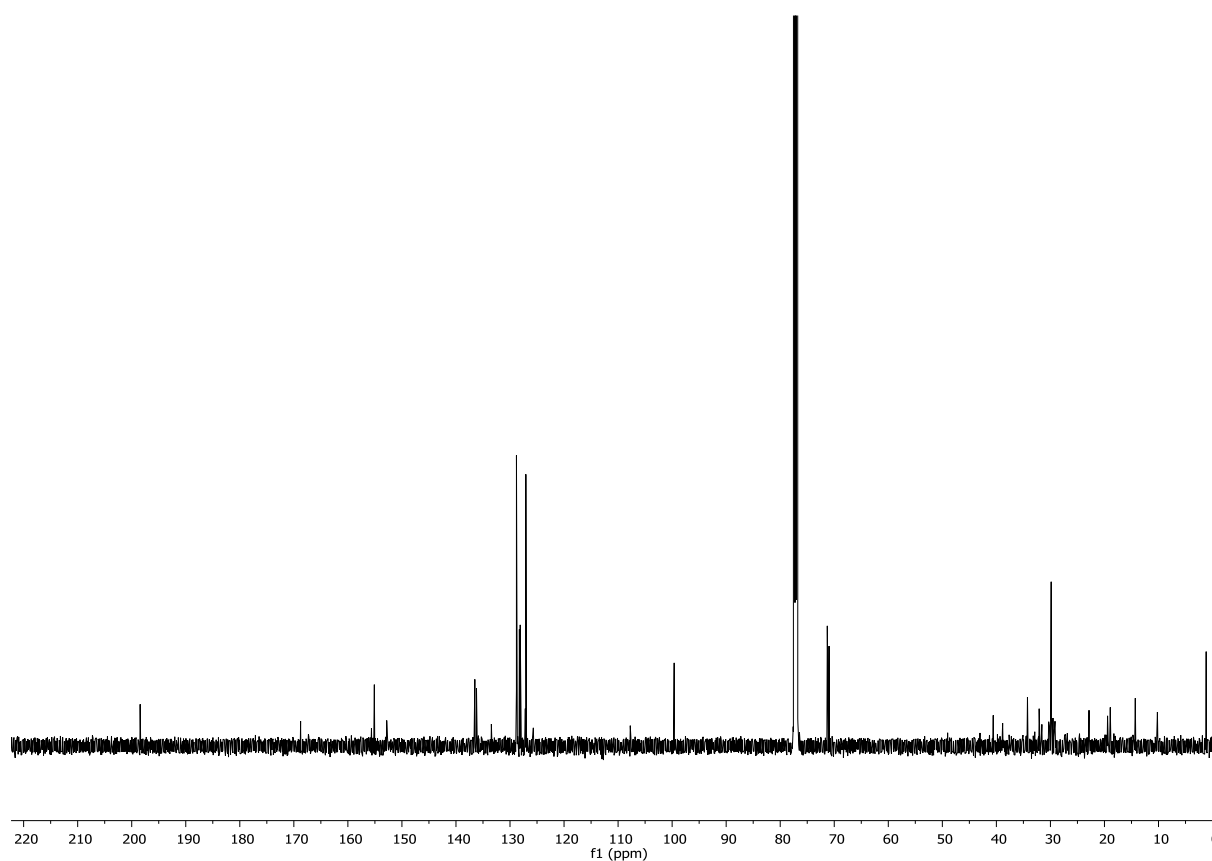


Abbildung 164:  $^{13}\text{C-NMR}$  (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von  $(\pm)$ -101.

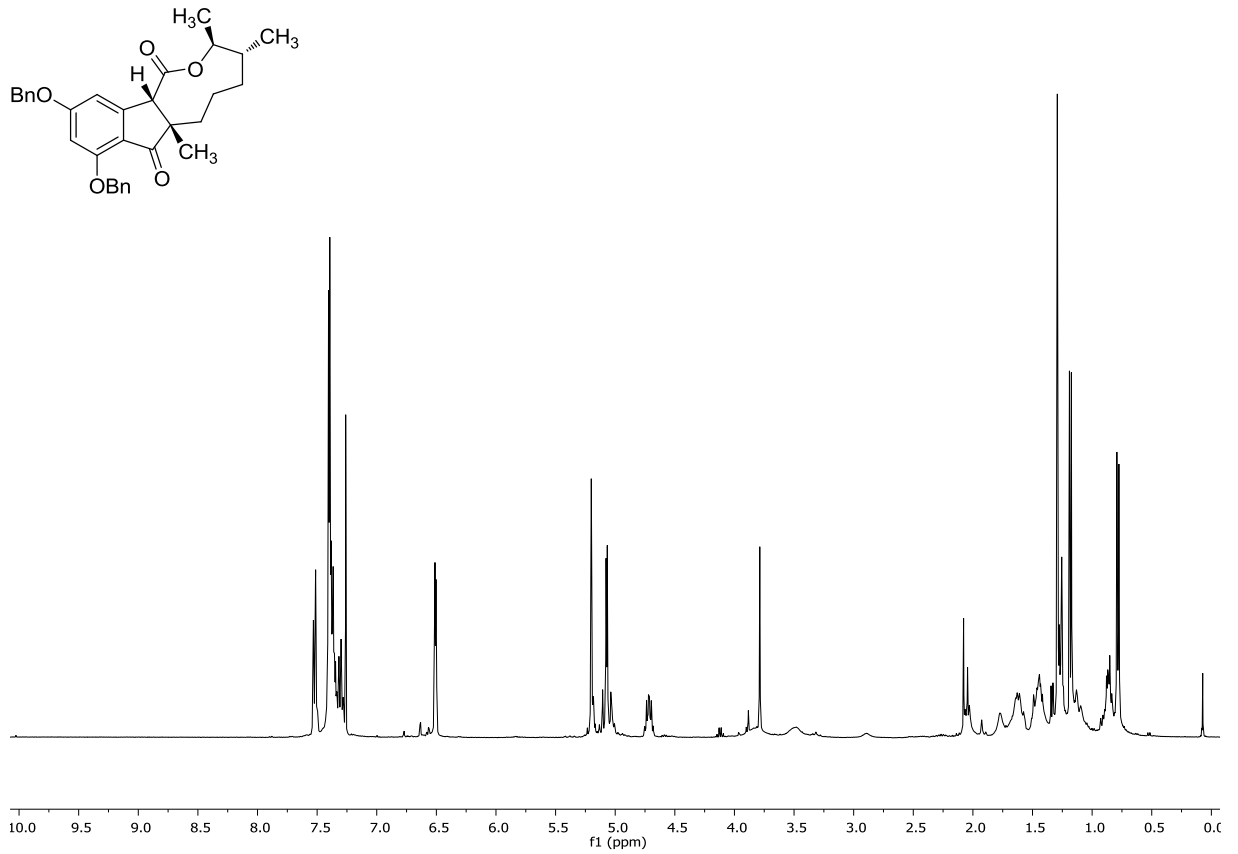


Abbildung 165: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-103.

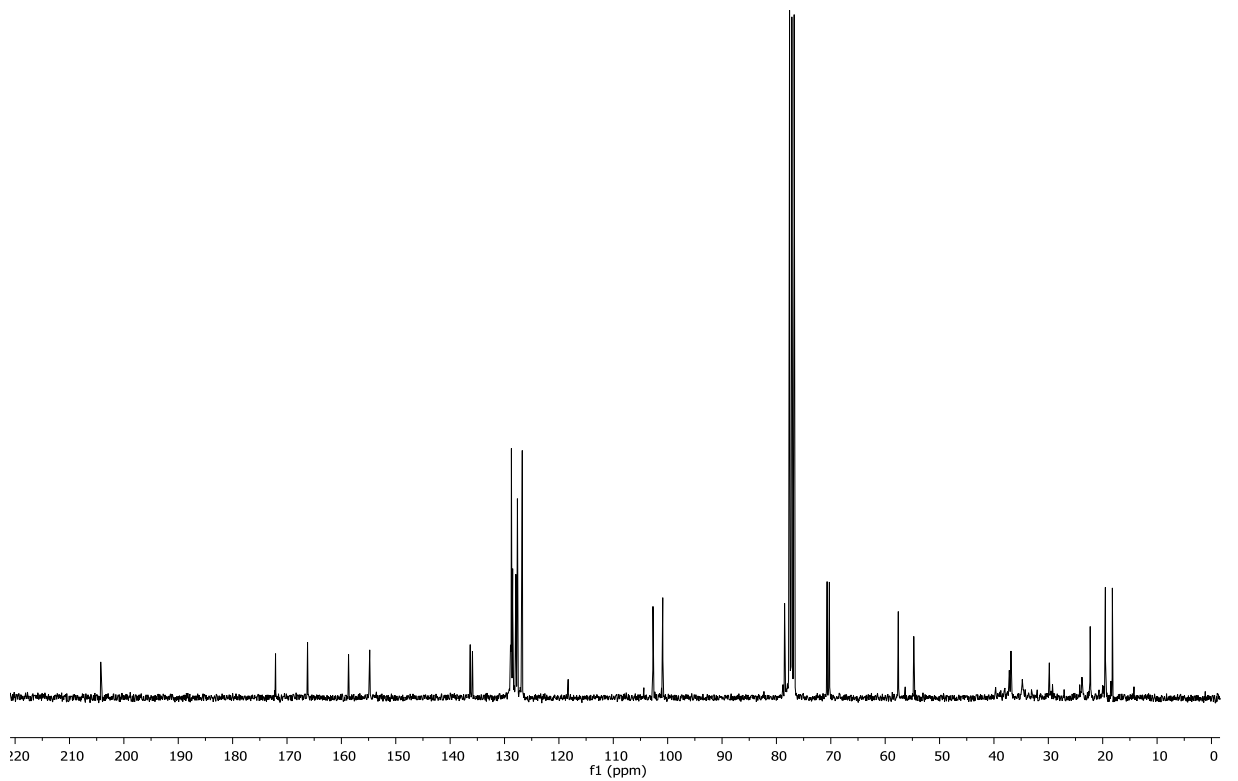


Abbildung 166: <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-103.

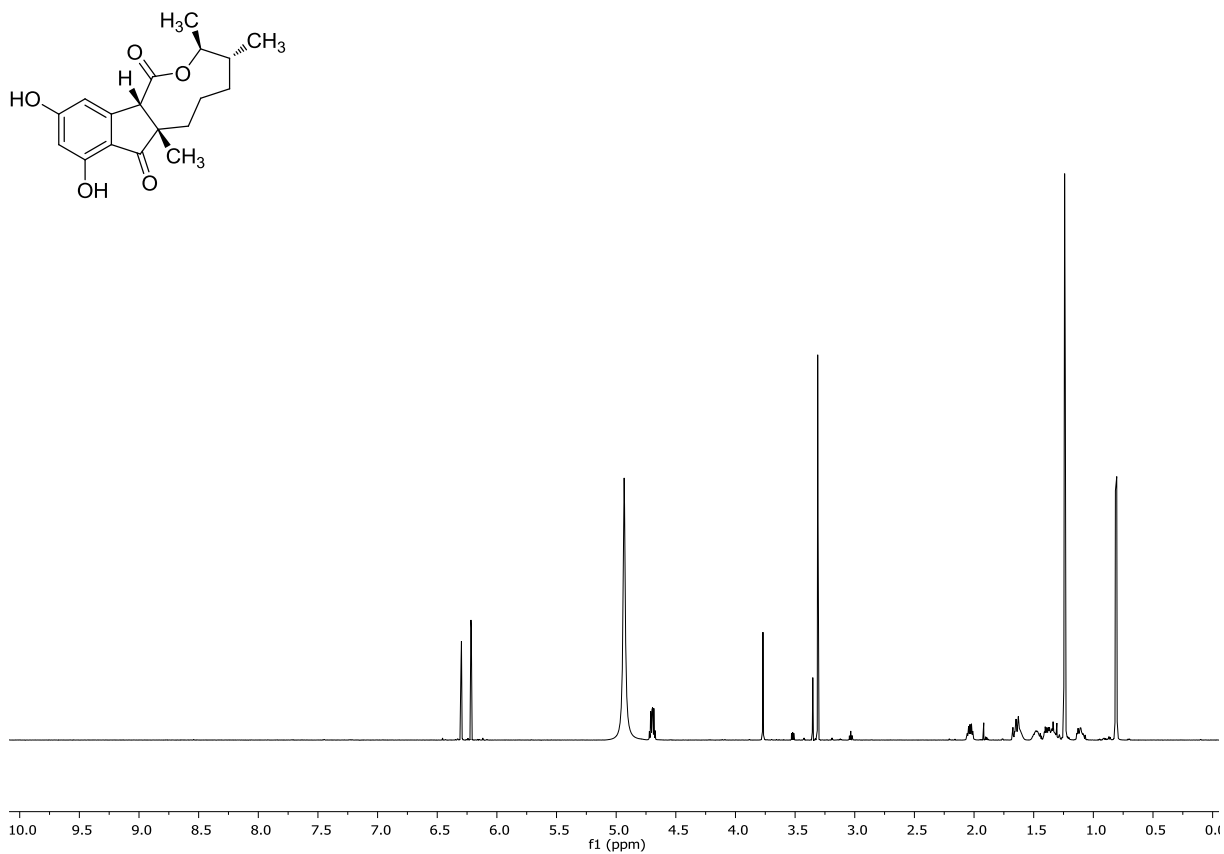


Abbildung 167:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{Methanol-d}_4$ ) von ( $\pm$ )-104.

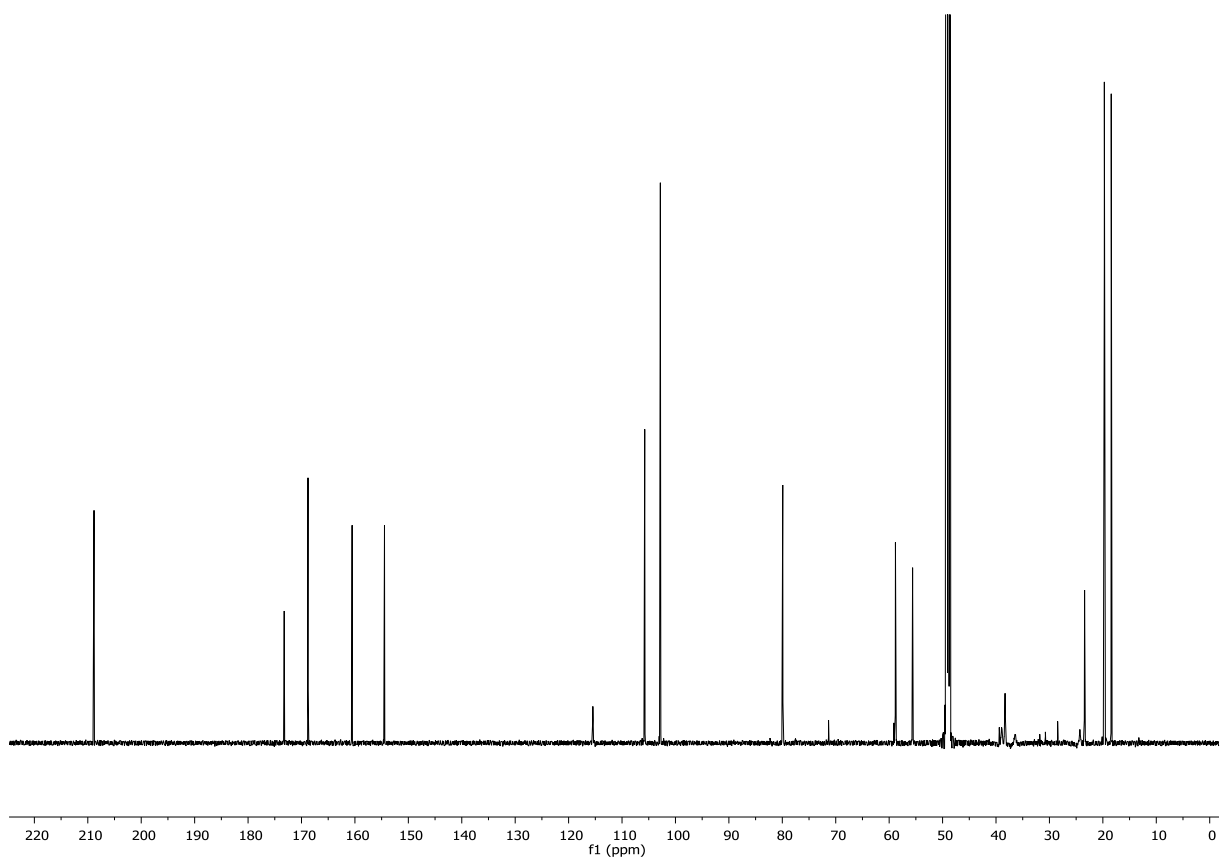


Abbildung 168:  $^{13}\text{C-NMR}$  (150.9 MHz,  $\text{Methanol-d}_4$ ) von ( $\pm$ )-104.

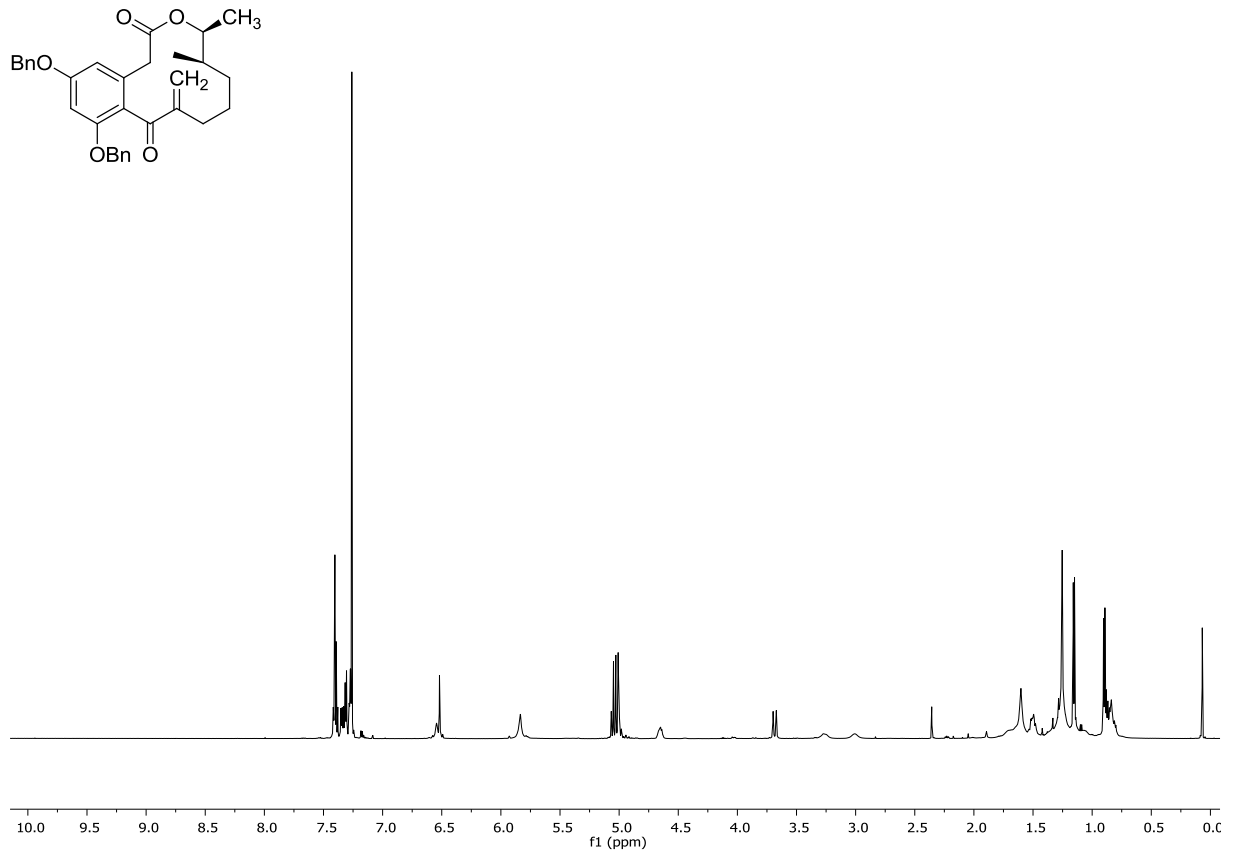


Abbildung 169: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-110.

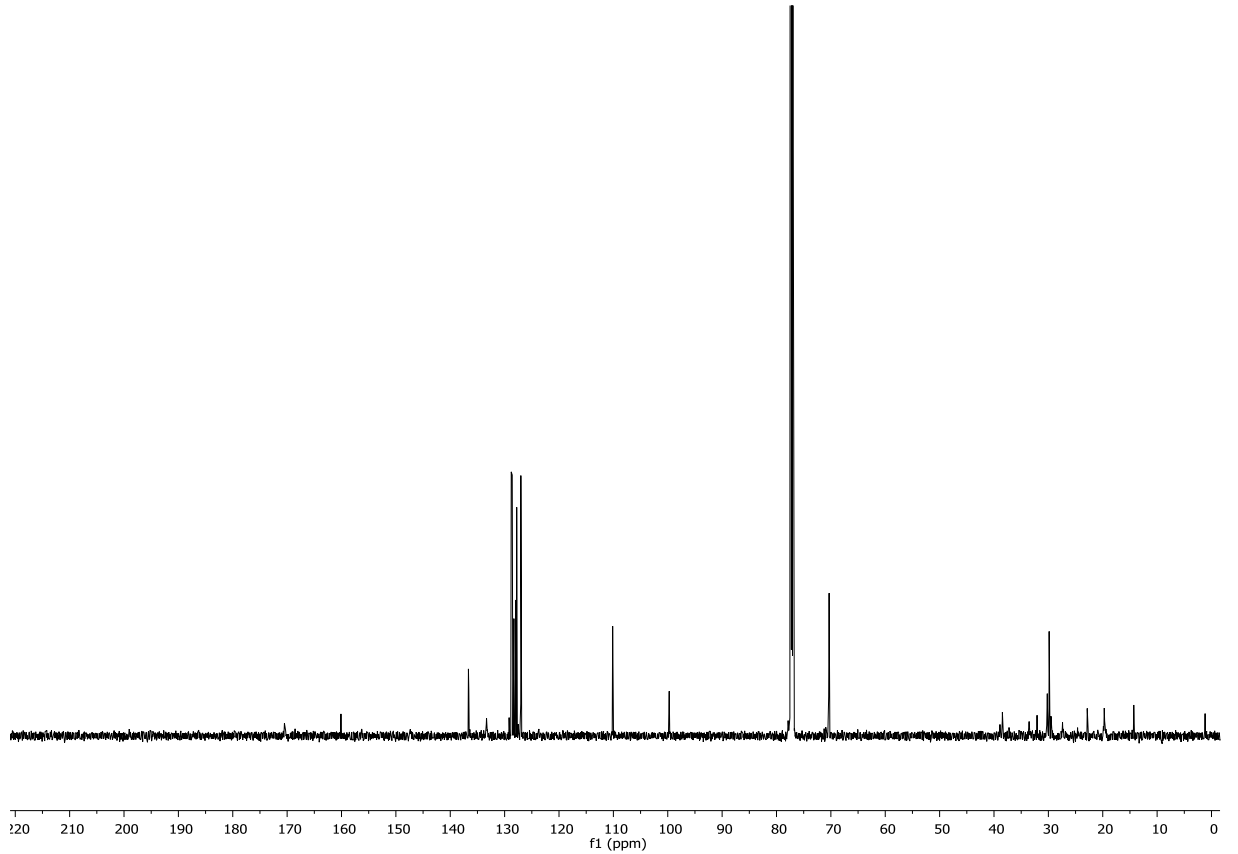


Abbildung 170: <sup>13</sup>C-NMR (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-110.

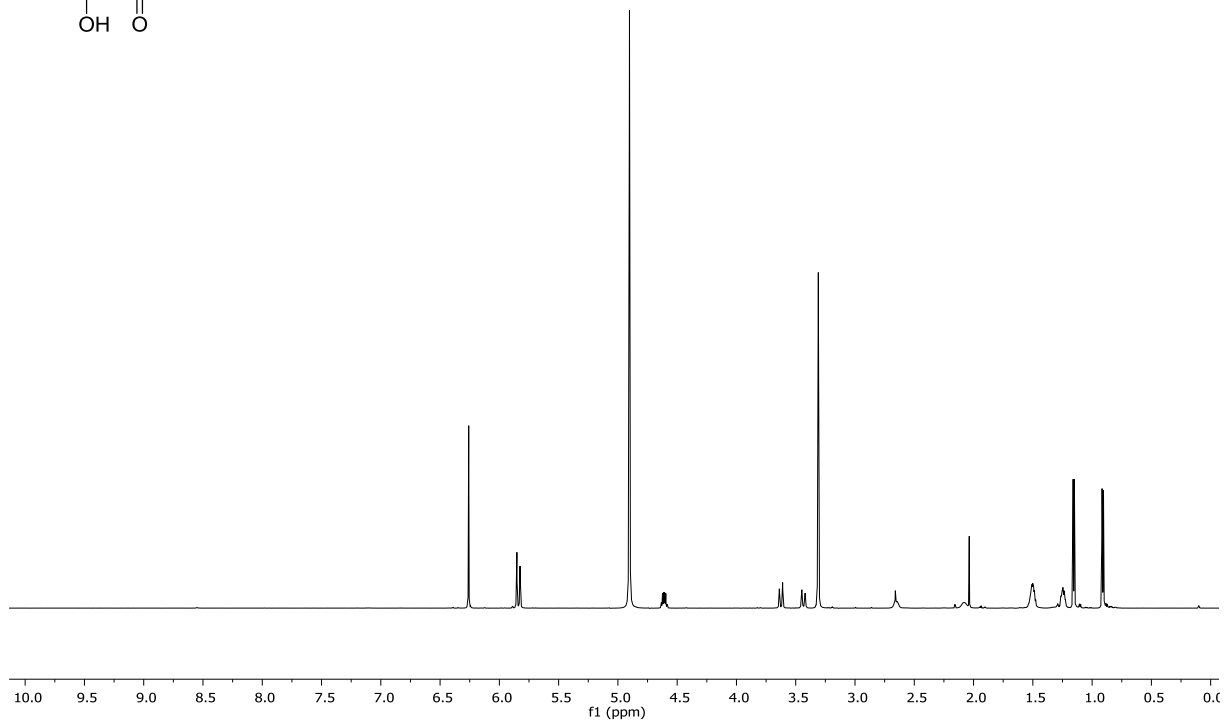
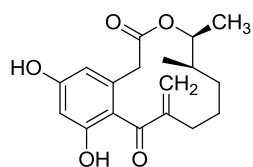


Abbildung 171: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) von (±)-111.

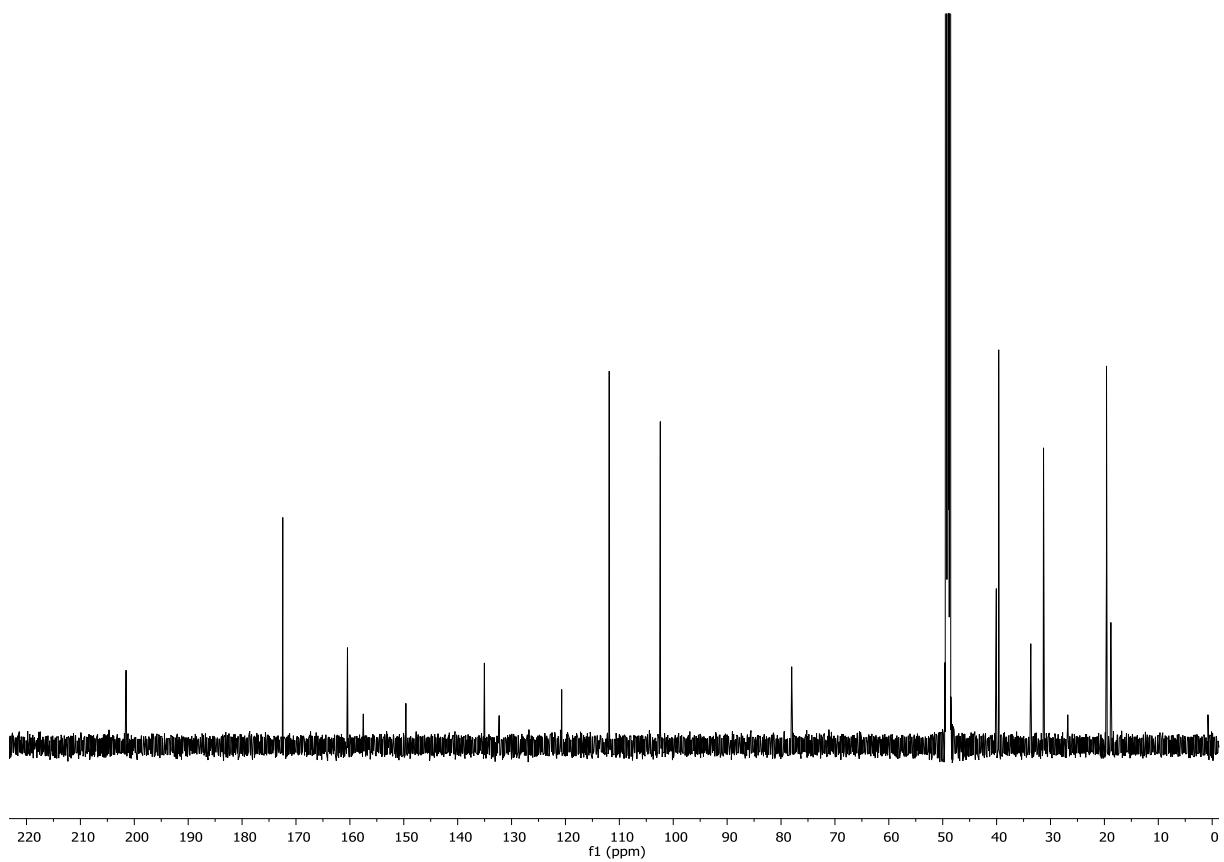


Abbildung 172: <sup>13</sup>C-NMR (150.9 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) von (±)-111.

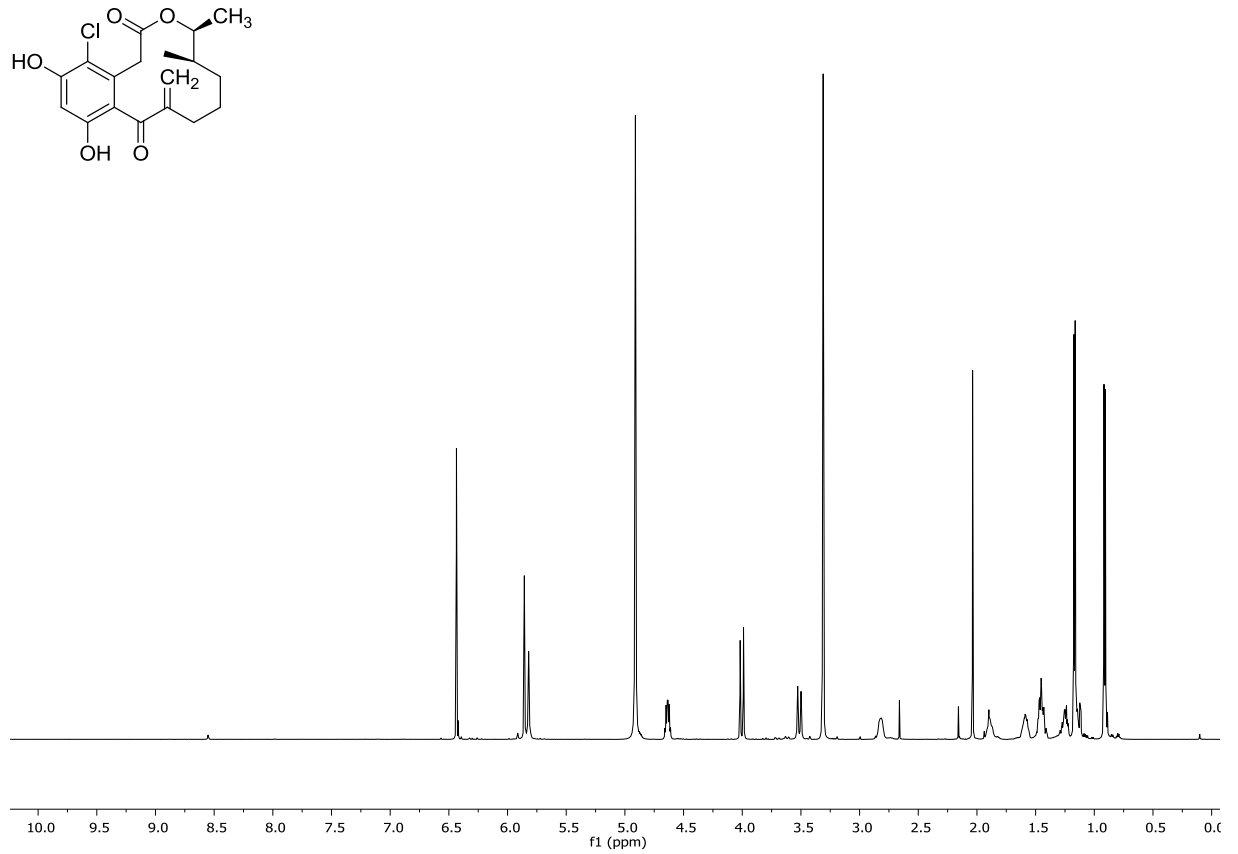


Abbildung 173:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, Methanol- $d_4$ ) von (±)-112.

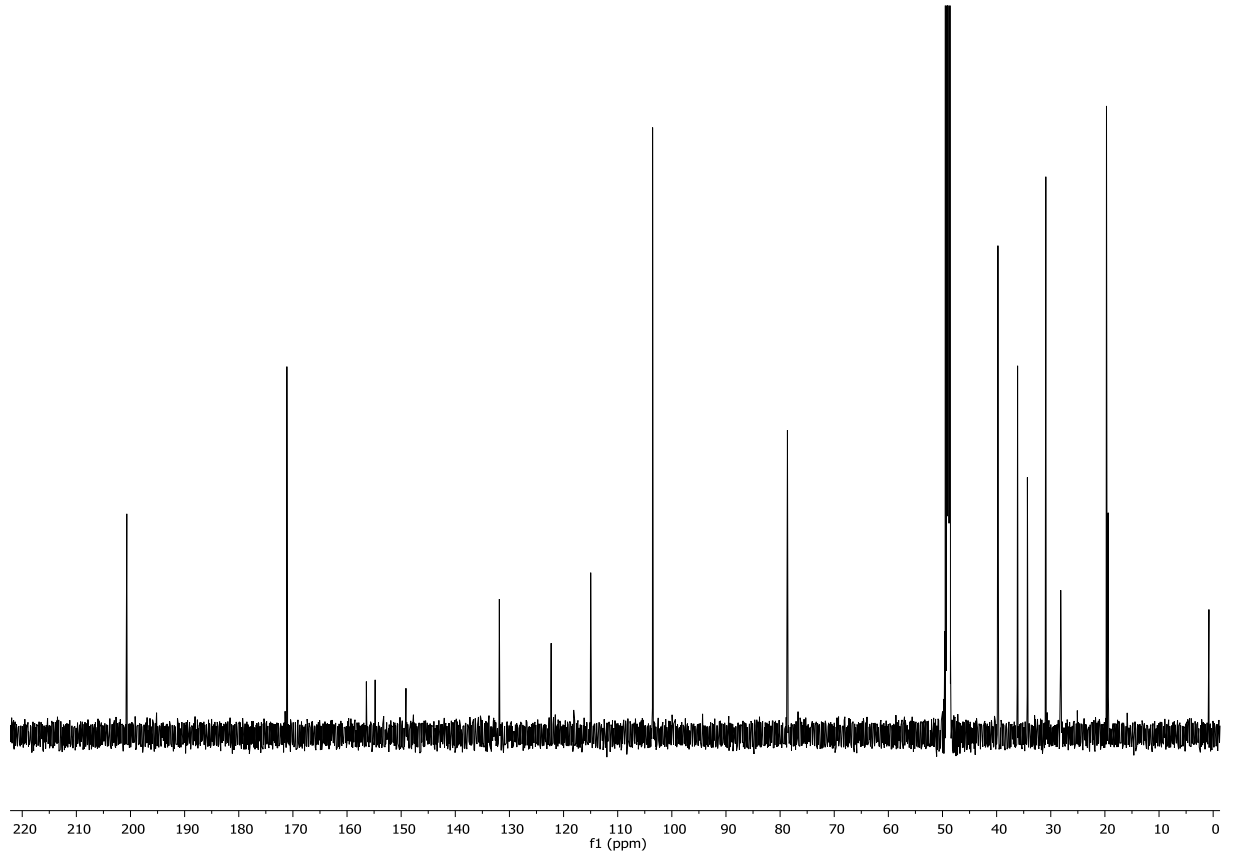


Abbildung 174:  $^{13}\text{C-NMR}$  (150.9 MHz, Methanol- $d_4$ ) von (±)-112.

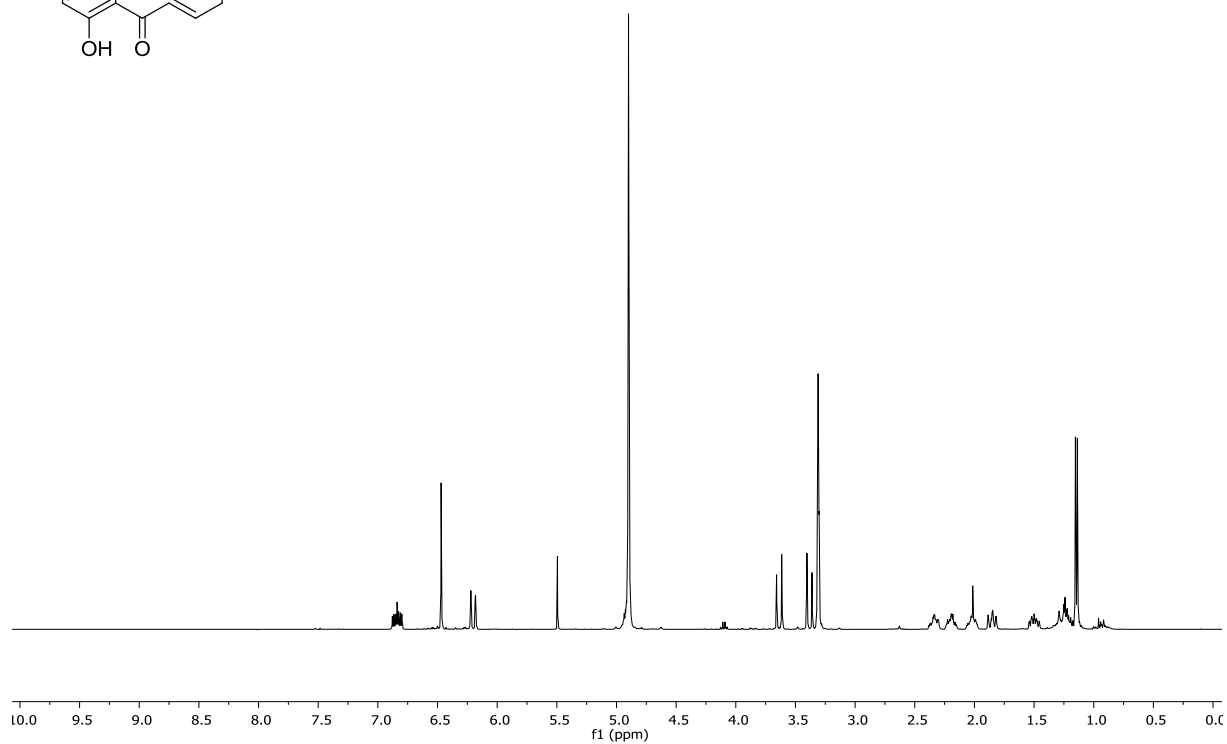
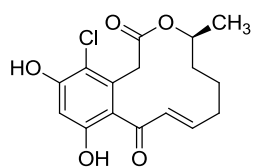


Abbildung 175: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) von (S)-118.

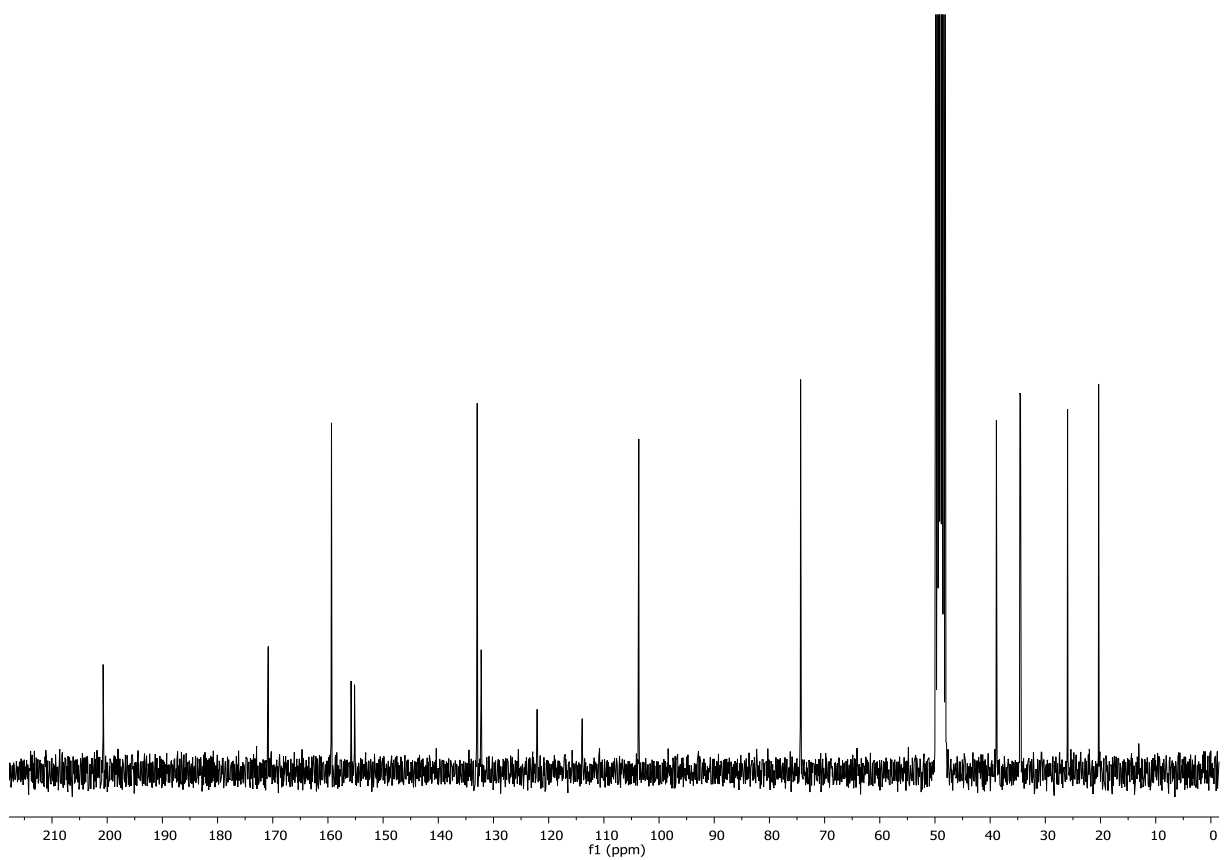


Abbildung 176: <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) von (S)-118.

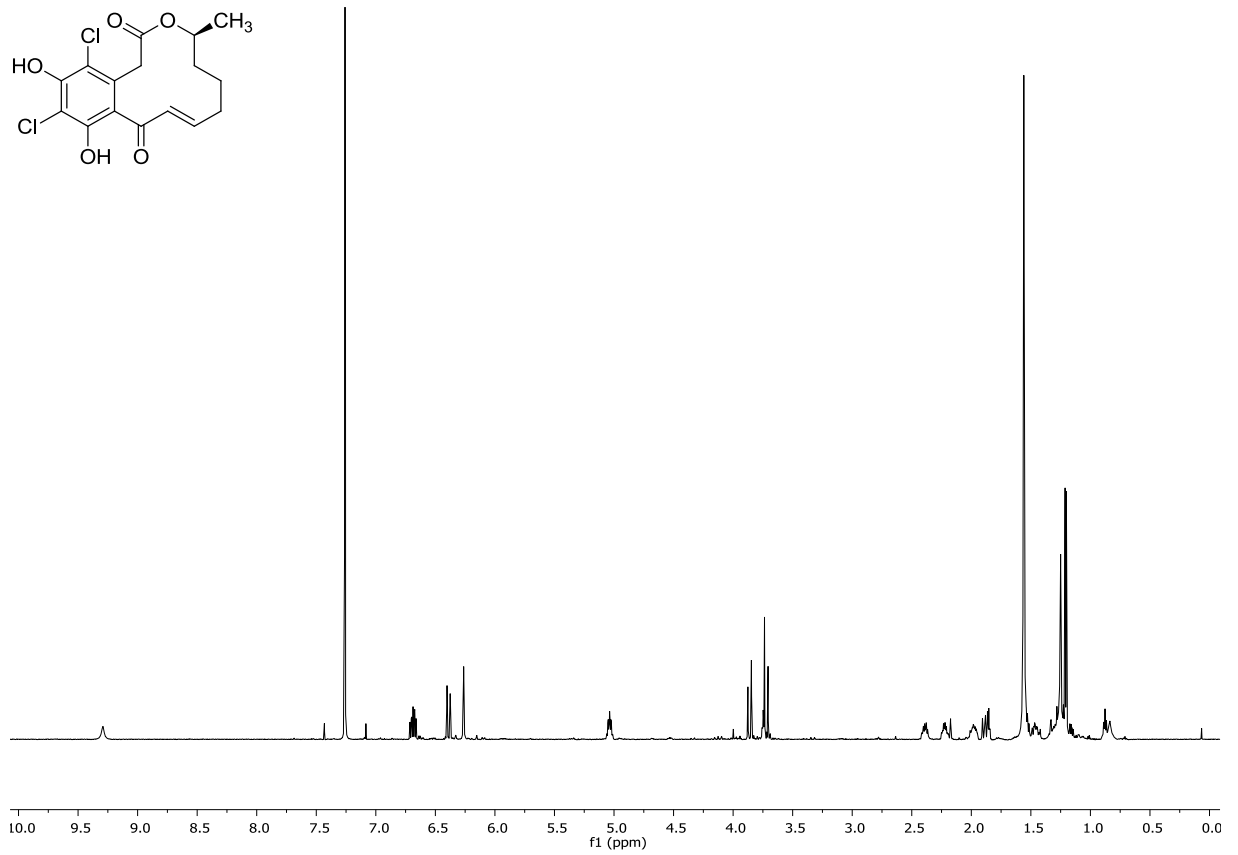


Abbildung 177: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (S)-119.

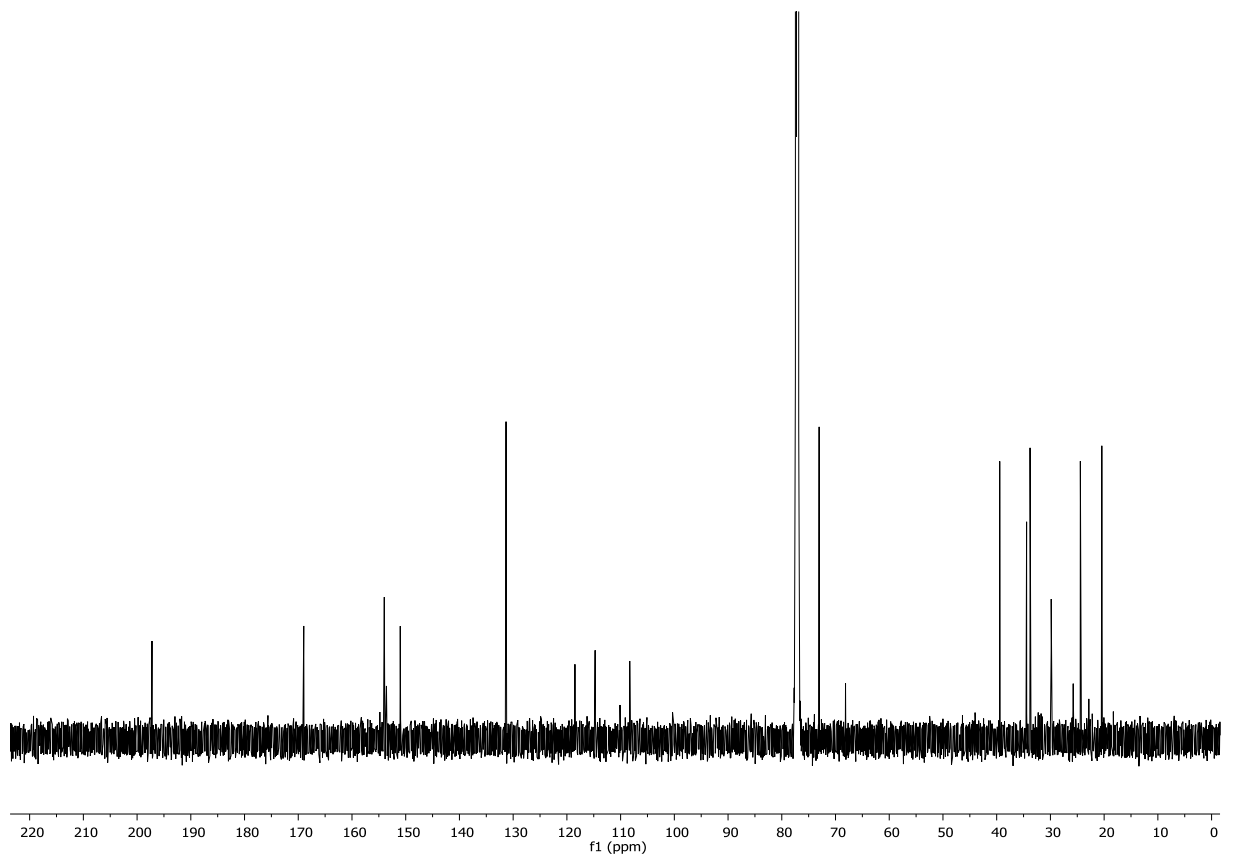


Abbildung 178: <sup>13</sup>C-NMR (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (S)-119.

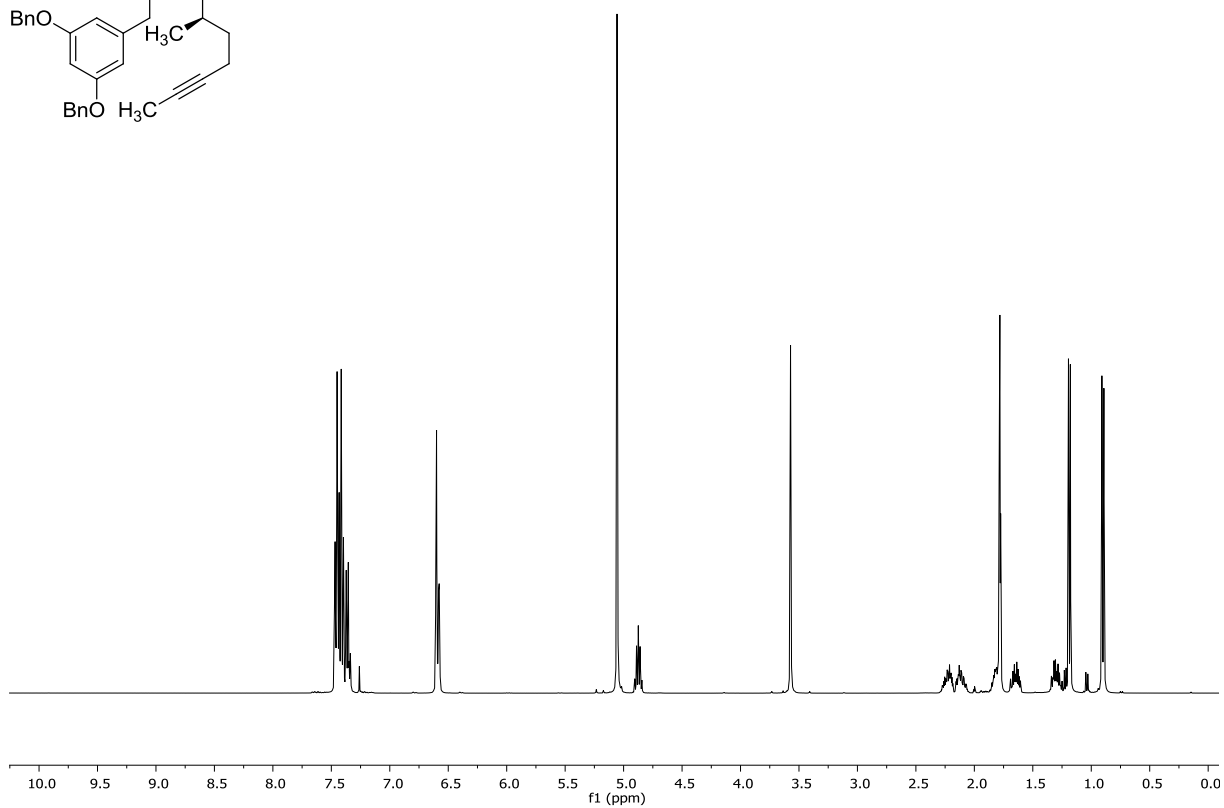
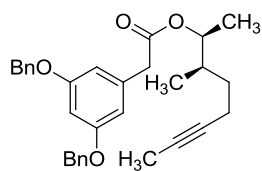


Abbildung 179:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von  $(\pm)$ -138.

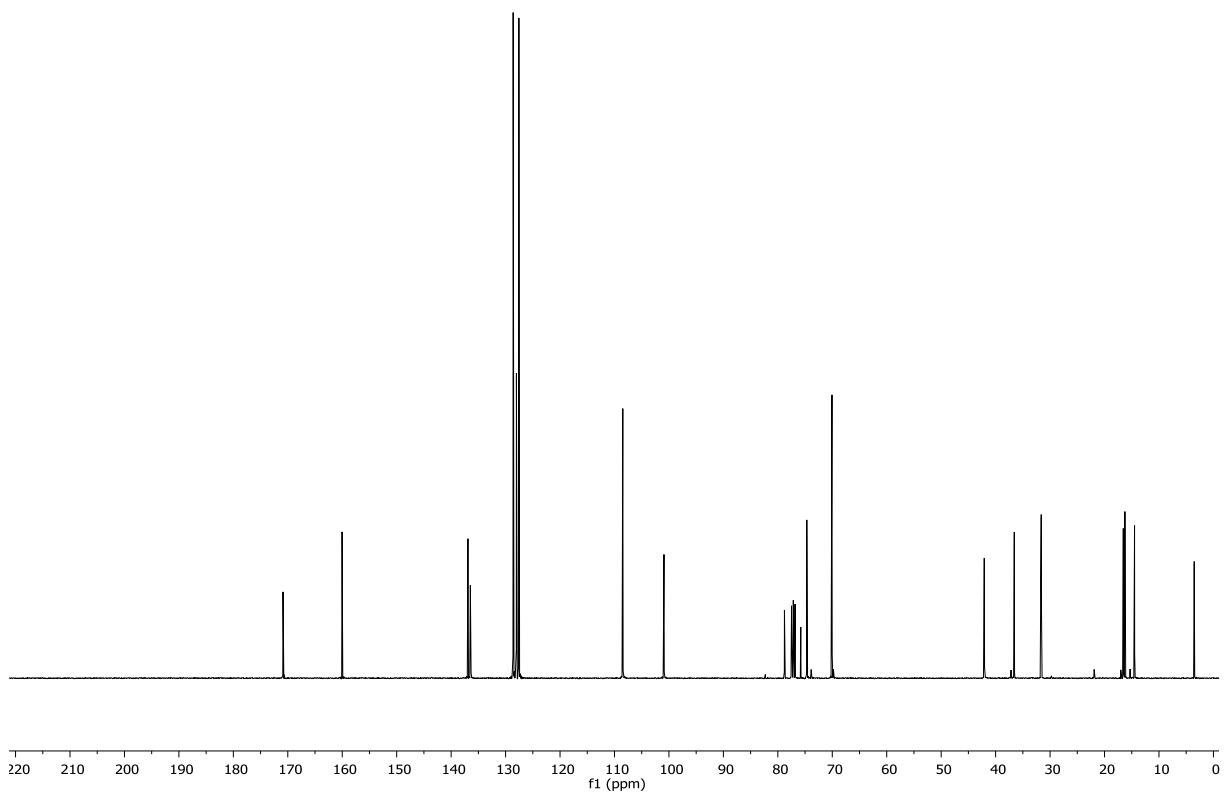


Abbildung 180:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von  $(\pm)$ -138.

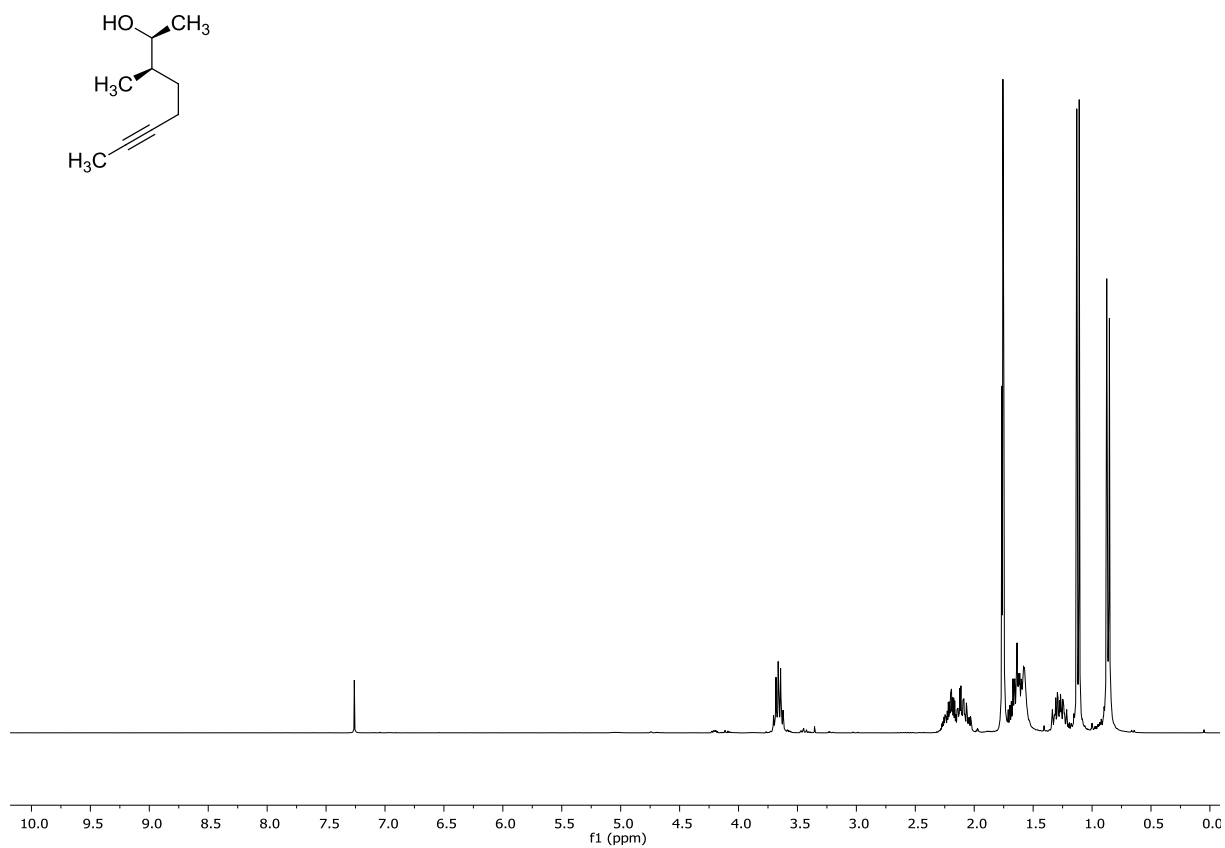


Abbildung 181:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-132.

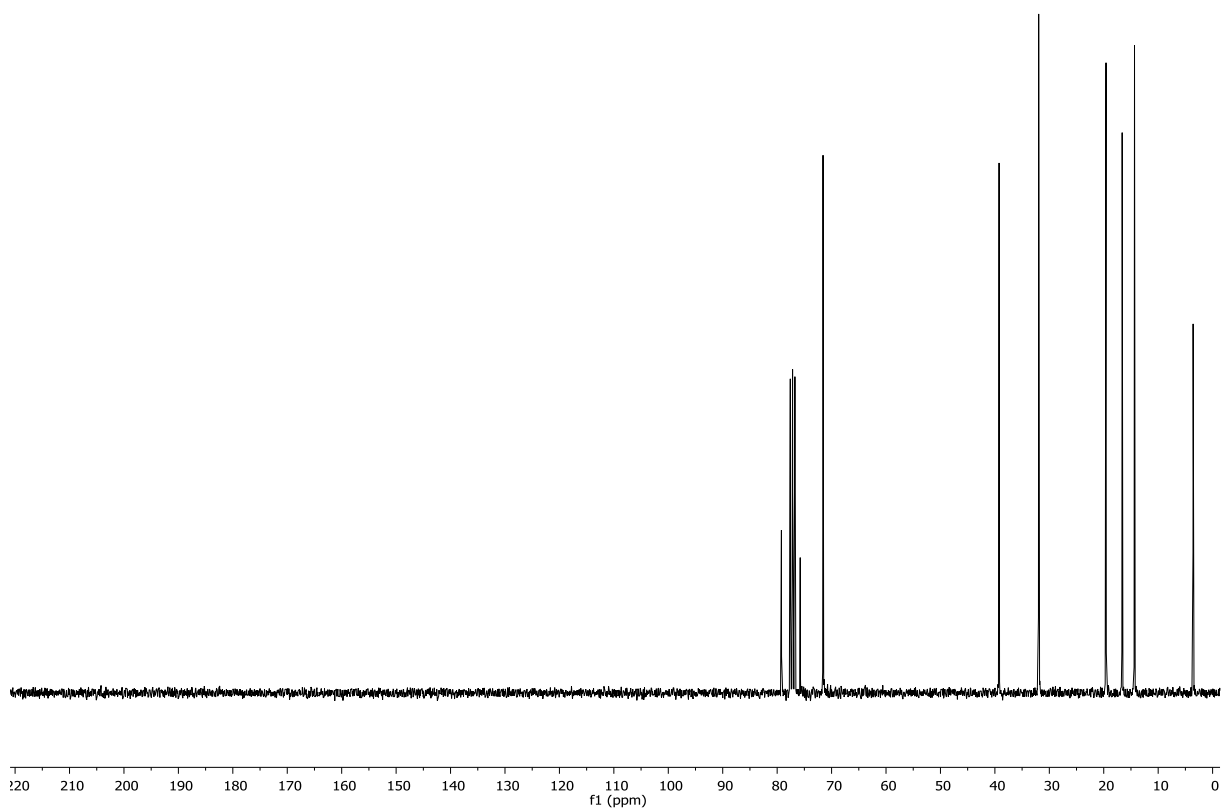


Abbildung 182:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-132.

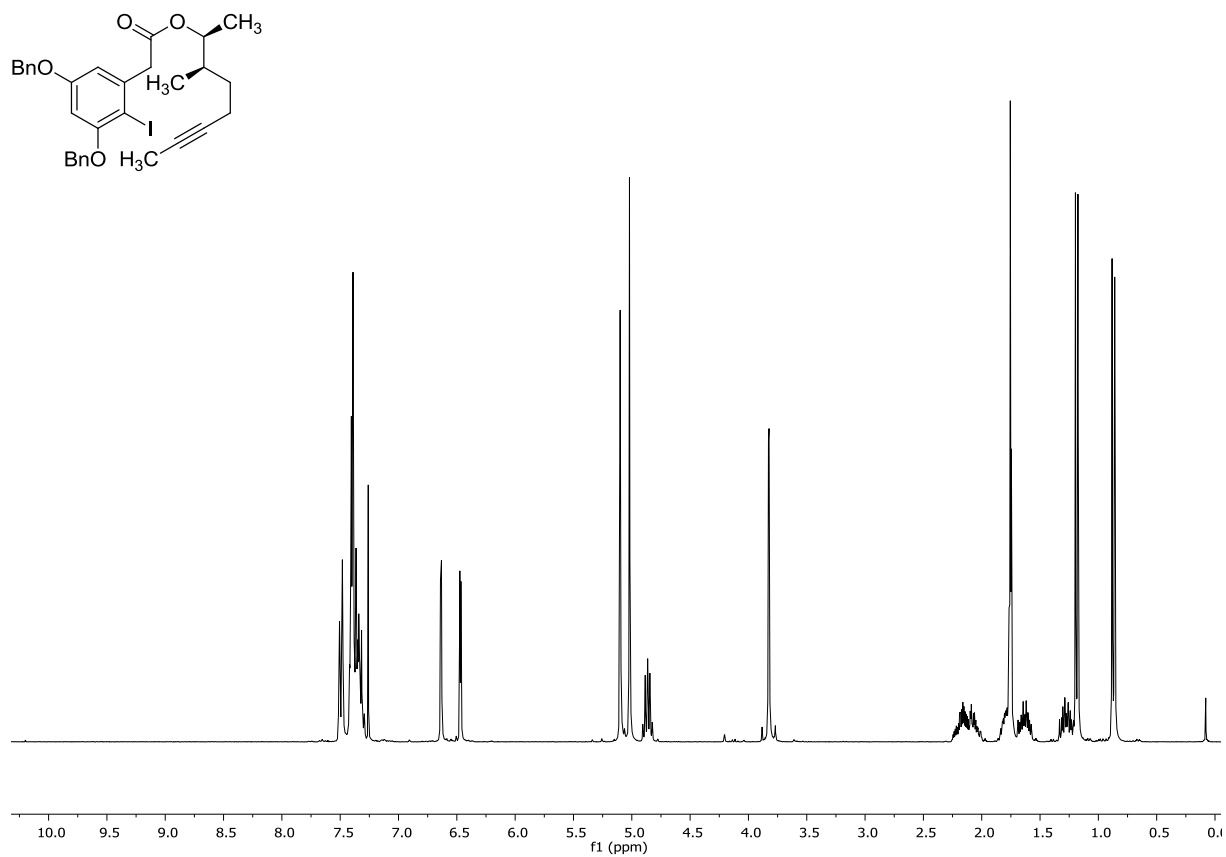


Abbildung 183: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-139.

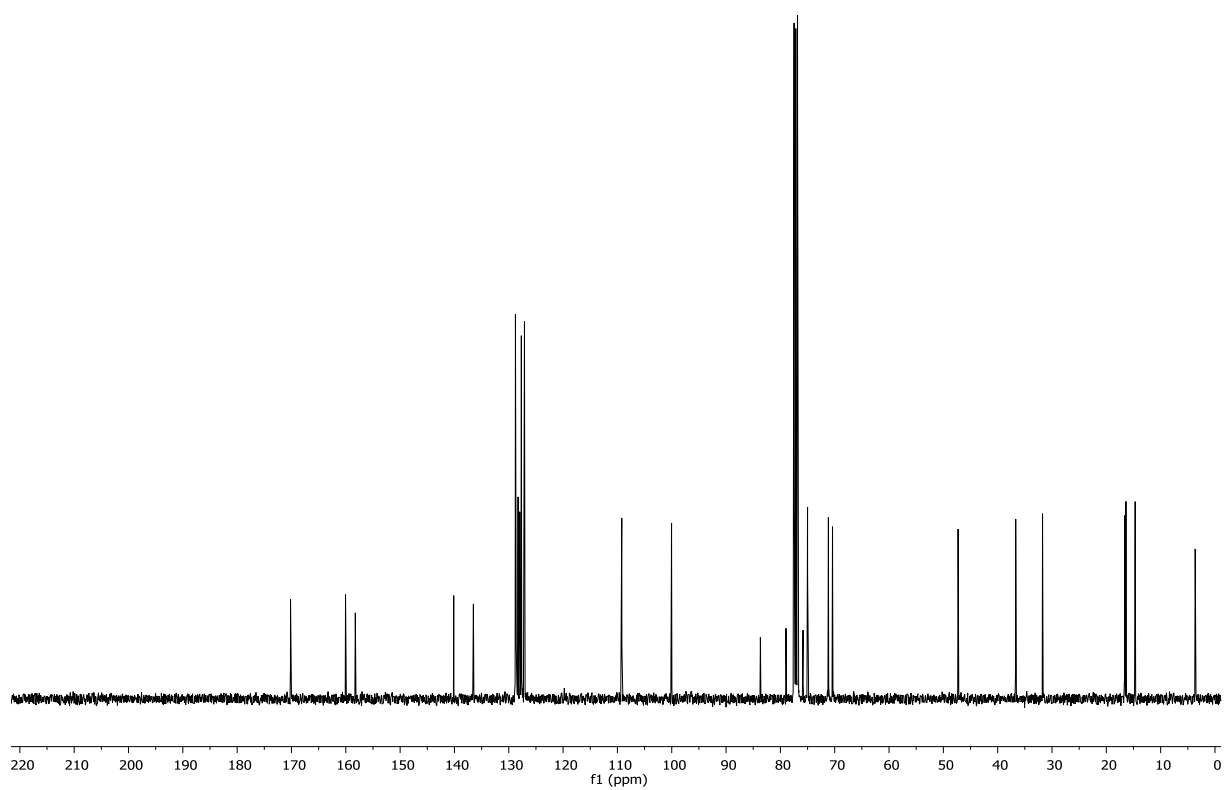


Abbildung 184: <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-139.

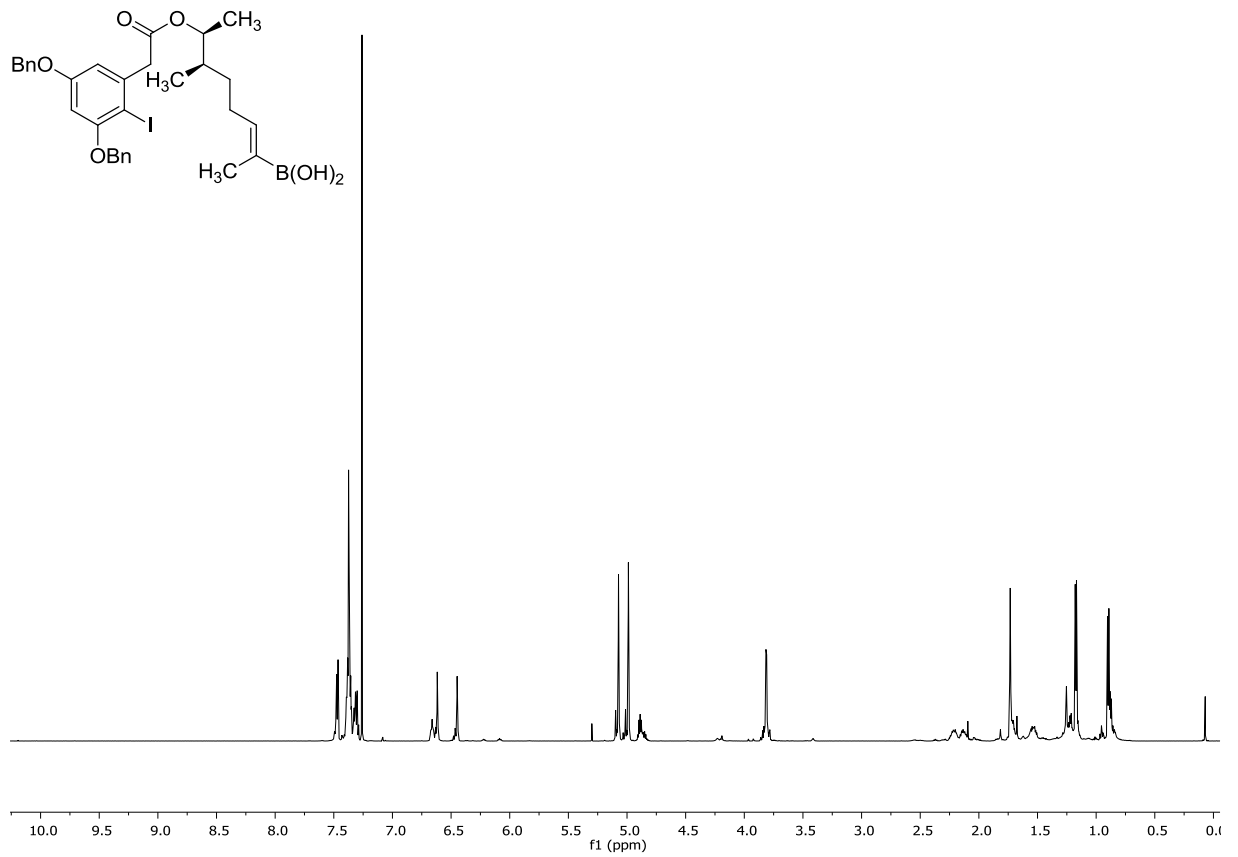


Abbildung 185:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-**146a**.

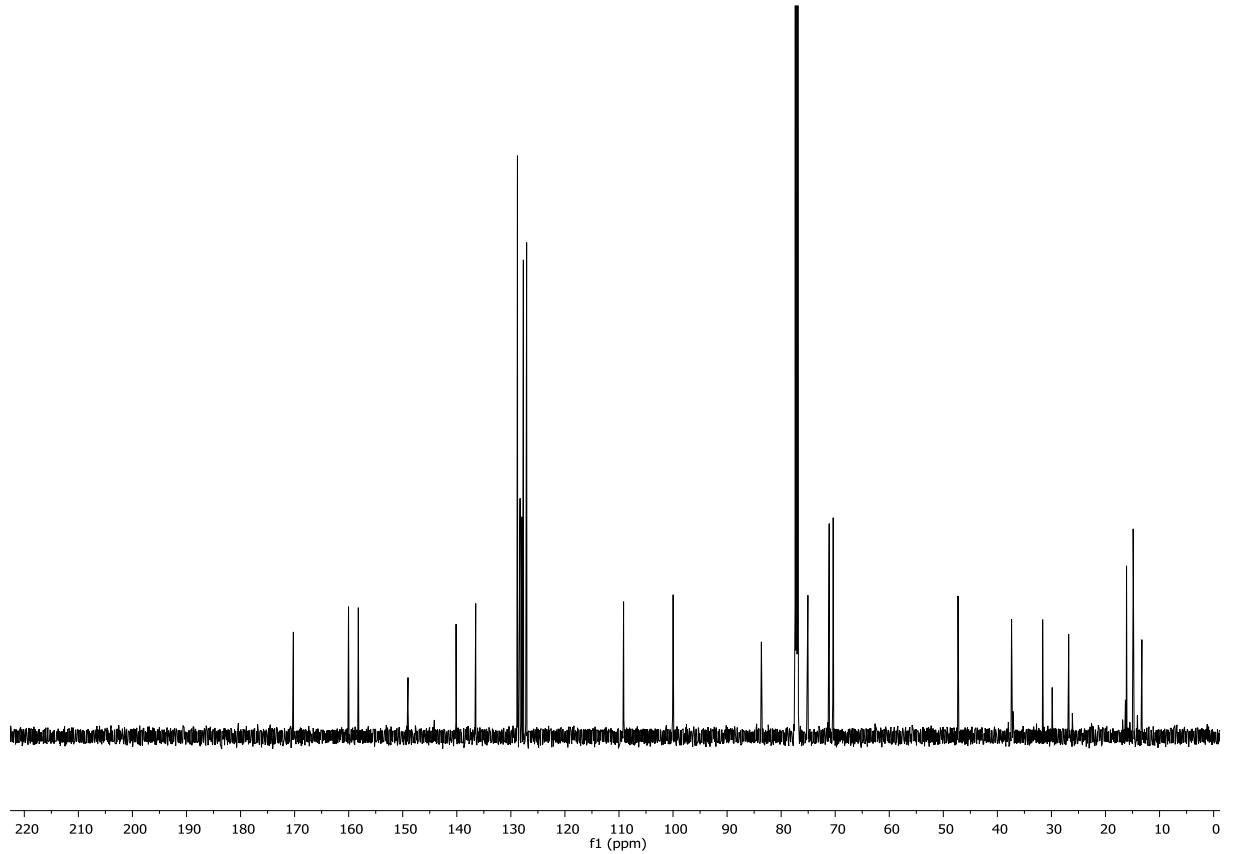


Abbildung 186:  $^{13}\text{C-NMR}$  (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-**146a**.

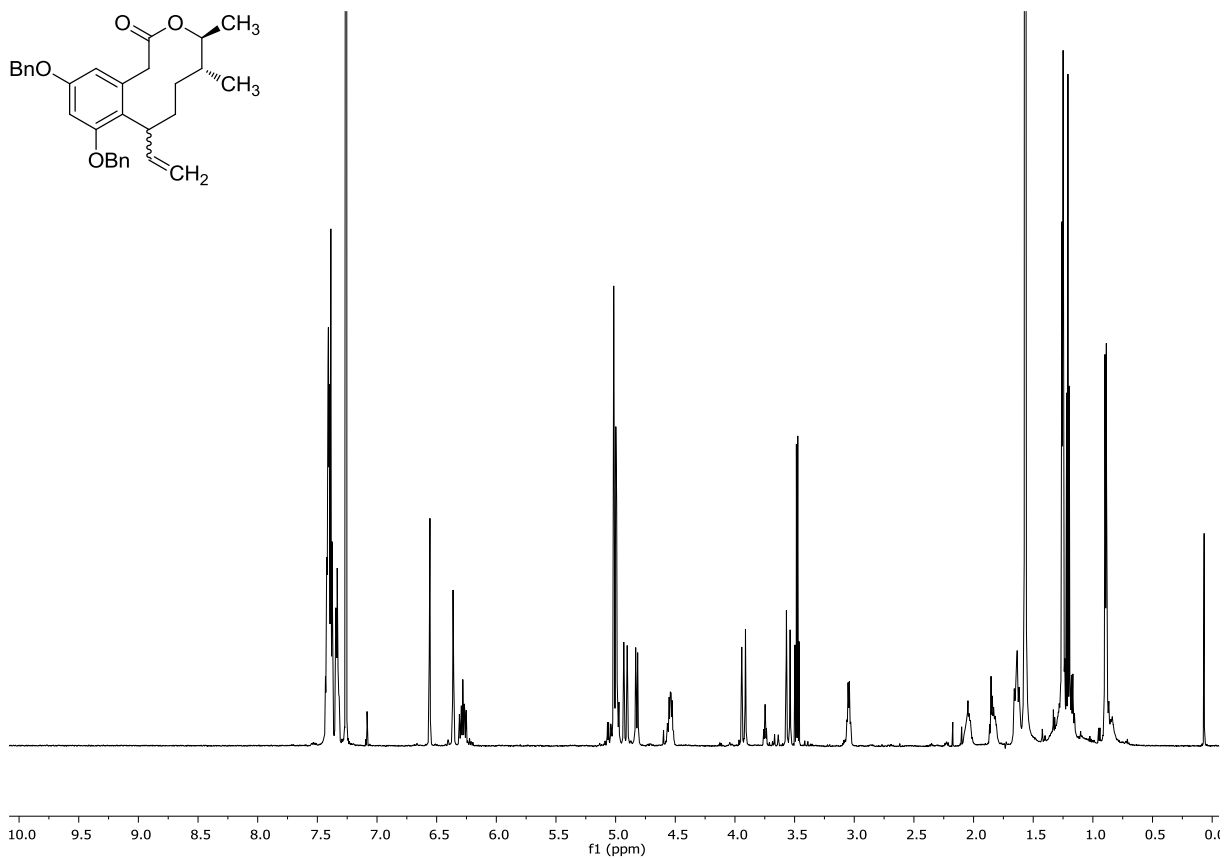


Abbildung 187: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-150, Diastereomer A.

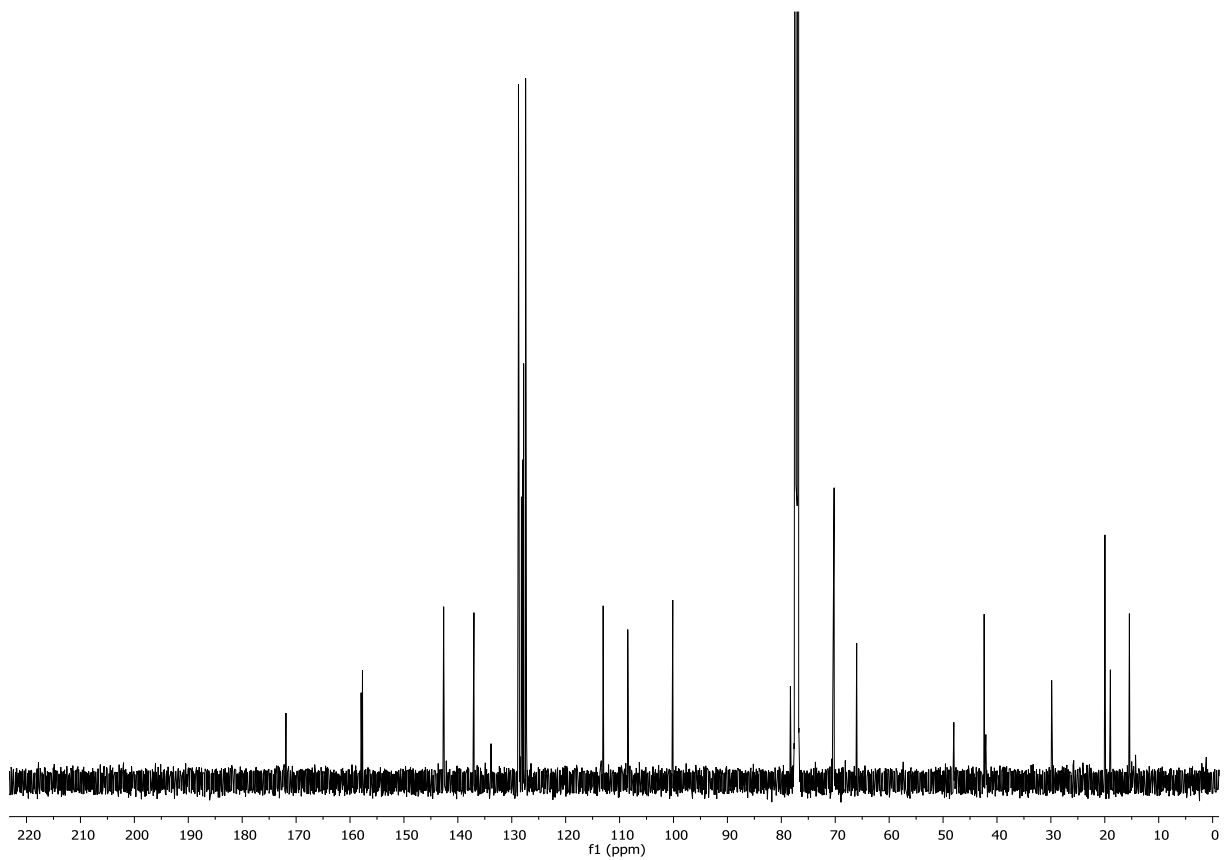


Abbildung 188: <sup>13</sup>C-NMR (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-150, Diastereomer A.

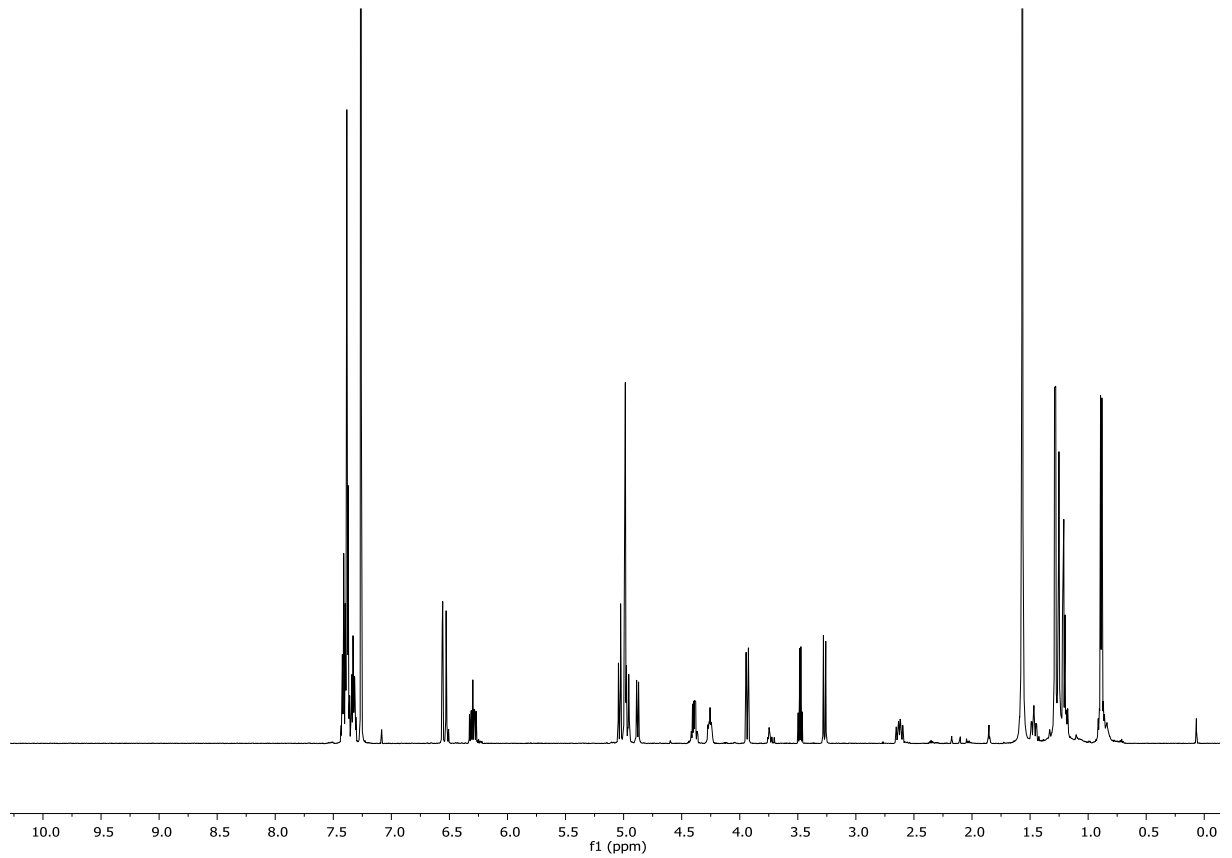


Abbildung 189:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von  $(\pm)$ -150, Diastereomer B.

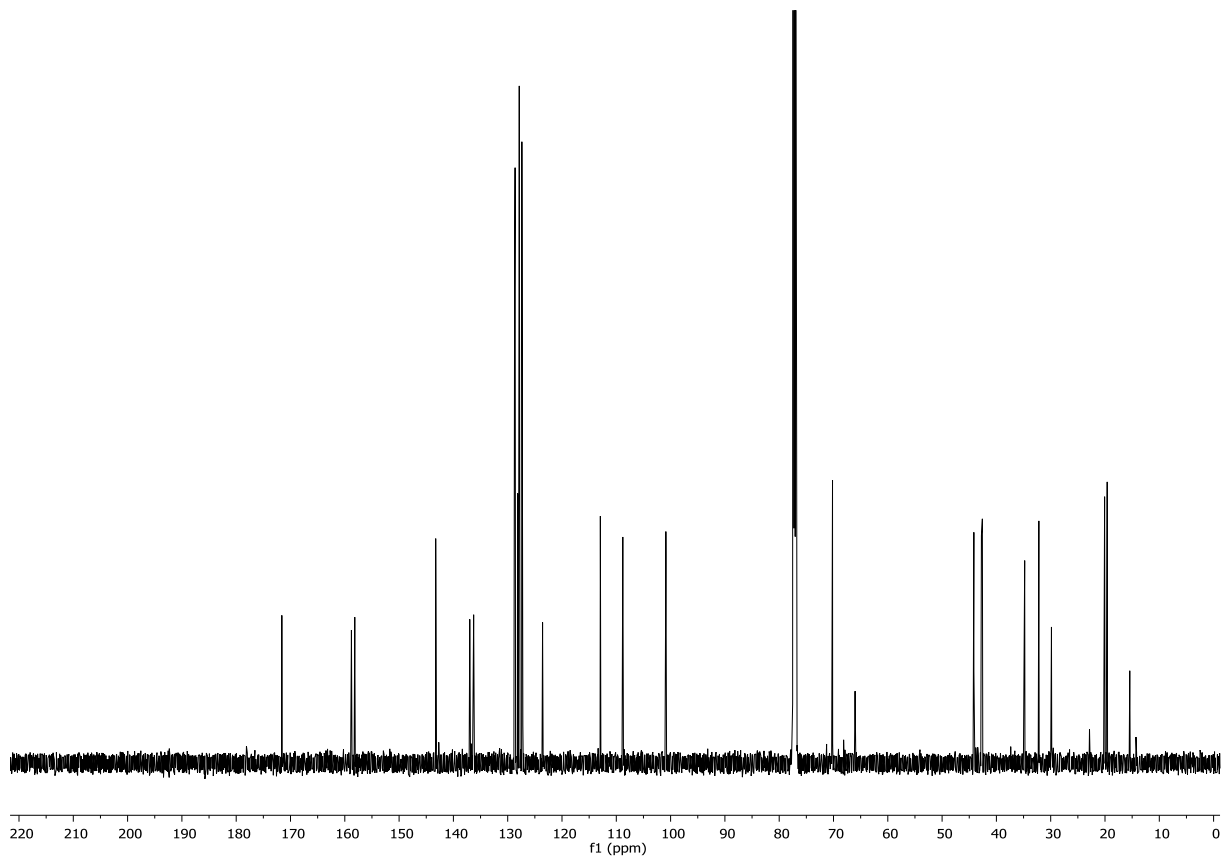


Abbildung 190:  $^{13}\text{C-NMR}$  (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von  $(\pm)$ -150, Diastereomer B.



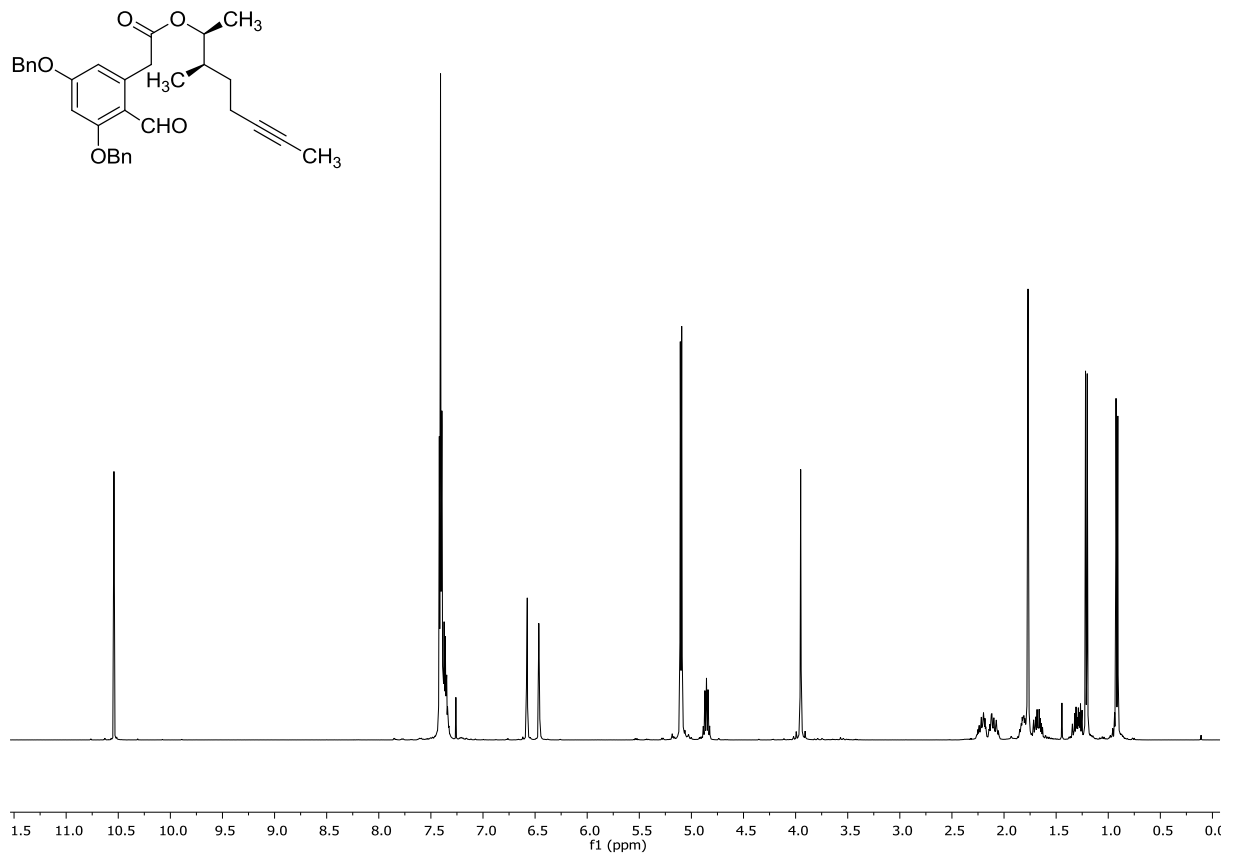


Abbildung 193: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-142.

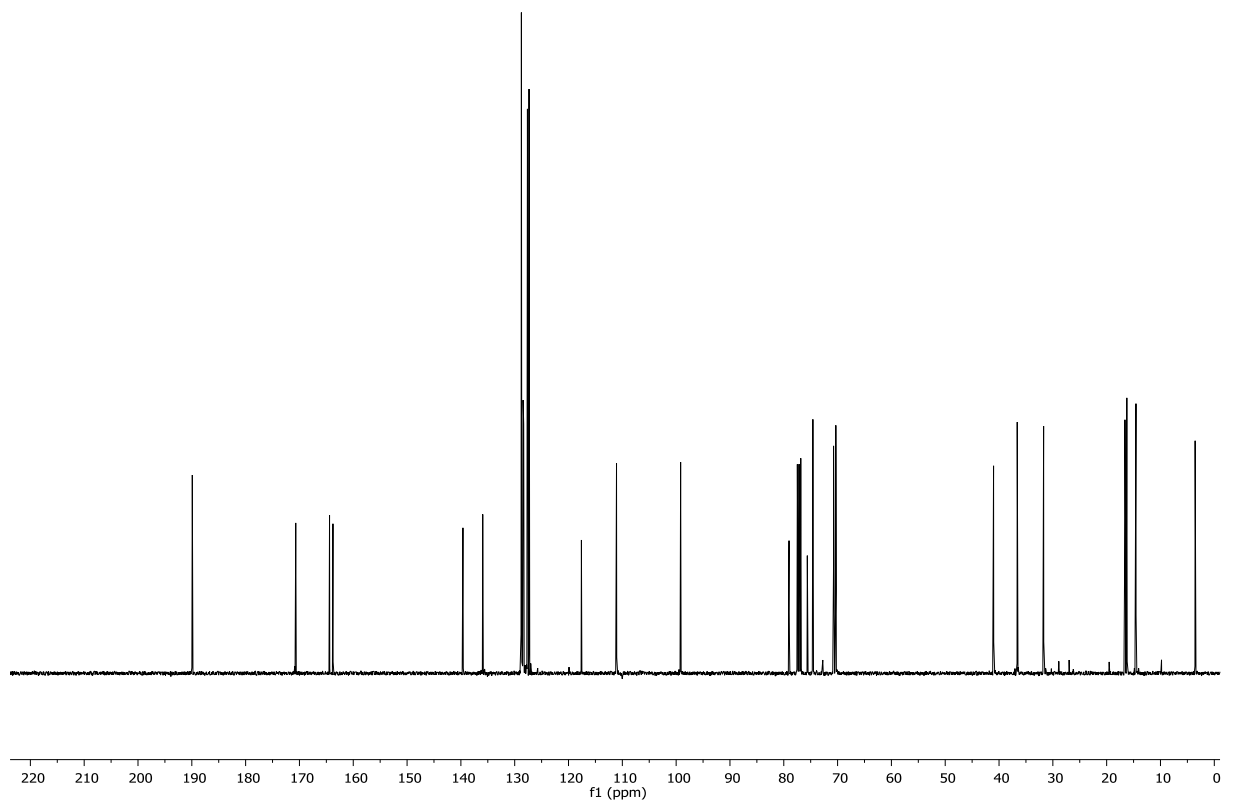


Abbildung 194: <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-142.

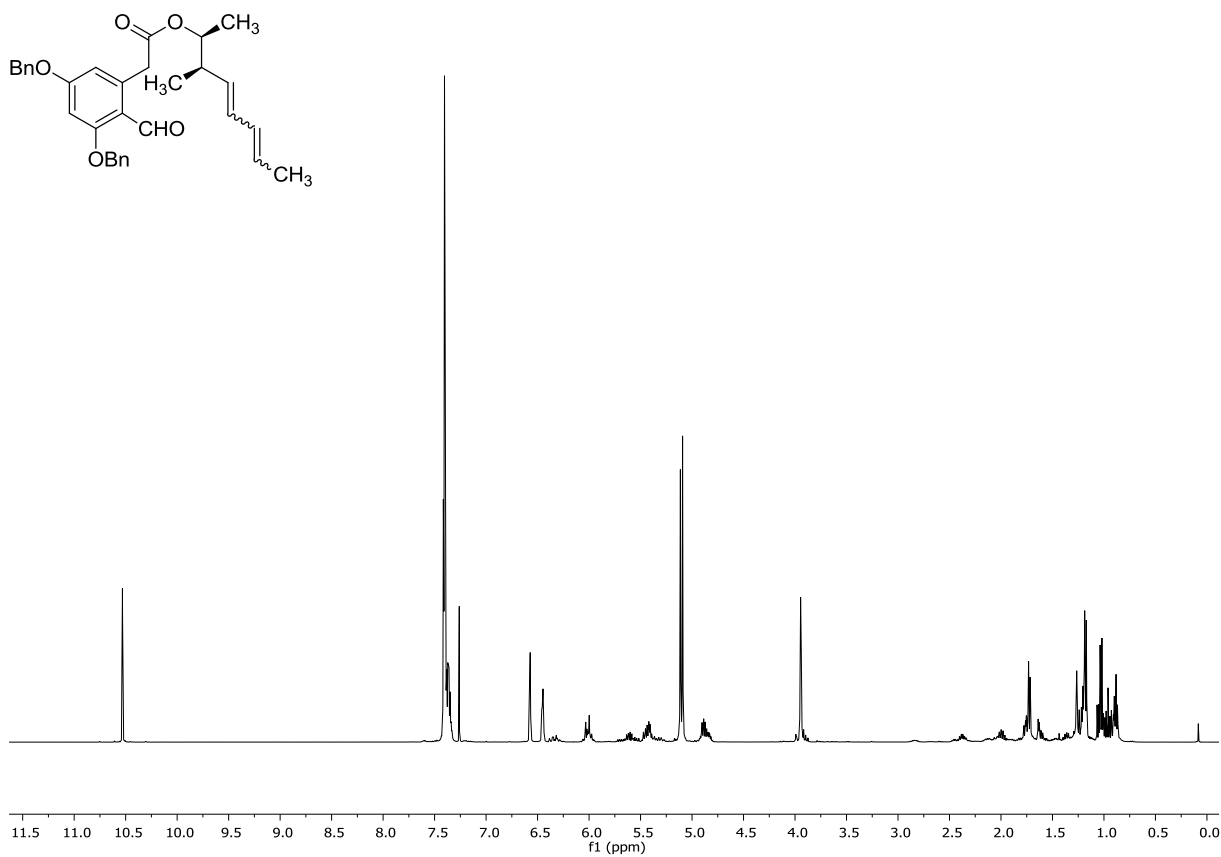


Abbildung 195:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-**161**.

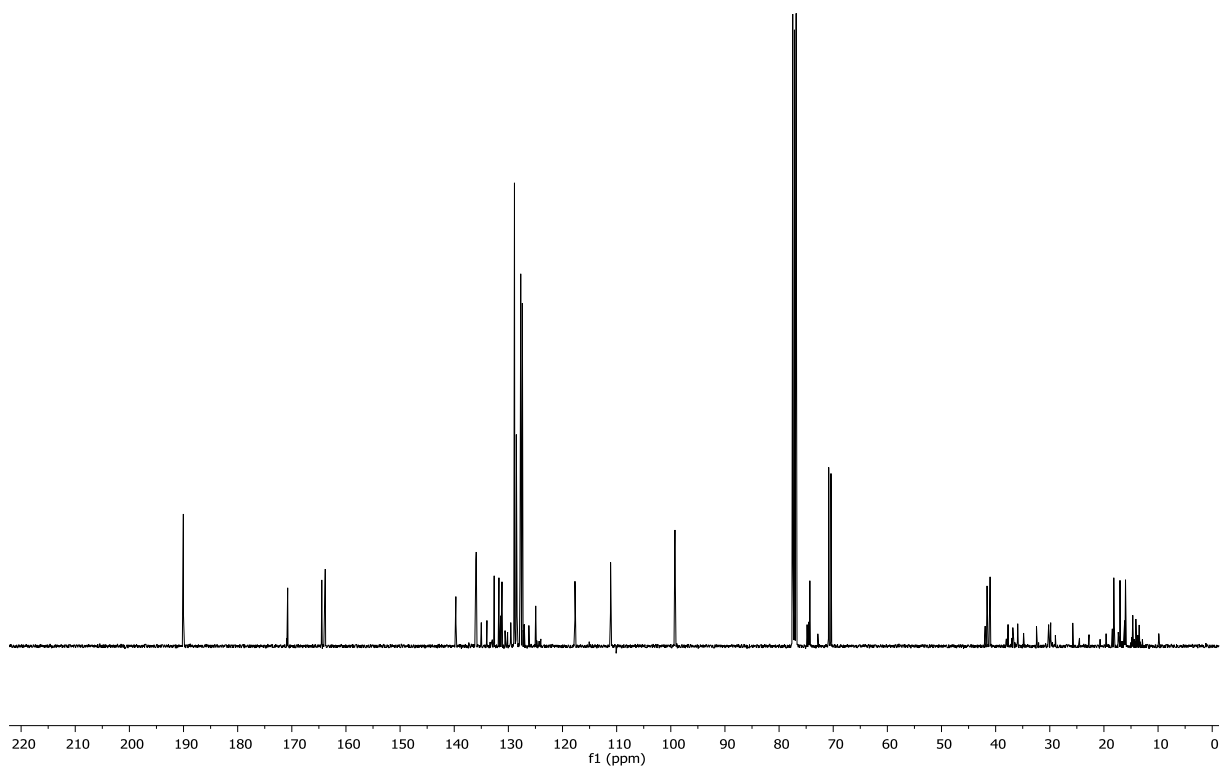


Abbildung 196:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-**161**.

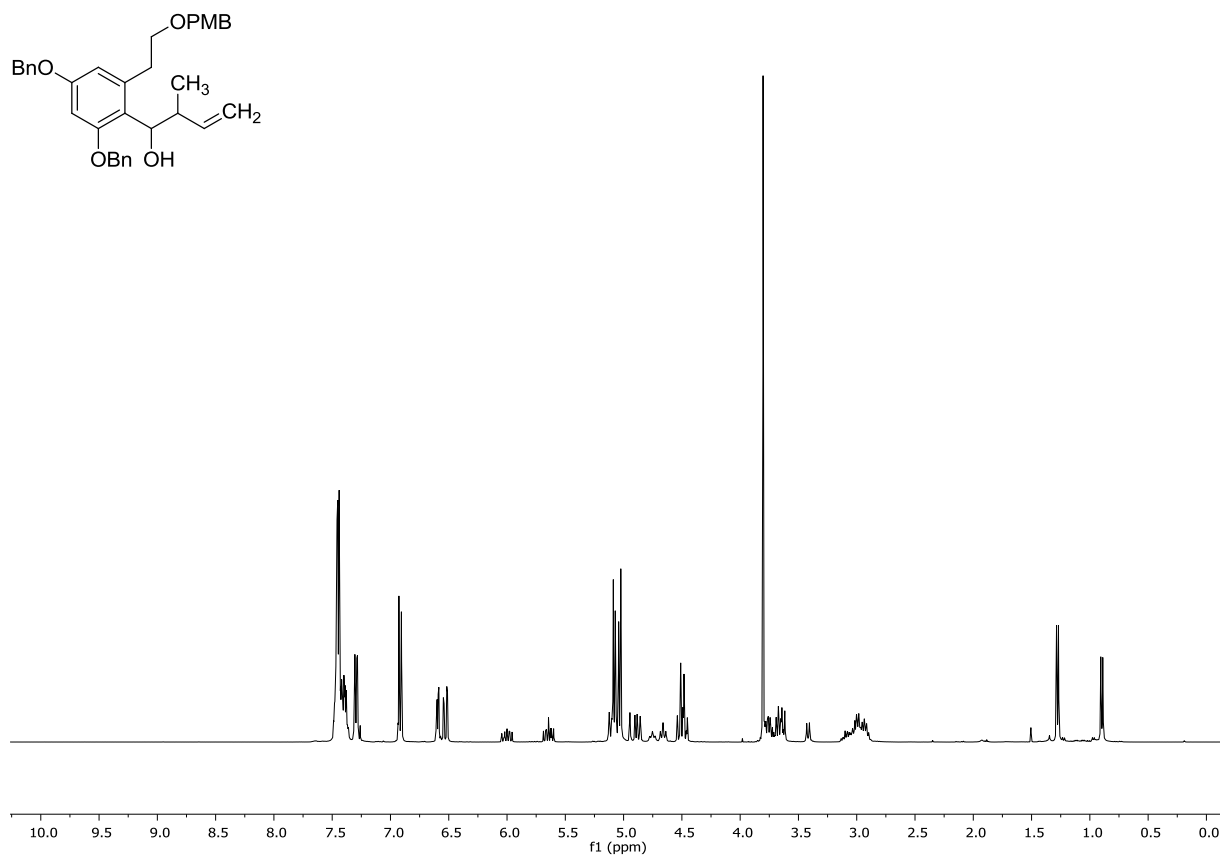


Abbildung 197:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )177, Diastereomerengemisch.

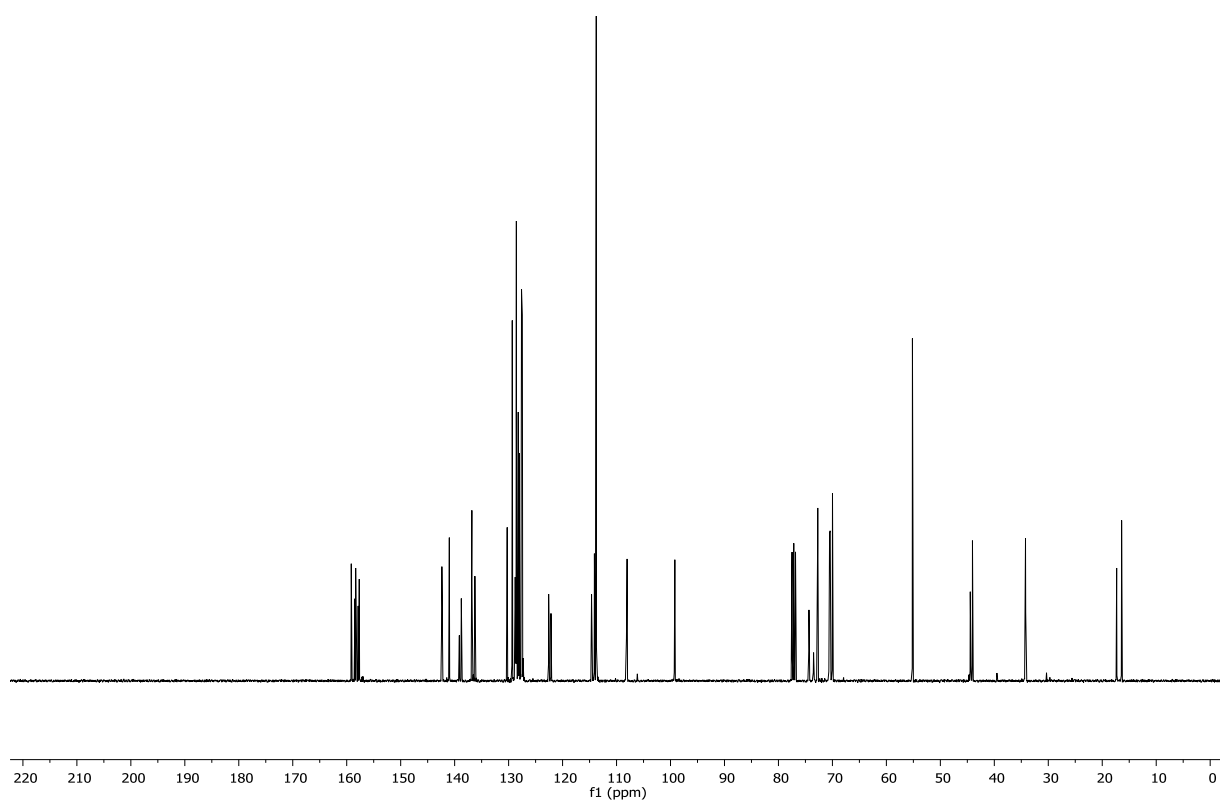


Abbildung 198:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-177, Diastereomerengemisch.

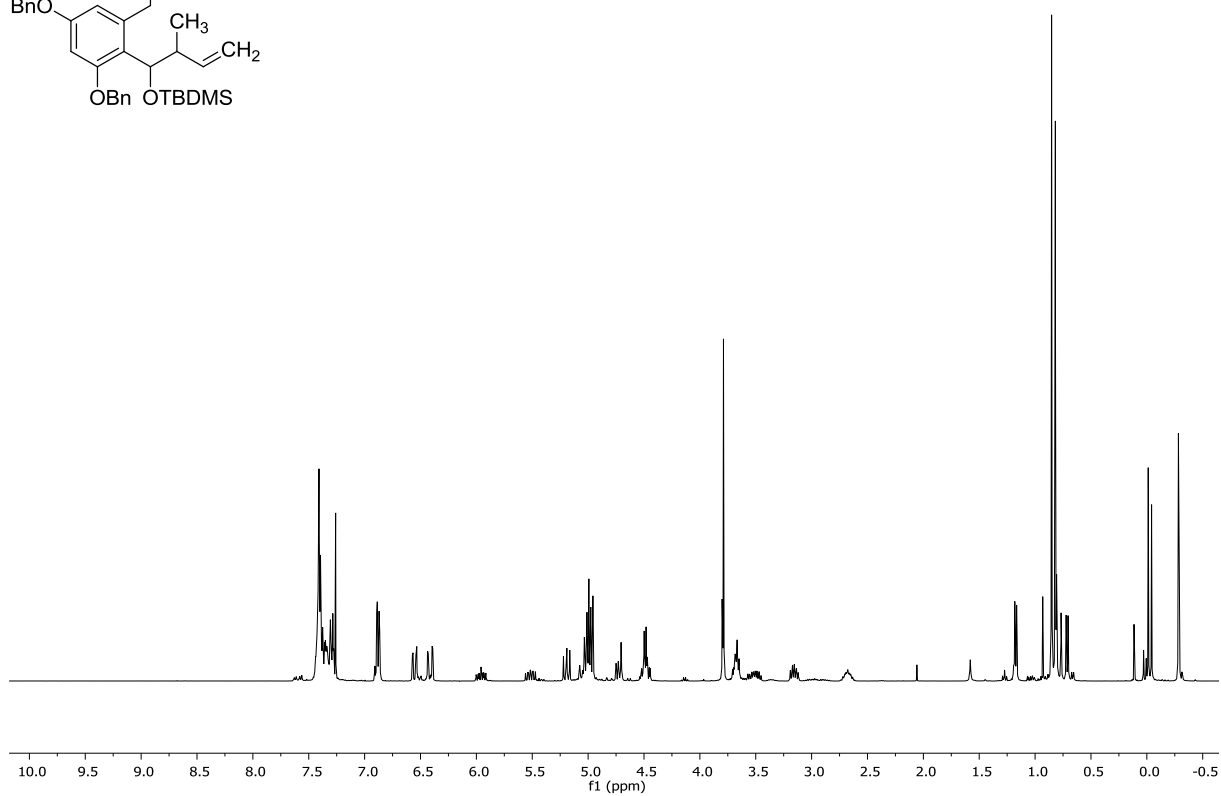
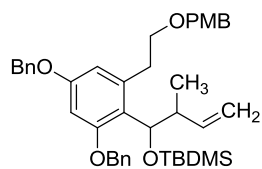


Abbildung 199:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )**182**, Diastereomerengemisch.

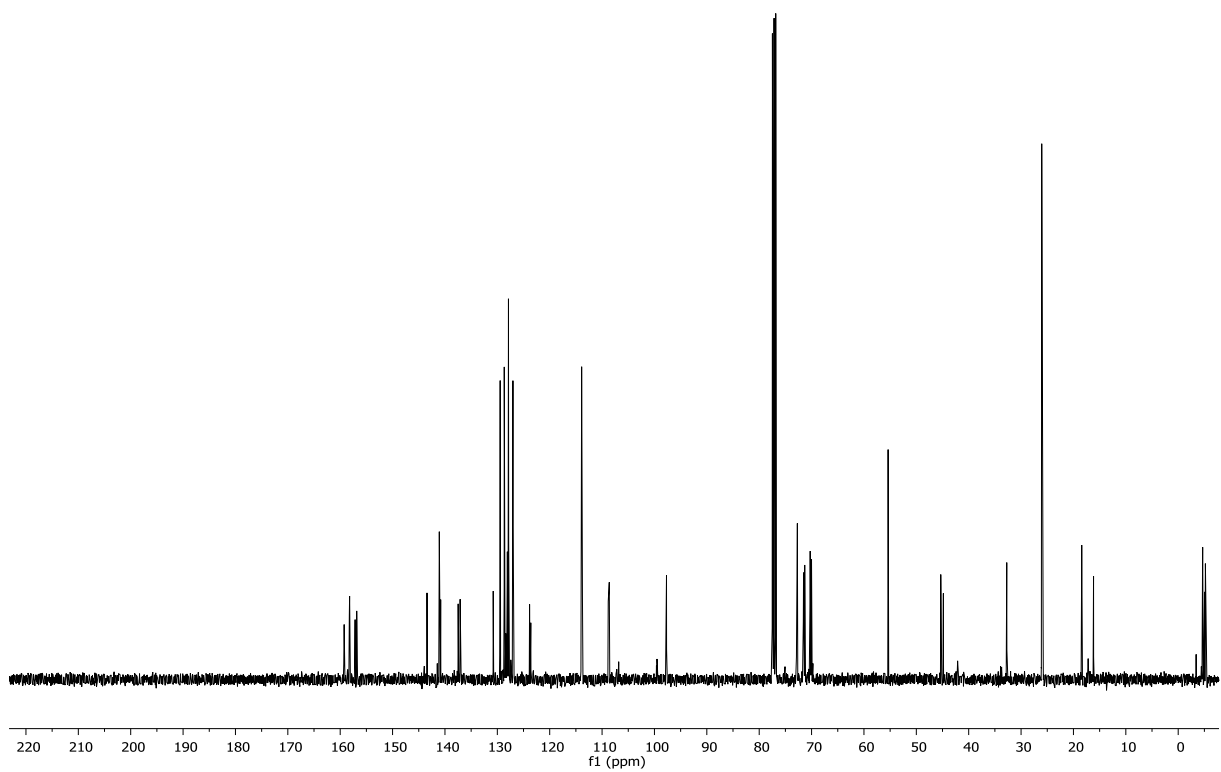


Abbildung 200:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )**182**, Diastereomerengemisch.

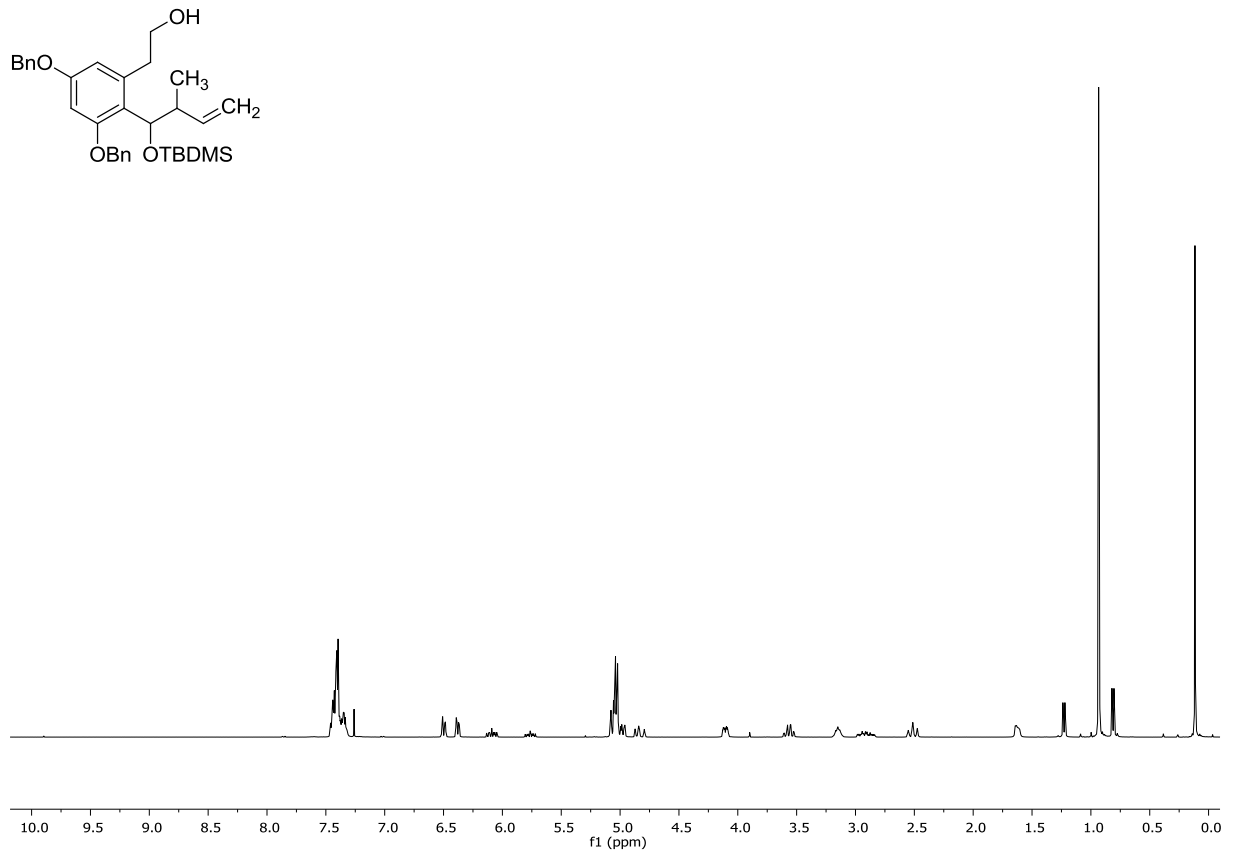


Abbildung 201:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )**183**, Diastereomerengemisch.

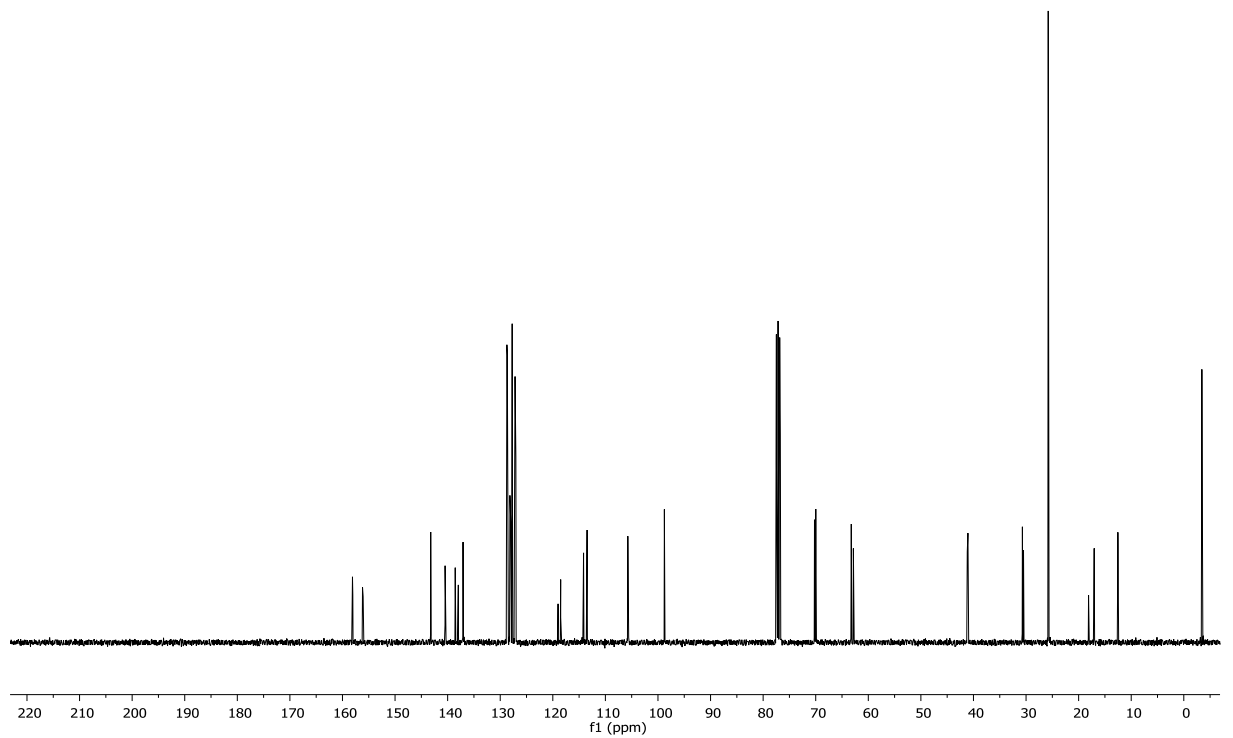


Abbildung 202:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )**183**, Diastereomerengemisch.

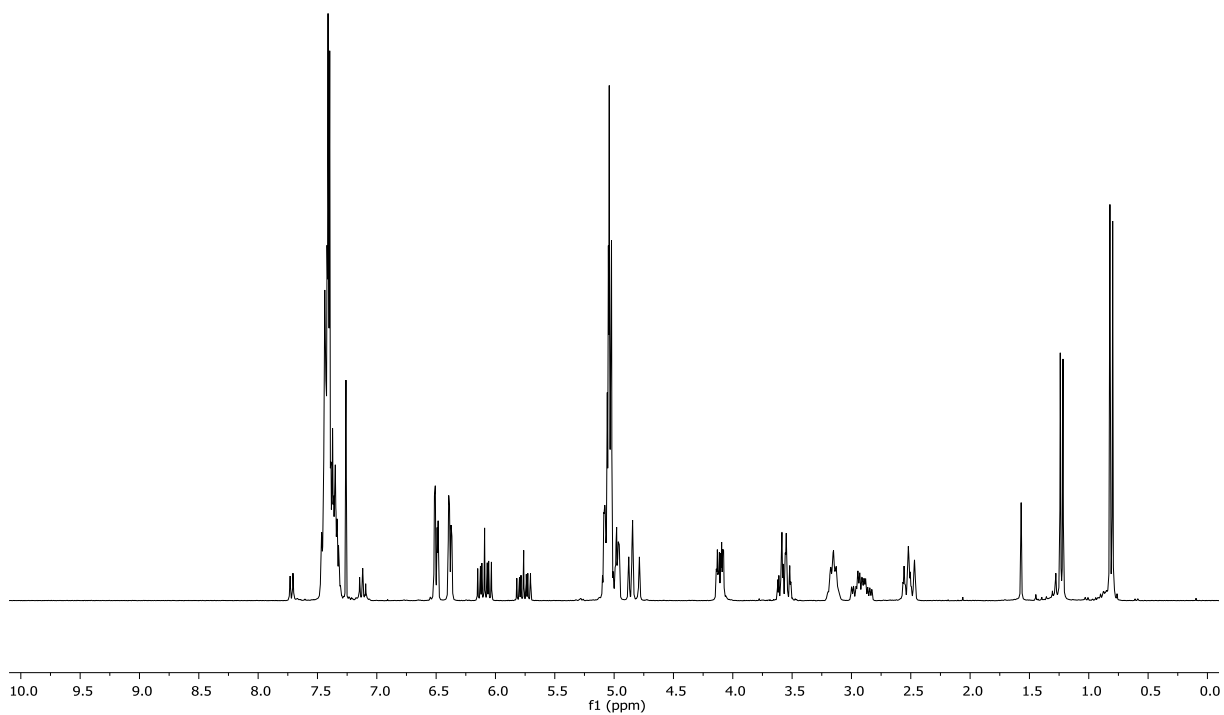
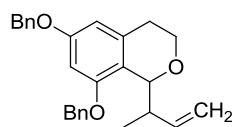


Abbildung 203:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )**184**, Diastereomerengemisch.

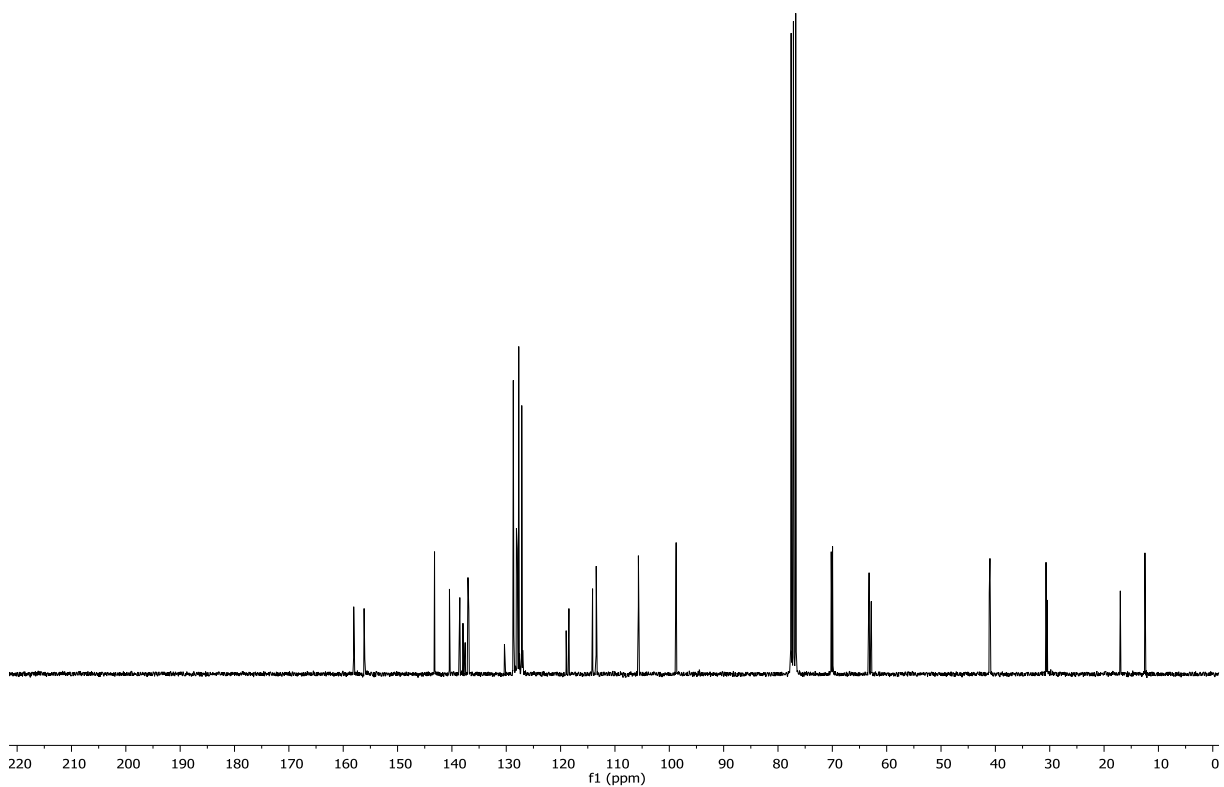


Abbildung 204:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )**184**, Diastereomerengemisch.



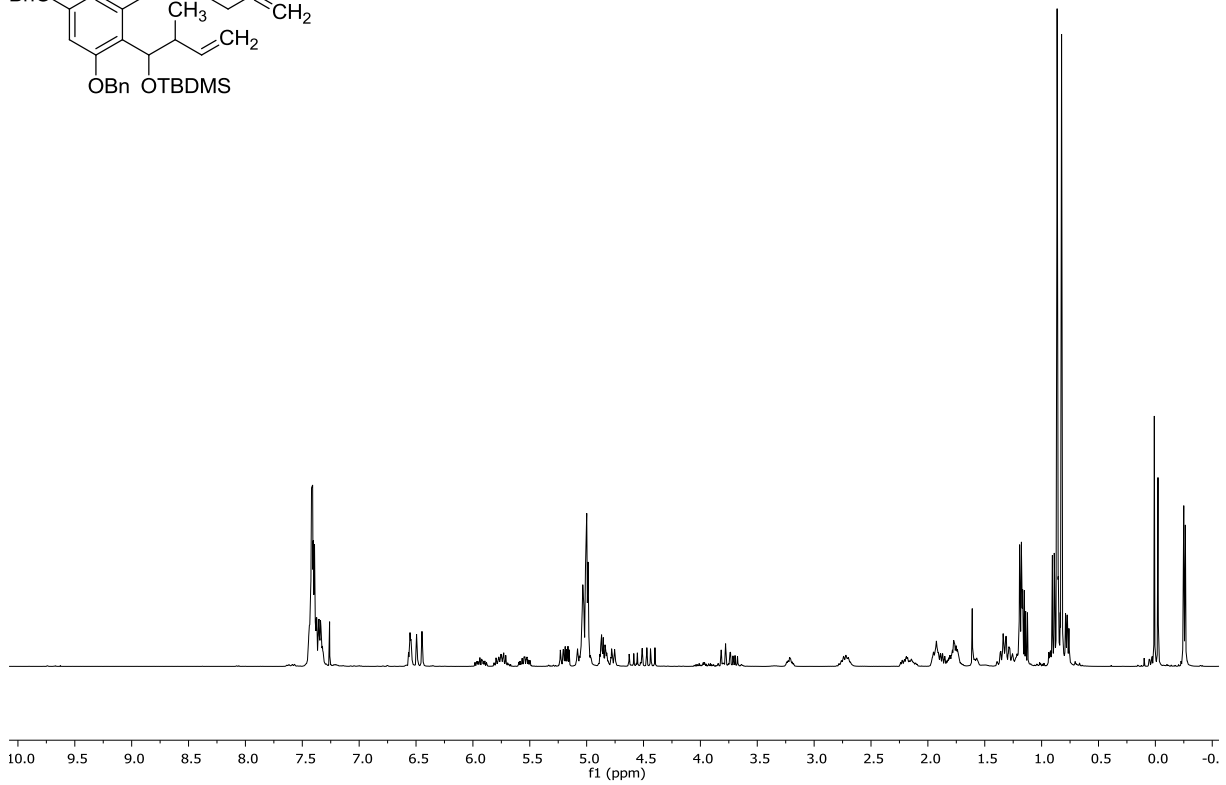
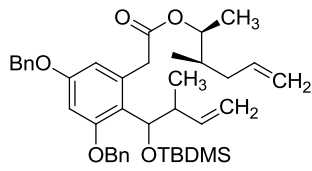


Abbildung 207: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-186, Diastereomergemisch.

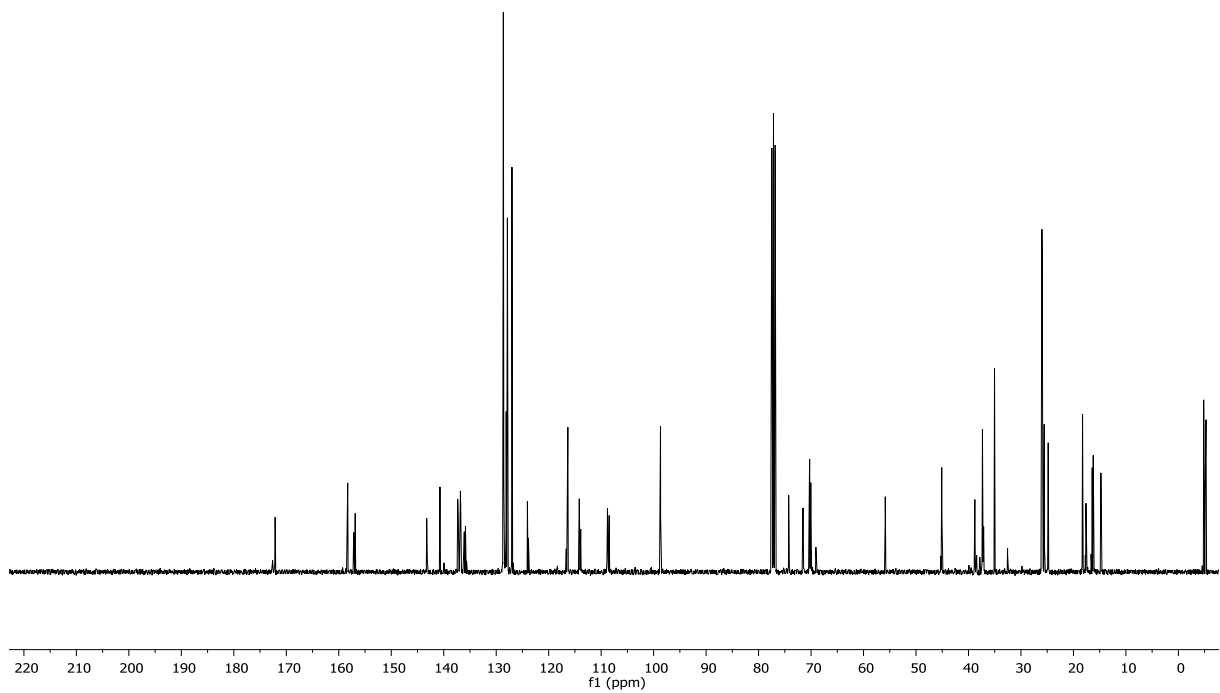


Abbildung 208: <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-186, Diastereomergemisch.

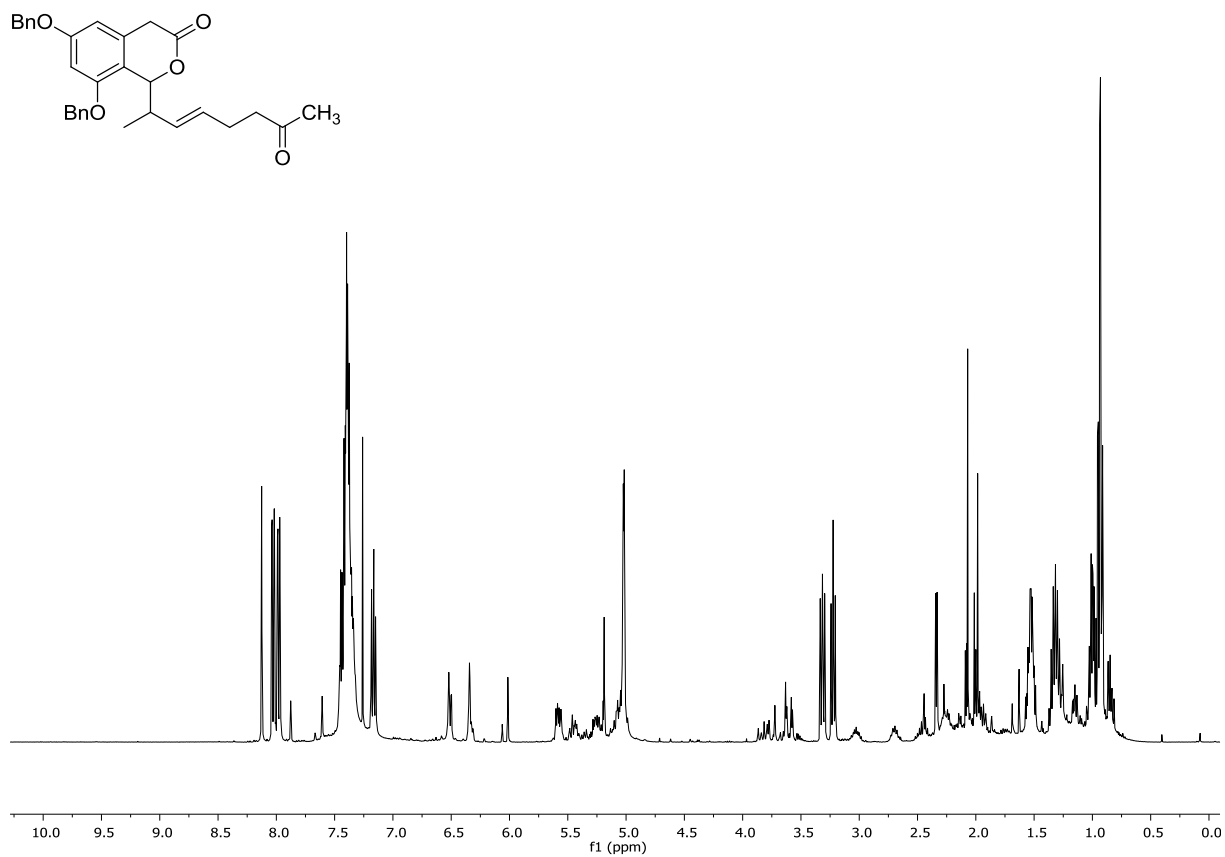


Abbildung 209:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-**189**, Diastereomerengemisch.

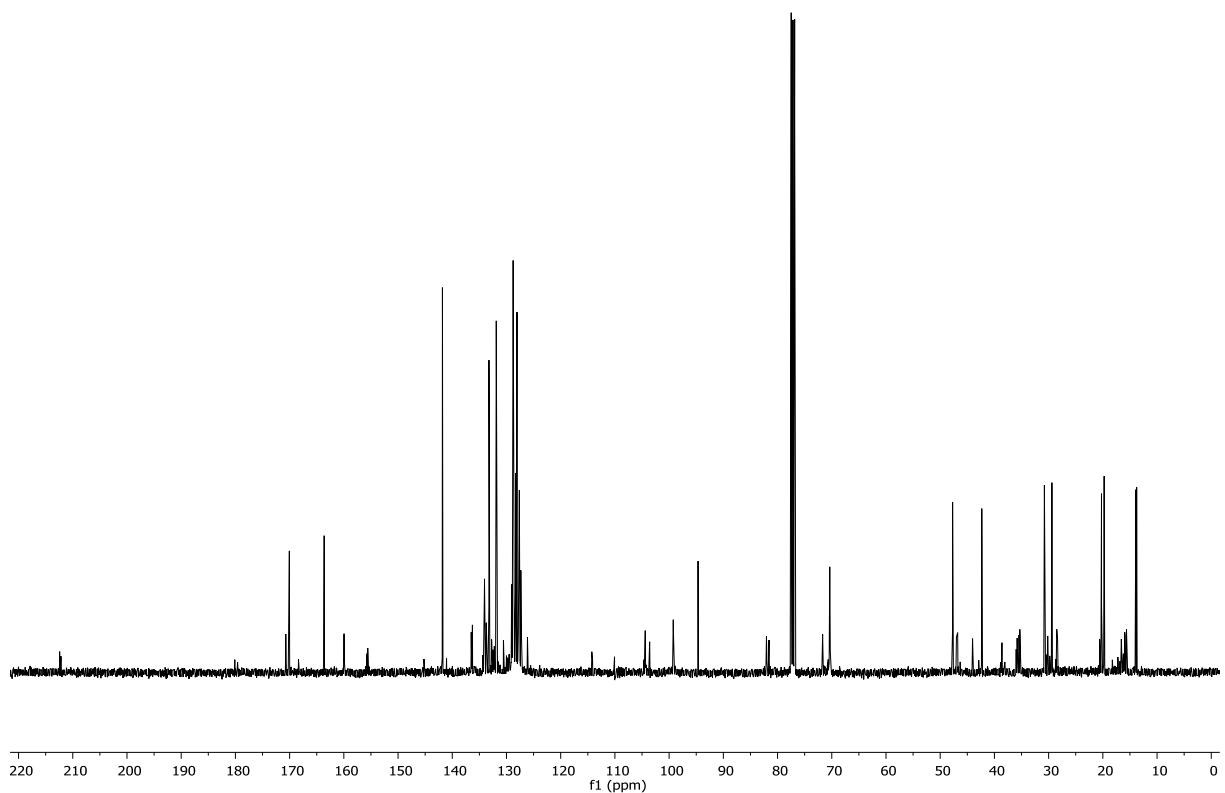


Abbildung 210:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-**189**, Diastereomerengemisch.

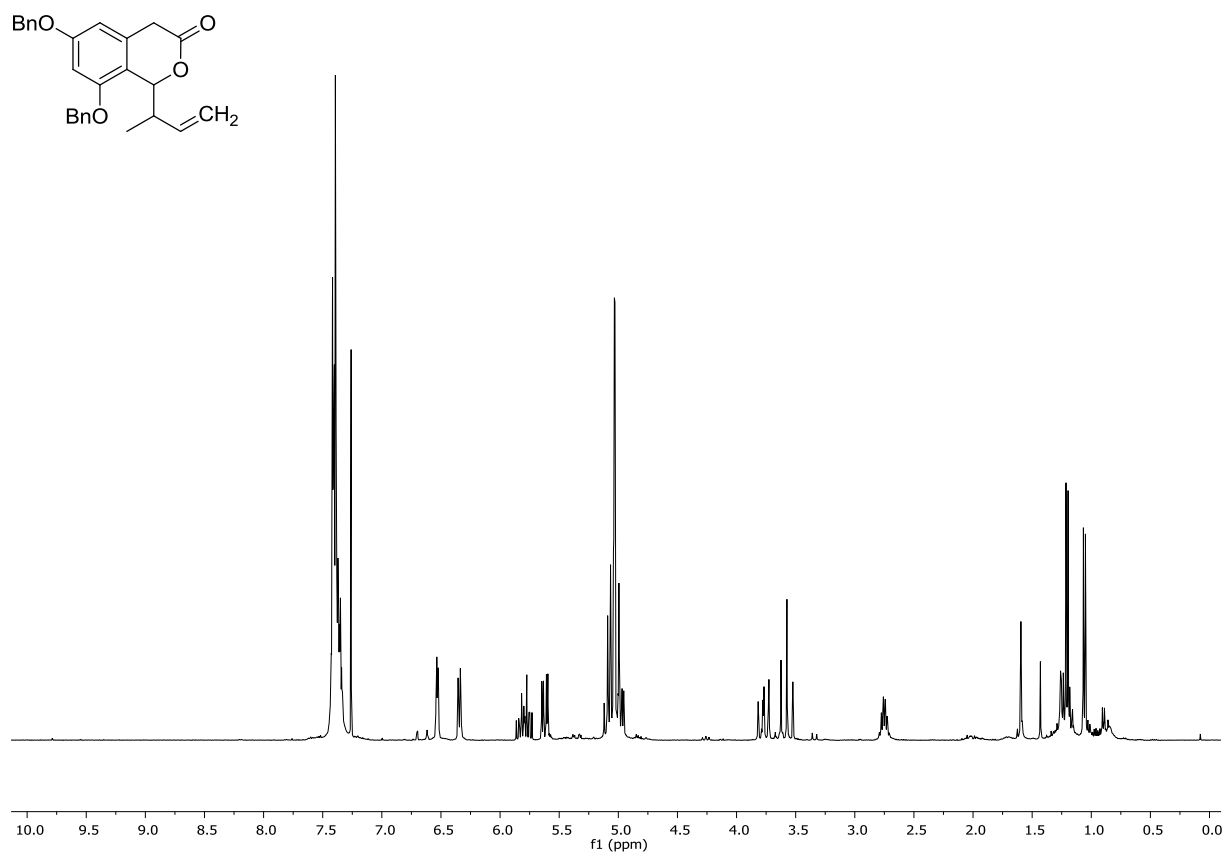


Abbildung 211:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-**193**, Diastereomerenmischung.

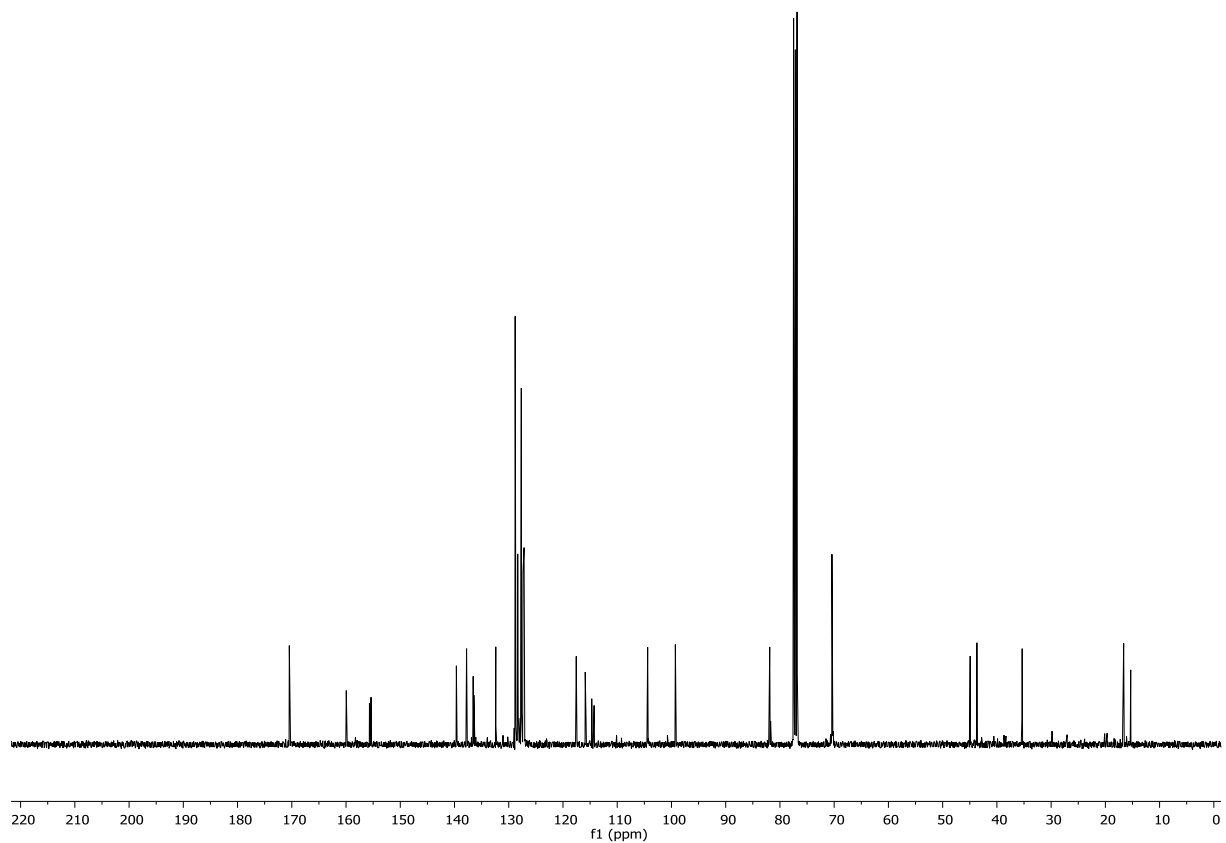


Abbildung 212:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-**193**, Diastereomerenmischung.

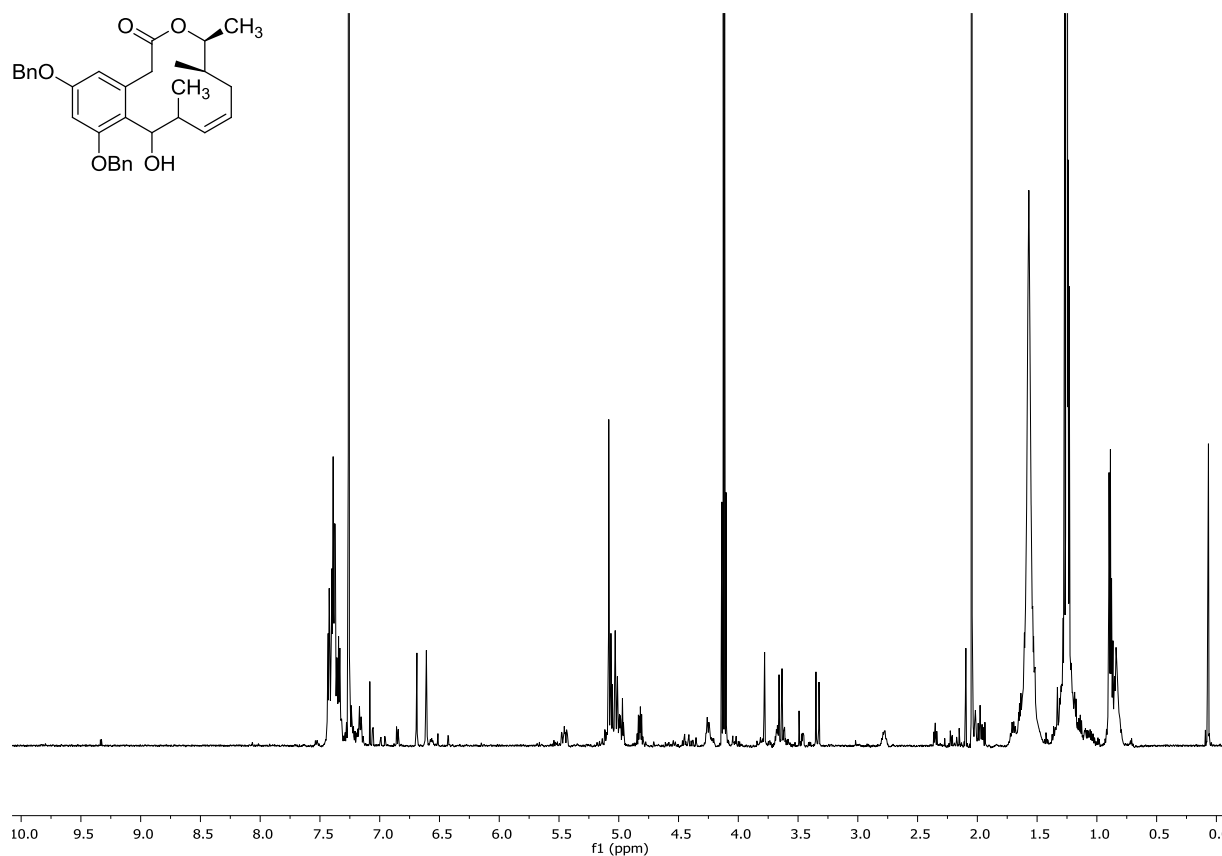


Abbildung 213: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-203.

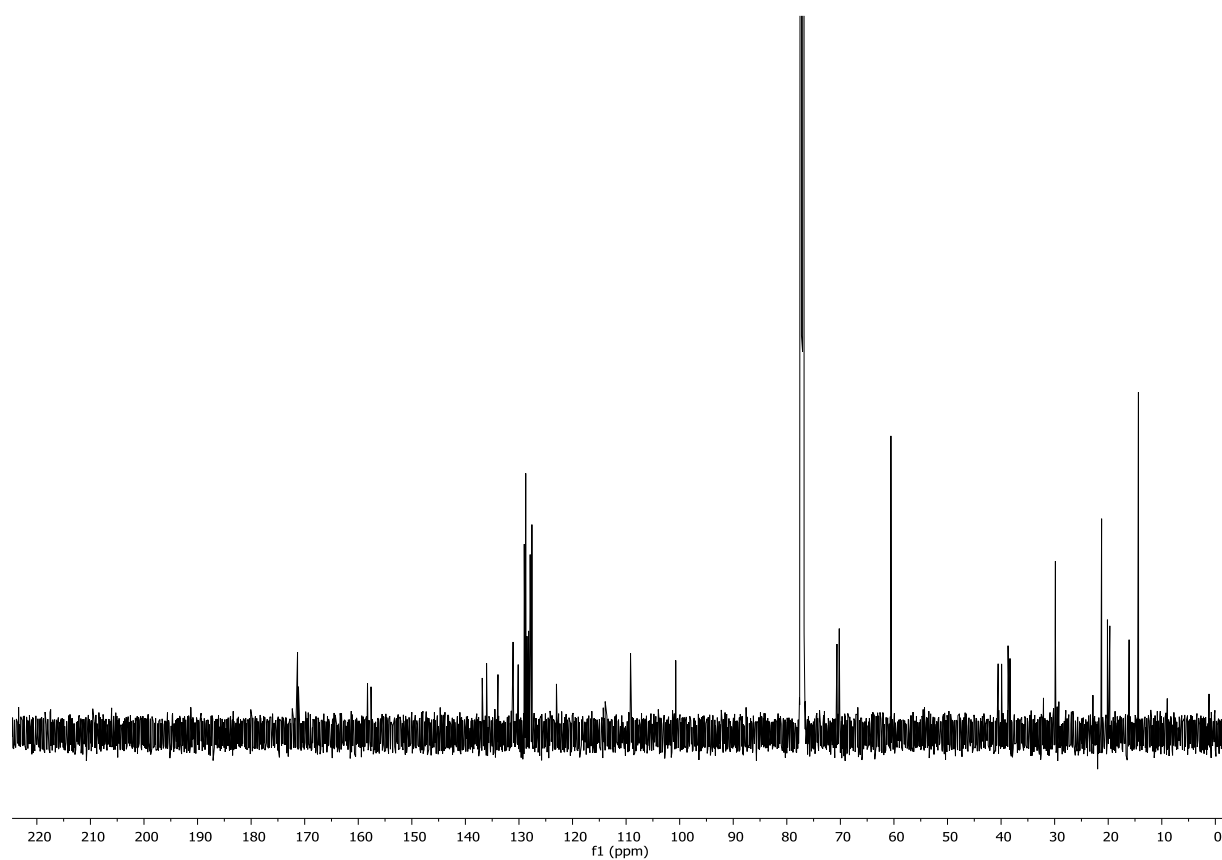


Abbildung 214: <sup>13</sup>C-NMR (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-203.

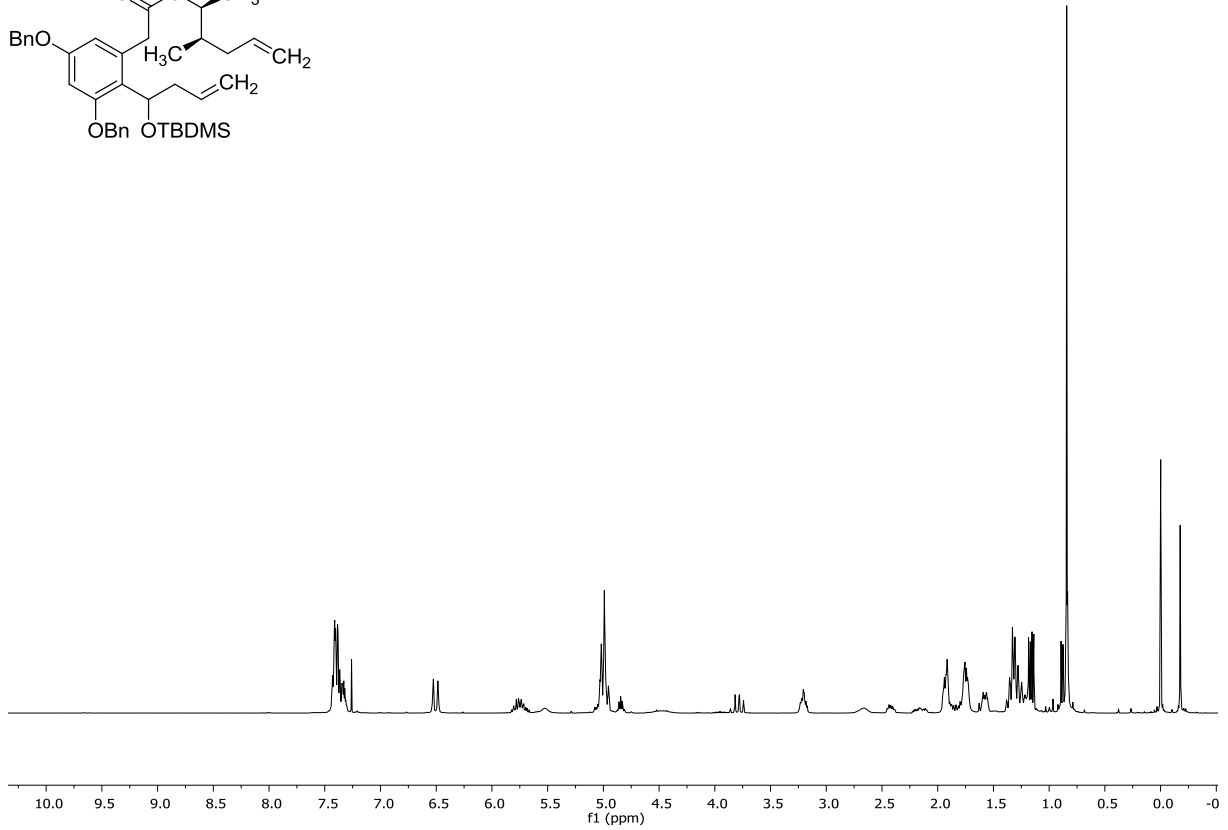
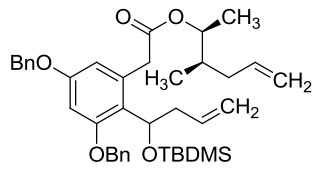


Abbildung 215: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-208, Diastereomerenmischung.

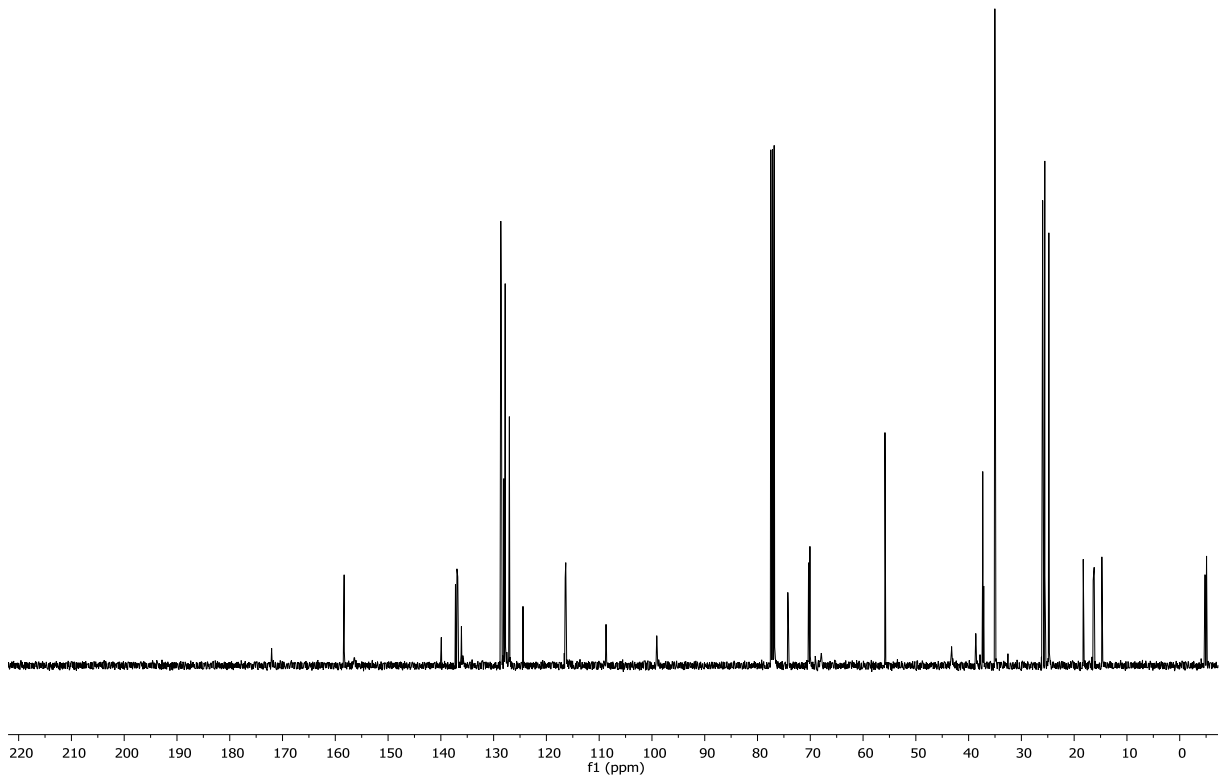


Abbildung 216: <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-208, Diastereomerenmischung.

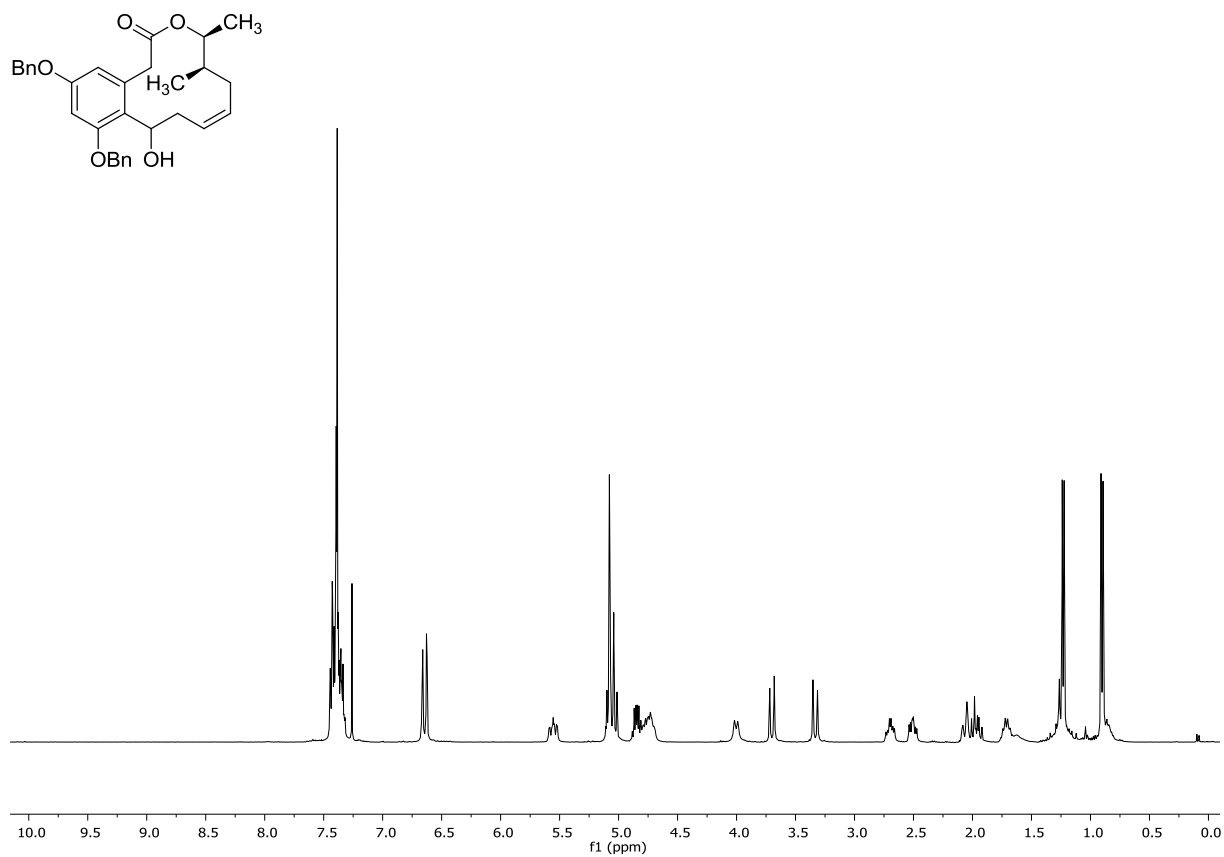


Abbildung 217:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von ( $\pm$ )-210, Diastereomer A.

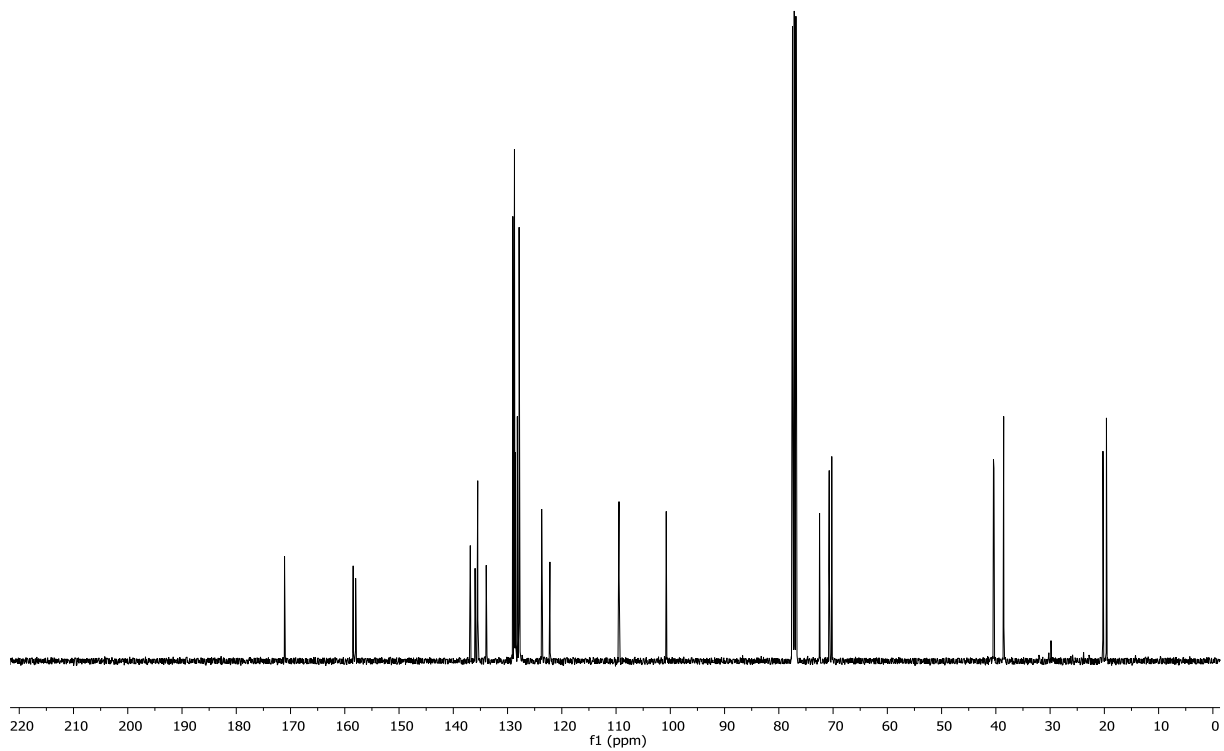


Abbildung 218:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von ( $\pm$ )-210, Diastereomer A.

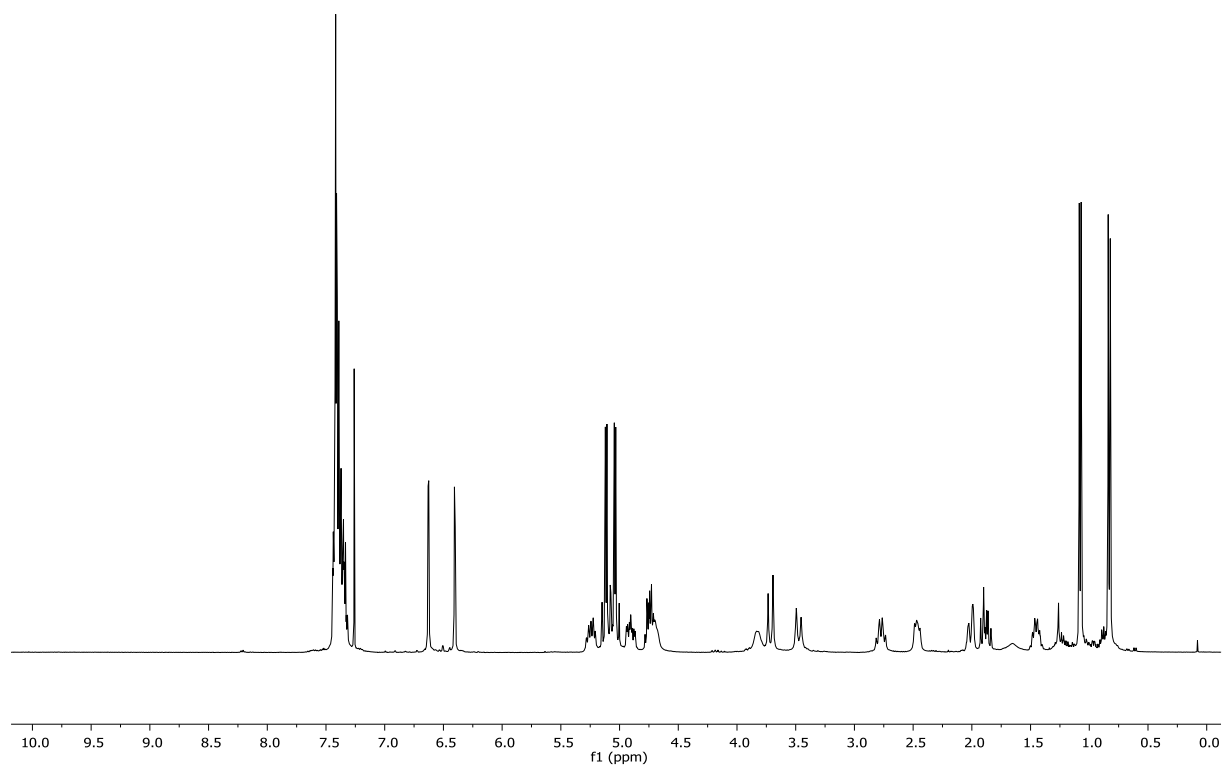


Abbildung 219:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-210, Diastereomer B.

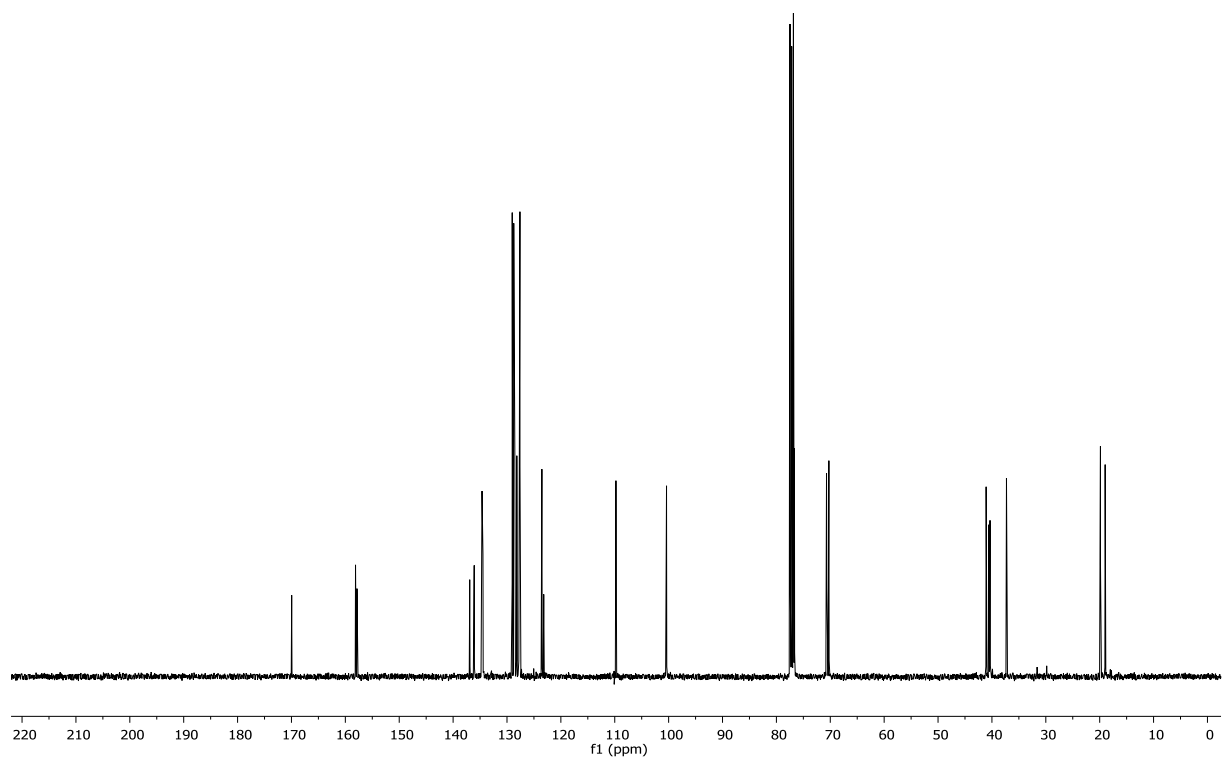


Abbildung 220:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-210, Diastereomer B.

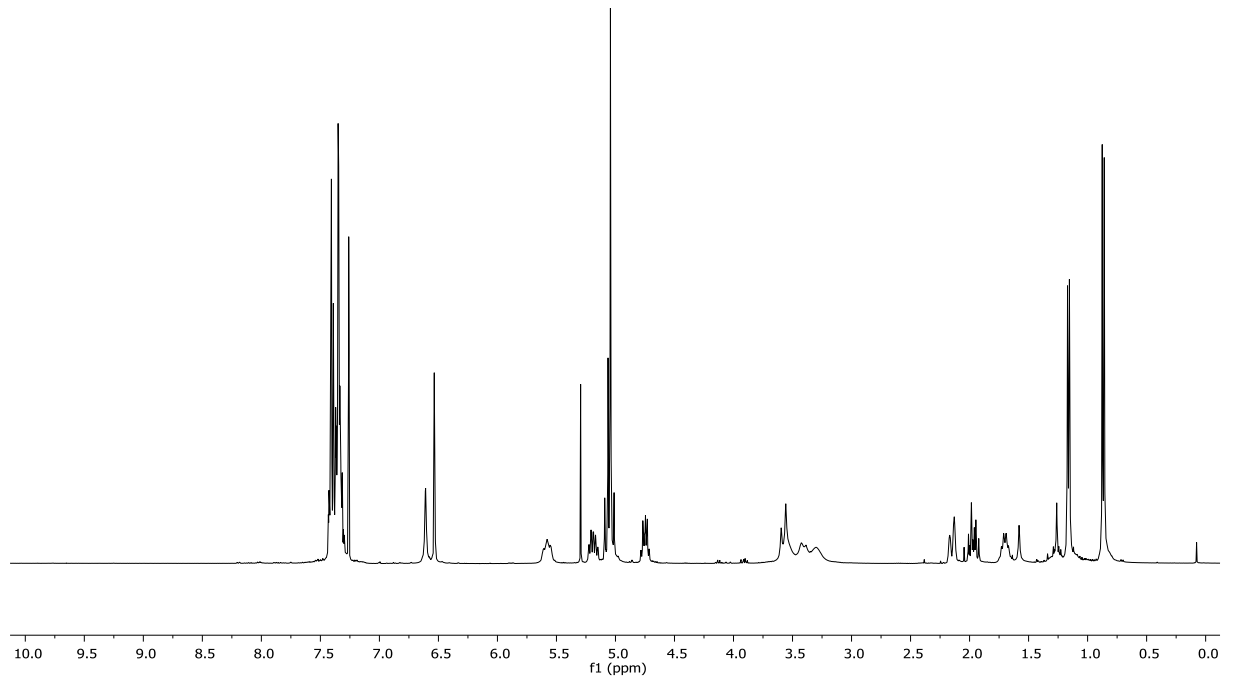
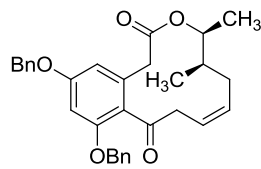


Abbildung 221:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-211.

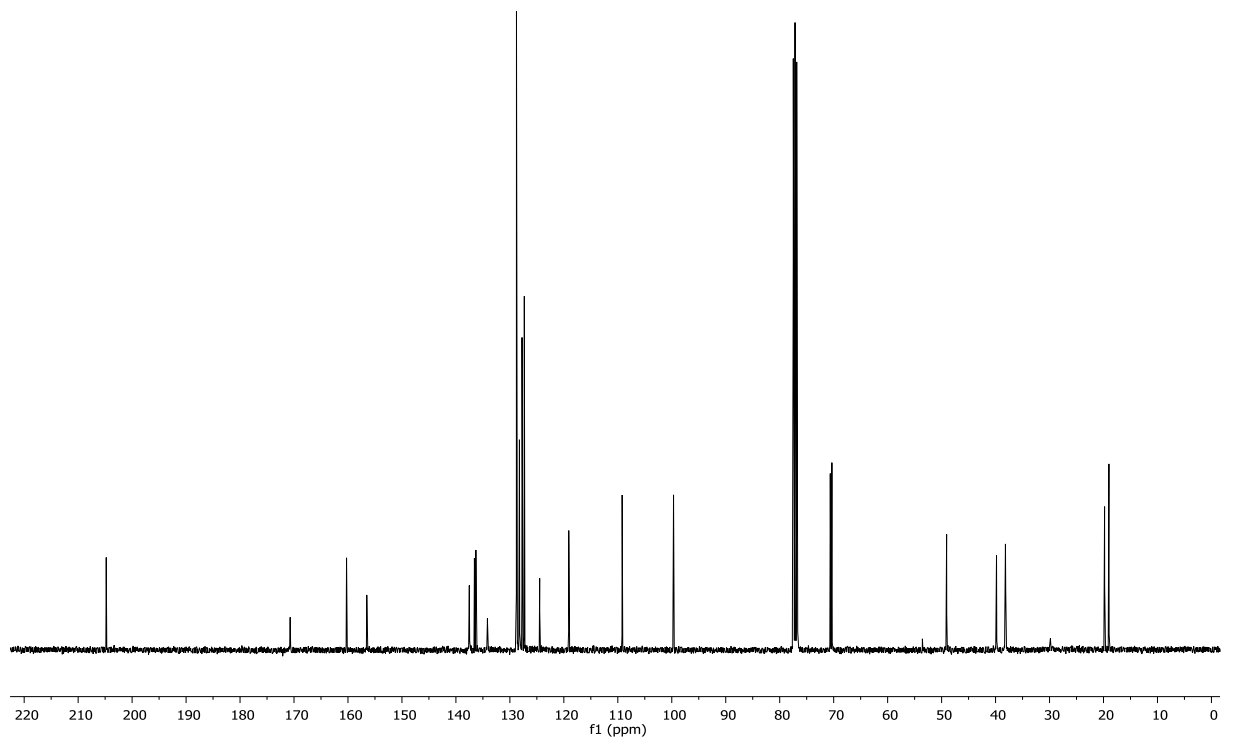


Abbildung 222:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-211.

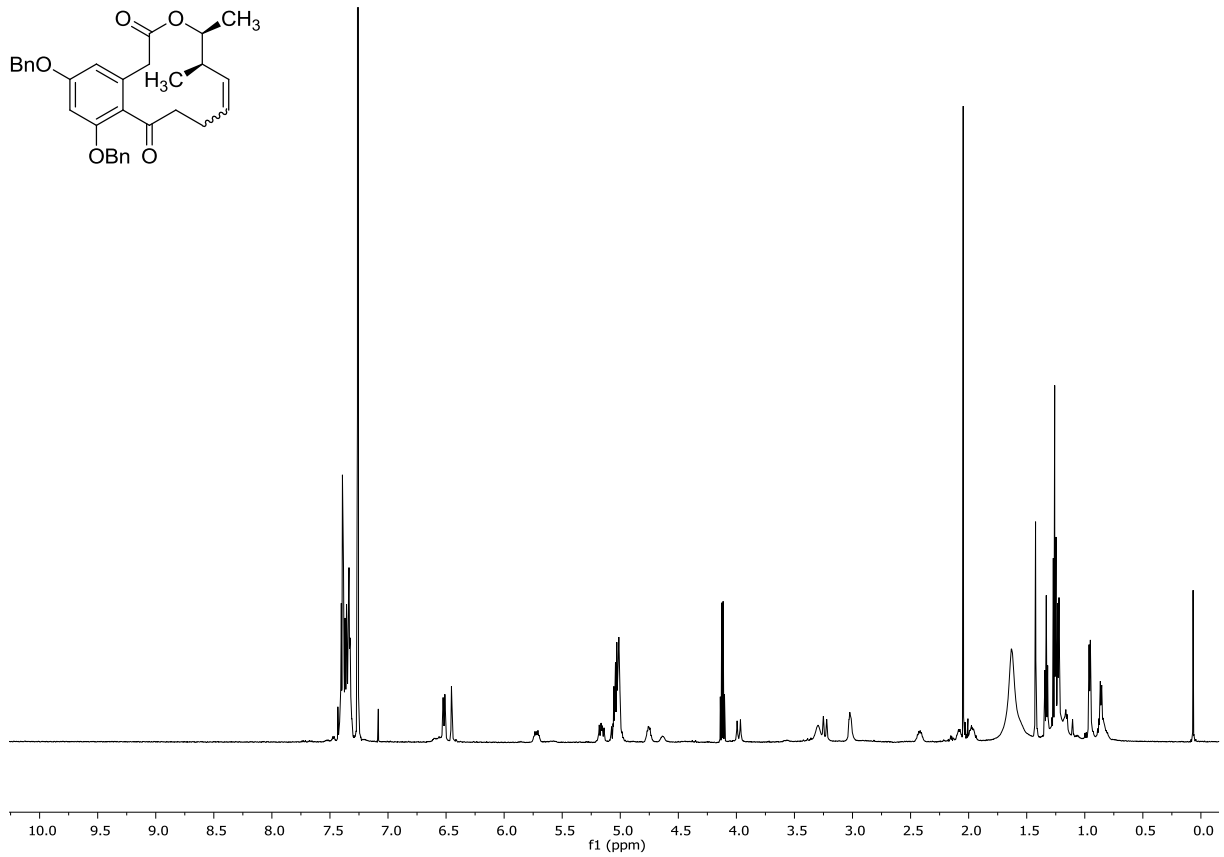


Abbildung 223: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-213.

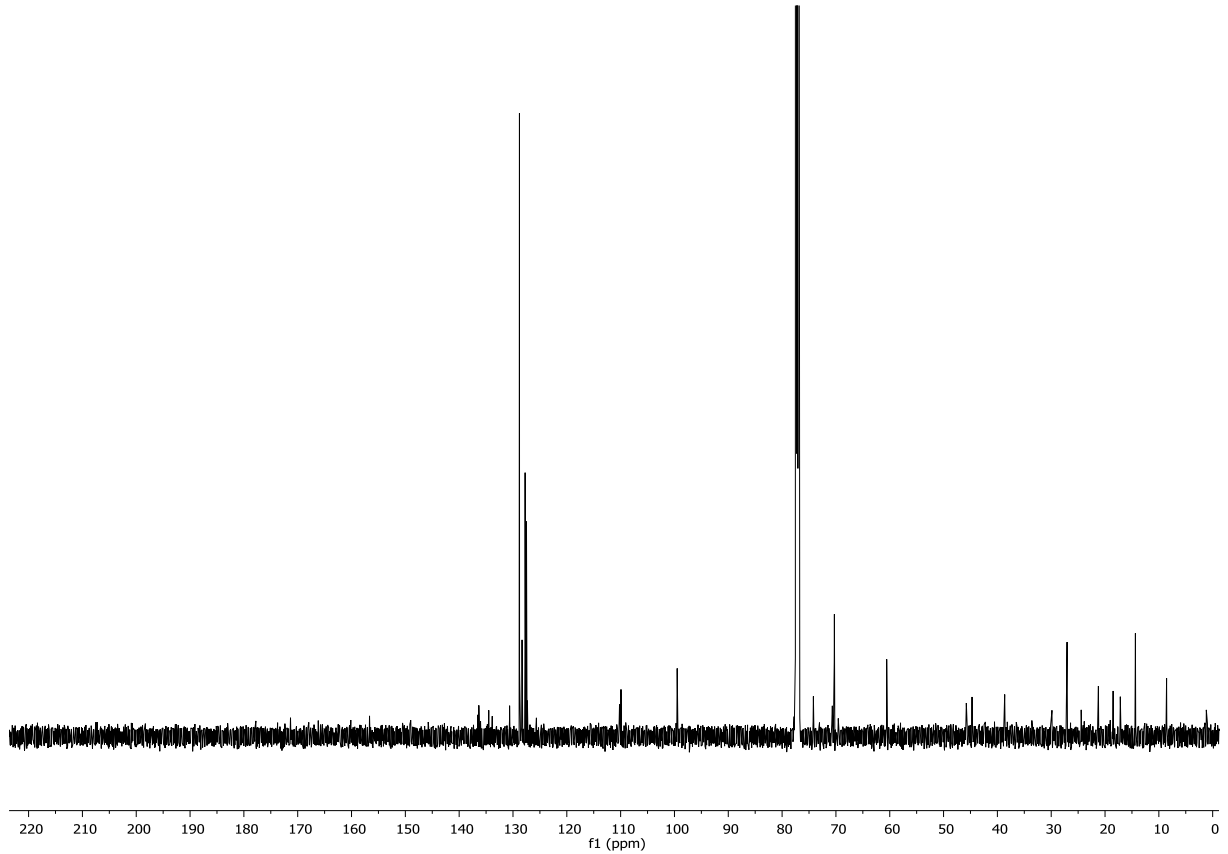


Abbildung 224: <sup>13</sup>C-NMR (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-213.

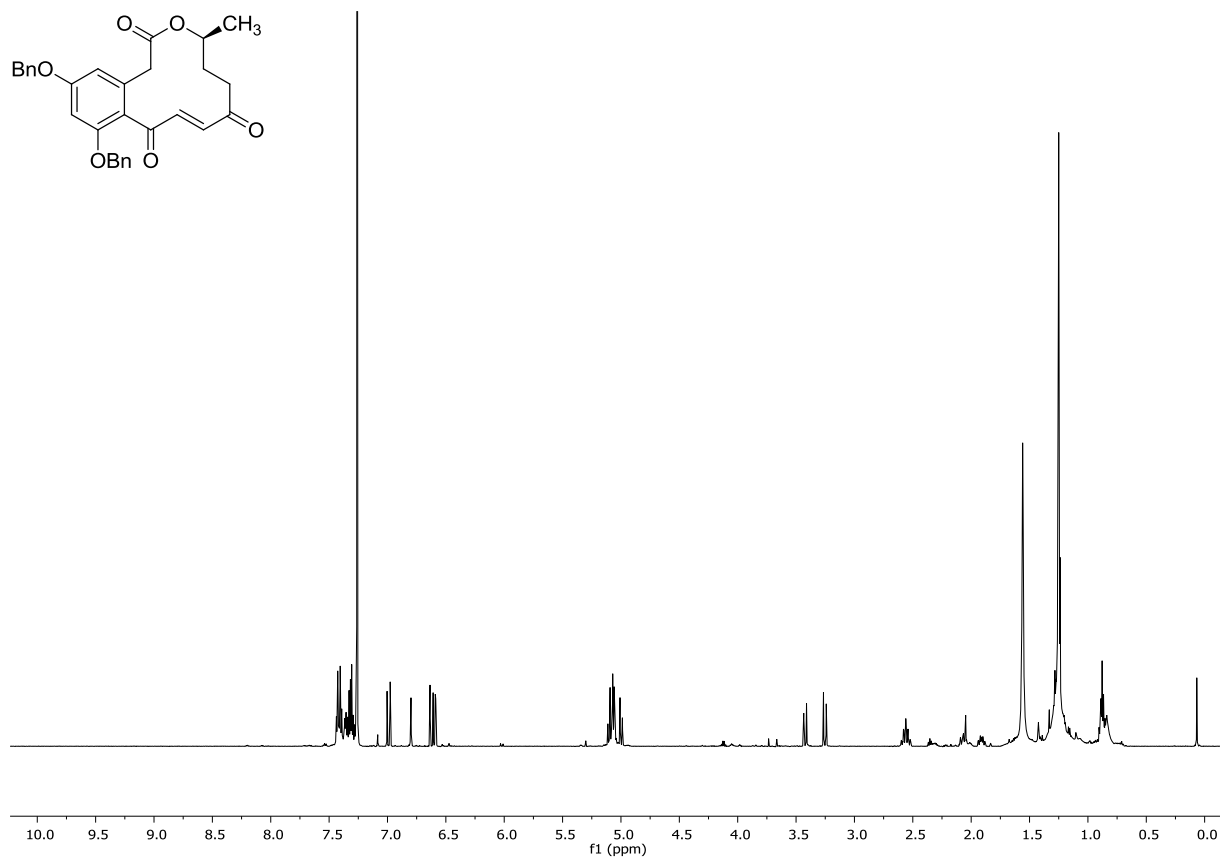


Abbildung 225: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-221.

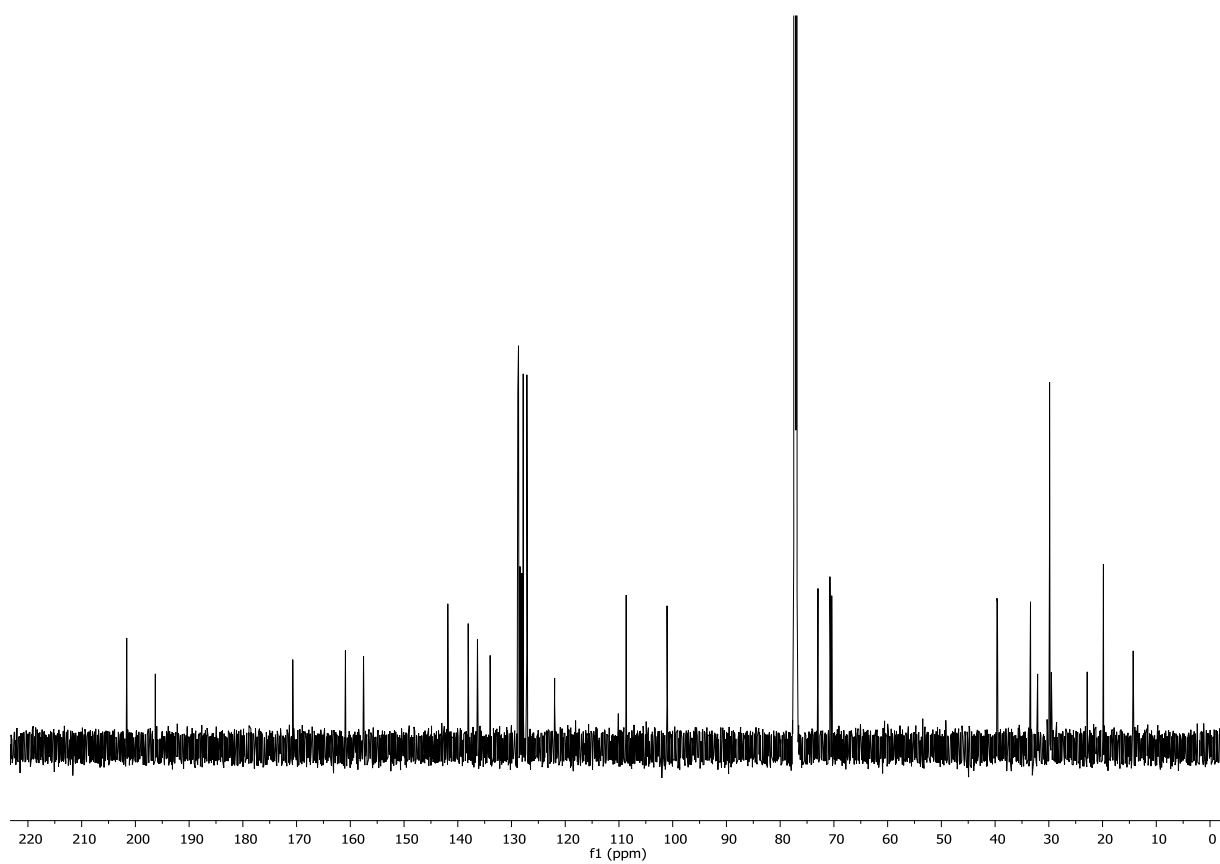


Abbildung 226: <sup>13</sup>C-NMR (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-221.

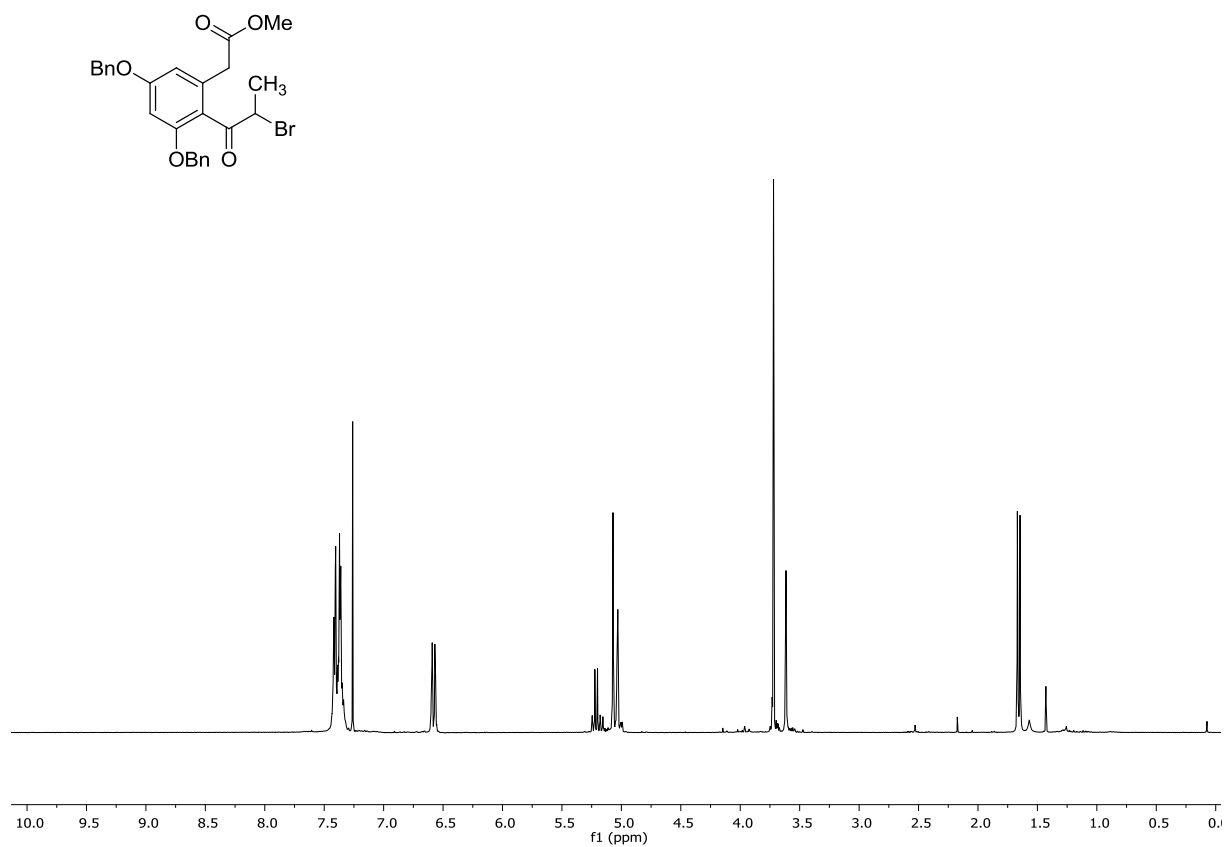


Abbildung 227:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 234.

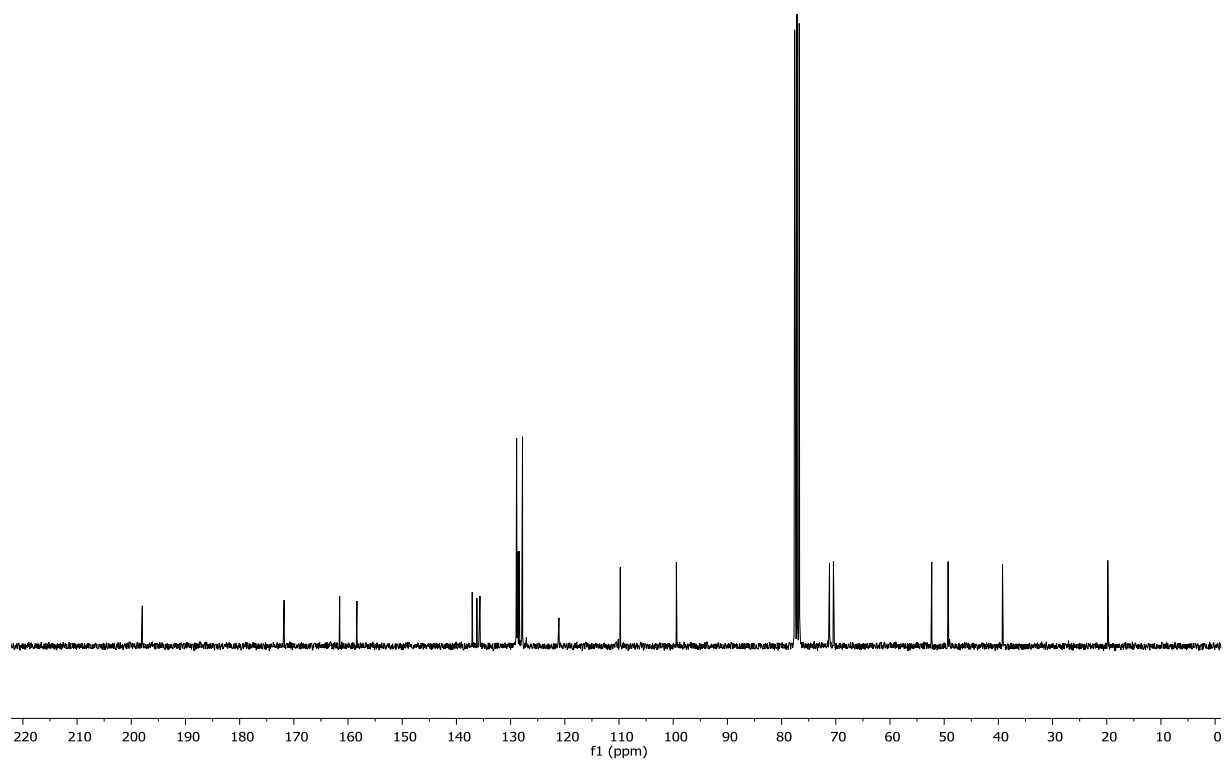


Abbildung 228:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 234.

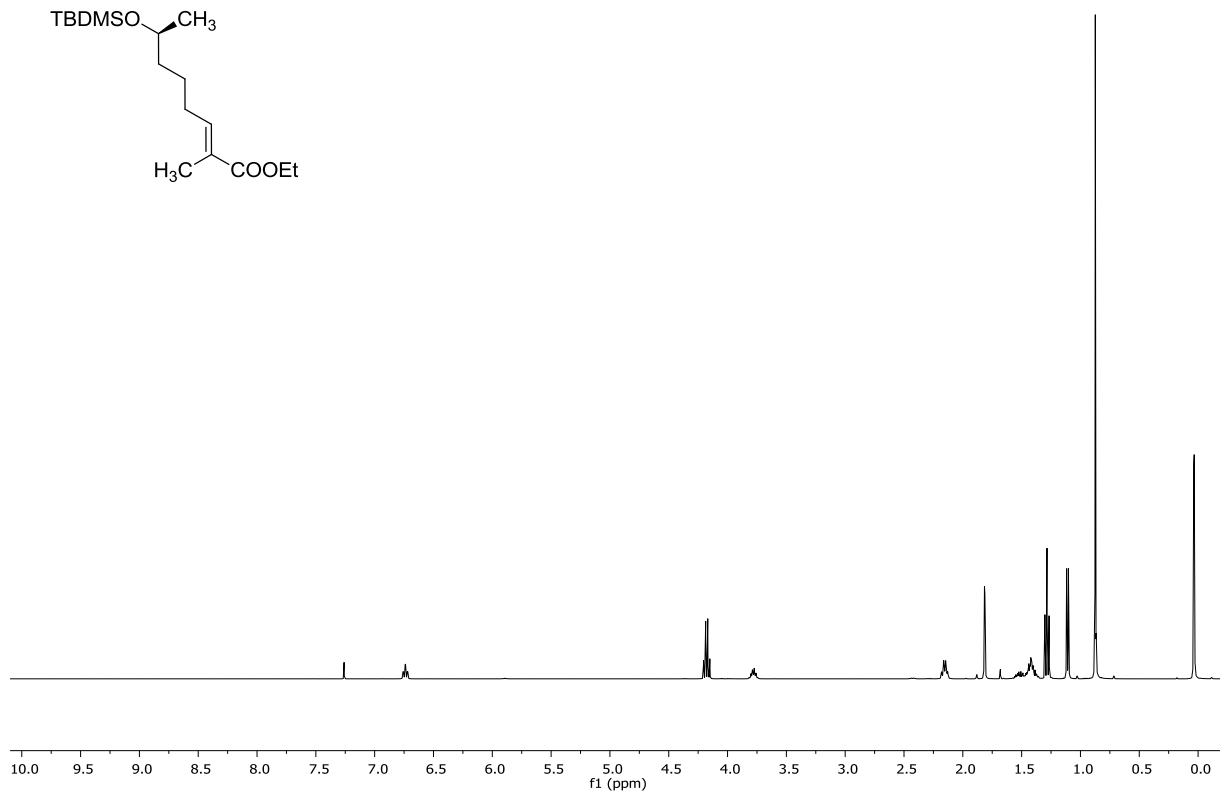


Abbildung 229:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-240.

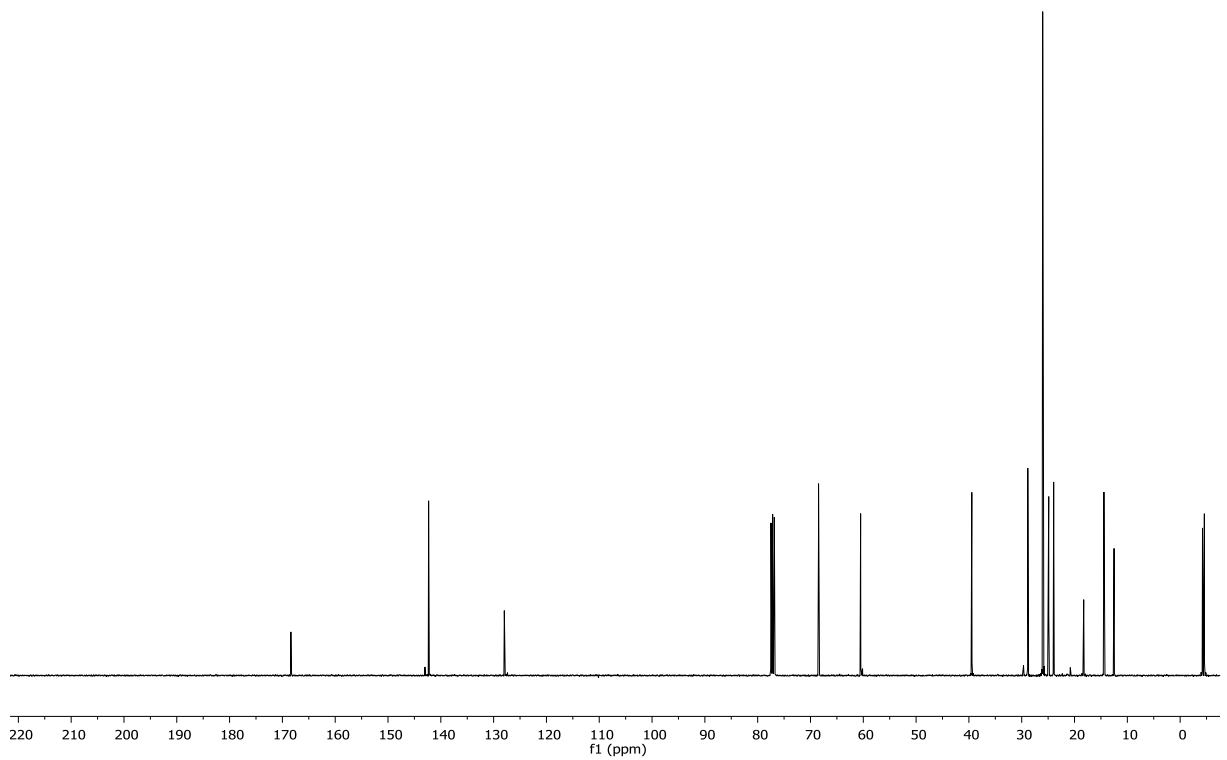


Abbildung 230:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-240.

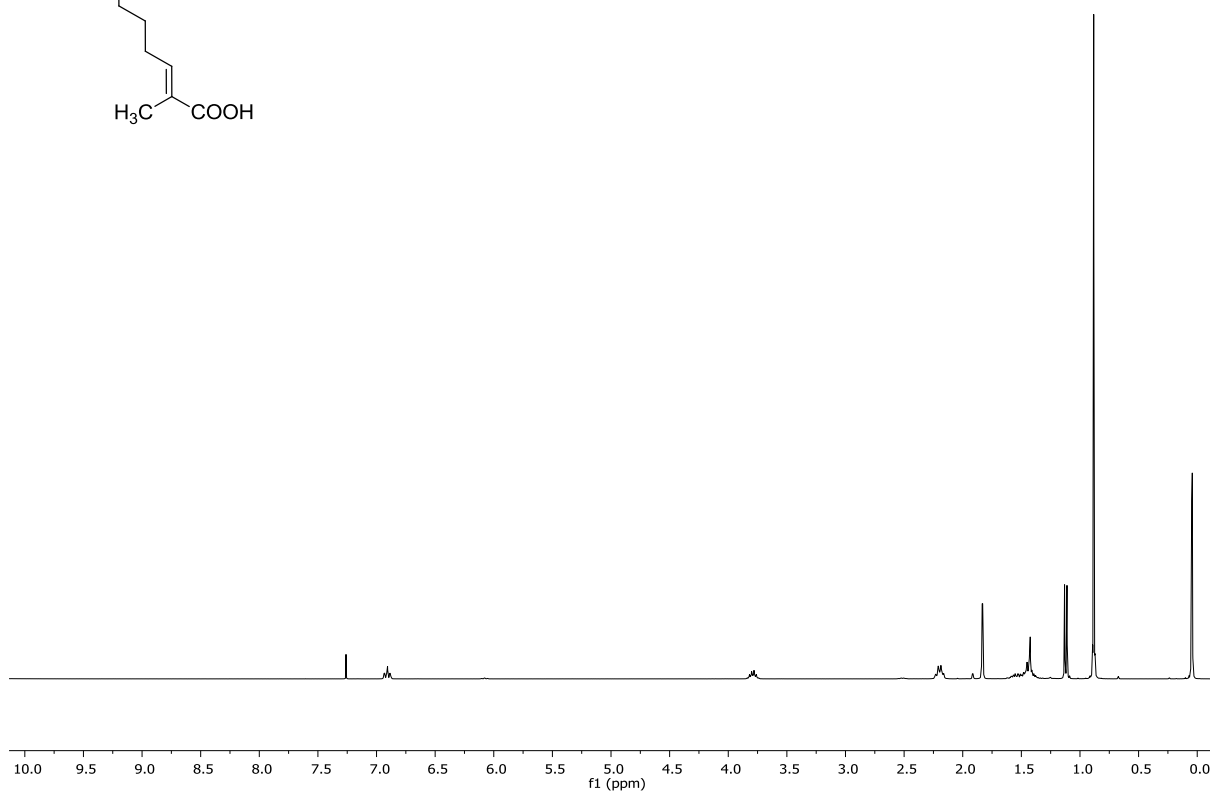
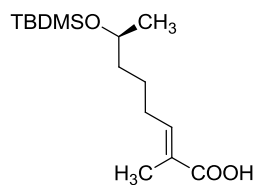


Abbildung 231: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-241.

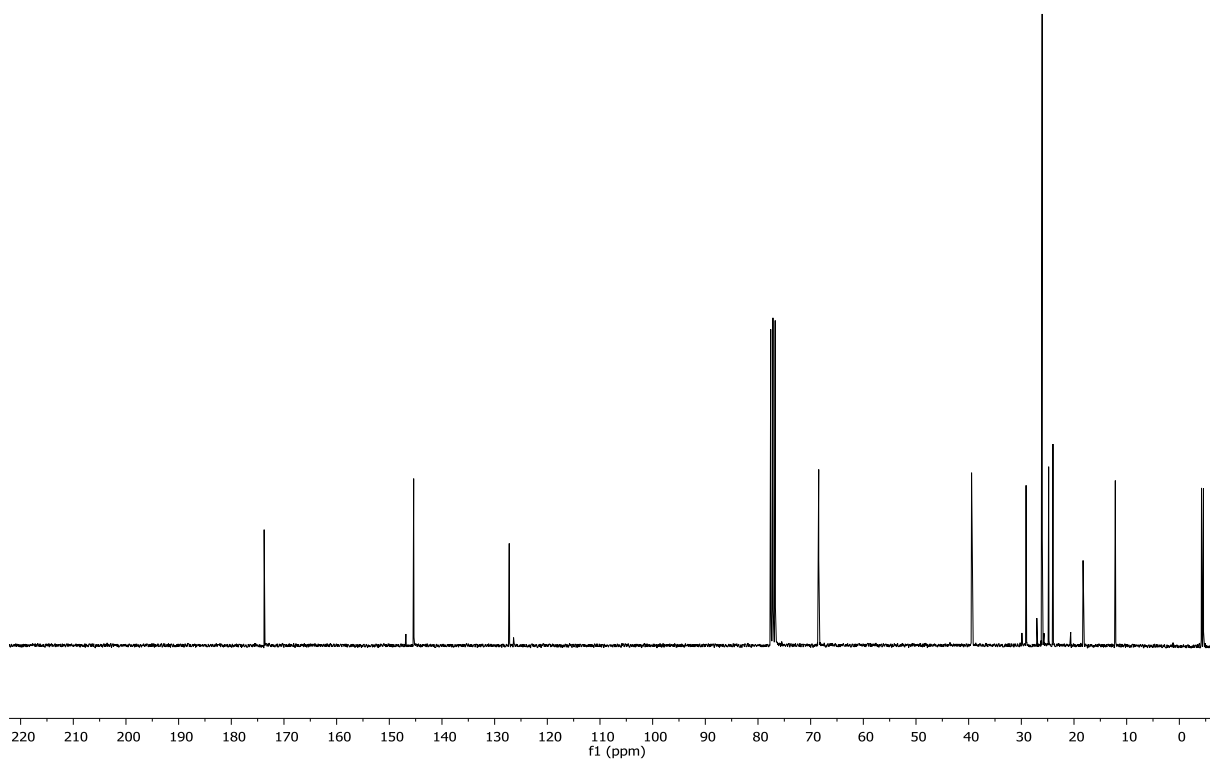


Abbildung 232: <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-241.

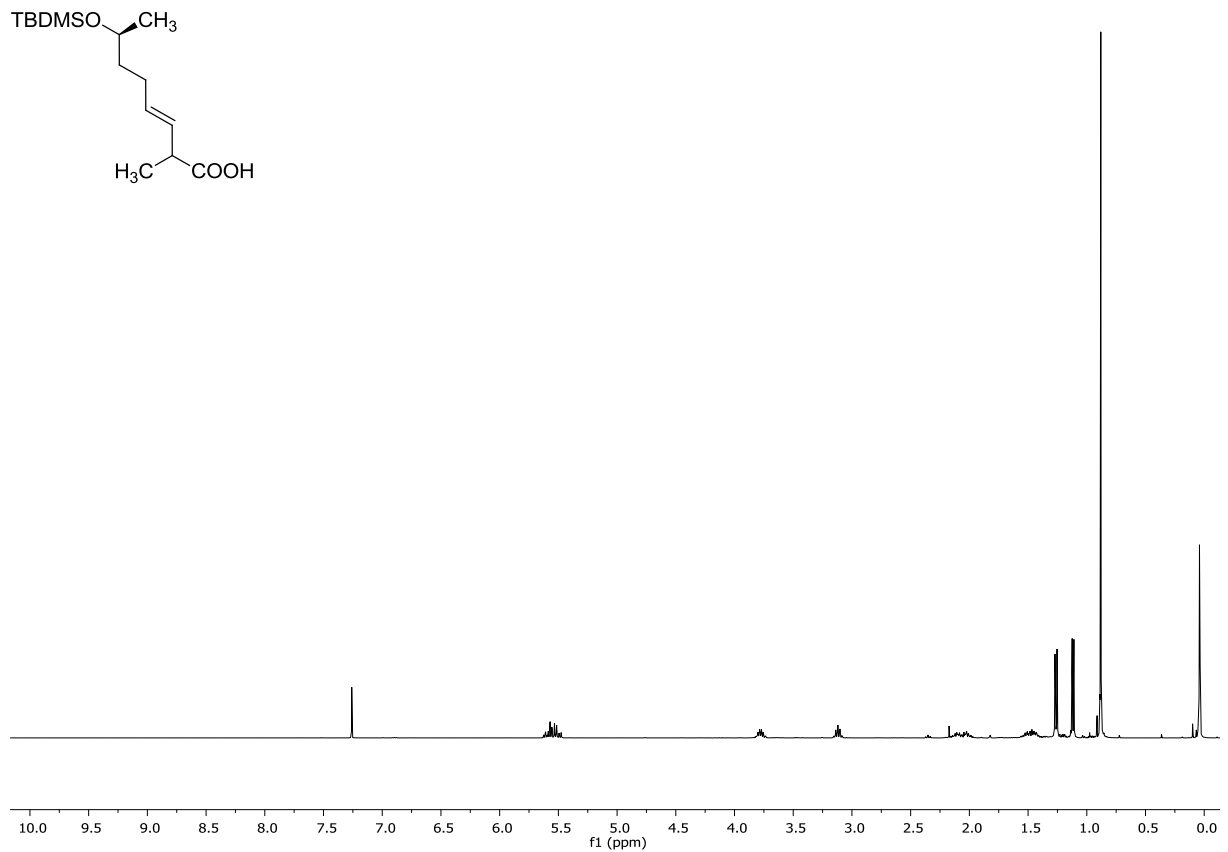


Abbildung 233:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-242.

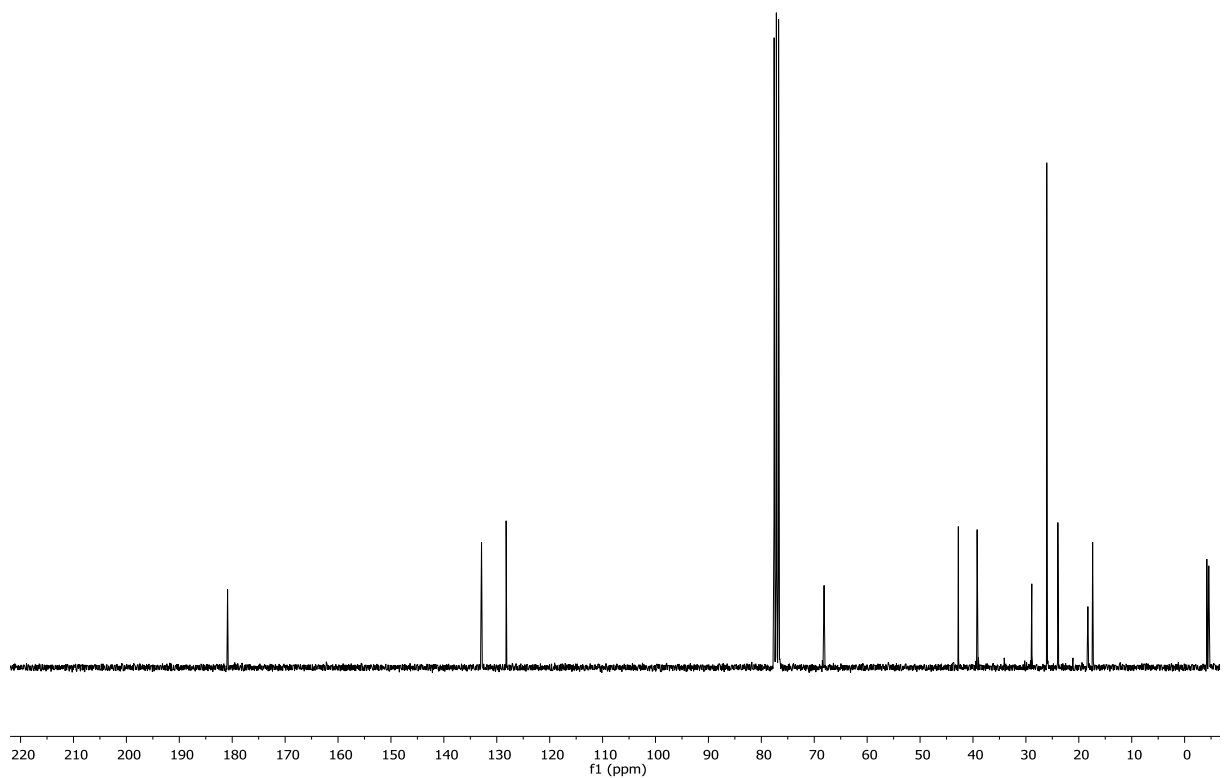


Abbildung 234:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-242.

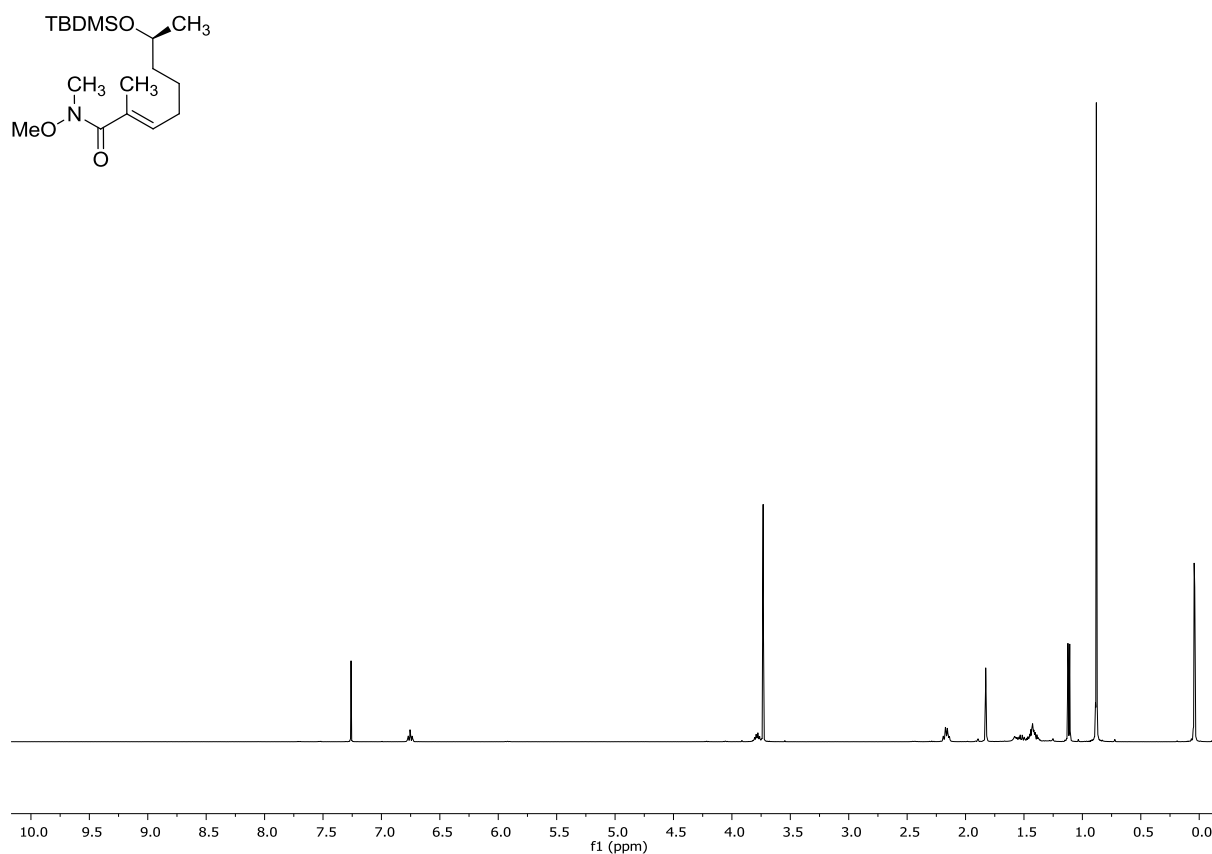


Abbildung 235:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-244.

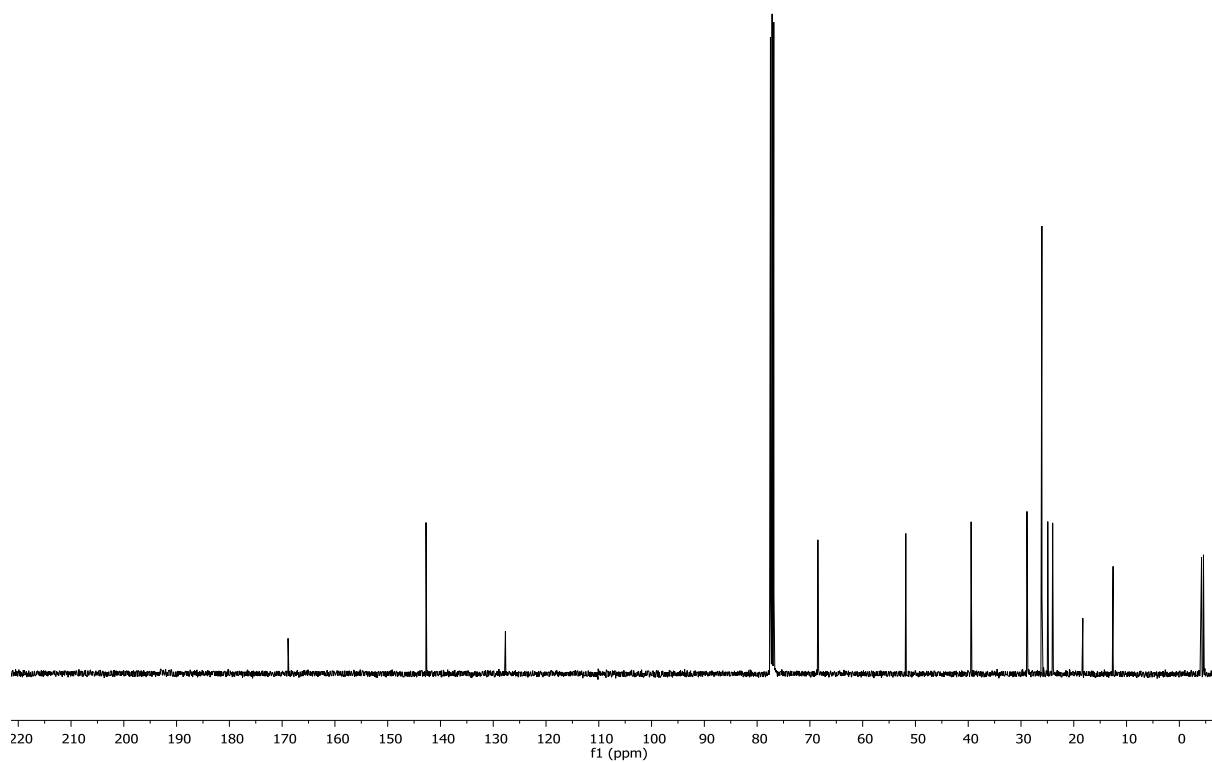


Abbildung 236:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-244.

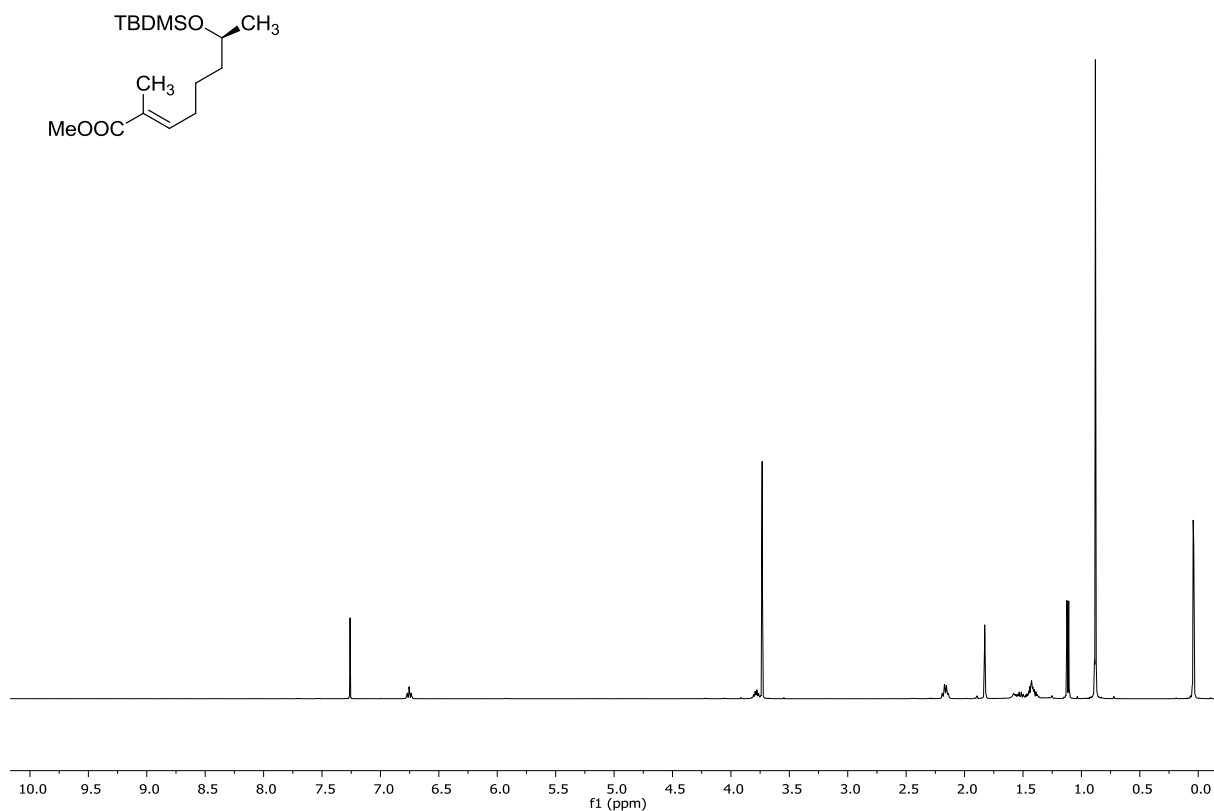


Abbildung 237:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-251.

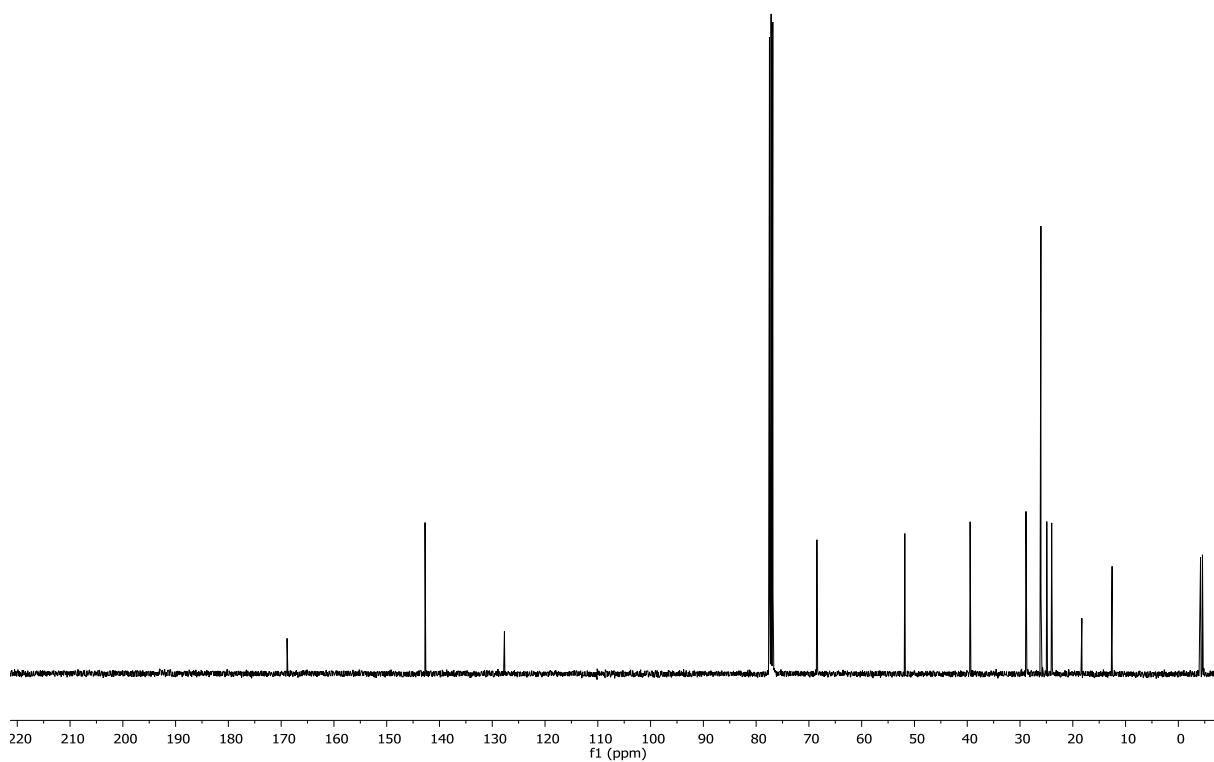


Abbildung 238:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-251.

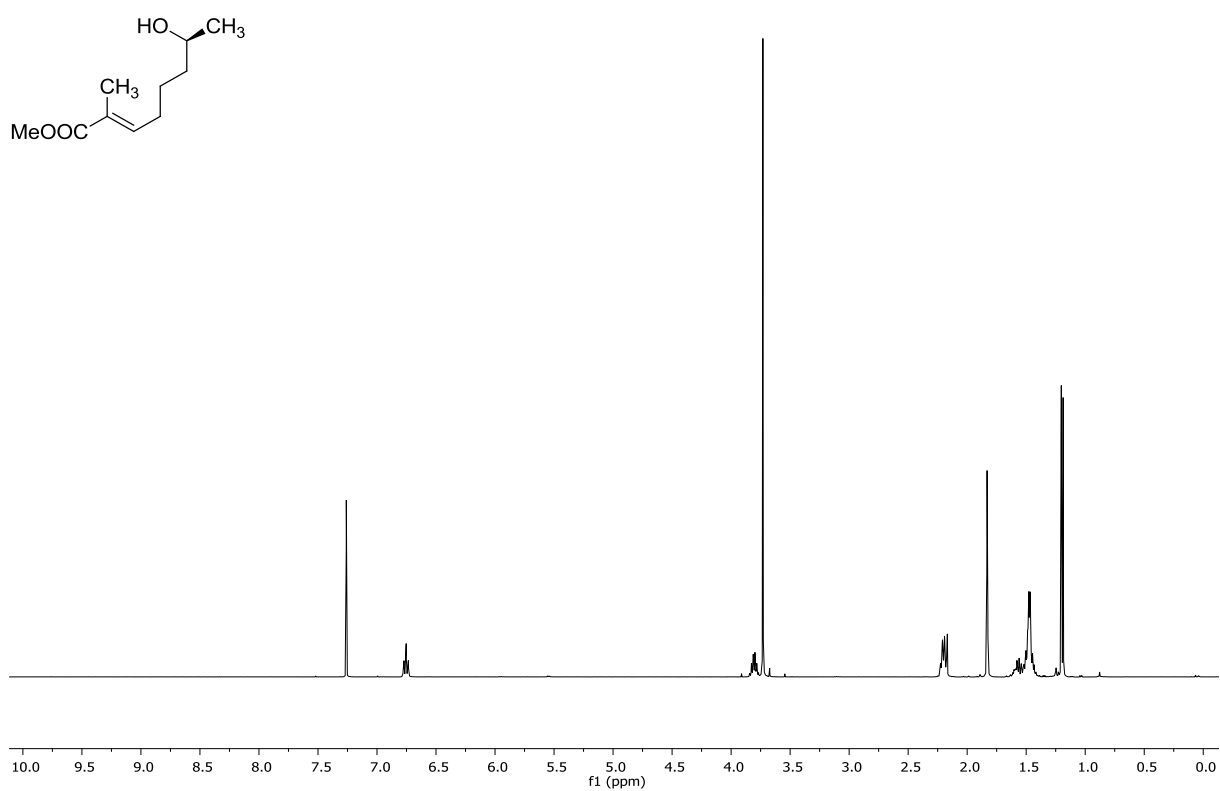


Abbildung 239:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-252.

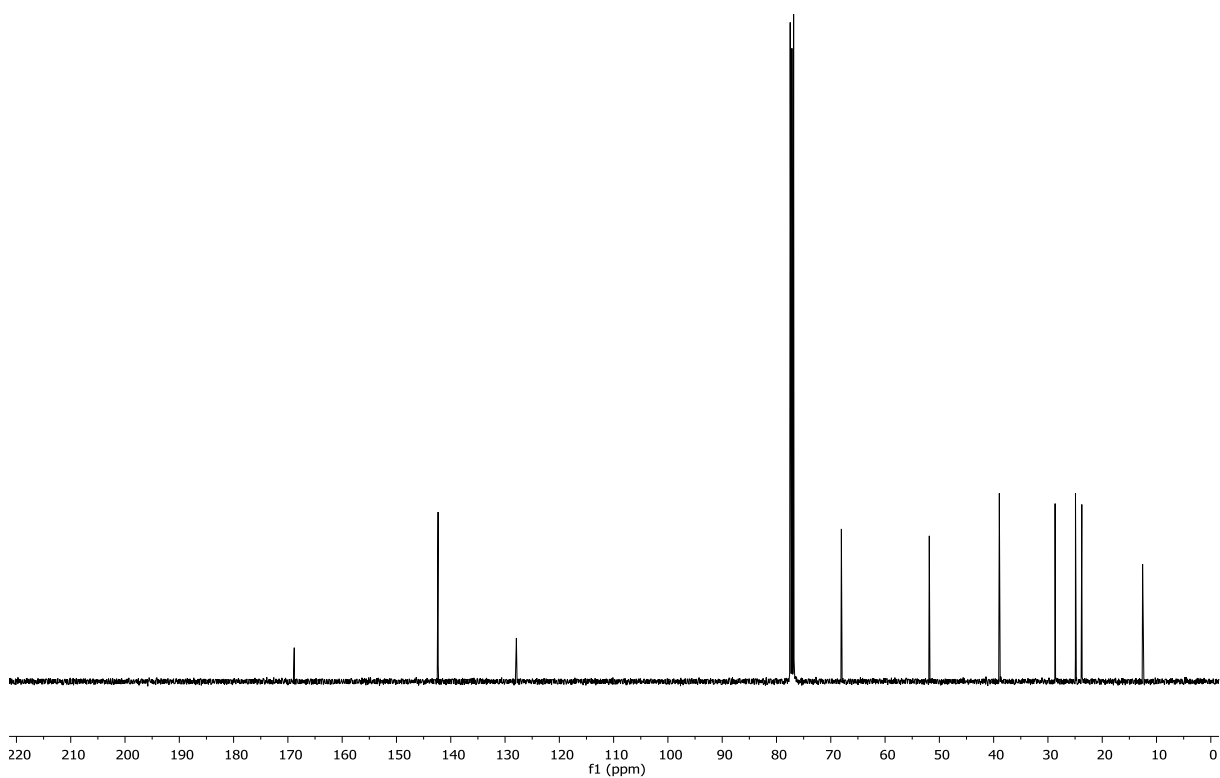


Abbildung 240:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-252.

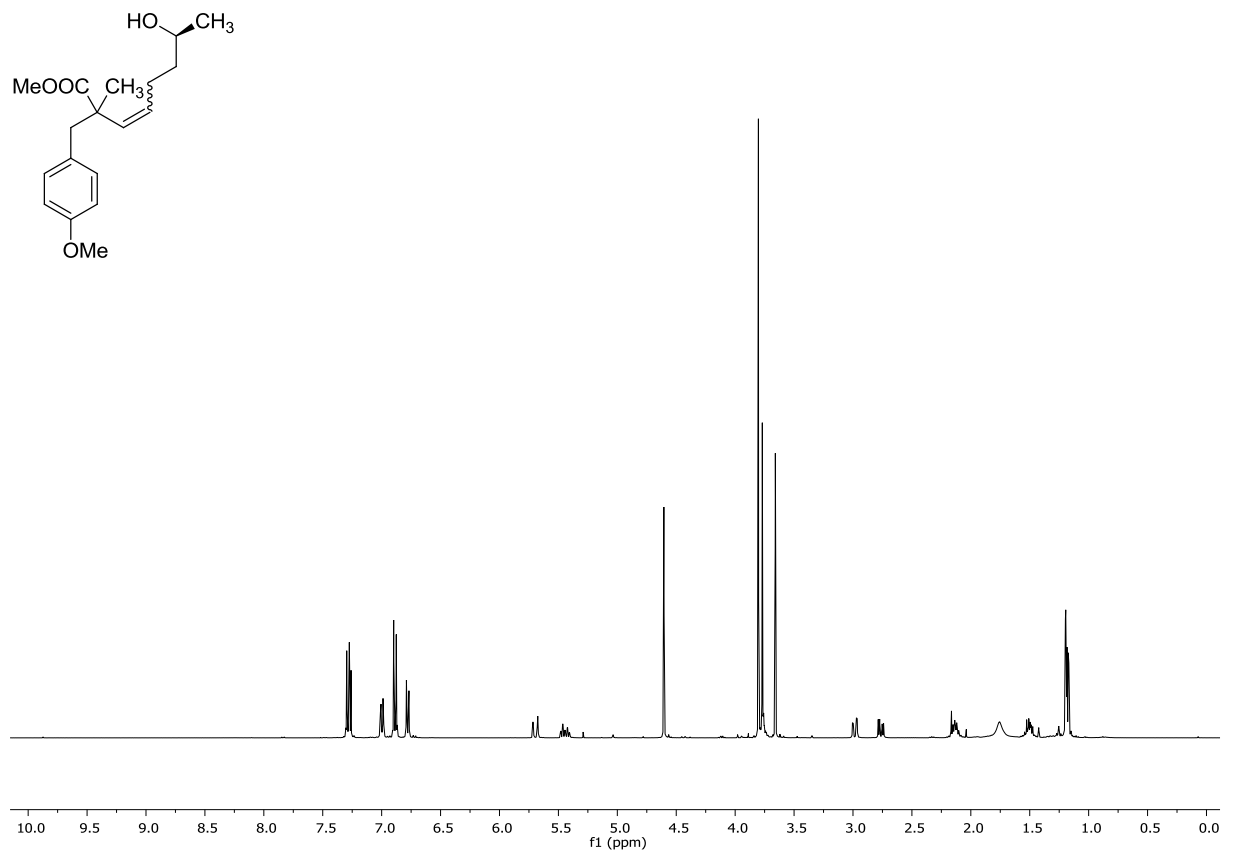


Abbildung 241:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-254.

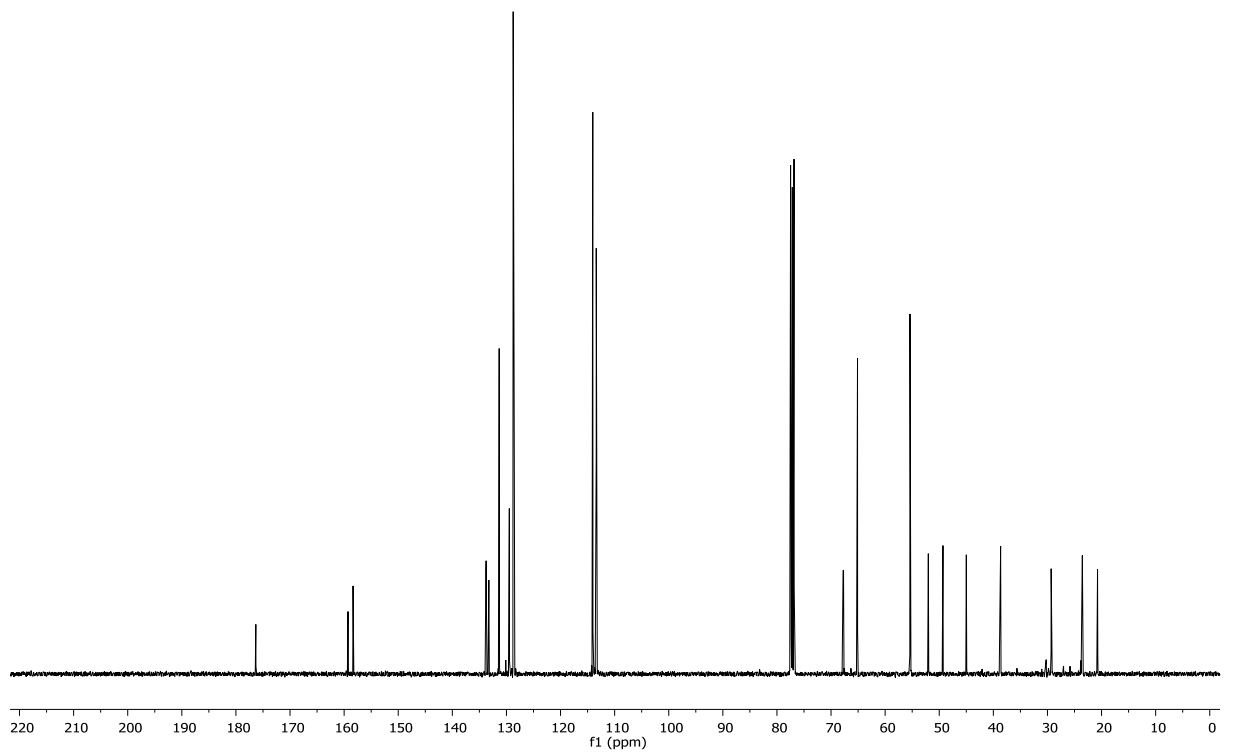


Abbildung 242:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-254.

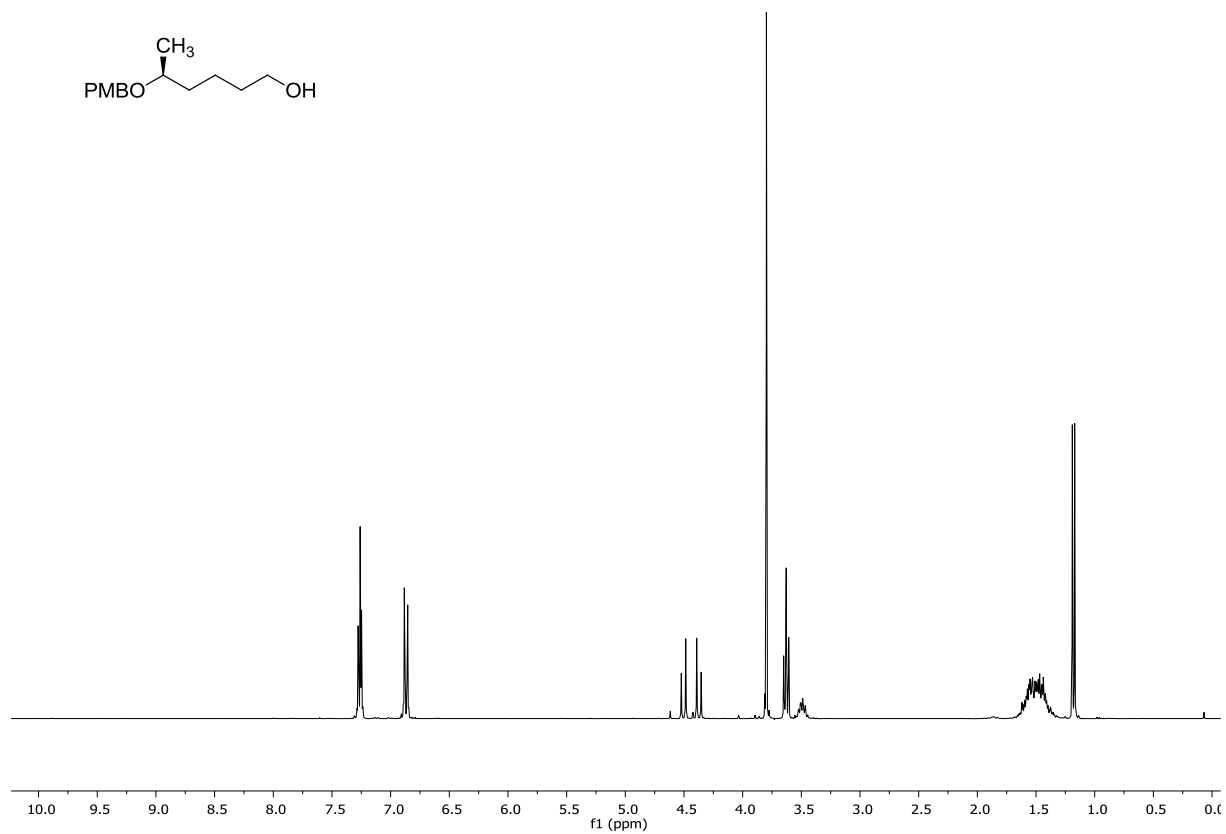


Abbildung 243: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-256.

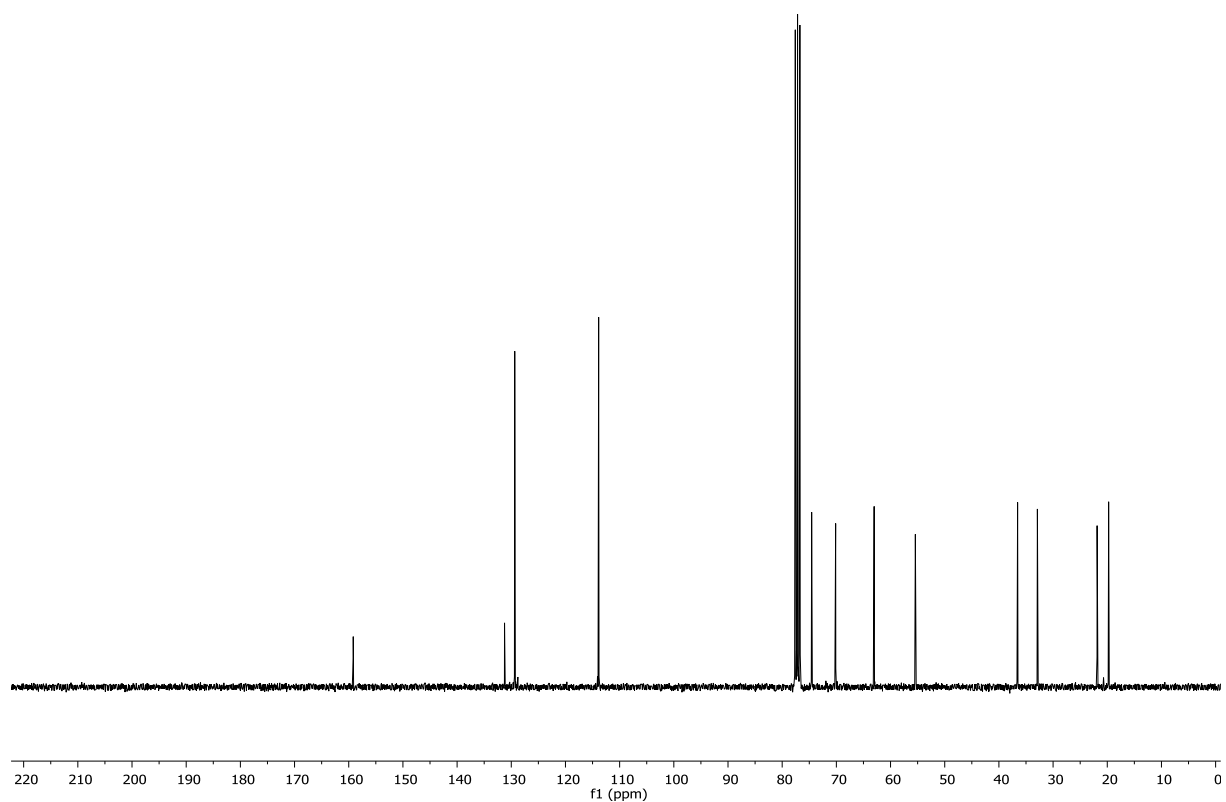


Abbildung 244: <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-256.

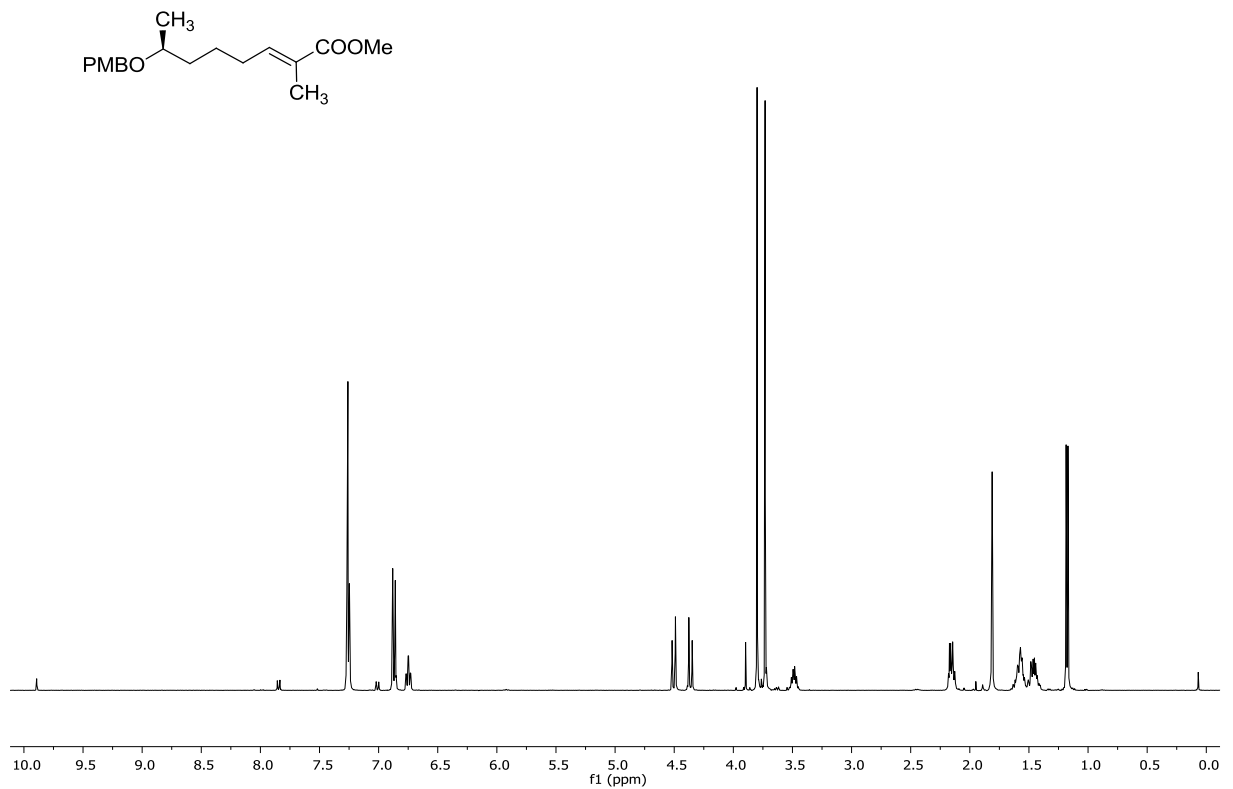


Abbildung 245:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-253.

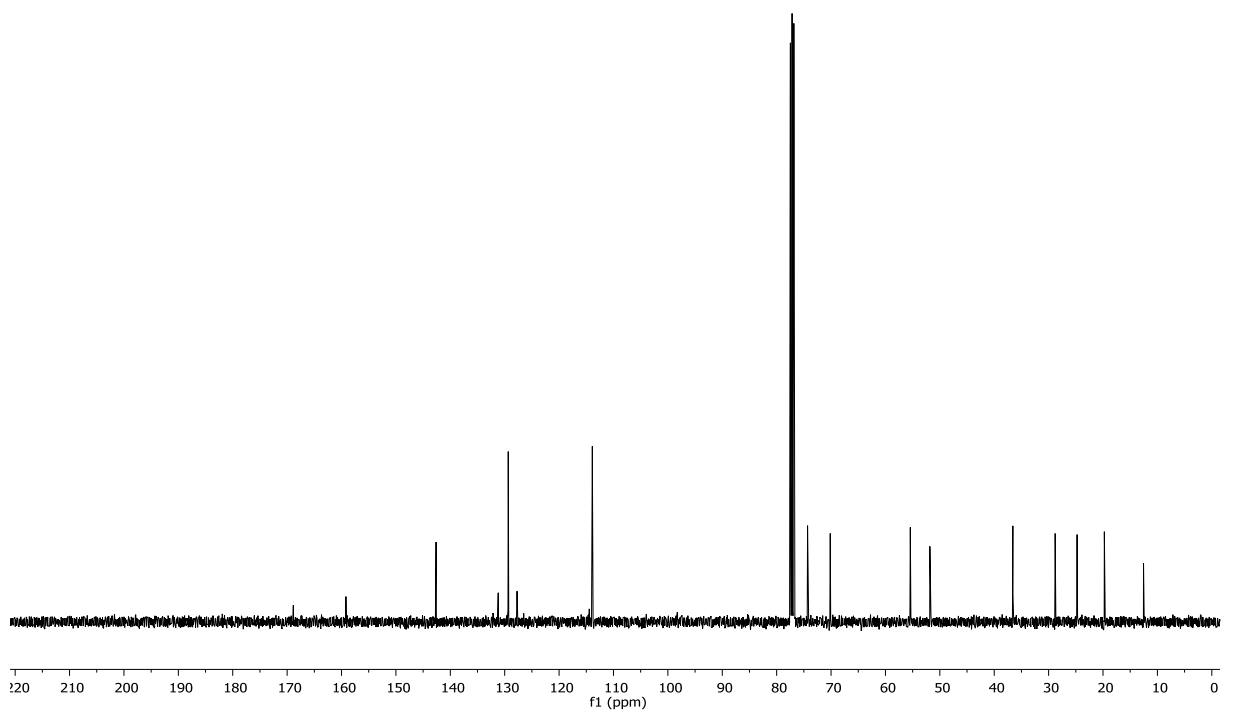


Abbildung 246:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-253.

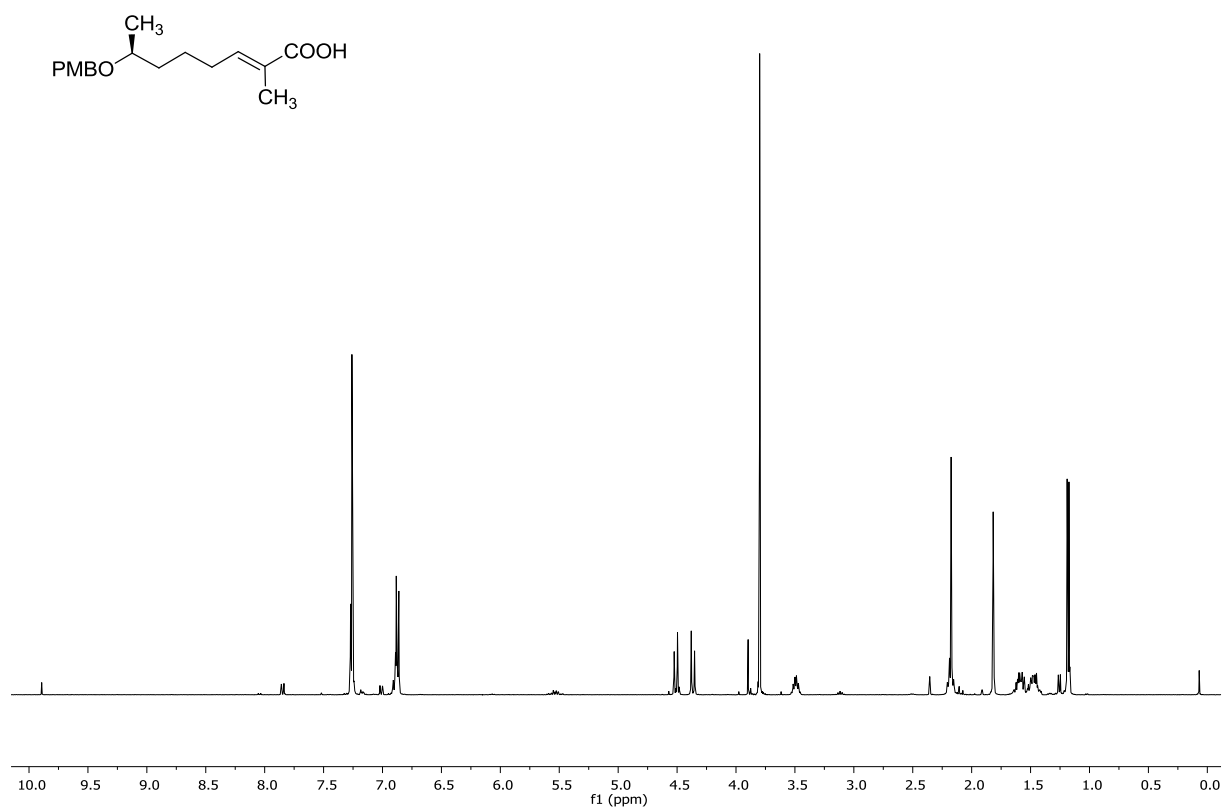


Abbildung 247: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-258.

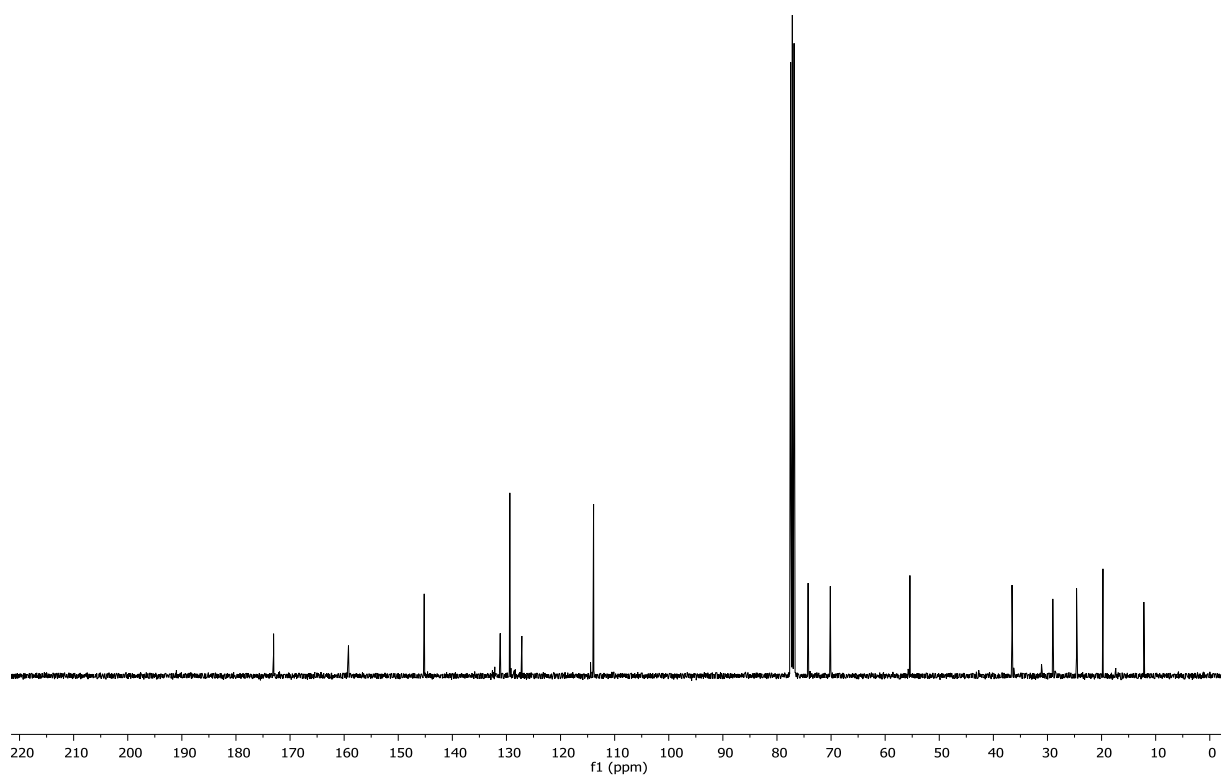


Abbildung 248: <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-258.

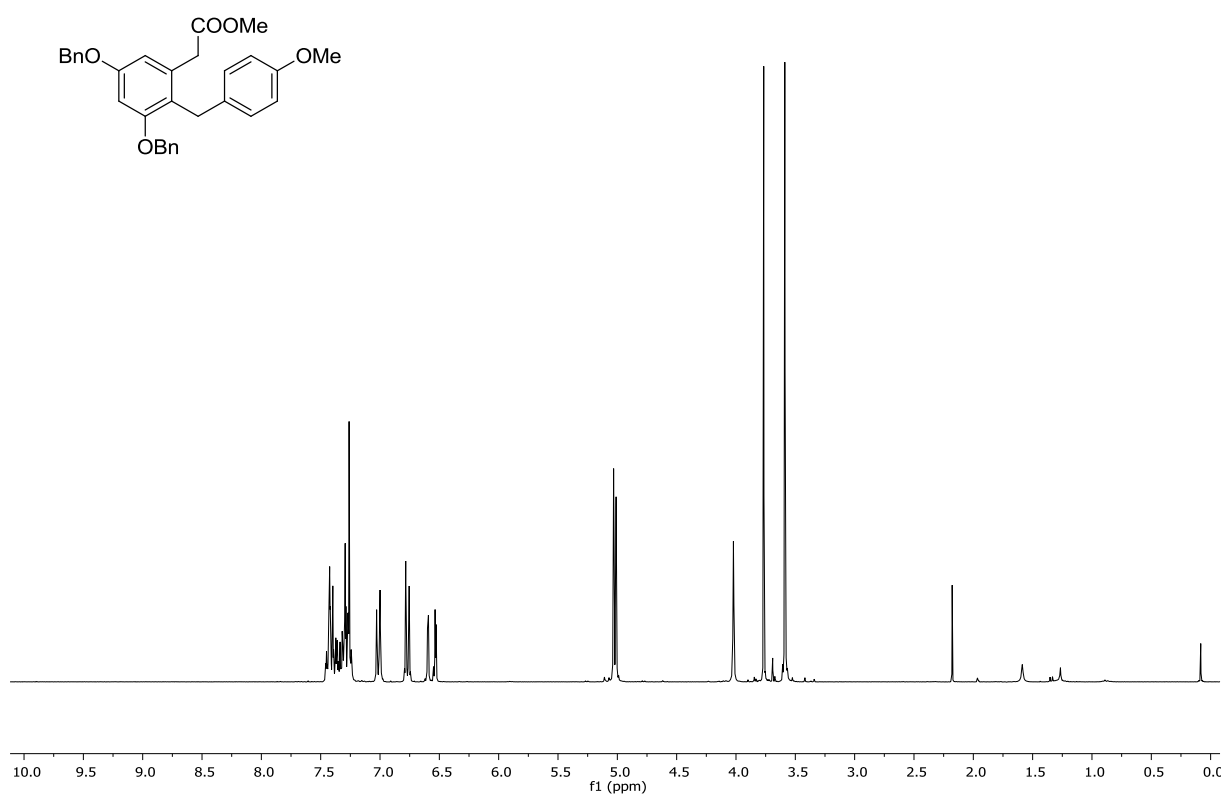


Abbildung 249:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 260.

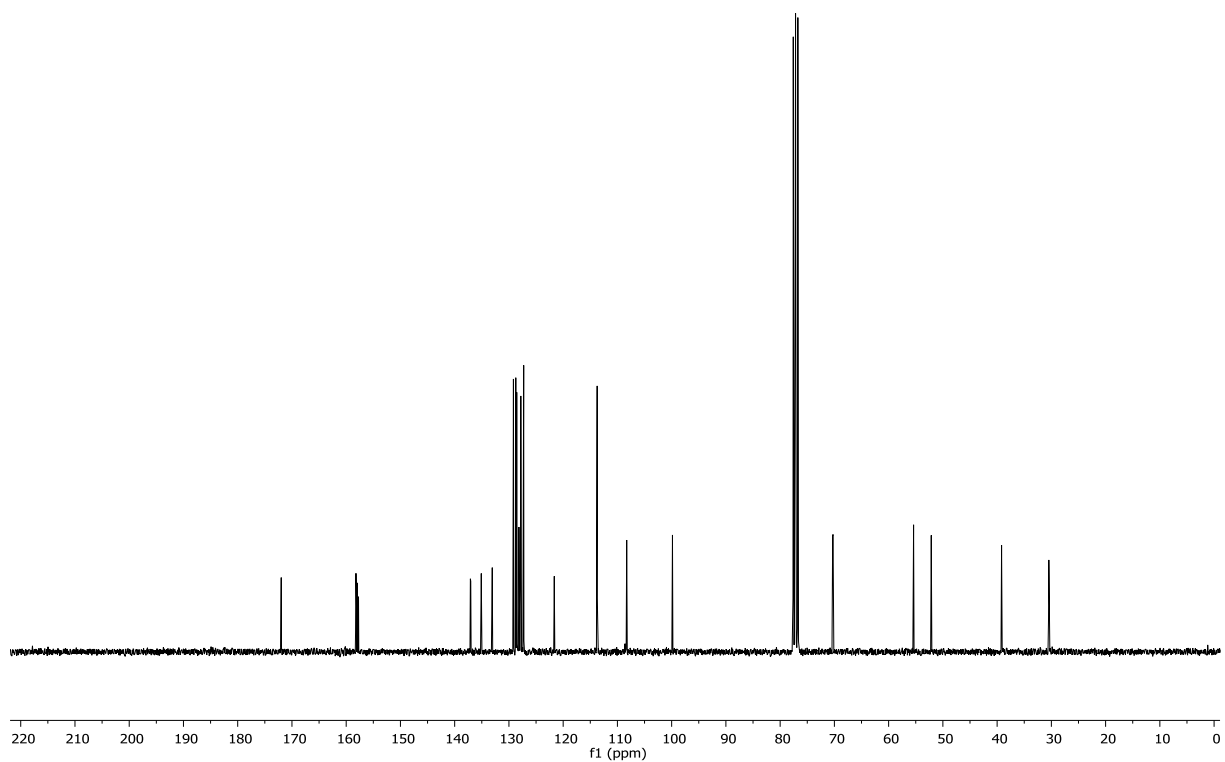


Abbildung 250:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 260.

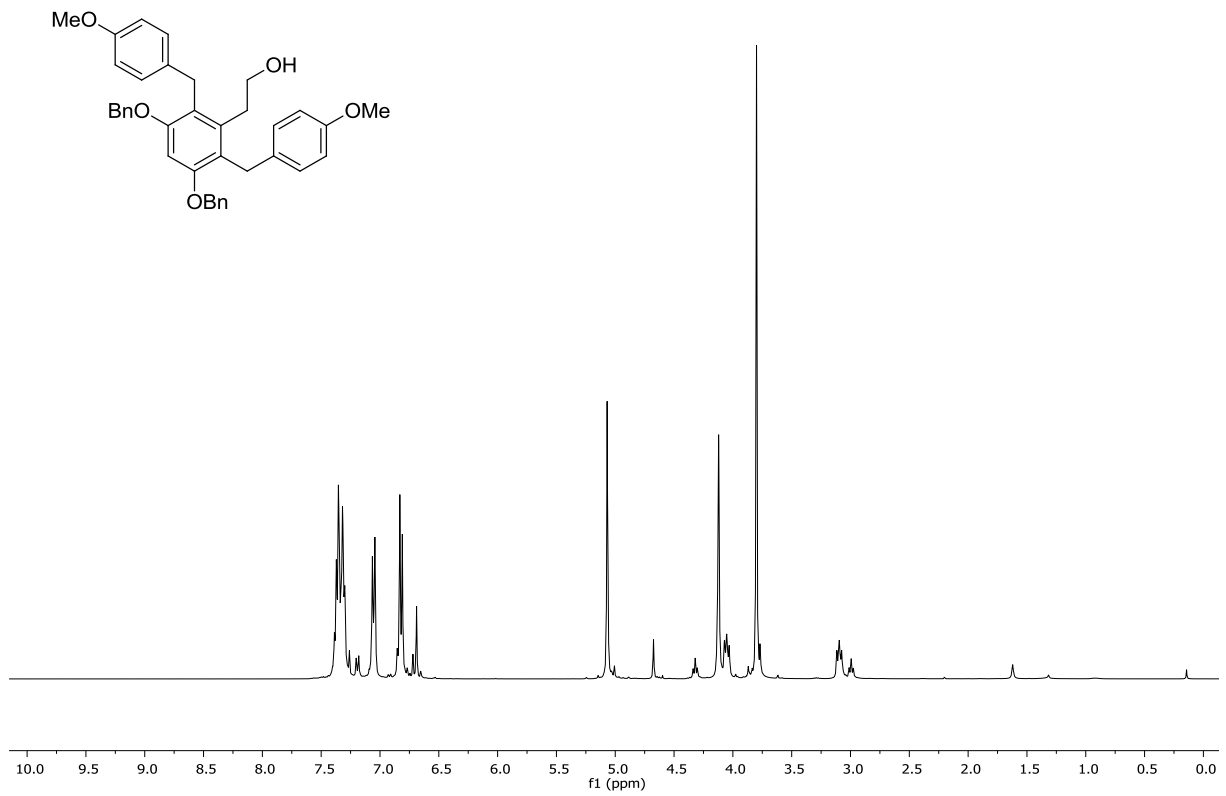


Abbildung 251:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 262.

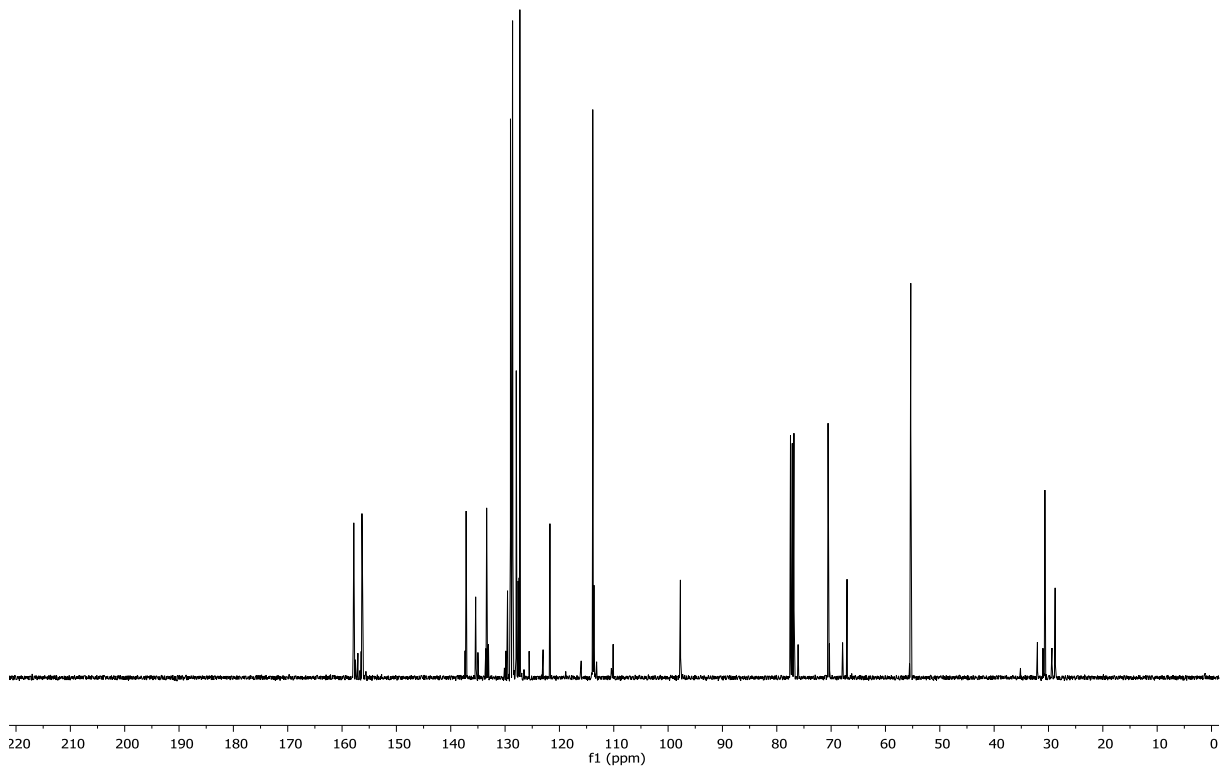


Abbildung 252:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 262.

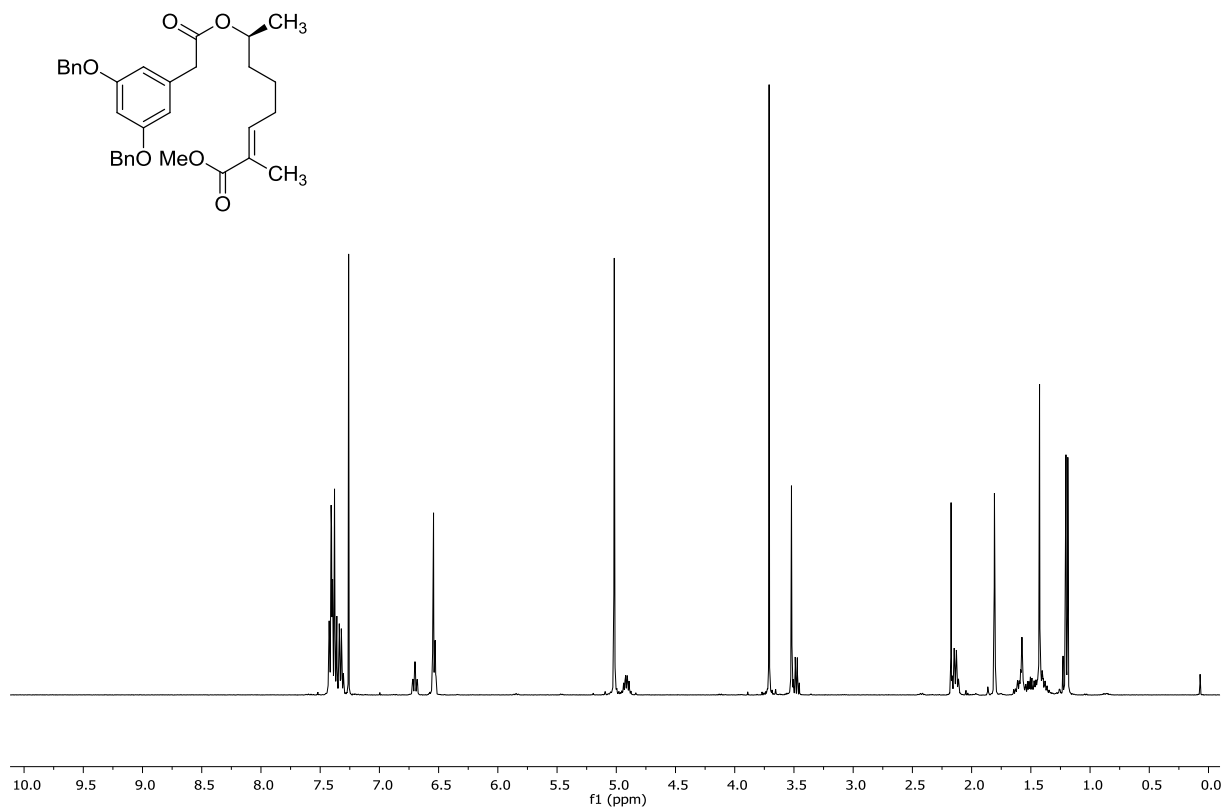


Abbildung 253: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-265.

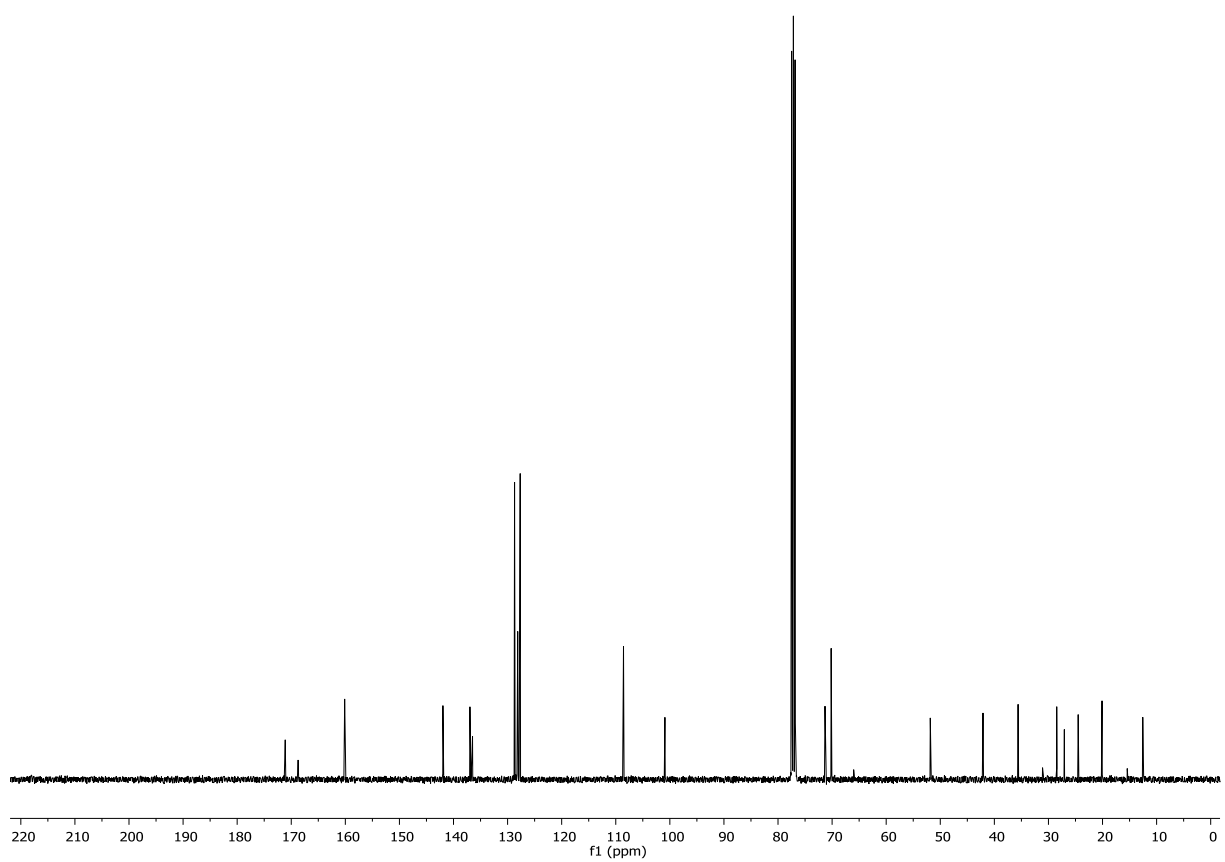


Abbildung 254: <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-265.

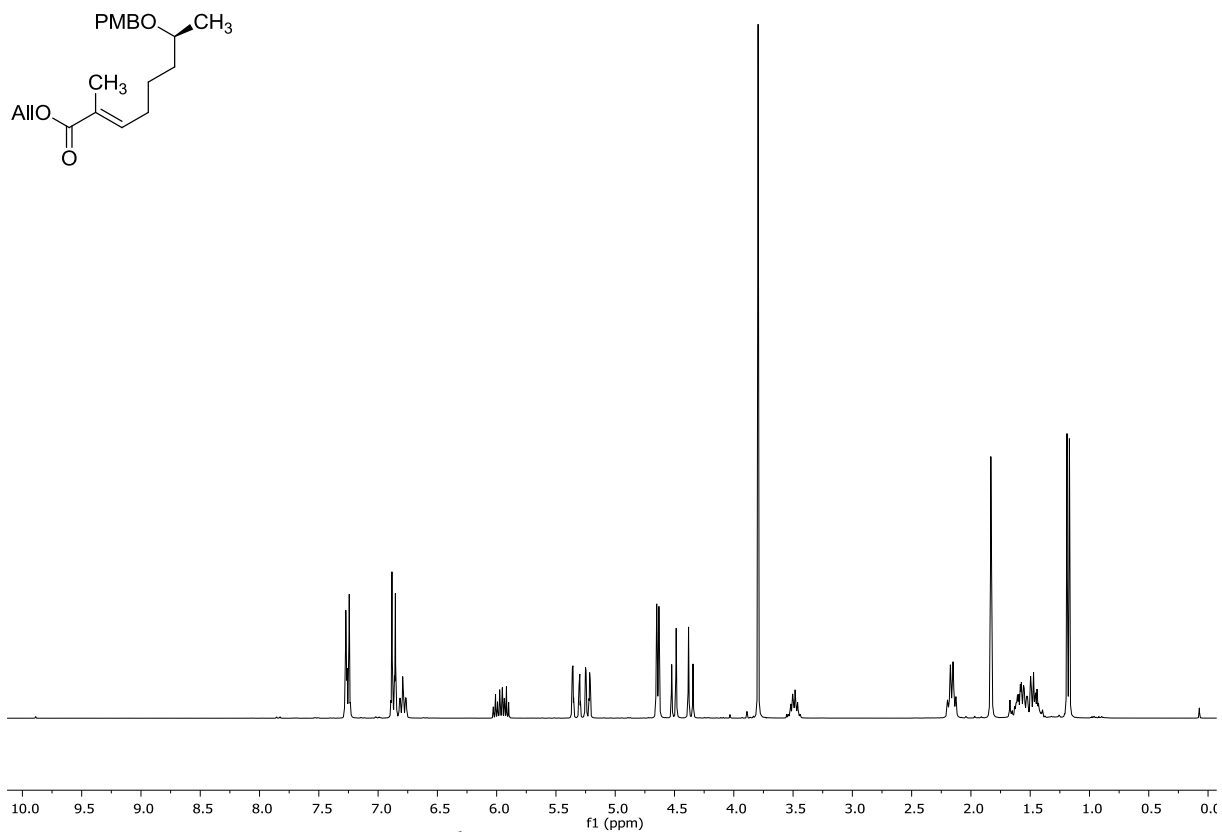


Abbildung 255:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-267.

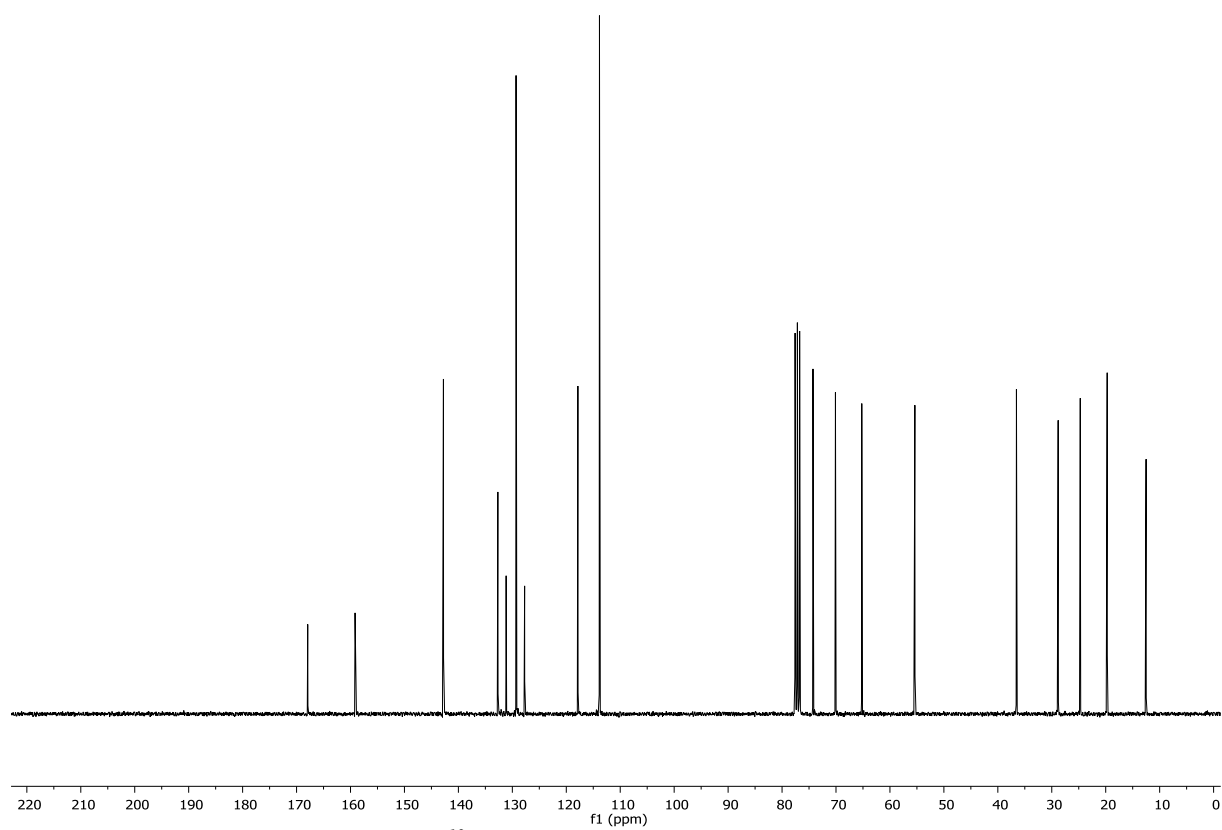


Abbildung 256:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-267.

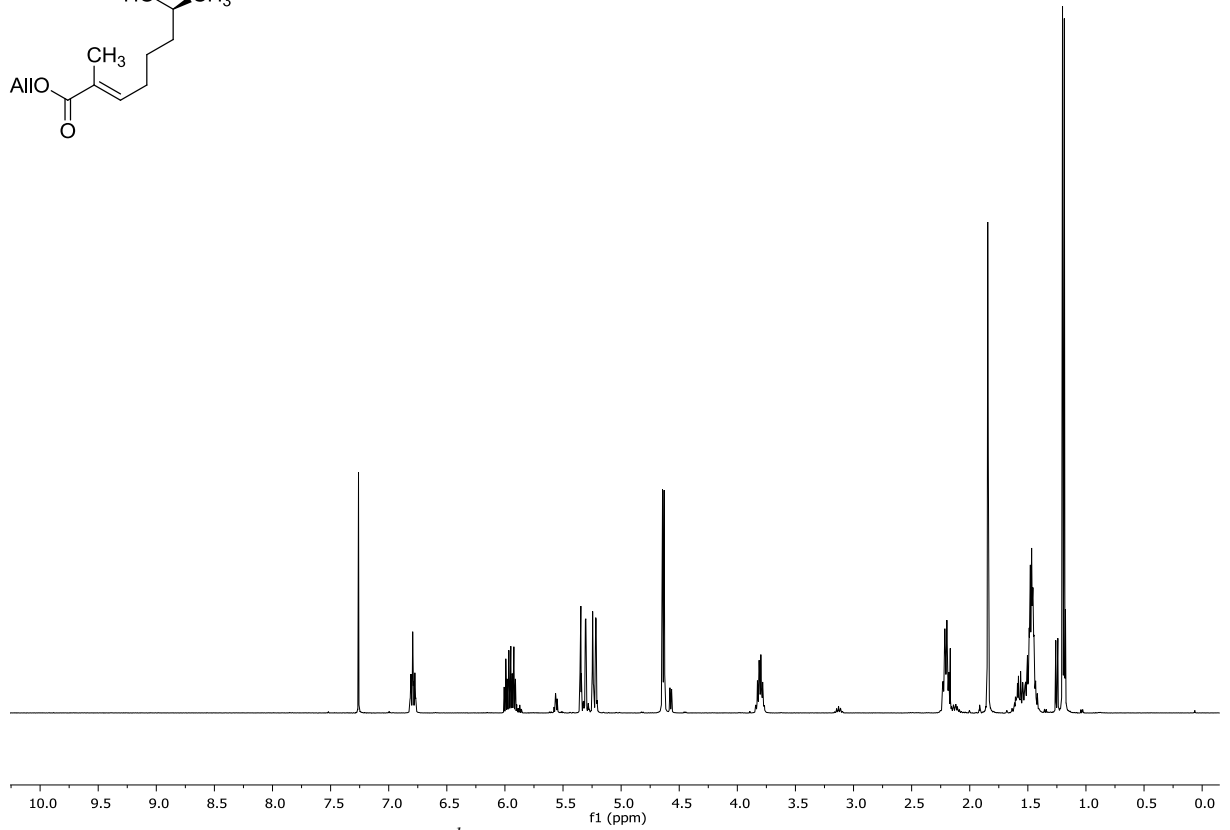
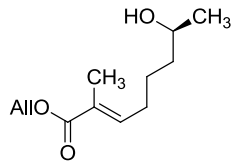


Abbildung 257:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-268.

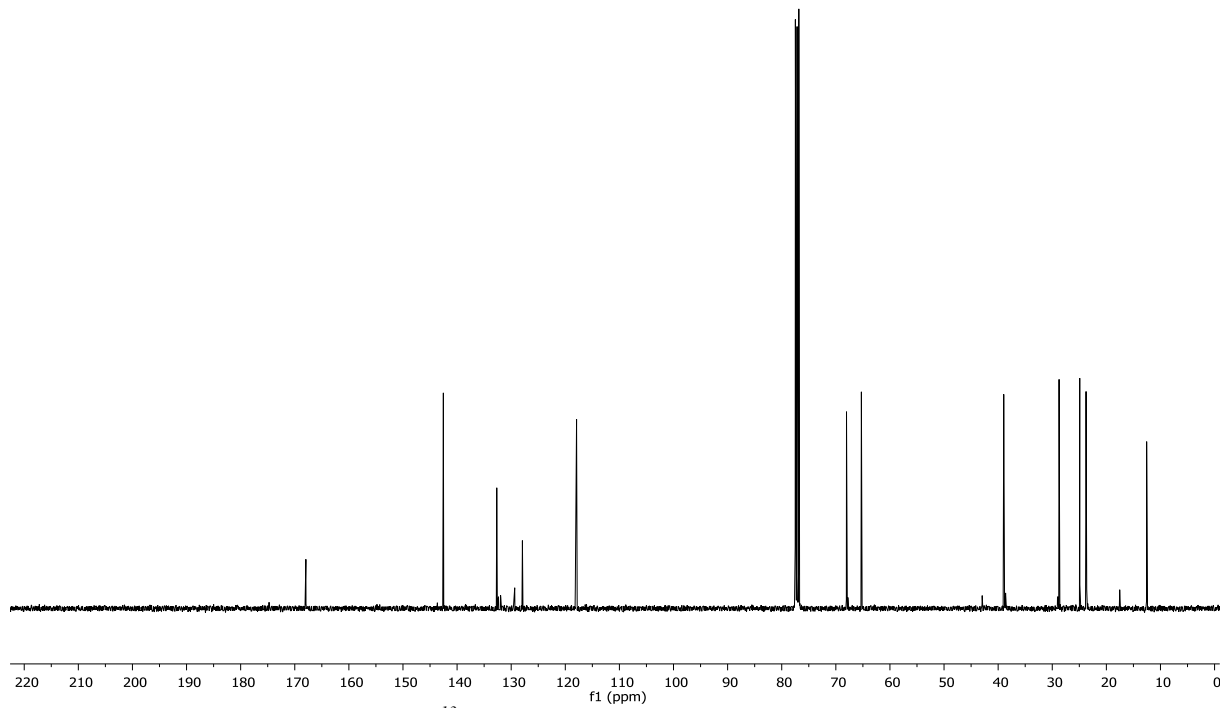


Abbildung 258:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von ( $\pm$ )-268.

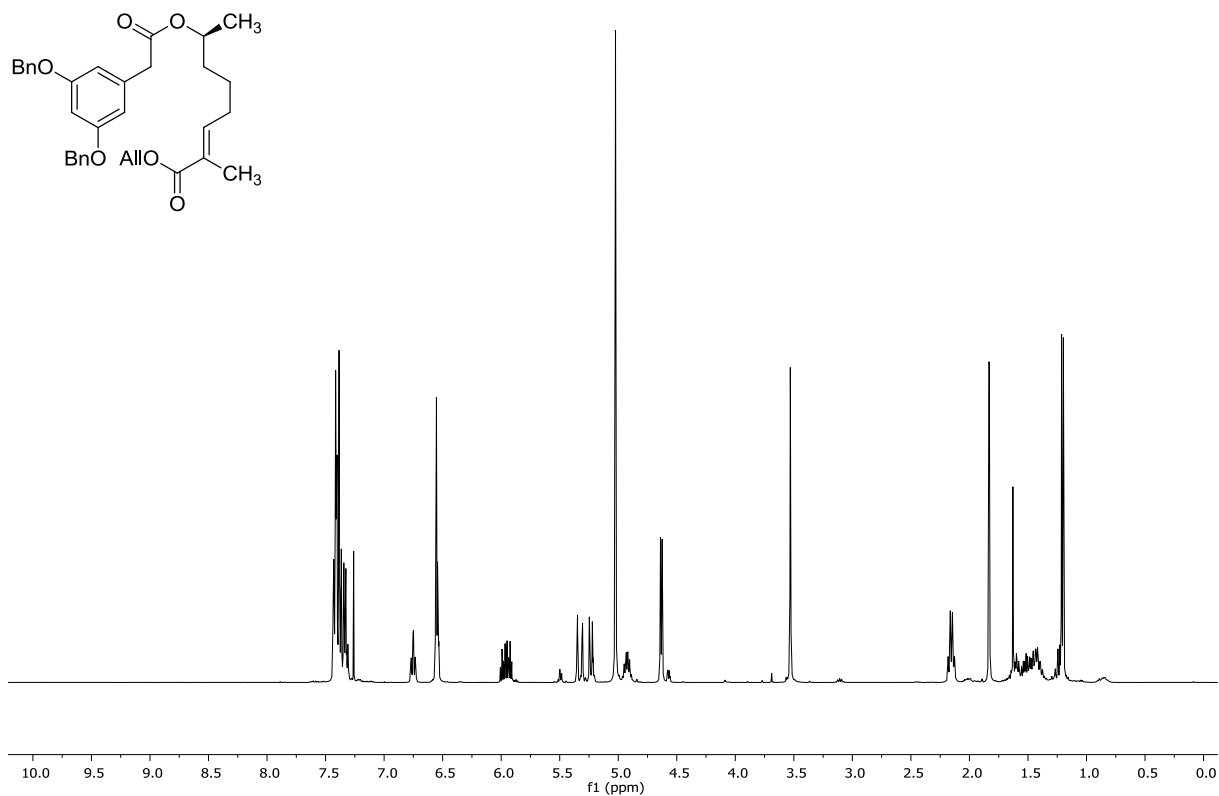


Abbildung 259: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-269.

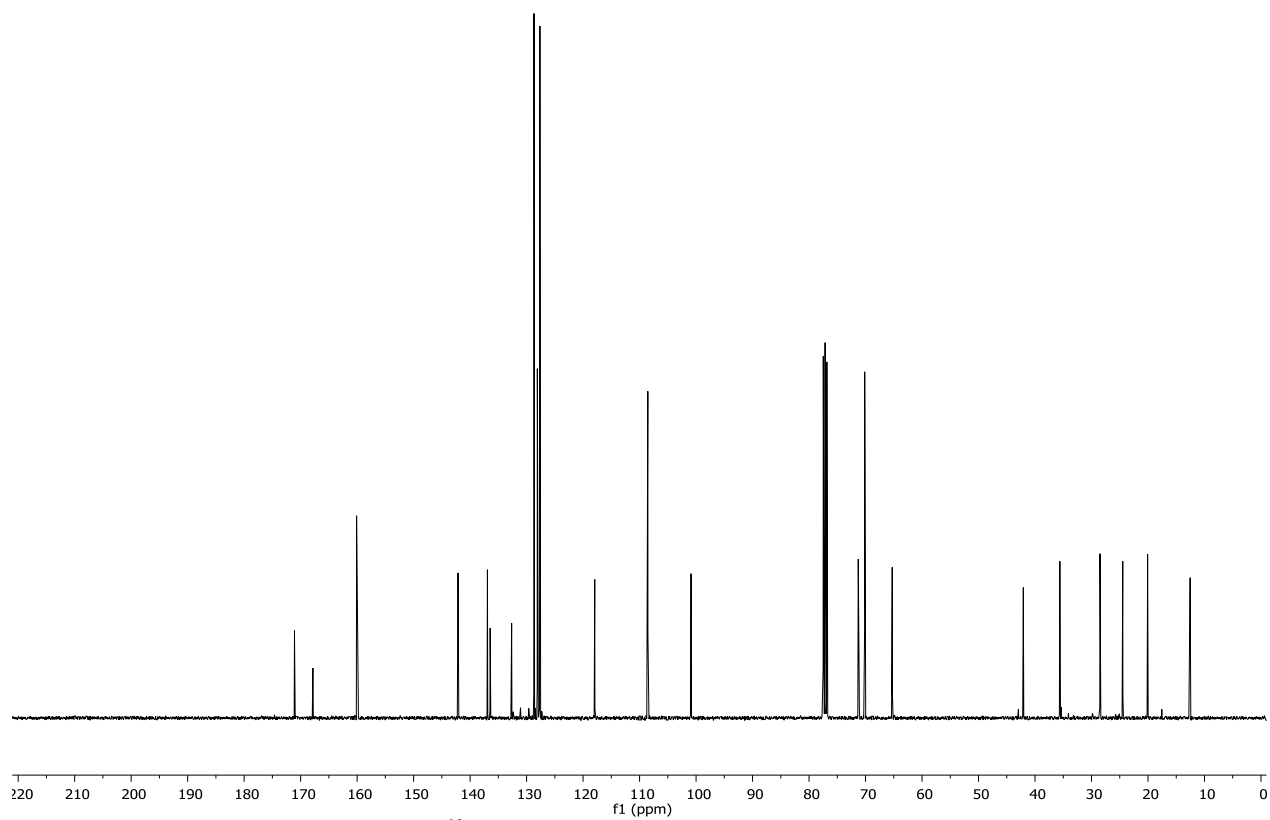
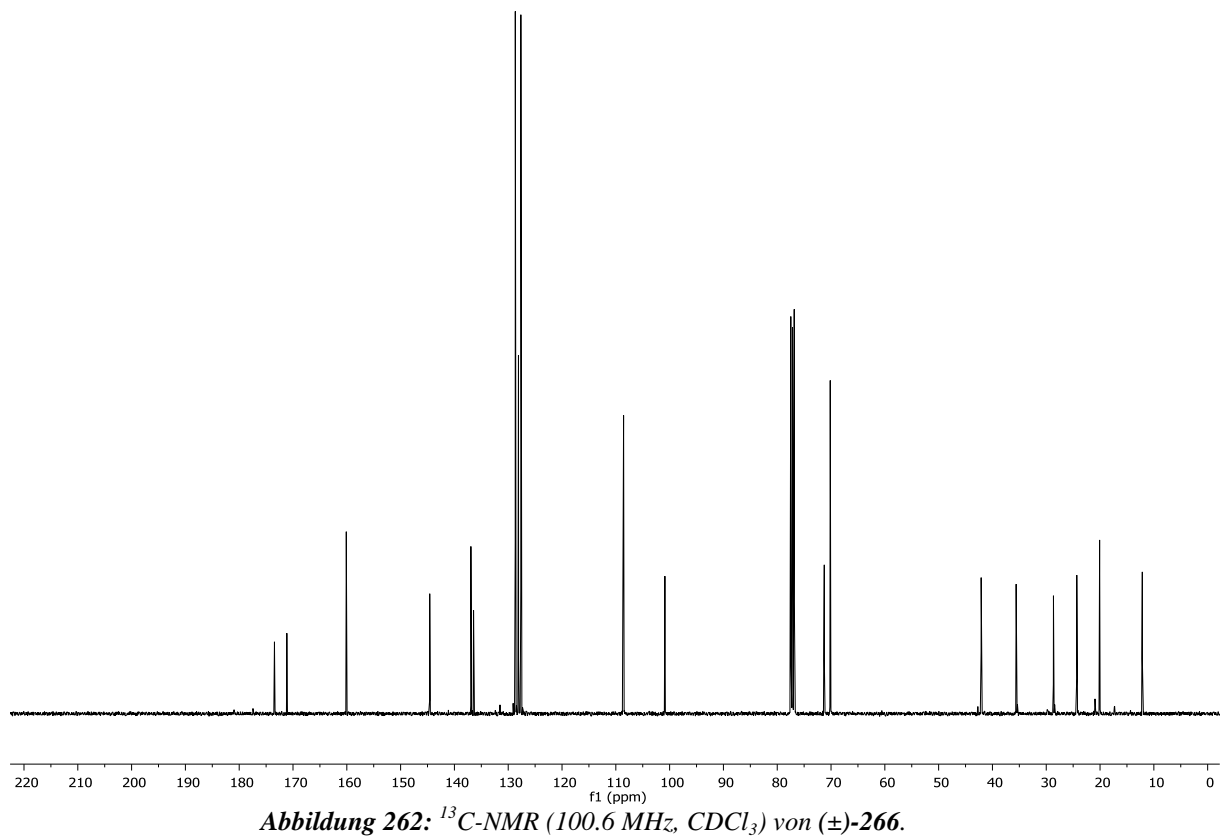
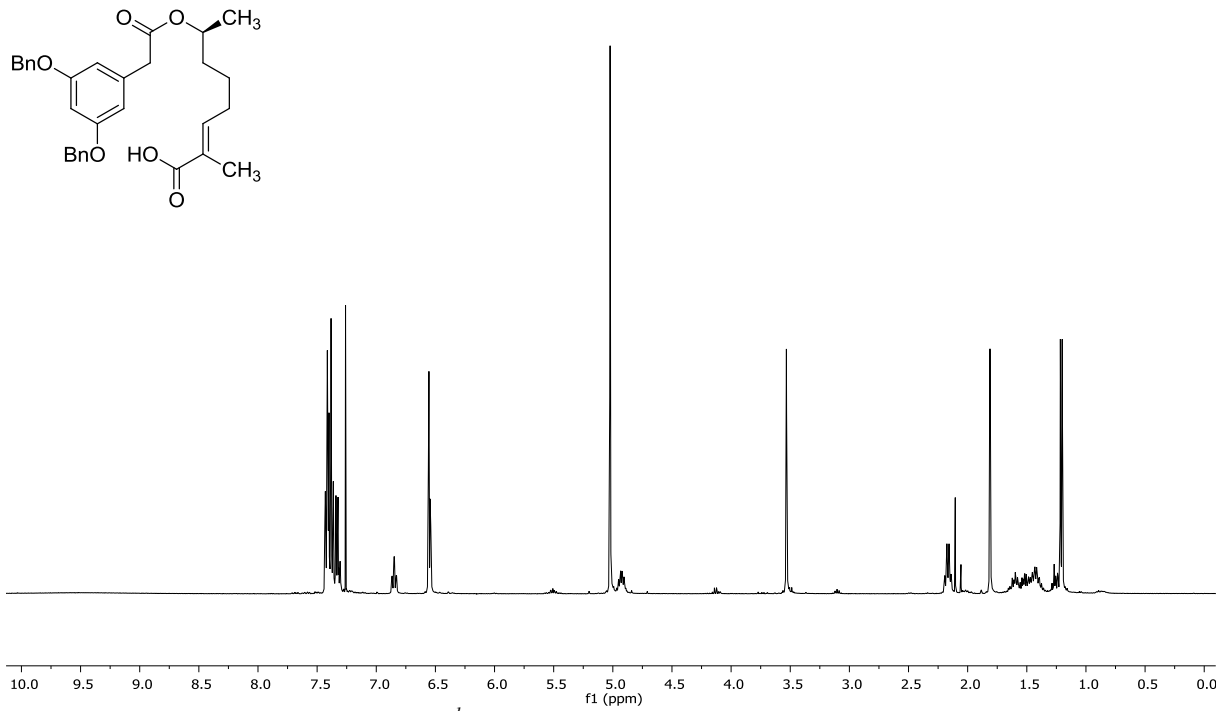


Abbildung 260: <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-269.



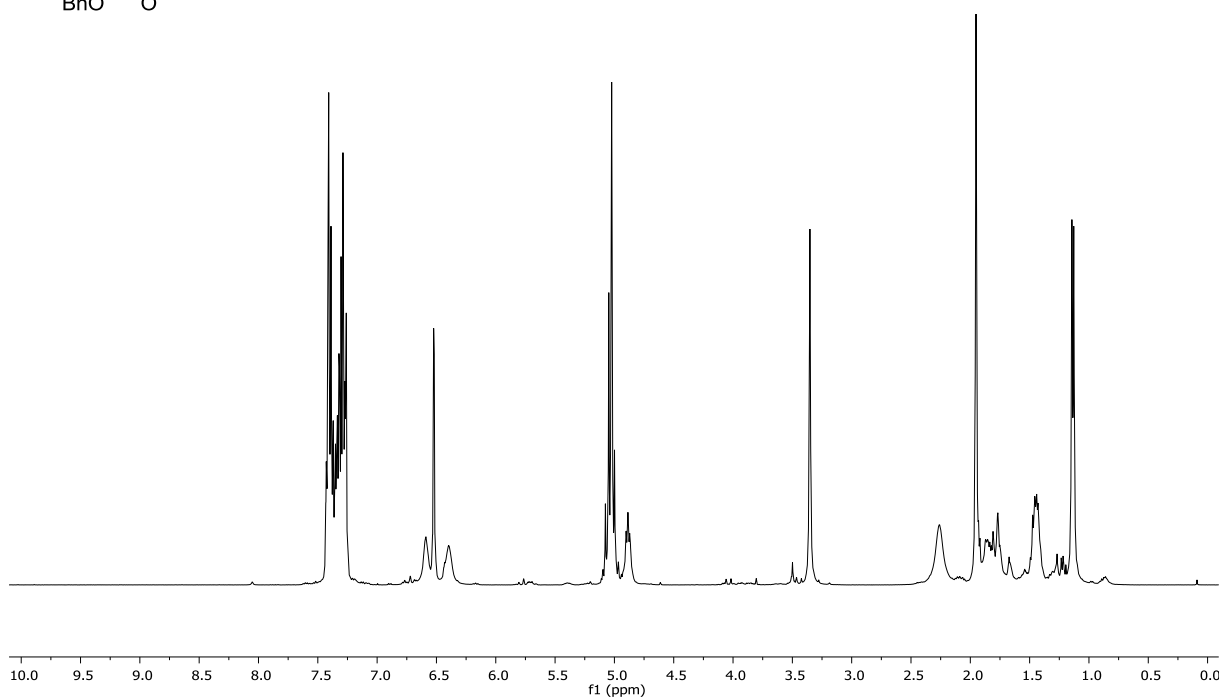
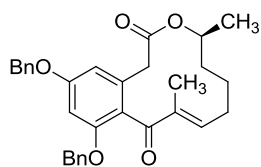


Abbildung 263: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-270.

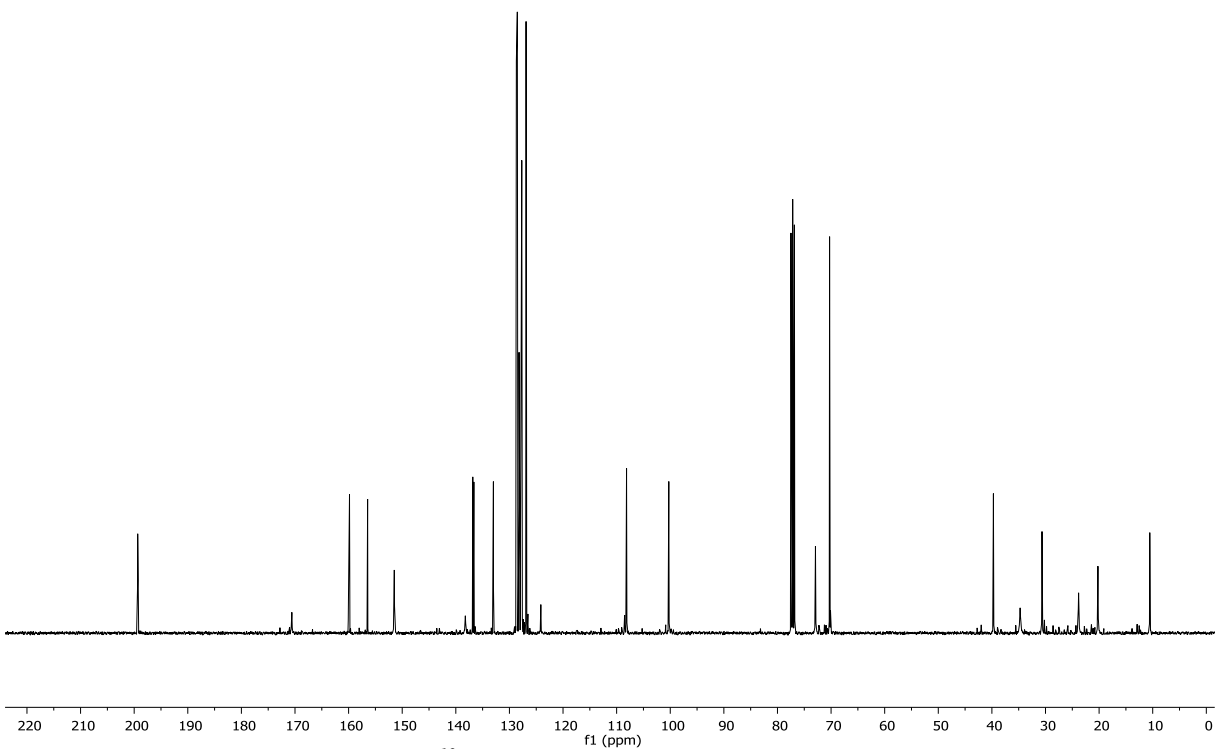


Abbildung 264: <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-270.

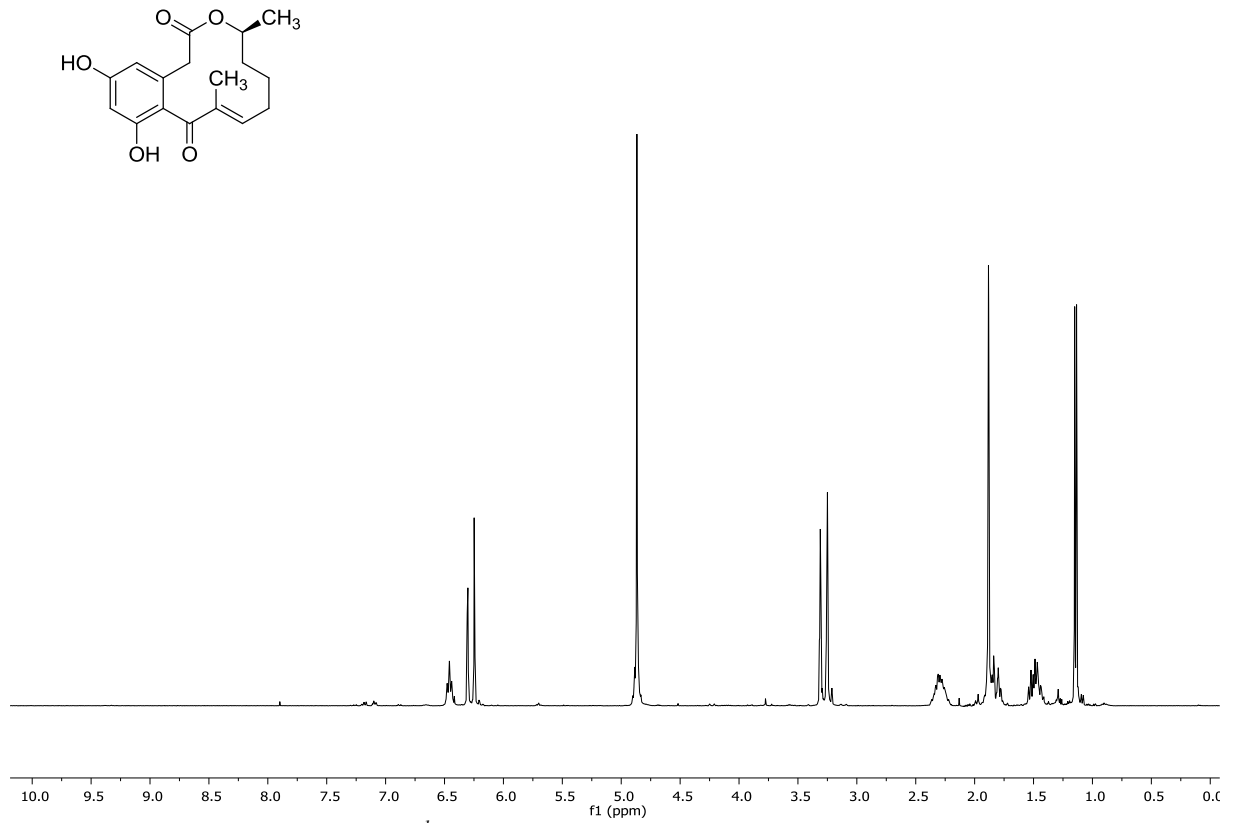


Abbildung 265: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) von (±)-271.

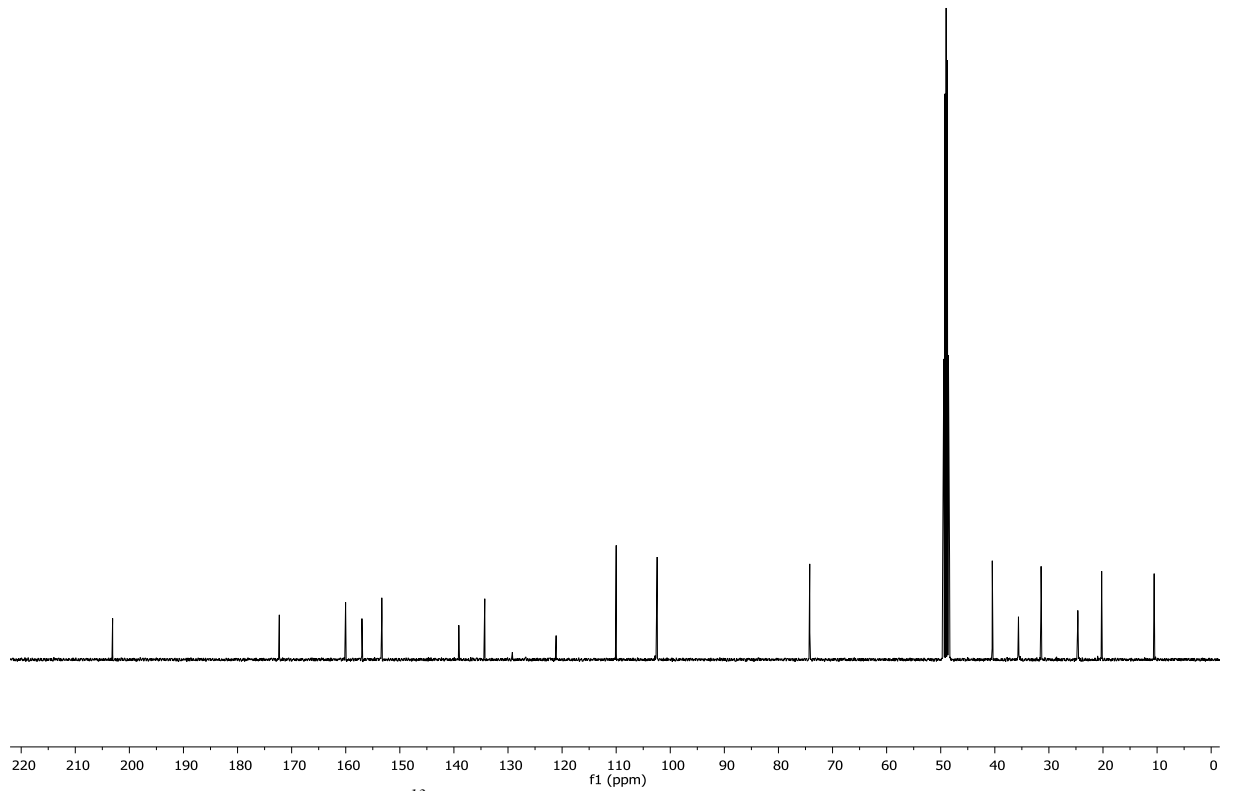


Abbildung 266: <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) von (±)-271.

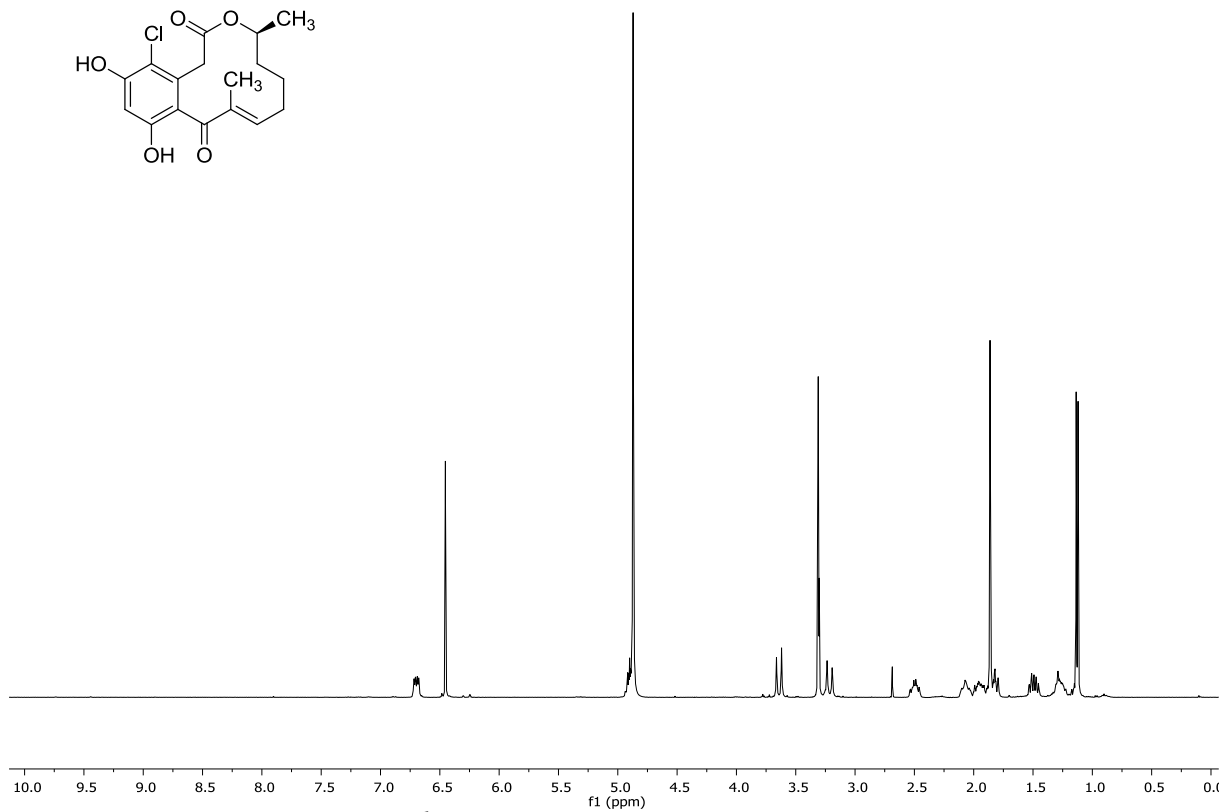


Abbildung 267:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Methanol- $d_4$ ) von (±)-272.

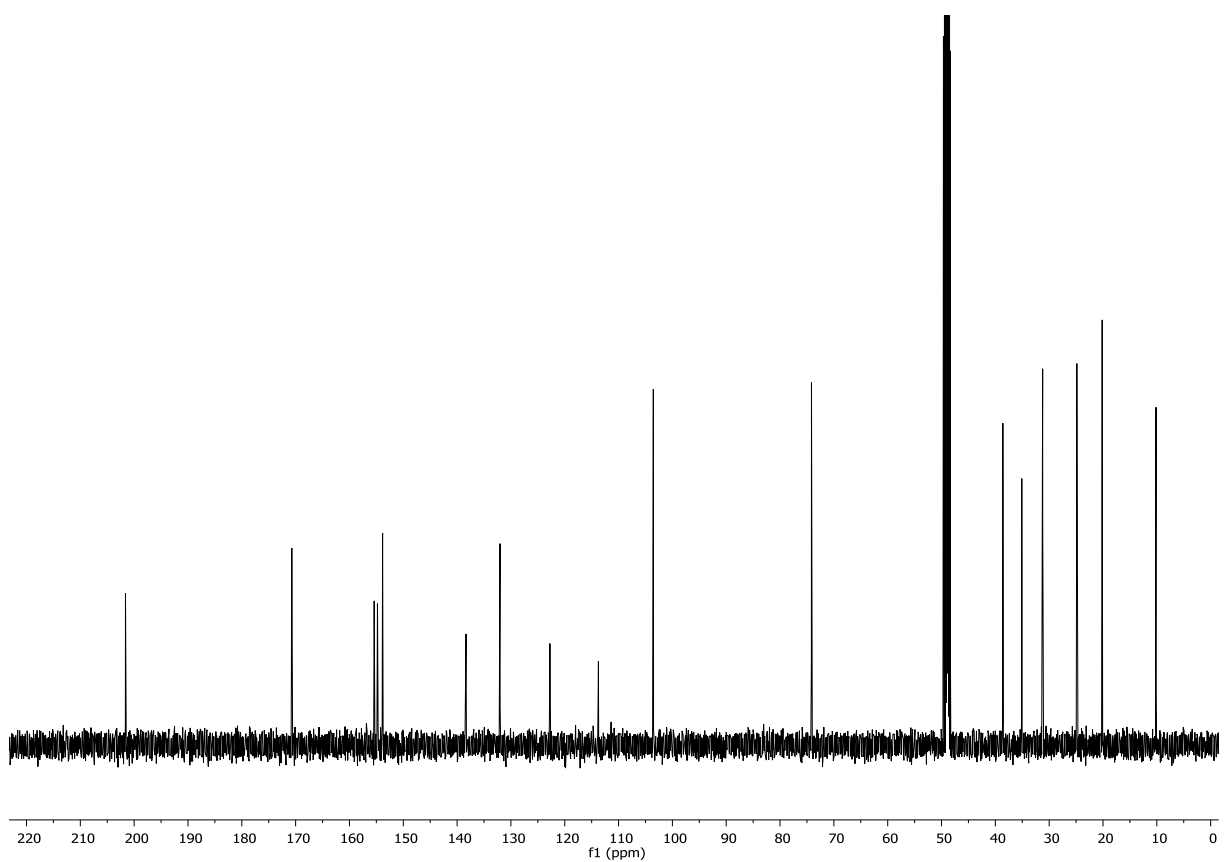


Abbildung 268:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, Methanol- $d_4$ ) von (±)-272.

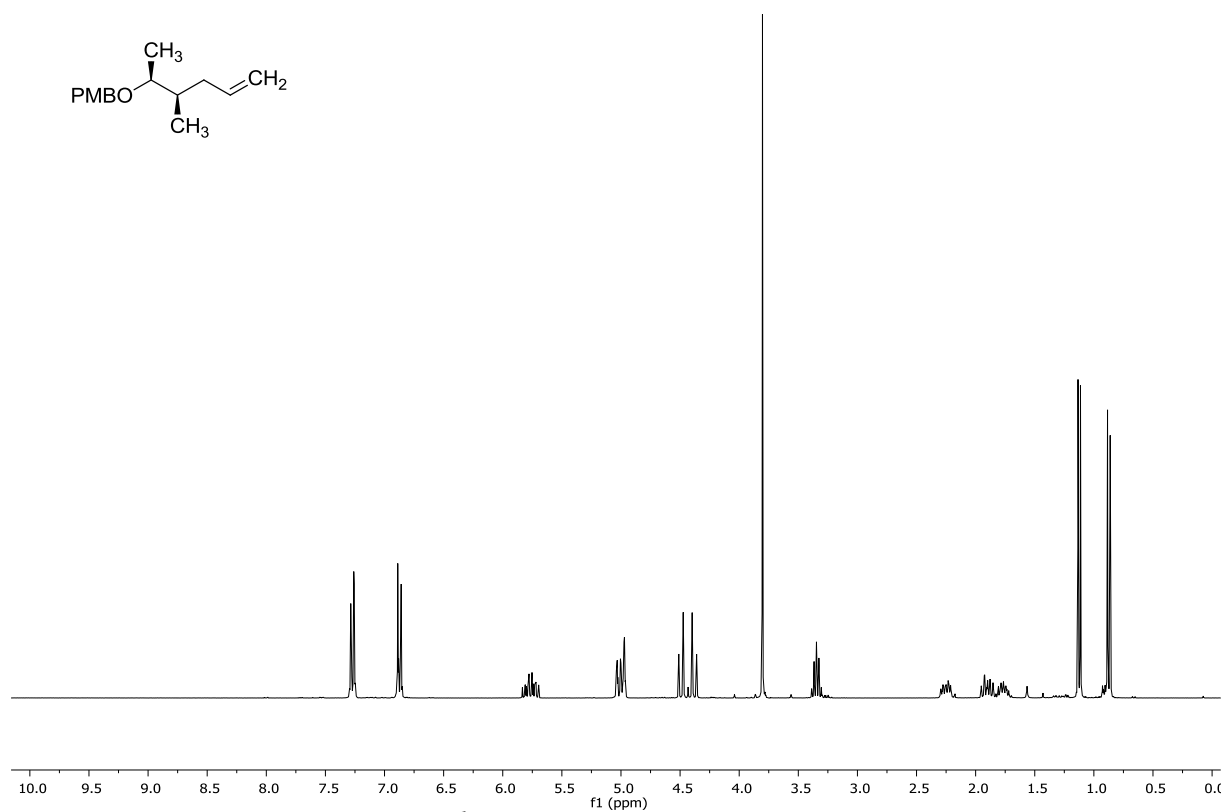


Abbildung 269:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-273.

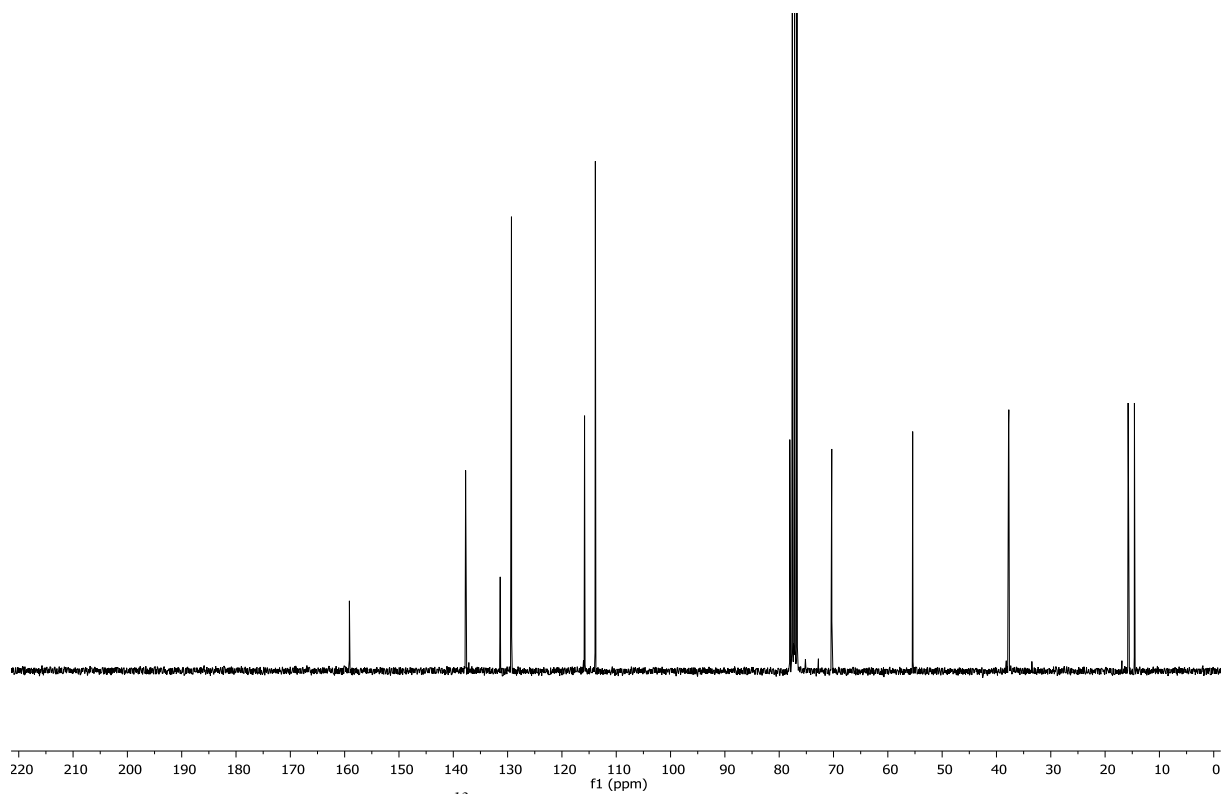


Abbildung 270:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-273.

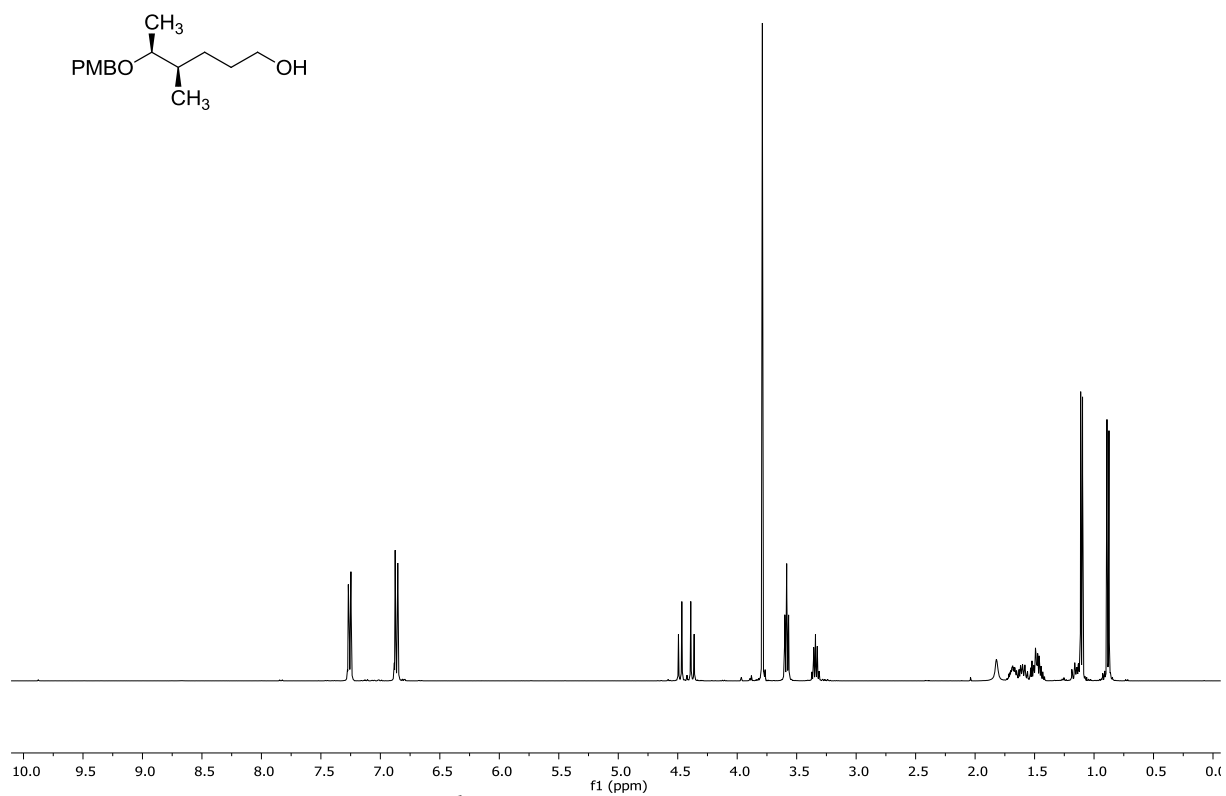


Abbildung 271:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-274.

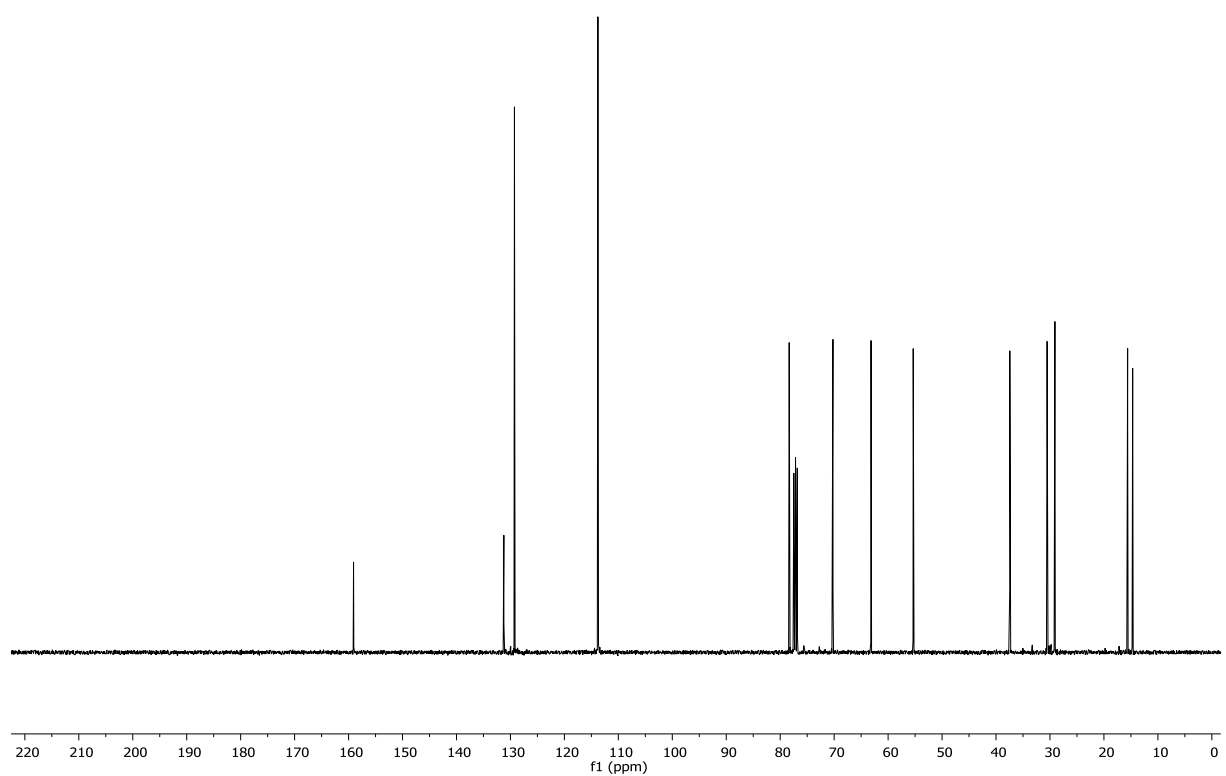


Abbildung 272:  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-274.

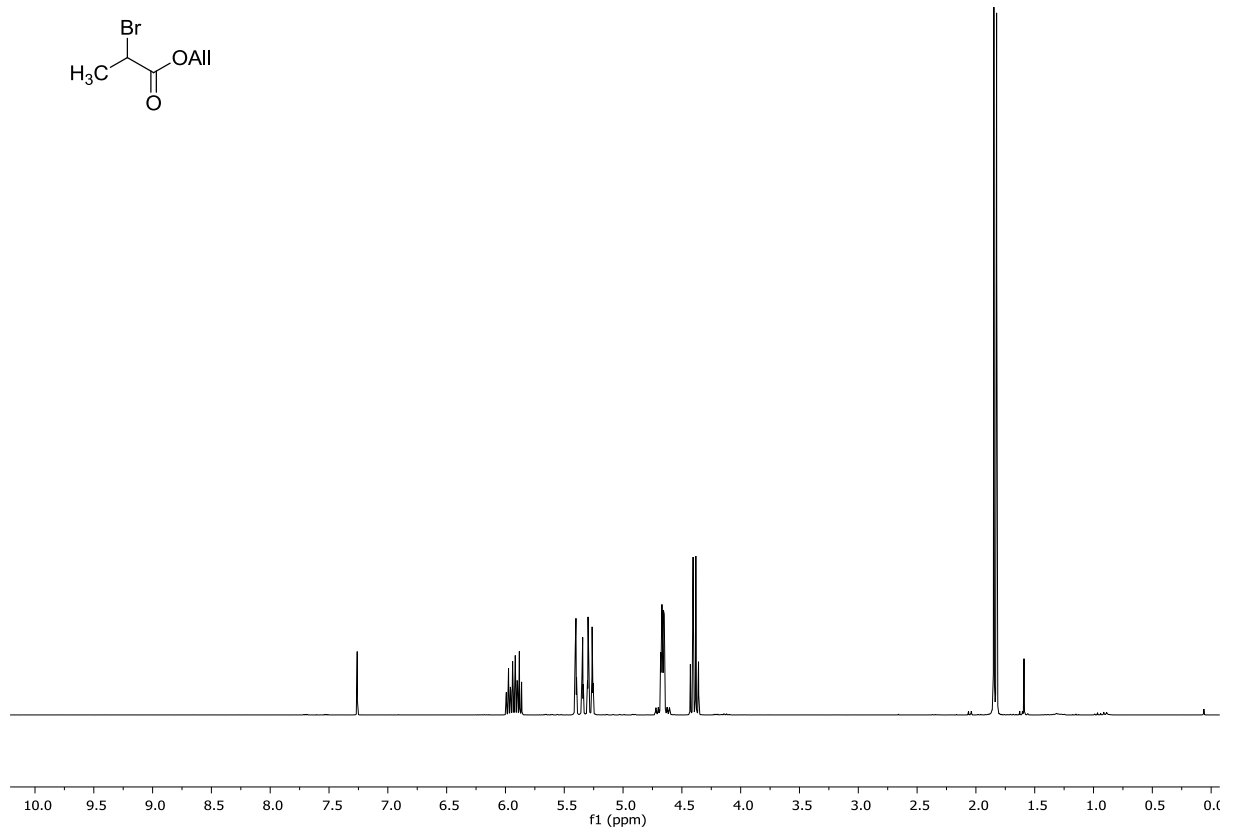


Abbildung 273:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 276.

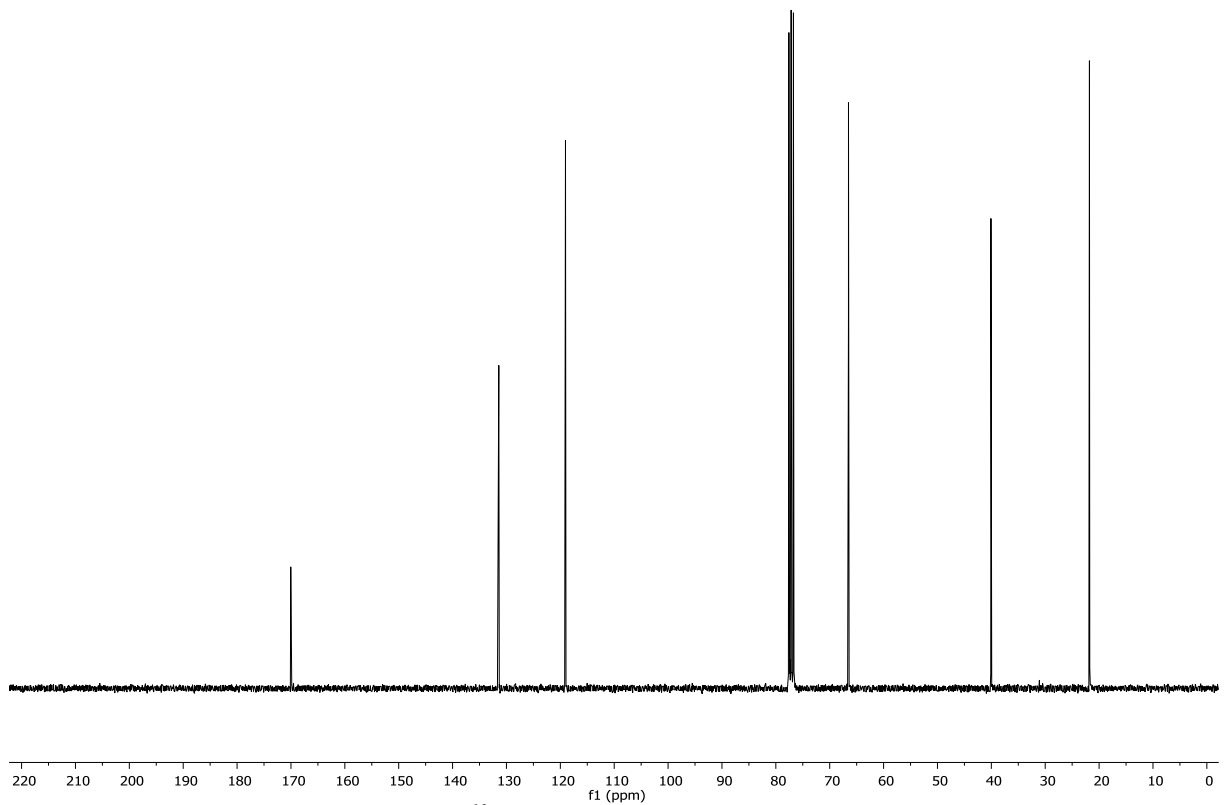


Abbildung 274:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 276.

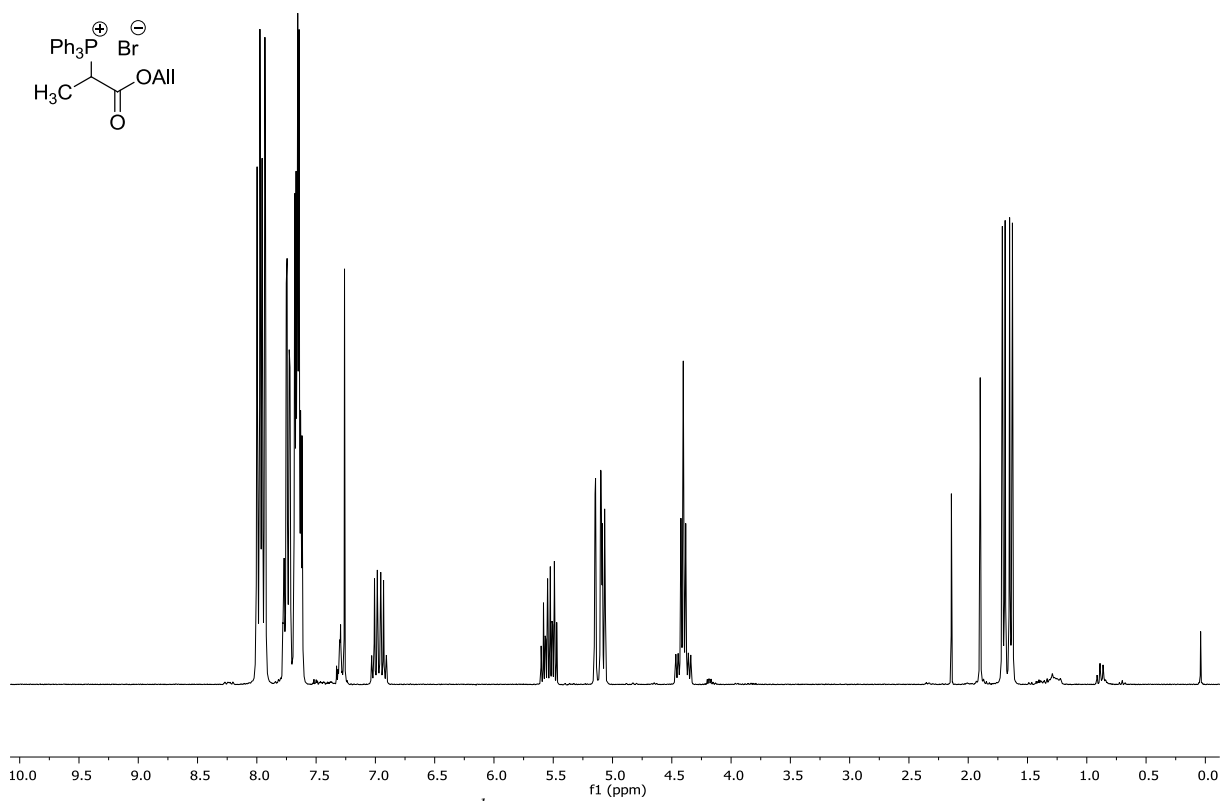


Abbildung 275:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 277.

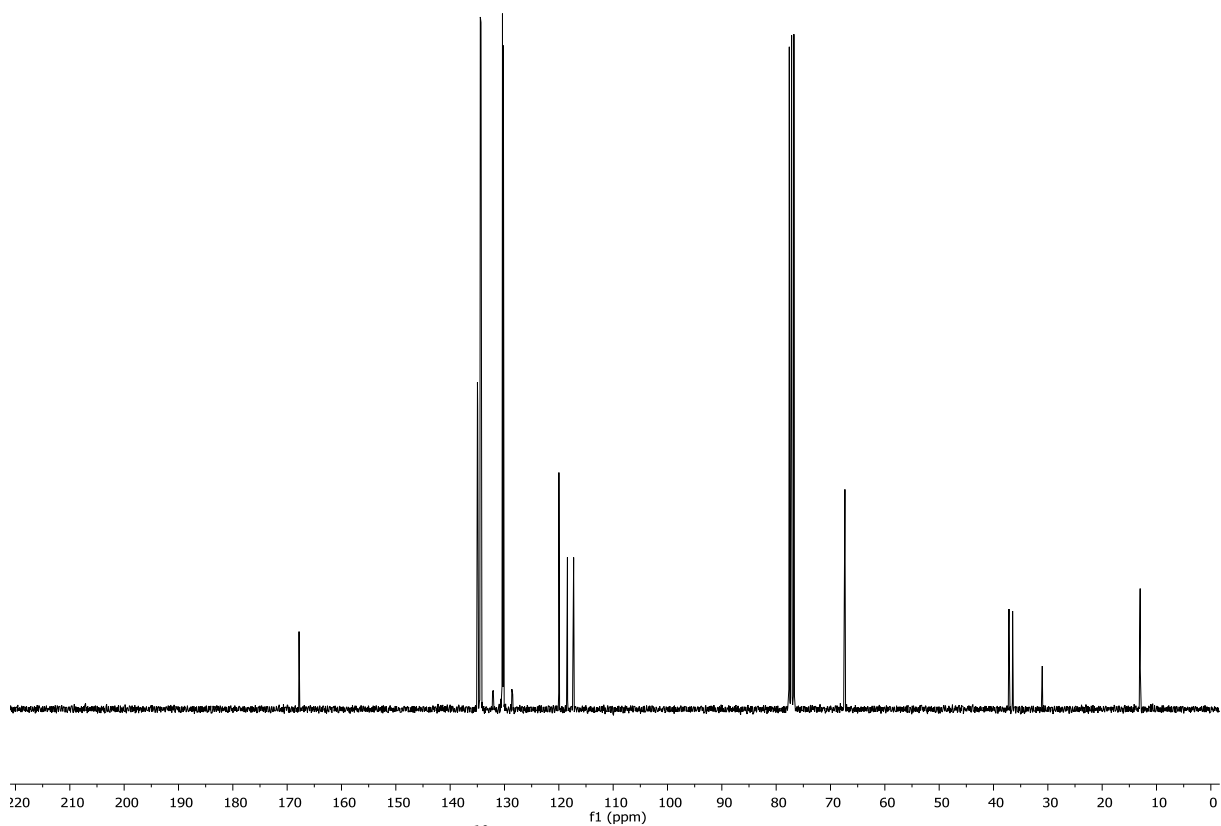


Abbildung 276:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 277.

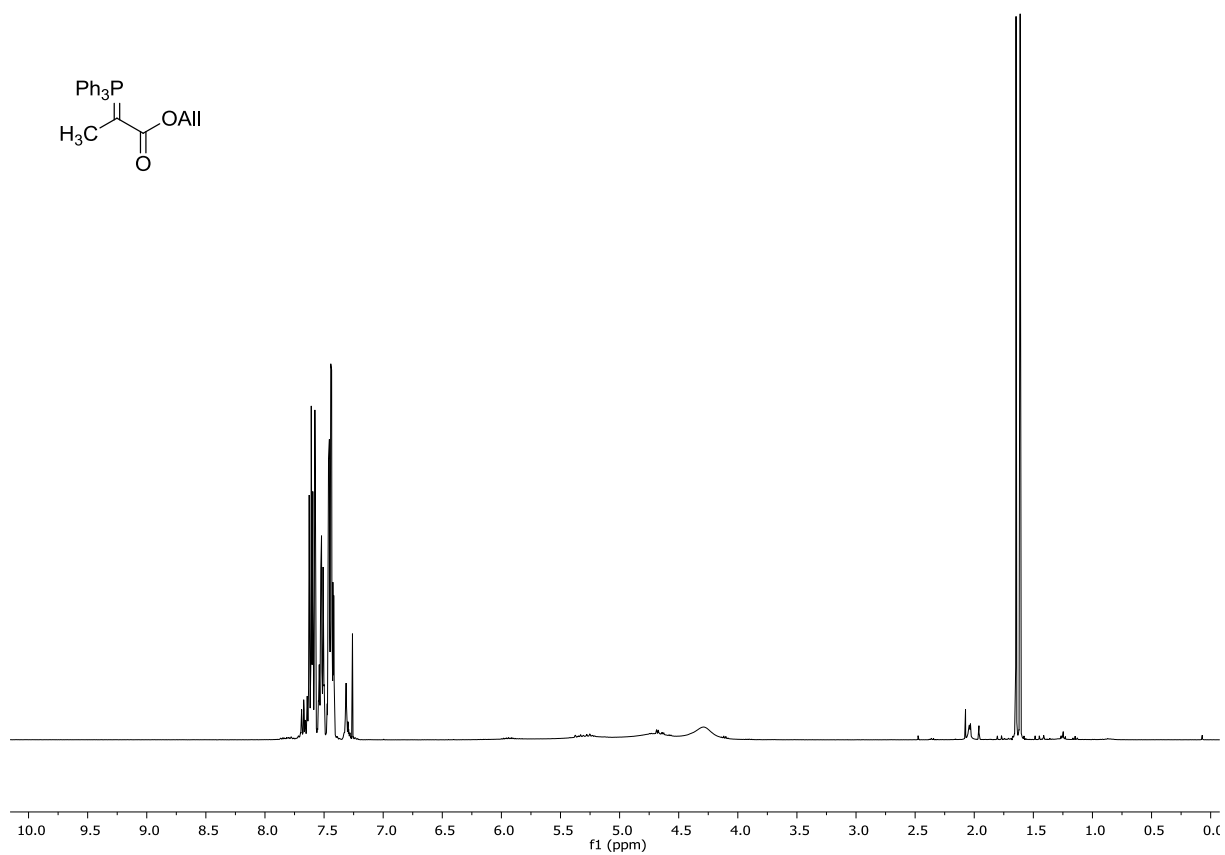


Abbildung 277: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 278.

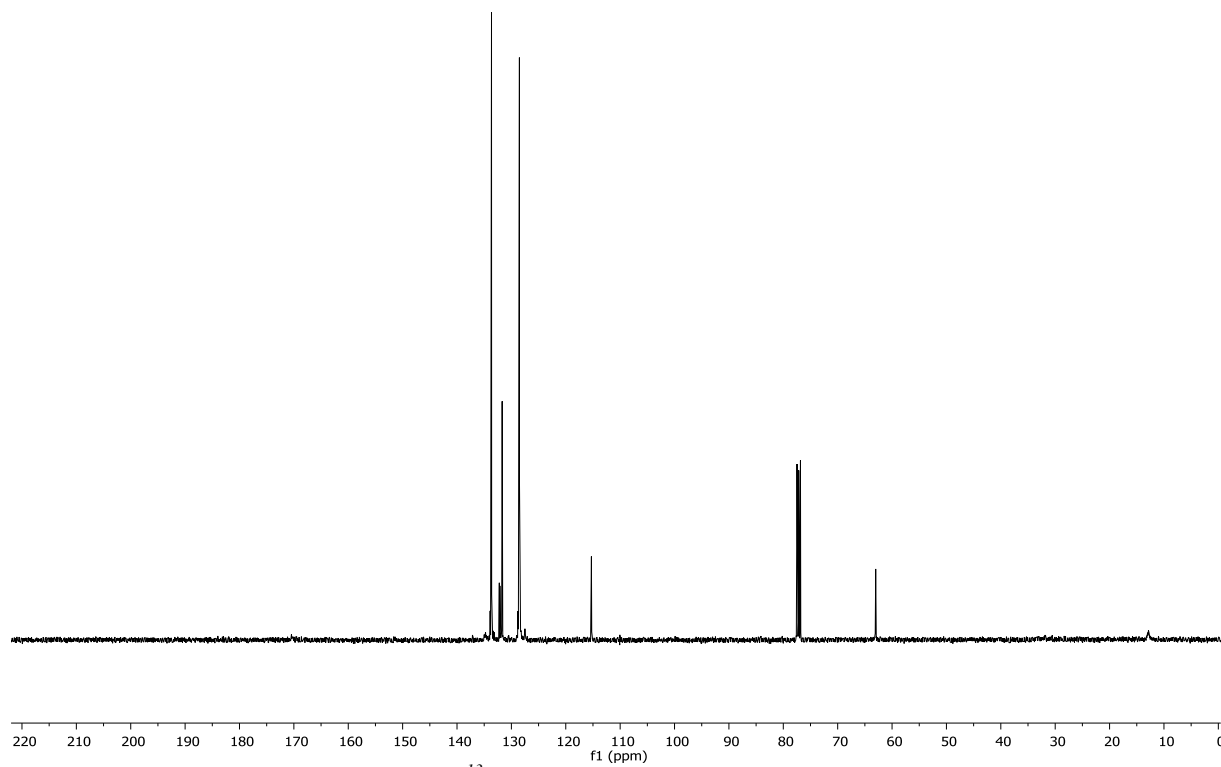
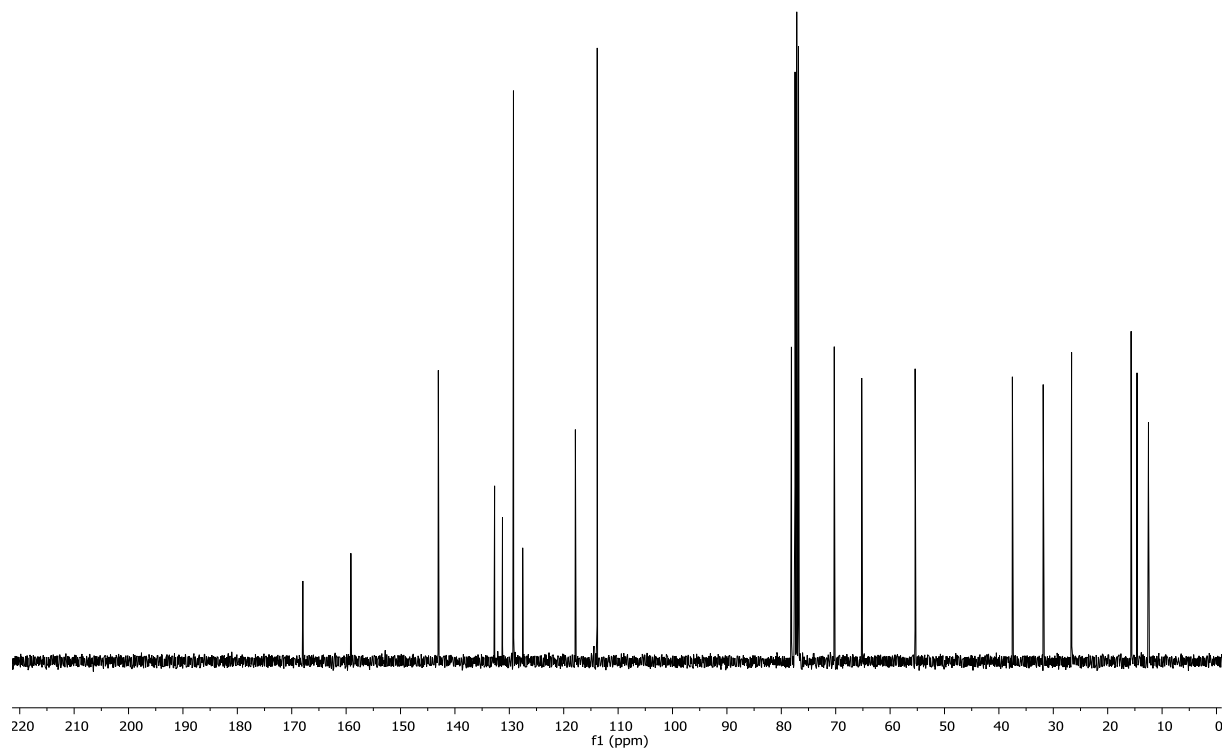
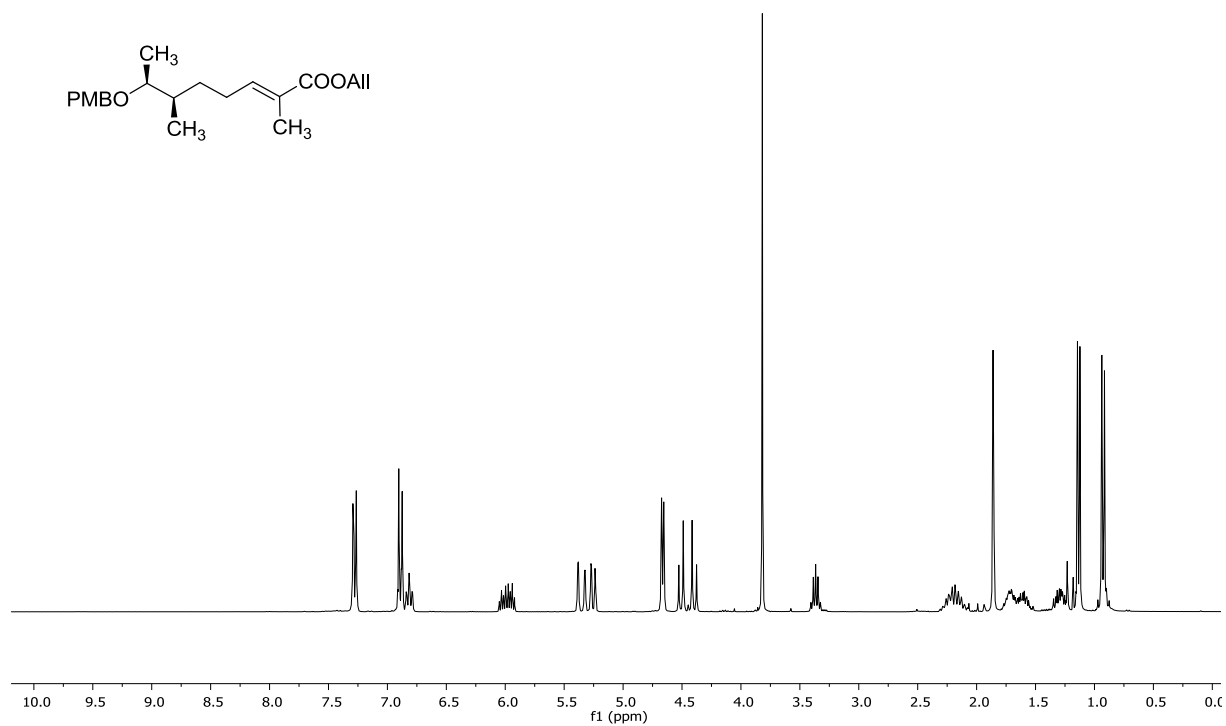


Abbildung 278: <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 278.



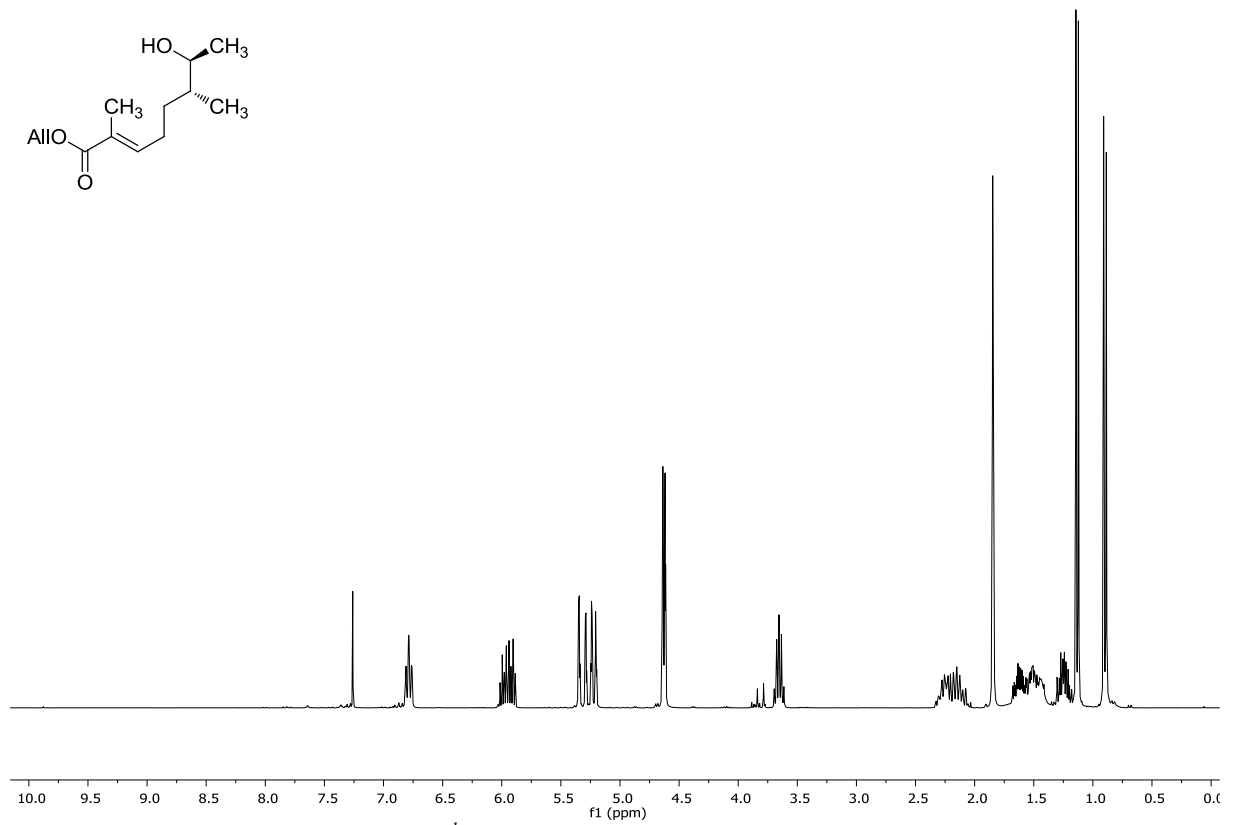


Abbildung 281:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-280.

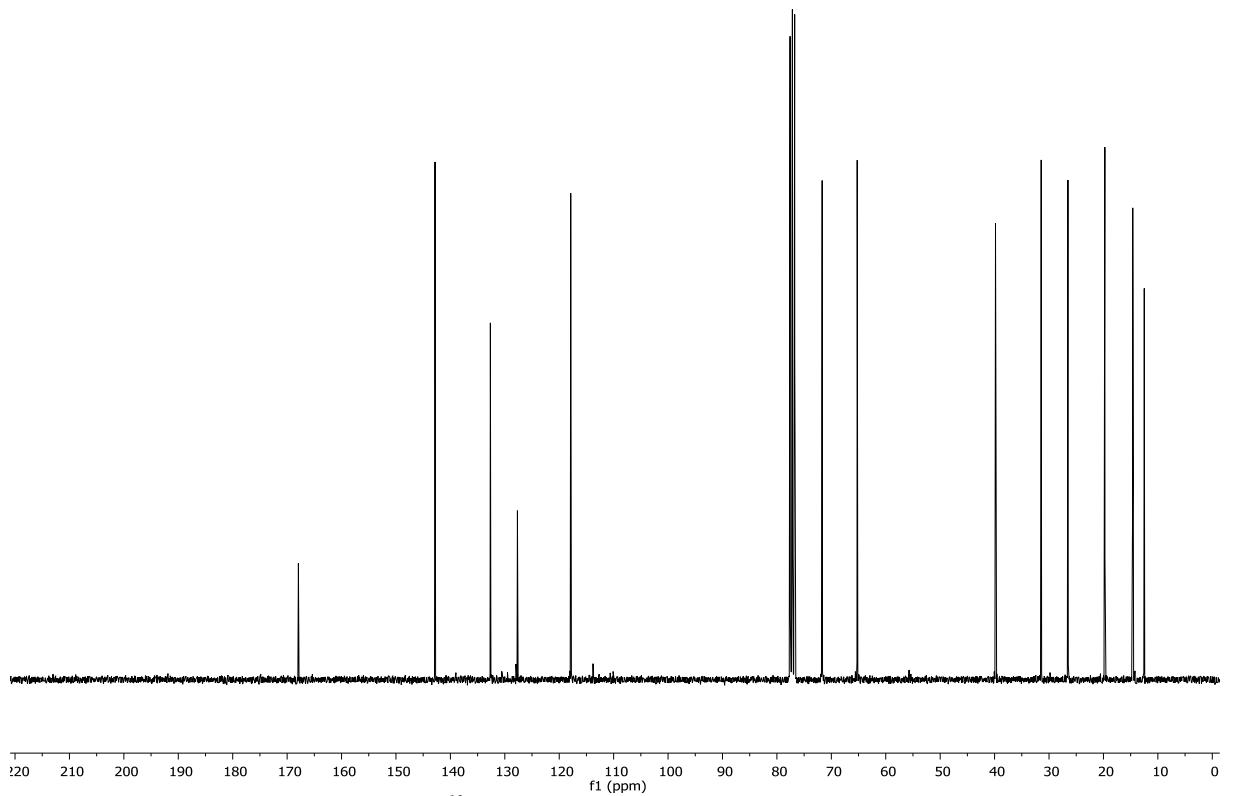


Abbildung 282:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von (±)-280.

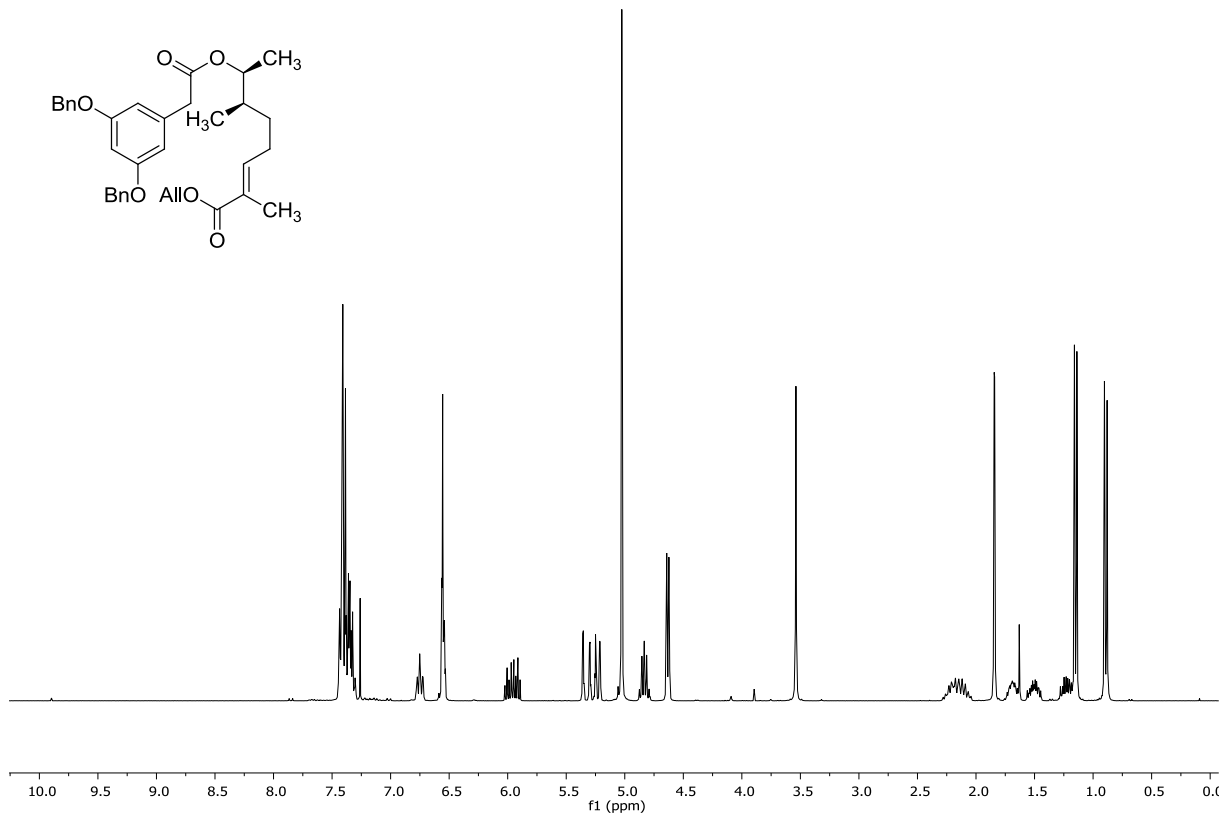


Abbildung 283: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-281.

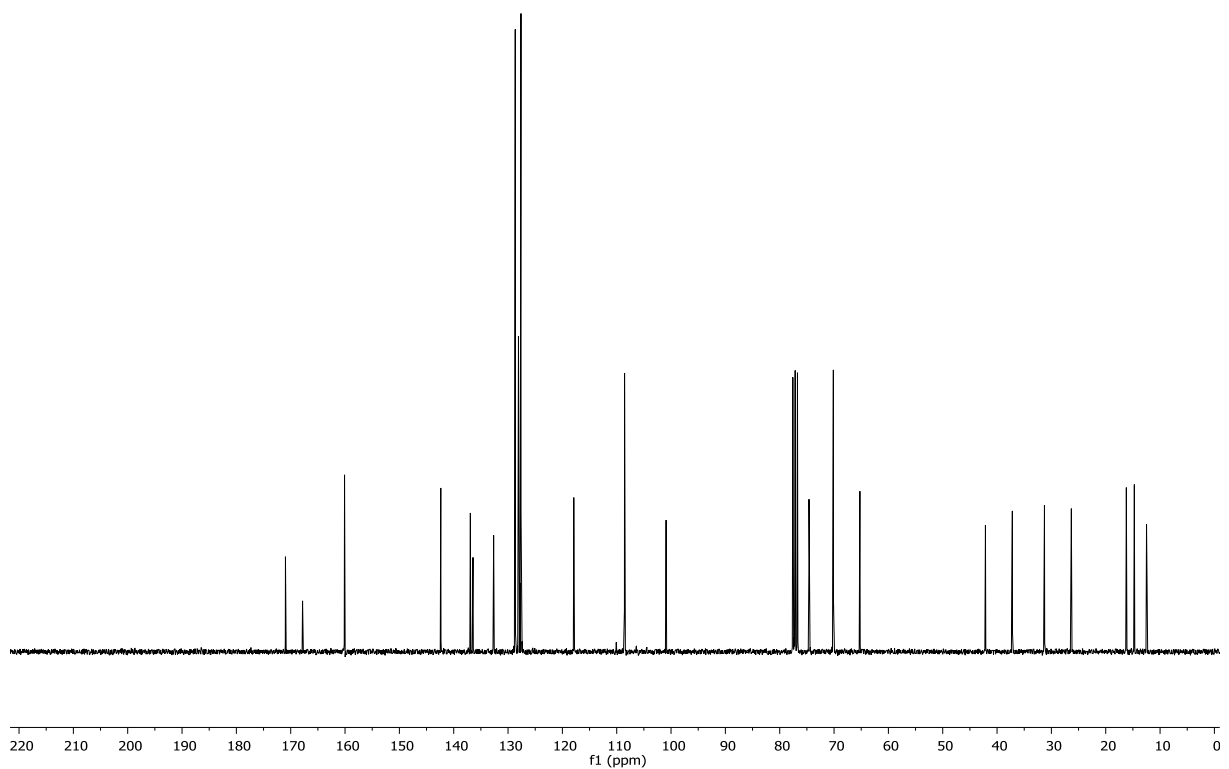


Abbildung 284: <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-281.

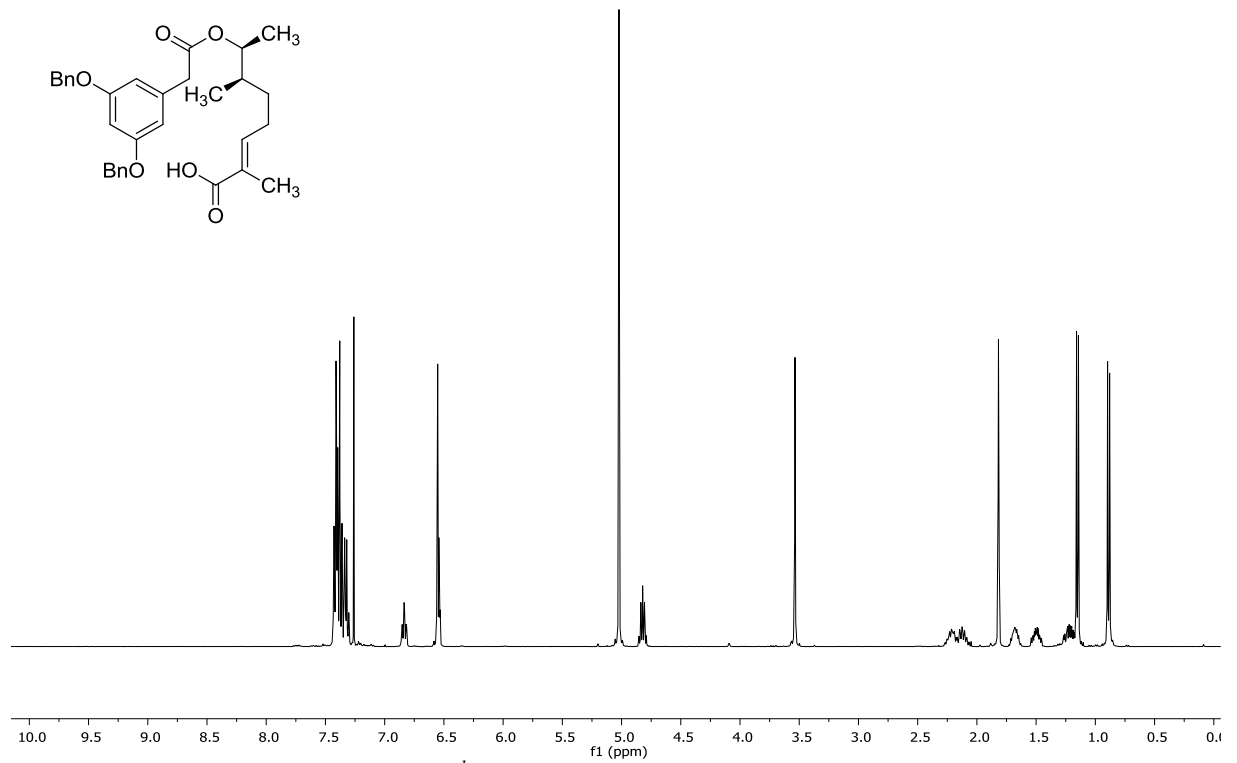


Abbildung 285: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-282.

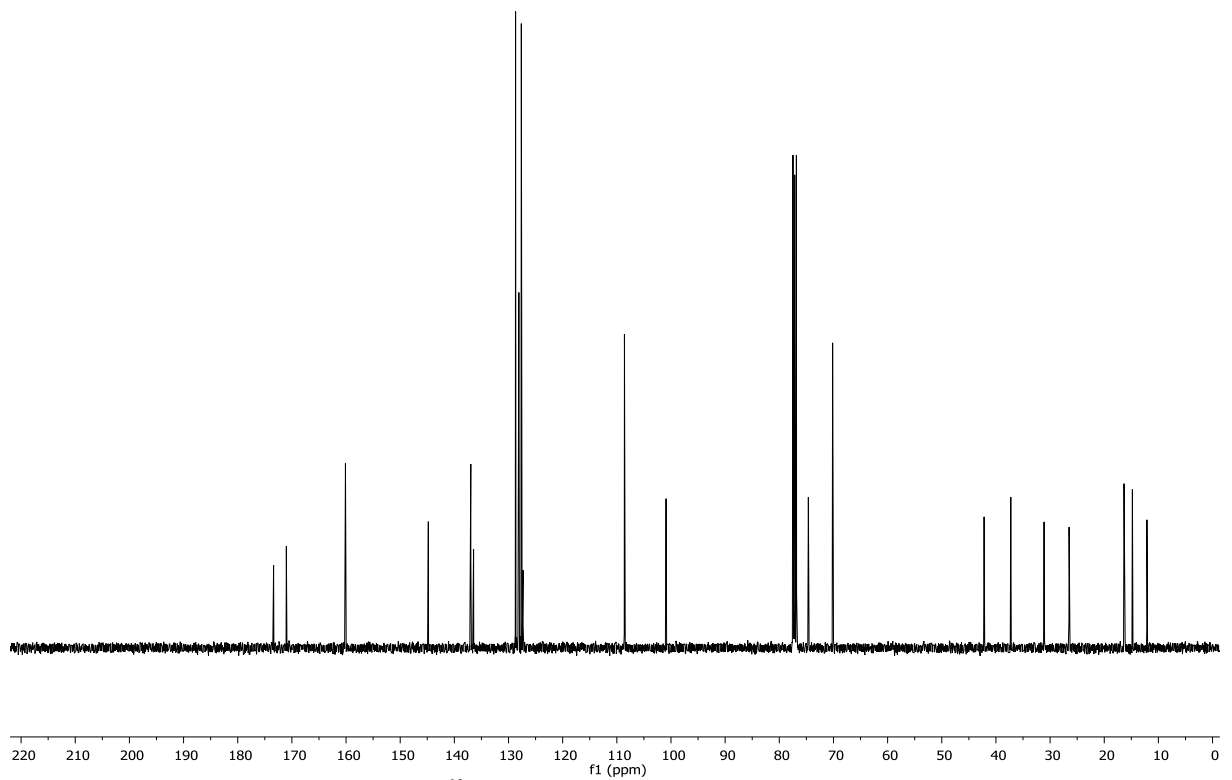


Abbildung 286: <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-282.

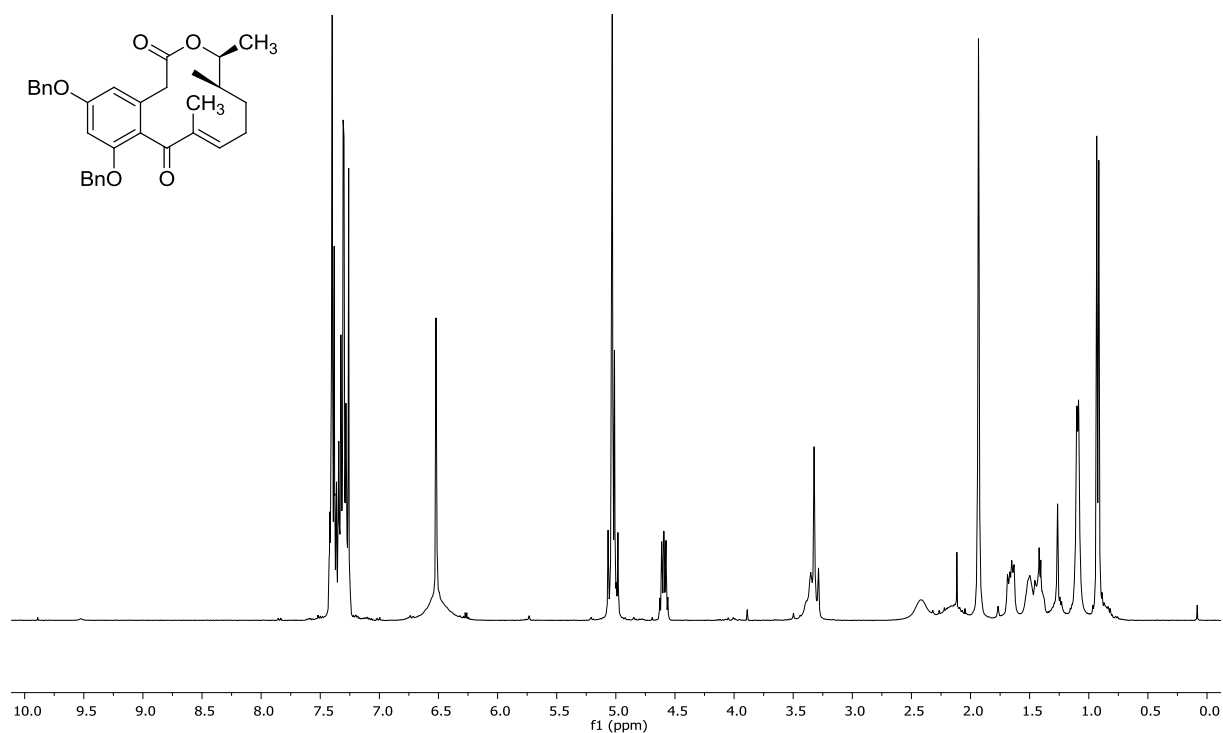


Abbildung 287: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-283.

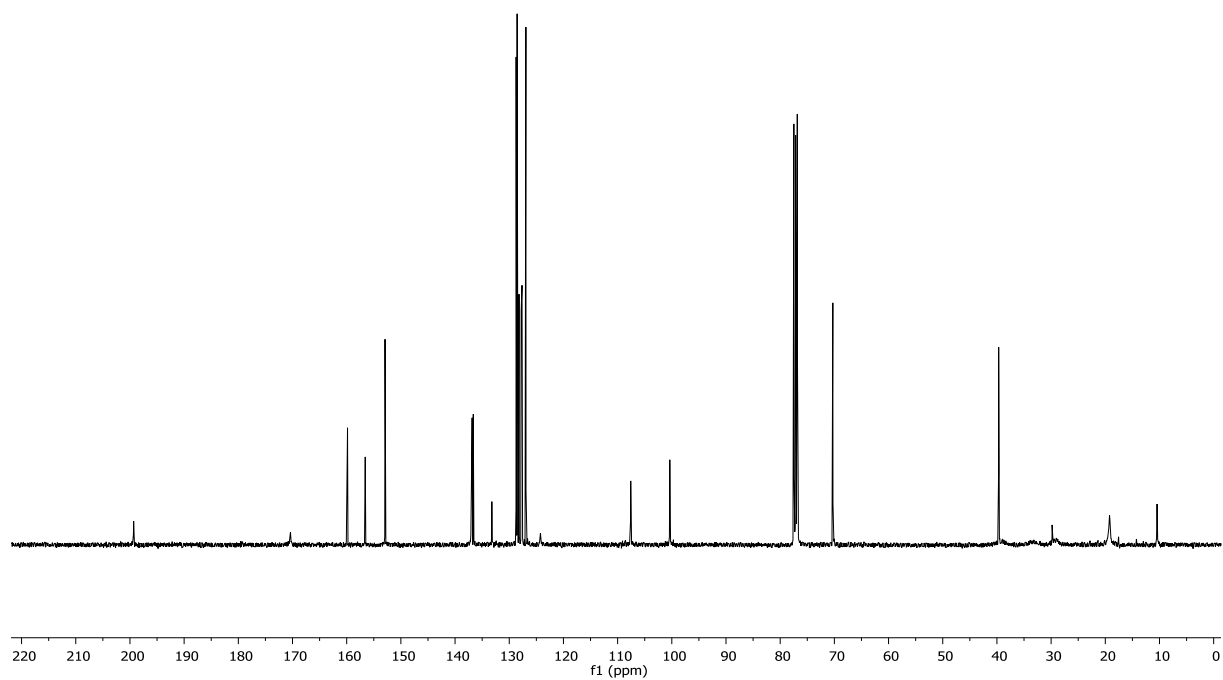


Abbildung 288: <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von (±)-283.

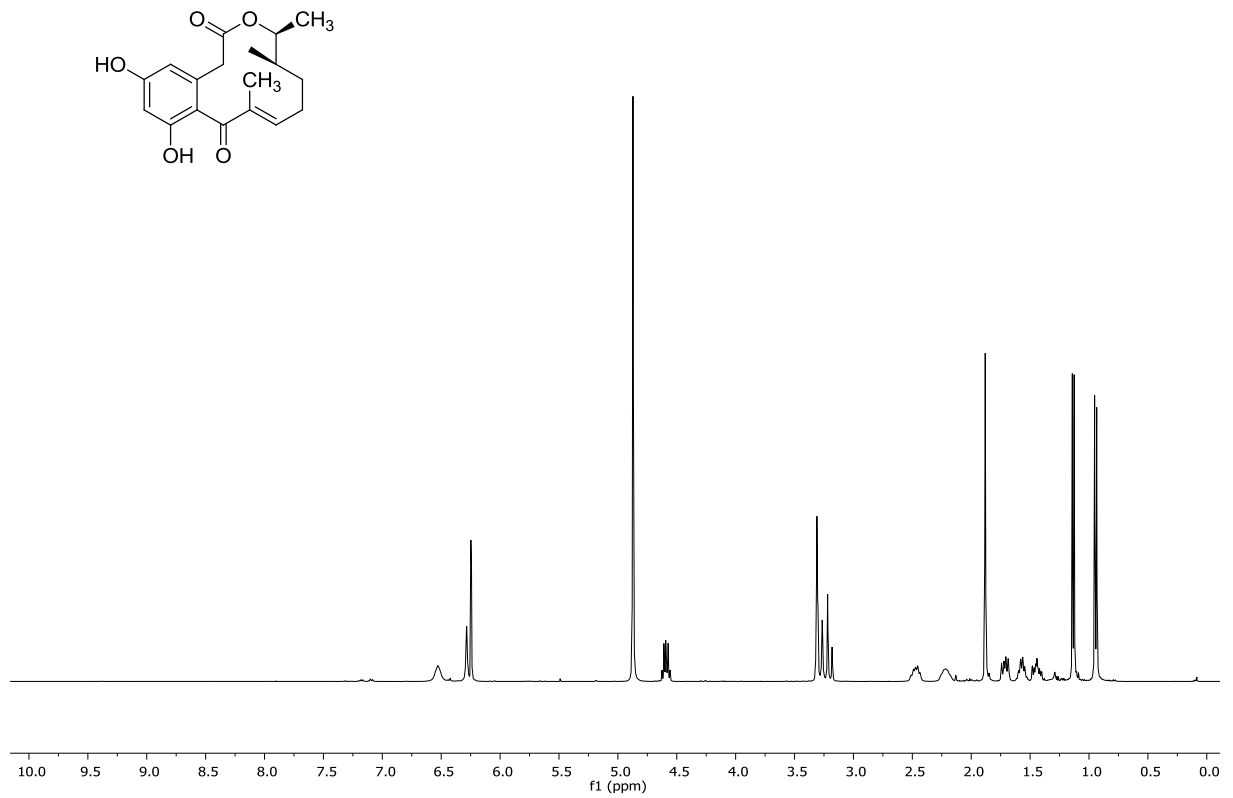


Abbildung 289: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) von 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindione ((±)-3).

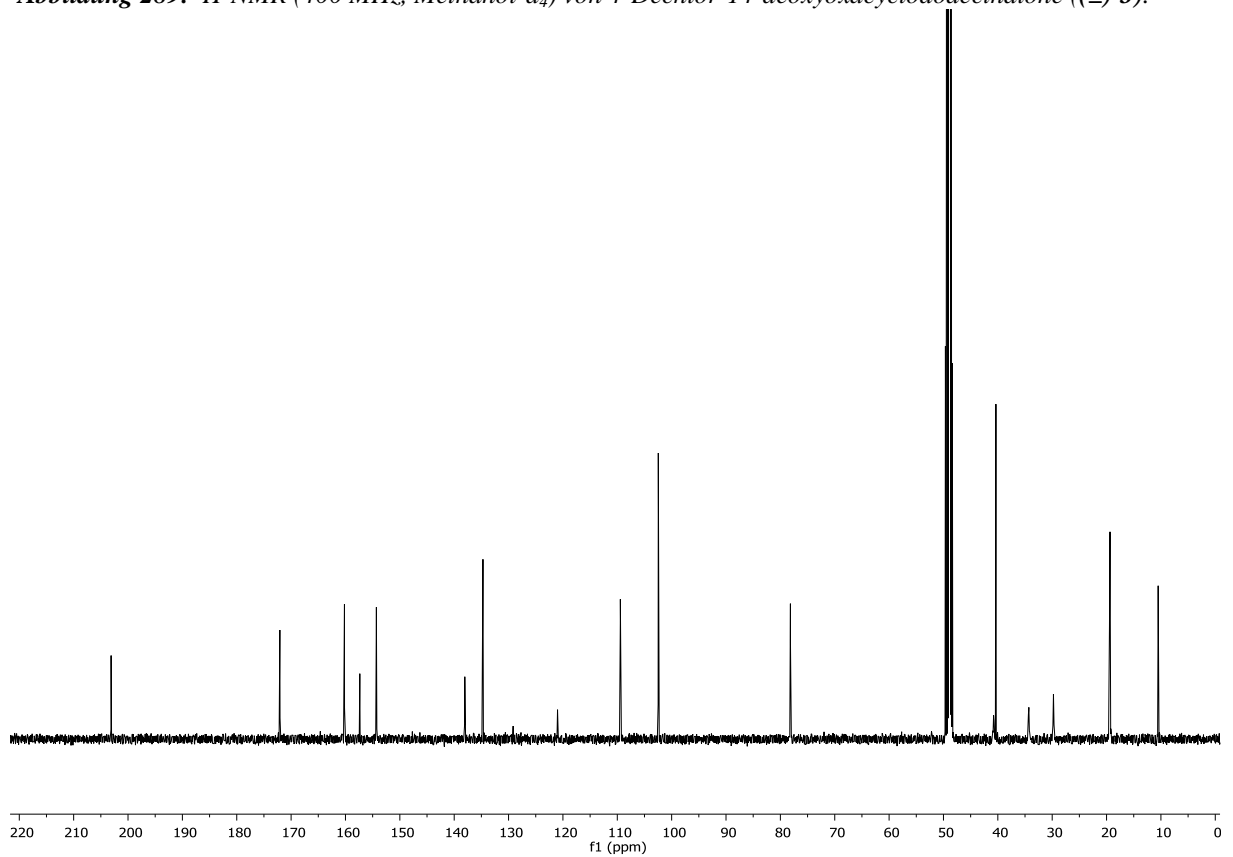


Abbildung 290: <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) von 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindione ((±)-3).

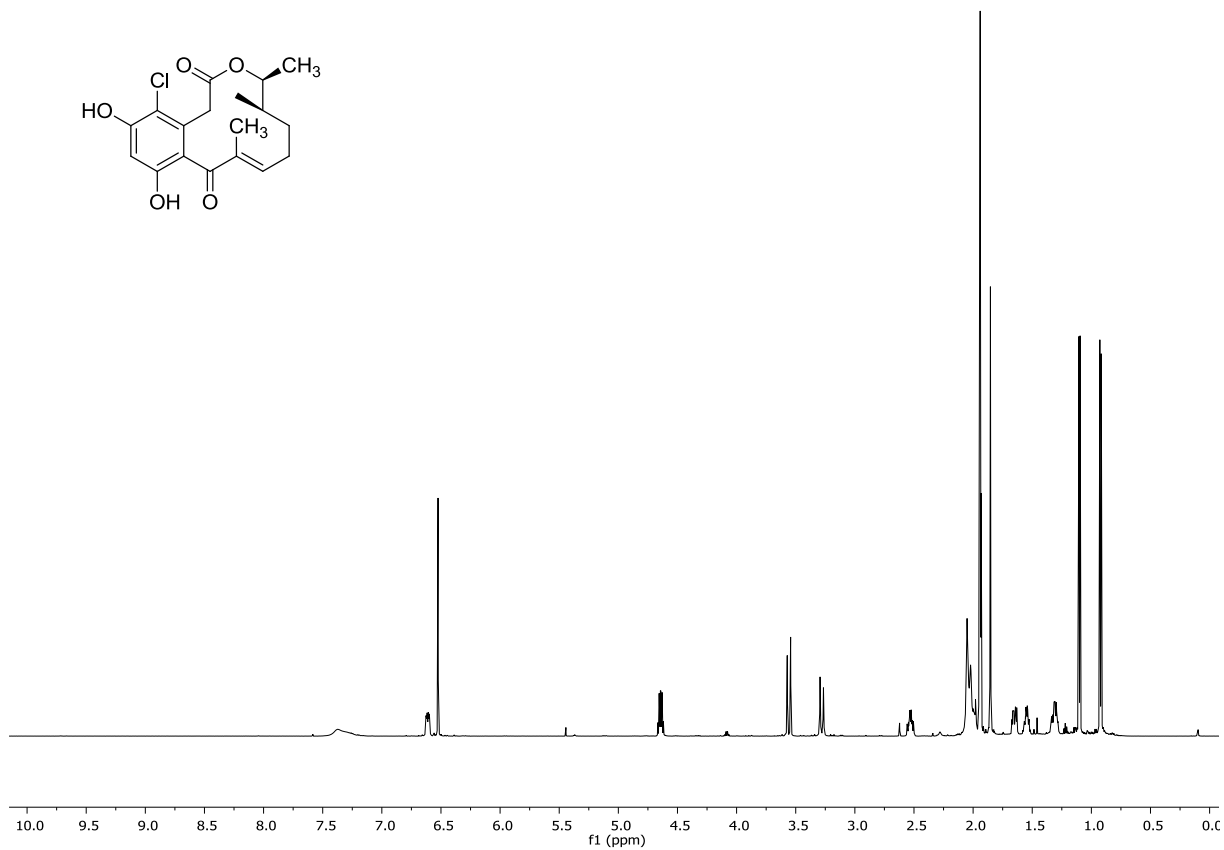


Abbildung 291: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, Acetonitril-d<sub>3</sub>, 333K) von 14-Deoxyoxacyclododecindione ((±)-4).

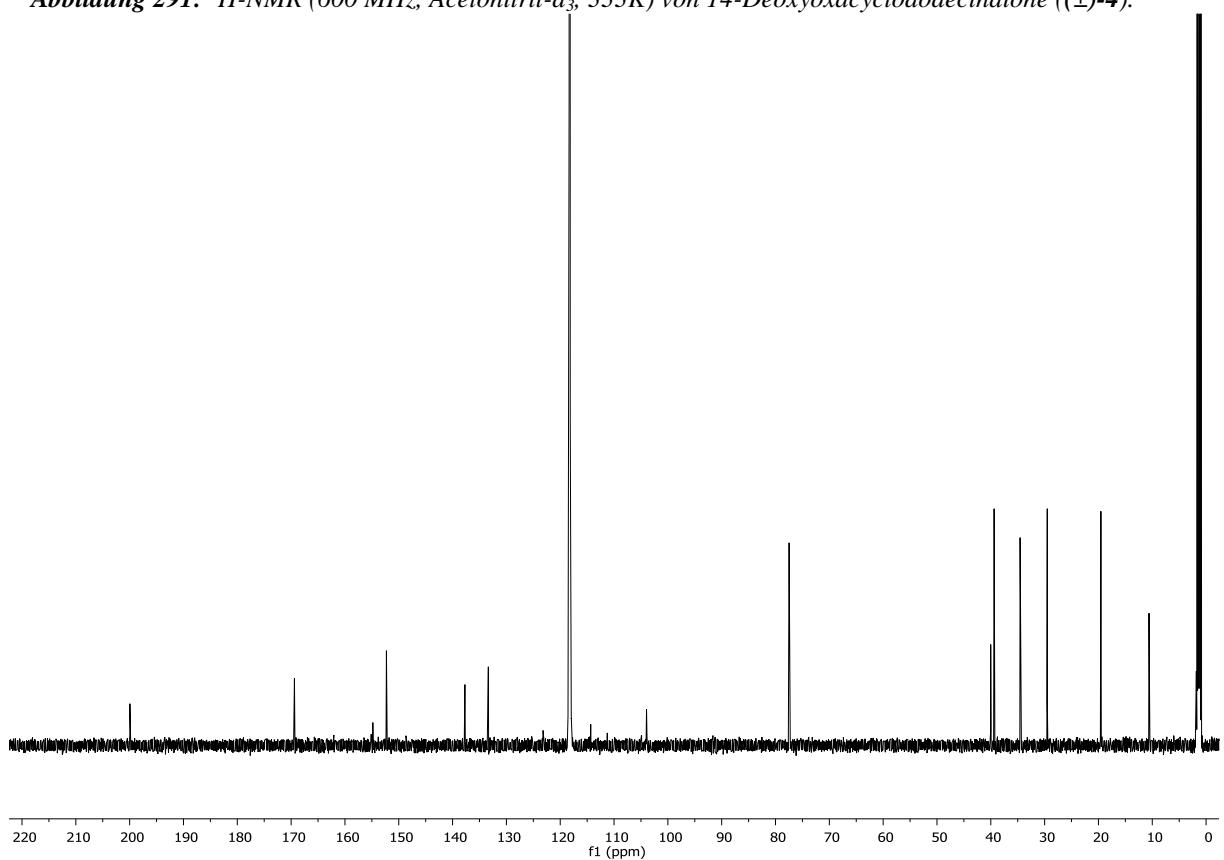


Abbildung 292: <sup>13</sup>C-NMR (150.9 MHz, Acetonitril-d<sub>3</sub>) von 14-Deoxyoxacyclododecindione ((±)-4).

## 9. Kristallstrukturanalysen

Daten der Kristallstruktur-Untersuchung von  
(10*R*\*,14*R*\*,15*S*\*)-5,7-Di-*O*-Benzyl-10,14-dimethylcurvularin ((±)-**97**), Diastereomer A

Summenformel	C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub>		
Molgewicht	500.63 g mol <sup>-1</sup>		
Raumgruppe	P -1 (triklin) (Racemat)		
Absorption	μ = 0.08 mm <sup>-1</sup>		
Kristallgröße	0.3 x 0.7 x 0.7 mm <sup>3</sup> farbloser Block		
Gitterkonstanten	a = 8.9260(6) Å	α = 114.532(5)°	
(berechnet aus	b = 12.7484(9) Å	β = 93.040(6)°	
22311 Reflexen mit	c = 13.2165(9) Å	γ = 95.614(5)°	
2.9° < θ < 28.3°)	V = 1354.3(2) Å <sup>3</sup>	z = 2	F(000) = 536
Temperatur	-80°C		
Dichte	d <sub>rön</sub> = 1.228 g cm <sup>-3</sup>		

### Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Mo-K <sub>α</sub> Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω scans
Scan – Breite	1°
Meßbereich	2° ≤ θ ≤ 28° -11 ≤ h ≤ 11 -16 ≤ k ≤ 16 -17 ≤ l ≤ 17
Reflexzahl:	
gemessen	15138
unabhängige	6523 (R <sub>int</sub> = 0.0385)
beobachtete	4940 ( F /σ(F) > 4.0)

### Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 375 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: w = 1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> ) + (0.0547*P) <sup>2</sup> + 0.25*P] wobei P = (Max(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> , 0) + 2*F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR <sub>2</sub> = 0.1167 (R <sub>1</sub> = 0.0442 für beobachtete Reflexe, 0.062 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.029
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.31, -0.21 e Å <sup>-3</sup>
Bemerkung	Atome C11 – C14 und C35 sind fehlgeordnet im
Verhältnis	0.918/0.082(3) Stereozentrum am C14 entsprechend

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	0.6477(2)	0.5041(1)	0.8852(1)	0.0373(5)
C2	0.4776(2)	0.4833(1)	0.8632(1)	0.0332(5)
C3	0.4287(1)	0.4643(1)	0.7442(1)	0.0270(4)
C4	0.4507(1)	0.3586(1)	0.6589(1)	0.0276(4)
C5	0.4113(1)	0.3358(1)	0.5484(1)	0.0256(4)
O6	0.2792(2)	0.6702(1)	0.8877(1)	0.0543(5)
C6	0.3461(1)	0.4172(1)	0.5213(1)	0.0282(4)
C7	0.3245(1)	0.5216(1)	0.6064(1)	0.0278(4)
C8	0.3690(1)	0.5490(1)	0.7194(1)	0.0269(4)
C9	0.3482(2)	0.6653(1)	0.8095(1)	0.0320(5)
C10	0.4227(2)	0.7760(1)	0.8056(1)	0.0344(5)
C11	0.5810(2)	0.8108(1)	0.8723(1)	0.0370(6)
C12	0.7059(2)	0.7440(2)	0.8117(1)	0.0386(6)
C13	0.8601(2)	0.7854(2)	0.8815(1)	0.0532(7)
C14	0.8773(2)	0.7784(2)	0.9949(2)	0.0430(7)
C11A	0.594(3)	0.780(2)	0.789(2)	0.059(9)
C12A	0.688(3)	0.799(2)	0.884(3)	0.06(1)
C14A	0.938(3)	0.761(2)	0.960(2)	0.047(9)
C15	0.8583(2)	0.6524(2)	0.9809(1)	0.0470(6)
O16	0.6954(1)	0.61496(9)	0.95415(8)	0.0373(4)
O17	0.7294(1)	0.4313(1)	0.8452(1)	0.0634(5)
O18	0.4319(1)	0.23570(8)	0.45943(7)	0.0305(3)
C19	0.4945(2)	0.1506(1)	0.4874(1)	0.0335(5)
C20	0.5127(2)	0.0467(1)	0.3822(1)	0.0303(5)
C21	0.6558(2)	0.0165(1)	0.3595(1)	0.0352(5)
C22	0.6755(2)	-0.0833(1)	0.2666(1)	0.0419(6)
C23	0.5524(2)	-0.1527(1)	0.1955(1)	0.0408(5)
C24	0.4099(2)	-0.1234(2)	0.2170(2)	0.0549(7)
C25	0.3899(2)	-0.0243(2)	0.3101(1)	0.0511(6)
O26	0.2542(1)	0.60423(8)	0.58909(8)	0.0396(4)
C27	0.1901(2)	0.5791(1)	0.4793(1)	0.0303(4)
C28	0.1028(1)	0.6770(1)	0.4872(1)	0.0298(4)
C29	0.0880(2)	0.7062(1)	0.3973(1)	0.0432(6)
C30	0.0052(2)	0.7954(2)	0.4038(2)	0.0527(7)
C31	-0.0621(2)	0.8551(1)	0.4984(2)	0.0463(6)
C32	-0.0471(2)	0.8269(1)	0.5881(1)	0.0417(6)
C33	0.0350(2)	0.7382(1)	0.5828(1)	0.0345(5)
C34	0.3276(2)	0.8740(1)	0.8584(2)	0.0518(7)
C35	1.0313(2)	0.8427(2)	1.0582(2)	0.0625(9)
C35A	0.921(3)	0.861(2)	1.067(2)	0.06(1)
C36	0.9054(2)	0.6341(2)	1.0838(2)	0.0624(8)

## anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C1	0.0507(8)	0.0344(7)	0.0228(6)	0.0162(6)	-0.0008(5)	0.0065(5)
C2	0.0480(7)	0.0297(7)	0.0229(6)	0.0098(6)	0.0051(5)	0.0108(5)
C3	0.0313(6)	0.0253(6)	0.0239(6)	0.0032(5)	0.0034(5)	0.0099(5)
C4	0.0338(6)	0.0229(6)	0.0271(6)	0.0069(5)	0.0032(5)	0.0108(5)
C5	0.0280(6)	0.0200(6)	0.0257(6)	0.0031(4)	0.0032(4)	0.0063(5)
O6	0.0825(9)	0.0379(6)	0.0497(7)	0.0241(6)	0.0370(6)	0.0187(5)
C6	0.0338(6)	0.0247(6)	0.0238(6)	0.0053(5)	-0.0001(5)	0.0081(5)
C7	0.0320(6)	0.0227(6)	0.0285(6)	0.0063(5)	-0.0003(5)	0.0104(5)
C8	0.0316(6)	0.0214(6)	0.0259(6)	0.0049(5)	0.0046(5)	0.0078(5)
C9	0.0429(7)	0.0265(6)	0.0255(6)	0.0108(5)	0.0052(5)	0.0085(5)
C10	0.0509(8)	0.0237(6)	0.0264(6)	0.0064(6)	-0.0005(5)	0.0085(5)
C11	0.0498(10)	0.0297(8)	0.0242(8)	0.0021(7)	-0.0001(6)	0.0053(6)
C12	0.0452(9)	0.0407(9)	0.0253(8)	-0.0011(7)	0.0070(6)	0.0103(7)
C13	0.0445(9)	0.063(1)	0.0452(9)	-0.0035(8)	0.0087(7)	0.0176(8)
C14	0.0319(9)	0.049(1)	0.0339(9)	0.0024(8)	0.0031(7)	0.0045(8)
C11A	0.08(1)	0.028(10)	0.06(1)	0.018(10)	0.016(9)	0.002(9)
C12A	0.062(9)	0.05(1)	0.08(2)	0.03(1)	0.033(10)	0.04(1)
C14A	0.038(10)	0.06(1)	0.04(1)	0.007(10)	0.029(8)	0.022(10)
C15	0.0406(8)	0.0528(10)	0.0355(7)	0.0114(7)	-0.0005(6)	0.0062(7)
O16	0.0427(5)	0.0344(5)	0.0283(5)	0.0096(4)	0.0025(4)	0.0059(4)
O17	0.0584(7)	0.0501(7)	0.0564(7)	0.0287(6)	-0.0085(6)	-0.0054(6)
O18	0.0412(5)	0.0228(4)	0.0258(4)	0.0116(4)	0.0029(4)	0.0070(4)
C19	0.0433(7)	0.0254(6)	0.0313(6)	0.0130(6)	0.0026(5)	0.0099(5)
C20	0.0371(7)	0.0236(6)	0.0309(6)	0.0104(5)	0.0037(5)	0.0106(5)
C21	0.0353(7)	0.0340(7)	0.0369(7)	0.0072(6)	0.0062(5)	0.0148(6)
C22	0.0453(8)	0.0419(8)	0.0435(8)	0.0200(7)	0.0160(6)	0.0186(7)
C23	0.0623(9)	0.0248(7)	0.0356(7)	0.0159(6)	0.0123(7)	0.0099(6)
C24	0.0504(9)	0.0382(9)	0.0522(10)	0.0045(7)	-0.0087(7)	-0.0023(7)
C25	0.0340(7)	0.0439(9)	0.0551(10)	0.0132(7)	-0.0023(7)	0.0001(7)
O26	0.0571(6)	0.0266(5)	0.0304(5)	0.0176(4)	-0.0085(4)	0.0062(4)
C27	0.0346(6)	0.0273(6)	0.0278(6)	0.0068(5)	-0.0015(5)	0.0103(5)
C28	0.0278(6)	0.0260(6)	0.0337(6)	0.0018(5)	-0.0043(5)	0.0119(5)
C29	0.0554(9)	0.0426(8)	0.0324(7)	0.0141(7)	-0.0020(6)	0.0157(6)
C30	0.064(1)	0.0522(10)	0.0488(9)	0.0165(8)	-0.0107(8)	0.0287(8)
C31	0.0373(7)	0.0391(8)	0.064(1)	0.0113(6)	-0.0067(7)	0.0237(8)
C32	0.0310(7)	0.0380(8)	0.0573(9)	0.0098(6)	0.0092(6)	0.0196(7)
C33	0.0322(6)	0.0342(7)	0.0414(7)	0.0061(5)	0.0058(5)	0.0195(6)
C34	0.073(1)	0.0287(8)	0.0528(9)	0.0169(8)	0.0047(8)	0.0146(7)
C35	0.036(1)	0.074(1)	0.054(1)	-0.0029(9)	-0.0023(8)	0.007(1)
C35A	0.05(1)	0.06(1)	0.06(1)	-0.01(1)	0.02(1)	0.03(1)
C36	0.061(1)	0.068(1)	0.0492(10)	0.0204(9)	-0.0119(8)	0.0146(9)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome( $\text{\AA}^2$ )

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{iso}}$
H2A	0.43469	0.55122	0.91653	0.0399
H2B	0.43827	0.41418	0.87466	0.0399
H4	0.49293	0.30196	0.67657	0.0332
H6	0.31699	0.40100	0.44555	0.0338
H10	0.43305	0.76211	0.72625	0.0413
H10A	0.38512	0.75545	0.72623	0.0413
H11A	0.61204	0.89467	0.89420	0.0444
H11B	0.57264	0.80013	0.94195	0.0444
H12A	0.71399	0.75299	0.74119	0.0464
H12B	0.67781	0.66032	0.79202	0.0464
H13A	0.88930	0.86752	0.89529	0.0638
H13B	0.93471	0.73986	0.83504	0.0638
H13C	0.87150	0.72321	0.80733	0.0638
H13D	0.91361	0.85844	0.88416	0.0638
H14	0.79652	0.81835	1.03996	0.0516
H11C	0.61087	0.70612	0.72764	0.07
H11D	0.62288	0.84339	0.76549	0.07
H12C	0.64241	0.74666	0.91539	0.07
H12D	0.68160	0.87962	0.93954	0.07
H14A	1.04693	0.75403	0.94707	0.06
H15	0.91282	0.60403	0.91707	0.0564
H15A	0.89816	0.58582	0.92145	0.0564
H19A	0.42667	0.12673	0.53312	0.0402
H19B	0.59411	0.18444	0.53181	0.0402
H21	0.74161	0.06452	0.40798	0.0422
H22	0.77428	-0.10361	0.25228	0.0502
H23	0.56590	-0.22070	0.13161	0.0490
H24	0.32452	-0.17139	0.16793	0.0658
H25	0.29067	-0.00490	0.32446	0.0613
H27A	0.12189	0.50452	0.44842	0.0364
H27B	0.27102	0.57274	0.42943	0.0364
H29	0.13431	0.66542	0.33147	0.0518
H30	-0.00486	0.81517	0.34214	0.0632
H31	-0.11880	0.91559	0.50203	0.0556
H32	-0.09325	0.86846	0.65378	0.0500
H33	0.04494	0.71923	0.64490	0.0415
H34A	0.37598	0.94481	0.85507	0.078
H34B	0.31931	0.88847	0.93656	0.078
H34C	0.22641	0.85202	0.81743	0.078
H35A	1.11208	0.80021	1.01943	0.094
H35B	1.03609	0.84790	1.13439	0.094
H35C	1.04434	0.92123	1.06117	0.094
H35D	0.93261	0.93293	1.05654	0.09
H35E	0.99842	0.86670	1.12529	0.09
H35F	0.82028	0.84971	1.09025	0.09
H36A	0.87526	0.55271	1.06927	0.094
H36B	0.85591	0.68478	1.14719	0.094
H36C	1.01549	0.65298	1.10132	0.094

Daten der Kristallstruktur-Untersuchung von  
(10*S*\*,14*R*\*,15*S*\*)-5,7-Di-*O*-Benzyl-10,14-dimethylcurvularin ((±)-**97**), Diastereomer B

Summenformel	$C_{32}H_{36}O_5$
Molgewicht	500.63 gmol <sup>-1</sup>
Raumgruppe	P -1 (triklin) (Racemat)
Absorption	$\mu = 0.08 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.1 x 0.25 x 0.7 mm <sup>3</sup> farblose Nadel
Gitterkonstanten	$a = 7.7847(7) \text{ \AA}$ $\alpha = 112.390(2)^\circ$
(berechnet aus	$b = 15.0502(13) \text{ \AA}$ $\beta = 92.611(3)^\circ$
4529 Reflexen mit	$c = 13.9587(13) \text{ \AA}$ $\gamma = 113.260(3)^\circ$
$2.6^\circ < \theta < 26.5^\circ$ )	$V = 1354.3(2) \text{ \AA}^3$ $z = 2$ $F(000) = 536$
Temperatur	-80°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.23 \text{ gcm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	Bruker APEX II
Strahlung	Mo-K $\alpha$ Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega$ scans
Scan – Breite	0.5°
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$ $-10 \leq h \leq 10$ $-19 \leq k \leq 19$ $-18 \leq l \leq 18$
Reflexzahl:	
gemessen	21846
unabhängige	6395 ( $R_{\text{int}} = 0.0370$ )
beobachtete	4274 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 375 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0697 * P)^2 + 0.30 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2) / 3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.1498$ ( $R1 = 0.0510$ für beobachtete Reflexe, 0.0847 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 1.029$
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.32, -0.28 e $\text{\AA}^{-3}$
Bemerkung	Atome C12 – C14 und C36 sind fehlgeordnet im
Verhältnis	0.876/0.124(3) Stereozentrum am C14 entsprechend

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	0.5177(2)	0.0827(1)	0.4181(1)	0.0343(7)
C2	0.4895(3)	0.1741(1)	0.4974(2)	0.0416(8)
C3	0.6170(2)	0.2899(1)	0.5197(1)	0.0337(7)
C4	0.7465(2)	0.3560(1)	0.6189(1)	0.0351(8)
C5	0.8525(2)	0.4649(1)	0.6491(1)	0.0358(8)
C6	0.8314(2)	0.5106(1)	0.5825(1)	0.0362(8)
C7	0.7073(2)	0.4455(1)	0.4831(1)	0.0350(8)
C8	0.6008(2)	0.3335(1)	0.4484(1)	0.0343(7)
C9	0.4646(3)	0.2660(2)	0.3405(2)	0.0444(9)
C10	0.5381(3)	0.2690(2)	0.2420(1)	0.0443(9)
C11	0.6561(3)	0.2048(2)	0.2144(2)	0.050(1)
C12	0.5448(3)	0.0848(2)	0.1695(2)	0.0413(10)
C13	0.6725(3)	0.0277(2)	0.1463(2)	0.045(1)
C14	0.8222(4)	0.0497(2)	0.2378(2)	0.039(1)
C12A	0.793(2)	0.209(1)	0.254(2)	0.07(1)
C13A	0.848(2)	0.126(2)	0.224(2)	0.06(1)
C14A	0.726(3)	0.021(1)	0.237(2)	0.049(10)
C15	0.7392(3)	0.0261(1)	0.3290(2)	0.0392(8)
O16	0.6878(2)	0.11264(9)	0.3917(1)	0.0380(5)
O17	0.3976(2)	-0.0093(1)	0.3851(1)	0.0564(7)
O18	0.9816(2)	0.5368(1)	0.74433(9)	0.0479(6)
C19	0.9844(3)	0.5043(1)	0.8283(1)	0.0401(8)
C20	1.0742(2)	0.6059(1)	0.9312(1)	0.0350(8)
C21	1.2183(3)	0.6232(2)	1.0074(2)	0.0438(9)
C22	1.2945(3)	0.7156(2)	1.1027(2)	0.054(1)
C23	1.2298(3)	0.7918(2)	1.1219(2)	0.0568(10)
C24	1.0883(3)	0.7761(2)	1.0459(2)	0.058(1)
C25	1.0096(3)	0.6834(2)	0.9513(2)	0.0475(10)
O26	0.6717(2)	0.4849(1)	0.4149(1)	0.0456(6)
C27	0.7770(3)	0.5972(1)	0.4442(1)	0.0391(8)
C28	0.7414(3)	0.6161(2)	0.3479(1)	0.0403(9)
C29	0.8738(3)	0.7097(2)	0.3448(2)	0.049(1)
C30	0.8496(4)	0.7292(2)	0.2567(2)	0.060(1)
C31	0.6951(4)	0.6559(2)	0.1713(2)	0.062(1)
C32	0.5622(3)	0.5639(2)	0.1744(2)	0.056(1)
C33	0.5844(3)	0.5440(2)	0.2626(2)	0.047(1)
O34	0.2992(2)	0.2064(2)	0.3334(1)	0.0785(9)
C35	0.3754(4)	0.2332(2)	0.1503(2)	0.074(1)
C36	0.9264(4)	-0.0193(2)	0.1908(2)	0.055(1)
C36A	0.787(3)	-0.070(2)	0.163(1)	0.07(1)
C37	0.8781(4)	0.0261(2)	0.4068(2)	0.062(1)

## anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C1	0.0354(9)	0.0298(9)	0.0294(8)	0.0112(7)	0.0040(7)	0.0087(7)
C2	0.0418(10)	0.0318(9)	0.044(1)	0.0140(8)	0.0160(8)	0.0110(8)
C3	0.0343(9)	0.0313(8)	0.0367(9)	0.0183(7)	0.0157(7)	0.0113(7)
C4	0.0410(9)	0.0349(9)	0.0341(9)	0.0206(8)	0.0129(7)	0.0152(7)
C5	0.0382(9)	0.0368(9)	0.0294(8)	0.0166(8)	0.0091(7)	0.0113(7)
C6	0.0426(10)	0.0301(9)	0.0335(9)	0.0158(8)	0.0105(7)	0.0117(7)
C7	0.0389(9)	0.0381(9)	0.0338(9)	0.0223(8)	0.0115(7)	0.0156(8)
C8	0.0315(8)	0.0352(9)	0.0318(8)	0.0161(7)	0.0081(7)	0.0088(7)
C9	0.038(1)	0.041(1)	0.043(1)	0.0169(9)	0.0039(8)	0.0085(9)
C10	0.057(1)	0.0403(10)	0.0337(9)	0.0237(9)	0.0023(8)	0.0129(8)
C11	0.070(1)	0.045(1)	0.043(1)	0.031(1)	0.0229(10)	0.0217(9)
C12	0.047(1)	0.037(1)	0.0299(10)	0.0145(10)	0.0014(9)	0.0093(9)
C13	0.056(1)	0.033(1)	0.037(1)	0.018(1)	0.0133(10)	0.0093(9)
C14	0.042(1)	0.027(1)	0.043(1)	0.016(1)	0.016(1)	0.010(1)
C12A	0.018(7)	0.06(1)	0.13(2)	0.004(7)	-0.012(9)	0.06(1)
C13A	0.028(8)	0.09(1)	0.09(1)	0.022(9)	0.007(8)	0.07(1)
C14A	0.04(1)	0.030(9)	0.08(1)	0.016(9)	0.03(1)	0.030(9)
C15	0.0415(10)	0.0254(8)	0.046(1)	0.0165(8)	0.0105(8)	0.0086(8)
O16	0.0354(6)	0.0258(6)	0.0450(7)	0.0136(5)	0.0104(5)	0.0078(5)
O17	0.0500(8)	0.0323(7)	0.0589(9)	0.0057(6)	0.0191(7)	0.0050(6)
O18	0.0577(8)	0.0384(7)	0.0305(6)	0.0070(6)	0.0000(6)	0.0147(6)
C19	0.053(1)	0.0372(9)	0.0310(9)	0.0220(9)	0.0073(8)	0.0139(8)
C20	0.0401(9)	0.0333(9)	0.0326(8)	0.0171(7)	0.0108(7)	0.0143(7)
C21	0.050(1)	0.042(1)	0.0403(10)	0.0226(9)	0.0057(8)	0.0168(9)
C22	0.050(1)	0.053(1)	0.040(1)	0.014(1)	-0.0014(9)	0.0127(10)
C23	0.056(1)	0.040(1)	0.044(1)	0.0081(10)	0.0130(10)	0.0026(9)
C24	0.070(1)	0.043(1)	0.062(1)	0.035(1)	0.025(1)	0.013(1)
C25	0.051(1)	0.048(1)	0.047(1)	0.0308(10)	0.0097(9)	0.0153(9)
O26	0.0601(8)	0.0364(7)	0.0388(7)	0.0214(6)	0.0017(6)	0.0162(6)
C27	0.048(1)	0.0361(9)	0.0385(9)	0.0251(8)	0.0156(8)	0.0144(8)
C28	0.053(1)	0.043(1)	0.0436(10)	0.0354(9)	0.0214(9)	0.0211(9)
C29	0.067(1)	0.039(1)	0.052(1)	0.033(1)	0.021(1)	0.0200(9)
C30	0.089(2)	0.053(1)	0.071(1)	0.047(1)	0.039(1)	0.040(1)
C31	0.088(2)	0.078(2)	0.064(1)	0.060(1)	0.035(1)	0.049(1)
C32	0.063(1)	0.072(1)	0.055(1)	0.044(1)	0.017(1)	0.034(1)
C33	0.049(1)	0.057(1)	0.053(1)	0.0330(10)	0.0181(9)	0.032(1)
O34	0.0434(9)	0.085(1)	0.0552(9)	0.0048(8)	0.0040(7)	0.0054(9)
C35	0.092(2)	0.065(2)	0.055(1)	0.038(1)	-0.018(1)	0.017(1)
C36	0.062(2)	0.041(1)	0.064(2)	0.029(1)	0.029(1)	0.017(1)
C36A	0.07(1)	0.06(1)	0.041(10)	0.02(1)	0.006(9)	0.015(9)
C37	0.079(2)	0.063(1)	0.053(1)	0.050(1)	0.009(1)	0.017(1)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome( $\text{\AA}^2$ )

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{iso}}$
H2A	0.50005	0.16973	0.56628	0.0499
H2B	0.35528	0.15978	0.47444	0.0499
H4	0.76186	0.32614	0.66568	0.0422
H6	0.90145	0.58581	0.60489	0.0435
H10	0.62798	0.34558	0.26102	0.053
H11A	0.72848	0.22214	0.16227	0.060
H11B	0.75146	0.22998	0.27976	0.060
H11C	0.55939	0.13075	0.19661	0.060
H11D	0.68220	0.20388	0.14533	0.060
H12A	0.45150	0.05829	0.10285	0.050
H12B	0.47118	0.06634	0.22078	0.050
H13A	0.74131	0.04540	0.09324	0.054
H13B	0.58722	-0.05051	0.11170	0.054
H14	0.91811	0.12707	0.26844	0.047
H12C	0.78994	0.23018	0.33045	0.08
H12D	0.90120	0.27093	0.25188	0.08
H13C	0.98090	0.15675	0.26487	0.08
H13D	0.85189	0.10398	0.14817	0.08
H14A	0.58824	-0.00386	0.20648	0.06
H15	0.62154	-0.04452	0.29811	0.0470
H15A	0.62030	-0.03921	0.31812	0.0470
H19A	1.06106	0.46372	0.81890	0.0481
H19B	0.85220	0.45796	0.82844	0.0481
H21	1.26563	0.57138	0.99443	0.053
H22	1.39226	0.72606	1.15497	0.065
H23	1.28220	0.85501	1.18730	0.068
H24	1.04430	0.82924	1.05846	0.070
H25	0.91057	0.67276	0.89979	0.057
H27A	0.91589	0.62100	0.46824	0.0469
H27B	0.73386	0.63863	0.50330	0.0469
H29	0.98095	0.76022	0.40314	0.059
H30	0.93968	0.79318	0.25527	0.073
H31	0.68022	0.66871	0.11051	0.074
H32	0.45496	0.51386	0.11604	0.067
H33	0.49181	0.48085	0.26433	0.056
H35A	0.30619	0.27685	0.17374	0.111
H35B	0.28669	0.15745	0.12761	0.111
H35C	0.42858	0.24227	0.09047	0.111
H36A	0.96734	-0.01005	0.12849	0.082
H36B	0.83904	-0.09506	0.16944	0.082
H36C	1.03921	0.00303	0.24449	0.082
H36D	0.92216	-0.04850	0.19096	0.10
H36E	0.76990	-0.07716	0.08990	0.10
H36F	0.70609	-0.13884	0.16320	0.10
H37A	0.82641	0.02641	0.46958	0.092
H37B	1.00101	0.09024	0.42841	0.092
H37C	0.89787	-0.03828	0.37335	0.092

## 10. Danksagung

Mein erster und ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Till Opatz für die Bereitstellung des sehr interessanten und anspruchsvollen Themas, das entgegengebrachte Vertrauen und die Forschungsfreiheit zum Gestalten dieser Arbeit sowie für hilfreiche Diskussionen und Anregungen.

Ich danke der NMR-Abteilung um Dr. [REDACTED] und [REDACTED] für die Durchführung zahlreicher NMR-Experimente, sowie Herrn Dr. [REDACTED] und Mitarbeitern für die Aufnahme von HRMS-Spektren. Weiterhin danke ich Herrn Dr. [REDACTED] für das Messen der Kristallstrukturanalysen sowie der Abteilung für Elementaranalysen für das Durchführen vieler Messungen.

Bei PD [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED] an der TU Kaiserslautern bedanke ich mich für die Durchführung der biologischen Evaluierung in den Zelltests und bei Juniorprofessorin [REDACTED] sowie [REDACTED] an der Universitätsmedizin Mainz bedanke ich mich für die Durchführung der *in vivo*-Studien.

Ein großer Dank geht an Dr. [REDACTED] für seine große Hilfsbereitschaft bei der Interpretation von NMR-Spektren, hilfreiche Diskussionen und zahlreiche Gespräche.

[REDACTED] danke ich für seine geduldige und sorgfältige, synthetische Unterstützung. Ebenso danke ich [REDACTED] und [REDACTED], die mich während ihres forschungsorientierten Praktikums unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei den Mitgliedern des Arbeitskreises Opatz, vor allem bei meinen Laborkollegen für die angenehme, produktive und lustige Arbeitsatmosphäre.

Ein besonders großer Dank geht an [REDACTED] und [REDACTED] für die sehr gründliche Durchsicht dieser Arbeit.

Mein abschließender besonderer Dank richtet sich an meine Mutter und meine Brüder [REDACTED] und [REDACTED] sowie meine Freundin [REDACTED], die mir immer helfend zur Seite standen und jederzeit ein offenes Ohr für mich hatten.

